

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE, VOLUME 16, NUMMER 1, JANUARI 2006

1

# DERMATOLOGIE & VENEREOLOGIE

309<sup>DE</sup> WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE  
GRANDCAFÉ ENGELS, ROTTERDAM, 10 FEBRUARI 2006

7<sup>DE</sup> WETENSCHAPPELIJKE JAARVERGADERING

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR EXPERIMENTELE DERMATOLOGIE  
CONGRESHOTEL "DE WERELT", LUNTEREN, 26 EN 27 JANUARI 2006

Gastredacteurs:

Dr. H.B. Thio, Mevr. A.M. van Rengen, Dr. M.B.M. Teunissen

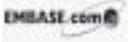


Officieel orgaan van de Nederlandse Vereniging  
voor Dermatologie en Venereologie

cover II

adv Leo fc

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



Het NTDV is vanaf 1 januari 2004 geïndexeerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

**HOOFDREDACTIE**

Dr. P.G.M. van der Valk, hoofdredacteur  
Dr. A.C. de Groot

**REDACTIE**

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

**REDACTIE RUBRIEKEN EN NASCHOLING**

Dr. R.L. van Leeuwen, Referaten  
Dr. M.C.G. van Praag, namens de SNNDV  
Dr. F. Vermander, namens de SNNDV  
Dr. J.V. Smit, Onderzoek van Eigen Bodem  
Dr. E.M. van der Snoek, Onderzoek van Eigen Bodem  
Dr. T.J. Stooft, Referaten  
Dr. J. Toonstra, Leerzame Ziektegeschiedenissen

**REDACTIEADRES**

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud  
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, Tel.: 024-3613724  
Fax: 024-3541184, E-mail: redactiesecretariaat@derma.umcn.nl

**INZENDING VAN KOPIJ**

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



[www.elseviergezondheidszorg.nl](http://www.elseviergezondheidszorg.nl)

Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is een uitgave van Elsevier Gezondheidszorg, onderdeel van Reed Business Information bv. Postbus 1110, 3600 BC MAARSSEN  
Uitgever: M. Blanc  
Coördinatie: R. Zanderink, telefoon 0346-577289, telefax 0346-577925, e-mail: Rene.Zanderink@reedbusiness.nl  
Coverontwerp: Mariël Lam

**ABONNEMENTEN**

Aanmelding, opzegging en adreswijziging van abonnementen: Reed Business Information bv, Klantenservice, Postbus 4, 7000 BA Doetinchem, tel. 0314-358358, e-mail: klantenservice@reedbusiness.nl. € 132,- per jaar voor specialisten. € 64,- per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 163,- per jaar voor instellingen. Losse nummers € 13,25. Prijzen incl. BTW.

**ADVERTENTIE-EXPLOITATIE**

Commercieel Manager: Jan Hendrik Fleury, e-mail: janhendrik.fleury@reedbusiness.nl  
Senior Accountmanager: Carlo Nieuwlands, e-mail: carlo.nieuwlands@reedbusiness.nl  
Telefoon: 0346-577250

**COPYRIGHT**

© 2006 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het tijdschrift verschijnt 10x per jaar.

**AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID**

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

**ALGEMENE VOORWAARDEN**

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Reed Business Information bv zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponceerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

**WET BESCHERMING PERSOONSgegevens**

Uw opgegeven gegevens kunnen worden gebruikt voor het toezenden van informatie en/of speciale aanbiedingen door Reed Business Information bv en speciaal geselecteerde bedrijven. Indien u hiertegen bezwaar heeft, stuurt u een brief naar Reed Business Information bv, t.a.v. Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

ISSN 0925-8604



**WOORD VOORAF**

**M**et heel veel plezier wil ik u, namens alle medewerkers van de afdeling Dermatologie en Venereologie van het Erasmus MC, welkom heten in Rotterdam.

Professionalisering van het beroep ‘medisch specialist’ heeft in het afgelopen decennium een versnelling gekregen. De ontwikkeling van ‘evidence-based medicine’, thans gemeengoed voor alle medisch specialisten, heeft het in het begin zo abstracte begrip ‘evidence-based’ van de ontwerptafel naar de spreekkamer van iedere dermatoloog gebracht. Evidence-based richtlijnen, die een sleutel vormen binnen het proces van evidence-based medicine moeten gezien worden in een keten van kwaliteitsbewaking, waar naast deze richtlijnen de visitaties van de praktijken, scholing, nascholing en patiëntenvoorlichting thuishoren. Het optimum wordt dus bereikt wanneer een richtlijn gevolgd wordt door scholingsactiviteiten, aanpassen van de patiëntenvoorlichting en het meten van de gevolgen voor de patiënt van dergelijke maatregelen bij de visitatie.

Binnen de nascholingsactiviteiten van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie speelt traditioneel de Wetenschappelijke Vergadering een belangrijke rol. Alleen al het feit dat voor de 309de keer een dergelijke vergadering door onze vereniging georganiseerd wordt, is het bewijs van succes van de formule. Ook deze keer zal casuïstiek gecombineerd worden met wetenschappelijke voordrachten.

De Nederlandse dermatoloog zal op 10 februari 2006 een breed spectrum van ons boeiende vak voorgeschoteld krijgen. De Rotterdammers combineren uw nascholing met een bijzondere ambiance, namelijk de voormalige bioscoop ‘Kriterion’ en een bourgondisch aandoende catering.

Namens de gehele afdeling Dermatologie en Venereologie van het Erasmus MC wens ik u graag een vruchtbare 309de Wetenschappelijke Vergadering in de wereldstad Rotterdam toe.

*Prof.dr. H.A.M. Neumann  
December 2005*




**INHOUD**


---

**4 PROGRAMMA**


---

**6 DANKBETUIGING**


---

**KINDERDERMATOLOGIE: PROF. DR. A.P. ORANJE**

- 7 Child-naevus  
*P.M.J.H. Kemperman, A. Wagner, A.P. Oranje*
- Erythrokeratoderma variabilis (niet beschreven in dit themanummer)  
*A. Nijssen, A. Wagner, A.P. Oranje*
- 9 Pityriasis rubra pilaris, het acute juveniele type  
*B.U.G.A. Meijer, A. Stouthamer, A.P. Oranje*
- Maligne tumor, geduid als hemangioom (niet beschreven in dit themanummer)  
*Y.J. Assen, R. Pieters, A.P. Oranje*
- 

**WETENSCHAPPELIJKE VOORDRACHTEN: PROF. DR. E.P. PRENS**

- 11 De effecten van pulsed-dye laser (PDL) in vergelijking met UVB-TL01-behandeling in gelokaliseerde chronische plaque psoriasis  
*E. Racz, J. de Leeuw, R. van Lingen, A. van Tuyl van Serooskerken, H. Both, E.P. Prens, L. van der Fits*
- 13 Het optimaliseren van 5-ALA-PDT  
*H.C. de Vijlder, E.R.M. de Haas, D.J. Robinson, H.A.M. Neumann*
- 15 De dynamische stiffness index van therapeutische elastische kousen  
*C.P.M. van der Wegen-Franken, H.A.M. Neumann*
- 

**VENEREOLOGIE EN ANOGENITALE DERMATOSEN: DR. W.I. VAN DER MEIJDEN**

- 18 Peniskralen: de mythe van het genot  
*E.M. van der Snoek, W.I. van der Meijden*
- 20 Urethrale gonorrhoe met fistelvorming  
*H. Both, T.C. Leertouwer, W.I. van der Meijden*
- 

**ONCOLOGIE: MEVR. MR. E.R.M. DE HAAS**

- 22 Primair cutaan follikelcentrumcellymfoom  
*S. Fallab-Arani, E.R.M. de Haas, K.H. Lam, Y. Sandberg, F. Heule*
- 25 Leiomyosarcoom  
*R.W. Roest, K. Munte*
- 27 Een overzicht van 4 jaar Mohs' micrografische chirurgie in het Erasmus MC  
*A. Nijssen, B.U.G.A. Meijer, K. Munte, R.E. Brandsen, H.A.M. Neumann*
-

 INHOUD

---

**ALGEMENE DERMATOLOGIE: DR. H.B. THIO**

- 29 **Acne fulminans**  
*S.I. Langendoen, E.R.M. de Haas, H.A.M. Neumann*
- 31 **Een Zuid-Afrikaans ulcus**  
*M.P.E. Raes, M.C.G. van Praag*
- 33 **Behandeling van cutane laesies van het blue rubber bleb naevus syndroom met de Neodymium: YAG-laser**  
*S. Sniijders, A.P. Oranje, J. de Leeuw*
- 35 **Syndroom van Marshall, gelokaliseerde, verworven cutis laxa**  
*T.D. Wentel, H.A.M. Neumann*
- 37 **Dissecting cellulitis**  
*F. van Dijk, A.P. Oranje*
- 39 **Indolente systemische mastocytose**  
*O. Wolff, P.L.A. van Daele, H.B. Thio*
- 41 **Multicentrische reticulohistiocytose**  
*M. 't Hoen, J.A.M. van de Laar, H.B. Thio*
- **Een patiënte met een vasculaire malformatie en pijn in de benen (niet beschreven in dit themanummer)**  
*S. Konijn-den Hengst, H.A.M. Neumann*

---

**FLEBOLOGIE: DRS. K. MUNTE**

- 43 **De vena fossa poplitea, een vergeten vene**  
*M.P.E. Raes, M.A. Kockaert, H.A.M. Neumann*  
Endovasculaire lasertherapie voor de vena saphena magna en parva; huidige stand van zaken (niet beschreven in dit themanummer)  
*R.W. Roest, M.A. Kockaert*

---

**45 ABSTRACTS VAN DE 7DE WETENSCHAPPELIJKE JAARVERGADERING VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR EXPERIMENTELE DERMATOLOGIE**

---

## PROGRAMMA

# 309de Wetenschappelijke Vergadering Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

## ROTTERDAM, 10 FEBRUARI 2006

Locatie: Engels, Groothandelsgebouw, Ingang A - 7de etage, foyer Kriterion  
Stationsplein 45, 3013 AK Rotterdam

Route: zie [www.engels.nl](http://www.engels.nl)

Wij verzoeken u dringend tijdens de lezingen en vergadering uw mobiele telefoon uit te zetten.  
Het telefoonnummer van Engels is: 010 - 4119550.

09.30 - 10.00 uur	Ontvangst
10.00 - 10.05 uur	Opening door Prof. dr. H.A.M. Neumann
10.05 - 10.35 uur	Kinderdermatologie - 4 ziektegeschiedenissen
10.35 - 11.20 uur	Wetenschap - 3 voordrachten
11.20 - 11.50 uur	Pauze voor koffie en/of thee
11.50 - 12.50 uur	Algemene dermatologie - 8 ziektegeschiedenissen
12.50 - 13.30 uur	Pauze voor de lunch
13.30 - 14.45 uur	Huishoudelijke vergadering
14.45 - 15.15 uur	Pauze voor thee of fris
15.15 - 15.45 uur	Venereologie en anogenitale dermatosen - 2 ziektegeschiedenissen plus quiz
15.45 - 16.10 uur	Oncologie - 3 ziektegeschiedenissen
16.10 - 16.40 uur	Flebologie - 2 voordrachten plus quiz
16.40 - 17.30 uur	Champagne met amuses

Erasmus MC - Rotterdam



### STAF

Op de hoogste trede van links naar rechts:

1. Dr. W.I. van der Meijden
2. Prof. dr. A.P. Oranje
3. De heer A.F. Kooyman, zorgmanager
4. Mevr. dr. F.B. de Waard-van der Spek
5. Dr. E.M. van der Snoek
6. Dr. H.B. Thio
7. Mevr. Mr. E.R.M. de Haas
8. Mevr. R.E. Brandsen
9. Drs. J. de Leeuw



Op de één na hoogste trede:

10. Drs. M.A. Kockaert
11. Dr. F. Heule
12. Mevr. W.M.B. Lokkerbol, secretaresse

Op de twee na hoogste trede:

13. Prof. dr. H.A.M. Neumann
14. Drs. K. Munte
15. Mevr. R.S.L.A. Bakkum

Op de foto ontbreken: Mevr. A.M. van Rengen, Prof. dr. E.P. Prens en Dr. T.E.C. Nijsten.

pag 5

adv Wyeth Enbrel fc

## DANKBETUIGING

Van de velen die hebben meegewerkt om deze vergadering tot een succes te maken, moet in het bijzonder collega J.C. den Hollander, patholoog in het Erasmus MC, genoemd worden. Collega Den Hollander is het vaste aanspreekpunt van de Afdeling Dermatologie en Venereologie daar waar het om dermatopathologie gaat. Hij heeft een zeer gewaardeerde bijdrage aan de getoonde patiënten geleverd.

Dank zijn wij ook verschuldigd aan onze sponsors:

Abbott B.V., Hoofddorp  
 Astellas Pharma B.V., Leiderdorp  
 Bauerfeind Benelux B.V., Haarlem  
 Beiersdorf N.V., Almere  
 Bipharma B.V., Weesp  
 BSN Medical B.V., Almere  
 Cosmetique Active, La Roche Posay, Weesp  
 Cosmetique Active, Vichy laboratories, Weesp  
 Dalton Medical B.V., Zevenbergschen Hoek  
 Fagron B.V., Nieuwerkerk a/d IJssel  
 Galderma Nederland B.V., Gorinchem  
 Intec B.V., Veenendaal  
 Laservision Instruments B.V., Rouveen  
 Leo Pharma B.V., Breda  
 Lohmann & Rauscher B.V., Almere

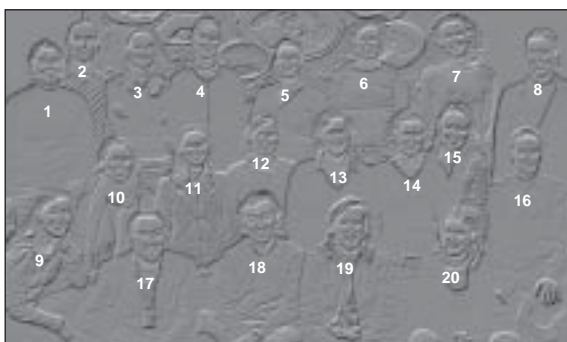
Medi Nederland BV, Breda  
 Novartis Pharma B.V., Arnhem  
 Pharma Deal B.V., Veendam  
 Roche Nederland B.V., Woerden  
 Serono Benelux, Brussel  
 Schering-Plough B.V., Maarssen  
 Smith & Nephew B.V., Hoofddorp  
 Trango Medicals B.V., Hoorn  
 UCB Pharma B.V., Breda  
 Valeant Pharmaceuticals International, Zoetermeer  
 Varodem S.A., Horn,  
 Waldmann Medische Techniek B.V., Tiel  
 Wyeth Pharmaceuticals B.V., Hoofddorp  
 3M Pharma Nederland B.V., Zoeterwoude



### ARTS-ASSISENTEN IN OPLEIDING

Van links naar rechts

1. Mevr. M.P.E. Raes
2. Drs. O. Wolff
3. Mevr. A. Nijssen
4. Mevr. S.J. Caers
5. Mevr. S. Konijn-den Hengst
6. Mevr. H. Both
7. Mevr. Y.J. Assen
8. Mevr. S. van de Kastele-Snijders
9. Mevr. S. Fallah-Arani
10. Mevr. S.I. Langendoen
11. Mevr. S. van de Geer
12. Mevr. A. Verzijl
13. Mevr. C.P.M. van der Wegen-Franken
14. Mevr. F. van Dijk
15. Mevr. M. 't Hoen
16. Drs. T.M. Wentel
17. Drs. P.M.J.H. Kemperman
18. Drs R.W. Roest
19. Mevr. B.U.G.A. Meijer
20. Mevr. H.C. de Vijlder





# CHILD-naevus

P.M.J.H. Kemperman, A. Wagner<sup>1</sup>, A.P. Oranje

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een meisje van 5 jaar heeft vanaf haar tweede levensweek huidafwijkingen die zich gaandeweg uitbreiden tot verheven en wrachtige laesies met daarbij foetide ontstekingen. Naast cosmetische bezwaren ervaart de patiënte tevens functionele klachten van de huidafwijkingen ter plaatse van de tenen. In het verleden werd ten onrechte de diagnose ILVEN gesteld en de patiënte werd naar ons centrum verwezen voor behandeling van de huidlaesies met de CO<sub>2</sub>-laser. Therapie in het verleden heeft bestaan uit applicatie van topicale corticosteroiden en vitamine-D-derivaten. De voorgeschiedenis meldt amblyopie, adenotonsillectomie en een hemangioom. Thans wordt er geen medicatie gebruikt. De familieanamnese is negatief voor huidziekten.

### Dermatologisch onderzoek

Op digiti I en IV van de rechterhand, de rechterpols, de rechterknie en digiti II en III van de rechtervoet worden deels lineair verlopende, scherp begrensde, erythematuze plaques gezien met een verruceus oppervlak. De huidafwijkingen op digitus I van de rechterhand (figuur 1) en digiti II en III van de rechtervoet (figuur 2) zijn fors verheven en hebben een licht ulcererend en ontstoken aspect. Op digitus IV van de linkerhand, in de oksel links en op de linker labium major worden identieke laesies gezien. Tevens zijn er gelijkaardige huidafwijkingen, verlopend over de rechter- en linkeronderarm, deels verlopend volgens de lijnen van Blaschko.

### Aanvullend onderzoek

Differentieel diagnostisch werd het CHILD-syndroom (Congenitale Hemidysplasie, unilaterale Ichthyosiforme erythrodermie en Limb Defects) overwogen. Uitgebreid lichamelijk onderzoek liet geen aanwijzingen zien voor het CHILD-syndroom. Aanvullend werden skeletfoto's gemaakt ter beoordeling van subtiele congenitale skeletafwijkingen en eventuele epifysaire stippeling, asymmetrie en rhizomelische verkorting (verkorting van de bovenarmen en bovenbenen); er was geen sprake van een abnormaal aspect van het axiale en perifere skelet. Een geconsulteerde kindercardioloog constateerde geen cardiovasculaire afwijkingen. Een echografie van de nieren was normaal. De diagnose CHILD-naevus

### Samenvatting

Het X-gebonden dominant overervende CHILD-syndroom is een zeldzaam ziektebeeld gekarakteriseerd door een unilaterale inflammatoire, lineaire hyperkeratotische en verruceuze naevus. De naevus is klinisch en histopathologisch moeizaam te onderscheiden van ILVEN. CHILD-syndroom is geassocieerd met multipiele interne en skeletafwijkingen. Bij een patiënte van 5 jaar met meerdere huidafwijkingen bilateraal werd middels DNA-onderzoek een CHILD-naevus aangetoond. Aangezien de patiënte niet aan alle kenmerken van het CHILD-syndroom voldeed, betreft het hier vermoedelijk een uiting van variabele X-chromosoom-inactivatie. (CHILD-naevus).

### Summary

The X-linked dominant CHILD syndrome is a rare developmental defect, characterized by a strictly lateralized inflammatory naevus. The naevus is difficult to distinguish from an ILVEN. CHILD syndrome has been associated with many internal and skeletal abnormalities. A 5-year-old girl had skin abnormalities involving both sides of the body. DNA analysis revealed CHILD syndrome. Although in our patient not all the characteristics from CHILD were present, we suspect variable X-inactivation. (CHILD naevus).

**child, ilven, CO<sub>2</sub>-laser**

**child, ilven, CO<sub>2</sub> laser**

werd gesteld. Om deze diagnose te staven werd DNA-materiaal en een fibroblastenkweek afgenomen. DNA-onderzoek toonde een mutatie in het NSDHL-gen aan, passend bij CHILD-naevus.<sup>1</sup> Momenteel wordt DNA-onderzoek bij haar moeder gedaan om na te gaan of zij de mutatie bij zich draagt. In de fibroblasten van de patiënte werd geen ophoping van sterol-intermediären gevonden.

### Histologie

Dit onderzoek liet een verbrede epidermis met een regelmatige verlenging van de retelijsten zien. Het oppervlak toont uitgebreide parakeratose, waarbij enig segmentkernig ontstekingsinfiltraat zichtbaar was. Focaal toont de epidermis enige mate van spongiose. Oppervlakkig in de dermis werd perivascuair een gering lymfocytair infiltraat gezien.

### Beloop

De diagnose CHILD-naevus werd waarschijnlijk geacht op grond van het klinisch beeld.

<sup>1</sup> Mevrouw A. Wagner is klinisch geneticus in het Erasmus MC.



Figuur 1. Digitus I van de rechterhand.



Figuur 2. Digiti II en III van de rechtervoet.

Multipele laesies werden behandeld met de CO<sub>2</sub>-laser (figuur 3). Hierop verbeterde het huidbeeld, doch 7 maanden later was er sprake van een recidief ter plaatse van de rechterduim en rechtervoet.

## BESPREKING

Het CHILD-syndroom (MIM 308050) is een zeldzame X-gebonden dominante aandoening, die veroorzaakt wordt door mutaties in het NSDHL-gen, gelokaliseerd op Xq28. Dit chromosoom codeert voor het enzym 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, hetgeen een functie heeft in de cholesterol biosynthese pathway.<sup>1</sup> De eerste beschrijving van dit ziektebeeld dateert uit 1948, waarna Happle in 1980 de klinische manifestaties onder het acroniem CHILD-syndroom schaarde. Het CHILD-syndroom gaat gepaard met een spectrum aan klinische afwijkingen. In de eerste weken postpartum is er doorgaans sprake van een unilateraal erytheem en verdikking van de huid, soms gepaard gaande met een vettig oppervlak of gele adherente squamae. Het erytheem is vaak gelokaliseerd op de rechterzijde van het lichaam met een scherpe demarcatie aan de mediaanlijn. Het gelaat is doorgaans gespaard. Gedurende de jeugd neemt het erytheem af en staan de hyperkeratotische en verruceuze plaques meer op de voorgrond, al dan niet verlopend in de Blaschko-lijnen. Cutane inflammatie treedt in wisselende mate op. De contralaterale zijde kan in mindere mate aangedaan zijn, symmetri-



Figuur 3. Multipele laesies werden behandeld met de CO<sub>2</sub>-laser.

sche distributie is zeer incidenteel. Ipsilaterale skeletafwijkingen kunnen variëren van hypoplasie van de ledematen of andere botstructuren tot volledige aplasie. Asymmetrische orgaan-hypoplasie betreft doorgaans de hersenen, nieren, hart en longen. Histopathologisch is een CHILD-naevus niet van een ILVEN te onderscheiden. Histopathologische analyse kan in de epidermis acanthose en papillomatose laten zien gepaard gaande met ortho- en parakeratose en een mild superficiael perivasculair ontstekingsinfiltraat. In de dermale papillen kunnen zich histiocyten bevinden.<sup>2</sup>

In de literatuur zijn enkele casuïstieken beschreven van succesvolle behandeling met topicale en systemische retinoïden en chirurgische excisie. Emollientia en corticosteroiden zijn ineffectief gebleken.

Bij onze patiënte is er louter sprake van een cutane manifestatie van het CHILD-syndroom, waarschijn-

lijk berustend op een relatief gunstige X-inactivatie. In 1995 heeft Happle de geïsoleerde huidmanifestatie van het CHILD-syndroom benoemd als CHILD-naevus.<sup>3</sup> Herkenning van deze zeldzame dermatose is van groot belang voor genetische counseling daar er bij een patiënte met een geïsoleerde CHILD-naevus een vergroot risico bestaat op een dochter met multiple congenitale afwijkingen.

## LITERATUUR

1. Kim CA, König A, Bertola DR, Albano LM, Gattas GJ, Bornholdt D, et al. CHILD syndrome caused by a deletion of exons 6-8 of the NSDHL gene. *Dermatology* 2005;211:155-8.
2. Bornholdt D, König A, Happle R, Levelcki L, Bittar M, Danarti R, et al. Mutational spectrum of NSDHL in CHILD syndrome. *J Med Genet* 2005;42: e17.
3. Happle R, Mittag H, Kuster W. The CHILD nevus: a distinct skin disorder. *Dermatology* 1995;191:210-6.

## Pityriasis rubra pilaris; het acute juveniele type

**B.U.G.A. Meijer, A. Stouthamer<sup>1</sup>, A.P. Oranje**

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

#### Anamnese

Wij zagen op onze polikliniek een 7-jarig meisje bij wie in een perifeer ziekenhuis de diagnose pityriasis rubra pilaris was gesteld. De diagnose was gebaseerd op de kliniek en de histopathologische bevindingen. De huidafwijkingen zouden mogelijk zijn ontstaan na zonnebankgebruik. Haar voorgeschiedenis was blanco. Aan vaders kant zouden meerdere personen voorkomen met psoriasis vulgaris. Medicatie: acitretine 10 mg (0,25 mg/kg).

#### Dermatologisch onderzoek

Op het gehele lichaam inclusief het gelaat zien we diffuus verspreid confluerende erythematosquameuze plaques met folliculair gebonden keratosen. De huid is nagenoeg erythroderm op enkele uitgespaarde huidgebieden na (figuur 1). Handpalmen en voetzolen tonen een scherp begrensde roodoranje huid met grove keratose en rhagaden.

#### Histologie

Epidermale hyperplasie met plumpe verlenging van de retelijsten. Foci van parakeratose afgewisseld door orthokeratose. Geen vacuolaire veranderingen van de basale laag van de epidermis. Rond de oppervlakkige vaatjes in de dermis wordt een gering voornamelijk lymfocytair infiltraat gezien (figuur 2).

#### Beloop

Gezien de uitgebreidheid van de huidafwijkingen wordt in eerste instantie de acitretine opgehoogd naar afwisselend 10-20-10 mg per dag bij een lichaamsgewicht van 32 kg. Hiermee verbeteren de klachten wel; echter, een maand later treedt er een verergering op, mogelijk na zonlichtexpositie. Het patiëntje heeft veel last van jeuk

#### Samenvatting

Bij een meisje van 7 jaar oud wordt de diagnose pityriasis rubra pilaris gesteld. Gezien de uitgebreidheid van de huidafwijkingen wordt zij behandeld met acitretine. Onder deze medicatie ontwikkelde zij een erythrodermie. Er wordt besloten de acitretine te stoppen en te starten met methotrexaat in combinatie met foliumzuur. Hierna trad volledige remissie op.

#### Summary

A girl of seven years old is diagnosed with pityriasis rubra pilaris. Due to the severe clinical presentation, systemic therapy is given with acitretin. The patient developed an erythrodermia. Medication is changed to methotrexate in combination with folic acid. The skin lesions cleared completely with this treatment.

### pityriasis rubra pilaris, acute juveniele type, methotrexaat

### pityriasis rubra pilaris, acute juvenile type, methotrexate

en ongeveer 80% van de huid is aangedaan. De acitretine wordt verder opgehoogd naar 30 mg per dag maar een verbetering blijft uit. Lokale therapie met calcitriolzalf geeft in het gelaat enige verbetering. Uiteindelijk wordt in overleg met de kinderarts besloten de therapie te wijzigen naar methotrexaat (MTX) per os in ophogende dosering (1<sup>e</sup> week 2,5 mg, 2<sup>e</sup> week 5 mg, 3<sup>e</sup> week 7,5 mg, 4<sup>e</sup> week 10 mg; in combinatie met foliumzuur 5 mg/week). Hierdoor knapt het huidbeeld sterk op en na 4 maanden kan de MTX afgebouwd worden. Zij is tot op heden vrij van huidafwijkingen.

### BESPREKING

Pityriasis rubra pilaris (PRP) is een erythematosquameuze dermatose gekarakteriseerd door een cefalocaudale distributie van folliculaire hyperkeratotische papels die zich kunnen ontwikkelen tot een generaliseerde ery-

<sup>1</sup> Mevr. A. Stouthamer is dermatoloog in het Haga Ziekenhuis, locatie Leyenburg te Den Haag



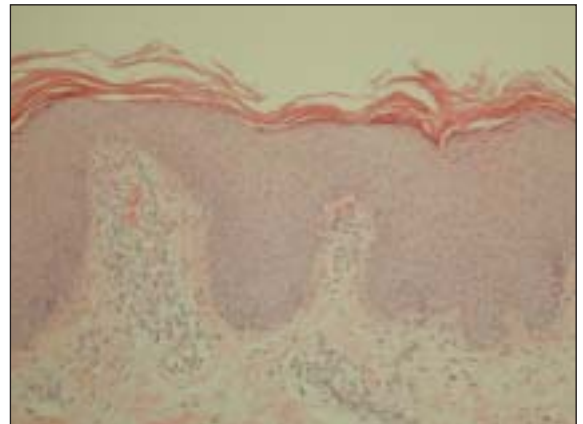
Figuur 1. Op de onderste extremiteiten diffuus verspreid folliculair gebonden keratosen op erythemateuze basis en uitgebreide schilfering en eilandjes van uitgespaarde huid.

trodermie met eilandjes van uitgespaarde huid; hierbij kan een palmoplantaire keratoderma aanwezig zijn.

PRP is een niet veel voorkomende aandoening in de kinderleeftijd. Bij de leeftijd van aanvang van deze aandoening wordt een bimodale curve gezien met de eerste piek in het eerste decennium en een tweede in het vijfde decennium. PRP wordt gezien bij beide geslachten en bij alle rassen. De meeste casus zijn verworven, alhoewel familiale varianten beschreven zijn.

De epidermis verkeert in een hyperkinetische staat, met een 'turnover' tijd liggend tussen die van gezonde en psoriatische huid. PRP wordt gezien na diverse infecties en traumata, maar meestal is er geen duidelijke voorafgaande gebeurtenis. Er bestaat een hypothese dat de pathogenese van PRP gerelateerd is aan een abnormale immuunrespons op antigene triggers. In het verlengde hiervan wordt de theorie geopperd dat het acute juveniele type PRP behoort tot het spectrum van ziekten die gemedieerd worden door superantigenen en dat dit type beschouwd moet worden als een reactief exantheem met een erythemateus desquamatief folliculair patroon.<sup>1</sup>

PRP heeft een grote klinische heterogeniteit. Griffiths maakte een classificatie van 5 groepen op basis van de klinische manifestaties en correlatie met de prognose.<sup>2</sup> Gelmetti et al. stelden een classificatie voor bestaande uit 4 typen, gebaseerd op het beloop van de dermatose over een bepaalde periode.<sup>3</sup>



Figuur 2. Epidermale hyperplasie met plumpe verlenging van retelijsten. Foci van parakeratose afgewisseld door orthokeratose. Rond oppervlakkige vaatjes in de dermis wordt een gering voornamelijk lymfocytair infiltraat gezien.

De histologie van PRP is niet geheel specifiek. Er is acanthose met afgeplatte retelijsten.<sup>1</sup> De granulaire laag is iets geaccentueerd en soms verdikt. Milde tot forse hyperkeratose en deels parakeratose zijn meestal aanwezig. Een oppervlakkige keratine plug in een follikel met perifolliculaire vasodilatatie bevestigt de diagnose.

De differentiële diagnose van PRP bestaat uit de non-bulleuze ichthyosiforme erythrodermie, erythrokeratoderma progressiva, erythrokeratoderma variabilis en psoriasis vulgaris.

De differentiële diagnose van het acute juveniele type bestaat uit roodvonk, staphylococcal scalded skin syndrome en de ziekte van Kawasaki.<sup>1</sup>

De behandeling van PRP hangt af van het type en de uitgebreidheid van de aangedane huid. In principe bestaat de behandeling uit topicale therapie, zoals emollientia, steroïden, keratolytica (cave toxiciteit) en calcipotriol. Echter bij een aantal patiënten zal de erythrodermie dusdanige klachten geven dat ook bij deze vorm systemische therapie overwogen moet worden. Retinoïden zijn de eerste keus, eerst acitretine en dan isotretinoïne. De rationale achter deze positionering dient echter tegen het licht gehouden te worden, aangezien er de laatste jaren tevens succesvolle behandelingen zijn gepubliceerd met ciclosporine en MTX.<sup>4</sup>

#### LITERATUUR

1. Betloch I, Ramon R, Silvestre JF, Carnero L, Albares MP, Banuls J. Acute juvenile pityriasis rubra pilaris: a superantigen mediated disease? *Pediatr Dermatol* 2001;18:411-4.
2. Griffiths WAD. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 1980;5:105-12.
3. Gelmetti C, Schiuma AA, Cerri D, Gianotti F. Pityriasis rubra pilaris in childhood: a longterm study of 29 cases. *Pediatr Dermatol* 1986;3:446-51.
4. Lane JE, Guill MA. Juvenile pityriasis rubra pilaris. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 512-3.

# De effecten van pulsed-dye laser (PDL) in vergelijking met UVB-TL01-behandeling in gelokaliseerde chronische plaque psoriasis

E. Racz, J. de Leeuw, R. van Lingen, A. van Tuyl van Serooskerken, H. Both, E.P. Prens, L. van der Fits

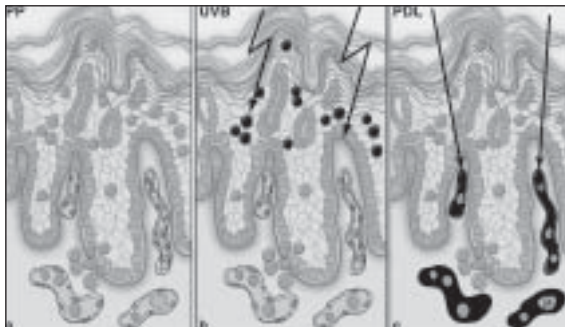
## INLEIDING

Een nieuwe psoriasislaesie wordt in een vroeg stadium gekenmerkt door verwijding, proliferatie en activatie (verhoogde expressie van integrines en selectines, de zgn. adhesiemoleculen) van de dermale papillaire vasculatuur.<sup>1</sup> Hierdoor wordt de infiltratie van immuuncellen in de huid vergemakkelijkt. De infiltratie van ontstekingscellen is verantwoordelijk voor de inductie en het instandhouden van de ontsteking in een psoriatische plaque. Op basis van deze waarnemingen is de hypothese opgesteld dat de selectieve vernietiging van de verwijde vaten een effectieve behandelmethode zou kunnen zijn voor psoriasis.

Selectieve fothermolysen van bloedvaten kan worden bewerkstelligd met behulp van een flash-lamp pumped pulsed-dye laser (PDL).<sup>2</sup> Deze techniek maakt gebruik van de selectieve absorptie van licht met een golflengte van 585 nm door het bloedvat. De warmte, die wordt opgewekt in het pigment, in dit geval het oxyhemoglobine, brengt schade toe aan het bloedvat, terwijl schade aan de omliggende structuren beperkt blijft (figuur 1).

Eerdere studies hebben laten zien dat psoriatische plaques gedeeltelijk of volledig kunnen verdwijnen door het gebruik van PDL.<sup>3-6</sup> In een van deze studies werden de effecten van PDL met die van een andere lokale behandeling (triamcinolon acetonide 0,1% zalf) vergeleken, waarbij het effect van PDL significant beter werd bevonden.<sup>6</sup>

Smalband UVB-fotherapie is een standaard behandelingsmethode voor psoriasis. Omdat smalband UVB niet dieper dan de superficiële dermis doordringt, wordt



Figuur 1. Het werkingsmechanisme van UVB en PDL. Schematische weergave van een psoriatische plaque (a) behandeld met UVB (b) of met PDL (c).

## Samenvatting

In deze studie zijn 22 patiënten met chronisch plaque psoriasis behandeld met PDL en lokale smalband UVB (TL-01) om de effectiviteit en veiligheid van beide methoden te vergelijken. Aangezien beide therapievormen een ander aangrijpingspunt in de huid hebben, zijn de twee therapieën ook gecombineerd toegepast om een eventueel synergistisch effect te kunnen genereren. Onze preliminaire resultaten tonen aan dat de klinische effectiviteit op basis van de Physician's Global Assessment (PGA)-score van de twee behandelingsvormen vergelijkbaar is. De immunohistochemische analyse laat ook geen aanzienlijke verschillen zien: beide behandelingen geven verbetering van de psoriasis-fenotype markers. Het combineren van de twee methoden gaf geen synergistisch effect. PDL lijkt dus een goede alternatieve therapie (als lokaal UVB) te zijn voor de behandeling van gelokaliseerde chronische plaque psoriasis.

## Summary

In the present study 22 patients have been treated with PDL and narrow-band UVB to compare the efficacy and safety of the two therapies. As the target structure of the PDL is dermal and the target of UVB is epidermal, we also combined the two treatment modalities to detect a possible synergistic effect. The preliminary data of this study indicate that PDL is as effective as local UVB-TL-01 in the treatment of psoriasis. No significant immunohistologic differences between the different treatment modalities were observed: both therapies reduced all analysed psoriatic markers. Furthermore the combination of the two treatments did not have a synergistic effect. We conclude that PDL is a good alternative for the treatment of localized psoriasis vulgaris.

**psoriasis, pulsed-dye laser, UVB-TL-01**

**psoriasis, pulsed-dye laser, UVB-TL-01**

het effect beperkt tot superficiële cellen en structuren: UVB remt de hyperproliferatie van de keratinocyten en induceert geprogrammeerd celdood van geactiveerde T-lymfocyten in het infiltraat (figuur 1).

Het doel van deze studie is een behandelingsvorm met een epidermaal (UVB) en een behandelingsvorm

met een dermaal aangrijpingspunt (PDL) met elkaar te vergelijken en een eventueel synergistisch effect van deze therapieën te onderzoeken.

## METHODEN

Tweeëntwintig patiënten met chronisch plaque psoriasis namen deel in de studie. Bij iedere patiënt werden 4 psoriatische plaques geselecteerd. De behandeling van de plaques is samengevat in Tabel 1. De patiënten kregen geen systemische therapieën tijdens en vanaf vier weken voor aanvang van de studie.

PDL werd 4 keer toegepast in combinatie met 5% acidum salicylicumzalf met intervallen van 3 weken, in doses van 5-6,6 J/cm<sup>2</sup>.

Lokale smalband UVB-(TL-01)lichttherapie werd 3 keer per week toegepast volgens het standaard protocol gedurende 12 weken.

Elke 3 weken werden de plaques volgens de Physician's Global Assessment (PGA)-score beoordeeld door twee niet-behandelende onderzoekers aan de hand van het klinisch beeld en foto's.

Van de behandelde helften van plaque 1, 2 en 4 werden biopten genomen vóór het begin van de studie, in week 7 én in week 14. De oppervlakte van het papillaire vaatstelsel werd bepaald door immunohistochemische aankleuring met anti-von Willebrand factor, een endotheliale marker. Geactiveerd endotheel werd aangekleurd met anti-ICAM-1. T-cellen werden geteld na aankleuring met anti-CD3. Keratinocyt transglutaminase (TGK) werd gebruikt als marker voor de differentiatie van de keratinocyten.

## RESULTATEN

### Klinische evaluatie

Klinische evaluatie toont aan dat de PGA-score op week 14 met gemiddeld 50% verbeterd is in zowel de PDL-behandelde plaques als in de plaques die lokaal met UVB behandeld zijn. PDL-therapie heeft dus een klinische

Tabel 1. Toegepaste behandelingen per plaque.

	Helft 1	Helft 2
Plaque 1	PDL	Geen
Plaque 2	UVB	Geen
Plaque 3	PDL	UVB
Plaque 4	PDL+UVB	PDL+UVB

effectiviteit die vergelijkbaar is met UVB-TL-01-therapie. De gecombineerde toepassing van PDL en UVB lijkt niet beter dan PDL of UVB alleen.

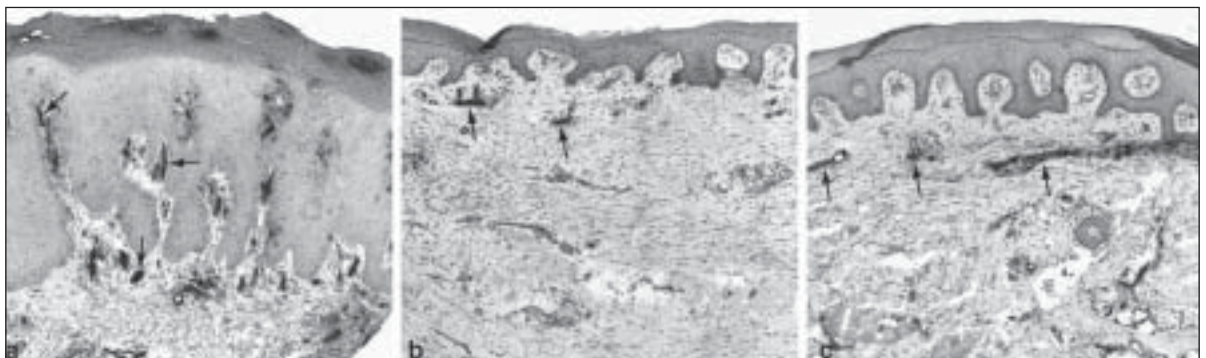
### Immunohistochemie

Biopten van vóór de aanvang van de behandeling en die van 14 weken na de start van de behandeling werden geanalyseerd. Beide therapieën leiden tot een histologische verbetering van het psoriasis fenotype (afname acanthose, papillomatose) met vermindering van de expressie van ICAM-1 (figuur 2) en TGK. Ook het aantal T-cellen in het infiltraat was verlaagd na PDL- en UVB-therapie. Er waren geen significante verschillen zichtbaar tussen het effect van PDL, UVB of de gecombineerde toepassing van de twee methoden.

