

&

Dermatologie & Venereologie

Artikelen

Dermatitis herpetiformis (I). Relatie met coeliakie

Horizontale excisie van de nagelmatrix bij longitudinale melanonychia

Zilverproducten: antimicrobiële effectiviteit bij de behandeling van wonden

Leerzame ziektegeschiedenissen

- Incontinentia pigmenti
- Necrobiotisch xanthogranuloom

Richtlijnen

De kwaliteit van dermatologische CBO-richtlijnen beoordeeld met het AGREE-instrument

Verbeelding van de huid

Confettihuid

Boekbespreking

Jaarvergadering NVED

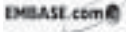
Abstracts 8ste wetenschappelijke jaarvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie



cover II

adv Wyeth Enbrel fc

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



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

HOOFDREDACTIE

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

REDACTIE

Dr. R.C. Beljaards, Dr. J.J.E. Van Everdingen, Dr. M.J. Korstanje,
Prof. dr. A.P. Oranje, Dr. P.C. van Voorst Vader, Dr. R.I.F. van der Waal

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK REFERAAT

Dr. T.J. Stooft, Dr. R.L. van Leeuwen, Dr. J.V. Smit,
Dr. E.M. van der Snoek, Dr. H.B. Thio

RUBRIEK VERENIGING

Dr. D. de Hoop

RUBRIEK VERBEELDING VAN DE HUID

Dr. A.C. de Groot

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.



Reed Business Information

www.elseviergezondheidszorg.nl

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

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. € 138,- per jaar voor specialisten. € 67,50 per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 170,- per jaar voor instellingen. Losse nummers € 13,25. Prijzen incl. BTW.

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

Commercieel Manager: Carlo Nieuwlands,
e-mail: carlo.nieuwlands@reedbusiness.nl
Telefoon: 0346-577250

COPYRIGHT

© 2007 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Veneerologie. Het tijdschrift verschijnt 10x per jaar.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervaardigd, 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 Veneerologie. 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.

BIJLAGEN

Indien een bijlage wordt verstuurd, valt deze niet onder de verantwoordelijkheid van de redactie van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Veneerologie, tenzij anders vermeld.

ALGEMENE VOORWAARDEN

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Reed Business Information bv zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponeerd 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 hier tegen bezwaar heeft, stuurt u een brief naar Reed Business Information bv, t.a.v. Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

ISSN 0925-8604



Nederlands
uitgeversverbond
Groep uitgevers voor
vak en wetenschap

INHOUD

ARTIKELN

- 2 **Dermatitis herpetiformis (I). Relatie met coeliakie**
A. de Groot, T. Stooft, M. von Blomberg, H. de Beer, C. Mulder
- 10 **Horizontale excisie van de nagelmatrix bij longitudinale melanonychia**
M.C. Pasch, E. Haneke, J.E.M. Körver
- 14 **Zilverproducten: antimicrobiële effectiviteit bij de behandeling van wonden**
H.E. van der Veen, F.B. Niessen

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

- 18 **Incontinentia pigmenti**
P.K. Dikrama, P. Berretty, G. van Lijnschoten, R.L.H. Janssen
- 21 **Necrobiosisch xanthogranuloom**
R.I. Siphanto, R.E. Broers, F.A.P. Claessen, E.H. Jaspars, T.J. Stooft

RICHTLIJNEN

- 23 **De kwaliteit van dermatologische CBO-richtlijnen beoordeeld met het AGREE-instrument**
C.W.P.M. Hukkelhoven, J.S. Burgers, J.J.E. van Everdinge, H.A.M. Neumann

VERBEELDING VAN DE HUID

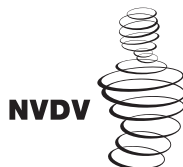
- 29 **Confettihuid**
F. Meulenberg, J. van Everdingen

BOEKBESPREKING

- 31 *D. de Hoop*

JAARVERGADERING NVDV

- 32 **Abstracts 8ste wetenschappelijke jaarvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie**



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Veneerologie

Dermatitis herpetiformis (I).^{*} Relatie met coeliakie

Anton de Groot, Tom Stoof, Mary von Blomberg, Hans de Beer, Chris Mulder^{}**

INLEIDING

Dermatitis herpetiformis (DH, synoniem: de ziekte van Duhring) is een huidziekte die wordt gekenmerkt door een heftig jeukende papulovesiculeuze eruptie met een symmetrische verdeling op vooral de ellebogen, de strekzijde van de onderarmen, de knieën, de nates, het sacrum en het behaarde hoofd. De huiduitslag begint met 2–3 millimeter grote erythemateuze maculae, die zich snel ontwikkelen tot papeltjes, waarop vervolgens vesikels ontstaan. De elementen zijn soms 'en bouquet' (herpetiform) gerangschikt. Het beeld is meestal polymorf en soms zijn de blaasjes zo klein, dat ze nauwelijks kunnen worden gezien, maar beter kunnen worden gepalpeerd. Kenmerkend voor DH is de heftige jeuk, die als branderig en ondraaglijk wordt ervaren. Bij presentatie zijn de meeste blaasjes dan ook opengekrabd en niet zelden worden alleen excoriaties en crusteuze elementen aangetroffen.