## BESPREKING

Deze studie laat zien dat bij psoriasis PDL-therapie een vergelijkbaar klinisch effect heeft als lokale UVB-TL-01-therapie. De combinatie van de twee methoden heeft geen synergistisch effect.

Met immunohistochemie waren er geen verschillen tussen de twee behandelingsvormen aantoonbaar: de huidcoupes lieten vermindering van de vasculatuur zien, evenals vermindering van het aantal T-cellen en normalisatie van de keratinocytdifferentiatie, ongeacht behandeling met PDL, dan wel UVB. Mogelijk zou men biopten van een tijdstip binnen enkele dagen van aanvang van de behandeling moeten analyseren om eventuele immunohistologische verschillen qua aangrijpingspunt te kunnen detecteren.



Figuur 2. ICAM-1 kleuring van biopten. a. Vóór aanvang van de behandeling. b-c. PDL-(b) en UVB-(c) behandelde plaque 14 weken na aanvang van de behandeling. Geactiveerd endotheel is aangekleurd en aangeduid met pijltjes.

Veel patiënten geven de voorkeur aan PDL boven UVB in verband met het gemak van minder frequente behandelingen en de veiligheid. Het PDL-licht is niet-carcinogeen in tegenstelling tot UVB-licht. PDL lijkt dus een goede alternatieve methode te zijn voor de behandeling van gelokaliseerde chronisch plaque psoriasis.

#### LITERATUUR

1. Heng MS, Allen SG, Haberfelde GH, Song MK. Electromicroscopic and immunohistochemical studies of the sequence of events in psoriatic plaque formation following tape-stripping. *Br J Dermatol* 1991;125:548-56.
2. Hacker SM, Rasmussen JE. The effect of flash lamp-pulsed dye laser on psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;128:853-5.
3. Katugampola GA, Rees AM, Lanigan SW. Laser treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995;133:909-13.
4. Ros AM, Garden JM, Bakus AD, Hedblad MA. Psoriasis response to the pulsed dye laser. *Lasers Surg Med* 1996;19:331-5.
5. Hern S, Allen MH, Sousa AR, Harland CC, Barker JN, Levick JR, et al. Immunohistochemical evaluation of psoriatic plaques following selective photothermolysis of the superficial capillaries. *Br J Dermatol* 2001;145:45-53.
6. Zelickson BD, Mehregan DA, Wendelschfer-Crabb G, Ruppman D, Cook A, O'Connell P, et al. Clinical and histologic evaluation of psoriatic plaques treated with a flashlamp pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:64-8.

## Het optimaliseren van 5-ALA-PDT

**H.C. de Vijlder, E.R.M. de Haas, D.J. Robinson,  
H.A.M. Neumann**

### FOTODYNAMISCHE THERAPIE

Het mechanisme van fotodynamische therapie (PDT) bij de behandeling van premaligne en maligne laesies is gebaseerd op de activering van een fotosensitieve stof (photosensitiser) door zichtbaar licht in aanwezigheid van zuurstof. De ideale photosensitiser accumuleert selectief in de doelcellen. Bij belichting met licht van geschikte golflengte wordt dit geabsorbeerd door de photosensitiser. Hierdoor exciteert de photosensitiser en reageert met structuren en verbindingen van de cel en/of induceert de productie van zuurstofradicalen met celdood tot gevolg.

De photosensitisers, zoals porfyrienes, kunnen op de huid als zodanig worden toegediend of als precursorstoffen. Een precursorstof wordt endogeen omgezet tot photosensitiser. 5-Aminolevulinezuur is een precursor die intracellulair omgezet wordt tot het fotosensitieve protoporphyrine IX (PpIX). PpIX is het laatste tussenproduct van de haembiosynthese (figuur 1).

### HET MECHANISME VAN PPIX-ACCUMULATIE

Het gebruik van 5-ALA in een topicaal preparaat voor de behandeling van cutane maligniteiten werd in 1990 beschreven door Kennedy en Pottier.<sup>1</sup> Na opname in de cel vindt synthese van PpIX plaats. De synthese van PpIX wordt normaliter gereguleerd door een feedbackmechanisme waarin vrij haem de synthese van 5-ALA door 5-ALA synthetase remt. Door exogeen 5-ALA toe te dienen heeft de negatieve feedbackcontrole geen invloed meer op de synthese en resulteert dit in intracellulaire

### Samenvatting

Naast conventionele behandeling zoals excisie, radiotherapie en topicale chemotherapie wordt fotodynamische therapie met 5-aminolevulinezuur of derivaten hiervan in toenemende mate toegepast bij de behandeling van (pre)maligne huidafwijkingen. Op de Afdeling Dermatologie en in het Centrum voor Optische Diagnostiek en Therapie (CODT) van het Erasmus MC heeft de afgelopen jaren dierexperimenteel en klinisch onderzoek plaatsgevonden met als doel het werkingsmechanisme van de fotodynamische therapie verder te ontrafelen en de respons van de therapie te verbeteren.

### Summary

In addition to conventional therapies including excision, radiotherapy and topical chemotherapy, photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or its derivatives is applied more and more for the treatment of (pre)cancerous skin lesions. At the Department of Dermatology and the Center for Optical Diagnostic and Therapy (CODT) of the Erasmus MC, animal and clinical investigations have been performed with the aim to determine the mechanism(s) behind the response of tissues to photodynamic therapy and to improve the response rate of the therapy.

### **fotodynamische therapie, 5-aminolevulinezuur, gefractioneerde belichting**

### **photodynamic therapy, 5-aminolaevulinic acid, fractionated illumination**

accumulatie van PpIX.<sup>2</sup> PpIX accumuleert in hogere concentraties in maligne cellen dan in hun normale equivalenten. De reden is nog niet geheel duidelijk. Hierdoor worden tijdens belichting maligne cellen in sterkere mate vernietigd en blijft de omgeving relatief gespaard.

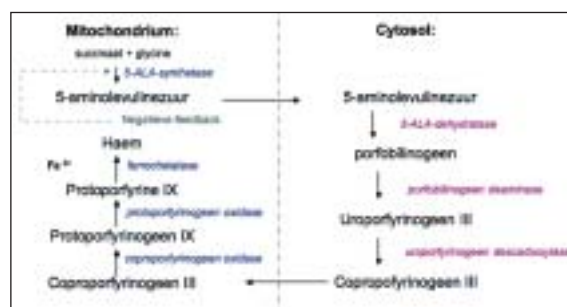
## 5-AMINOLEVULINEZUUR VERSUS 5-METHYL-AMINOLEVULINEZUUR

5-Aminolevulinezuur is een hydrofiel zwitterion bij fysiologische pH. Een zwitterion is een molecuul met zowel een positieve lading ( $\text{NH}_3^+$ ) als een negatieve lading ( $\text{COO}^-$ ). In deze vorm heeft het een beperkte capaciteit om biologische barrières te passeren zoals celmembranen en het stratum corneum. Intracellulaire penetratie is echter noodzakelijk om tot PpIX omgezet te worden en dus fundamenteel voor de effectiviteit van de therapie.

Om de penetratie van 5-ALA door de biologische barrières te verbeteren met als uiteindelijk doel de intracellulaire PpIX-concentraties te verhogen, zijn er verscheidene prodrugs van 5-ALA gesynthetiseerd. Een prodrug is een chemisch inactief derivaat dat na toediening omgezet wordt in de actieve stof. Door verestering met een methylgroep aan de carboxylgroep van 5-ALA ontstaat het minder hydrofiel molecuul 5-methylaminolevulinezuur (5-methyl-ALA), een prodrug die in Nederland geregistreerd staat onder de merknaam Metvix<sup>®</sup>. Tegenover het theoretisch voordeel van hogere lipofiliteit staat het nadeel dat bij een 5-ALA-ester een extra intracellulaire omzetting naar het actieve molecuul moet plaatsvinden.

## GEFRACTIONEERDE ILLUMINATIE

Verscheidene *in vivo* studies hebben aangetoond dat de effectiviteit van 5-ALA PDT verbetert door modificatie van het belichtingsschema zonder de cumulatieve dosis (= fluence;  $\text{J}/\text{cm}^2$ ) te verhogen. Dit kan bewerkstelligd worden door de illuminatie te fractioneren en het introduceren van intervallen tussen het belichten of door langer te belichten met een lagere fluence.<sup>3</sup> Een tweevoudige illuminatie met een cumulatieve dosis van  $100 \text{ J}/\text{cm}^2$  toegediend in twee gelijke fracties, 4 en 6 uur na topicale applicatie van 5-ALA resulteert in toename van biologische respons.<sup>3,4</sup> Een mogelijke verklaring voor de toename in effectiviteit door de introductie van een interval tussen de illuminaties is de additionele synthese van PpIX, die tijdens het interval plaatsvindt (figuur 2). Dit nieuw gevormde PpIX wordt vervolgens gebruikt tijdens de tweede belichting. Daarnaast zou toevoer van



Figuur 1. Haembiosynthese.

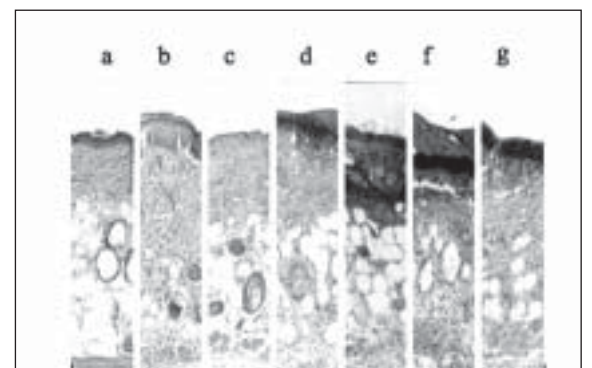
zuurstof vanuit omliggende weefsels tijdens het interval een gunstig effect kunnen hebben. Robinson et al. toonde in diermodellen aan dat als de eerste fractie gereduceerd wordt, gevolgd door een hogere tweede fractie er significant meer schade is en een hogere acute respons bij de behandeling van basaalcelcarcinomen (afbeelding 3).<sup>5</sup> Klinische (pilot)studies naar fractionering van de belichting ( $45 + 45 \text{ J}/\text{cm}^2$  en  $20 + 80 \text{ J}/\text{cm}^2$ ) laten hoopvolle resultaten zien. Sinds januari 2004 worden in het Erasmus MC superficiële basaalcelcarcinomen, actinische keratosen en morbus Bowen standaard behandeld met gefractioneerde fotodynamische therapie.

## LITERATUUR

1. Kennedy JC, Pottier RH, Dross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990; 6143-8.
2. Kennedy JC, Pottier RH, Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B* 1992; 275-92.
3. Robinson DJ, de Bruijn HS, de Wolf WJ, Sterenborg HJCM, Star WM. Topical ALA-photodynamic therapy of hairless mouse skin using two fold illumination schemes: PpIX fluorescence, photobleaching and biological effects. *Photochem Photobiol* 2000; 72: 794-802.
4. Van der Veen N, Hebeda KM, de Bruijn HS, Star WM. Photodynamic effectiveness and vasoconstriction in hairless mouse skin after topical 5-aminolevulinic acid and single- or two-fold illumination. *Photochem Photobiol* 1999; 70: 921-9.
5. Robinson DJ, de Bruijn HS, Star WM, Sterenborg HJCM. Dose and timing of the first light fraction in two-fold illumination schemes for topical ALA-mediated photodynamic therapy of hairless mouse skin. *Photochem Photobiol* 2003; 77: 319-23.



Figuur 2. PpIX fluorescentie imaging van een BCC op de romp vóór (a), direct na (b) en 2 uur na de eerste illuminatie (c).



Figuur 3. Histologie van haarloze muizenhuid (H&E 10x); controle (a), 48 uur na 5-ALA PDT met eenvoudige illuminatie met een fractie van  $100 \text{ J}/\text{cm}^2$  (b-d) en 48 uur na 5-ALA PDT met tweevoudige illuminatie met fracties van 5 en  $95 \text{ J}/\text{cm}^2$  respectievelijk 4 en 6 uur na 5-ALA applicatie (e-g)).



# De dynamische stiffness index van therapeutische elastische kousen

C.P.M. van der Wegen-Franken, H.A.M. Neumann

## INTRODUCTIE

Heden ten dage is er een enorm groot aanbod aan therapeutische elastische kousen (TEK's). Alleen al in Nederland zijn er meer dan 170 verschillende typen TEK's. Maar hoe onderscheiden we al deze kousen van elkaar? Naast het type breiwerk (vlakbrei en rondbrei) en het verschil tussen maatwerk en confectie, zorgen de gebruikte materialen en de uitvoering van het breiwerk voor de karakteristieke eigenschappen of kenmerken van een kous. Ook moet iedere TEK een drukgradiënt hebben met een drukafname van distaal naar proximaal evenredig aan de afname van de invloed van de zwaartekracht. Ondanks de diverse verschillen worden TEK's slechts geassocieerd naar één eigenschap/karakteristiek, namelijk naar de druk die ze uitoefenen op de B-maat, dit is het smalste deel van de enkel.<sup>1</sup> Toch zijn er ondanks deze classificatie aanzienlijke verschillen tussen kousen behorend tot dezelfde drukklasse. Ervaring leert dat 2 TEK's uit eenzelfde drukklasse een ander therapeutisch effect kunnen hebben. Dit heeft te maken met de stiffness of weerstandscoefficiënt van TEK's. De stiffness wordt gedefinieerd als de druktoename die optreedt als het been 1 cm in omvang toeneemt. De stiffness is dus belangrijk voor de preventie van oedeem. Hoe hoger de stiffness, des te beter de oedeempreventie en hoe meer de kous het karakter krijgt van een niet-elastisch verband. Daarentegen wordt het moeilijker de kous aan te trekken. Onderzoek heeft aangetoond dat er binnen eenzelfde drukklasse een grote variatie aan stiffness is.<sup>2</sup>

Ons inziens kan de stiffness TEK's behorend tot dezelfde drukklasse van elkaar onderscheiden en zal er bij het voorschrijven van TEK's behalve met de drukklasse ook rekening gehouden dienen te worden met de stiffness.

## STATISCH VERSUS DYNAMISCH METEN

Tot nu toe werd de stiffness (semi-)statisch gemeten in het laboratorium. Dit betekent dat TEK's afhankelijk van de gebruikte meettechniek slechts enkele malen worden opgerekt en gerelaxeerd en de kracht die hiervoor nodig is, wordt gebruikt om de stiffness te berekenen. TEK's zijn echter werkzaam onder dynamische omstandigheden. Tijdens loopbewegingen zorgen de kuitspierpomp

### Samenvatting

Therapeutische elastische kousen (TEK's) worden geassocieerd naar de druk die ze uitoefenen op de enkel. Ondanks deze classificatie zijn er aanzienlijke verschillen tussen TEK's behorend tot dezelfde drukklasse. Deze verschillen zijn onder andere toe te schrijven aan de stiffness of weerstandscoefficiënt van TEK's. Tot voor kort werd de druk en stiffness van TEK's statisch of semi-statisch gemeten. Deze metingen geven echter geen inzicht in het dynamische gedrag van TEK's tijdens lopen. In dit artikel introduceren we een nieuwe karakteristiek van TEK's, de dynamische stiffness index (DSI) en een methode om deze te meten.

### Summary

Medical elastic compression stockings (MECS) are currently classified according to the pressure they exert at the ankle. Despite this classification, there are considerable differences between MECS belonging to the same compression class. One of the reasons for these differences is another characteristic of MECS, the stiffness. Current methods for measuring pressure and stiffness of medical elastic compression stockings involve static or semi-static conditions and do not provide information on the dynamic behavior of MECS as during walking. However, compression therapy by means of MECS is different under dynamic conditions. We introduce a new characteristic of MECS; the dynamic stiffness index (DSI) and a method to determine the DSI.

### dynamische stiffness index (DSI), drukklasse, compressietherapie

### dynamic stiffness index (DSI), compression class, compression therapy

en de stugheid of stijfheid van het compressiemateriaal voor drukpulsaties, het zogenaamde 'masserende effect'. Een tweede belangrijke karakteristiek van TEK's die een rol speelt onder dynamische omstandigheden is de hysteresis ofwel 'stropigheid' van een kous. Dit is een materiaaleigenschap die tot stand komt door wrijving in het breiwerk van de TEK, met andere woorden de wrijving die ontstaat tussen de diverse draden en stekken. Deze karakteristiek bepaalt in hoeverre een TEK de omvangveranderingen van het been tijdens het lopen kan volgen. Karakteristieken van TEK's gedragen zich anders onder dynamische omstandigheden vergeleken met semi-statische metingen. Dit geldt ook voor de

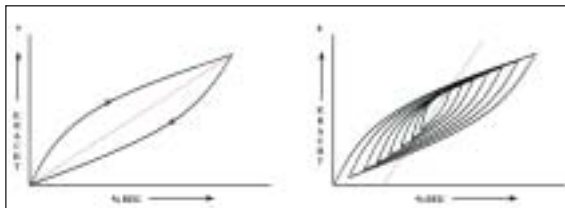
stiffness. Dit is te illustreren aan de hand van figuur 1. Figuur 1a toont een kracht-rek-diagram. De grafiek geeft de kracht weer die nodig is om de kous uit te rekken. De uitgangspositie is volledige relaxatie van de kous (0%). Vervolgens wordt de kous uitgerekt tot de omvang op de B-maat om daarna weer te relaxeren. De helling van de grafiek is gelijk aan de stiffness. In werkelijkheid zal een kous echter altijd gerekt zijn om een been en nooit volledig gerelaxeerd. Figuur 1b toont ook een kracht-rek-diagram. Deze figuur laat zien dat naarmate de omvangveranderingen kleiner worden, zoals het geval is tijdens lopen, de helling van de grafiek steeds steiler wordt. Dit betekent dus ook dat tijdens lopen de stiffness hoger zal zijn.

### NIEUWE MEETMETHODE

Een dynamisch tonmodel werd ontwikkeld om de dynamische stiffness index (DSI) van TEK's te meten. Dit model is gebaseerd op de met lucht-gevulde tonnen die in 1988 door Stolk ontwikkeld werden en die gebruikt worden om statische druk van TEK's te meten.<sup>3</sup> Deze meetmethode staat in Nederland bekend als de TNO-methode. Het dynamisch tonmodel werd elders reeds uitvoerig beschreven en zal hier kort besproken worden.<sup>4</sup>

Het dynamisch tonmodel bestaat uit 4 delen (figuur 2):

1. Een vormwiel voor het nabootsen van de loopcyclus. In eerdere loopband-experimenten hebben we met kwik-rek-plethysmografie de omvangveranderingen tijdens lopen geanalyseerd. Hierbij werd gelet op amplitude en de vorm van het signaal. Met behulp van het vormwiel kunnen deze signalen worden nabootst.
2. Een luchtdrukgenerator die verbonden is met het vormwiel en dynamische druksignalen naar de ton stuurt. De frequentie en amplitude van het signaal kunnen zodanig worden ingesteld dat de omvangvariatie van de ton 1 cm bedraagt.
3. Met lucht gevulde ton bekleed met een rubberen vlies.



Figuur 1. Kracht-rek-diagram van een therapeutisch elastische kous (TEK); statisch versus dynamisch. De helling van de grafiek is gelijk aan de stiffness en wordt daarom ook wel 'slope' genoemd. a) Bij (semi-)statische metingen wordt het breiwerk uitgerekt van volledige relaxatie tot de rek die nodig is op de B-maat; b) Tijdens lopen onder dynamische omstandigheden zijn de omvangvariaties van het been en dus de kous veel kleiner. De grafiek laat zien dat naarmate de omvangvariatie kleiner is, de helling van de curve steiler is. Dit betekent een hogere stiffness.

De omvang van de ton komt overeen met de omvang van het been. De druk in de ton wordt geregistreerd door een druksensor die druk omzet in elektrische signalen. De omvangregistratie worden gemeten door middel van kwik-rek-plethysmografie.

4. Computer met software-programma voor simultane registratie van druk- en omvangvariaties.

### DYNAMISCHE STIFFNESS INDEX

Gebaseerd op de huidige definitie van statische stiffness wordt de dynamische stiffness als volgt gedefinieerd en berekend:

DSI = toename in druk bij een omvangvariatie van 1 cm en een frequentie van 1 Hertz  
(mmHg/cm/Hz; 1 Hertz = 1 pas per seconde).

### RESULTATEN

De resultaten tonen dat de dynamische stiffness significant verschilt van de statische stiffness. Onafhankelijk van de drukklasse, de gebruikte materialen en het brei-type, bestaat er tussen de verschillende typen TEK's een grote variatie van dynamische stiffness index.

### DISCUSSIE

Compressietherapie wordt bij voorkeur als ambulante compressietherapie toegepast. Tijdens loopbewegingen zorgen de kuitspierpomp en de stugheid of stijfheid van het compressiemateriaal voor drukpulsaties, het zogenaamde 'masserende effect'. Therapeutisch elastische kousen zijn vooral werkzaam onder dynamische omstandigheden

We introduceren een nieuwe karakteristiek van TEK's gebaseerd op de huidige definitie van de statische stiffness: de dynamische stiffness index en een methode om



Figuur 2. Meetopstelling van het dynamische tonmodel. Inzet: Vormwiel & luchtdrukgenerator.

de DSI te meten. Gebleken is dat de dynamisch gemeten stiffness vele malen hoger is dan de statische stiffness.

De verschillen in dynamische stiffness binnen een drukklasse zijn dusdanig groot dat binnen de drukklasse een verschil in therapeutisch effect te verwachten is. Deze verschillen kunnen minstens zo belangrijk zijn als de verschillen tussen de diverse drukklassen. Een verfijning van de huidige classificatie lijkt daarom gewenst.

De rol van stiffness wordt steeds groter en krijgt meer en meer aandacht in de literatuur. Partsch introduceert de term 'static stiffness index' (SSI) gedefinieerd als het drukverschil tussen staan en liggen.<sup>5</sup> Het gaat weliswaar om een simpel uit te voeren methode, maar deze is niet dynamisch.

We zijn van mening dat van alle technieken het dynamisch tonmodel de werkelijkheid het dichtst benadert. Toekomstig onderzoek zal meer inzicht moeten geven in de rol van de dynamische stiffness in de klinische praktijk.

**BOODSCHAP**

Het resultaat van de behandeling met compressietherapie staat of valt met instructie en motivatie van de patiënt en een goede prescriptie van TEK's. Het vermelden van de drukklasse alleen is niet voldoende. De voorschrijver dient op de hoogte te zijn van de diverse fysische aspecten van de kous en begrippen als stiffness en hysteresis moeten ook voor de dokter gaan leven!

**Tabel 1. Indeling drukklassen. Comité Européen de Normalisation (CEN).**

Drukklasse		Druk op de enkel <sup>1</sup>	
		hPa	mmHg <sup>2</sup>
KL A	licht	13 t/m 19	10 t/m 14
KL I	mild	20 t/m 28	15 t/m 21
KL II	matig	31 t/m 43	23 t/m 32
KL III	sterk	45 t/m 61	34 t/m 46
KL IV	zeer sterk	65 en hoger	49 en hoger

<sup>1</sup> Deze waarde geeft een indicatie over de druk die door de kous wordt uitgeoefend op een hypothetische cilindrische enkel.

<sup>2</sup> 1 mmHg = 1,333 hPa

**LITERATUUR**

1. European Committee for Standardization (CEN) Non-active medical devices. Working group 2 ENV 12718: European Prestandard 'Medical compression hosiery' CEN/TC205 Brussels: CEN, 2001.
2. Van der Wegen-Franken K, Roest W, Tank B, Neumann M. Calculating the pressure and the stiffness in three different categories of class II medical elastic compression stockings. *Dermatol Surg*, in press.
3. Stolk R. A quick pressure determining device for medical stockings based on the determination of the counterpressure of air filled segments. *Swiss Med* 1988;4a:91-6.
4. Stolk R, van der Wegen-Franken CPM, Neumann HAM. A method for measuring the dynamic behavior of medical compression hosiery during walking. *Dermatol Surg* 2004;30:1-8.
5. Partsch H. The Static Stiffness Index: A simple method to assess the elastic property of compression material in vivo. *Dermatol Surg* 2005;31:625-30.

# Peniskralen: de mythe van het genot

E.M. van der Snoek, W.I. van der Meijden

## ANAMNESE

Drie maanden na het inbrengen van een vijftal kralen onder de huid van de penis meldt een 45-jarige man van Surinaamse afkomst zich op de SOA-polikliniek. Tijdens zijn vakantie in Suriname is deze 'behandeling' uitgevoerd. Het is niet duidelijk door wie de kralen werden ingebracht. Uit het gebied waar één van de kralen werd geïmplanteerd (bovenzijde van de penis) blijft vocht en pus komen. De plek is - in tegenstelling tot de plaats van de overige kralen - pijnlijk bij aanraking. De man heeft geen vaste partner en vertelt bij sekscontacten in de afgelopen zes maanden steeds condoms te hebben gebruikt. De implantaten vormen geen belemmering voor het omdoen van condoms. De dermatologische en venereologische voorgeschiedenis is blanco.

## Dermatologisch onderzoek

Aan de dorsale en ventrolaterale zijde van de penisschacht werden vijf nodi waargenomen die hard aanvoelden bij palpatie, losliggend van de huid. De nodi hadden een geschatte omvang van 1 tot 1,5 centimeter (figuur 1). Bij palpatie van een dorsaal gelegen nodus werd pusuitvloed gezien.

## Aanvullend onderzoek

Bij het verrichten van een routine-venereologisch onderzoek werden geen SOA aangetoond. Er werd geen HIV-test verricht.

## Beloop

Er werd besloten de met een ontsteking gepaard gaande peniskraal op het dorsum van de penis te verwijderen. Onder lokale anesthesie werd een kleine incisie geplaatst boven de kraal, waarna een witgekleurd corpus alienum kon worden geëxprimeerd (figuur 2). Het corpus alienum was circa 1 bij 1,5 centimeter groot. Een rondom aanwezige 'cystewand' werd verwijderd en de wond werd gehecht.

## BESPREKING

Peniskralen of 'artificial penile nodules' zijn plastic kraaltjes of stukjes glas die meestal in de subcutis van het dorsum van de penis worden aangebracht. In West-Europa en de Verenigde Staten zijn dergelijke implantaties zeldzaam.<sup>1</sup> Op de polikliniek dermatologie en venereologie worden peniskralen slechts enkele malen per jaar gezien,

## Samenvatting

Drie maanden na het inbrengen van een vijftal kralen onder de huid van de penis meldt een 45-jarige man zich op de polikliniek. Een van de implantaten heeft een ontsteking veroorzaakt. Op een polikliniek dermatologie en venereologie is kennis van bepaalde socio-culturele gebruiken, zoals het implanteren van kralen onder de huid van de penis, belangrijk om verwarring met dermatologische pathologie te voorkomen.

## Summary

Three months after implantation of artificial penile nodules, a 45-year-old man presented at our STD department. One of the nodules had caused inflammation. Knowledge of the socio-cultural practice to implant artificial nodules under the penile skin is needed to prevent confusion with skin conditions.

**peniskralen, fang muk,  
seksuele bevrediging**

**artificial penile nodules, fang muk,  
sexual pleasure**

meestal bij mannen van Surinaamse of Antilliaanse afkomst. Publicaties over dit fenomeen zijn sporadisch en komen met name uit Zuid-Oost-Azië.

In Thailand, waar dit fenomeen nog het meest voorkomt, blijkt tussen de 0,5 en 2,6% van de onderzochte mannen in het bezit te zijn van een dergelijke implantatie, beter bekend onder de naam 'tancho nodules' of *fang muk* wat 'parelimplantatie' betekent.<sup>2</sup> Peniskralen komen vooral voor bij gevangenen, gangsters, truckchauffeurs, soldaten en vissers. De kraal behoort los van de huid beweeglijk te zijn en dient ter bevordering van het seksuele genot bij de vrouwelijke partner door de mechanische stimulatie tijdens de coïtus. Andere motivaties voor mannen om over te gaan tot een dergelijke implantatie zijn: verhoging van de aantrekkelijkheid voor vrouwen, het verkrijgen van een grotere penis en als bewijs van mannelijkheid. Volgens sommigen zou het hebben van de *fang muk* de ejaculatie kunnen uitstellen.<sup>2</sup> Peniskralen worden niet aangebracht als anale sekscontacten plaatsvinden, omdat deze daarbij pijnklachten veroorzaken.<sup>3</sup>

Het inbrengen van de *fang muk* gebeurt meestal in een groep mannen die gemeenschappelijk de benodigde instrumenten gebruiken. De penishuid wordt met een scherp instrument geïncideerd zonder daarbij gebruik te maken van lokale anesthesie. In gevangnissen wordt bij gebrek aan scherpe voorwerpen soms het scherp geslepen uiteinde van een tandenborstel gebruikt.<sup>3</sup> Een tand, een



Figuur 1. Peniskraal aangebracht onder de huid van het dorsum van de penis.



Figuur 2. Uit een kleine incisie gemaakt boven de kraal werd een witgekleurd corpus alienum geëxprimeerd.

stukje hout of ivoor, één of meerdere plastic kralen, steentjes, kogeltjes, rijstekorrels, parels, diamanten of een geslepen stukje glas (bijvoorbeeld uit de bodem van een flesje) wordt ingebracht en de huid wordt daarna meestal niet gehecht. Soms wordt de wond bedekt met koffiepoeder ter bevordering van de hemostase.<sup>3</sup> Een maximum van vier tot zeven kraaltjes wordt tegelijk ingebracht. Regelmatige massage van het betreffende huidgebied voorkomt dat het implantaat gefixeerd raakt aan de boven- of onderliggende laag. Bij Japanse vissers zou vooral glas afkomstig van vliegtuigwrakken uit de Tweede Wereldoorlog favoriet zijn vanwege de uitstekende mogelijkheden om dit materiaal te polijsten. In sommige gevallen vinden de implantaties plaats onder de huid van het scrotum of aan de ventrale zijde van het preputium.<sup>4</sup>

De eerste verwijzingen naar penisimplantaten stammen uit de Kama Sutra, de - waarschijnlijk uit de zesde eeuw na Christus stammende - Indiase seksuele verhandeling. De meeste Zuid-Oost-Aziatische verwijzingen naar peniskralen stammen uit de veertiende tot zeventiende eeuw. Vooral in Thailand, Myanmar (het vroegere Birma), Indonesië, Maleisië en de Filipijnen was dit gebruik gemeengoed onder mannen. Volgens sommige historici was het een teken van de sterke en autonome rol die vrouwen speelden binnen seksuele relaties tussen man en vrouw.<sup>2</sup> In vroegere eeuwen kwam het inbrengen van penisimplantaten vooral voor bij de beter gesitueerde lagen van de bevolking. Tinnen of bij voorkeur deels holle gouden kralen werden geïmplantéerd bij meer welvarende mannen. Wanneer een man met deze implantaties langs liep, maakte dit een zacht tingelend geluid, hetgeen als aantrekkelijk werd gezien. Volgens historici waren de mannen met deze implantaties gewild bij vrouwen. Of de aantrekkingskracht vooral werd bepaald door het te verwachten seksuele genot bij de coïtus of vanwege de veronderstelde rijkdom van deze potentiële echtgenoot is niet duidelijk.

In tegenstelling tot de motivatie bij mannen om deze implantaties te willen, blijken vrouwen minder gecharmeerd van peniskralen. Interviews onder vrouwen in Thailand, uitgevoerd door de Universiteit van Mahidol, leerden dat de meeste vrouwen, ook prostituees, de

kralen pijnlijk vinden.<sup>2</sup> Prostituees verklaarden klanten met *fang muk* te weigeren of te onderhandelen over een hogere prijs. Sommige vrouwen vertelden de onderzoekers hun man te hebben gevraagd om de implantaten te laten verwijderen. In veel Aziatische culturen is het bespreekbaar maken van het onderwerp 'seksueel genot' door vrouwen echter ongebruikelijk, daarmee de mythe onder mannen instandhoudend dat peniskralen door vrouwen als uiterst prettig worden ervaren.

Complicaties van het inbrengen van peniskralen zijn zeldzaam. Ontsteking van de huid door het gebruik van niet-steriele instrumenten komt natuurlijk voor. Een dergelijke ontsteking leidt soms tot het ontstaan van pijnlijke stricturen of langdurig aanwezige ulcera. Het is belangrijk de implantaten niet te verwarren met dermatologische aandoeningen zoals urethrastenen, calcificaties van de penis, apocriene hidrocystomen, scleroserende lipogranulomen, cysten, mucokèles, plaveiselcelcarcinomen of metastasen van een prostaatacarcinoom.<sup>4-6</sup> Sommige mannen blijken te ontkennen dat er ooit implantaten bij hen werden ingebracht. Bij toepassing van gemeenschappelijk gebruikte, niet-gesteriliseerde materialen kunnen infecties als hepatitis B en HIV worden overgebracht.

#### LITERATUUR

1. Bork K, Brauning W. Artificial penile nodules (tancho nodules) in Southeast Asian men. *Hautarzt* 1985;36:354-5.
2. Im-em W, Siriratmongkhon K. Gender and pleasure: exploration of sex gadgets, penile implants and related beliefs in Thailand. Institute for population and social research, Mahidol University, Thailand. Presentation at the second meeting of the gender and sexuality working group, Jakarta, Indonesia, 2002.
3. Djajakusumah TS, Meheus A. Artificial nodules of the penis: case report of an Indonesian man. *Sex Transm Dis* 2000;27:152-3.
4. Lim KB, Seow CS, Tulip T, Daniel M, Vijayasingham SM. Artificial penile nodules: case reports. *Genitourin Med* 1986;62:123-5.
5. Powell RF, Palmer CH, Smith EB. Apocrine cystadenoma of the penile shaft. *Arch Dermatol* 1977;113:1250-1.
6. Powell FC, Venencie PY, Winkelmann RK. Metastatic prostate carcinoma manifesting as penile nodules. *Arch Dermatol* 1984;120:1604-6.

# Urethrale gonorrhoe met fistelvorming

H. Both, T.C. Leertouwer<sup>1</sup>, W.I. van der Meijden

## ANAMNESE

Een 33-jarige heteroseksuele patiënt van Antilliaanse afkomst werd door de huisarts verwezen in verband met sedert geruime tijd bestaande klachten van urethritis en 'ontstekingen' op de penis. De 'ontstekingen' waren ongeveer drie jaar geleden ontstaan tijdens een periode van detentie waarin, volgens patiënt, geen sprake was geweest van seksueel contact. Hij legde zelf een verband met zijn werkzaamheden in die periode (metaalbewerking), waarbij op de handen aanwezige metaalsplinters wellicht tot de ontsteking hadden geleid. Als behandeling werd door de instellingsarts mupirocine-zalf en 'bruine zeep' voorgeschreven, waarop de ontstekingsverschijnselen verminderden. Ruim een jaar geleden was er opnieuw sprake van een 'ontsteking' ter plaatse van de penis met pusafvoer. Pas toen er ook klachten optraden van afscheiding uit de plasbuis meldde de patiënt zich bij zijn huisarts. Patiënt had sinds 12 jaar een vaste, vrouwelijke partner met wie enkele dagen voor het polikliniekbezoek nog onbeschermd seksueel contact plaatsvond. Zijn partner zou last hebben van vaginale afscheiding en branderigheid bij urineren, waarvoor ze door haar huisarts werd behandeld.

De anamnese van patiënt vermeldde éénmaal een gonorrhoe, alhoewel niet geheel duidelijk hoe lang geleden. De patiënt was verder gezond en gebruikte geen medicatie.

## Dermatologisch onderzoek

Er was sprake van spontaan purulent écoulement uit de urethra. De ventrale zijde van de penisschacht toonde distaal een erythemateuze nodulus met centraal een kleine opening. Hieruit was na exprimeren eveneens enig écoulement te verkrijgen (figuur 1). Bij palpatie was een vast aanvoelende 'streng' voelbaar ter hoogte van de ventrale zijde van de penisschacht, die in verbinding leek te staan met de nodulus.

## Aanvullend onderzoek

Gram-preparaat urethra: Gram-negatieve intracellulaire diplococci (2+).

Gram-preparaat opening nodulus penisschacht: Gram-negatieve intracellulaire diplococci (1+).

GO-kweek urethra: *Neisseria gonorrhoeae* geïsoleerd.

Verder werden er geen afwijkende bevindingen gedaan. HIV-test: negatief.

## Samenvatting

Bij beschreven patiënt was sprake van fistelvorming bij een chronische gonorroïsche urethritis. Fistelvorming treedt gewoonlijk op in de vorm van een 'watering-can ('gieter') perineum'.

## Summary

We present a patient who developed a fistula, having a chronic gonococcal infection of the urethra. In the literature, this complication is usually described as a 'watering-can perineum'.

**gonorrhoe, fistel, watering-can perineum**

**gonorrhoea, fistula, watering-can perineum**

## Beloop

De patiënt werd behandeld met cefotaxim, 1 gram intramusculair. Hij kreeg het advies zich gedurende 2 weken van seksueel contact te onthouden en zijn vrouwelijke partner aan te raden zich voor een SOA-onderzoek te melden.

Eén dag na het polikliniekbezoek werden op de afdeling radiologie zowel een retrograad urethrogram als fistulogram vervaardigd. Bij eerstgenoemd onderzoek werd een urethra gezien zonder stricturen en/of fistels. Vervolgens werd ter plaatse van de opening in de nodulus van de penisschacht een 5 french (1 french = 0,33 mm) dilatator geplaatst, middels welke - met enige moeite - contrastvloeistof kon worden ingebracht. Men zag een normaal kaliber van de urethra zonder aanwijzingen voor stricturen met een grillig verlopende fistel uitmondend in het penieel deel van de urethra (figuur 2).

Bij het controlebezoek meldde de patiënt geen last meer te hebben van afscheiding uit de plasbuis. Wel produceerde de fistelopening soms nog wat vocht, niet samenhangend met urineren.

Bij onderzoek werd inderdaad enig vocht verkregen uit de fistelopening. Er was géén sprake van écoulement uit de urethra. Een Gram-gekleurd preparaat van fistelvocht toonde opnieuw de aanwezigheid van Gram-negatieve intracellulaire diplococci (2+), terwijl de Gram-gekleurde uitstrijk van de distale urethra géén bijzonderheden opleverde. Er was sprake van een persisterende gonorroïsche infectie.

De patiënt werd opnieuw behandeld met cefotaxim, 1 gram intramusculair. De kweek van het fistelvocht leverde groei op van *Neisseria gonorrhoeae*, die van de urethra was negatief. Twee weken later bezocht de patiënt ter controle de polikliniek. De fistel zou geen vocht meer produceren. Bij lichamelijk onderzoek werd een duidelijk minder prominente nodulus gevoeld, die

<sup>1</sup> Mevrouw dr. T.C. Leertouwer is radioloog in opleiding in het Erasmus MC



Figuur 1. Purulent écoulement ter plaatse van meatus urethrae en fistelopening.

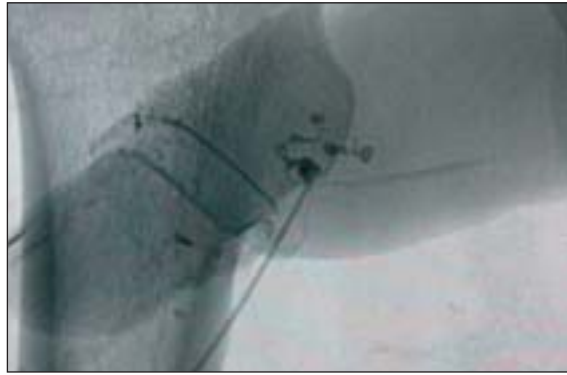
nog wel enig sereus vocht produceerde. Een hiervan ingezette GO-kweek was negatief. Besloten werd verder een expectatief beleid te voeren.

## BESPREKING

Een zeldzame complicatie van een gonorroïsche urethritis is urethrocutane fistelvorming. De fistelvorming vindt meestal plaats in de vorm van een 'watering-can perineum': multipel fistels ter plaatse van het perineum en/of scrotum met urineverlies tijdens de mictie uit de fistelopeningen ('gieter').

Urethrocutane fistelvorming bij een gonorroïsche urethritis wordt voornamelijk gezien in ontwikkelingslanden. Factoren die verantwoordelijk worden geacht zijn: een gebrek aan adequate medische voorzieningen, niet-toereikende antibiotische behandeling en onvoldoende kennis over seksueel overdraagbare aandoeningen. Klassieke late complicaties van infecties met *Neisseria gonorrhoeae* zijn epididymitis, epididymo-orchitis, paraurethrale klierabscessen, urethrale stricturen, cutane fistelvorming en infertiliteit.<sup>1</sup>

Een gonorroïsche infectie van de urethra die niet of inadequaat behandeld wordt kan uiteindelijk leiden tot post-inflammatoire urethrale strictuurvorming, voornamelijk van de bulbaire urethra.<sup>2,3</sup> Andere oorzaken van een strictuur zijn trauma en chronische ontstekingen door andere pathogene micro-organismen. Een strictuur verhoogt het risico van een cystitis, pyelonefritis en



Figuur 2. Fistulogram.

elephantiasis van het scrotum met multiple fistels.