De precieze oorzaak van DH is onbekend. Wel weet men al langer dat veel patiënten met DH ook een gluten-gevoelige enteropathie hebben (coeliakie). Beide aandoeningen reageren goed op een glutenvrij dieet en verergeren door provocatie met gluten. DH wordt dan ook vaak beschouwd als 'coeliakie van de huid' of een 'cutane' of 'extra-intestinale' manifestatie van coeliakie.^{1–4} In dermatologische tekstboeken wordt DH als een auto-immuun bulleuze dermatose beschreven, omdat in de papillaire dermis van patiënten met DH een – voor deze aandoening pathognomonische – granulaire afzetting van IgA

Samenvatting

Dermatitis herpetiformis (DH) en coeliakie zijn nauw gerelateerde auto-immuunziekten met een intolerantie voor gluten. Ze hebben een groot aantal genetische, pathogenetische, immunologische en klinische kenmerken gemeen.

Alle patiënten met DH hebben een – symptomatische, asymptomatische of latente – glutengevoelige enteropathie (coeliakie). Bij beide aandoeningen worden serologisch IgA-anti-endomysiumantilichamen aangetroffen evenals antilichamen tegen weefseltransglutaminase (TGc), het auto-antigeen van coeliakie. De immuniteit bij dermatitis herpetiformis is echter gericht tegen epidermaal transglutaminase (TGe). DH en coeliakie zijn twee verschillende fenotypen van 'glutengevoelige ziekte'. Het is aannemelijk dat het profiel van complicaties (zoals anemie, osteoporose, lymfoom) en geassocieerde aandoeningen (andere auto-immuunaandoeningen), zoals dat bekend is van patiënten met coeliakie, ook geldt voor patiënten met DH, althans kwalitatief. Blijvende controle hierop bij patiënten met DH lijkt dan ook wenselijk.

Summary

Dermatitis herpetiformis (DH) and celiac disease are closely related autoimmune disorders induced by gluten sensitivity. They have many genetic, pathogenic, immunological, and clinical features in common. All DH patients also have gluten sensitive enteropathy (celiac disease), either symptomatic, asymptomatic or latent. In both disorders serological investigation reveals IgA anti-endomysium antibodies as well as antibodies against tissue transglutaminase (tTG), the autoantigen in celiac disease. However, immunity in DH is directed towards epidermal transglutaminase (TGe). DH and celiac disease are two distinct phenotypes of 'gluten sensitive disease'. It can be assumed that the profile of complications (e.g. anaemia, osteoporosis, lymphoma) and associated diseases (other autoimmune disorders), as known in celiac disease, also applies to patients with DH, at least qualitatively. Permanent follow-up of patients with DH therefore seems to be indicated.

Dr. T.J. Stoof, dermatoloog, Afd. Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam
Dr. B.M.E. von Blomberg, immunoloog, Afd. Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. ir. J.J.A. de Beer, voedingsdeskundige-methodoloog, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, Utrecht

Prof. dr. C.J.J. Mulder, Maag-darm-leverarts, Afd. Maag-darm-leverziekten, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie-adres:

Dr. A.C. de Groot, arts, Schipslootweg 5, 8351 HV Wapserveen, tel.: 0521-320332, E-mail: antondegroot@planet.nl.

^{*} In toekomstige nummers van dit Tijdschrift worden diverse andere aspecten van Dermatitis Herpetiformis besproken, waaronder het nut van dieet, het risico op maligniteiten, geassocieerde aandoeningen en Therapie met dapson en follow-up
^{**} De auteurs zijn allen lid van de door het CBO ondersteunde Werkgroep die de evidence-based Richtlijn Coeliakie ontwikkelt (Voorzitter: prof.dr. C.J.J. Mulder). Namens de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie zijn Dr. T.J. Stoof en Dr. A.C. de Groot verantwoordelijk voor het hoofdstuk "Dermatitis Herpetiformis", dat onderdeel is van de Richtlijn Coeliakie.

coeliakie – dermatitis herpetiformis – ziekte van Duhring – gluten – transglutaminase – IgA-auto-antistoffen

celiac disease – dermatitis herpetiformis – Duhring's disease – gluten – transglutaminase – IgA auto-antibodies

gevonden wordt (voor het eerst aangetoond door wijlen Van der Meer in 1969).⁵ In tegenstelling tot de andere auto-immuun bulleuze dermatosen, waarbij weefselgebonden en in het serum circulerende autoantilichamen binden aan hetzelfde doelmolecuul in de huid, zijn in de sera van patiënten met DH geen IgA-antilichamen aangetroffen die reageren met normale weefselcomponenten van de subepidermale huid. De antigeniciteit van huidgebonden IgA bij patiënten met DH bleef gedurende meer dan 30 jaar onbekend. Onlangs is epidermaal transglutaminase, een enzym dat niet eerder in dat gedeelte van de huid was aangetoond, geïdentificeerd als het belangrijkste autoantigeen in de dermale immunoprecipitaten. Ook is bevestigd dat patiënten met DH serum IgA-antilichamen hebben tegen dit epidermaal transglutaminase.⁶ Deze bevindingen hebben een beter inzicht gegeven in de pathogenese van dermatitis herpetiformis en de relatie tussen DH en coeliakie.

WAT IS GLUTENGEVOELIGE ENTEROPATHIE (COELIAKIE)?

Coeliakie is een multisysteem auto-immuunaandoening, die kan optreden bij erfelijk gepredisponeerde (HLA-DQ2- of -DQ8-positieve) mensen. Bij de ziekte treedt door inname van gluten in de voeding (tarwe, rogge, gerst) een ontstekingsreactie in de dunne darm op. De pathogenese is niet geheel opgehelderd. Bekend is dat glutenmoleculen door gastrointestinale enzymen worden omgezet in peptiden en dat deze peptiden worden gemodificeerd door weefseltransglutaminase (TGc). Daardoor kunnen de peptiden zich beter binden aan HLA-DQ2- of HLA-DQ8-moleculen, die ze vervolgens aan glutenspecifieke CD4⁺ T-cellen in de lamina propria van het dunne darmslijmvlies presenteren, hetgeen resulteert in een inflammatoire T-celrespons. Deze T-celrespons activeert vervolgens B-cellen die antistoffen maken hetzij tegen het glutenbestanddeel gliadine, het belangrijkste substraat voor weefseltransglutaminase, hetzij tegen dit weefseltransglutaminase zelf, dat dan dus dient als auto-antigeen in de dunne darm.⁷⁻⁹ De door gluten-specifieke T-cellen geïnduceerde ontsteking beschadigt de darm met een voor coeliakie kenmerkende histologie bestaande uit intra-epitheliale lymfocytose, crypthyperplasie en vlokatrofie.^{*,10}

* De histologie van het dunne darmslijmvlies bij coeliakie wordt meestal aangegeven met de indeling van Marsh:
- Marsh I. Normale architectuur van de mucosa, toename van lymfocyten in het epitheel ('lymfocytair enteritis');
- Marsh II. Intraepitheliale lymfocytose met crypthyperplasie;
- Marsh III. Intracryptale lymfocytose, crypthyperplasie en partiële (IIIA), subtotale (IIIB) of totale (IIIC) vlokatrofie.

De klinische presentatie van coeliakie is zeer divers (tabel 1). De bekendste presentatievorm van coeliakie is die met gastro-intestinale klachten zoals diarree, gewichtsverlies, braken, abdominale pijn, opgeblazen gevoel, opgezette buik, anorexie en obstipatie. Ook kan coeliakie zich voordoen als een prikkelbaar darmsyndroom. Vaak zal de ziekte zich presenteren met extra-intestinale manifestaties, waarbij darmverschijnselen mild of zelfs geheel afwezig zijn. Tot dergelijke extra-intestinale verschijnselen behoren ijzergebreksanemie (frequent, soms het enige symptoom van coeliakie), groeiachterstand, verlate puberteit, infertiliteit, habituele abortus, vervroegd optredende menopauze, osteoporose, vitaminedeficiënties, vermoeidheid, aften, verhoogde transaminasen en hypoplasie van het tandglazuur.¹¹

Naast deze presentatievormen kan coeliakie geassocieerd zijn met auto-immuunaandoeningen zoals thyreoïditis en type I diabetes mellitus. Patiënten met coeliakie hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van bepaalde maligniteiten, vooral T-cellymfomen.¹²

De aandoening kan op elke leeftijd optreden. Momenteel zijn 60% van alle nieuw gediagnosticeerde gevallen volwassenen; 15-20% is ouder dan 60 jaar.¹³ De prevalentie in de algemene bevolking bedraagt ongeveer 0,5-1%.¹⁴⁻¹⁵ Tegenover elke symptomatische coeliakie patiënt zijn er tenminste 7 ongediagnosticeerde individuen met coeliakie.¹⁶ De meesten van hen hebben geen symptomen.

Een genetische aanleg blijkt uit een sterk verhoogde prevalentie (10-15%) van coeliakie bij eerstegraads en tweedegraads familieleden van coeliakiepatiënten. Nagenoeg alle patiënten met coeliakie zijn positief voor de HLA-markers DQ2 (90-95%) of DQ8 (5-10%).¹⁷⁻¹⁸

Tabel 1. Kenmerken van coeliakie.^{2,11}

Klinische kenmerken

Gastro-intestinale manifestaties

- diarree, gewichtsverlies, braken, abdominale pijn, opgeblazen gevoel, opgezette buik, anorexie, obstipatie
- prikkelbaar darmsyndroom

Extra-intestinale manifestaties

- ijzergebreksanemie
- groeiachterstand
- verlate puberteit
- vervroegd optredende menopauze
- infertiliteit
- habituele abortus
- osteoporose
- vitaminedeficiënties
- vermoeidheid
- aften
- verhoogde transaminasen
- hypoplasie van het tandglazuur

Associaties en complicaties

- auto-immuunaandoeningen (schildklier, diabetes mellitus)
- maligniteiten, vooral T-cellymfomen

Het dunnedarmbiopt wordt als de gouden standaard voor het stellen van de diagnose coeliakie beschouwd.¹⁹ Er is de afgelopen jaren grote vooruitgang geboekt met het identificeren van patiënten met coeliakie middels serologische bepalingen van IgA-antilichamen tegen endomysium (een bestanddeel van de intercellulaire matrix van het darmslijmvlies) en tegen het enzym weefseltransglutaminase, dat als autoantigeen verantwoordelijk wordt gehouden voor deze antiendomysium-antilichamen (zie verderop).²⁰