Het is niet duidelijk hoe bij onze patiënt de fistel is ontstaan. Zo werd er in het retrograde urethrogram géén strictuur gezien. Tevens had de patiënt geen urineverlies via de fistel, zoals in een klassiek 'watering-can perineum' beschreven wordt.

Een onbehandelde gonorroïsche urethritis kan echter leiden tot para-urethrale abscessvorming. Een geperforeerd absces kan dan uiteindelijk leiden tot een fistel tussen het peniele deel van de urethra en de huid.<sup>2,4,5</sup> Dit is een mogelijke verklaring voor de fistel bij onze patiënt.

In Europa en Noord-Amerika komen complicaties van een chronische gonorroïsche infectie niet veel meer voor door de aanwezige mogelijkheden tot adequate behandeling en de goede voorlichting over seksueel overdraagbare aandoeningen. Het is echter nog steeds mogelijk dat er late complicaties van gonorrhoe optreden. Met name het steeds toenemende probleem van resistentie van gonococci voor de gebruikelijke antibiotica is een mogelijke risicofactor voor het ontstaan van complicaties op de langere termijn.<sup>2</sup>

## LITERATUUR

- Osoba AO, Alausa O. Gonococcal urethral stricture and watering-can perineum. *Br J Vener Dis* 1976;52:387-93.
- Pandhi D, Reddy BSN. Watering can perineum-a forgotten complication of gonorrhoea. *JEADV* 2002;16:486-7.
- Sharfi AR, Elarabi YE. The "watering-can" perineum: presentation and management. *Br J Urol* 1997;80:993-6.
- Bewes PC. Urethral stricture. *Trop Doct* 1973;3:77-81.
- Sanders CJG, Mulder MMM. Periurethral gland abscess: aetiology and treatment. *Sex Transm Infect* 1998;74:276-8.

# Primair cutaan follikelcentrumcellymfoom

S. Fallah-Arani, E.R.M. de Haas, K.H. Lam<sup>1</sup>, Y. Sandberg<sup>2</sup>, F. Heule

## ANAMNESE

In november 2004 werd een 37-jarige man gezien met een tumor vóór het linkeroor. In 1984 had hij ons bezocht in verband met rode, niet-pijnlijke huidlaesies op beide wangen en het voorhoofd. Aanvankelijk werd de diagnose atypische rosacea gesteld en de huidafwijkingen werden behandeld met tetracycline, metronidazol en isotretinoïne per os. Dit gaf geen verbetering van de klachten. Differentieeldiagnostisch werd er gedacht aan chronische discoïde lupus erythematodes, sarcoïdose, geneesmiddelenreactie en polymorfe lichteruptie. Na herhaaldelijk histologisch onderzoek werd in 1996 de diagnose morbus Jessner gesteld. Hij werd behandeld met minocycline en hydroxychloroquine per os zonder succes. Lokale en intralesionale corticosteroiden gaven wel verbetering.

## Dermatologisch onderzoek

Voor het linkeroor werd een erythemateuze, vast aanvoelende nodus met een diameter van 2 cm geconstateerd. Daarnaast werden op de linkerwang, rechterwang en voorhoofd erythemateuze papulo-noduli en teleangiectasieën gezien (figuur 1).

## Laboratoriumonderzoek

Hematologie: geen afwijkingen. Klinisch chemisch onderzoek: leverfunctie ( $\gamma$ -GT 109 U/l, GPT 88 U/l) licht gestoord en triglyceriden (5,09 mmol/l) verhoogd; nierfunctie, eiwitspectrum en schildklierhormoon normaal. Er werden geen paraproteïnen aangetoond. Echo hals: geen afwijkingen van de schildklier en geen aanwijzingen voor lymfomen. X-thorax: longen en hart normaal; plaat met 6 schroeven in situ ter plaatse van de laagcervicale wervelkolom.

CT-thorax en abdomen: geen aanwijzingen voor intrathoracale of intra-abdominale lymfomen. Consult KNO: geen bijzonderheden. Beenmergaspiratie: cytologisch geen aanwijzingen voor een lymfoom en bij immunofenotypering werd geen monoklonale B-celpopulatie gezien. Botbiopt: geen aanwijzingen voor lymfoom.

## Histologie en moleculair klonaliteitsonderzoek

Een wigexcisiebiopt van de nodus toonde in de dermis een dicht lymfocytair infiltraat, deels met een folliculaire

## Samenvatting

Bij een patiënt is op de wang een primair cutaan (laaggradig) follikelcentrumcellymfoom ontstaan. Op het gelaat had hij 10 jaar lang een morbus Jessner. Enkele maanden later werd bij patiënt een lymfoom in de wervelkolom gevonden, waarbij de diagnose diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom werd gesteld. Bij analyse van mogelijke etiologische verbanden is moleculair klonaliteitsonderzoek, naast histologisch, immunohistochemisch en immunofenotypisch onderzoek van cruciaal belang.

## Summary

This patient developed on the cheek a primary cutaneous (low-grade) follicular center cell lymphoma. In the face he had for 10 years a morbus Jessner. Some months later a diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma located at the spine was diagnosed. Histological, immunohistochemical, immunophenotypical analyses are next to molecular clonality diagnostics of crucial interest.

## cutaan follikelcentrumcellymfoom, morbus Jessner, moleculair klonaliteitsonderzoek

## cutaneous follicle center lymphoma, morbus Jessner, molecular clonality diagnostics

opbouw met plaatselijk een meer diffuse groeiwijze. In de follikels werden voornamelijk centrocyten en in mindere mate centroblasten gevonden. De follikels reikten plaatselijk tot aan het subcutane vetweefsel. Er was geen opvallend epidermotropisme (figuur 2).

Immunohistochemie toonde sterke positiviteit van de atypische lymfoïde cellen met antilichamen gericht tegen de B-cel gerelateerde antigenen CD20 en CD79a. Het karakter van de follikelcentrumcellen van dit lymfoom



Figuur 1. Laesies in het gelaat.

—▶ Tumor  
---▶ Oorspronkelijke m. Jessner

<sup>1</sup> Dr. K.H. Lam is patholoog,

<sup>2</sup> Drs. Y. Sandberg a.i.o. Afdeling Immunologie Erasmus MC



bleek uit een positieve CD10 en Bcl-6. De anti-CD21 laat ter bevestiging hier ter plaatse enkele folliculair dendritische netwerken zien. Er was geen expressie van Bcl-2 in de folliculaire structuren, hetgeen een huidlokalisatie van een systemisch lymfoom onwaarschijnlijk maakte. Een mantelcel lymfoom leek gezien de negatieve cycline D1-kleuring onwaarschijnlijk. De antilichamen gericht tegen de T-cel-epitopen CD3, CD5 en CD43 kleurden de reactieve T-cellen aan en niet de atypische lymfoïde cellen. Kappa en lambda immuunglobulinekleuringen lieten verspreid gelegen polyclonale plasmacellen zien. Er was dus geen sprake van een plasmacytoma.<sup>1</sup>

Huidbiopten van de kleinere noduli voor het linker-oor, op rechterwang en op het voorhoofd toonden hetzelfde infiltraat.

Bij PCR GeneScan-analyse van het DNA uit de twee huidbiopten (2004) werden identieke monoklonale immunoglobuline (Ig)-genherschikkingen gedetecteerd, suggestief voor de aanwezigheid van een klonale B-cel-populatie. In het perifeer bloed werden geen aanwijzingen gevonden voor een monoklonale B-celproliferatie.

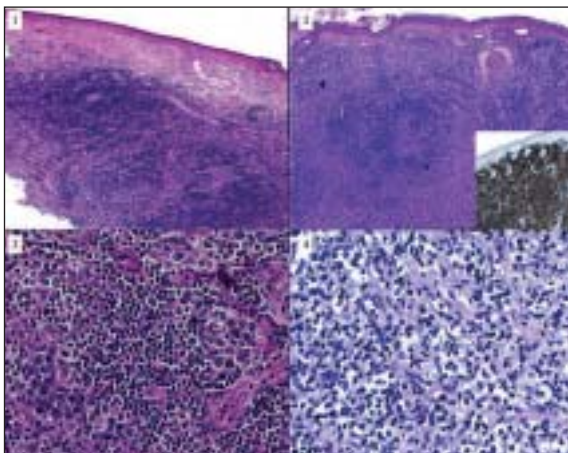
## Conclusie

1. Primair cutaan follicelcentrumcellymfoom.

## Beloop

Alle laesies in het gelaat werden met lokale elektronenbestraling (6 MeV) tot een dosis van 30 Gy in 15 zittingen behandeld. Dit bleek klinisch effectief met een gering resterytheem ter plaatse van de laesies.

Bij een controlebezoek in mei 2005 had de patiënt last van lage rugpijn. Hij gaf aan, ondanks medicatie, niet te kunnen slapen van de pijn. De patiënt werd naar de neuroloog verwezen, waar na uitvoerig onderzoek op de MRI van de lumbale wervelkolom een ruimte innemend proces op niveau L5 met doorgroei naar L4 en S1 werd gezien.



Figuur 2.

1. Morbus Jessner, de donkere blauwe gebieden zijn de lymfocyttaire infiltraten
2. Primair cutaan follicelcentrumcellymfoom, HE- en in detail CD20-kleuring
3. Primair cutaan follicelcentrumcellymfoom, met wisselend kleine en grote lymfoïde cellen
4. Biopt laesie ruggenmerg met grote blasten beschouwd als een grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom.

Histologisch onderzoek van het naaldbiopt verkregen met een CT-geleide punctie liet zien dat een deel van het weefsel werd geïnfilteerd door een populatie grote lymfoïde cellen, soms met vesiculaire kernen en nucleoli, deels randstandig gelegen (figuur 2). Deze lymfoïde cellen waren sterk positief voor CD20 en CD79a. Verder waren de cellen positief voor Bcl-2, Bcl-6 en zwak positief voor MUM-1. Er was geen expressie van CD10, CD21, CD23 en CD35. Morfologisch pasten de cellen bij een diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin-lymfoom, doch gezien de geringe afmetingen van het biopt kon differentieeldiagnostisch een metastase van het cutane follicelcentrumcellymfoom van het gelaat niet worden uitgesloten.

Fotonenbestraling ter plaatse van de laaglumbale en sacrale wervelkolom en para-iliacaal tot een dosis van 40 Gy in 20 zittingen en daarna, indien het klinisch beeld dat nodig maakt, kunnen CHOP-kuren worden gegeven (combinatie van cyclofosfamide, adriamycine, oncovin en prednisolon) waaraan rituximab kan worden toegevoegd.

## BESPREKING

Volgens de recente WHO-EORTC-classificatie<sup>7</sup> wordt het primair cutaan follicelcentrumcellymfoom klinisch gekarakteriseerd door het voorkomen van solitaire of gegroepeerde plaques en tumoren, voornamelijk gelokaliseerd op het behaarde hoofd of de romp. Multifocale laesies kunnen voorkomen. De tumoren kunnen jarenlang voorafgegaan worden door papels en plaques.<sup>7</sup> Histologisch is het primair cutaan follicelcentrumcellymfoom gekenmerkt door niet-epidermotrope infiltraten met een dominantie van centrocyten en een variabel aantal centroblasten. De tumorcellen zijn positief voor CD20, CD79a, CD21, CD35, Bcl-6 en negatief voor CD5, CD43, Bcl-2 en MUM-1.<sup>1,7</sup> Het primair cutaan follicelcentrumcellymfoom heeft een goede prognose met een vijfjaarsoverleving van >95%.<sup>7</sup> Radiotherapie is de eerste keuze van behandeling. De groeiwijze van het lymfoom kan folliculair, folliculair én diffuus of diffuus zijn. Indien echter de diffuse groeiwijze gepaard gaat met velden van aaneengesloten centroblasten en/of immunoblasten wordt de laesie in de WHO-EORTC-classificatie niet als primair cutaan follicelcentrumcellymfoom maar als primair cutaan grootcellig B-cellymfoom geclassificeerd. Vaak zijn deze laesies dan ook Bcl-2- en MUM-1-positief.<sup>7</sup>

Toen de patiënt in 1984 werd gezien paste zowel het klinisch als histologisch beeld het best bij een rosacea. Klinisch werden papuleuze efflorescenties en teleangiëctasieën op de wangen en het voorhoofd gezien. Histologisch onderzoek toonde een normale epidermis met een ontstekingsinfiltraat in de dermis. In 1996 liet het histologisch en immunologisch onderzoek een normale epidermis zien en in de dermis een ontstekingsinfiltraat, opgebouwd uit enkele grote follicels, waarin

centraal B-cellen en perifeer voornamelijk T-cellen werden gezien. Dit beeld kan goed passen bij een morbus Jessner.

Morbus Jessner is voor het eerst gepresenteerd door Jessner en Kanof in 1953.<sup>4</sup> Het is een pseudolymfoom, gekarakteriseerd door het voorkomen van asymptomatische papels en plaques en door een lymfocytair infiltraat. Immunohistochemisch worden meestal infiltraten gezien met een dominantie van CD8<sup>+</sup> T-cellen, soms gemengd met B-cellen. Moleculair klonaliteitsonderzoek toont meestal non-monoklonale celpopulaties.<sup>5</sup>

De huidlaesies kunnen spontaan verdwijnen. Eventuele therapieopties kunnen zijn: systemische, lokale en intralesionale corticosteroiden, oraal hydroxychloroquine, excisie van kleine laesies, cosmetische camouflage, fotoprotectie en cryotherapie. In de literatuur wordt beschreven dat deze huidziekte de beginfase van alle huidaanandoeningen met een lymfocytair infiltraat, inclusief maligne lymfomen, kan vertegenwoordigen.<sup>6</sup> Dit zou bij onze patiënt het geval geweest kunnen zijn. Gezien de mogelijke verwantschap tussen de laesies in 1996 en 2004 werd moleculair klonaliteitsonderzoek op herschikkingen van immuunglobulinegenen verricht. In beide gevallen werd een B-celkloon gevonden, doch de klonen in 1996 en 2004 waren niet identiek aan elkaar, hetgeen klonale evolutie minder aannemelijk maakt.

Enkele maanden later, in mei 2005, werd bij onze patiënt een diffuus grootcellig B-cellymfoom van de wervelkolom ontdekt. Het was echter op het relatief kleine biopt, waardoor het niet goed uit te maken viel of het een metastase c.q. recidief met transformatie naar een grootcellig B-cellymfoom of een de novo ontstaan extranodaal diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin-lymfoom was. Er was te weinig materiaal beschikbaar voor een betrouwbaar klonaliteitsonderzoek op moleculair niveau of uitgebreid immunohistochemisch onderzoek.

Een recidief van het bij patiënt bekende primair cutaan follikelcentrumcellymfoom was gezien de grootte en lokalisatie van de tumor in de wervelkolom minder waarschijnlijk. Klinisch werd de laesie verder beschouwd als een diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin-lymfoom van de wervelkolom.

Voor behandeling van de kleine solitaire laesies wordt in ons instituut gekozen voor radiotherapie. Bij multifocale laesies wordt in de regel behandeld met multiciclae therapie (CHOP). Toevoeging van rituximab (een chimeer muis/anti-CD20-antilichaam) aan de CHOP (R-CHOP) bleek soms een voordeel te zijn.<sup>7</sup>

Alhoewel er aanvankelijk (morfologische) aanwijzingen waren voor een mogelijke relatie tussen M. Jessner en het later gediagnosticeerde PCFCL kan dit met moleculair kwaliteitsonderzoek niet worden bewezen.

#### LITERATUUR

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
2. Sandberg Y, Heule F, Lam K, et al. Molecular immunoglobulin/T-cell receptor clonality analysis in cutaneous lymphoproliferations. Experience with the BIOMED-2 standardized polymerase chain reaction protocol. *Haematologica* 2003;88:659-70.
3. Gellrich S, Mucic JM, Wilks A, et al. Systemic eight-cycle anti-CD 20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas – an applicational observation. *Br J Dermatol* 2005;153:167-73.
4. Jessner M, Kanof N. Lymphatic infiltration of the skin. *Arch Dermatol* 1953;68:447-9.
5. Dippel E, Poenitz N, Klemke CD, Orfanos CE, Goerdts S. Familial lymphocytic infiltration of the skin: histochemical and molecular analysis in three brothers. *Dermatology* 2002;204:12-6.
6. Lever WF. Histopathology of the skin. 8<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1997:268-70.
7. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.

# Leiomyosarcoom

R.W. Roest, K. Munte

## ANAMNESE

Circa een jaar geleden ontwikkelde een 45-jarige man in anderhalve maand tijd een zwelling ter plaatse van de linkerbovenarm. Deze huidafwijking ontstond plotseling, zonder voorafgaand trauma. In de familie kwamen geen huidmaligniteiten voor. De algemene anamnese leverde geen nieuwe gezichtspunten op.

## Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de extensorzijde van de linkerbovenarm was een erythemateuze nodus zichtbaar met teleangiëctasieën, die vast elastisch aanvoelde bij palpatie en een diameter had van 2,2 cm (figuur 1).

## Histologisch onderzoek

Huidbiopt: de epidermis was intact en had een normaal uitrijpingspatroon. In de oppervlakkige dermis werd perivasculair enig rondkernig ontstekingsinfiltraat gezien. De diepere dermis werd ingenomen door een onscherp begrensde structuur met in bundels gerangschikte, op gladde spiervezels lijkende elementen (figuur 2). Daartussen verspreid bevonden zich gefragmenteerde collageen- en elastinevezels. De kernen van de cellen waren deels langwerpig, vaak ook rond-ovaal. Ze varieerden in grootte en chromatinedichtheid. Verspreid werden sterk vergrote en onregelmatig gevormde kernen gezien met sterk afwijkend chromatinepatroon. Delingsfiguren werden niet gevonden.

Bij aanvullend immunohistochemisch onderzoek toonden de vezels expressie van 'smooth muscle'-actine (sma) (figuur 3), desmine en vimentine. Kleuring op NCL5D3, EMA en S-100 was negatief.

## Beloop

Er werd een conventionele excisie met een marge van 5 mm verricht. Bij dermato-oncologische follow-up bestond er tot op heden geen aanwijzing voor een recidief.

## BESPREKING

Het leiomyosarcoom is een zeldzame tumor afkomstig uit glad spierweefsel. Deze neoplasie is verantwoordelijk voor 2 tot 3% van alle weke delen sarcomen.<sup>1</sup> De etiologie is onbekend, maar enkele ziektegeschiedenissen melden een voorafgaande radiotherapie of recent trauma. Het leiomyosarcoom wordt onderverdeeld in een cutane en subcutane vorm, beide met een verschillende prognose.

## Samenvatting

Ongeveer 1 jaar geleden vertoonde een 45-jarige man een zwelling van 2,2 cm ter plaatse van de linkerbovenarm. Op basis van histopathologisch onderzoek werd de diagnose leiomyosarcoom geopperd. De huidafwijking werd op conventionele wijze radicaal geëxcideerd met 5 mm marge. Bij histopathologisch onderzoek met aanvullende immunofenotypering van het excisiepreparaat luidde de definitieve diagnose cutaan leiomyosarcoom. Tijdens de klinisch oncologische follow-up werd tot op heden geen recidief vastgesteld. Het leiomyosarcoom is een zeldzame tumor, die ontstaat uit gladspierweefsel. Deze neoplasie omvat 2 tot 3% van alle weke delen tumoren. Het klinisch beeld is niet specifiek, daarom wordt de diagnose gesteld op basis van histopathologisch onderzoek. Men onderscheidt een cutane en subcutane vorm, waarbij laatstgenoemde een slechtere prognose heeft. De cutane vorm is waarschijnlijk afkomstig van gladspierweefsel uit een musculus arrector pili, terwijl de subcutane variant mogelijk afkomstig is van vasculair glad spierweefsel. De enige therapeutische optie bestaat uit radicale excisie.

## Summary

About a year ago a 45-year-old man had a swelling of 2.2 cm diameter on the left upper arm. A diagnosis of leiomyosarcoma was established on the basis of histopathological examination of a biopsy from the lesion. The abnormality was radically excised in the conventional manner with an excision margin of 5 mm. Additional immuno-histopathological phenotypic investigations of the biopsy enabled the definite diagnosis of cutaneous leiomyosarcoma. No recurrence has been noted after a clinical follow-up of 1 year. Leiomyosarcoma is a rare neoplasm, comprising 2 to 3% of all soft tissue sarcomas. The clinical features are not specific and diagnosis is based on a combination of histopathologic and immunophenotypic features. Leiomyosarcomas are subdivided in cutaneous and subcutaneous forms. The latter form has the worst prognosis. Cutaneous leiomyomas are thought to arise from smooth muscle cells from the arrector pili. The subcutaneous form probably originates from vascular smooth muscle. Radical excision is the only therapeutic option.

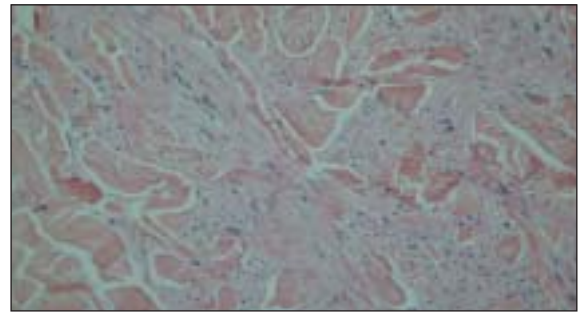
## leiomyosarcoom, histopathologie

## leiomyosarcoma, histopathology

De cutane vorm is waarschijnlijk afkomstig uit glad spierweefsel van een musculus arrector pili. Het heeft een gunstige prognose, omdat metastasering zelden optreedt. Dit in tegenstelling tot de subcutane vorm, die in 30 tot 40% van de gevallen metastaseert. Het betreft dan meestal hematogene uitzaaiing naar de longen of andere viscerale organen, maar loco-regionale lymfo-



Figuur 1. Erythemateuze nodus ter plaatse van de strekzijde van de linkerbovenarm.



Figuur 2. Routine HE-kleuring van leiomyosarcoom met in bundels gerangschikte spoelvormige cellen.

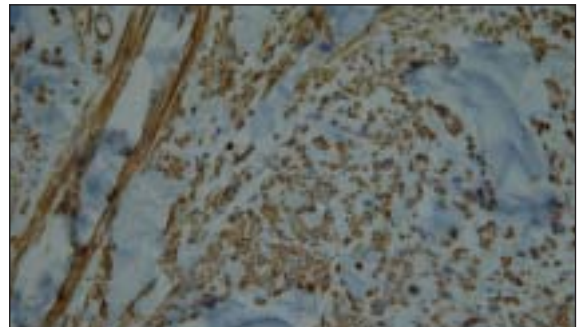
gene metastasering is tevens mogelijk. Vermoedelijk is de subcutane vorm, in tegenstelling tot de cutane vorm, afkomstig uit gladspierweefsel van bloedvaten.

Het leiomyosarcoom ontstaat meestal rond het vijftigste levensjaar, in de regel aan de strekzijde van een extremititeit. Het klinisch beeld is niet specifiek, maar meestal wordt een solitaire nodus gezien die anamnestic snel in grootte toeneemt. Als meerdere nodi worden opgemerkt, dient men rekening te houden dat er mogelijk sprake is van een cutane metastase van een retroperitoneale of viscerale tumor.

De diagnose wordt gesteld op basis van histopathologisch en immunohistochemisch onderzoek. Vaak vindt men cellen met nucleaire atypie, die cytologische gelijkenis vertonen met gladspierweefsel met focaal in bundels gerangschikte spoelvormige cellen. Meestal zijn meerdere mitose figuren per gezichtsveld aanwezig. Bij immunofenotypering vindt men in de meeste gevallen positieve reacties op actine, desmine en vimentine.

Het onderscheid tussen een cutaan en subcutaan leiomyosarcoom is gebaseerd op basis van histopathologisch onderzoek. Bij de cutane vorm bevindt tenminste 90% van de tumor zich in de cutis, waarbij de gladde spierweefselcellen tussen collageenbundels doorgroeien. Daardoor is deze vorm minder goed afgrensbaar. Het subcutaan leiomyosarcoom is in de regel beter afgrensbaar, doordat zij wordt omgeven door een pseudokapsel dat gevormd wordt door weggedrukt omliggend weefsel.

Differentieel diagnostisch dienen huidafwijkingen te worden overwogen, die zich kunnen presenteren als solitaire nodi, zoals een epidermis cyste, dermatofibroom, dermatofibrosarcoma protuberans en huidadnextumoren. Bij histopathologisch onderzoek dient



Figuur 3. Leiomyosarcoom immunofluorescentiekleuring met antilichamen gericht tegen actine.

men onderscheid te maken met het leiomyoom. In het geval van een slecht gedifferentieerd leiomyosarcoom is dit relatief eenvoudig door de aanwezigheid van anaplasie, hoge mitose-activiteit, focale necrose en vaso-invasieve groei. Bij een goed gedifferentieerd leiomyosarcoom is dit onderscheid moeilijker te maken en dient voornamelijk te worden gekeken naar kernatypie en mitoseactiviteit.

Daarnaast dient men het leiomyosarcoom te onderscheiden van een aantal andere spoelcellige tumoren. Dit geschiedt primair op basis van histopathologische kenmerken, maar dikwijls is immunofenotypering noodzakelijk met een aantal antilichamen om tot een sluitende diagnose te komen (tabel 1).<sup>2</sup>

De optimale behandeling van het leiomyosarcoom bestaat uit ruime excisie. Vanzelfsprekend dient hierbij nauwkeurig te worden nagegaan of de tumor in zijn totaliteit is verwijderd. De Mohs' micrografische chirurgische methode is een mogelijke behandeling.<sup>3</sup> Indien een recidief optreedt, groeit deze meestal agressiever en met diepere infiltratie. Indien de tumor radicaal is verwijderd, is de ingreep curatief.

Tabel 1. Immunohistochemische bevindingen bij leiomyosarcoom en andere spoelcellige tumoren.

	Leiomyosarcoom	PCC	Melanoom	NST	AFX/MFX
Actine	+	-	-	-	±
Desmine	±	-	-	-	-
Cytokeratine	-	+	-	-	-
S-100	-	-	+	+	-
CD68	-	-	±	-	±

PCC: plaveiselcelcarcinoom; NST: "nerve sheath" tumor; AFX/MFX: atypisch fibroxanthoom/maligne fibreus histiocytoom.

#### LITERATUUR

- Holst A, Junkins-Hopkins JM, Elenitsas R. Cutaneous smooth muscle neoplasms: clinical features, histologic findings, and treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:477-90.
- Kohler S. Muscle, adipose and cartilage neoplasms. In: Bologna J, et al. (Eds.). *Dermatology*. 1<sup>st</sup> Ed. London: Mosby, 2003: chapter 118.
- Huether MJ, Zitelli JA, Brodland DG. Mohs' micrographic surgery for the treatment of spindle cell tumors of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:656-9.

# Een overzicht van 4 jaar Mohs' micrografische chirurgie in het Erasmus MC

A. Nijssen, B.U.G.A. Meijer, K. Munte, R.E. Brandsen, H.A.M. Neumann

## INLEIDING

De methode van de Mohs' micrografische chirurgie (MMC) werd ontwikkeld door de Amerikaanse chirurg Mohs met de hulp van Guyer en werd in 1936 voor het eerst toegepast op patiënten. In eerste instantie werd gebruik gemaakt van zinkchloridepasta, hetgeen necrose van het weefsel induceert, waarbij cytologische beoordeling nog steeds mogelijk is. In 1953 maakte Mohs voor het eerst gebruik van de vers weefsel-variant, die momenteel over de gehele wereld wordt toegepast.

MMC is een techniek die met name wordt toegepast bij basaalcelcarcinomen gelegen in een belangrijke cosmetische of functionele zone of met een grote kans op een lokaal recidief. Lokalisatie in de H-zone van het gelaat, een tumordiameter groter dan 2 cm, een agressief groeiend histologisch subtype, een tumorrecidief, een irradicaal geresceerd basaalcelcarcinoom, een klinisch slecht afgrensbare tumor en perineurale uitbreiding zijn indicaties voor het toepassen van MMC. Recentelijk werd de eerste prospectief gerandomiseerde studie gepubliceerd waarin conventionele excisie is vergeleken met MMC. Hierbij werden zowel primaire tumoren (agressief histologisch subtype of lokalisatie in de H-zone van het gelaat) als recidief tumoren geïncloseerd. Deze studie toont een recidiefpercentage van 2% bij behandeling van primaire basaalcelcarcinomen (follow-up 30 maanden) en 0% bij de behandeling van recidief basaalcelcarcinomen (follow-up 18 maanden) met MMC versus een recidiefpercentage van 3% bij behandeling van zowel primaire als recidieftumoren met conventionele excisie. De beide verschillen zijn in het voordeel van de MMC, echter niet significant.<sup>1</sup>

In Nederland werd in 1984 MMC geïntroduceerd. Momenteel wordt MMC in 4 centra toegepast: de academische ziekenhuizen in Groningen, Maastricht en Rotterdam en het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven. In Rotterdam werd de MMC in 2001 geïntroduceerd.

## VIER JAAR MMC IN HET ERASMUS MC

In de afgelopen 4 jaar zijn in het Erasmus MC circa 550 patiënten behandeld met MMC. In eerste instantie waren de aantallen nog gering, gezien het opstarten van het

## Samenvatting

In de periode van 2001 tot op heden werd de Mohs' micrografische chirurgie (MMC) geïntroduceerd in het Erasmus MC. Na een inleiding betreffende deze techniek te hebben gegeven volgt een overzicht van 4 jaar behandelresultaten met MMC. Uit de gepresenteerde data blijkt dat het overgrote deel van de behandelde tumoren basaalcelcarcinomen betreft. Andere, minder frequent voorkomende tumoren kunnen echter ook een indicatie vormen voor MMC. Ter illustratie volgt een succesvolle behandeling met MMC van een in eerste instantie irradicaal geresceerd microcysteus adnexcarcinoom. Het hoge recidiefpercentage na behandeling van deze tumor, onder andere samenhangend met de infiltratieve groei en frequente perineurale uitbreiding, maakt MMC een geschikte behandeling voor deze adnextumor.

## Summary

The majority of lesions treated with this technique in the Erasmus MC hospital, during the years as of 2001 were basal cell carcinomas. However, Mohs' micrographic surgery (MMS) can also be an adequate therapy for other less common skin tumors. We report on a successful treatment with MMS of an initially irradically excised microcystic adnexal carcinoma. Because of the high recurrence rate, mainly caused by the infiltrative growth pattern and frequent perineural spread, MMS is an excellent therapy for this tumour.

## Mohs' micrografische chirurgie, carcinoom

### Mohs' micrographic surgery, carcinoma

logistieke traject in ons ziekenhuis en het intern opleiden van onze artsen voor deze procedure. Langzamerhand ontwikkelde de MMC zich in meerdere opzichten.

Meerdere artsen binnen de afdeling zijn inmiddels bekwaam geworden in de MMC en het aantal verwijzingen vanuit andere ziekenhuizen én specialismen groeit. Dit uit zich in een toename van het aantal patiënten en casus met ingewikkeldere problematiek. Herhaaldelijk irradicaal geopereerde tumoren, maar ook grotere tumoren op lastige lokalisaties zijn geen uitzonderingen meer. Hierdoor zijn een aantal nauwe samenwerkingsverbanden ontwikkeld met onder andere oogartsen, KNO-artsen en plastisch chirurgen binnen ons ziekenhuis, zodat expertise gedeeld kan worden. Het merendeel van de operaties vindt plaats onder lokale anesthesie met behulp van het plaatsen van zenuwbloks. We hebben eventueel

echter ook de mogelijkheid tot uitvoeren van operaties onder algehele narcose. Reconstructies worden voornamelijk door onszelf verricht en op indicatie vindt de reconstructie plaats in samenwerking met één van bovengenoemde specialismen. Om de exacte tumorlokalisatie te kunnen herleiden werd de Mohs' snede, de kleuringen van het excisiemateriaal en het tumorresidu ingetekend op een tekening van het gelaat. Recentelijk hebben we de tekenlijsten van de MMC gedigitaliseerd om de gegevens nog betrouwbaarder te kunnen verwerken.

## BEHANDELING VAN EEN MICROCYSTEUS ADNEXCARCINOOM MET MMC

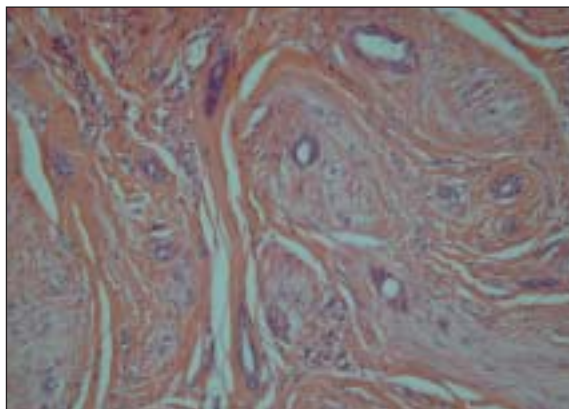
Het merendeel van de door ons geopereerde huidtumoren betreft basaalcelcarcinomen. Echter ook andere, minder frequent voorkomende tumoren, zoals het plaveiscelcarcinoom, atypisch fibroxanthoom, dermatofibrosarcoma protuberans, keratoacanthoom, leiomyosarcoom, maligne fibreus histiocytoom, Merkelcelcarcinoom, microcysteus adnexcarcinoom en verruceus carcinoom kunnen een indicatie vormen voor MMC. Ter illustratie presenteren wij een casus van een microcysteus adnexcarcinoom behandeld met MMC.

## ANAMNESE

Het betreft een 36-jarige Zweedse man met een sinds jaren bestaande zwelling ter plaatse van het os zygomaticum links, die langzaam in grootte toenam en elders werd geëxideerd.

## Histologie

Het excisiepreparaat toonde huidweefsel bekleed met een orthokeratotische normaal gelaagde epidermis. Oppervlakkig in de dermis wordt een aantal niet-afwijkende huidadnexen gezien. Diep in de dermis worden afwijkende structuren gezien, bestaande uit wisselende, deels



Figuur 1. Histologie: buisvormige structuren gevormd door epitheliale tumorcellen, omgeven door relatief celarm fibreus stroma (HE-kleuring).

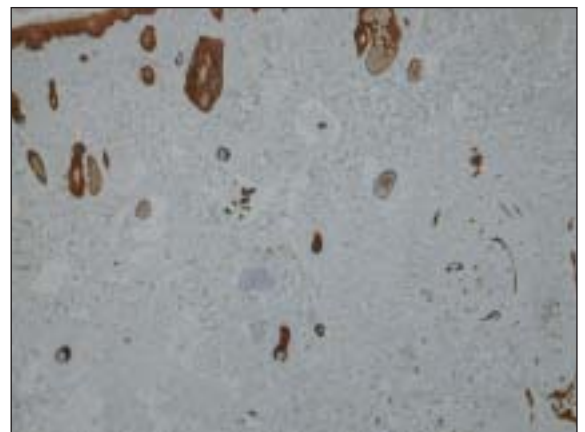
cysteus verwijde buisvormige structuren, veelal bekleed door twee lagen, wisselend polymorf, veelal kubisch epithel. De structuren tonen aangrenzend een wisselend uitgebreide desmoplastische reactie (figuur 1). De afwijking reikt tot in het subcutane vetweefsel en focaal tot aan het aangrenzend spierweefsel. Er is geen opvallende mitotische activiteit. Bij immunohistochemisch onderzoek met antistoffen tegen EMA: epithelial membrane antigen en CEA: carcino-embryonic antigen: geen aankleuring van tumorweefsel. Pankeratine-kleuring laat een positieve aankleuring zien van tumorweefsel (figuur 2).

## Beloop

In verband met de irradicaliteit van de excisie werd de patiënt naar ons verwezen door een perifere collega en werd besloten tot MMC met uitgestelde sluiting. Bij beoordeling van de HE-gekleurde coupes van de tweede ronde leken de snijranden vrij, vriescoupes afgenomen ten behoeve van immunohistochemisch onderzoek (pankeratine) toonden evenmin tumorresten en een week later kon de wond worden gesloten. Een recidief heeft zich tot nu toe niet voorgedaan.

## BESPREKING

Het microcysteus adnexcarcinoom is een laaggradig carcinoom dat uitgaat van de zweetklier. De klinische presentatie is een huidkleurige, gele of erythemateuze geïndureerde papel of plaque met glad oppervlak en een gemiddelde diameter van 1-3 cm. Het is een langzaam groeiende tumor met lokaal agressieve groei. De tumor is met name gelokaliseerd in de hoofd/hals-regio met als voorkeurslokalisaties de bovenlip, nasolabiaal plooï en de periorbitale huid. In verschillende artikelen is behandeling met radiotherapie voorafgaand aan het ontstaan van de laesie beschreven. Ook UV-expositie speelt, gezien de voorkeurslokalisaties en het overwegend voorkomen bij mensen met een licht huidtype, waarschijnlijk een rol bij de ontwikkeling van de tumor. Bij het afnemen van materiaal ten behoeve van histopathologisch onderzoek is het van belang, bij het



Figuur 2. Pankeratine-kleuring: sterke aankleuring van pre-existente epitheliale structuren en tumorweefsel.

vermoeden op een dergelijke tumor, diep materiaal af te nemen ter voorkoming van een fout-negatieve uitslag, bij voorkeur door middel van een excisiebiopt.

De typische histopathologie toont een tumor die zich uitstrekt tot in de subcutis, waarbij het superficiële deel van de tumor is opgebouwd uit variabele delen van keratinecysten, basaloïde en squameuze nesten en strengen met ductale differentiatie in paucicellulair stroma. Het diepere deel toont vaak kleinere nesten en strengen van cellen. Deze stratificatie is een belangrijk kenmerk van de tumor.<sup>2</sup> Verspreid in de tumor worden eveneens ductale structuren opgebouwd uit 1 of 2 lagen cuboïdale cellen gezien. De nuclei van alle componenten zijn vaak klein en hyperchromatisch, voorts toont de histopathologie weinig pleomorfisme of mitotische activiteit. Perineurale uitbreiding wordt frequent waargenomen. In een aantal studies wordt aankleuring van de tumorcellen met EMA, CEA en pankeratine beschreven.

De slechte afgrensbareheid van de tumor en de perineurale groei maken de tumor uiterst geschikt voor MMC.<sup>3</sup> Andere therapeutische opties zijn conventionele chirurgie eventueel in combinatie met radiotherapie. Een onderzoek met 48 patiënten en een follow-up van 3,2 jaar toonde weinig verschil in recidiefpercentage tussen behandeling met MMC en conventionele excisie,

namelijk 1,98% per patiënt per jaar; echter, bij behandeling met conventionele excisie bleek in 30% tenminste 1 reëxcisie noodzakelijk.<sup>4</sup> Het college van zorgverkeersadviseurs adviseert in een rapport betreffende de behandeling van basaalcelcarcinomen MMC bij basaalcelcarcinomen met 25% kans op irradicale excisie. MMC lijkt bij deze normering derhalve ook voor deze tumor de aangewezen behandeling. Gezien de moeilijke interpretatie van de coupes is bij MMC een uitgestelde sluiting met verjaardiging van paraffinecoupes te overwegen.<sup>3</sup>

Afgezien van het hoge recidiefpercentage is de prognose goed. In de literatuur werd slechts eenmaal een overlijden toegeschreven aan een microcysteus adnexcarcinoom.

#### LITERATUUR

1. Smeets NWJ, Krekels GAM, Ostertag JU, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1766-72.
2. Santa Cruz DJ. Sweat gland carcinomas: a comprehensive review. *Semin Diagn Pathol* 1987;4:38-74.
3. Sebastien TS, Nelson BR, Lowe L, et al. Microcystic adnexal carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:840-5.
4. Chiller K, Passaro D, Scheuller M, et al. Microcystic adnexal carcinoma. Forty-eight cases, their treatment, and their outcome. *J Am Acad Dermatol* 2000;136:1335-59.

## Acne fulminans

S.I. Langendoen, E.R.M. de Haas, H.A.M. Neumann

### ANAMNESE

Een 17-jarige jongeman werd door zijn behandelend dermatoloog doorverwezen naar onze polikliniek. Sinds 3 jaar was er sprake van acne vulgaris, behandeld met lokale therapieën en langdurig orale antibiotica. In verband met een toename van huidafwijkingen in het gelaat werd in september 2004 gestart met isotretinoïne 30 mg/dag, na twee weken verhoogd naar 40 mg/dag. Dit resulteerde in uitbreiding van de huidafwijkingen naar de rug. De patiënt bemerkte verder energieverlies, een neerslachtig gevoel en pijnlijke gewrichten. Toen oktober 2004 de dosering isotretinoïne verdubbeld werd naar 80 mg/dag trad verdere verslechtering op. In november 2004 werd onder verdenking van acne fulminans gestart met prednison 80 mg/dag in een afbouwschema (9 weken). Aangezien deze therapie ook geen resultaat boekte, werd de patiënt in januari 2005 verwezen naar onze polikliniek.