De behandeling van coeliakie bestaat uit een - levenslang vol te houden - glutenvrij dieet. Bij de meeste patiënten resulteert dit binnen enkele dagen tot weken in klinische verbetering. Histologisch herstel van de dunne darm bij volwassenen duurt vaak jaren. Bij 5-30% van de patiënten treedt ondanks een strikt glutenvrij dieet geen klinische en/of histologische verbetering op ('refractaire coeliakie').²¹ Patiënten met coeliakie worden in Nederland doorgaans jaarlijks of om het jaar gecontroleerd door een maag-darm-leverarts, waarbij niet alleen aandacht wordt gegeven aan de algehele conditie, de toestand van de darm en eventuele gevolgen van malabsorptie, maar ook wordt gecontroleerd op het ontstaan van complicaties zoals osteoporose en maligniteiten en op het zich ontwikkelen van geassocieerde ziekten zoals auto-immuunaandoeningen.

DE RELATIE TUSSEN DERMATITIS HERPETIFORMIS EN COELIAKIE

Diverse overeenkomsten tussen DH en coeliakie maken duidelijk dat deze aandoeningen een zeer nauwe onderlinge relatie hebben (tabel 2).

Alle patiënten met DH hebben een - meestal asymptomatische - glutengevoelige enteropathie

Tenminste 80% van de groep DH-patiënten heeft geen symptomen van coeliakie.³ Toch blijken ook veel van deze individuen bij nader onderzoek darmafwijkingen te hebben. Zo ontdekten Marks et al. in 1966 bij 9 van 12 (75%) patiënten met DH verkorting van de villi van

het slijmvlies van de dunne darm, die nagenoeg identiek was aan darmafwijkingen die gevonden worden bij glutengevoelige enteropathie.²² In 1971 toonden Brown et al. met behulp van multiële dunnedarmbiopten bij 21 van 22 patiënten (95%) met DH afwijkingen aan, identiek aan die bij coeliakie.²³ In een latere studie van Fry et al. waren bij 54% van de dunnedarmbiopten van DH-patiënten op coeliakie gelijkende afwijkingen te zien.²⁴ Het percentage afwijkende biopten steeg tot 93%, wanneer een toegenomen aantal intraepitheliale lymfocyten ook als diagnostisch criterium voor een afwijkend histopathologisch beeld werd genomen.²⁵ Van 57 kinderen met dermatitis herpetiformis (bij wie nagenoeg geen darmklachten aanwezig waren) bleken er 35 (61%) een subtotale vlokatrofie van het jejunum te hebben en 16 (28%) had een partiële vlokatrofie.²⁶ Bij patiënten met DH die een volledig normale histopathologie hebben van het darmslijmvlies, kan een provocatie met gluten aanleiding geven tot histologische veranderingen van de darm zoals die bij coeliakie gezien worden (latente glutengevoelige enteropathie).²⁷

Meer dan 90% van de patiënten met DH - ook diegenen die geen maagdarmlachten hebben - heeft dus histopathologische darmafwijkingen van beginnende of actieve coeliakie. De overigen (met een normaal histologisch beeld) hebben waarschijnlijk een latente coeliakie.

Genetische overeenkomst: vrijwel alle patiënten in beide groepen zijn positief voor HLA-DQ2 of HLA-DQ8

Nagenoeg alle patiënten met coeliakie zijn positief voor de HLA-markers DQ2 (90-95%) of DQ8 (5-10%).^{17,18} Het genetische patroon m.b.t. de HLA-markers lijkt zeer veel op dat van patiënten met DH, van wie ongeveer 80-90% HLA-DQ2 heeft, en bijna alle overigen HLA-DQ8.^{2,28}

Op individueel niveau heeft het aantonen van HLA-DQ2 of DQ8 geen diagnostische waarde, omdat deze HLA-markers bij tenminste 30% van de bevolking aanwezig zijn. Een negatieve bepaling op HLA-DQ2 en DQ8 sluit het bestaan of ontstaan van coeliakie of DH evenwel nagenoeg uit.

Familieleden van patiënten met DH en/of met coeliakie hebben een sterk verhoogd risico op DH en/of coeliakie

Familieleden van patiënten met DH hebben niet alleen een sterk verhoogd risico op het bestaan of zich ontwikkelen van DH maar ook van coeliakie.²⁹⁻³¹ Datzelfde geldt voor eerstegraads familieleden van patiënten met coeliakie, bij wie zowel coeliakie als dermatitis herpetiformis frequenter voorkomt. Ongeveer 20% van de betreffende patiënten heeft een of meer aangedane eerstegraads familieleden, met een prevalentie in die groep van 5,5%. Dit is een factor 15 hoger dan in de algemene bevolking. Het voorkomen van zowel DH als coeliakie in bepaalde families duidt op een zelfde genetische achtergrond voor beide aandoeningen.²⁹

Tabel 2. **Overeenkomsten tussen dermatitis herpetiformis en coeliakie.**

- Alle patiënten met DH hebben een - meestal asymptomatische - glutengevoelige enteropathie
- Genetische overeenkomst: vrijwel alle patiënten in beide groepen zijn positief voor HLA-DQ2 of HLA-DQ8
- Familieleden van patiënten met DH en/of met coeliakie hebben een sterk verhoogd risico op DH en/of coeliakie
- Beide aandoeningen reageren goed op een glutenvrij dieet en verergeren door provocatie met gluten
- In beide groepen is er een verhoogd risico op auto-immuunaandoeningen, vooral schildklierpathologie en diabetes mellitus
- In beide groepen is er een verhoogd risico op maligne lymfomen
- In beide groepen kunnen IgA-antilichamen worden aangetoond tegen endomysium en tegen weefseltransglutaminase

Beide aandoeningen reageren goed op een glutenvrij dieet en verergeren door provocatie met gluten

Coeliakie reageert doorgaans goed op een glutenvrij dieet. Bij de meeste patiënten is al na enkele dagen tot weken resultaat merkbaar; histologisch herstel van de darm duurt doorgaans langer (maanden). Eliminatie van gluten uit het dieet verbetert ook de huidklachten van DH.³²⁻³⁵ Bij DH duurt dat vaak veel langer dan bij coeliakie, vaak maanden tot soms jaren.³⁶ Om succesvol te zijn moet men zich strikt aan het dieet houden³⁶ en het duurt dan gemiddeld ongeveer 2,5 jaar voordat de huidafwijking door het dieet geheel rustig is geworden.³⁷

Zowel DH als coeliakie verergert meestal door het provoceren met gluten.^{3,38,39}

In beide groepen is er een verhoogd risico op auto-immuunaandoeningen, vooral schildklierpathologie en diabetes mellitus

Patiënten met DH hebben een verhoogde kans op auto-immuunziekten⁴⁰, vooral schildklierpathologie (10-30% van de patiënten, afhankelijk van de diagnostische criteria)^{41,42} diabetes mellitus type I (2,3%)⁴³ en perniciëuze anemie.⁴⁰ Andere auto-immuunaandoeningen die misschien vaker bij patiënten met DH voorkomen zijn onder meer vitiligo, de ziekte van Addison, de ziekte van Sjögren, het fenomeen van Raynaud, reumatoïde artritis en colitis ulcerosa⁴⁰, maar goed vergelijkend onderzoek ten opzichte van de algemene populatie ontbreekt. Deze auto-immuunaandoeningen kunnen zowel vóór als na het klinisch manifest worden van DH ontstaan.

Ook patiënten met coeliakie hebben een sterk verhoogd risico op auto-immuunaandoeningen, zoals diabetes mellitus⁴⁴, auto-immuunschildklierziekten⁴⁵ en de ziekte van Addison.⁴⁶

In beide groepen is er een verhoogd risico op maligne lymfomen

Patiënten met coeliakie hebben een duidelijk verhoogd risico (tenminste factor 5) op het ontstaan van een non-Hodgkin-lymfoom.⁴⁷⁻⁴⁹ Eenzelfde trend is er voor patiënten met DH, zij het dat het relatieve risico minder sterk verhoogd lijkt en wellicht beperkt is tot mannen.⁴⁸ Een mogelijke verklaring voor een geringer risico is dat de kans op het ontstaan van lymfomen groter is bij actieve darmafwijkingen (een glutenvrij dieet zou mogelijk een beschermend effect hebben) en dat in de groep van patiënten met DH de darmafwijkingen meestal relatief mild zijn. Op het risico van maligniteiten bij patiënten met DH wordt in een volgend artikel in dit tijdschrift nader ingegaan.

In beide groepen kunnen IgA-antilichamen worden aangetoond tegen endomysium en tegen weefseltransglutaminase

Het is al langer bekend dat patiënten met coeliakie circulerende IgA-antilichamen hebben tegen endomysium, een bestanddeel van de intercellulaire matrix van het darmslijmvlies.¹¹ Deze IgA-endomysiumantilichamen (IgA-EMA) hebben voor coeliakie een sensitiviteit van

90-95% en een specificiteit van 98-100%.²⁰ De sensitiviteit is het hoogst bij evidente darmafwijkingen en ligt lager bij minder ernstige mucosale afwijkingen (partiële vlokatrofie).⁵⁰ Fout-negatieve reacties kunnen optreden bij IgA-deficiëntie.

Het enzym weefseltransglutaminase (TGc), het belangrijkste autoantigeen voor coeliakie,⁵¹ is ook het autoantigeen dat verantwoordelijk wordt gehouden voor deze antiendomysiumantistoffen. IgA-antistoffen tegen weefseltransglutaminase kunnen worden aangetoond met behulp van ELISA's die gebruik maken van recombinant humaan weefseltransglutaminase. Deze hebben een zeer hoge sensitiviteit (92-96%) en een specificiteit van 98-100%.^{20,52,53} Ook deze test kan een negatieve uitkomst geven bij patiënten met een IgA-deficiëntie. Net als bij de IgA-EMA is de sensitiviteit lager bij minder ernstige afwijkingen van het slijmvlies. De aanwezigheid van IgA-antilichamen tegen TGc is namelijk afhankelijk van de ziekteactiviteit. Wanneer patiënten op een glutenvrij dieet worden geplaatst zal de titer van antistoffen dalen tot zij niet meer detecteerbaar zijn en weer gaan stijgen bij daaropvolgende glutenprovocatie.⁵⁴