### Dermatologisch onderzoek

Zieke, 17-jarige jongeman. Ter plaatse van gelaat, rug en coeur zeer uitgebreide huidlaesies bestaande uit papels, papulopustels, comedonen, infiltraten, nodi, hemorrhagi-

### Samenvatting

Bij een 17-jarige patiënt met acne fulminans, die reeds met weinig succes volgens de richtlijnen werd behandeld met systemische corticosteroiden, werd gekozen voor een alternatieve behandeling bestaande uit een resorcinol-peeling in combinatie met fotodynamische therapie.

### Summary

A 17-year-old patient with acne fulminans, who already had been treated unsuccessfully with systemic corticosteroids according to current guidelines, was treated with an alternative therapeutic regimen consisting of a resorcinol-peeling combined with photodynamic therapy.

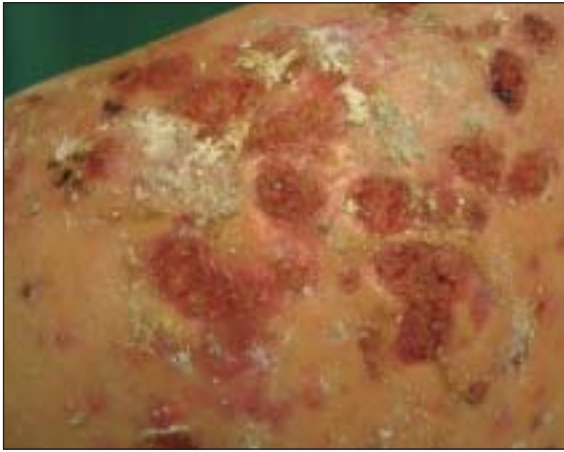
**acne fulminans, therapie**

**acne fulminans, therapy**

sche crustae en ulceratieve laesies met dik sereus beslag (figuur 1).

### Laboratoriumonderzoek

CRP 35 mg/l, Hb 8,3 mmol/l, MCV 91 fL, leukocyten  $16,2 \times 10^9/l$ .



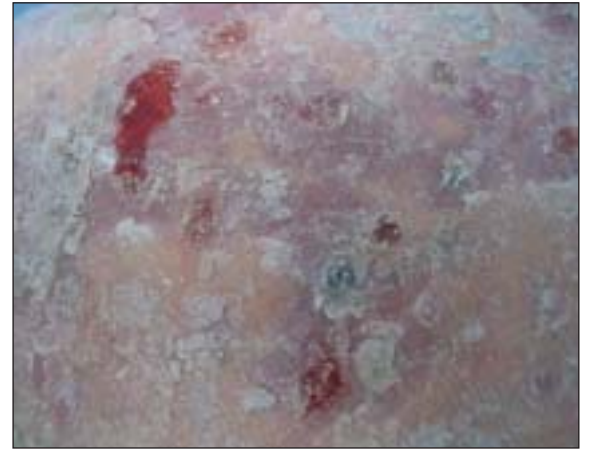
Figuur 1. Linkerschouder, bij opname.

### Beloop

De patiënt werd opgenomen op de klinische afdeling voor een behandeling, bestaande uit een resorcinol-peeling in combinatie met fotodynamische therapie. Aanvankelijk had de patiënt forse pijnstilling nodig in de vorm van paracetamol 4 d.d. 1000 mg en tramadol 3 d.d. 50 mg per os. Lokale therapie bestond uit het tweemaal daags aanbrengen van resorcinol in zinkolie in oplopende concentraties (tot 12%). Dagelijks werd fotodynamische therapie toegepast. Na het aanbrengen van 5-aminolevulinezuur (5-ALA) 5% spray werd de romp met rood licht (635 nm) en het gelaat met blauw licht (410 nm) (50 J/cm<sup>2</sup>, irradiance 50 mW/cm<sup>2</sup>) belicht. De algemene klachten verdwenen snel tijdens de opname. Het huidbeeld verbeterde geleidelijk (figuur 2). Nabehandeling bestond uit minocycline 2 d.d. 100 mg per os en benzoylperoxide 10% hydrogel.

### BESPREKING

Acne fulminans is een zeldzame vorm van acne, die voornamelijk jonge mannen in de leeftijd van 13-16 jaar treft.<sup>1</sup> De etiologie is nog niet geheel opgehelderd. Hormonale, erfelijke, medicamenteuze (isotretinoïne) en immunologische factoren zijn beschreven.<sup>2</sup> Het klinisch beeld laat een jongeman zien met milde tot matige acne bij wie plotseling een explosief beeld ontstaat met pijnlijke inflammatoire infiltraten, meestal op rug en coeur. Deze infiltraten gaan snel abscederen, waarna pijnlijke ulceraties ontstaan, die snel bloeden en hemorragische crustae vormen. Algemene verschijnselen bestaan uit algehele malaise, moeheid, koorts, myalgie en artralgie. Laboratoriumafwijkingen laten meestal een verhoogde bezinking en CRP, normocytair anemie en soms forse leucocytose zien. Trombocytose, leverfunctiestoornissen en hypoalbuminemie kunnen aanwezig zijn. Op röntgenfoto's kunnen osteolytische botlaesies worden gezien. In de literatuur<sup>1-3</sup> wordt aanbevolen



Figuur 2. Linkerschouder, vlak vóór ontslag.

te starten met systemische corticosteroïden (0,5-1,0 mg/kg/dag), in afbouwschema (6 weken). Dit leidt tot snelle verbetering van huidlaesies en algemene symptomen. Ondersteunende therapie kan bestaan uit NSAID's, waardoor de koorts, artralgie en myalgie verminderen. Vervolgens kan na 4-6 weken gestart worden met behandeling van de onderliggende dermatose met hoge doses antibiotica of isotretinoïne. De prognose is goed. De laboratoriumafwijkingen en osteolytische laesies normaliseren en de recidiefkans is minimaal. Wel is er altijd sprake van uitgebreide littekenvorming.

### FOTODYNAMISCHE THERAPIE (PDT)

Wat betreft het algemene werkingsmechanisme van fotodynamische therapie geldt dat een photosensitizer, licht en een substraat aanwezig dienen te zijn. Bij belichting met licht met een golflengte, die overeenkomt met een absorptiepiek van deze photosensitizer wordt energie overgebracht, waardoor onder andere zuurstofradicalen ontstaan die celschade en -destructie veroorzaken. In de dermatologie wordt meestal gebruikgemaakt van een precursor in de vorm van 5-ALA. Bij de behandeling van acne met PDT zijn twee zaken van belang: ten eerste produceert *P. acnes* zelf al een photosensitizer, coproporphyrine III. Deze kent een absorptiepiek ter plaatse van 410 nm golflengte (blauw licht). PDT met blauw licht reduceert het aantal *P. acnes* door bacteriedood. Daarnaast wordt 5-ALA opgenomen in de talgklier, meer dan in de gewone huid. Via het haem metabolisme wordt protoporphyrine IX (PPIX) gevormd. PPIX kent absorptiepieken ter hoogte van 410 nm (blauw licht) en 635 nm (rood licht), zodat belichting kan resulteren in beschadiging of destructie van de talgklierunit. De penetratiediepte van rood licht is dieper dan van blauw licht, hetgeen leidt tot uitgebreidere schade aan de talgklierunit.<sup>3</sup>

Er was sprake van een zeer uitgebreide inflammatoire component, hetgeen ook door PDT vermindert.



## RESORCINOL-PEELING

Resorcinol is een fenolderivaat met keratolytische, antiseborroïsche, antipruriginieuze en antimycotische werking. Bij de behandeling van acne wordt gebruik gemaakt van de eerste twee eigenschappen. In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt behandeling met resorcinolcrème (5%) afgeraden, omdat het niet werkzaam zou zijn. Het is met name vanuit de Duitstalige literatuur bekend dat de peeling pas effectief begint te

worden vanaf een concentratie van 10%. Bij gebruik van hoge concentraties (40-50%) in grote hoeveelheden bestaat het risico van systemische toxiciteit.

### LITERATUUR

1. Jansen Th, Plewig G. Acne fulminans. *Int J Dermatol* 1998;37:254-7.
2. Seukeran DC, Cunliffe WJ. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol* 1999;141:307-9.
3. Kaminsky A. Less common methods to treat acne. *Dermatology* 2003;206:68-73.

# Een Zuid-Afrikaans ulcus

M.P.E. Raes, M.C.G. van Praag<sup>1</sup>

## ANAMNESE

Een 50-jarige vrouw had sinds 1 week een steeds groter wordende plek ter hoogte van haar rechterkuit, die pijnlijk was en warm aanvoelde. De huidafwijking was ontstaan tijdens een safari in Zuid-Afrika. Deze werd aanvankelijk geduid als een spinnenbeet. Sindsdien had de vrouw koorts en voelde zich algemeen onwel. Enkele dagen na het begin van de huidafwijking ontstonden er meerdere 'blaasjes' op de benen, armen en het gezicht.

## Dermatologisch onderzoek

Op de rechterkuit was een scherp begrensd ulcus zichtbaar met een doorsnede van 1,5 cm, bedekt met een zwarte crusta en daaromheen een geïndureerde, rode rand (figuur 1). Tevens had de patiënte verspreid over het hele lichaam meerdere rode papulovesikels, 2 tot 4 mm in diameter (figuur 2). De lymfeklieren waren niet vergroot. De temperatuur, rectaal gemeten, bedroeg 37,4 °C.

## Aanvullend onderzoek

Hematologisch onderzoek: bezinking 23 mm/uur, hemoglobine 8,6 mmol/l, erythrocyten  $4,2 \times 10^{12}/l$ , leukocyten  $6,2 \times 10^9/l$ , normale differentiatie.

Banale kweek van het ulcus: huidflora ++.

Serologie: bij eerste bezoek: *R. conorii* IgM 1:64, *R. conorii* IgG negatief, 12 dagen. Later: *R. conorii* IgM 1:256, *R. conorii* IgG positief.

## Histologie

Biopt uit de rand van het ulcus en van een papulovesikel: specifiek ontstekingsbeeld, superficiële en diepe peri-

## Samenvatting

Een 50-jarige vrouw ontwikkelde korte tijd na een safari in Zuid-Afrika koorts en een ulcus bedekt met een zwarte korst (eschar of 'tache noire'). Kort daarop kreeg ze een papulo-vesiculeus exantheem. Een *Rickettsia*-infectie werd klinisch vermoed en bevestigd door middel van serologie. Species-specifiek onderzoek werd niet verricht, maar gebaseerd op het klinisch beeld en de epidemiologische gegevens had de patiënte vermoedelijk een *R. africae*-infectie. Voor de behandeling is het verdere onderscheid tussen de verschillende species bovendien niet van belang.

## Summary

A 50-year-old woman developed, after a safari trip in South Africa, a wound (eschar or 'tache noire'). She got fever and after a few days a vesiculopapular rash appeared. A *Rickettsia* infection was suspected and confirmed by serologic tests. Species-specific diagnostic tests have not been performed but based on the clinical picture and the epidemiological data, most likely the patient had a *R. africae* infection. For the treatment, the distinction between the different species is not important.

## *Rickettsia*, tache noire, tropische dermatose

## *Rickettsia*, tache noire, tropical dermatosis

vasculaire dermatitis. Met behulp van Giemsa-, Wade-Fite- en Gram-kleuring werd geen specifieke verwekker in het materiaal aangetroffen.

## Conclusie

Differentiële diagnose: Fièvre boutonneuse (*R. conorii*) en African tick bite fever (*R. africae*).

## Beloop

De patiënte werd behandeld met doxycycline, 2 d.d. 100 mg per os gedurende 7 dagen. Lokaal werd het ulcus

<sup>1</sup> Dr. M.C.G. van Praag is dermatoloog in het Sint Franciscus Gasthuis te Rotterdam

verzorgd met zwavel 5% in zinkolie. Twintig dagen na de start van de behandeling waren zowel de klachten als de huidafwijkingen volledig verdwenen.

## BESPREKING

Het aantal gerapporteerde reisgeassocieerde Rickettsia-infecties neemt toe.<sup>1</sup> Ook in Nederland zijn meerdere gevallen beschreven.<sup>2</sup> Rickettsiosen worden veroorzaakt door obligate intracellulaire, Gram-negatieve coccobacillen. Mensen worden besmet via geïnfecteerde teken.<sup>1</sup> De meeste rickettsiosen komen slechts in één bepaalde geografische regio voor, afhankelijk van de aanwezigheid van een bepaalde tekensoort in die regio. Slechts enkele komen voor op meer dan één continent.<sup>1</sup>

In Zuid-Afrika komen fièvre boutonneuse en African tick bite fever voor. Beide Rickettsia-infecties behoren tot de 'spotted fever'-groep.<sup>3</sup>

Fièvre boutonneuse wordt veroorzaakt door *R. conorii*. Deze komt endemisch voor in meerdere delen van Afrika, in het Middellandse Zeegebied en bepaalde delen van Azië.<sup>1</sup> De infectie wordt meestal opgelopen in stedelijke gebieden na contact met besmette hondenteken.<sup>2</sup> Na een incubatieperiode van 5 tot 7 dagen ontstaat koorts, hoofdpijn en vermoeidheid. In ongeveer 70% van de gevallen gaat dit gepaard met de ontwikkeling van een eschar of 'tache noire' op de plaats van de tekenbeet.<sup>1</sup> Het ulcus heeft een zwart necrotisch centrum en



Figuur 1. Scherp begrensd ulcus met zwarte crusta en daaromheen geïndureerde, rode rand.

een rode areola. Drie tot vier dagen na het begin van de symptomen ontstaat een maculopapuleus exantheem (>95% van de gevallen).<sup>1</sup>

Een andere teek-gerelateerde rickettsiose betreft African tick bite fever. Deze wordt veroorzaakt door *R. africae*, die sterke gelijkenissen vertoont met *R. conorii*. *R. africae* komt voor in meerdere delen van Afrika.<sup>1</sup> De ziekte wordt typisch verworven op het platteland na contact met vee of wilde dieren.<sup>2</sup> Ze wordt overgedragen door een tekensoort, die zich agressiever gedraagt dan de tekensoort die de *R. conorii*-infectie veroorzaakt. Vandaar dat er in het geval van African tick bite fever vaak meerdere eschars tegelijkertijd voorkomen. Een ander verschil met fièvre boutonneuse is dat de ziekte vaak een milder beloop kent. Een *R. africae*-infectie verloopt veelal zonder rash, maar indien aanwezig, is deze vaak vesiculeus.<sup>2</sup>

De diagnose van een Rickettsia-infectie wordt meestal gesteld op basis van serologisch onderzoek. De serologie wordt in de meeste gevallen pas positief in de tweede week van de infectie of zelfs nog later in het geval van *R. africae*.<sup>1</sup> Omdat bij serologisch onderzoek vaak een kruisreactie optreedt tussen de verschillende Rickettsia-species, is op grond hiervan geen species specifieke diagnose mogelijk.<sup>2</sup> Er bestaan testen welke verdere differentiatie mogelijk maken, maar deze worden slechts in enkele referentiecentra verricht.<sup>2</sup> Bij het hierboven beschreven geval werd deze aanvullende diagnostiek niet ingezet. Echter, afgaande op het klinisch beeld (vesiculopapuleus exantheem) en de epidemiologische



Figuur 2. Over hele lichaam rode papulovesikels 2 tot 4 mm.

gegevens (safari in Zuid-Afrika) werd de casus het meest waarschijnlijk veroorzaakt door *R. africanae*.

Voor de behandeling maakt het onderscheid tussen de verschillende rickettsiosen overigens niet uit.<sup>2</sup> Bij het vermoeden van een Rickettsia-infectie, op grond van de reisanamnese en het klinisch beeld, dient behandeling gestart te worden. De eerste keuze is doxycycline 100 mg tweemaal daags gedurende 5 tot 7 dagen.<sup>2</sup> Een alternatieve behandeling is chlooramfenicol.<sup>2</sup>

#### LITERATUUR

1. Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Tick-borne rickettsioses in international travellers. *Int J Inf Diseases* 2004;8:139-46.
2. Kager PA, Dondorp AM. Koorts en vesiculopapuleus exantheem na verblijf in Zuid-Afrika, door infectie met *Rickettsia africanae*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:138-41.
3. Berbis P. Rickettsial diseases. In: Bologna JR, Jorizzo JL, Rapini RP (Eds.). *Dermatology*. 1<sup>st</sup> Edition. Londen: Mosby, 2003, chapter 76:1165-9.

## Behandeling van cutane laesies van het blue rubber bleb naevus-syndroom met de neodmium:YAG-laser

S. Snijders, A.P. Oranje, J. de Leeuw

### ANAMNESE

Wij beschrijven een 27-jarige vrouw bekend in het Erasmus MC vanaf de leeftijd van 1,5 jaar met het BRBNS. Met name de rechterlichaamshelft is aangedaan, in mindere mate ook het linkerbeen en de vulva. Gastro-intestinaal zijn slechts enkele afwijkingen aangetoond. De familieanamnese vermeldt geen bijzonderheden.

Sinds begin 2003 ontwikkelde zij cosmetisch storende blauwe noduli in het gelaat, de hals en op het coeür (figuur 1).

### BELOOP

Onze patiënte werd behandeld met de neodmium:YAG-laser 1064 nm van het type Cynosure Acclaim 7000.

Bij onze patiënte was er na één behandeling al sprake van een zichtbaar resultaat en na drie keer met zes weken tussentijd waren alle laesies nagenoeg verdwenen (figuur 2). Er traden geen complicaties op en de behandeling werd goed verdragen.

### BESPREKING

Het blue rubber bleb naevus-syndroom (BRBNS) bestaat uit vasculaire malformaties van de huid gepaard gaande met gastro-intestinale manifestaties. Ook worden lokalisaties in verschillende andere organen beschreven.<sup>1</sup> Het is een zeldzame aandoening, die geen duidelijke etnische voorkeur kent en mannen en vrouwen ongeveer gelijk aandoet.<sup>2</sup> De meeste gevallen zijn sporadisch hoewel enkele families zijn beschreven met een autosomaal

#### Samenvatting

Het blue rubber bleb naevus-syndroom (BRBNS) is een zeldzame aandoening waarbij cutane en viscerale vasculaire malformaties worden aangetroffen. De huidafwijkingen kunnen leiden tot functiebeperking, cosmetische bezwaren en pijnklachten. De therapeutische opties zijn beperkt. Wij beschrijven een casus waarbij cutane laesies bij een patiënte met het BRBNS succesvol werden behandeld met de neodmium:YAG-laser.

#### Summary

The blue rubber bleb nevus syndrome (BRBNS) is a rare disorder in which cutaneous and visceral vascular malformations are encountered. The skin lesions may result in functional impairment, cosmetic problems, and pain. The therapeutic interventions are limited. Treatment options include cryotherapy, excision, electrocoagulation, sclerotherapy, and laser. Here we report a patient with BRBNS, in whom skin lesions were successfully treated with the neodmium:YAG-laser.

#### blue rubber bleb naevus-syndroom, neodmium: YAG-laser, behandeling

#### blue rubber bleb nevus syndrome, neodmium: YAG-laser, treatment

dominante overerving met wisselende penetratie. De huidlaesies kunnen bij de geboorte aanwezig zijn, maar meestal verschijnen de eerste symptomen op de kinderleeftijd en soms nog bij volwassenen.<sup>1</sup>

In de literatuur worden de grotere veneuze malformaties die voorkomen bij BRBNS meestal beschreven als caverneuze hemangiomen, hetgeen niet correct is (volgens de recente naamgeving). Ook komen kleinere vlakke blauwe laesies voor met als voorkeurslokalisatie de romp en bovenste extremiteiten. De laesies zijn



Figuur 1. Laesies vóór behandeling.

gemakkelijk leeg te drukken en vullen zich daarna weer snel. De overliggende huid kan hyperhydrosis vertonen. Huidlaesies kunnen aanleiding geven tot pijnklachten, functiebeperking en cosmetische bezwaren.

Differentieel diagnostisch kan worden gedacht aan Osler-Rendu-Weber-syndroom, Maffucci-syndroom, Klippel-Trenaunay-Weber-syndroom, Kaposi-sarcomen, multiële caverneuze hemangiomen, glomangiomatose en bacillaire angiomatose.

De ziekte is chronisch en gaat gepaard met progressieve klachten. De prognose hangt af van de uitgebreidheid van de viscerale laesies en de mate waarin deze bloeden. Als complicaties worden naast bloedingen anemie, trombocytopenie, chronische consumptie, coagulopathie en orthopedische problemen beschreven.<sup>2</sup>

Therapie is met name gericht op de intestinale bloedingen, daar deze potentieel levensbedreigend zijn voor de patiënt. Behandeling van de huidlaesies is beschreven met cryotherapie, excisie, electrocoagulatie, scleroseren en lasertherapie met wisselend resultaat.<sup>2</sup> De neodmium:YAG-laser werd wel eerder voor intestinale laesies gebruikt, maar is nog niet voor de huid beschreven.

De neodmium:yttrium aluminium garnet (Nd:YAG)-laser heeft een golflengte van 1064 nm. Bij vasculaire afwijkingen is intravasculair oxyhemoglobine de chromofoor. Deze heeft een absorptiepiek bij 418, 542 en 577nm en een kleinere bij ongeveer 1064 nm. Hoewel deze piek kleiner is, kunnen kleine tot middelgrote dermale vaten toch behandeld worden met de Nd: YAG laser met als grote voordeel dat de penetratie toeneemt met de golflengte.<sup>3</sup> Onze patiënte werd behandeld met de Nd:YAG-laser van het type Cynosure Acclaim 7000. Er werd een handstuk gebruikt met een spotgrootte van



Figuur 2. Situatie na drie behandelingen.

3 mm. Hiermee kunnen de vaten met grote precisie worden behandeld, wordt het perivasculaire weefsel weinig beschadigd en voelt de patiënt minder pijn. De fluence bedroeg 125 J/cm<sup>2</sup>, wat een gebruikelijke instelling is voor laesies in het gelaat bij deze spotgrootte.

Oxyhemoglobine wordt gebruikt als chromofoor die het laserlicht omzet in hitte, die afgegeven wordt aan de erythrocyten en de vaatwanden. De pulsduur dient daarbij langer te zijn dan de thermische relaxatietijd van oxyhemoglobine en lang genoeg om de volledige vaaddiameter voldoende te verhitten. Wij hebben gekozen voor een pulsduur van 20 msec.

#### LITERATUUR

1. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's textbook of dermatology. 7th Ed. Oxford: Blackwell Science, 2004.
2. Basil S, Fenske N. Blue rubber bleb naevus syndrome. August 22, 2005. <http://www.emedicine.com/derm/topic56.htm>
3. Greve B, Raulin C. The neodmium YAG laser: its application in dermatology. *Hautarzt* 2000;51:152-8.

# Syndroom van Marshall, de gelokaliseerde vorm van verworven cutis laxa

T.D. Wentel, H.A.M. Neumann

## ANAMNESE

De patiënt die wij presenteren is een 36-jarige man van Surinaamse afkomst met een blanco medische voorgeschiedenis. De patiënt gebruikt geen medicatie. Hij heeft vanaf kort na de geboorte een slappe huid van de rechterwang, die verder uitgerekt kan worden dan die van de linkerwang. Soms is er sprake van wat jeuk; er zijn geen andere klachten. De klachten zijn niet progressief. De ouders van de patiënt weten niet of er vóór het ontstaan van de afwijking sprake is geweest van een ontsteking of een insectenbeet ter plaatse.

## Dermatologisch onderzoek

Wij zien een man met huidtype VI. Op de rechterwang en de rechterkaakrand wordt een onscherp begrensd gebied met hyperpigmentatie gezien (figuur 1). De huid voelt hier pasteus aan. In vergelijking met de contralaterale kant van het gelaat is de huid hier veel verder uit te rekken en veert deze slechts langzaam terug naar zijn originele staat. De patiënt geeft hierbij geen klachten aan. Aan de rest van het lichaam worden geen afwijkingen waargenomen; andere huidafwijkingen of hypermobiliteit van de gewrichten worden niet gezien.

## Histologie

Bij aanvullend histologisch onderzoek op een stansbipt van de rechterwang wordt een normale epidermis gezien met in de dermis een lymfocytair ontstekingsinfiltraat dat voornamelijk perivascuair gelegen is. Bij een aanvullende elastinekleuring worden kleine, gefragmenteerde en soms samengeklonterde elastinevezels in de dermis gezien (figuur 2).



Figuur 1. Cutis laxa rechterwang.

## Samenvatting

Een zeldzame vorm van verworven, gelokaliseerde cutis laxa is het Marshall-syndroom, waarbij een lokale elastolyse in de huid optreedt na inflammatie, vaak na een insectenbeet. Wij presenteren een patiënt met symptomen van locale elastolyse in het gelaat, waarbij waarschijnlijk sprake is van een laat stadium van het Marshall-syndroom.

## Summary

Marshall syndrome is a rare variant of localized acquired cutis laxa. Key feature is localized elastolysis following inflammation, often after insect bites. We discuss a patient who has symptoms of facial localized elastolysis, which can be a late presentation of Marshall syndrome.

**Marshall-syndroom, cutis laxa, lokaal, verworven**

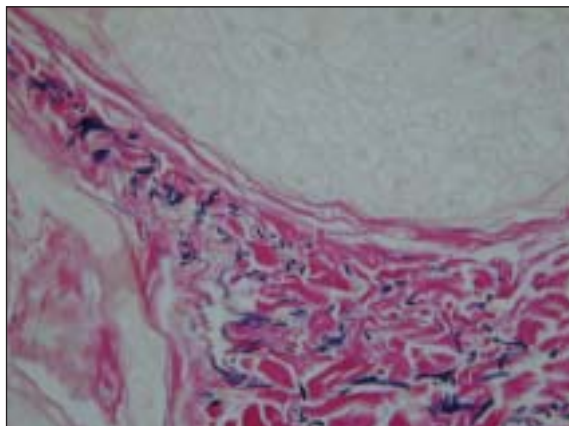
**Marshall syndrome, cutis laxa, localized, acquired**

## BESPREKING

Cutis laxa is een zeldzame aandoening, gekenmerkt door een opvallende rekbaarheid van de huid, waarbij deze na uitrekken slechts langzaam in zijn originele staat terugkeert. Patiënten presenteren zich vaak met cosmetische klachten van loshangende huid en een uiterlijk dat ouder is dan de kalenderleeftijd.

Cutis laxa komt in een congenitale (Omim # 123700) en verworven vorm voor. Bij de congenitale vorm is een onderverdeling te maken in een autosomaal recessieve vorm, waarbij patiënten ernstige symptomen zoals cardiopulmonale afwijkingen hebben, een autosomaal dominante vorm, waarbij sprake is van milde afwijkingen en een zeldzame X-linked recessieve vorm.

Bij de verworven vorm van cutis laxa is er geen verschil in klinisch beeld met de congenitale vorm, maar berust de ziekte op een immuunreactie na een ontstekingsproces b.v. door geneesmiddelreacties of insectenbeten. Het gaat hier dan vrijwel altijd om de gegeneraliseerde (type I) vorm. De locale (type II) vorm, ook bekend als het Marshall-syndroom, is een zeldzame aandoening, waarbij na een lokale inflammatie in de huid verlies van elastinevezels optreedt. De ziekte is voor het eerst als apart beeld beschreven vanuit Zuid-Afrika door Marshall e.a. in 1960. Het betreft meestal negroïde kinderen. In



Figuur 2. Histologisch beeld.

de acute fase wordt een geïndureerde erythemateuze ring gezien met centraal colerette schilfering.<sup>1</sup> De chronische fase wordt gekenmerkt door een atrofisch aspect van de huid met verlies van elasticiteit. Anamnestic is er vaak sprake van een insectenbeet. Dit past bij de vaststelling dat er in het ziekenhuis geen nieuwe laesies bij komen en de patiënten jonge kinderen zijn die vaak in buitengebieden spelen.<sup>1</sup>

Histologisch kenmerkt het Marshall-syndroom zich door het verlies en samenklontering van elastinevezels, voornamelijk in het bovenste deel van de dermis.

Marshall-syndroom gaat vaak samen met alfa-1-antitrypsine-deficiëntie, maar deze deficiëntie wordt niet bij alle patiënten met Marshall-syndroom gevonden.<sup>2</sup> Het

alfa-1-antitrypsine remt normaal de afbraak van elastinevezels door proteolytische enzymen afkomstig uit neutrofiële granulocyten.

Differentieel diagnostisch kan worden gedacht aan een verworven, gelokaliseerde, postinflammatoire vorm van cutis laxa (syndroom van Marshall), anetodermie, Ehlers-Danlos type V en acrodermatitis chronica atrophicans (ACA). Bij ACA is de huid meer atrofisch van aspect. Bij anetodermie is er vaak sprake van meerdere laesies, die op de romp en extremiteiten gelegen zijn. Bovendien zijn deze kleiner, variërend van 0,5 tot 3 cm in doorsnede.

Op klinische gronden wordt de diagnose syndroom van Marshall gesteld, waarbij aanvullend nog elektronmicroscopisch onderzoek naar de elastinevezels kan worden verricht.

Therapeutische opties zijn niet voorhanden. Behandeling van het syndroom van Marshall is puur symptomatisch, waarbij plastische chirurgie (resectie van een deel van de huid in het aangedane gebied) soms een uitkomst kan bieden.

#### LITERATUUR

1. Verhagen AR, Woerdeman MJ. Post-inflammatory elastolysis and cutis laxa. *Br J Dermatol* 1975;92:183-90.
2. Hwang ST, Williams ML, McCalmont TH, Frieden IJ. Sweet's syndrome leading to acquired cutis laxa (Marshall's syndrome) in an infant with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Arch Dermatol* 1995;131:1175-7.
3. Riveros CJ, et al. Acquired localized cutis laxa confined to the face: case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004;43:931-5.

# Dissecting cellulitis

F. van Dijk, A.P. Oranje

## ANAMNESE

Een 28-jarige negroïde man presenteerde zich met sinds één jaar bestaande pijnlijke, kale zwellingen op het behaarde deel van het hoofd. De zwellingen hadden een recidiverend verloop en namen in aantal toe. Elders zou er na incisie van een zwelling pus gezien zijn. De patiënt was niet ziek en had geen koorts. In het verleden was hij bekend met acne vulgaris in het gelaat.

## Dermatologisch onderzoek

Occipitaal werden meerdere, bij palpatie fors pijnlijke, fluctuerende zwellingen gezien (figuur 1). Ter plaatse was er tevens sprake van volledige alopecie met gedeeltelijk verlies van follikeltekening. De lymfeklieren in de hals waren niet palpabel.

## Aanvullend onderzoek

Er werden bij herhaling geen aerobe en/of anaerobe bacteriën, gisten of schimmels gekweekt uit het pus of weefsel. Laboratoriumonderzoek toonde behoudens preëxistent licht verhoogde leverenzymen geen bijzonderheden.

## Histologie

Een diep, in de dermis gelegen, uitgebreid chronisch deels abcederend ontstekingsinfiltraat met de aanwezigheid van meerkernige reuscellen werd gezien (figuur 2). In de follikels werd een actieve ontsteking waargenomen en soms een duidelijk granulomateuze ontsteking rondom follikels. PAS-kleuringen toonden geen schimmels.

## Beloop

Er werd besloten de vijf abscessen onder algehele anesthesie te incideren. In alle abscessen werden drains achtergelaten. Na een maand werden de drains verwijderd (nadat enkele spontaan los waren komen te liggen). De pijnklachten namen fors af. Tijdens een verloop van 2½ maand ontstonden enkele nieuwe abscessen, die vervolgens wederom geïncideerd en gedraineerd werden onder algehele narcose. Deze drains zijn 3½ maand in situ gebleven, waarbij gedurende deze periode een afnemende pusproductie werd waargenomen en de zwellingen geheel verdwenen. Eén maand na de eerste ingreep werd reeds gestart met isotretinoïne 80 mg per dag per os, nadat de preëxistent verhoogde leverfunctieproeven spontaan nagenoeg normaliseerden.

Zeven maanden na het starten van isotretinoïne per os is er nog steeds sprake van een remissie, de alopecie is echter onveranderd aanwezig op de locaties waar de abscessen hebben gezeten.

## Samenvatting

Dissecting cellulitis is een zeldzame, chronische, suppuratieve huidaandoening van het behaarde hoofd. Het wordt met name gezien bij negroïde mannen van 18 tot 40 jaar. Het wordt gekenmerkt door pijnlijke perifolliculaire pustels, noduli en abscessen, resulterend in verlittekenende alopecie. Bij deze casus van een 28-jarige man werden de abscessen geïncideerd en gedraineerd en systemische isotretinoïenetherapie voorgeschreven.

## Summary

Dissecting cellulitis is a rare, chronic, suppurative skin disease of the scalp. It predominantly affects negroid men aged 18-40 years. It is characterized by painful perifollicular pustules, nodules, and abscesses that evolve into scarring alopecia. We report intervention comprising incision and drainage in combination with systemic isotretinoin therapy.

**dissecting cellulitis, alopecie, isotretinoïne**

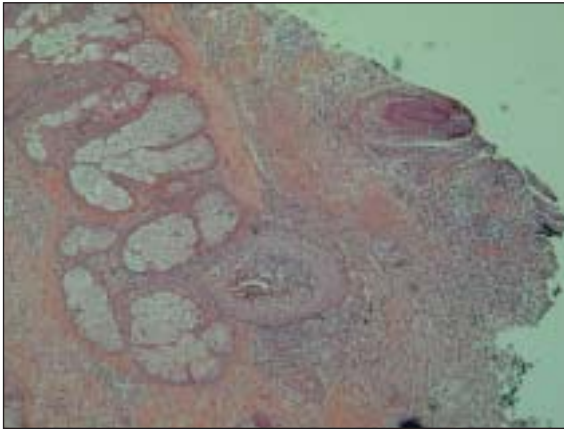
**dissecting cellulitis, alopecia, isotretinoin**

## BESPREKING

Dissecting cellulitis, ook bekend als perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens of dissecting folliculitis, is een zeldzame, chronische, recidiverende, suppuratieve huidaandoening van het behaarde hoofd met onbekende etiologie. Het komt met name voor bij negroïde mannen in de leeftijd van 18 tot 40 jaar.<sup>1</sup> Sporadisch wordt het gezien bij andere rassen, vrouwen en kinderen.<sup>2,3</sup> Dissecting cellulitis



Figuur 1. Negroïde man met meerdere zwellingen occipitaal die gepaard gaan met alopecie ter plaatse.



Figuur 2. Histopathologie: diep in de dermis chronisch, abcederend ontstekingsinfiltraat, met meerkernige reuscellen.

manifesteert zich als perifolliculaire pustels, noduli, abscessen en verbindende sinussen, resulterend in verlittekenende alopecie met als predilectieplaats de vertex en occipitaal.<sup>3</sup> Vaak treden keloïdale littekens op na genezing.

Dissecting cellulitis kan voorkomen samen met acne conglobata, hidradenitis suppurativa en pilonidale cysten, een syndroom dat 'follicular occlusion tetrad' wordt genoemd, waarbij folliculaire blokkade veroorzaakt door folliculaire hyperkeratose als gemeenschappelijk mechanisme wordt verondersteld.<sup>2,3</sup> Als gevolg van retentie van folliculair materiaal verwijden de follikels, waardoor ze ruptureren. Keratine afkomstig van de beschadigde haarfollikel, hetgeen als vreemdlichaam materiaal fungeert, kan een inflammatoire respons initiëren.<sup>3</sup> Bacteriële infecties, meestal *Staphylococcus aureus* of *Staphylococcus epidermidis*, ontstaan secundair en zijn geen etiologische factor in de pathogenese van dissecting cellulitis.<sup>3</sup> Het resultaat van behandeling met antibiotica is dan ook vaak teleurstellend.

Histopathologisch onderzoek toont een acneïforme uitzetting van de infundibula van de follikel met in vroege laesies een perifolliculair en folliculair gemengd cellulair infiltraat met plasmacellen. In de dermis en zelfs in de subcutis kunnen abscessen voorkomen. In latere stadia

worden granulomen gezien die lymfocyten, plasmacellen en vreemdlichaamreuscellen bevatten. Uiteindelijk treedt er follikeldestructie op gevolgd door fibrose-ring.<sup>3</sup>

Verskillende behandelmethodes en therapieën zijn in het verleden geprobeerd. Behandeling met isotretinoïne per os (0,5-1 mg/kg/dag) is eerste keus behandeling.<sup>1,3</sup> Isotretinoïne grijpt in op de folliculaire retentie door zijn effect op de haar-talgkliereenheid. Het verandert het keratinisatiepatroon van de follikel en heeft anticomedogene effecten. De grootte en activiteit van de talgklieren nemen af en het heeft tevens enig anti-inflammatoir effect.<sup>3</sup> Hierdoor is het met name werkzaam als onderhoudsbehandeling ter voorkoming van nieuwe laesies. Antibiotica is geen standaardbehandeling, omdat de eventuele bacteriële infectie secundair is. Behandeling van bacteriële superinfecties is wel geïndiceerd.

Topicale, orale en intralesionale toediening van corticosteroiden, eventueel gecombineerd met antibiotica en orale therapie met zinksulfaat 400 mg driemaal daags is succesvol gebleken bij enkele patiënten.<sup>1,2</sup> Chirurgische benadering door middel van incisie en drainage en in ernstige recidiverende, therapieresistente gevallen excisie gevolgd door huidtransplantaties is eveneens een mogelijkheid.<sup>1-3</sup> Destructie van de haarfollikels met een 800 nm diode laser of long-pulse non-Q-switched ruby laser is bij één patiënt met succes toegepast. Tevens blijkt radiotherapie, waarbij alopecie geïnduceerd wordt, een optie voor patiënten met ernstige, recidiverende, therapieresistente afwijkingen.<sup>2</sup>

#### LITERATUUR

1. Scerri L, Williams HC, Allen BR. Dissecting cellulitis of the scalp: response to isotretinoin. *Br J Dermatol* 1996;134:1105-8.
2. Chinnaiyan P, Tena LB, Brenner MJ, Welsh JS. Modern external beam radiation therapy for refractory dissecting cellulitis of the scalp. *Br J Dermatol* 2005;152:777-9.
3. Koca R, Altinyazar HC, Ozen OI, Tekin NS. Dissecting cellulitis in a white male: response to isotretinoin. *Int J Dermatol* 2002;41:509-13.



# Indolente systemische mastocytose

O. Wolff, P.L.A. van Daele<sup>1</sup>, H.B. Thio

## ANAMNESE

Een 73-jarige Nederlandse vrouw werd voor een second opinion verwezen met de diagnose mastocytose, die niet reageerde op PUVA-fototherapie. Zij had sedert tien jaar soms jeukende, roodpaars gekleurde huidafwijkingen, verspreid over het hele lichaam met uitzondering van het hoofd. Na langdurige zonblootstelling ontstonden er blaasjes. Door wrijven op deze afwijkingen zou de jeuk toenemen. Verder had zij geen systemische klachten zoals opvliegers, botpijn, diarree of buikpijn. Voorgeschiedenis vermeldde tweemaal myocardinfarct.

## ONDERZOEK

### Dermatologisch onderzoek

Verspreid over het gehele lichaam met uitzondering van het hoofd werden scherp begrensde deels erythematuze en deels donkerpaars gekleurde, confluerende papels gezien (figuur 1). Op de rug waren voornamelijk ronde, gehyperpigmenteerde maculae zichtbaar (figuur 2). Teken van Darier was positief.

### Aanvullend onderzoek

- Serologisch onderzoek: Tryptase 292 µg/l
- Urineonderzoek: M-histamine/creatinine ratio: 2714 µmol/mol (normaalwaarde max. 178)
- Echo van het abdomen: lever is niet vergroot. Meerdere forse lymfklieren in de bovenbuik.
- Botdensitometrie: Lumbale wervelkolom: niet betrouwbaar te meten; femurhals mogelijk geringe osteopenie.
- Beenmergaspiraats: Matig celrijk beenmerg met relatief toegenomen erythropoëse en veel grote afwijkende mestcellen. Eosinofilie zowel perifeer als in het beenmerg.

### Histologie

In de dermis werd gering rondkernig infiltraat gezien. In de Giemsa-kleuring werd een duidelijke toename van het aantal mestcellen geconstateerd.

Botbiopt: Normocellulaire, trilineaire haematopoëse, dat voor 10% wordt verdrongen door fibrose, waarin een populatie mestcellen met ovaalvormige, niet polymorfe kernen en korrelig cytoplasma. Deze cellen kleuren aan met tryptase.

## Samenvatting

Bij een patiënte met cutane en extracutane lokalisatie van mestcellen wordt de diagnose indolente systemische mastocytose gesteld. Het betreft een vorm van mastocytose die voornamelijk bij volwassenen voorkomt.

## Summary

In a patient showing cutaneous and extracutaneous localization of mast cells, indolent mastocytosis with systemic disease was diagnosed. This form of mastocytosis is encountered more often in adulthood.