Serologisch onderzoek bij patiënten met DH laat een soortgelijk beeld zien. Bij 70-90% van de patiënten met DH kunnen IgA-antilichamen tegen endomysium en/of weefseltransglutaminase worden aangetoond.^{2,3,55-58} De percentages zijn hoger in de groep patiënten die een normaal (dus *niet*-glutenvrij) dieet gebruikt (tot 100%)⁵⁸ en lager bij patiënten op een strikt glutenvrij dieet (tot 0%).^{57,58} Ook bij DH is de aanwezigheid van IgA-antilichamen tegen TGc afhankelijk van de ziekteactiviteit van de darm. Wanneer patiënten op een glutenvrij dieet worden geplaatst zal de titer van antistoffen dalen en weer gaan stijgen bij daaropvolgende glutenprovocatie.⁵⁹ Bij DH patiënten bij wie geen endomysiumantistoffen worden aangetoond, kunnen deze IgA-antistoffen worden geprovoceerd door inname van gluten.⁶⁰

In enkele onderzoeken wordt een specificiteit van de antilichamen bij patiënten met DH van meer dan 90% opgegeven. Daarbij moet bedacht worden dat het ontstaan van de antilichamen het gevolg is van de tevens aanwezige coeliakie. Deze IgA-antilichamen tegen endomysium zijn derhalve *niet* specifiek voor dermatitis herpetiformis, maar voor de onderliggende coeliakie. Wel bevestigt de aanwezigheid van deze antistoffen het bestaan van onderliggende mucosale afwijkingen bij patiënten met DH, ook bij diegenen die geen symptomen van coeliakie (lijken te) hebben.

DE ROL VAN TRANSGLUTAMINASE BIJ COELIAKIE EN DH

Zoals boven beschreven is weefseltransglutaminase (TGc) het belangrijkste autoantigeen bij coeliakie. De antilichamen tegen weefseltransglutaminase hebben een specificiteit van 98-100% en zijn dus bijna bewijzend

voor coeliakie. Ook bij de meeste patiënten met DH worden deze IgA-antistoffen tegen TGc aangetroffen.

Ofschoon TGc in vele weefsels en cellen aanwezig is, waaronder de basale keratinocyten en endotheliale cellen in de dermis⁹, wijst dit er *niet* noodzakelijkerwijs op dat TGc ook het autoantigeen is van DH. De aanwezigheid van deze antistoffen zal eerder het gevolg zijn van de onderliggende enteropathie bij patiënten met DH. De sensitiviteit van de ELISA op deze antistoffen ligt bij patiënten met DH in de meeste studies lager dan bij coeliakie. Dit zou verklaard kunnen worden doordat veel patiënten met DH slechts een geringe mate van darmaantasting hebben en derhalve minder IgA-antistoffen tegen weefseltransglutaminase produceren.

Omdat de IgA-precipitaten in de huid van patiënten met DH geen weefseltransglutaminase (TGc) bevatten, werd gespeculeerd dat andere transglutaminasen een rol zouden spelen in de pathogenese van DH, bijvoorbeeld epidermaal transglutaminase (TGe) (aanwezig in de epidermis en de haarfollikels) of keratinocytransglutaminase (TGk).^{6,9} Inderdaad werd epidermaal transglutaminase (TGe) aangetroffen in de IgA-precipitaten in de huid, maar keratinocytransglutaminase daarentegen niet.

Bovendien werden IgA-antilichamen tegen TGe gevonden in de sera van patiënten met DH.

Diezelfde IgA-antilichamen tegen TGe werden echter *ook* in de sera van patiënten met coeliakie gevonden. Dit fenomeen werd verklaard door kruisreactiviteit; de antilichamen tegen TGc richten zich ook tegen TGe, vanwege de sterke structurele overeenkomsten tussen beide transglutaminasen. Deze hypothese werd experimenteel bevestigd: het laten absorberen van de antistoffen door humaan recombinant TGc deed zowel de IgA-activiteit tegen TGc als tegen TGe verdwijnen in de sera van patiënten met coeliakie. Dit duidde erop dat TGc het primaire autoantigeen bij coeliakie is en dat de TGc-antilichamen kruisreacties vertoonden met TGe.

In de sera van patiënten met DH bleef echter na voorbehandeling met recombinant TGc een populatie antilichamen over die *alleen* tegen TGe gericht was. Uit verder onderzoek bleek dat dit niet-kruisreagerende antistoffen tegen TGe waren met een hoge affiniteit (aantrekkingskracht) en aviditeit (de 'gretigheid' waarmee de aantrekkingsplaats vindt).⁶

De conclusie van de auteurs was dat TGc het autoantigeen is bij coeliakie, dat een spectrum van transglutaminase-antistoffen teweeg kan brengen, waarvan sommige bij uitstek en met hoge affiniteit kunnen binden aan epidermaal TG. Complexen van deze antistoffen met TGe kunnen vervolgens in de dermale papillen de klinische symptomen van DH veroorzaken.

In tegenstelling tot bij coeliakie is de auto-immuniteit bij DH gericht tegen TGe. Er zijn dus twee fenotypen van glutenovergevoeligheid, namelijk dat van de darm en dat van de huid. Waarom slechts een deel van de patiënten met darmafwijkingen ook 'hoge affiniteit' anti-TGe-antilichamen gaat produceren en de huidafwijkingen van DH ontwikkelt, is onbekend.