**mastocytose, c-kit, tryptase**

**mastocytosis, c-kit, tryptase**

## BESPREKING

Mestcellen ontstaan uit multipotente voorlopercellen die zowel in beenmerg als perifeer bloed worden gevonden. De mestcellen ondergaan differentiatie en maturatie na migratie door de endotheelcellen in de weefsels onder invloed van verschillende cytokinen en andere factoren. Een cruciale rol is toebedeeld aan de cytokine stamcel-factor (SCF). De effecten van SCF op de mestcellen en hun voorlopercellen worden gemedieerd door KIT, een transmembrane tyrosine-kinase type receptor, die wordt gecodeerd door c-kit proto-oncogene. Bij activatie van de KIT wordt celgroei bevorderd en apoptose geremd. C-kit D816V (Asp-816-Val) is een mutatie, waarbij de KIT-functie wordt versterkt. Deze C-kit 816 wordt vaak in mastocytose bij volwassenen gevonden, waardoor aanhoudende mestcelactivatie en ontwikkeling plaatsvindt.

Mastocytose betreft een spectrum van klinische ziektebeelden die mestcelhyperplasie in een of meerdere organen gemeenschappelijk hebben.

55% van patiënten met mastocytose betreft kinderen tussen 0 en 2 jaar en 10% betreft kinderen tussen 2 en 15 jaar. Het betreft voornamelijk cutane mastocytose, zoals urticaria pigmentosa (UP), die in 50% van de kinderen tijdens of voor de puberleefijd in complete regressie gaat of vermindert. Zelden wordt een c-kit 816 mutatie gevonden.

De andere 35% van de gevallen van mastocytose betreft volwassenen, bij wie er meestal sprake is van systemische mastocytose (SM), gebaseerd op een c-kit 816 mutatie en in sommige gevallen een c-kit 560 mutatie.

Klinische symptomen variëren van jeuk en roodheid van de huid tot buikpijn, diarree, palpitations, duizeligheid en syncope.

<sup>1</sup> Dr. P.L.A. van Daele is internist-immunoloog in het Erasmus MC



Figuur 1. Coeur.



Figuur 2. Rug.

Bij volwassenen bestaan de klinische symptomen aan de huid voornamelijk uit roodbruine maculae en papels. Deze komen met name voor op de romp en proximale extremiteiten.

De volgende systemische manifestaties komen voor:

- Skeletafwijkingen zoals osteosclerose of osteoporose
- Beenmergaccumulaties van spilvormige mestcellen
- Spleno- en hepatomegalie
- 'Mixed organic brain syndrome' waardoor irritabiliteit, hoofdpijn en moeheid
- Gastrointestinale klachten zoals buikpijn, diarree, misselijkheid en braken, die mogelijk ook veroorzaakt worden door histamine en prostaglandine uit degranulerende mestcellen.

Serologisch onderzoek naar tryptase is zeer sensitief maar kan ook verhoogd zijn na een anafylactische reactie.

Tevens kan urineonderzoek naar histamine en zijn metabolieten van aanvullende diagnostische waarde zijn.

De diagnose kan bevestigd worden door middel van het vinden van karakteristieke mestcellen in de histologie van de laesies met specifieke kleuringen zoals toluidine blauw, Giemsa of tryptase.

Voor het vaststellen van systemische mastocytose zijn door de WHO de volgende criteria opgesteld, waarbij aan 1 'major' en 1 'minor' of aan 3 'minor' criteria moet worden voldaan.

Multifocale dichte infiltraten van meer dan 15 bijeenliggende mestcellen in beenmerg of andere extracutane organen is het 'major' criterium. De 4 'minor' criteria betreffen:

- a. Mestcellen in beenmerg of andere extracutane organen hebben een abnormale spilvormige morfologie
- b. Codon 816 c-kit mutatie D816V(CD117) in extracutane organen

- c. Mestcellen in beenmerg hebben CD2 en/of CD25 expressie
- d. Serumtryptase is hoger dan 20 µg/l.

Mastocytose bij volwassenen wordt onderverdeeld in 5 typen volgens de WHO:

- Indolente mastocytose, zonder systeemziekte, waaronder UP en TMEP
- Indolente systemische mastocytose
- Systemische mastocytose met een bijkomende klonale hematologische niet-mestcel ziekte, zoals chronische myeloïde leukemie, polycythemia vera, ziekte van Hodgkin enzovoort
- Agressieve systemische mastocytose, met eosinofilie, die vaak geen huidafwijkingen toont
- Mestcèleukemie of mestcelsarcoom.

Bij indolente systemische mastocytose is slechts symptomatische therapie geïndiceerd zoals antihistaminica (H1 en H2) en orale PUVA voor de jeuk en urticaria. Patiënten dienen geattendeerd te worden op verergering van klachten door hitte en frictie, alcohol, anticholinerge preparaten, aspirine en NSAID's en andere mogelijk mestceldegranulerende (voedings)preparaten. Verwijzing naar diëtist(e) wordt dan ook aangeraden, zoals ook bij onze patiënte heeft plaatsgevonden.

#### LITERATUUR

1. Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny H. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: Delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:3-11.
2. Tefferi A, Pardanani A. Clinical, genetic, and therapeutic insights into systemic mast cell disease. *Curr Opin Hematol* 2004;11:58-64.
3. Bologna JL. *Dermatology*, 1<sup>st</sup> ed. Londen: Mosby, 2003.

# Multicentrische reticulohistiocytose

M. 't Hoen, J.A.M. van Laar<sup>1</sup>, H.B. Thio

## ANAMNESE

Een 49-jarige vrouw presenteerde zich met sinds drie jaar bestaande jeukende huidafwijkingen op de romp en armen. Sinds anderhalf jaar zijn haar klachten progressief. Sinds drie jaar heeft zij een destructieve polyarthritis, waarvoor zij onder behandeling is bij de reumatoloog. Haar medische voorgeschiedenis vermeldt atopisch eczeem en astma. Medicatie: azathioprine en salbutamol.

## Dermatologisch onderzoek

Verspreid over de romp, de armen en in mindere mate de benen werden glanzende erythemateuze papels en nodi gezien (figuur 1).

## Histologie

Een laesionaal huidbiopt van de rug toonde een normale epidermis. In de dermis werden clusters van meerkernige reuscellen gezien die collageenvezels uit elkaar duwen. Het cytoplasma toonde een eosinofiel matglas aspect (figuur 2).

Immunohistochemisch onderzoek: positief voor CD68 en negatief voor S100 en CD1a.

Synoviumbiopt: aan het oppervlak bekleed met geprolifereerd synoviotheel. Er was een matig dicht lymfocytair ontstekingsinfiltraat met bijmenging van enkele plasmacellen. Van de ontstekingscellen kleurde 90% positief aan voor CD68.

## Beloop

Aanvullende screening op een onderliggende maligniteit leverde hiervoor geen aanwijzingen op. De patiënte werd aanvankelijk behandeld met NSAID's, prednison, methotrexaat, azathioprine en infliximab door de reumatoloog zonder het gewenste resultaat. Tijdens behandeling met fumaraten trad er een verbetering van het huidbeeld op, echter haar gewrichtsafwijkingen zijn progressief. Tot op heden is er geen effectieve therapie gevonden voor de gewrichtsklachten van onze patiënte.

## BESPREKING

MRH is een zeldzame systemische histiocytair aandoening met een onbekende etiologie.<sup>1,2</sup> Histiocyten behoren tot het mononucleaire fagocyten-

## Samenvatting

Bij een patiënte met een destructieve polyarthritis, gepaard gaande met erythemateuze papuleuze en nodulaire huidafwijkingen, werd op basis van het klinisch beeld en karakteristieke histopathologische bevindingen de diagnose multicentrische reticulohistiocytose (MRH) gesteld. De huidige classificatie van histiocytair aandoeningen is weergegeven. MRH wordt kort besproken.

## Summary

A patient is presented with destructive polyarthritis and erythematous papular and nodular skin lesions. Based on the clinical features and characteristic histopathological findings, the diagnosis multicentric reticulohistiocytosis (MRH) was made. The current classification of histiocyte disorders is shown. MRH will be discussed shortly.

## multicentrische reticulohistiocytose, destructieve polyarthritis

## multicentric reticulohistiocytosis, destructive polyarthritis

systeem. Onder invloed van GM-CSF ontstaan vanuit CD34-positieve voorlopercellen CD1a-positieve en CD14-positieve celpopulaties. Door (G)M-CSF en TNF $\alpha$  kunnen uiteindelijk antigeen-presenterende dendritische cellen (APC's) en fagocyterende macrofagen ontstaan.

De oudere indeling van histiocytair aandoeningen uit 1987 maakte, naast het onderscheid met maligne histiocytair aandoeningen, onderscheid tussen Langerhanscel en non-Langerhanscel origine, waarbij MRH werd ingedeeld in de non-Langerhanscelgroep. In de huidige indeling, opgesteld in 1997 door de Histiocyte Society in samenwerking met de WHO, worden de benigne histiocytair aandoeningen in twee groepen geclassificeerd



Figuur 1. Op de rug worden glanzende erythemateuze papels en nodi gezien.

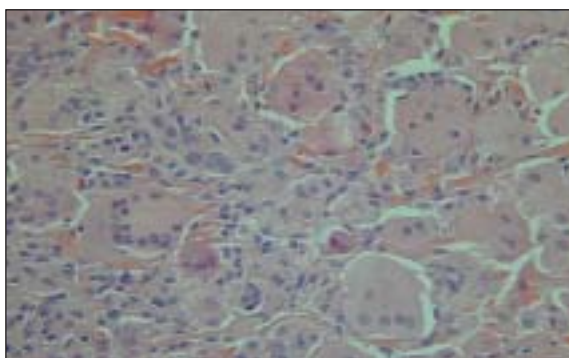
<sup>1</sup> Dr. J.A.M. van Laar is internist-immunoloog in het Erasmus MC

**Tabel 1. Huidige classificatie histiocytair aandoeningen.****Aandoeningen met gevarieerd biologisch gedrag**

* Dendritische cel-gerelateerd	Langerhanscel histiocytose Secundaire dendritische cel processen Juveniele xanthogranulomen
* Macrofaag-gerelateerd	Solitaire histiocytomen, dendritische cel fenotype Primaire/secundaire haemofagocytair syndromen Ziekte van Rosai-Dorfman Solitaire histiocytomen, macrofaag-fenotype

**Maligne aandoeningen**

* Dendritisch cel-gerelateerd histiocytair sarcoom	Acute myelomonocytaire leukemie Monocyten leukemie Chronische myelomonocyten leukemie Extramedullaire monocytaire tumor
* Macrofaag-gerelateerd histiocytair sarcoom	
* Monocyten-gerelateerde maligniteiten	



Figuur 2. In de dermis worden meerkernige reuscellen gezien. Het cytoplasma toont een eosinofiel matglas aspect (Hematoxyline en Eosiene-kleuring).

op basis van celfunctie (tabel 1).<sup>3</sup> MRH ontstaat vanuit proliferatie van cellen met het monocyt/macrofaag-fenotype.<sup>2</sup> In de nieuwe classificatie kan men MRH dan ook indelen bij de aandoeningen met gevarieerd biologisch gedrag van het macrofaag fenotype.

MRH tast met name de huid, het synovium en de slijmvliezen aan. Vrouwen zijn 1,8 tot 3 maal vaker aangedaan dan mannen. Het klinisch beeld ontstaat meestal in de vierde of vijfde decade.<sup>1,2</sup> De ziekte debuteert in 25-30% met cutane afwijkingen, in 40-50% met gewrichtsafwijkingen en in het resterende deel met een combinatie van beide. De gewrichten van handen en knieën zijn het meest frequent aangedaan. De huidafwijkingen presenteren zich als roodbruine papulaire tot nodulaire laesies, met als voornaamste lokalisatie handen en gelaat, echter armen, romp, benen en oren zijn ook regelmatig aangedaan. Papels langs de nagelriem, zogenaamde 'coral beads', worden gezien bij 27% van de patiënten en worden beschouwd als pathognomonisch.

Bij histopathologisch onderzoek worden er goed afgrensbare, niet ingekapselde nodi gezien met veel histiocytair, meerkernige reuscellen, waarbij het aantal kernen kan oplopen tot 20. In een vroege laesie kunnen de cellen nog eenkernig zijn. Het cytoplasma van de meerkernige reuscellen is bleek eosinofiel met matglas aspect.

MRH is in 15-25% geassocieerd met maligniteiten, waarbij in een deel van de gevallen de maligniteit nog niet manifest is. Tevens is MRH beschreven in associatie met hyperlipidemie, diabetes mellitus en autoimmuunziekten.

Over de behandeling is geen eenduidig oordeel. Er wordt onderscheid gemaakt tussen ondersteunende therapie (NSAID's en steroïden) en remissie-inducerende therapie (methotrexaat, cyclofosfamide, chlorambucil, hydroxychloroquine, anti-TNF $\alpha$ ); echter, de meeste literatuurgegevens zijn anekdotisch van aard. Het beloop van MRH is fluctuerend, waarbij er na een mediane duur van 7-8 jaar spontane, complete remissie optreedt met als restschade littekenvorming en ernstige gewrichtsbeschadiging.<sup>1,2</sup>

Bij onze patiënte werd gestart met fumaraten, omdat in vitro is gebleken dat fumaraten in staat zijn de functie van monocyten te beïnvloeden en de proliferatie van deze cellen te remmen. Er valt te speculeren of de verbetering van het huidbeeld bij onze patiënte het gevolg is van de fumaraten dan wel of er sprake was van het natuurlijk beloop van de ziekte.

**LITERATUUR**

1. Luz FB, Gaspar AP, Kalil-Gaspar N, Ramos-e-Silva M. Multicentric reticulohistiocytosis. *JEADV* 2001;15:524-31.
2. Trotta F, Castellino G, Monaco AL. Multicentric reticulohistiocytosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:759-72.
3. Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:157-66.

# De vena fossa poplitea, een vergeten vene

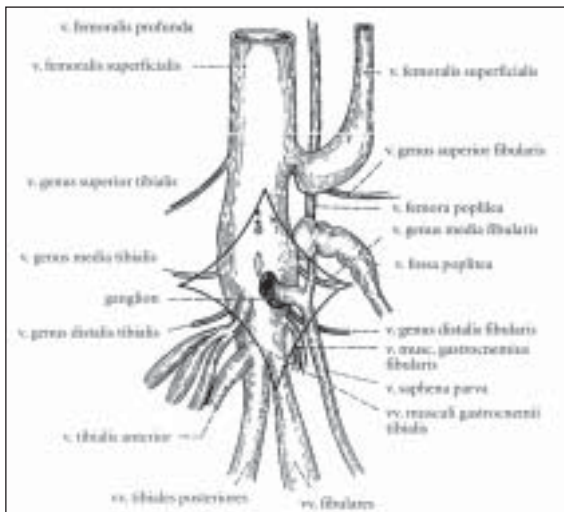
M.P.E. Raes, M.A. Kockaert, H.A.M. Neumann

## INLEIDING

Naast de klassieke spataderen (stamvaricositas, zijtakvaricositas, reticulair varices en bezemrijsvarices) zijn er meerdere bijzondere venen beschreven, zoals de vena fossa poplitea. Deze vene is een anatomische variant, net als de vene van Giacomini en de vene van Hach (verbinding tussen de vena saphena magna en de vena saphena parva ter plaatse van respectievelijk het boven- en onderbeen). In al deze venen kunnen zich varices ontwikkelen, die klachten kan veroorzaken. Hoewel de vena fossa poplitea klinisch gemakkelijk te herkennen is, wordt de diagnose vaak gemist omdat de vene voor velen onbekend is.

## HISTORIE

In 1965 beschreef Dodd als eerste de 'popliteal area vein'. Met deze term duidde hij vijf venen aan, die alle ergens uitmonden in de fossa poplitea; lateraal, mediaal, craniaal, caudaal of centraal. Bij 444 operaties ter hoogte van de knieholte werd 177 keer een 'popliteal area vein' gevonden (40% van de gevallen).<sup>1</sup> Gesteld kan worden dat deze vene dus niet zeldzaam is. Thiery definieerde de laterale vene in de knieholte als aparte entiteit. Hij noemde deze vene 'vena fossa poplitea'.<sup>2</sup> De vene wordt daarom ook wel eens 'vene van Thiery' genoemd.



Figuur 1. Schematische weergave van de vena fossa poplitea met haar inmonding in de vena poplitea. Bron: Neumann HAM, Tazelaar DJ. Leerboek Flebologie. Utrecht: Lemma, 2003.

## Samenvatting

Hoewel de vena fossa poplitea klinisch gemakkelijk te herkennen is, is deze vene voor velen onbekend. Wanneer u echter een kronkelend vat ziet, lateraal ter hoogte van de knieholte, overweeg dan de diagnose 'vena fossa poplitea'.

## Summary

It is easy to recognize the vena fossa poplitea, but this vein is relatively unknown. If one observes a tortuous vein lateral in the knee hole, one should consider the 'vena fossa poplitea'.

**vena fossa poplitea, Dodd, Thiery**

**vena fossa poplitea, Dodd, Thiery**

## ANATOMIE

De vena fossa poplitea kan beschouwd worden als een perforerende vene. Ze ontspringt subfasciaal, diep in de knieholte met een blaasvormige verwijding vanuit de vena poplitea altijd aan de fibulaire/laterale zijde.<sup>3</sup> Vervolgens loopt de vene door de fossa poplitea om vervolgens via een palpabele opening in de fascia zichtbaar te worden als een kronkelend vat aan het huidoppervlak. De precieze uitmonding is moeilijk te visualiseren. Ze eindigt ergens ter hoogte van de kuitvenen (venae gastrocnemiae, venae soleii) (figuur 1).



Figuur 2. Klinische foto van vena fossa poplitea.



Figuur 3. Beeld van vena fossa poplitea bij duplexonderzoek.

## KLINIEK

Patiënten klagen over een drukkend gevoel ter hoogte van de knieholte.<sup>3</sup> Deze klachten zijn vaak meer uitgesproken bij langdurig zitten of sporten. Daarnaast hebben patiënten geregeld last van krampen ter hoogte van de kuit.

De diagnose wordt gesteld aan de hand van het klinisch beeld (kronkelende vene, lateraal ter hoogte van de knieholte) (figuur 2). Met duplexonderzoek kan men het traject van de vena fossa poplitea vervolgen en ziet men dat deze uit de vena poplitea ontspringt. Bij compressie van de kuit kan in de meeste gevallen reflux opgewekt worden (figuur 3). Een varicogram geeft de precieze anatomie weer en bevestigt de diagnose (figuur 4).<sup>4</sup>

De vena fossa poplitea kan behandeld worden door middel van chirurgische ligatie ter hoogte van haar inmonding in de vena poplitea, diep in de fossa poplitea. Gezien de complexe anatomie van de knieholte is dit alleen weggelegd voor ervaren chirurgen. Een andere therapeutische optie, die veel minder invasief is en goed uitgevoerd kan worden door dermatologen, betreft de ambulante flebectomie volgens Muller. Het voordeel van deze laatste therapie ten opzichte van de chirurgische ligatie is dat het grootste deel van de vene verwijderd wordt. De vena fossa poplitea is vaak zeer resistent tegen sclerocompressietherapie.

## BESPREKING

De vena fossa poplitea wordt regelmatig verward met de vena saphena parva. De vena saphena parva loopt echter



Figuur 4. Varicogram van vena fossa poplitea.

1. inmonding van de vena fossa poplitea in de vena poplitea
2. blaasvormige verwijding van vena fossa poplitea
3. passage van vena fossa poplitea door de fossa poplitea
4. kronkelend verlopend gedeelte van vena fossa poplitea ter hoogte van het huidoppervlak.

in de meeste gevallen over zijn gehele traject subfasciaal, in tegenstelling tot de vena fossa poplitea, en is dus klinisch niet zichtbaar. Een andere vene waarmee de vena fossa poplitea verward kan worden is de vene van Hach. De vena fossa poplitea heeft op hemodynamisch gebied weinig consequenties. Een behandeling kan echter noodzakelijk zijn vanwege de klachten die de vene veroorzaakt of uit cosmetisch oogpunt.

Omdat de vena fossa poplitea vaak niet gediagnosticeerd wordt, is de beschikbare literatuur omtrent dit onderwerp zeer spaarzaam. Onderzoek zal moeten uitwijzen of de vena fossa poplitea na ambulante flebectomie volgens Muller gemakkelijk recidiveert door neo-angiogenese. Over het algemeen treedt neo-angiogenese minder frequent op ter hoogte van de knieholte dan ter hoogte van de lies.

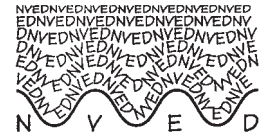
## BOODSCHAP

Wanneer u een kronkelende vene ziet, lateraal ter hoogte van de knieholte, overweeg dan de mogelijkheid van een 'vena fossa poplitea'. U zult verrast zijn hoe vaak deze bijzondere vene de revue passeert.

## LITERATUUR

1. Dodd H. The varicose tributaries of the popliteal vein. *Br J Surg* 1965;52:350-4.
2. Thiery L. La « veine fossa poplitea ». In : Davy A, van der Stricht J (Eds.). Actes du 8e Congrès Mondial de l'Union Internationale de Phlébologie. *Medical Media International Editeur* 1983; 649-50.
3. Thiery L. Les anomalies veineuses de la fosse poplitée. *Phlébologie* 1988;41:729-34.
4. Davy A. La synthèse diagnostique. *Phlébologie* 1997; suppl: 555-6.

**PROGRAMMA**



# 7de wetenschappelijke jaarvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie

**26 EN 27 JANUARI 2006 TE LUNTEREN**

DONDERDAG 26 JANUARI

09.30 - 10.15

**Registratie en ontvangst met koffie / thee**

10.15 - 10.25

**Opening door de voorzitter, prof.dr. R. Willemze**

10.25 - 12.15

**Sessie 1: ONTSTEKING (met inleiding door de sessievoorzitter)**

1. H.J. Bovenschen: CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatoire T-cellen in het perifere bloed van psoriasispatiënten hebben een verminderde suppressieve capaciteit - UMCN
2. E. Nijhuis: Differentiële expressie van genen betrokken bij proliferatie/apoptose in CD4<sup>+</sup> T-cellen van patiënten met constitutioneel eczeem - UMCU
3. A.M.G. van der Aar: Differentiële expressie van Toll-like receptoren op epidermale en dermale dendritische cellen leidt tot specifieke pathogeenerkenning - AMC
4. M.J. Toebak: Indeling van anti-inflammatoire stoffen op basis van type 1 en type 2 dendritische cel suppressie - VUMC
5. M. de Groot: De expressie van receptor CCR5 en bijbehorende chemokine-liganden in huid en bloed in psoriasis vulgaris - AMC
6. H.J.C. de Vries: Lichen planus is geassocieerd met human herpes virus type 7 (HHV-7) replicatie en infiltratie van plasmacytoïde dendritische cellen - AMC
7. S.W. Spiekstra: Keratinocyt-afkomstig IL-1 $\alpha$  en TNF- $\alpha$  stimuleert synergetisch de chemokine productie van fibroblasten: implicaties voor huidontsteking - VUMC

12.15 - 13.15

**Lunch**

13.15 - 14.35

**Sessie 2: GENMUTATIES (met inleiding door de sessievoorzitter)**

8. A.M.G. Pasmooij: Reparatie van LAMB3 mutatie in epidermolysis bullosa - UMCG
9. V.L.R.M. Verstraeten: Compound heterozygotie voor mutaties in VEGFR3 veroorzaakt geen ernstiger vorm van Nonne-Milroy lymfoedeem - AZM
10. T. Smits: Aneuploidie in keratinocyt intraepidermale neoplasieën - UMCN
11. R.S. Bladergroen: Nieuwe mutaties geassocieerd met Birt-Hogg-Dubé - AZM
12. M.A.M. van Steensel: Missense mutaties in transglutaminase 5 veroorzaken acral peeling skin syndroom - AZM / Universiteit van Dundee

14.35 - 15.00

**Koffie / thee pauze**

15.00 - 16.50

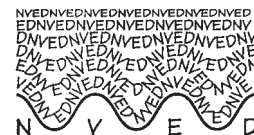
**Sessie 3: FOTODERMATOLOGIE (met inleiding door de sessievoorzitter)**

13. M.M. Kleinpenning: Morfologisch en immunohistochemisch onderzoek naar heterogene fluorescentie bij psoriasis na applicatie van 5-aminolevulinezuur - UMCN
14. E. Racz: Effecten van smalband UVB (TL-01) belichting op het inflammatoire fenotype van keratinocyten - Erasmus MC
15. Y.G.L. de Graaf: Relatie tussen EV-HPV-infectie en apoptose na UVB bestraling bij orgaantransplantatiepatiënten en immuuncompetente personen - LUMC / Delft Diagnostisch Lab
16. H. Both: Vergelijkend onderzoek naar de effecten van Photothermolysis met de Pulsed Dye Laser (PDL) en narrow-band (TL-01, 311 nm) UVB licht bij psoriasis en plaque - Erasmus MC
17. M.B.G. Koek: UVB-thuisbelichting voor psoriasis: Even effectief als UVB belichting op de polikliniek. Resultaten van een enkelblind gerandomiseerd onderzoek - UMCU
18. A.D.B. Caron-Schreinemachers: Repigmentatie van halo nevi door autologe huidtransplantatie en UVB 311 nm licht therapie - SNIP / AMC
19. G.N. Relyveld: Benzoyl peroxide/clindamycine/UVA is effectiever dan fluticason/UVA bij progressieve maculaire hypomelanose: een gerandomiseerde, rechts-links vergelijkende studie - SNIP / AMC / St. Franciscus Gasthuis

17.00 - 17.30

**Achtste algemene ledenvergadering NVED**

## PROGRAMMA



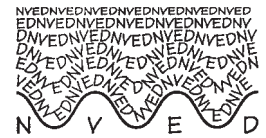
- 17.30 - 20.00 **Borrel / diner**  
 20.00 - 21.00 **Gast spreker prof.dr. Th. Bieber (Universiteit van Bonn, Duitsland): The role of IgE receptors and dendritic cells in the pathogenesis of atopic dermatitis: basic findings and clinical implications.**

## VRIJDAG 27 JANUARI

- 08.45 - 10.05 Sessie 4: PATHOGENESE (met inleiding door de sessievoorzitter)**  
 20. R.M. Luiten: Vitiligo-infiltrerende T-lymfocyten kunnen selectief melanocyten doden in de huid - SNIP / AMC / NKI / LUMC  
 21. A.F. van Nieuwpoort: Vroege progressiemarkers van het melanoom - LUMC  
 22. N.A. Coolen: Verhoogde expressie van lysyl hydroxylase 2 in littekenweefsel: een mogelijke rol bij de vorming van littekens? - VSBN / TNO / VUMC  
 23. M.C. Bolling: Antistoffen tegen desmocolline 3 en verworven palmoplantaire keratoderma - UMCG / AMC  
 24. R. Dijkman: Array-gebaseerde analyse van CD4<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> hematodermic neoplasm - LUMC
- 10.05 - 11.00 POSTERSESSIE (met koffie / thee)**  
 25. J.G. van den Boorn: Karakterisatie van melanocyt-specifieke T-cellen in de perilesionale vitiligo huid - SNIP / AMC / LUMC  
 26. R. van Doorn: Expressie van Activation induced cytidine deaminase (AID) in cutane T-cel lymfomen - LUMC  
 27. N.J. Senff: Prognostische betekenis van Bcl-2 en Mum-1 expressie in primair cutaan grootcellige B-cel lymfomen (PCLBCL) - LUMC / VUMC  
 28. E.M. van der Snoek: Prevalentie, persistentie en acquisitie van perianale humaan papillomavirus infecties in relatie tot HIV-positiviteit bij mannen die seks hebben met mannen - Erasmus MC  
 29. S. van Zalen: De 3'Untranslated Region van de alternatief gesplicede type XVII collageen mRNA transcripten beïnvloedt de lokalisatie van type XVII collageen mRNA en eiwit - UMCG  
 30. J. Frank: Een Chileense jongen met ernstige fotosensitiviteit en korte vingers: De eerste vermelding van homozygote porphyria variegata in Zuid-Amerika - AZM / Univ. Aken / Hospitaal Santiago  
 31. W. Maat: Epigenetische regulatie van RAS remmers en RAS effectors in het oogmelanoom - LUMC  
 32. J.I. van der Rhee: Fenotype van atypische naevi van p16-Leiden mutatie dragers - LUMC  
 33. A. El Ghalbzouri: Expressie van vroege UV-geïnduceerde oncogene veranderingen in een humaan huidmodel - LUMC  
 34. A. Kammeyer: Een model van chronische contactovergevoeligheid voor het testen van potentiële topische farmaca: ontstekingsremming door urocaanzuuroxidatieproducten - AMC  
 35. I. Schornagel: Ernst van chronisch polymorfe lichtdermatose is anamnestic niet goed in te schatten - UMCU  
 36. L. Nieuweboer-Krobotova: Excimer laser en minigrafting – een combinatietherapie voor vitiligo - SNIP / AMC  
 37. M.B.G. Koek: UVB-thuisbelichting voor psoriasis: Discrepancies tussen literatuur, richtlijnen, algemene opinie en werkelijk gebruik - UMCU  
 38. M.A.M. Berends: Methotrexaat behandeling bij ernstige chronische plaque psoriasis. Adherentie aan de NVDV richtlijn; een enquête onder Nederlandse dermatologen - UMCN  
 39. J.L.M. van Houtum: Blootstelling van verpleegkundigen aan polycyclische aromatische koolwaterstoffen tijdens koolteerbehandelingen in de dermatologische kliniek - UMCN  
 40. C.P.M. van der Wegen-Franken: Introductie van een nieuwe karakteristiek van therapeutische elastische kousen (TEK's); de dynamische stiffness index (DSI) - Erasmus MC / Varitex  
 41. D.C.A. Schijf: Behandeling van basaalcelcarcinomen in het kader van een multidisciplinair spreekuur: objectivering van kwaliteit van zorg - UMCU



**PROGRAMMA**



42. M. Verkerk: Opregulatie van lysyl hydroxylase-2 in wondgenezing leidt tot veranderde collageen crosslinking - VSBN
43. L.H. Cornelissen: Een mechanisme voor differentiatie van de epidermis, gebaseerd op de calcium concentratie - TU Eindhoven
44. Q. le Duc: Een cytotoxische analyse van antibacteriële medicatie op huidsubstituten versus autograft - VUMC / VSBN
45. K.L. Kroeze: Een autoloog huidsubstituut voor chirurgische wonden - VUMC
- 11.00 - 12.20 Sessie 5: THERAPIE (met inleiding door de sessievoorzitter)**
46. J.E.M. Körver: Een dubbelblinde, gerandomiseerde, kwantitatieve vergelijking van calcitriol zalf en calcipotriol zalf op epidermale celpopulaties, proliferatie en differentiatie - UMCN
47. D. Hijnen: Effecten van behandeling met ciclosporine A op T-cel subpopulaties bij patiënten met constitutioneel eczeem - UMCU
48. M. Breetveld: Volledig autoloog huidsubstituut als behandeling voor chronische wonden - VUMC / ESB
49. I. Haeck: Bijnierschors functie bij patiënten met constitutioneel eczeem - UMCU
50. F.C.L. Deviaene: Huidstamceltransplantatie bij revertant mosaïcisme van epidermolysis bullosa - UMCG / Hospitaal Lausanne
- 12.20 - 13.15 Lunch**
- 13.15 - 14.15 Gast spreker prof.dr. E.P. Prens (Erasmus MC, Rotterdam): De huid als immunologisch front: alles wel aan het front?**
- 14.15 - 15.35 Sessie 6: HUIDSTRUCTUUR EN FUNCTIE (met inleiding door de sessievoorzitter)**
51. C. M. de Jongh: Doorlaatbaarheid van de huid voor lipofiele stoffen als indicator voor de huidbarrière - AMC
52. D. Bronneberg: Een modelsysteem ter bestudering van de schadelijke effecten van aanhoudende mechanische belasting van de epidermis - TU Eindhoven
53. J.G.W. Nijhof: De celmembraan marker MTS24 identificeert een nieuwe populatie keratinocyten met stamceleigenschappen in de murine haarfollikel - LUMC / CRUK
54. T. Cheng: Cystatine M/E remt zowel legumaine als de cathepsines V en L door middel van twee verschillende bindingsdomeinen - UMCN
55. Y. Qin: Kallikraïne mRNA expressie in huid en huidmodellen - LUMC
- 15.35 – 15.50 Uitreiking van de stimuleringsprijzen voor de beste voordracht en poster en afsluiting van de Wetenschappelijke Jaarvergadering.**
- 16.00 – 17.30 310de Algemene ledenvergadering NVDV (alleen voor de leden van de NVDV)  
Aansluitend broodjes en soep**

**Locatie congres**

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

**Accreditatie**

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

**Programmacommissie**

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

**Informatie**

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

Deze bijeenkomst is mede mogelijk gemaakt door ZonMw.

# ABSTRACTS

## 1. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-REGULATOIRE T-CELLEN IN HET PERIFERE BLOED VAN PSORIASISPATIËNTEN HEBBEN EEN VERMINDERDE SUPPRESSIEVE CAPACITEIT

H.J. Bovenschen<sup>1</sup>, H. Koenen<sup>2</sup>, A.M.G. Langewouters<sup>1</sup>, E. Fasse<sup>2</sup>, R. van Beek<sup>2</sup>, F. Preijers<sup>3</sup>, L. Hilbrands<sup>4</sup>, P.C.M. van de Kerkhof<sup>1</sup>, I. Joosten<sup>2</sup>. *Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie, <sup>2</sup>Bloedtransfusie en Transplantatie Immunologie, <sup>3</sup>Hematologisch Laboratorium, <sup>4</sup>Nefrologie, UMC St. Radboud, Nijmegen.*

Natuurlijk voorkomende CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-regulatoire T-cellen (Treg) zijn een aparte subset van T-cellen met een controlerende functie, waarmee zij effector T-cellen kunnen onderdrukken. Een tekort of een verstoorde functie van Treg leidt tot autoïmunitet. Doel van het onderzoek was om de aantallen en functie van Treg in het perifere bloed van patiënten met milde tot matig ernstige psoriasis vulgaris te vergelijken met deze van gezonde vrijwilligers.

**Methode.** Van 5 patiënten met milde tot matig ernstige psoriasis en van 5 gezonde vrijwilligers werd bloed afgenomen. De aantallen Treg werden bepaald door middel van flowcytometrie. Na isolatie werden de anergie-status en suppressieve functie van deze cellen, karakteristiek voor Treg, bepaald door polyclonale stimulatie en suppressie assays.

**Resultaten.** Het aantal CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg in psoriasis was gelijk aan die van de gezonde vrijwilligers. De Treg van zowel psoriasispatiënten als van de controles waren hyporesponsief na stimulatie met anti-CD3 en anti-CD28 antilichamen. Na toevoeging van exogeen IL-2 werd deze hyporesponsieve status opgeheven, hetgeen karakteristiek is voor anerge T-cellen (Treg). Belangrijk is dat in vergelijking met die van gezonde vrijwilligers de Treg van psoriasispatiënten een statistisch significante verminderde suppressieve capaciteit lieten zien. Bovendien liet stimulatie van perifere bloed mononucleaire cellen van psoriasispatiënten een verhoogde proliferatieve respons zien vergeleken met die van de controles.

**Discussie.** CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatoire T-cellen in het perifere bloed van psoriasispatiënten hebben een verminderde suppressieve capaciteit van, ten opzichte van gezonde vrijwilligers. Immunotherapie met Treg zou mogelijk effectief kunnen zijn in de behandeling van psoriasis.

## 2. DIFFERENTIËLE EXPRESSIE VAN GENEN BETROKKEN BIJ PROLIFERATIE/APOPTOSE IN CD4<sup>+</sup> T-CELLEN VAN PATIËNTEN MET CONSTITUTIONEEL ECZEEM

E. Nijhuis, D. Hijnen, C. Bruijnzeel-Koomen, M. de Bruijn-Weller, E. Knol. *Afdeling Dermatologie/Allergologie, UMCU, Utrecht.*

CD4<sup>+</sup> T-cellen spelen een centrale rol in de pathogenese van allergische ontstekingsziekten, zoals constitutioneel eczeem (CE) en allergische astma (AA). Gene-array analyse van perifere bloed CD4<sup>+</sup> T-cellen van patiënten met CE versus gezonde controles toont een verhoging van de expressie van genen die belangrijk zijn voor het specifiek naar de huid migreren (CCR10, FUCT-VII, CRTH2 en CCR4) van T-cellen en een verlaging van genen betrokken bij apoptose en/of proliferatie (NR4A2, TNFAIP3, JUNB, C-JUN en GADD45A). Doel van het onderzoek is het nagaan of de 'skin homing'-populatie (CLA) van de CD4<sup>+</sup> T-cellen van CE-patiënten verantwoorde-

lijk is voor de verlaagde expressie van de apoptose/proliferatiegenen.

**Methode.** CD4<sup>+</sup> T-cellen van 8 patiënten en 5 gezonde controles werden geïsoleerd door middel van immunomagneti-sche zuivering met MACS (CD14-negatieve en CD4-positieve selectie). CLA<sup>+</sup>- en CLA<sup>-</sup>-cellen van de CD4<sup>+</sup> T-celpopulatie werden gescheiden door middel van een FACS. Genexpressie werd bepaald met kwantitatieve PCR.

**Resultaten.** De CLA<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T-cellen van patiënten met CE hebben een verlaagde expressie van de apoptosegenen (TNFAIP3 en NR4A2) in vergelijking met de CLA<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T-cellen van gezonde controles, terwijl de expressie van de apoptosegenen gelijk blijft tussen de CLA<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T-cellen van beide groepen. De CLA<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T-cellen hebben ten opzichte van de CLA<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup> T-cellen van zowel gezonde controles als patiënten met CE een verhoogde expressie van FUCT-VII en CCR10 en een verlaagde expressie van IFN- $\gamma$ .

**Discussie.** Deze studie toont een verschil in expressie van de apoptose/proliferatiegenen NR4A2 en TNFAIP3 in de CLA<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-populatie van patiënten met CE ten opzichte van CLA<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T-cellen van gezonde controles. Deze genen kunnen betrokken zijn bij de verhoogde apoptose van systemische CLA<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> Th1-cellen, hetgeen al eerder beschreven is in de literatuur en wat de systemische Th2-dominantie bij CE kan verklaren.

## 3. DIFFERENTIËLE EXPRESSIE VAN TOLL-LIKE RECEPTOREN OP EPIDERMAL EN DERMAL DENDRITISCHE CELLEN LEIDT TOT SPECIFIEKE PATHOGEENHERKENNING

A.M.G. van der Aar<sup>1</sup>, R.M.R. Sylva-Steenland<sup>1</sup>, J.D. Bos<sup>1</sup>, M.L. Kapsenberg<sup>1,2</sup>, E.C. de Jong<sup>2</sup>, M.B.M. Teunissen<sup>1</sup>. *Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie en <sup>2</sup>Celbiologie en Histologie, AMC, Amsterdam.*

In de normale menselijke huid bevinden zich twee typen dendritische cellen (DC): epidermale Langerhanscellen (LC) en dermale DC (DDC). De verschillen in functie van deze twee celtypen in de natuurlijk en adaptieve afweer zijn nog relatief onbekend. DC herkennen pathogenen met behulp van speciale receptoren, waarvan Toll-like receptoren (TLR1 t/m 10) een belangrijk onderdeel zijn. Doel van dit onderzoek was de functie van de twee celtypen te vergelijken aan de hand van hun TLR-repertoire.

**Methode.** LC en DDC werden met behulp van specifieke markers geïsoleerd uit T-celsuspensies van enzymatisch gedigesteerde menselijke huid. Daarnaast werden gelijkende cellen gegenereerd uit perifere bloed monocyten met (LC) of zonder (DDC) TGF- $\beta$ . Met kwantitatieve PCR analyse werd de expressie van TLR 1 t/m 10 van deze celtypen bepaald. De functionaliteit van de tot expressie gebrachte TLR's werd bestudeerd door gekweekte LC en DDC te stimuleren met specifieke liganden en de cytokine-productie te bepalen met behulp van ELISA.

**Resultaten.** DDC en LC, zowel *ex vivo* als *in vitro* gegenereerd, verschillen significant in TLR-expressie. DDC brengen het merendeel van de leden van de TLR-familie tot expressie, terwijl LC een opvallend lage of afwezige expressie vertonen van TLR's die selectief bacteriën herkennen. Stimulatie met specifieke componenten van virussen leidt tot cytokine-productie in zowel LC en DDC. In overeenkomst met TLR-expressie, leidt stimulatie van LC met bacteriële componenten tot zeer lage of geen cytokine-productie, terwijl DDC sterk reageren op deze componenten.