CONCLUSIES

DH en coeliakie zijn nauw gerelateerde ziekten die beide in gang worden gezet door een overgevoeligheid voor gluten. Ze hebben een groot aantal genetische, pathogenetische, immunologische en klinische kenmerken gemeen. Verondersteld wordt dat sommige individuen met een bepaald genetisch profiel (HLA-DQ2 of DQ8) op enig moment in hun leven de orale tolerantie tegen gluten verliezen. Bepaald door interacties van het immuunsysteem en omgevingsfactoren (waarvan de belangrijkste de inname van gluten is) ontwikkelen zij een T-celreactie in de dunne darm resulterend in symptomatische, asymptomatische of latente coeliakie. Uit het spectrum van TGc-antistoffen dat hiervan het gevolg is, kunnen bij een aantal van deze mensen na verloop van tijd tevens IgA-antilichamen ontstaan met hoge affiniteit voor epidermaal transglutaminase (TGe). Of TGe daarnaast ook als primair auto-antigeen kan optreden is voornog onbekend maar lijkt niet waarschijnlijk, gezien het feit dat de glutenspecifieke T-celreactie zich vooral in de darm afspeelt, waar TGe niet tot expressie gebracht wordt. Degenen die deze antilichamen tegen TGe krijgen ontwikkelen het beeld van dermatitis herpetiformis. Het autoantigeen van DH is dus epidermaal transglutaminase, dat verschilt van het auto-antigeen van coeliakie. Waarom slechts een aantal individuen met coeliakie DH ontwikkelt, is onduidelijk.

Beide aandoeningen worden geïnduceerd door inname van gluten in de voeding, verdwijnen met een strikt glutenvrij dieet en verergeren door provocatie met gluten. Ook de IgA-autoantilichamen tegen TGc (coeliakie) en TGe (DH) ontstaan door inname van gluten.

Voor coeliakie en DH is onlangs de term 'glutengevoelige ziekte' (gluten sensitive disease) geïntroduceerd.⁶ Glutengevoelige ziekte heeft dus twee fenotypen: glutengevoelige ziekte van de darm (glutengevoelige enteropathie, coeliakie) en glutengevoelige ziekte van de huid (dermatitis herpetiformis, ziekte van Duhring). In deze optiek wordt DH dus *niet* als coeliakie van de huid of een cutane of extra-intestinale manifestatie van coeliakie beschouwd, maar zijn DH en coeliakie twee verschillende uitingvormen van dezelfde aandoening (glutengevoelige ziekte).

Voor de praktijk is het van belang dat, gelet op de sterke overeenkomsten tussen beide aandoeningen, het aanneemelijk is dat het profiel van complicaties (bijvoorbeeld anemie, osteoporose, lymfoom) en geassocieerde aandoeningen (andere auto-immuunaandoeningen), zoals dat bekend is van patiënten met coeliakie, ook geldt voor patiënten met DH, mogelijk niet in kwantitatieve zin, maar in ieder geval kwalitatief. Blijvende controle hierop bij patiënten met DH lijkt dan ook wenselijk. De maag-darm-leverarts is door de behandeling en controles van patiënten met coeliakie bekend met deze complicaties en associaties. Wij adviseren dermatologen om patiënten met DH *voor dit aspect van de begeleiding* door te verwijzen.