**Discussie.** De resultaten laten fenotypische en functionele verschillen tussen LC en DDC zien. Terwijl DDC reageren op componenten van zowel bacteriën als virussen, reageren LC niet of in veel mindere mate op componenten van bacteriën door een beperkt TLR-repertoire. TGF- $\beta$  lijkt een belangrijke rol te spelen in deze selectieve expressie van TLR's. De gebrekkige reactiviteit van LC op bacteriën resulteert mogelijk in een zekere mate van tolerantie voor de bacteriële huidflora.

#### 4. INDELING VAN ANTI-INFLAMMATOIRE STOFFEN OP BASIS VAN TYPE 1 EN TYPE 2 DENDRITISCHE CEL SUPPRESSIE

M.J. Toebak<sup>1</sup>, H. Moed<sup>1</sup>, T.J. Stoof<sup>1</sup>, B.M.E. von Blomberg<sup>2</sup>, S. Gibbs<sup>1</sup>, R.J. Scheper<sup>2</sup>, D.P. Bruynzeel<sup>1</sup>, T. Rustemeyer<sup>1</sup>. *Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie en <sup>2</sup>Pathologie, VUMC, Amsterdam.*

Onderdrukking van type 1 of type 2 T-cel hyperreactiviteit door anti-inflammatoire stoffen is een effectieve manier om inflammatoire huidaandoeningen te behandelen. Activatie en polarisatie van T-celresponsen wordt gecontroleerd door dendritische cellen (DC). In dit onderzoek wordt het suppressieve effect van verschillende anti-inflammatoire stoffen op de type 1 en type 2 dendritische celrespons bestudeerd.

**Methode.** Uit monocyten gedifferentieerde DC werden gestimuleerd met het allergeen nikkelsulfaat, wat resulteerde in de activatie van zowel type 1 DC (DC1) als type 2 DC (DC2). De specifieke suppressie door de anti-inflammatoire stoffen op DC1 en DC2 werd middels cytokineproductie bepaald (DC1: TNF- $\alpha$ ; DC2: CCL17). Daarnaast werden potentiële suppressieve effecten op DC-maturatie gemeten door bepaling van CD86-expressie en CXCL8-productie.

**Resultaten.** Cyclosporine A onderdrukt zowel de ontwikkeling van DC1 als DC2. Hydrocortisone, dexamethasone en vitamine D3 remmen voornamelijk DC1, terwijl diclofenac vooral aangrijpt op DC2. Alle geteste anti-inflammatoire stoffen, met uitzondering van lactoferrine, hebben in meer of mindere mate een suppressief effect op de CD86-expressie en/of CXCL8-uitscheiding. Lactoferrine, daarentegen, heeft een activerend effect op DC.

**Discussie.** Deze resultaten geven meer inzicht in het werkingsmechanisme van de diverse ontstekingsremmende middelen op het immuunsysteem. Deze benadering biedt mogelijkheden voor een gerichtere keuze van anti-inflammatoire stoffen voor de behandeling van verschillende huidaandoeningen.

#### 5. DE EXPRESSIE VAN RECEPTOR CCR5 EN BIJBEHORENDE CHEMOKINE-LIGANDEN IN HUID EN BLOED IN PSORIASIS VULGARIS

M. de Groot, D.I. Picavet, M.A. de Rie, M.B.M. Teunissen, J.D. Bos. *Afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam.*

In de literatuur zijn er indirecte aanwijzingen dat de chemokine-receptor CCR5 en -liganden, met name RANTES, mogelijk een rol spelen in de pathogenese van psoriasis vulgaris. Chemokines zijn een superfamilie van cytokines, die door middel van chemotaxis van leukocyten een belangrijke rol spelen in verschillende ontstekingsreacties en immuunresponsen.

Doel van dit onderzoek is de expressie van CCR5 en liganden in psoriasis vulgaris te bepalen.

**Methode.** Van 11 patiënten met matig tot ernstige psoriasis werden laesionale en niet-laesionale biopten afgenomen. Vriescoupen van de huidbiopten werden gekleurd met immunohistochemische technieken en het T-cellulair infiltraat en de expressie van CCR5 werden geanalyseerd met focale scanning- en lichtmicroscopie. Verder werd de mRNA-expressie van CCR5 en liganden (RANTES en MIP1 $\beta$ ) in de huid bepaald door middel van RNA microarray met kwantitatieve PCR (TaqMAN)-confirmatie.

**Resultaten.** De expressie van CCR5<sup>+</sup>CD68<sup>+</sup>, CCR5<sup>+</sup>CD68<sup>-</sup>, CCR5<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> en CCR5<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup> was vooral dermaal gelokaliseerd en was niet significant verschillend in laesionale en niet-laesionale huid. De analyse met kwantitatieve PCR en RNA microarray bevestigden de resultaten voor CCR5, maar toonde een differentiatie expressie voor de liganden.

**Discussie.** Op basis van deze bevindingen, alsmede op grond van de geringe klinische resultaten bij een door ons uitgevoerde clinical trial met een CCR5-ligandremmer, lijkt CCR5 een prominente rol te spelen in de pathogenese van psoriasis vulgaris.

#### 6. LICHEN PLANUS IS GEASSOCIEERD MET HUMAAN HERPES VIRUS TYPE 7 (HHV-7)-REPLICATIE EN INFILTRATIE VAN PLASMACYTOÏDE DENDRITISCHE CELLEN

H.J.C. de Vries<sup>1</sup>, J. van Marle<sup>2</sup>, M.B.M. Teunissen<sup>1</sup>, D. Picavet<sup>1</sup>, F. Zorgdrager<sup>3</sup>, J.D. Bos<sup>1</sup>, J. Weel<sup>4</sup>, M. Cornelissen<sup>3</sup>. *Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie, <sup>2</sup>Electronen microscopie, <sup>3</sup>Humane Retrovirologie en <sup>4</sup>Medische Microbiologie, AMC, Amsterdam.*

Lichen planus (LP) is een veel voorkomende inflammatoire huidaandoening met een onbekende oorzaak. Onder andere zijn virale factoren gesuggereerd doch nooit definitief bewezen. Deze studie richtte zich op kandidaatvirussen die mogelijk geassocieerd zijn met LP.

**Methode.** Laesionale en niet-laesionale huidbiopten, perifeer bloed mononucleaire cellen en serum werden afgenomen bij LP-patiënten. Normale huidbiopten van gezonde vrijwilligers en laesionale huidbiopten van psoriasispatiënten fungeerden als controle. Ultrastructurele, virale DNA-, immunohistochemische en serologische analyses werden uitgevoerd.

**Resultaten.** Elektronenmicroscopie toonde zowel in de dermis als epidermis van laesionale LP-biopten typische 120-200 nm grote partikels aan met hierin 100 nm nuclei die leken op humane herpes virus (HHV)-virionen. HHV-7-DNA werd aangetroffen in 11/18 laesionale LP biopten, maar alleen in 1/11 niet-laesionale LP-biopten (p=0,06), 2/11 laesionale psoriasisbiopten (p=0,05) and 0/4 normale huidbiopten. Er werd geen relatie gevonden tussen LP-biopten en de aanwezigheid van andere bekende HHV's (HHV 1-6 en 8). Met immunohistochemie, werden significant meer HHV-7-positieve cellen in laesionale LP-epidermis aangetroffen dan in normale epidermis. Daarbij bevatte laesionale LP-dermis significant meer HHV-7-positieve cellen dan non-laesionale LP-, psoriasis- of normale dermis. Verder bevatte laesionale LP-biopten overtuigend en consistent meer plasmacytoïde dendritische cellen (die worden opgereguleerd bij virale aandoeningen) dan in de niet-laesionale LP-biopten.

**Discussie.** In deze studie is aangetoond dat HHV-7 replicateert in LP-huid maar niet in een vergelijkbaar inflammatoire huidaandoening zoals psoriasis. De aanwezigheid van een infiltraat van plasmacytoïde dendritische cellen wijst op een virale infectie. HHV-7 is mogelijk betrokken bij de pathogenese van LP. Deze eerste resultaten rechtvaardigen verder onderzoek naar de rol van HHV-7 in het ontstaan van LP.

#### 7. KERATINOCYTO-AFKOMSTIG IL-1 $\alpha$ EN TNF- $\alpha$ STIMULEERT SYNERGETISCH DE CHEMOKINEPRODUCTIE VAN FIBROBLASTEN: IMPLICATIES VOOR HUIDONTSTEEKING

S.W. Spiekstra<sup>1</sup>, M. Breetveld<sup>1</sup>, D.P. Bruynzeel<sup>1</sup>, B.M.E. von Blomberg<sup>2</sup>, R.J. Scheper<sup>2</sup>, T. Rustemeyer<sup>1</sup>, S. Gibbs<sup>1</sup>. *Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie en <sup>2</sup>Pathologie, VUMC, Amsterdam.*

Cytokinen en chemokinen spelen een belangrijke rol in ontstekingsreacties van de huid. In deze studie is onderzocht via welk mechanisme keratinocyten een interactie aangaan met fibroblasten in de huid om een cytokine-/chemokine-cascade tussen de epidermale en de dermale componenten van de huid te creëren.

**Methode.** Humane huidequivalenten (HHE) (keratinocyten + fibroblasten) werden gebruikt als model voor ontstoken huid. De invloed van keratinocyt-fibroblast-interacties op de uitscheiding van CCL2, CXCL1, CXCL8 en IL-6 werd onderzocht met behulp van HHE, epidermale equivalenten (EE): keratinocyten en dermale equivalenten (DE): fibroblasten. Factoren uitgescheiden in kwek supernatant (sup.) werden gemeten met behulp van ELISA.

**Resultaten.** HHE produceerden grote hoeveelheden van CCL2, CXCL1, CXCL8 en IL-6, dit in tegenstelling tot EE en DE. Toevoeging van EE sup. aan DE resulteerde in een synergetische verhoging van deze factoren tot hoeveelheden vergelijkbaar met de HHE. Toevoeging van DE sup. aan EE leverde geen verhoging op. Voorbehandeling van de EE sup. met neutraliserende antilichamen tegen IL-1 $\alpha$  en TNF- $\alpha$  toonde aan dat deze van keratinocyten afkomstige cytokinen de uitscheiding van CCL2, CXCL1, CXCL8 en IL-6 door de fibroblasten in de DE synergetisch beïnvloeden.

**Discussie.** Deze resultaten tonen aan dat IL-1 $\alpha$  en TNF- $\alpha$  van de epidermis afkomstig gezamenlijk noodzakelijk zijn voor het vrijkomen van CCL2, CXCL1, CXCL8 en IL-6 in het dermale compartiment van de huid en zo een cytokinecascade creëren van buiten naar binnen in de huid. Deze keratinocyt-fibroblast-interactie maakt het mogelijk om de alarmsignalen uit de omgeving te vertalen in een inflammatoir signaal dat diep de huid indringt.

## 8. REPARATIE VAN *LAMB3*-MUTATIE IN EPIDERMOLYSIS BULLOSA

A.M.G. Pasmooij, H.H. Pas, M.F. Jonkman. *Afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen.*

Revertant mosaïcisme is in epidermolysis bullosa (EB) beschreven voor mutaties in de genen die coderen voor keratine 14 (*KRT14*) en type XVII collageen (*COL17A1*). Terwijl voor patiënten met mutaties in *COL17A1* meerdere reversie-mechanismen in het DNA zijn aangetoond, werd in een patiënt met een mozaïekpatroon van keratine 14 RNA-editing beschreven. In deze studie werd revertant mosaïcisme veroorzaakt door somatische correctie van *LAMB3* onderzocht. Opmerkelijk was dat de gezonde huid zich uitbreidde.

**Methode.** Immunofluorescentiemicroscopie en DNA- en RNA-analyse van epidermis na lasermicrodissectie werden uitgevoerd op biopten van zieke en gezonde huid.

**Resultaten.** De patiënt bleek compound heterozygoot te zijn voor een splice-site mutatie in exon 7 (628G>A) en een nonsense mutatie in exon 14 (R635X). In de twee biopten van de revertante huid werden verschillende tweede locus-mutaties gevonden, beide compenserend voor de overgeërfdde 5' splice-site mutatie 628G>A. In één biopt resulteerde de 628+42G>A mutatie in het gebruik van een alternatieve splice-site in intron 7, vervolgens resulterend in een mRNA-transcript met retentie van de eerste 66 nt van intron 7 en een  $\beta$ 3-keten die 22 aminozuren groter was. De 596G>C transversie in het andere biopt veranderde een glycine in een alaninecodon (G199A), maar nog belangrijker, zorgde ervoor dat de natuurlijke 5' donor site van intron 7 sterker werd.

**Discussie.** Dit is de eerste mozaïek EB-patiënt met laminine 5-deficiëntie. Ook in deze man traden verschillende reversies naar het wildtype fenotype op. Aangezien de klinisch gezonde huid uitbreidde, kan geconcludeerd worden dat de herexpressie van laminine 5 de revertante stamcellen voorvoerde ten opzichte van de deficiënte stamcellen. Toekomstige celtherapie en genterapie voor EB zou hiervan kunnen profiteren.

## 9. COMPOUND HETEROZYGOTIE VOOR MUTATIES IN VEGFR3 VEROORZAAKT GEEN ERNSTIGER VORM VAN NONNE-MILROY-LYMFOEDEEM

V.L.R.M. Verstraeten, M.A.M. van Steensel, J.C.J.M. Veraart, R.S. Bladergroen, J. Frank, M. van Geel, P.M. Steijnen. *Afdeling Dermatologie, AZM, Maastricht.*

Nonne-Milroy-lymfoedeem is een autosomaal dominante vorm van primair lymfoedeem veroorzaakt door mutaties in het *FLT4*-gen, dat codeert voor de vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR3). Bijna alle beschreven mutaties zijn heterozygote missense mutaties in de tyrosine kinase-domeinen van VEGFR3. Wij beschrijven een 11 jarig meisje en haar 2 jaar oude halfbroertje met Nonne-Milroy-lymfoedeem. Beide kinderen vertoonden reeds bij de geboorte een oedemateuze zwelling van de onderbenen en voeten. Het meisje had eveneens bilateraal een insufficiëntie van de sapheno-femorale crosse en de vena saphena magna. Bij deze patiënten hebben wij causale mutaties geïdentificeerd in *FLT4*.

**Methode.** De exonen van het *FLT4* werden geamplificeerd met PCR op genomisch DNA van patiënten en gesequenced.

**Resultaten.** In beide kinderen en de moeder werd een G933R-mutatie geïdentificeerd in VEGFR3. Daarnaast werd bij de jongen een additionele D1049N-mutatie vastgesteld, die hij van zijn vader had geërfd. Deze mutaties konden niet worden aangetoond in 100 niet-verwante controles.

**Discussie.** Hier rapporteren wij de eerste patiënt met Nonne-Milroy-lymfoedeem die compound heterozygoot is voor mutaties in VEGFR3. Opvallend is dat compound heterozygotie geen ernstiger fenotype veroorzaakt. De bij het meisje vastgestelde insufficiëntie van het superficiael veneuze systeem is nieuw in deze vorm van congenitaal primair lymfoedeem.

## 10. ANEUPLOÏDIE IN KERATINOCYT INTRAEPIDERMAL NEOPLASIEËN

T. Smits, M.M. Kleinpenning, D. Olthuis, P.C.M. van de Kerkhof, P.E.J. van Erp, M.J.P. Gerritsen. *Afdeling Dermatologie, UMC St. Radboud, Nijmegen.*

Actinische keratosen kunnen geclassificeerd worden volgens de KIN (keratinocyte intra-epidermal neoplasia)-classificatie, waarin de hoeveelheid atypische keratinocyten ten opzichte van de totale epidermis semi-kwantitatief gescoord worden in drie categorieën (I-III). Aneuploidie wordt gezien als het resultaat van chromosomale veranderingen leidend tot een veranderde DNA-hoeveelheid en wordt geassocieerd met maligniteit. Doel van deze studie was om het voorkomen en de mate van aneuploidie te bepalen in actinische keratosen en dit te correleren aan de KIN-graad.

**Methode.** Uit 55 in formaline gefixeerde actinische keratosen van 32 patiënten werden kernen geïsoleerd en werd de DNA-hoeveelheid gemeten middels flowcytometrie na kleuring met propidium iodide. De verkregen DNA-histogrammen werden nadien geanalyseerd middels Modfit software.

**Resultaten.** Er werd geen aneuploidie gevonden in de 12 onderzochte KIN I-laesies; deze waren alle diploïd. Van de 16 KIN II-laesies echter waren er 7 aneuploïd (44%); de rest was diploïd. Van de 27 onderzochte KIN III-laesies waren er 12 aneuploïd (44%); de overige 15 waren diploïd.

**Discussie.** In deze studie werd een relatief hoge frequentie van aneuploidie gevonden in KIN II- en III-laesies, in tegenstelling tot de KIN I-laesies die alle diploïd waren. KIN II-laesies, die ook wel laaggradige KIN-laesies worden genoemd, hebben met betrekking tot aneuploidie dus meer gemeen met KIN III-laesies dan met KIN I-laesies. Deze data ondersteunen de huidige mening dat KIN-laesies geen premaligniteiten zijn maar carci-

nomata *in situ*. Deze data worden thans uitgebreid door middel van analyse van grotere aantallen KIN-laesies om te kijken of deze trend zich voortzet.

## 11. NIEUWE MUTATIES GEASSOCIEERD MET BIRT-HOGG-DUBÉ-SYNDROOM

R.S. Bladergroen, M.A.M. van Steensel, V.L.R.M. Verstraeten, J. Frank, P. Poblete-Gutierrez, P.M. Steijlen, M. van Geel. *Afdeling Dermatologie, AZM, Maastricht.*

Het dominant overervende Birt-Hogg-Dubé-syndroom (BHD) wordt gekenmerkt door benigne haarfollikeltumoren (fibrofolliculomen), cysten in de longen die spontane pneumothorax veroorzaken en verhoogde incidentie van niercelcarcinoom. Het wordt veroorzaakt door mutaties in het *BHD*-gen. Het gen is mogelijk een tumorsuppressor dat bij loss-of-heterozygosity (LOH) tot tumorfoming zou kunnen leiden. Alle tot dusver beschreven mutaties leiden tot frameshifts met een vroegtijdige terminatie van het folliculine-eiwit. Hier beschrijven wij drie nieuwe en een bekende mutatie(s), die alle leiden tot vroegtijdige terminatie van het folliculine.

**Methoden.** Wij voerden PCR amplificatie van alle coderende exonen van *BHD* uit op genomisch DNA van vier patiënten. De PCR-producten werden direct gesequenced en geanalyseerd op mutaties en polymorfismen. De gevolgen van de mutaties voor mRNA splicing werden geïdentificeerd met reverse-transcriptase-PCR op RNA van een fibrofolliculoom. LOH werd onderzocht door sequencen van DNA afkomstig van een fibrofolliculoom.

**Resultaten.** Wij vonden vier mutaties bij patiënten met BHD: twee frameshift-mutaties (1277insC, 1418delGGGAGC-CCTGT), een splice-site-mutatie (IVS10-2A>G) en een missense-mutatie (1300G>C). De missense-mutatie, gelegen op het laatste nucleotide van exon 11, beïnvloedt de mRNA splicing door exon 11-exclusie. LOH op DNA van drie fibrofolliculomen van verschillende patiënten kon niet worden aangetoond.

**Discussie.** Wij hebben in patiënten met BHD vier mutaties geïdentificeerd waarvan er drie nieuw zijn. Al deze mutaties veroorzaken een vroegtijdige terminatie in het folliculine-eiwit. Hoewel voorspeld wordt dat *BHD* een tumorsuppressor is, kon LOH door ons in fibrofolliculomen niet aangetoond worden. Dit suggereert dat hieraan, in ieder geval bij de ontwikkeling van benigne haarfollikeltumoren, een ander mechanisme ten grondslag ligt.

## 12. MISSENSE MUTATIES IN TRANSGLUTAMINASE 5 VEROORZAKEN ACRAL PEELING SKIN-SYNDROOM

M.A.M. van Steensel<sup>1</sup>, P. M. Steijlen<sup>1</sup>, J. van der Velden<sup>1</sup>, W.H.I McLean<sup>2</sup>, M. van Geel<sup>1</sup>. <sup>1</sup>*Afdeling Dermatologie, AZM, Maastricht en* <sup>2</sup>*Epithelial Genetics Group, University of Dundee, Schotland.*

Acral peeling skin-syndroom (APSS) is een autosomaal recessieve ziekte die leidt tot oppervlakkige blaarvorming en verlies van de hoornlaag op de hand- en voertuggen. Het splijtingsvlak ligt tussen het stratum corneum en het stratum granulosum van de epidermis. Wij hebben het oorzakelijk gedefect geïdentificeerd.

**Methoden.** Wij verrichtten koppelingsonderzoek in een grote Nederlandse familie met APSS. De oorzakelijke mutaties werden aangetoond met sequencen. Wij maten de activiteit van het mutante enzym door de incorporatie van putrescine in N,N-dimethylcaseïne te bepalen. Driedimensionale computermodellering is verricht met het programma MODELLER, uitgaande van de kristalstructuur van transglutaminase 2.

**Resultaten.** Het gen ligt op chromosoom 15q15.2 tussen D15S1040 en D15S1016. In dit interval ligt een transglutaminase-gencluster. In het gen voor het enzym transglutaminase

5, *TGM5*, vonden wij twee homozygote missense mutaties, die leiden tot de substituties T109M en G113C. T109M is een polymorfisme, maar G113C leidt tot een volledig verlies van de enzymactiviteit. G113C ligt dichtbij het katalytisch domein van TG5. Deze mutaties vonden wij in een Schotse familie. **Discussie.** Homozygote missense mutaties in *TGM5* veroorzaken APSS. Het enzym TG5 blijkt een sleutelrol te spelen bij de crosslinking van het stratum corneum en het stratum granulosum. *In vitro* kan TG5 onder andere involucrine en loricrine aan elkaar koppelen. De *in vivo* relevantie hiervan is nog onduidelijk. Het enzym komt in de hele huid tot expressie. Waarschijnlijk treedt het fenotype alleen aan handen en voeten op, omdat daar de mechanische belasting het grootst is.

## 13. MORFOLOGISCH EN IMMUNOHISTOCHEMISCH ONDERZOEK NAAR HETEROGENE FLUORESCENTIE BIJ PSORIASIS NA APPLICATIE VAN 5-AMINOLEVULINEZUUR

M.M. Kleinpenning, T. Smits, E. Ewalds, P.E.J. van Erp, P.C.M. van de Kerkhof, M.J.P. Gerritsen. *Afdeling Dermatologie, UMC St. Radboud, Nijmegen.*

Protoporfyrine IX (PpIX) accumuleert na applicatie van 5-aminolevulinezuur (5-ALA) in psoriasisplaques, hetgeen middels fluorescentiediagnostiek (FDAP) kan worden waargenomen. De door porfyrienes geïnduceerde fluorescentie is echter inhomogeen binnen deze plaques. Doel van het huidige onderzoek is om na applicatie van 5-ALA de morfologische en immunohistochemische verschillen van laag en hoog fluorescerende laesionele huid te onderzoeken.

**Methoden.** Veertien patiënten met stabiele plaque psoriasis werden geïncubeerd. Na klinisch adequate en maximale ontschilfering werd één plaque 3 uur geïncubeerd met 5-ALA. Op geleide van FDAP werden hoog en laag fluorescerende laesionele huid gebiopteerd. De biopten werden geanalyseerd op histologische hyperkeratose (dikte stratum corneum), epidermale proliferatie (Ki-67), epidermale differentiatie (keratine 10, filaggrine) en inflammatie (CD3).

**Resultaten.** Heterogene fluorescentie werd gezien bij 12/14 patiënten. Het stratum corneum van laag fluorescerende laesionele huid bleek significant dikker vergeleken met de hoog fluorescerende huid. Er werd een negatieve correlatie tussen de fluorescentie-intensiteit en de dikte van het stratum corneum gevonden. De hoog en laag fluorescerende delen lieten geen verschillen in epidermale proliferatie, differentiatie en inflammatie zien.

**Discussie.** Heterogene fluorescentie in psoriasis kan het gevolg zijn van verschillen in penetratie van 5-ALA door de variabele hyperkeratose binnen een psoriasisplaque. De wisselende klinische resultaten van fotodynamische therapie (PDT) bij psoriasis zouden hiermee verklaard kunnen worden.

## 14. EFFECTEN VAN SMALBAND UVB (TL-01)-BELICHTING OP HET INFLAMMATOIRE FENOTYPE VAN KERATINOCYTEN

E. Racz, G. van Dijk, R. Kant, E. P. Prens, L. van der Fits. *Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam.*

Keratinocyten spelen een belangrijke rol in de verdediging van het lichaam tegen microorganismen. Zij detecteren pathogene geassocieerde moleculen door hun Toll-like receptoren en als respons produceren ze verschillende inflammatoire cytokinen en chemokinen om immuuncellen naar de huid te rekruteren. Smalband UVB-irradiatie van een golflengte van 311 nm (TL-01) is een standaard, effectieve en relatief veilige behandelingsvorm voor een aantal inflammatoire huidaandoeningen, zoals psoriasis, vitiligo en atopisch eczeem.

Het doel van ons onderzoek was om de effecten te meten van smalband UVB op het inflammatoire fenotype van de keratinocyt.

**Methoden.** HaCaT-keratinocyten werden *in vitro* belicht met een TL-01-lichtbron, met doses van 250-750 mJ/cm<sup>2</sup>. Meteen na irradiatie werden de cellen door IFN- $\gamma$  of de TLR3-ligand poly I:C gestimuleerd. Na 24 uur werden de supernatanten en de cellen geogst en geanalyseerd door ELISA, kwantitatieve PCR (TaqMan) of flow cytometrie. Als referentie moleculen van de keratinocyt-activatie werden IL-1 $\beta$ , RANTES, ICAM-1 en HLA-DR gekozen.

**Resultaten.** Preliminare resultaten laten zien dat smalband UVB-irradiatie de IFN- $\gamma$ -geïnduceerde expressie remt van IL-1 $\beta$ , ICAM-1, HLA-DR en de poly I:C-geïnduceerde expressie van ICAM-1 en RANTES/CCL5. Smalband UVB-licht heeft geen effect op de IFN- $\gamma$ -gestimuleerde expressie van RANTES/CCL5 en de poly I:C-gestimuleerde expressie van IL-1 $\beta$ .

**Discussie.** Onze resultaten laten zien dat het immunosuppressieve effect van NB-UVB afhankelijk is van de gebruikte stimuli. Verdere experimenten zijn nodig om de onderliggende moleculaire pathways van deze waarnemingen te identificeren.

### 15. RELATIE TUSSEN EV-HPV-INFECTIE EN APOPTOSE NA UVB-BESTRALING BIJ ORGAANTRANSPLANTATIEPATIËNTEN EN IMMUNOCOMPETENTE PERSONEN

Y.G.L. de Graaf<sup>1</sup>, M. de Koning<sup>2</sup>, W. Zoutman<sup>1</sup>, A. Mulder<sup>1</sup>, L. Struijk<sup>3</sup>, M.C.W. Feltkamp<sup>3</sup>, F.R. de Gruijil<sup>1</sup>, J.N. Bouwes Bavinck<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden, <sup>2</sup>Delft Diagnostisch Laboratorium, Delft en <sup>3</sup>Afdeling Medische Microbiologie, LUMC, Leiden.

Sommige cutane HPV-typen lijken een rol te spelen in het ontstaan van huidkanker, mogelijk door het remmen van apoptose na UVB-blootstelling. Doel van het onderzoek is te testen of apoptose verminderd is in HPV-geïnfekteerde huid in vergelijking met niet-geïnfekteerde huid na UVB-expositie.

**Methoden.** Dertig orgaantransplantatiepatiënten (OTP) en 30 immunocompetente personen (ICP) werden belicht met driemaal de minimale erytheemdosis (MED) UVB. Een biopsie werd afgenomen 24 uur na belichting en een controlebiopsie werd afgenomen van de niet-belichte huid. EV-HPV-DNA werd gedetecteerd middels een breed spectrum PCR, gevolgd door een reverse hybridization assay (RHA) met type-specifieke probes. Apoptotische cellen werden aangekleurd met anti-actief caspase 3.

**Resultaten.** Zevenenzestig % van de OTP en 47% van de ICP hadden EV-HPV-positieve huidbiopsies. De aanwezigheid van EV-HPV was het meest duidelijk in de OTP en er was een belangrijke variatie in het aantal en typen EV-HPV. Het aantal apoptotische cellen verminderde sterk met leeftijd. Echter, in zowel OTP als ICP werd geen verschil gevonden in het aantal apoptotische cellen tussen HPV<sup>+</sup>- en HPV<sup>-</sup>-huid.

**Discussie.** Met onze methoden werd geen verminderde apoptose gevonden na UVB-blootstelling in HPV-geïnfekteerde huid.

### 16. VERGELIJKEND ONDERZOEK NAAR DE EFFECTEN VAN PHOTOTHERMOLYSIS MET DE PULSED DYE LASER (PDL) EN NARROW-BAND (TL-01, 311 NM) UVB-LICHT BIJ PSORIASIS EN PLAQUE

H. Both, J. de Leeuw. Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam.

Dilatatie en proliferatie van de dermale papillaire microcirculatie behoren tot een van de eerste waarneembare veranderingen in een nieuwe psoriasislaesie. Doel van dit onderzoek is nagaan of de selectieve vernietiging van de gedilateerde vaten

met behulp van de PDL een effectieve behandelmethode kan zijn voor psoriasis. Daartoe wordt het effect van deze behandeling vergeleken met het effect van de standaardlichttherapie met UVB-TL01. Tevens wordt beoordeeld of er een synergistisch effect optreedt bij combinatie van beide methoden.

**Methoden.** Per patiënt worden vier psoriatische plaques geselecteerd. Plaque 1 wordt voor de ene helft behandeld met PDL, de andere helft wordt niet behandeld. Plaque 2 wordt voor de ene helft behandeld met UVB, de andere helft wordt niet behandeld. Plaque 3 wordt voor de ene helft met PDL en de andere helft met UVB behandeld. Plaque 4 wordt in zijn geheel behandeld met UVB en PDL. Om de 3 weken worden de plaques klinisch geëvalueerd volgens de Physician's Global Assessment Score. Tevens worden biopsies afgenomen voor immunohistochemische analyse.

**Resultaten.** Interim analyse van de eerste 19 patiënten laat zien dat het klinische effect van PDL therapie vergelijkbaar is met UVB-behandeling. Voor een power van 80% zijn 27 patiënten nodig. De gecombineerde toepassing van de PDL met UVB lijkt eerder een minder effect te hebben dan PDL of UVB alleen. Dit wordt in immunohistochemisch onderzoek bevestigd.

**Discussie.** Met de preliminaire resultaten wordt aangetoond dat de PDL vergelijkbare klinische resultaten kan opleveren als de standaard UVB-therapie. Veel patiënten geven de voorkeur aan PDL-therapie vanwege het gemak van de behandelingen en de veiligheid, mede omdat de PDL niet-carcinogeen is in tegenstelling tot UVB-licht.

### 17. UVB-THUISBELICHTING VOOR PSORIASIS IS EVEN EFFECTIEF ALS UVB-BELICHTING OP DE POLIKLINIEK: RESULTATEN VAN EEN ENKELBLIND GERANDOMISEERD ONDERZOEK

M.B.G. Koek<sup>1</sup>, E. Buskens<sup>2</sup>, P.H.A. Steegmans<sup>1</sup>, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen<sup>1</sup>, V. Sigurdsson<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Afdeling Dermatologie en <sup>2</sup>Julius Centrum, UMCU, Utrecht.

Ultraviolet B (UVB)-thuisbelichting voor psoriasis is een therapie waar de meningen over verdeeld zijn, vooral met betrekking tot de veronderstelde bijwerkingen en suboptimale effecten. Desondanks heeft gerandomiseerd onderzoek nog niet plaatsgevonden, terwijl slechts 2 eerdere studies 2 groepen patiënten vergelijken. Echter, UVB-thuisbelichting wordt steeds frequenter voorgeschreven. Doel van dit onderzoek is te onderzoeken in hoeverre UVB-thuisbelichting even effectief en veilig is als de standaard UVB-therapie zoals gegeven in de polikliniek.

**Methoden.** We hebben een gerandomiseerd enkelblind onderzoek in 16 ziekenhuizen uitgevoerd. 196 Psoriasispatiënten in aanmerking komend voor smalband (TL-01) UVB werden in de studie geïncludeerd. Zij werden in 2 groepen gerandomiseerd: UVB-thuisbelichting oftewel poliklinische UVB-therapie. Effectiviteit van beide behandelingen werd gemeten middels verschillen in de Psoriasis Area and Severity Index (PASI) en de Self-Administered PASI (SAPASI). Kortetermijn bijwerkingen werden in een dagboek opgeschreven.

**Resultaten.** Behandelings-effect (afname (SA)PASI) was significant voor beide groepen (alle  $p < 0,001$ ). Er was geen verschil in behandelings-effect tussen beide groepen ( $p$ -waarden tussen 0,30 and 0,48). Op het moment van inclusie hadden beide groepen een vergelijkbare ernst van de psoriasis (PASI 7,05 vs. 8,40,  $p=0,276$  en SAPASI 7,33 vs. 7,18;  $p=0,766$ ), evenals ten tijde van het einde van de behandeling (PASI 2,10 vs. 2,20,  $p=0,620$ , en SAPASI 1,45 vs. 1,18,  $p=0,136$ ). Bijwerkingen werden gerapporteerd voor 5% van alle belichtingen, beide behandelgroepen rapporteerden de bijwerkingen in dezelfde mate ( $p$ -waarden tussen 0,241 en 0,807).

**Discussie.** UVB-thuisbelichting voor patiënten met psoriasis is even effectief als poliklinische UVB-therapie. Bovendien verschilt ook het aantal bijwerkingen in beide groepen niet.

## 18. REPIGMENTATIE VAN HALO NAEVI DOOR AUTOLOGE HUIDTRANSPLANTATIE EN UVB 311 NM LICHTTHERAPIE

A.D.B. Caron-Schreinemachers<sup>1</sup>, J.B. Reitsma<sup>2</sup>, J.D. Bos<sup>1</sup>, W. Westerhof<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen en Afdeling Dermatologie en <sup>2</sup>Afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek, AMC, Amsterdam.

Patiënten met halo naevi ervaren toegenomen gevoeligheid voor de zon ter plaatse van de laesie. Repigmentatie vindt zelden spontaan plaats en tot nu toe is er geen effectieve behandeling. Doel van het onderzoek is het aantonen van de effectiviteit van autologe huidtransplantatie en UVB 311 nm lichttherapie, alleen of in combinatie, in de repigmentatie van halo naevi.

**Methoden.** Wij voerden een prospectieve cohortstudie uit in tien patiënten, om het therapeutisch effect van drie verschillende behandelmethoden met elkaar te kunnen vergelijken: UVB 311 nm lichttherapie alleen, autologe huidtransplantatie alleen, en de combinatie van deze beide methoden. We behandelden 3 stabiele halo naevi in elke patient, elk met één van deze 3 methoden. Na 4 maanden beoordeelden 2 onafhankelijke dermatologen het repigmentatieniveau in elk van deze behandelde halo naevi.

**Resultaten.** Halo naevi die behandeld waren met de combinatie van autologe huidtransplantatie en UVB 311 nm lichttherapie vertoonden de meeste repigmentatie (77%), wat significant hoger was dan van autologe huidtransplantatie of UVB 311 nm lichttherapie alléén (respectievelijk 41% en 5%).

**Discussie.** Op basis van de resultaten van dit onderzoek beschouwen wij de combinatie van autologe huidtransplantatie en UVB 311 nm lichttherapie als de eerste keus in de behandeling van stabiele halo naevi. Hiermee hebben wij een behandelmethode getoond voor een aandoening die voorheen onbehandeld bleef.

## 19. BENZOYLPEROXIDE/CLINDAMYCINE/UVA IS EFFECTIEVER DAN FLUTICASON/UVA BIJ PROGRESSIEVE MACULAIRE HYPOMELANOSE: EEN GERANDOMISEERDE, RECHTS-LINKS VERGELIJKENDE STUDIE

G.N. Relyveld<sup>1</sup>, M.M. Kingswijk<sup>1</sup>, J.B. Reitsma<sup>2</sup>, H.E. Menke<sup>3</sup>, J. D. Bos<sup>1,4</sup>, W. Westerhof<sup>1,4</sup>. <sup>1</sup>Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, AMC, Amsterdam en Afdelingen <sup>2</sup>Klinische Epidemiologie en Biostatistiek, AMC, Amsterdam, <sup>3</sup>Dermatologie, St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam en <sup>4</sup>Dermatologie, AMC, Amsterdam.

Progressieve maculaire hypomelanose (PMH) wordt gekenmerkt door matig scherp begrensde, nummulaire, gehypopigmenteerde maculae, symmetrisch gelokaliseerd met name op de romp en in het gelaat. Recente bevindingen tonen aan dat *Propionibacterium acnes* een rol kan spelen in de pathogenese. Doel van het onderzoek is de effectiviteit van antimicrobiële therapie met anti-inflammatoire therapie te vergelijken bij patiënten met PMH.

**Methoden.** Een gerandomiseerde, links-rechts vergelijkende studie van benzoylperoxide 5% hydrogel/clindamycine 1% lotion in combinatie met UVA lichttherapie (bcUVA) en fluticason 0,05% crème in combinatie met UVA lichttherapie (fUVA) is uitgevoerd. Repigmentatie is door middel van fotometrische huidskleurmetingen (objectief) en op basis van beoordelingen van patiënten en dermatologen aan de hand van 'voor' en 'na' foto's (subjectief) vastgesteld.

**Resultaten.** Zowel bij de objectieve als subjectieve uitkomst maten was bcUVA effectiever dan fUVA (fotometrisch  $p=0,007$ , patiëntenbeoordelingen  $p<0,0001$ , dermatologenbeoordelingen  $p<0,0001$ ).

**Discussie.** Antimicrobiële therapie is een betere behandeloptie voor PMH dan anti-inflammatoire therapie. Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat *Propionibacterium acnes* een rol speelt in de pathogenese van PMH.

## 20. VITILIGO-INFILTRERENDE T-LYMFOCYTEN KUNNEN SELECTIEF MELANOCYTEN DODEN IN DE HUID

R.M. Luiten<sup>1</sup>, J.G. van den Boorn<sup>1</sup>, M. Kingswijk<sup>1</sup>, T.A.M. Dellemijn<sup>2</sup>, J.D. Bos<sup>1</sup>, J.P.W. van der Veen<sup>1</sup>, W. Westerhof<sup>1</sup>, C.J. Melief<sup>3</sup>, F.A. Vyth-Dreese<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen en Afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam, <sup>2</sup>Afdeling Immunologie, NKI/AVL, Amsterdam en <sup>3</sup>Afdeling Immunohaematologie en Bloedtransfusie, LUMC, Leiden.

Studies naar de pathogenese van vitiligo en melanoom-geassocieerde hypopigmentatie wijzen op een sterke invloed van autoimmunreacties in het verdwijnen van melanocyten in de huid. De frequent optredende infiltratie van CD8<sup>+</sup> cytotoxische T-lymfocyten (CTL) in de perilesionale vitiligohuid duidt op de rol van deze cellen in de depigmentatie. Evenals het onderliggende mechanisme is het nog niet direct aangetoond of CTL melanocyten daadwerkelijk melanocyten in de huid kunnen doden.

**Methoden.** Met behulp van huidbiopten hebben wij een *ex vivo* modelsysteem opgezet om na te gaan hoe de infiltratie van lymfocyten tot de destructie van melanocyten kan leiden. Dit model is eerder toegepast bij het aantonen van de rol van T-lymfocyten in het ontstaan van *graft-versus-host*-ziekte.

**Resultaten.** Huidbiopten van normale, gepigmenteerde huid werden gekweekt met HLA-gematchte melanocyt-specifieke CTL's. De CTL's infiltreerden in de huidbiopten, en dat leidde tot activatie van de CTL en selectieve apoptose van de melanocyten in het huidbiopt. Apoptose van melanocyten werd aangetoond op basis van de expressie van melanocyt-marker gp100 samen met actief caspase-3. Ook controle CTL's, gericht tegen influenza virus, infiltreerden in de huid, maar dit leidde niet tot apoptose van melanocyten.

**Discussie.** Onze experimenten met skin explants geven een directe aanwijzing dat specifieke CTL's melanocyten kunnen doden in de context van de huidstructuur. Met dit systeem kunnen we vitiligo-infiltrerende lymfocyten testen op het doden van melanocyten in autologe normale huid van de vitiligo-patiënt, en levert dit een direct bewijs van de rol van CTL's in het verdwijnen van melanocyten in vitiligo.

## 21. VROEGE PROGRESSIEMARKERS VAN HET MELANOOM

A.F. van Nieuwpoort, C. Out, G. van Venrooij, A. Weerheim, W. Bergman, N. Gruis. Afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden.

Atypische naevi worden als voorloperstadium van het melanoom beschouwd en ontstaan uit de pigmenthoudende cellen in de huid, de melanocyten. Er is weinig bekend over veranderingen in moleculaire mechanismen waardoor een normale melanocyt transformeert in een atypische melanocyt. Doel van dit onderzoek is het identificeren van moleculaire markers die een rol spelen bij de transitie van een normale melanocyt naar een atypische melanocyt.

**Methoden.** Bij 20 individuen is een atypische nevus verwijderd waarvan de normale en atypische melanocyten kortdurend zijn gekweekt. Bij deze samples is vervolgens naar genexpressie gekeken met behulp van microarray analyse en aanvullende real-time PCR.

**Resultaten.** Subtiele verschillen tussen normale en atypische melanocyten werden aangetoond in de expressie van genen in

signaaltransductie-routes die gerelateerd zijn aan een verhoogd niveau van oxidatieve stress. Deze resultaten werden vervolgens gevalideerd met real-time PCR.

**Discussie.** De gevonden genen ondersteunen de hypothese dat atypische melanocyten langdurig blootstaan aan verhoogde oxidatieve stress, hetgeen mogelijk tot vroege progressie van de melanocyt in de richting van het melanoom leidt.

## 22. VERHOOGDE EXPRESSIE VAN LYSYL HYDROXYLASE 2 IN LITTEKENWEEFSEL: EEN MOGELIJKE ROL BIJ DE VORMING VAN LITTEKENS?

N.A. Coolen<sup>1</sup>, A.J. van den Bogaerdt<sup>1</sup>, R.A. Bank<sup>2</sup>, E. Middelkoop<sup>1</sup>, M.M.W. Ulrich<sup>1,3</sup>. <sup>1</sup>Vereniging Samenwerkende Brandwondencentra Nederland, Beverwijk, <sup>2</sup>TNO-PG, Leiden en <sup>3</sup>Afdeling Dermatologie, VUMC, Amsterdam.

Littekenweefsel wordt gekarakteriseerd door overmatige collageendepositie, een veranderde collageestructuur en contractie. Recentelijk is lysyl hydroxylase 2 (LH-2) geïdentificeerd als het enzym dat lysineresidues in de telopeptides hydroxyleert. Het zorgt voor de vorming van crosslinks (pyridinolines) die normaal niet of nauwelijks voorkomen in de huid, maar wel in bot, kraakbeen en fibrose van de huid. Collageen dat onder invloed van dit enzym is gecrosslinkt, wordt minder toegankelijk voor degradatie door proteolytische enzymen. Hierdoor kan LH-2 een belangrijke rol spelen bij de vorming van hypertrofe littekens. Het doel van deze studie is aantonen dat de regulatie van collageendepositie en cross-linking in normale huid anders verloopt dan in (hypertrofe) littekens.

**Methode.** mRNA werd geïsoleerd uit dermis en littekenweefsel. De expressie van genen, die waarschijnlijk betrokken zijn bij littekenvorming (collageen type I en III, LH-2 en  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA)), werd vervolgens bepaald met behulp van real-time PCR. Tevens werd het aantal pyridinolines bepaald in dermaal en littekenweefsel.

**Resultaten.** De expressie van collageen type I en III, LH-2 en  $\alpha$ -SMA was significant hoger in littekenweefsel dan in dermaal weefsel. Daarnaast zijn er significant meer pyridinolines in (hypertrofe) littekenweefsel aanwezig dan in normale huid.

**Discussie.** De verhoogde aanwezigheid van LH-2 mRNA en het verhoogde aantal pyridinolines in littekenweefsel, in combinatie met verhoogde expressie van collageen type I en III, kan de opstapeling van collageen in (hypertrofe) littekens verklaren. De verhoogde  $\alpha$ -SMA-expressie in littekenweefsel kan de contractie in deze littekens verklaren.

## 23. ANTISTOFFEN TEGEN DESMOCOLLINE 3 EN VERWORVEN PALMOPLANTAIRE KERATODERMA

M.C. Bolling<sup>1</sup>, M.F. Jonkman<sup>1</sup>, J.R. Mekkes<sup>2</sup>, W.F.M. Goldschmidt<sup>2</sup>, H.H. Pas<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen en <sup>2</sup>Afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam.

Palmoplantaire hyperkeratose of palmoplantaire keratoderma (PPK) kan voorkomen als een erfelijke of als een verworven aandoening. Aan een verworven PPK kunnen veel verschillende oorzaken ten grondslag liggen zoals onder andere een neoplasma, psoriasis, contact allergisch eczeem en arseenintoxicatie. De erfelijke vormen worden veroorzaakt door mutaties in genen die coderen voor keratines of desmosomale eiwitten waaronder desmogleïne 1 en desmoplakine. Het doel van deze studie was na te gaan of PPK ook door een autoimmunreactie tegen desmosomale eiwitten geïnduceerd kan worden.

**Methode.** Van een patiënt met een verworven PPK en kli-

nisch bulleuze huidafwijkingen werd het autoantigeen profiel bepaald.

**Resultaten.** Middels immunoblotting werd een uniek autoantigeen profiel gevonden met autoantilichamen tegen BP230, LAD1, het NC16A-domein van BP180 en desmocolline 3 (Dsc3). Antilichamen tegen desmogleïnes waren afwezig. Met affiniteitszuivering werd aangetoond dat de anti-Dsc3-antilichamen verantwoordelijk waren voor het intercellulaire epidermale aankleuringspatroon (ICS) in de immunofluorescentie (IIF). Histopathologie toonde acantholyse en zowel subepidermale als laag intra-epidermale splijting.

**Discussie.** Het ontbreken van antilichamen tegen desmogleïne(s) en de specifieke ICS-aankleuring door de anti-Dsc3-antilichamen in de IIF suggereert dat deze antilichamen in staat zijn tot het induceren van acantholyse en blaarvorming. Desmocollines zijn desmosomale transmembraan adhesiemoleculen die samen met de desmogleïnes de familie van de cadherine-eiwitten vormen. Recente studies suggereren dat desmocollines behalve als adhesiemolecuul tevens betrokken zijn bij de epidermale differentiatie en morfogenese. De combinatie van verworven PPK en anti-Dsc3 antilichamen doet vermoeden dat de erfelijke vormen van PPK een autoimmune pendant hebben, waarbij autoantilichamen een soortgelijk pathogenetisch effect sorteren als mutaties in desmosomale eiwitten.

## 24. ARRAY-GEBASEERDE ANALYSE VAN CD4<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> HEMATODERMIC NEOPLASM

R. Dijkman, R. van Doorn, M.H. Vermeer, R. Willemze, C.P. Tensen. Afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden.

CD4<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> hematodermic neoplasma (CD4<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>HN) is een agressief type lymfoom dat zich als eerste in de huid kan manifesteren. Neoplastische cellen zijn CD4<sup>+</sup>- en CD56<sup>+</sup>-positief en recente studies suggereren een plasmacytoïde dendritische cel (pDC) als voorloper. Histologisch is het lastig deze aandoening te onderscheiden van myelomonocytair leukemie cutis (cAML), wat de diagnose bemoeilijkt. In deze studie werden CGH-arrays in combinatie met expressiearrays gebruikt om beide aandoeningen te analyseren.

**Methode.** Uit biopsies met >70% tumorcellen van 5 CD4<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>HN- en 6 cAML-patiënten werd DNA en RNA geïsoleerd. DNA-afwijkingen werden vervolgens geanalyseerd met behulp van een CGH-array en mRNA-genexpressiepatronen werden bepaald met behulp van Affymetrix arrays (U133plus2.0) en bevestigd met real-time PCR.

**Resultaten.** Chromosomale afwijkingen werden gevonden bij alle patiënten. Frequent voorkomend was het verlies van chromosoom 9 en 13q bij alle CD4<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>HN en trisomie 8 in 50% van de cAML. Expressiepatronen van beide aandoeningen toonden een groot aantal verschillen. In de CD4<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>HN werden veel pDC-gerelateerde genen tot expressie gebracht, hetgeen deze cel als de voorlopercel bevestigd. Daarnaast werden veranderingen in de FLT3- en Notch-signalerings- en verstorende van apoptose-regulatie gezien.

**Discussie.** Specifieke verschillen in zowel chromosomale afwijkingen als expressiepatronen worden gevonden tussen CD4<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> hematodermic neoplasma en myelomonocytair leukemie cutis die mogelijk een rol spelen in de pathogenese en daarnaast kunnen ondersteunen bij diagnostiek.

## 25. KARAKTERISATIE VAN MELANOCYTSPECIFIEKE T-CELLEN IN DE PERILAESIONALE VITILIGOHUID

J.G. van den Boorn<sup>1</sup>, M. Kingswijk<sup>1</sup>, J.D. Bos<sup>1</sup>, J.P.W. van der Veen<sup>1</sup>, W. Westerhof<sup>1</sup>, C.J. Melief<sup>2</sup>, R.M. Luiten<sup>1</sup>.  
<sup>1</sup>Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen en Afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam en <sup>2</sup>Afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, LUMC, Leiden.



Vitiligo is een aandoening waarbij het verdwijnen van de melanocyten witte vlekken in de huid veroorzaakt. Vitiligo is vaak geassocieerd met autoimmuunziekten en de behandelmethoden die vitiligo remmen hebben een immunosuppressieve werking. In de peri-laesionale huid worden cytotoxische geactiveerde T-cellen in de nabijheid van melanocyten aangetroffen. Deze observaties wijzen op een autoimmuun pathogenese van vitiligo. Deze studie richt zich op het functioneel karakteriseren van de peri-laesionale T-cellen en hun rol bij de pathogenese van vitiligo.

**Methode.** T-cellen zijn uit peri-laesionale huidbiopten van 15 patiënten gekweekt. De geïsoleerde cellen zijn gekarakteriseerd op activatiestatus en antigeen-specificiteit met behulp van HLA-peptide tetrameren en flowcytometrie.

**Resultaten.** Het peri-laesionale infiltraat bestond uit T-cellen van het CD4<sup>+</sup>- en CD8<sup>+</sup>-subtype en waren voornamelijk van het memory fenotype (CD27<sup>-</sup> CD45RA<sup>+</sup> en CD45RO<sup>+</sup>). Effectorcellen (CD27<sup>-</sup> CD45RA<sup>+</sup> CD45RO<sup>-</sup>) waren van het CD8<sup>+</sup>-subtype. T-cellen specifiek voor de melanocyt-antigenen tyrosinase, MART-1 en gp100 werden in significante aantallen gevonden.

**Discussie.** De resultaten geven aan dat melanocyt-antigeen-specifieke T-cellen de vitiligo-huid infiltreren. De isolatie en de kweek van peri-laesionale T-cellen bieden de mogelijkheid deze verder te analyseren wat betreft hun capaciteit om melanocyten *in situ* te doden. De verkregen data zal een beter inzicht geven in de antigeen-specificiteit van T-cel gemedieerde depigmentatie in vitiligo.

## 26. EXPRESSIE VAN ACTIVATION-INDUCED CYTIDINE DEAMINASE (AID) IN CUTANE T-CEL LYMFOMEN

R. van Doorn, R. Dijkman, W. Zoutman, M.H. Vermeer, R. Willemze, C.P. Tensen. *Afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden.*

Activation-induced cytidine deaminase (AID) is een enzym dat selectief tot expressie wordt gebracht door B-lymfocyten tijdens de follikelcentrumreactie en onder andere in hiervan uitgaande B-cel lymfomacellen. AID speelt een essentiële rol speelt bij immunoglobuline klasse-switch-recombinatie en somatische hypermutatie (SHM). AID brengt niet alleen puntmutaties aan in de immunoglobuline (Ig)-genen, maar kan in lagere frequentie ook oncogenen en tumorsuppressorgenen muteren in lymfomen. Onlangs toonden wij SHM en hoge expressie van AID aan in het merendeel van primair cutane B-cellymfomen. Constitutieve expressie van AID in transgene muizen geeft echter aanleiding tot de vorming van T-cellymfomen. Doel van dit onderzoek was om aberrante expressie van AID en SHM in cutane T-cellymfomen (CTCL) te evalueren.

**Methode.** In laesionale huidbiopten van patiënten met CTCL werd met behulp van kwantitatieve real-time PCR AID-transcripten gemeten en met behulp van immunohistochemische analyse werd AID-eiwit gedetecteerd.

**Resultaten.** Maligne T-lymfocyten van een deel van de patiënten met CTCL (mycosis fungoides en Sézary-syndroom) brengen aberrant AID tot expressie.

**Discussie.** CTCL is de eerste maligniteit, anders dan van B-celorigine, waarin AID-expressie is aangetoond. Op basis van het feit dat AID-expressie in transgene muizen voldoende bleek om SHM- en T-cel-lymfomagenese te induceren, is het aannemelijk dat aberrante expressie van AID in CTCL een oncogene factor is.

## 27. PROGNOSTISCHE BETEKENIS VAN BCL-2-EN MUM-1-EXPRESSIE IN PRIMAIR CUTAAN GROOTCELLIGE B-CELLYMFOMEN (PCLBCL)

N.J. Senff<sup>1</sup>, P.M. Jansen<sup>2</sup>, C.M. Meijer<sup>3</sup>, M.H. Vermeer<sup>1</sup>, R. Willemze<sup>1</sup> *Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie en <sup>2</sup>Pathologie, LUMC, Leiden en <sup>3</sup>Pathologie, VUMC, Amsterdam.*

In de recent gepubliceerde WHO-EORTC-classificatie voor primair cutane lymfomen worden 2 grote groepen PCLBCL onderscheiden: primair cutaan follikel centrum lymfoom (PCFCL) met een goede prognose en primair cutaan diffuus grootcellig B-cel lymfoom, leg type (PCLBCL, leg type) met een matige prognose. Volgens de criteria tonen de tumorcellen in PCFCL geen expressie van Bcl-2 of Mum-1 (Bcl-2/Mum-1<sup>-</sup>), terwijl in de groep van PCLBCL, leg type beide moleculen sterk tot expressie komen (Bcl-2/Mum-1<sup>+</sup>). Of Bcl-2<sup>+</sup>/Mum-1<sup>+</sup> PCFCL of Bcl-2<sup>+</sup>/Mum-1<sup>-</sup> PCLBCL, leg type een andere prognose hebben is momenteel onderwerp van discussie. Wij bestudeerden de betekenis van deze markers in beide entiteiten.

**Methode.** Honderdvierenvertig PCLBCL werden geherclassificeerd volgens de WHO-EORTC-classificatie. Expressie van Bcl-2 en Mum-1 werd gecorreleerd met prognose.

**Resultaten.** Van 112 PCFCL, waren er slechts 6 Bcl-2<sup>+</sup> en 11 Mum-1<sup>+</sup>. Eén van de 6 Bcl-2<sup>+</sup>-patiënten overleed ten gevolge van het lymfoom. In de Mum-1<sup>+</sup>-groep overleed eveneens 1 patiënt ten gevolge van het lymfoom. De ziekte-specifieke vijfjaars overleving was niet verschillend van die van Bcl-2<sup>-</sup> en Mum-1-negatieve PCFCL. Van 32 PCLBCL, leg type waren er 2 Bcl-2<sup>+</sup> en 3 Mum-1<sup>+</sup>, geen van deze patiënten overleed.

**Discussie.** Deze resultaten tonen dat slechts een kleine minderheid van beide entiteiten aberrante expressie toont van Bcl-2 en Mum-1. Deze voorlopige resultaten suggereren dat Bcl-2- noch Mum-1-expressie op tumorcellen van prognostische betekenis is bij patiënten met een PCFCL. De aantallen in de PCLBCL, leg type-groep zijn momenteel te klein om conclusies op te baseren.

## 28. PREVALENTIE, PERSISTENTIE EN ACQUISITIE VAN PERIANALE HUMAAN PAPILLOMAVIRUSINFECTIES IN RELATIE TOT HIV-POSITIVITEIT BIJ MANNEN DIE SEKS HEBBEN MET MANNEN

E.M. van der Snoek<sup>1</sup>, H.G.M. Niesters<sup>2</sup>, G.J.J. van Doornum<sup>2</sup>, P.G.H. Mulder<sup>3</sup>, A.D.M.E. Osterhaus<sup>2</sup>, W.I. van der Meijden<sup>1</sup>. *Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie, <sup>2</sup>Virologie en <sup>3</sup>Instituut voor Epidemiologie en Biostatistiek, Erasmus MC, Rotterdam.*

Anuscarcinoom en voorstadia hiervan nemen toe onder HIV-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM). Persisterende humaan papillomavirus (HPV)-infecties vormen een zeer belangrijke risicofactor voor het ontstaan hiervan. Het gebruik van zeer krachtige antiretrovirale therapie (HAART) voorkomt het ontstaan van deze (pre)maligniteiten niet. Wij vergeleken prevalentie, persistentie en acquisitie van perianale HPV-infecties bij HIV-positieve en HIV-negatieve deelnemers aan een Rotterdams MSM-cohort.

**Methode.** Bij 231 MSM die gedurende drie jaar elk halfjaar werden onderzocht op SOA en HIV werd tijdens het derde en zesde bezoek met een kweekstok periaanaal materiaal verzameld voor HPV bepaling met een PCR-test. Van de deelnemers waren 13 (5,6%) mannen HIV-seropositief. Vergelijking van de gegevens tijdens beide bezoeken leverde informatie over acquisitie en spontane klaring van perianale HPV-infecties in deze groep.

**Resultaten.** Circa eenderde van alle afgenomen materiaal was

positief voor HPV. Meest gedetecteerde HPV-typen waren HPV-6 en -16. Hoogrisico HPV-typen en twee of meer verschillende typen werden significant vaker gevonden bij HIV-positieve MSM. Persistentie van HPV-31 werd eveneens vaker waargenomen in deze groep ( $p = 0,036$ ). Acquisitie van HPV-16 lijkt geassocieerd met HIV-positiviteit ( $p = 0,059$ ).

**Discussie.** In dit onderzoek blijkt HIV-positiviteit geassocieerd met prevalentie en persistentie van hoogrisico HPV-typen. Onderzoek naar (perianale) HPV-infecties is belangrijk vanwege de toename van anale HPV-gerelateerde (pre)maligniteiten bij HIV-positieve MSM. Ook met oog op toekomstige vaccinatieprogramma's is kennis over HPV van belang.

## 29. DE 3'UNTRANSLATED REGION VAN DE ALTERNATIEF GESPLICIDE TYPE XVII COLLAGEEN mRNA-TRANSCRIPTEN BEÏNVLOEDT DE LOKALISATIE VAN TYPE XVII COLLAGEEN mRNA EN EIWIT

S. van Zalen, A.M. Nijenhuis, A.M.G. Pasmooij, M.F. Jonkman, H.H. Pas. *Afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen.*

Type XVII collageen is een hemidesmosomaal transmembraan adhesiemolecuul. Transcriptie van het gen *COL17A1* resulteert in alternatief gesplicede mRNA-transcripten. Deze hebben de volledige coderende sequentie maar verschillen in hun 3'Untranslated Region (3'UTR). 3'UTRs kunnen onder meer van invloed zijn op de lokalisatie van het mRNA-transcript. Dit kan belangrijk zijn om een lokale hoge concentratie van eiwit te bewerkstelligen of om specifieke mRNA's in bepaalde subcellulaire structuren te lokaliseren. Doel van deze studie is om te onderzoeken of de 3'UTR van type XVII collageen een lokaliserende invloed heeft op het mRNA-transcript en daarmee de lokalisatie van de type XVII collageenproductie in keratinocyten kan sturen.

**Methoden.** Achter het GFP-gen in de pHMGFP-vector werden de twee verschillende 3'UTR's van type XVII collageen gekloond. GFP-eiwitlocatie werd bepaald na transfectie van verschillende cellijnen met deze constructen. Met mRNA-FISH werd de locatie van type XVII collageen mRNA-transcripten in keratinocyten bepaald.

**Resultaten.** GFP geproduceerd door constructen met de full-length 3'UTR was merendeels peri-nucleair gelokaliseerd, terwijl het andere korte construct GFP meer random lokaliseerde. Deze lokalisatie was onafhankelijk van het T-celtype en het verschil tussen de constructen was significant. In overeenstemming hiermee toonde mRNA-FISH dat de full-length mRNA-transcripten ook in gekweekte keratinocyten peri-nucleair gelokaliseerd zijn.

**Discussie.** De 3'UTR van type XVII collageen bepaalt de lokalisatie van mRNA-transcripten en eiwit. De keratinocyt bezit de mogelijkheid om type XVII collageen op meerdere locaties in de cel aan te maken.

## 30. EEN CHILEENSE JONGEN MET ERNSTIGE FOTOSENSITIVITEIT EN KORTE VINGERS: DE EERSTE VERMELDING VAN HOMOZYGOTE PORPHYRIA VARIEGATA IN ZUID-AMERIKA

J. Frank<sup>1,2</sup>, S. Badeloe<sup>1</sup>, C. Wolff<sup>3</sup>, R. Farias<sup>4</sup>, P. Poblete-Gutierrez<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Afdeling Dermatologie, AZM, Maastricht; <sup>2</sup>Porphyria Center Aken, Universiteit van de RWTH, Aken, Duitsland; <sup>3</sup>Departamento de Medicina Occidente en <sup>4</sup>Departamento de Dermatología, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chili.

Een zeven jaar oude jongen uit Chili werd gezien in verband met ernstige fotosensitiviteit, blaarvorming, erosies en littekens

op de zonblootgestelde huid vanaf de leeftijd van zes maanden. Daarnaast liet hij een achterstallige groei en korte vingers zien. Biochemisch bloedonderzoek toonde een verhoogde concentratie van protoporfyrine aan, een uitslag die normaal gezien wordt bij de erythropoëtische protoporfyrie. Echter deze verhoging wordt ook bij de zeldzame homozygote vormen van de normaalgesproken autosomaal dominant erfelijke acute porfyriëen aangetroffen, waaronder de porphyria variegata (PV) en de hereditaire coproporfyrie. De laatstgenoemde vormen van porfyriëen manifesteren zich normaalgesproken niet voor het tweede of derde levensdecennium.

**Methoden.** Alle exonen van het *protoporfyrinogeen oxidase (PPOX)*-gen werden geamplificeerd met PCR van genomisch DNA en gesequenced.

**Resultaten.** Wij identificeerden in exon 7 van het paternale allel een missense mutatie en in exon 13 van het maternale allel een deletie mutatie in het *PPOX*-gen. Hiermee bevestigden wij de diagnose van een homozygote PV.

**Discussie.** Dit is de eerste vermelding van een homozygote patiënt met PV in Zuid-Amerika. Omdat PV de meest frequente vorm van de acute porfyriëen representeert in Chili en Zuid-Afrika en omdat in beide landen al founder mutaties werden beschreven, kunnen wij in de toekomst waarschijnlijk meer homozygote PV-patiënten verwachten.

## 31. EPIGENETISCHE REGULATIE VAN RAS-REMMERS EN RAS-EFFECTORS IN HET OOGMELANOOM

W. Maat<sup>1</sup>, P.A. van der Velden<sup>2</sup>, M.J. Jager<sup>1</sup>, N.A. Gruijs<sup>2</sup>. *Afdelingen <sup>1</sup>Oogheelkunde en <sup>2</sup>Dermatologie, LUMC, Leiden.*

De RAS pathway, en met name mutaties in NRAS en BRAF, speelt een belangrijke rol in het huidmelanoom. De mutaties leiden tot constitutieve activatie van de RAS pathway en dit correleert met activatie van MAP-kinases en verhoogde proliferatie. In oogmelanomen worden mutaties in NRAS en BRAF sporadisch gevonden. Toch is er bij de meeste oogmelanoomcellijnen net als bij huidmelanomen sprake van MAP-kinase-activatie. In dit onderzoek bepalen we of epigenetische regulatie van effectors en remmers van de RAS pathway verantwoordelijk zijn voor MAP-kinase-activatie in het oogmelanoom.

**Methoden.** In een panel van huid en oogmelanomen is methylering en genexpressie van een aantal genen uit het RAS pathway bestudeerd gebruikmakend van bisulfitconversie van DNA in combinatie met PCR en kwantitatieve PCR. Experimenteel bewijs voor de rol van methylatie bij genexpressie is verkregen door demethylatie van de oogmelanoomcellijnen met 5-aza-2'-deoxycytidine.

**Resultaten.** Meerdere genen vertonen een afwijkend methylatiepatroon in de oogmelanoomcellijnen in vergelijking met normale melanocyten en huidmelanomen. Methylering is gecorreleerd aan genexpressie en celkweek met 5-aza-2'-deoxycytidine leidt tot een verhoogde genexpressie

**Discussie.** Oogmelanomen vertonen een verhoogde mate van methylatie van genen uit de RAS pathway en onderscheiden zich daarmee van huidmelanomen en normale melanocyten. Of deze genen daadwerkelijk verantwoordelijk zijn voor MAP-kinase-activatie is onderwerp van toekomstig functioneel onderzoek.

## 32. FENOTYPE VAN ATYPISCHE NAEVI VAN P16-LEIDEN MUTATIEDRAGERS

J.I. van der Rhee, N. Kukutsch, W. Bergman. *Afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden.*

P16-mutatiedragers hebben naast een sterk verhoogde kans op het krijgen van een melanoom, gemiddeld meer atypische

naevi (AN) dan niet-mutatiedragers. Het is onbekend wat de invloed van de p16-mutatie is op het fenotype van (individuele) naevi. Dermatoscopie is een veelgebruikte techniek om benigne gepigmenteerde laesies te onderscheiden van maligne melanomen. Eén van de meest gebruikte methodes voor de interpretatie van dermatoscopiebeelden is de ABCD-methode. Hierbij wordt aan de hand van vier criteria een 'Total Dermoscopy Score' (TDS) berekend, die een maat is voor de verdenking op maligne melanoom. Doel van deze studie is het vergelijken van de TDS's van AN van p16-Leiden mutatie dragers en hun mutatie negatieve broers/zussen.

**Methodes.** Uit een database met dermatoscopische opnames van AN werden broer/zus paren geselecteerd van bewezen p16-Leiden mutatie dragers en niet-mutatiedragers. Na ijkking van de scoringsmethode, werden van deze personen van alle AN de TDS's bepaald. Hieruit werd voor elke persoon een gemiddelde TDS bepaald. Resultaten werden vergeleken met behulp van de gepaarde student-T-test.

**Resultaten.** In de database werden 60 broer/zus-paren gevonden met 1284 opnames van AN. In dit abstract betreft het voorlopige resultaten op basis van 18 sib-paren (30%) en 536 laesies (42%). Gemiddelde TDS van de mutatie dragers: 5,6 (SD: 0,5), niet-mutatiedragers: 5,1 (SD: 1,1). Verschil: -0,49 (95%CI: -1,1 tot 0,16),  $p = 0,16$ .

**Discussie.** Het valt op dat de gemiddelde TDS's van zowel de mutatie dragers als niet-dragers opvallend hoog zijn. Er lijkt sprake van een trend richting een hogere TDS bij de p16-Leiden- mutatie dragers. Voor definitieve uitspraken moeten de verdere resultaten worden afgewacht.

### 33. EXPRESSIE VAN VROEGE UV-GEÏNDUCEERDE ONCOGENE VERANDERINGEN IN EEN HUMAAN HUIDMODEL

A. El Ghalbzouri, F.R. de Gruijl, C.P Tensen. *Afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden.*

Een van de belangrijkste factoren die huidkanker veroorzaakt is een te hoge hoeveelheid aan UVB-straling. Het mechanisme hierachter bestaat uit een aantal ingewikkelde processen die *in vivo/in situ* moeilijk te bestuderen zijn. De doelstelling van ons onderzoek is de ontwikkeling en validatie van een *in vitro* humaan huidmodel voor bestudering van vroege (UV-geïnduceerde) oncogene veranderingen.

**Methodes.** Humane huidequivalenten werden dosis- en tijdgecontroleerd bestraald met verschillende UV-bronnen. Na optimalisatie is er een serie experimenten uitgevoerd gericht op het induceren van vroeg oncogene laesies met geringe apoptose. Laesies werden vervolgens gekarakteriseerd met behulp van morfologische en immunohistochemische analyse.

**Resultaten.** UVB-bestraling van het huidmodel leidt tot een verhoogde expressie van het eiwit keratine 17, en tot de expressie van de stress marker p53. Langdurige bestralingen hadden een onvoorzien versnellend effect op het verouderingsproces van de huidmodellen. Door de proliferatieve en mutagene druk op het systeem verder te verhogen met TPA of arsenicum verhoogden we naast de expressie van p53 en actieve caspase 3 ook het niveau van DNA-schade aanzienlijk.

**Discussie.** Op grond van de verkregen resultaten kunnen we concluderen dat *in vitro* humane huidmodellen op een vergelijkbare manier als *in vivo* huid reageert op UV-schade (verhoging van H2AX- en p53-expressie). Daarom lijkt het *in vitro* huidmodel een goed alternatief voor studies naar initiële oncogene veranderingen.

### 34. EEN MODEL VAN CHRONISCHE CONTACTOVERGEVOELIGHEID VOOR HET TESTEN VAN POTENTIËLE TOPICALE FARMACA: ONTSTEEKINGSREMMING DOOR UROCAANZUUROXIDATIEPRODUCTEN

A. Kammeyer, J.D. Bos, M.B.M. Teunissen. *Afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam.*

Uit dierexperimenteel onderzoek zijn de zogenaamde urocaanzuuroxidatieproducten (UOPs) als potentiële farmaca voor topicale klinische toepassing naar voren gekomen. Voordat een potentieel farmacon in de dure klinische testfase geïntroduceerd wordt, zou men een betrouwbaar beeld van de mogelijke effectiviteit van de stof willen hebben. Hier presenteren wij een muismodel voor chronische contactovergevoeligheid (P-CHS), dat naar onze mening het meest overeenkomt met de klinische situatie van de CHS-patiënt, in tegenstelling tot conventionele modellen van contactovergevoeligheid (CHS). Naast drie gevestigde corticosteroiden werden twee potentiële UOP-farmaca voor topicaal gebruik getest.

**Methodes.** Op dag 0 werden BALB/c-muizen op beide oren gesensibiliseerd met oxazolone in aceton. Op dag 7 volgde de eerste elicitering met oxazolone op beide oren, die op dag 9, 11 en 14 herhaald werd. Voorafgaand en tijdens de eliciteringen werden oordiktemetingen verricht met behulp van een micrometer. Alle teststoffen werden in ethanol/water opgelost en na de eerste elicitering tweemaal daags op de oren aangebracht.

**Resultaten.** Prednisolon, triamcinolon en hydrocortison veroorzaakten vergelijkbare remmingen en waren in staat de opgewekte inflammatie geheel te laten verdwijnen. Van de twee potentiële UOP-farmaca was natriumimidazole-4-acetaat (ImAc) de stof die in alle experimenten een matige, maar significante, suppressie van de oorzwellings gaf. Natriumimidazole-4-carboxylaate (ImCOONa) liet in iets minder dan de helft van de meetpunten significante remming zien. Hiermee werd aangetoond dat met het P-CHS-model matige tot sterke suppressieve responsen uit te lezen zijn.

**Discussie.** Het P-CHS-model lijkt een relevant en bruikbaar model voor het testen van potentiële farmaca voor anti-inflammatoire, topicale therapieën. De gevolgde eliciteringstrategie met chronische oorzwellings vormt het unieke karakter van dit model. Op basis van de testresultaten zou ImAc de eerste keuze zijn om deze stof in de klinische testfase te introduceren.

### 35. ERNST VAN CHRONISCH POLYMORFE LICHTDERMATOSE IS ANAMNESTISCH NIET GOED IN TE SCHATTEN

I. Schornagel, K. Guikers, H. van Weelden, V. Sigurdsson. *Afdeling Dermatologie/Allergologie, UMCU, Utrecht.*

Chronisch polymorfe lichtdermatose (CPLD) heeft een prevalentie van 15-20% in de populatie. Lichttesten geven informatie over het actiespectrum en de ernst van de aandoening. Het klinisch verhaal is dermate specifiek, dat met lichttesten de diagnose in de meerderheid van de patiënten bevestigd kan worden. Doel van het onderzoek is het ontwikkelen van een model om de ernst van CPLD met behulp van specifieke anamnestiche vragen te kunnen inschatten.

**Methodes.** Aan alle CPLD-patiënten die de lichtpolikliniek in het UMCU bezochten tussen 1-8-2002 en 31-12-2004 werd een lijst met 10 specifieke vragen voorgelegd. Aan de antwoorden werd een score toegekend. Lichttesten werden verricht met UVA en UVB. Het aantal belichtingen nodig om CPLD-laesies te provoceren voor UVA en/of UVB werd gescoord, waarbij het aantal benodigde belichtingen omgekeerd evenredig is met de ernst van de aandoening. In totaal konden 67 CPLD-patiënten worden geïncubeerd in de studie. Met behulp van een multipeel lineair regressiemodel (SPSS) werden de uitkomsten van

de vragen gekoppeld aan de uitkomsten van de lichttesten. Bij 10 patiënten werd de vragenlijst enkele weken na de eerste herhaald, om de variabiliteit te meten.

**Resultaten.** Met behulp van de lichttesten kon de diagnose CPLD in 95% van de patiënten bevestigd worden. Uiteindelijk bleven 3 vragen over die een significante bijdrage leverden aan de voorspelling van de ernst van de CPLD ( $p < 0,05$ ). (1): "klachten op zonlicht beschenen delen alleen?", (2): "hoe lang houden de klachten aan na ontstaan ervan?", (3): "zijn er klachten achter glas en/of onder de zonnebank?". De regressie-coëfficiënt ( $r^2$ ) was 0,24. De reproduceerbaarheid van de vragen was goed ( $r^2 = 0,9$ ).

**Discussie.** Ondanks de significante bijdrage van 3/10 vragen, verklaart het model slechts 25% van de variatie in de uitkomst van de lichttesten ( $r^2 = 0,24$ ). Het vragenmodel in deze studiepopulatie geeft daarom geen goede voorspelling van de ernst van de ziekte CPLD. Wel kan de diagnose CPLD met behulp van lichttesten in 95% van de patiënten bevestigd worden.

### 36. EXCIMER LASER EN MINIGRAFTING – EEN COMBINATIETHERAPIE VOOR VITILIGO

L. Nieuweboer-Krobotova, J.P.W. van der Veen. *Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, AMC, Amsterdam.*

Bij stabiele vitiligo hoort de UVB smalspectrum lichttherapie in combinatie met autologe huidtransplantatie tot de mogelijke behandeling met als doel repigmentatie te bevorderen van de vitiligolesie. Deze therapie neemt veel tijd in beslag. Sinds eind jaren 90 is Excimer laser (308 nm) als een gefocuste lichttherapie voor leukoderma beschikbaar.

**Methode.** De geselecteerde groep van patiënten met stabiele vitiligo onderging autologe huidtransplantatie-minigrafting. Een week na de behandeling werd met lichttherapie met behulp van Excimer laser (308 nm) twee keer per week gestart. Gedurende 3 maanden lichttherapie werden patiënten iedere 2 weken door de behandelaar gecontroleerd.

**Resultaten.** Twintig patiënten (6 mannen, 14 vrouwen) werden behandeld. Resultaten van de therapie werden visueel en met behulp van fotodocumentatie geëvalueerd. Bij 9 patiënten werd een repigmentatie van 75-99% geconstateerd. In de groep van 3 respectievelijk 4 patiënten werd een repigmentatie van 51-74% respectievelijk 25-50% gezien. Vier patiënten hebben na 3 maanden een resultaat van 0-24% repigmentatie bereikt. De cumulatieve UVB-dosis bedroeg 4,4 J/cm<sup>2</sup>. De beste repigmentatie werd bij vitiligo op de romp en acrale delen geconstateerd.

**Discussie.** Volgens onze kennis is dit het eerste rapport over het gebruik van Excimer laser (308 nm) in combinatie met minigrafting bij vitiligo. Na 3 maanden therapie heeft 45% van patiënten repigmentatie van meer dan 75% bereikt. In vergelijking met UVB 311 nm was in onze studie een lagere cumulatieve UVB-dosis nodig. Na 2 weken lichttherapie konden wij al beginnende repigmentatie rond de biopten waarnemen. Onze resultaten suggereren dat minigrafting vervolgd door lichttherapie met Excimer laser (308 nm) een effectieve en snelle methode is. Tegelijk representeert deze modaliteit een stap vooruit in de therapie van vitiligolesies die geen respons op de conservatieve behandelingen geven.

### 37. UVB-THUISBELICHTING VOOR PSORIASIS: DISCREPANTIES TUSSEN LITERATUUR, RICHTLIJNEN, ALGEMENE OPINIE EN WERKELIJK GEBRUIK

M.B.G. Koek<sup>1</sup>, E. Buskens<sup>2</sup>, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen<sup>1</sup>, V. Sigurdsson<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Afdeling Dermatologie en <sup>2</sup>Julius Centrum, UMCU, Utrecht.

Ultraviolet B (UVB)-thuisbelichting voor psoriasis is een veel bediscussieerde behandeling. Deze therapie wordt regelmatig voorgeschreven, terwijl er weinig over bekend is. Doel van dit onderzoek was de literatuur en richtlijnen over UVB-thuisbelichting te inventariseren en te vergelijken met de meningen en het gebruik van deze therapie onder dermatologen.

**Methode.** Zoektocht naar literatuur en richtlijnen middels databases, search engines en e-mail. Vragenlijst gezonden naar 343 Nederlandse en 142 buitenlandse dermatologen.

**Resultaten.** Veertien artikelen en 6 richtlijnen over UVB-thuisbelichting voor psoriasis werden gevonden. De meeste adviseerden terughoudend te zijn met het voorschrijven van thuis UVB. Echter geen van de studies was gerandomiseerd. Tweehonderdvijfenvijftig Nederlandse en 102 buitenlandse dermatologen beantwoordden de vragenlijst. UVB-thuisbelichting wordt aan 5% (mediaan) van de UVB-behoevende psoriasispatiënten in ons land voorgeschreven. Echter 28% van de Nederlandse dermatologen geeft thuisbelichting in 20% tot 100% (n=4) van de gevallen. In het buitenland geeft men naar schatting tussen 0% en 10% van de UVB-behandelingen thuis. Tijdswinst en reisafstand waren de belangrijkste redenen om thuisbelichting voor te schrijven, terwijl therapie-gerelateerde nadelen (zoals slechte service en materiaal) de belangrijkste bezwaren waren. Weinig respondenten uitten zorgen over de juridische aansprakelijkheid bij UVB-thuisbelichting, terwijl dit punt in de artikelen en richtlijnen vaak werd genoemd.

**Discussie.** Er is een discrepantie tussen het relatief frequente gebruik van UVB-thuisbelichting en de algehele opinie in de diverse publicaties: literatuur en richtlijnen adviseren terughoudendheid. De vele meningen zijn doorgaans persoonlijk en niet evidence-based, terwijl er nog geen gerandomiseerd onderzoek heeft plaatsgevonden.

### 38. METHOTREXAATBEHANDELING BIJ ERNSTIGE CHRONISCHE PLAQUE PSORIASIS EN ADHERENTIE AAN DE NVDV-RICHTLIJN HIERVOOR: EEN ENQUÊTE ONDER NEDERLANDSE DERMATOLOGEN

M.A.M. Berends, E.M.G.J. de Jong, P.C.M. van de Kerkhof, M.J.P. Gerritsen. *Afdeling Dermatologie, UMC St. Radboud, Nijmegen.*

In 2003 werd de Nederlandse richtlijn 'Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis' vastgesteld. Recentelijk rees binnen de Commissie Psoriasis van de NVDV de vraag hoe de Nederlandse dermatologen bij de behandeling van patiënten met methotrexaat de richtlijn hanteren en in hoeverre deze wordt nageleefd.

**Methode.** Om dit te onderzoeken werd een enquête gehouden onder 448 dermatologen, agio's, agnio's en agiko's. Deze enquête bestond uit 26 vragen, onderverdeeld in 4 categorieën: 2 algemene vragen, 20 vragen over inhoudelijke aspecten van de NVDV-richtlijn, 5 vragen over in hoeverre men zich aan de NVDV-richtlijn houdt en een uitnodiging tot het maken van opmerkingen en aanvullingen.

**Resultaten.** Er werden 223 formulieren geretourneerd. Er werden 163 enquêtes gebruikt voor de analyse. Uit de resultaten blijkt dat 89% op de hoogte is van de richtlijn en 80% zegt de richtlijn meestal te gebruiken als leidraad. Er bleken 3 punten te zijn die het voorschrijven van methotrexaat belemmeren: de noodzaak tot het nemen van leverbiopten, de frequente controles en het gebrek aan overeenstemming tussen het beleid van de verschillende specialismen.

**Discussie.** Op basis van de resultaten van de enquête en de recente literatuur stelt de Commissie daarom het volgende voor: procollageen III aminopeptide (PIIINP) gebruiken als screeningsmethode voor de ontwikkeling van leverfibrose. Alleen in geval van bestaande risicofactoren of afwijkende PIIINP-bepalingen wordt het afnemen van een leverbiopt aanbevolen. De richtlijn dient afgestemd te worden met de reumatologen en

de gastro-enterologen. Er dient te worden gestreefd naar vereenvoudiging en uniformiteit van de controlefrequenties zoals vermeld in de richtlijn.

### 39. BLOOTSTELLING VAN VERPLEEGKUNDIGEN AAN POLYCYCLISCHE AROMATISCHE KOOLWATERSTOFFEN TIJDENS KOOLTEERBEHANDELINGEN IN DE DERMATOLOGISCHE KLINIEK

J.L.M. van Houtum<sup>1</sup>, P.T.J. Scheepers<sup>2</sup>, R.B.M. Anzion<sup>2</sup>, Th. de Boo<sup>2</sup>, P.G.M. van der Valk<sup>1</sup> *Afdelingen*  
<sup>1</sup>*Dermatologie en* <sup>2</sup>*Epidemiologie en Biostatistiek, UMC St. Radboud, Nijmegen.*

Koolteerpreparaten (KTP) worden in de dermatologische kliniek onder andere gebruikt bij de behandeling van eczeem en psoriasis. Door analyse van de urine is aangetoond dat deze patiënten polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK) opnemen. Naar opname van PAK's door verpleegkundigen die deze behandeling uitvoeren is nog weinig onderzoek gedaan. Doel van dit onderzoek is de mate van blootstelling aan PAK's en opname-routes van PAK's te bepalen.

**Methode.** Achttien verpleegkundigen die koolteerzalf bij patiënten aanbrachten, verzamelden gedurende 48 uur hun urine. Tijdens de behandeling werden luchtmonsters genomen. Blootstelling van de huid werd vastgesteld door meting van pyreen (PYR) en benzo(a)pyreen (BaP) op huidpads. Op de luchtfilters en huidpads werden PYR en BaP bepaald met behulp van GC-MS/MS. In de urinemonsters werd de metabooliet 1-hydroxypyreen (1-OHP) bepaald met behulp van HPLC met fluorescentiedetectie.

**Resultaten.** PYR en BaP werden niet aangetroffen in de luchtmonsters. Bij elf van de achttien verpleegkundigen was er, in verband met de achtergrondwaarden, een statistisch significante toename van 1-OHP-uitscheiding in de urine, na een behandeling van een of meerdere patiënt(en) met KTP. De hoogste uitscheiding werd gemiddeld 14 uur na start van de behandeling gevonden.

**Discussie.** Bij elf van de achttien onderzochte verpleegkundigen bestond een verhoogde opname van PYR. Op grond van de metingen op de werkplek en de kinetiek van uitscheiding van 1-OHP kan worden geconcludeerd dat huid de belangrijkste opnameroute is.

### 40. INTRODUCTIE VAN EEN NIEUWE KARAKTERISTIEK VAN THERAPEUTISCHE ELASTISCHE KOUSEN (TEK'S); DE DYNAMISCHE STIFFNESS INDEX (DSI)

C.P.M. van der Wegen-Franken<sup>1</sup>, B. Tank<sup>1</sup>, R. Stolk<sup>2</sup>, H.A.M. Neumann<sup>1</sup>. <sup>1</sup>*Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam,* <sup>2</sup>*NV. Varitex, Haarlem.*

Therapeutische elastische kousen (TEK's) worden geclassificeerd naar de druk die ze uitoefenen op de enkel. Ondanks deze classificatie zijn er aanzienlijke verschillen tussen TEK's behorend tot dezelfde drukklasse. Deze verschillen zijn onder andere toe te schrijven aan een andere karakteristiek van TEK's, de zgn. stiffness. Tot voor kort werd de druk en stiffness van TEK's statisch of semi-statisch gemeten. Deze metingen geven echter geen inzicht in het dynamische gedrag van TEK's tijdens lopen. Derhalve zijn wij van mening dat de dynamische stiffness anders is dan de statische stiffness. We introduceren een nieuwe karakteristiek van TEK's, de dynamische stiffness index (DSI) en een methode om deze te meten.

**Methode.** Een dynamisch tonmodel werd ontwikkeld om de DSI van TEK's te meten. Dit model is gebaseerd op een reeds bestaande methode die gebruikt wordt om statische drukken onder TEK's te meten. Met behulp van het dynamisch ton-

model kunnen looppatronen worden nagebootst en kunnen omvangvariaties en drukken onder de kous simultaan worden gemeten. De DSI van 19 verschillende typen kousen behorend tot diverse drukklassen werd berekend.

**Resultaten.** De DSI is voor alle typen kousen vele malen hoger vergeleken met de statische stiffness. Ondanks hun drukklasse bestaat er een grote variatie aan DSI. Er werden verschillen gevonden tussen de verschillende typen TEK's, maar ook tussen TEK's behorend tot dezelfde drukklasse.

**Discussie.** We introduceren een nieuwe karakteristiek van TEK's gebaseerd op de huidige definitie van statische stiffness: de dynamische stiffness index (DSI) en een methode om deze te meten. Het is essentieel dat men zich realiseert dat TEK's zich dynamisch, zoals tijdens lopen anders gedragen, dan wanneer ze statisch gemeten worden in een laboratorium. Bij het voorschrijven van TEK's is het vermelden van de drukklasse alleen niet voldoende.

### 41. BEHANDELING VAN BASAALCEL-CARCINOMEN IN HET KADER VAN EEN MULTIDISCIPLINAIR SPREEKUR: OBJECTIVERING VAN KWALITEIT VAN ZORG

D.C.A. Schijf, V. Sigurdsson, M.S. de Bruin-Weller, V.C.M. Kuck-Koot. *Afdeling Dermatologie/Allergologie, UMCU, Utrecht.*

Sinds 1972 bestaat in ons ziekenhuis een multidisciplinair spreekuur voor patiënten met een maligniteit van de huid. De patiënt wordt gezien door verschillende specialisten tijdens één consult (dermatoloog, plastisch chirurg en radiotherapeut). Met deze formule wordt beoogd optimale kwaliteit van zorg te leveren door het samenvoegen kennis van de verschillende disciplines bij optimale efficiëntie. Ongeveer de helft van de patiënten die op dit spreekuur worden gezien, heeft een basaalcelcarcinoom (BCC). Daarom hebben wij gekozen voor de behandeling van BCC's als objectieve uitkomstmaat voor de kwaliteit van zorg die met behulp van het multidisciplinaire spreekuur geleverd wordt. Getoetst werd of de behandelingen overeenkomen met de huidige richtlijnen.

**Methode.** Alle patiënten met een nieuw primair of recidief BCC, gezien op het spreekuur in de periode 1-1-2000 tot 1-1-2004, werden geïdentificeerd. Twaalf patiënten met vijf of meer BCC's tijdens één consult en één patiënt waarvan onvoldoende gegevens beschikbaar waren, werden geëxcludeerd. Verschillende feiten over de resterende 312 patiënten met 456 BCC's, hun behandeling en follow up werden uit de statussen overgenomen en in een database vastgelegd. Voor elk geval werd het beleid zoals voorgesteld op het multidisciplinaire spreekuur vergeleken met het beleid zoals dat volgens de richtlijn zou moeten worden uitgevoerd.

**Resultaten.** Dertien primair solide BCC's (7,4%) en 23 primair sprieterige BCC's (25,8%) werden niet volgens de richtlijn behandeld. Vijf van de negen primair superficiële BCC's werden niet volgens de richtlijn behandeld. Tenslotte gold voor 13 van de 17 recidief solide BCC's en 10 van de 14 recidief sprieterige BCC's hetzelfde.

**Discussie.** In het geval van BCC's wordt in de praktijk vaak van behandelrichtlijnen afgeweken.

### 42. 'OPREGULATIE' VAN LYSYL HYDROXYLASE-2 IN WONDGENEZING LEIDT TOT VERANDERDE COLLAGEEN CROSSLINKING

M. Verkerk, A.J. van den Bogaardt, M. Vlig, E. Middelkoop, M.M.W. Ulrich. *Vereniging Samenwerkende Brandwondencentra Nederland, Beverwijk.*

De vorming van hypertrofe littekens gaat gepaard met overmatige depositie van collageen. Dit is te wijten aan verhoogde

collageen synthese, verminderde afbraak en vermoedelijk door een afwijkende collageen crosslinking. Dit afwijkende crosslinkingstype, dat voorkomt in verschillende soorten fibrose, is minder toegankelijk voor afbraak door MMP-1. Het enzym dat verantwoordelijk is voor het fibrotische crosslinkingstype is lysyl hydroxylase type 2 (LH-2). Dit enzym is ook betrokken bij collageen fibril vorming. In deze studie is gekeken naar de expressie van LH-2 en collageen type I en III tijdens wondgenezing en tevens is de architectuur van het collageen en het type crosslinking in het gevormde litteken bestudeerd.

**Methode.** Derde graadswonden werden aangebracht op de flanken van een varken, de wonden werden getransplanteerd met een 1:3 gemeshte split skin autograft. Op verschillende tijdstippen zijn biopten genomen voor RNA evaluatie. Na genezing en uitrijping van de wond (8 weken) zijn biopten genomen voor de bepaling van het crosslinkingstype en histochemische bepaling.

**Resultaten.** Het fibrotische crosslinkingstype is significant hoger in litteken dan in normale huid. LH-2 expressie is verhoogd 1 week na verwonding en collageen type I en III de tweede en derde week na verwonding. Sirius Rood kleuring van coupes laat zien dat de architectuur van het gevormde collageen anders is dan van normale huid.

**Discussie.** Opregulatie van het enzym LH-2 tijdens wondgenezing veroorzaakt de vorming van afwijkende collageenfibriellen die minder toegankelijk zijn voor proteolyse. Dit draagt bij tot de opeenhoping van collageen in hypertrofe littekens.

#### 43. EEN MECHANISME VOOR DIFFERENTIATIE VAN DE EPIDERMIS, GEBASEERD OP DE CALCIUM CONCENTRATIE

L.H. Cornelissen, C.W.J. Oomens, J.M. Huyghe en F.P.T. Baaijens. *Faculteit Biomedische Technologie, Afdeling Biomechanica & Tissue Engineering, TU, Eindhoven.*

Calcium heeft invloed op de proliferatie en differentiatie van keratinocyten, zowel *in vivo* als *in vitro*. Lage calcium concentraties, die gemeten zijn in de basale laag van de epidermis, stimuleren proliferatie, terwijl hoge calcium concentraties, die in meer richting stratum corneum gemeten zijn, de proliferatie remmen en juist differentiatie stimuleren. De factoren die de calcium gradiënt *in vivo* in stand houden evenals de functie van calcium in differentiatie van keratinocyten is nog niet bekend. In de huidige studie wordt de rol van calcium in het differentiatieproces van de epidermis in gezonde en afwijkende situaties bestudeerd.

**Methode.** Differentiatie wordt beschreven met een numeriek model, waarin de epidermis verdeeld is in een basale laag, een differentiatie laag en stratum corneum. Vergelijkingen die diffusie, convectie en conductie beschrijven, zijn gebruikt om de vrije calcium concentratie in de verschillende lagen te berekenen. De bijbehorende gebonden calcium concentratie is gebruikt om te bepalen of cellen gaan differentiëren of verhoornen. Het is aangenomen dat proliferatie en afschilfering constant zijn.

**Resultaten.** Het dynamische evenwicht van de keratinocyten in de epidermis kan beschreven worden door onderscheid te maken tussen vrij en gebonden calcium. De calcium gradiënt, die gemeten is in de epidermis, wordt in dit evenwicht in stand gehouden. Ook differentiatie in afwijkende situaties, zoals in psoriasis of bij toegenomen wrijving kan beschreven worden.

**Discussie.** Calcium is niet het enige molecuul dat invloed heeft op differentiatie van de epidermis. Keratinocyten worden bijvoorbeeld ook beïnvloed door groeifactoren en cytokinen, vooral wanneer de normale differentiatie verstoord is. Het is interessant om deze stoffen aan het model toe te voegen om hun rol in afwijkende differentiatie te bestuderen.

#### 44. EEN CYTOTOXISCHE ANALYSE VAN ANTIBACTERIËLE MEDICATIE OP HUIDSUBSTITUTEN VERSUS AUTOGRAFT

Q. le Duc<sup>1,2</sup>, M. Breetveld<sup>1</sup>, E. Middelkoop<sup>2</sup>, R.J. Scheper<sup>3</sup>, M.M.W. Ulrich<sup>1,2</sup>, S. Gibbs<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Afdeling Dermatologie, VUMC, Amsterdam, <sup>2</sup>Vereniging Samenwerkende Brandwonden centra Nederland, Beverwijk en <sup>3</sup>Afdeling Pathologie, VUMC, Amsterdam.

Er is in toenemende mate vraag naar huidsubstituten (HS) voor toepassingen in ulcer-behandeling en mogelijk voor toekomstige behandelingen van brand- en chirurgische wonden. Naar aanleiding van deze intensivering en het gebruik van antibacteriële medicatie tijdens applicatie, is er vraag ontstaan naar een evaluatie van het effect van deze middelen op HS.

**Methode.** De HS zijn een gereconstrueerde epidermis op een met fibroblast bevattende allodermis (Tiscover) of collageen gel (HS collageen). Naast deze HS wordt ook *ex vivo* huid, ter vergelijking tot autograft, 24 uur blootgesteld aan diverse antibacteriële medicatie. Vervolgens wordt de mate van cytotoxiciteit bepaald, door middel van een analyse van de metabole activiteit (MTT) en RNA- /hematoxyline-eosine kleuringen van het weefsel.

**Resultaten.** Acticoat, Aquacel en Calendula resulteren niet in een zichtbaar cytotoxisch effect op de geteste weefsels. Betadine, Flammazine-Cerium crème (RKZ) en Furacine daarentegen resulteerden in een afname van weefselviabiliteit en een verslechterde epidermale structuur. Alhoewel het cytotoxisch effect van deze medicatie matig is op *ex vivo* huid, zijn de effecten van Betadine en Furacine op HS vergelijkbaar met die van 1% SDS en dus zeer cytotoxisch.

**Discussie.** Naast een verhoogd cytotoxisch effect van bepaalde medicatie op de HS, in vergelijking tot *ex vivo* huid, waren er ook onderling de substituten aantoonbare verschillen aanwezig. Aan de hand van deze resultaten is het mogelijk om een duidelijk advies te verstrekken voor het gebruik van antibacteriële medicatie tijdens de toepassing van HS. Zo is bijvoorbeeld het gebruik van Betadine en Furacine sterk af te raden, aangezien het de viabiliteit van een substituuut tot bijna nul reduceert.

#### 45. EEN AUTOLOOG HUIDSUBSTITUUT VOOR CHIRURGISCHE WONDEN

K.L. Kroeze<sup>1</sup>, G. Kirtschig<sup>1</sup>, E.M. de Boer<sup>1</sup>, H.M. van den Hoogenband<sup>1</sup>, M. Breetveld<sup>1</sup>, S.W. Spiekstra<sup>1</sup>, R.J. Scheper<sup>2</sup>, S. Gibbs<sup>1</sup>. *Afdelingen <sup>1</sup>Dermatologie en <sup>2</sup>Pathologie, VUMC, Amsterdam.*

Voor optimale genezing hebben grote chirurgische wonden, die niet primair te sluiten zijn, een transplantatie met autograft nodig. Het doel van dit onderzoek is het ontwikkelen van een huid substituuut (HS) geschikt voor het bedekken van deze wonden. In ons laboratorium is een autoloog HS ontwikkeld dat geschikt is voor het sluiten van chronische wonden. Het doel is bestuderen of dit HS ook toegepast kan worden bij acute chirurgische wonden. Hierbij wordt het vergeleken met de huidige gouden standaard, de full thickness autograft (FTA).

**Methode.** Ons HS is ontwikkeld uit 3 mm huidbiopten, genomen van de desbetreffende patiënt, waarbij acellulaire allodermis wordt gebruikt als dermale matrix. In 3 patiënten werd dit HS toegepast voor de behandeling van chirurgische wonden (2-6 cm diameter). Daarnaast werd het HS *in vitro* vergeleken met de FTA met betrekking tot de ontstekings-, angiogenese- en granulatie stimulerende factoren die uitgescheiden worden.

**Resultaat.** Het toepassen van het HS op de chirurgische wonden resulteerde in hypergranulatie en de kwaliteit van het litteken was niet verbeterd ten opzichte van de FTA. *In vitro* scheidde ons HS grotere hoeveelheden groei- en angiogenese bevorderende factoren uit vergeleken met de FTA en minder

pro-ontstekingsfactoren. Factoren betrokken bij het weefsel herstel werden door beiden in gelijke hoeveelheden uitgescheiden. **Discussie.** De wondgenezing van chronische en acute wonden is verschillend met betrekking tot de *in vitro* parameters. Huidsubstituten zouden voor elk type wond specifieke eigenschappen moeten hebben en ontwikkeld moeten worden. In vergelijking met het HS voor chronische wonden zal het HS voor acute wonden mogelijk minder groei- en angiogenese bevorderende factoren moeten uitscheiden om hypergranulatie te voorkomen. Mogelijke verschillen in optimale productie van ontstekingsfactoren zullen verder onderzocht worden.

#### 46. EEN DUBBELBLINDE, GERANDOMISEERDE, KWANTITATIEVE VERGELIJKING VAN CALCITRIOL ZALF EN CALCIPOTRIOL ZALF OP EPIDERMALCELOPOPULATIES, PROLIFERATIE EN DIFFERENTIATIE

J.E.M. Körver, W.H.P.M. Vissers, D.W.A. van Rens, M.C. Pasch, P.E.J. van Erp, J.B.M. Boezeman, P.C.M. van de Kerkhof. *Afdeling Dermatologie, UMC St. Radboud, Nijmegen.*

Vitamine D3 derivaten spelen een belangrijke rol in de topicale behandeling van psoriasis. Vergelijkende studies tussen de twee beschikbare vitamine D3 derivaten, calcipotriol en calcitriol zijn schaars. Er zijn bijna geen studies die het effect van deze middelen op de epidermale celpopulaties kwantificeren. Het doel van deze studie was de effecten van calcipotriol- en calcitriolzalf op klinische scores en epidermale subpopulaties op een kwantitatieve manier te meten en te vergelijken.

**Methode.** Van vijf patiënten met een stabiele psoriasis werden biopten genomen van twee symmetrische gebieden op de romp of extremiteiten, voor en na behandeling met calcipotriol of calcitriol. De vriescoupes werden immunofluorescent gelabeld door middel van directe immunofluorescentie voor Ki-67 en  $\beta$ -1 integrine en met de Zenon labelling techniek voor keratine 6, 10 en 15. De digitale foto's van de gekleurde coupes werden kwantitatief geanalyseerd en de resultaten van de beide behandelingen werden vergeleken.

**Resultaten.** De klinische SUM score liet een significante verbetering zien voor zowel de met calcipotriol als de met calcitriol behandelde laesies. In de laesies behandeld met calcipotriol, steeg de expressie van keratine 10 en keratine 15 significant en daalde de expressie van keratine 6. Er werden geen veranderingen gezien in de expressie van  $\beta$ -1 integrine in de laesies behandeld met calcipotriol en in de expressie van alle markers in de laesies behandeld met calcitriol. Na vergelijking van de beide therapieën door middel van een repeated measurements ANOVA werd er een zwak significante relatie gevonden ten voordele van calcipotriol.

**Discussie.** Zowel calcipotriol als calcitriol gaven een significante verbetering in de klinische SUM-scores. De behandeling met calcipotriol resulteerde in een normalisatie van keratine 6, 10 en 15 expressie, terwijl de behandeling met calcitriol geen significante verandering in de expressie van deze keratines liet zien. De vergelijking van beide behandelingen liet een zwak significant verschil ten voordele van calcipotriol zien in deze kleine groep patiënten.

#### 47. EFFECTEN VAN BEHANDELING MET CICLOSPORINE A OP T-CEL SUBPOPULATIES BIJ PATIËNTEN MET CONSTITUTIONEEL ECZEEM

D. Hijnen, E. Nijhuis, M. Laaper, S. den Hartog-Jager, A. van Kraats, C. Bruijnzeel-Koomen, E. Knol, M. de Bruin-Weller. *Afdeling Dermatologie/Allergologie, UMCU, Utrecht.*

Ciclosporine A (CsA) wordt steeds vaker gebruikt in de behandeling van patiënten met ernstig constitutioneel eczeem (CE), wanneer locale therapie faalt. CsA remt T-cel activatie via inhibitie van calcineurine. Wat het effect is van CsA behandeling op de samenstelling van de subpopulaties van T-cellen is onbekend.

**Methode.** Bij zeven CE patiënten poliklinisch behandeld met CsA (Neoral<sup>®</sup>) en tevens bij zeven CE patiënten behandeld met intensieve locale therapie (corticosteroiden, tijdens een klinische opname) werd door middel van flowcytometrie, gekeken naar effecten op T-cel subpopulaties. Tevens werd de serum TARC concentratie gemeten als objectieve parameter voor ziekteactiviteit.

**Resultaten.** Alle patiënten vertoonden een significante vermindering van ziekteactiviteit, die gepaard ging met een significante afname (>60% afname) van de serum TARC concentratie in beide groepen. Een duidelijke toename in het percentage CD3<sup>+</sup> T-cellen tijdens beide behandelingen was aantoonbaar. Het percentage CD4<sup>+</sup> en CD8<sup>+</sup> T-cellen bleef gelijk tijdens lokale therapie, maar bij patiënten behandeld met CsA werd een reductie van het percentage CD4<sup>+</sup> T-cellen gevonden. Er was een duidelijke reductie van het percentage "skin-homing" T-cellen (CLA<sup>+</sup> en CCR4<sup>+</sup>) tijdens beide therapieën. Het percentage regulatoire T-cellen (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD69<sup>-</sup>) was onveranderd.

**Discussie.** Behandeling met CsA heeft een duidelijk effect op de samenstelling van de T-cel subpopulaties in het perifere bloed, dit effect is echter niet verschillend van behandeling met lokale corticosteroiden.

#### 48. VOLLEDIG AUTOLOOG HUIDSUBSTITUUT ALS BEHANDELING VOOR CHRONISCHE WONDEN

M. Breetveld<sup>1</sup>, E.M. de Boer<sup>1</sup>, H.M. van den Hoogenband<sup>1</sup>, C.D. Richters<sup>2</sup>, G. Kirtschig<sup>1</sup>, R.J. Scheper<sup>3</sup>, S.Gibbs<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Afdeling Dermatologie, VUMC, Amsterdam, <sup>2</sup>Euro-Skin-Bank, Beverwijk en <sup>3</sup>Afdeling Pathologie, VUMC, Amsterdam.

Chronische wonden zijn door veneuze en/of arteriële insufficiëntie vaak moeilijk te genezen. Nieuwe behandelingsmethoden zijn gericht op de ontwikkeling van huidsubstitutie, die a) de wondgenezing stimuleert en b) de wond sluit. In deze studie beschrijven we een volledig autoloog huidsubstituut die effectief is in het genezen van chronische wonden.

**Methode.** De huidsubstituten bestaan uit een gedifferentieerde epidermis op een humane acellulaire allodermis voorzien van autologe fibroblasten. De autologe keratinocyten en fibroblasten werden geïsoleerd uit 3 mm huidbiopten van de patiënt. Nadat de wonden voorbehandeld waren met Vacuum Assisted Closure therapie (VAC), werden de huidsubstituten aangebracht op 19 therapie resistente chronische beenwonden (duur ulcer: 0,5-50 jaar, ulcer grootte: 1-150cm<sup>2</sup>).

**Resultaten.** Van de biopten werd 97% succesvol gekweekt tot een volledig huidsubstituut. Wondgenezing vond plaats door directe opname van het huidsubstituut (n=13) en/of stimulatie van granulatiweefsel / re-epithelialisatie (n=6). Zestien van de negatieve wonden waren volledig genezen binnen 24 weken. Elf van deze ulcera genazen al binnen 8 weken. Geen verschil werd gezien tussen ulcera van veneuze en/of arteriële, posttrombotische, decubitus en traumatische aard. In het algemeen genazen grote wonden minder snel dan kleinere wonden. De huidsubstituten werden goed opgenomen en in alle patiënten werd pijnverlichting aangetoond na applicatie.

**Discussie.** Het volledig autoloog huidsubstituut lijkt een veelbelovende behandeling voor chronische wonden die resistent zijn voor de conventionele therapieën en is een belangrijke ontwikkelingsstap op het gebied van de tissue engineering.

#### 49. BIJNIERSCHORSFUNCTIE BIJ PATIËNTEN MET CONSTITUTIONEEL ECZEEM

I. Haeck, L. Timmer-de Mik, D.J. Hijnen, C. Sanders, C. Bruijnzeel-Koomen, M. de Bruin-Weller. *Afdeling Dermatologie/Allergologie, UMCU, Utrecht.*

Ondanks het uitgebreide gebruik van topicale corticosteroiden (TS) bij de behandeling van constitutioneel eczeem (CE) zijn er nauwelijks goede studies naar mogelijke systemische bijwerkingen. De meest gebruikte indirecte maat voor systemische bijwerkingen is het basale serum cortisol.

**Methode.** Vijftientig patiënten met ernstig CE (exacerbatie) werden onderzocht tijdens een klinische fase, waarbij intensief behandeld werd met sterke TS (klasse 3-4, 1-2 dd). Het basaal serum cortisol werd gemeten aan het begin en het einde van de opname. De serum TARC concentratie werd bepaald als maat voor het ernst van het eczeem. In een controle groep van 28 patiënten (matig tot ernstig CE, in een stabiele fase) werd het basaal serum cortisol en de serum TARC concentratie bepaald.

**Resultaten.** Bij opname werd bij 20/25 patiënten een sterk verlaagd basaal serum cortisol gemeten ( $< 0.20 \mu\text{mol/L}$ , gemiddeld  $0.04 \mu\text{mol/L}$ ). Klinische behandeling met sterke TS resulteerde in een significante vermindering van ziekte activiteit en serum TARC concentratie (57% daling) en een significante stijging van het basaal serum cortisol (opname: gemiddeld  $0.13 \mu\text{mol/L}$ , ontslag: gemiddeld  $0.52 \mu\text{mol/L}$ ). Bij 3/28 poliklinische patiënten was er sprake van een verlaagd basaal serum cortisol ( $< 0.20 \mu\text{mol/L}$ ). Er is geen correlatie tussen de hoeveelheid/klasse TS gebruikt gedurende de laatste 3 maanden voor de opname en het basaal serum cortisol en geen verschil tussen de beide populaties wat betreft het gebruik van TS.

**Discussie.** Zeer actief CE is gerelateerd aan een sterk verlaagd basaal serum cortisol, onafhankelijk van de hoeveelheid/klasse TS. Intensief gebruik van sterk werkende TS tijdens de klinische fase leidt tot een sterke klinische verbetering en een normalisatie van het basaal serum cortisol. Onderdrukking van de HPA-as bij ernstig CE wordt veroorzaakt door de ziekteactiviteit en niet door de systemische effecten van TS.

#### 50. HUIDSTAMCELTRANSPLANTATIE BIJ REVERTANT MOSAÏCISME VAN EPIDERMOLYSIS BULLOSA

F.C.L. Deviaene<sup>1</sup>, A. Rochat<sup>2</sup>, A.M. Pasmooij<sup>1</sup>, H.H. Pas<sup>1</sup>, Y. Barrandon<sup>2</sup>, M.F. Jonkman<sup>1</sup>. *Afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen en <sup>2</sup>Cantonaal Hospitaal Lausanne.*

Revertant mosaïcisme kan benut worden als behandelingsmogelijkheid voor celtherapie van genodermatosen. Wij beschrijven huidstamceltransplantatie bij een epidermolysis bullosa (EB) patiënt. Hierbij werd gebruik gemaakt van revertante epidermale stamcellen, vanuit klinisch gezonde huid, collageen type XVII (col XVII) positief, welke getransplanteerd werden in klinisch aangedane huid, col XVII negatief. Dit werd onderzocht met behulp van immunofluorescentie (IF) en electronenmicroscopie (EM).

**Methode.** Zes mm punch biopsies werden afgenomen van revertante huid van linker handrug (50% expressie col XVII) en linker enkel (100% expressie col XVII) en werden gekweekt via de klassieke methode volgens Rheinwald en Green tot een huident. Transplantatie werd verricht na afpellen van aangedane (col XVII negatief) acceptor epidermis met pleister.

**Resultaten.** IF van de acceptorregio rechter bovenbeen dag 5 na transplantatie en IF van de ent vóór transplantatie toonde respectievelijk  $<3\%$  en  $<5\%$  expressie voor col XVII. Klinisch genas de acceptorregio probleemloos en hechtte de ent goed

aan. Bij herhaling van deze methode met een huidbiopt van de enkel (100% expressie col XVII) toonde IF van de ent voorafgaand aan transplantatie eveneens slechts  $<3\%$  expressie van col XVII. Zodoende werd de geplande tweede transplantatie niet uitgevoerd.

**Discussie.** In deze studie toonden wij aan dat het mogelijk is om huidenten van col XVII deficiënte keratinocyten probleemloos te transplanteren bij een EB patiënt. Wij slaagden er echter niet in om enten te maken die voldoende col XVII positieve keratinocyten bevatten. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn onvoldoende oogst van goed-hechtende revertante keratinocyten uit het biopt, negatieve selectiedruk van revertante cellen t.o.v. hun omgeving of verlies van groeipotentieel van revertante keratinocyten tijdens of voorafgaand aan de kweekprocedure.

#### 51. DOORLAATBAARHEID VAN DE HUID VOOR LIPOFIELE STOFFEN ALS INDICATOR VOOR DE HUIDBARRIÈRE

C.M. de Jongh, S. Kezic. *Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid, AMC, Amsterdam.*

Huidcontact met chemische stoffen, zoals zeep of loog, kan de huidbarrière aantasten. Het is bekend dat blootstelling aan verschillende soorten chemicaliën, verschillende veranderingen in de huidbarrière kunnen veroorzaken. In de praktijk wordt de conditie van de barrière bepaald door meting van het trans-epidermaal waterverlies (TEWL). Echter, het is te verwachten dat de TEWL beperkte informatie geeft voor de permeatie van lipofiele stoffen. Het doel van dit onderzoek was het bepalen van de doorlaatbaarheid van de huid voor lipofiele stoffen na een huidbeschadiging geïnduceerd door drie verschillende irriterende stoffen.

**Methode.** De permeatie van de huid voor de modelstoffen trien tetrachloorethyleen (respectievelijk TRI en TETRA) werd gemeten door een 5% oplossing gedurende 1 uur op de onderarm aan te brengen. De opname van TRI en TETRA in het lichaam werd bepaald door de concentratie TRI en TETRA in de uitademingsluchtmonsters te meten tijdens en na de applicatie. Bij zes vrijwilligers werd de doorlaatbaarheid van normale huid en van huid voorbehandeld met aceton, sodium lauryl sulfaat (SLS) en natronloog (NaOH) gemeten. Daarnaast werd op deze plekken een TEWL-meting uitgevoerd.

**Resultaten.** De doorlaatbaarheid voor TRI en TETRA van de onbehandelde huid was gecorreleerd met de TEWL (respectievelijk  $r = 0.77$  en  $r = 0.64$ ;  $P < 0.08$ ). Na voorbehandeling met aceton werd een vergelijkbare stijging in de TEWL en de doorlaatbaarheid voor TRI en TETRA gevonden. Daarentegen zorgen SLS en NaOH voor een groter effect in de permeabiliteit voor TRI en TETRA dan voor water.

**Discussie.** Deze resultaten suggereren dat de TEWL een goede maat is voor zowel de polaire als de apolaire permeatie route bij een intacte huidbarrière. Wanneer de barrière echter is aangetast door zeep of loog heeft dit een groter effect op de doorlaatbaarheid van lipofiele stoffen dan voor water. In vervolgonderzoek zal uitgezocht worden of de doorlaatbaarheid voor lipofiele stoffen een geschiktere indicator is voor de barrièrefunctie dan de TEWL.

#### 52. EEN MODELSYSTEEM TER BESTUDERING VAN DE SCHADELIJKE EFFECTEN VAN AANHOUDENDE MECHANISCHE BELASTING VAN DE EPIDERMIS

D. Bronneberg, C.V.C. Bouten, C.W.J. Oomens, P.M. van Kemenade, F.P.T. Baaijens. *Biomedische Technologie, TU, Eindhoven.*

Decubitus is een degeneratieve verandering van zachte weefsels, zoals huid, die veroorzaakt wordt door aanhoudende mecha-



nische belasting. Op dit moment is er nog weinig bekend over de etiologie van deze wonden. Deze studie introduceert een *in vitro* modelsysteem om meer inzicht te krijgen in de vroege schade ontwikkeling van de epidermis na het aanbrengen van klinisch relevante belastingregimes.

**Methode.** Epidermale equivalenten (EpiDerm) werden *in vitro* onderworpen aan drukken van 50 of 100 mmHg gedurende periodes van respectievelijk 2 en 20 uur. Hiervoor werd gebruik gemaakt van een speciaal ontwikkeld belastingsapparaat. Onbelaste epidermale equivalenten dienden als controle. De resulterende weefselschade werd bepaald via: (1) histologische analyse, (2) viabiliteits analyse, en (3) interleukine-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) bepaling in het kweekmedium.

**Resultaten.** Na het belasten van de epidermale equivalenten voor een periode van 2 uur werd er een toename in IL-1 $\alpha$  afgifte gemeten, terwijl er geen histologische weefselschade zichtbaar was. Twintig uur belasten daarentegen resulteerde in zichtbare weefselschade en in een beperkte afname in viabiliteit. Bovendien nam de afgifte van IL-1 $\alpha$  in deze langdurige experimenten toe met de opgelegde druk.

**Discussie.** Het beschreven modelsysteem is geschikt om meer inzicht te verkrijgen in het ontstaansmechanisme van epidermale schade als gevolg van aanhoudende mechanische belasting. Identificatie van vroege schade-markers, zoals IL-1 $\alpha$ , biedt daarnaast mogelijkheden voor vroegtijdige detectie en preventie van decubitus.

### 53. DE CELMEMBRAAN MARKER MTS24 IDENTIFICEERT EEN NIEUWE POPULATIE KERATINOCYTEN MET STAMCELEIGENSCHAPPEN IN DE MURINE HAARFOLLIKEL

J.G.W. Nijhof<sup>1</sup>, K.M. Braun<sup>2</sup>, Adam Giangreco<sup>2</sup>, C. van Pelt<sup>1</sup>, W. van Ewijk<sup>3</sup>, R. Willemze<sup>1</sup>, L. Mullenders<sup>4</sup>, F.R. de Gruij<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden, <sup>2</sup>The Keratinocyte Laboratory, CRUK, London, en <sup>3</sup>Afdelingen <sup>3</sup>Moleculaire Celbiologie, <sup>4</sup>Toxicogenetica, LUMC, Leiden.

Epidermale stamcellen worden gekenmerkt door een lage delingsfrequentie, een hoge persistentie en een hoge proliferatieve capaciteit *in vitro*. Epidermale stamcellen spelen vanwege deze eigenschappen een belangrijke rol bij homeostase van de huid alsmede bij herstel van de huid na verwonding. Maar in hoeverre zijn stamcellen ook betrokken bij ongunstige processen zoals het ontstaan van huidkanker? Teneinde de rol van stamcellen in huidcarcinogenese te onderzoeken, is specifieke identificatie van epidermale stamcellen noodzakelijk. In deze studie wordt de identificatie van keratinocyten met stamceleigenschappen beschreven met behulp van MTS24, een monoklonaal antilichaam dat oorspronkelijk is beschreven als marker voor stamcellen uit het thymusepitheel.

**Methode.** Met behulp van immunohistochemie is de expressie van het MTS24-antigen onderzocht in de muis gedurende verschillende stadia van de epidermale ontwikkeling. Met behulp van fluorescent activated cell sorting (FACS) en *in vitro* studies is de proliferatieve capaciteit van MTS24<sup>+</sup> muizen keratinocyten verder gekarakteriseerd.

**Resultaten.** Het MTS24 antigen is celmembraan gebonden en komt al in een vroeg stadium tot expressie in de zich ontwikkelende haarfollikel. MTS24 laat co-lokalisatie zien met beschreven stamcelmarkers zoals alpha6-integrine en keratine 14. Ook BrdU-label houdende cellen worden binnen de populatie van MTS24<sup>+</sup> cellen gevonden, wat laat zien dat MTS24<sup>+</sup> cellen infrequent-delende en persisterende cellen zijn. *In vitro* studies laten zien dat MTS24<sup>+</sup>/alpha6<sup>+</sup> cellen significant meer (p<0.0003) en significant grotere (p<0.0003) kolonies vormen dan de MTS24<sup>-</sup>/alpha6<sup>+</sup> celpopulatie.

**Discussie.** Met deze studie wordt aangetoond dat MTS24 een nieuwe populatie keratinocyten met stamceleigenschappen identificeert in de murine haarfollikel.

### 54. CYSTATINE M/E REMT ZOWEL LEGUMAINE ALS DE CATHEPSINES V EN L DOOR MIDDEL VAN TWEE VERSCHILLENDE BINDINGSDOMEINEN

T. Cheng, I.M.J.J. van Vlijmen-Willems, D. Olthuis, M. Bergers, J. Schalkwijk, P.L.J.M. Zeeuwen. *Afdeling Dermatologie, UMC St. Radboud, Nijmegen.*

Cystatinen zijn remmers van cysteine proteases die behoren tot de papaïne-familie. Enkele cystatinen kunnen ook enzymen van de legumaïne-familie remmen dankzij een tweede bindingsdomein. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat cystatine M/E een remmende werking op legumaïne heeft. Beide enzymen spelen waarschijnlijk een belangrijke rol in de ontwikkeling van de huidbarrière. Dit onderzoek richt zich op het vinden van nieuwe 'targets' voor cystatine M/E in de huid.

**Methode.** Met behulp van enzym remming assays wordt bepaald of de cathepsines V en L van de papaïne-familie en legumaïne geremd worden door wildtype cystatine M/E en door cystatine M/E varianten waarvan de bindingsdomeinen inactief zijn gemaakt. Tevens is er gekeken naar de expressie van cystatine M/E en zijn mogelijke 'target' enzymen in humane huid door middel van immunohistochemie en real-time PCR.

**Resultaten.** Cathepsine V en de 'one chain form' van cathepsine L, maar opmerkelijk genoeg niet de 'two chain form', worden sterk geremd door cystatine M/E. De Ki waarden van cystatine M/E voor interactie met deze cysteine proteasen zijn respectievelijk 0.47 nM en 1.78 nM. Bij een inactief bindingsdomein voor de cathepsines remt cystatine M/E slechts nog legumaïne en niet meer de cathepsines; bij een inactief bindingsdomein voor legumaïne worden juist alleen nog maar de cathepsines geremd. Beide cathepsines vertonen een specifieke expressie in humane epidermis, haarfollikels, zweetklieren en talgklieren.

**Discussie.** Deze data laten zien dat cathepsine V en de 'one chain form' van cathepsine L nieuwe 'targets' zijn voor cystatine M/E in de humane huid. De remming van deze proteases gebeurt via een ander bindingsdomein dan die voor legumaïne. De co-expressie van cathepsines V en L met cystatine M/E in humane huid suggereert een belangrijke rol voor deze enzymen in epidermale differentiatie.

### 55. KALLIKRAINE mRNA EXPRESSIE IN HUID EN HUIDMODELLEN

Y. Qin, C.P. Tensen, A. El Ghalbzouri. *Afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden.*

De humane kallikraïne (hKLK) gen familie bestaat uit 15 serine proteases, die structurele overeenkomsten vertonen, maar weefsel specifiek tot expressie komen. Als gevolg van (aberrante) overexpressie, lijken een aantal hKLKs veelbelovend als biomarkers voor tumoren (bijv. hKLK-3 in prostaat kanker). In de huid, spelen een kallikraïnes een belangrijke rol in de desquamatie. In dit onderzoek is de genexpressie van de gehele hKLK familie in normale huid en huidkweken bestudeerd als voorwerk voor het identificeren van hKLKs als biomarkers voor (huid)maligniteiten.

**Methode.** Real-time PCR analyse werd gebruikt om mRNA hoeveelheden coderend voor de gehele hKLK familie en een inhibitor (SPINK5) te kwantificeren.

**Resultaten.** In alle geteste monsters afkomstig van huid of huidmodellen blijken tenminste 8 hKLKs en SPINK5 tot expressie te komen. Er werden grote verschillen gevonden tussen intacte epidermis, geïsoleerde, kort gekweekte keratinocyten en huidmodellen; de verhoudingen tussen de verschillende hKLKs en SPINK5 bleken echter nagenoeg gelijk. In langdurige huidkweken, gekenmerkt door een sterk verdikt stratum corneum, werd daarentegen een veranderde verhouding tussen

verschillende hKlKs alsmede de inhibitor SPINK5 gemeten.  
**Discussie.** Van de 15 leden van de hKlK families blijkt een beperkt aantal in de huid tot expressie te komen en hKlK expressie blijkt sterk afhankelijk van de cellulaire context.

De sterke verdikking van het stratum corneum in langdurige huidkweken lijkt gepaard te gaan met een veranderde verhouding in expressie tussen hKlKs onderling en de inhibitor SPINK5.

+ 3 bijsluiters

cover 3

stopper Elsevier

cover 4

adv Astellas Protopic FC