LITERATUUR

1. Humbert P, Pelletier F, Dreno B, Puzenat E, Aubin F. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol* 2006;16:4-11.
2. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:13-20.
3. ZONE JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S87-S91.
4. Herron MD, Zone JJ. *Dermatitis herpetiformis and Linear IgA bullous dermatosis*. In: Bologna JL, Jorizzo J, Rapini RP, red. *Dermatology*. Edinburgh: Mosby 2003:479-89.
5. Van der Meer JB. Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study. *Br J Dermatol* 1969;81:493-503.
6. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (Tgase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002;195:747-57.
7. Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005;19:373-87.
8. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234-42.
9. Kárpáti S. Advances in pathophysiology of dermatitis herpetiformis. *J Dermatol Sci* 2004;34:83-90.
10. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
11. Alaedini A, Green PHR. Narrative review: Celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005;142:289-98.
12. Brousse N, Meijer JWR. Malignant complications of coeliac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005;19:401-12.
13. Jansen TLTA, Mulder CJJ, Karssen PHZ, Wagenaar CGJ. Epidemiological survey of the Dutch Coeliac Disease Society: an update 1992. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5:73-8.
14. Csizmadia CGDS, Mearin ML, von Blomberg BME et al. An iceberg of childhood coeliac disease in The Netherlands. *Lancet* 1999;353:813-4.
15. Bingly PJ, Williams AJ, Norcross AJ et al. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based birth cohort study. *Br Med J* 2004;328:322-3.
16. Thijs WH, Kleibeuker JH. Screening op coeliakie voorlopig niet aangewezen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:797-800.
17. Karel K, Louka AS, Moodie SJ et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQAI*05-DQBI*02 (DQ2) heterodimer: results from the European genetics cluster on celiac disease. *Hum Immunol* 2003;64:469-77.
18. Plosky R, Ek J, Thorsby E, Sollid LM. On the HLA-DQ (alpha I*0501, beta I*0201) - associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQBI*0201. *Tissue Antigens* 1993;4:173-7.
19. Green PHR, Rostami K, Marsh MN. Diagnosis of celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005;19:389-400.
20. Rostom A, Dube C, Cranney A et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: A systematic review. *Gastroenterology* 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S38-46.
21. Daum S, Cellier C, Mulder CJJ. Refractory celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005;19:413-24.
22. Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1966;2:1280-2.
23. Brown JR, Parker F, Weinstein WM et al. The small intestinal mucosa in dermatitis herpetiformis. I. Severity and distribution of the small intestinal lesion and associated malabsorption. *Gastroenterology* 1971;60:355-61.
24. Fry L, Seah PP, Harper PG et al. The small intestine in dermatitis herpetiformis. *J Clin Pathol* 1974;27:817-24.
25. Fry L, Seah PP, McMinn RM et al. Lymphocyte infiltration of epithelium in diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Br Med J* 1972;3:371-4.
26. Reunala T, Kosnai I, Karpati S, Kuitunen P, Totok E, Savilahti E. Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten free diet. *Arch Dis Child* 1984;59:517-22.
27. Ferguson A, Blackwell JN, Barnetson RS. Effects on additional dietary gluten on the small-intestinal mucosa of volunteers and of patients with dermatitis herpetiformis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:543-9.
28. Spurkland A, Ingvarsson G, Falk ES et al. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ (alpha I*0501, beta I*02) or the HLA-DQ (alpha I*03, beta I*0302) heterodimers. *Tissue Antigens* 1997;49:29-34.
29. Hervonen K, Hakanen M, Kaukinen K et al. First-degree relatives are frequently affected in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:51-5.
30. Meyer LJ, Zone JJ. Familial incidence of dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:643-7.
31. Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996;134:394-8.
32. Harrington CI, Read NW. Dermatitis herpetiformis: effect of gluten free diet on skin and jejunal structure and function. *Br Med J* 1977;1:872-4.
33. Reunala T, Blomqvist K, Tarpila S, Halme H, Kangas K. Gluten-free diet in dermatitis herpetiformis. I. Clinical response of skin lesions in 81 patients. *Br J Dermatol* 1977;97:473-80.
34. Reunala T. Gluten free diet in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1978;98:68-78.
35. Gawkrödger D, Blackwell J, Gilmour H, Rifkind EA, Heading RC, Barnetson R. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984;25:151-7.
36. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. 25 Years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994;131:541-5.
37. Leonard JN, Fry L. Treatment and management of dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 1992;9:403-8.
38. Leonard J, Haffenden G, Tucker W et al. Gluten challenge in dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med* 1983;308:816-9.
39. Kárpáti S. Dermatitis herpetiformis : close to unravelling a disease. *J Derm Sc* 2004;34:83-90.
40. Kaplan RP, Callen JP. Dermatitis herpetiformis: autoimmune disease associations. *Clin Dermatol* 1992;9:347-60.
41. Cunningham MJ, Zone JJ. Thyroid abnormalities in dermatitis herpetiformis: prevalence of clinical thyroid disease and thyroid autoantibodies. *Ann Intern Med* 1985;102:194-6.
42. Gaspari AA, Huang CM, Davey RJ, Bondy C, Lawley TJ, Katz SI. Prevalence of thyroid abnormalities in patients with dermatitis herpetiformis and in control subjects with HLA-B8/-DR3. *Am J Med* 1990;88:145-50.
43. Hervonen K, Viljamaa M, Collin P, Knip M, Reunala T. The occurrence of type 1 diabetes in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2004;150:136-8.
44. Iughetti L, Bulgarelli S, Forese S, Lorini R, Balli F, Bernasconi S. Endocrine aspects of celiac disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:805-18.
45. Da Silva Kotze LM, Nishihara RM, da Rosa Utiyama SR, Piovezan GC, Kotze LR. Thyroid disorders in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:33-6.
46. Biagi F, Campanella J, Soriani A, Vailati A, Corazza GR. Prevalence of coeliac disease in Italian patients affected by Addison's disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:302-5.
47. Green PHR, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in celiac disease. *Am J Med* 2003;115:191-5.
48. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-35.
49. Loftus CG, Loftus EV Jr. Cancer risk in celiac disease. *Gastroenterology* 2002;123:1726-35.
50. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci* 2004;49:546-50.

51. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
52. Van Meensel B, Hiele M, Hoffman I et al. Diagnostic accuracy of ten second-generation (human) tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease. *Clin Chem* 2004;50:2125-35.
53. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H et al. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of celiac disease: a biopsy-proven multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17: 85-91.
54. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115: 1322-8.
55. Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999;113:133-6.
56. Koop I, Ilchmann R, Izzi L, Adragna A, Koop H, Barthelmes H. Detection of autoantibodies against tissue transglutaminase in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2009-14.
57. Caproni M, Cardinali C, Renzi A, Calabrò A, Fabbri P. Tissue transglutaminase antibody assessment in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2001;144:196-7.
58. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Rajadhyaksha M, Jablonska S. Tissue transglutaminase and endomysial antibodies – diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol* 2001;98: 378-82.
59. Porter WM, Unsworth DJ, Lock RJ et al. Tissue transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 1999;117:749-50.
60. Chorzelski TP, Rosinska D, Beuter EH, Sulej J, Kumar V. Aggressive gluten challenge of dermatitis herpetiformis cases converted them from seronegative to seropositive for IgA class endomysial antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:672-8.

pag 9

adv Pharma Aldara Man fc

Horizontale excisie van de nagelmatrix bij longitudinale melanonychia

M.C. Pasch, E. Haneke, J.E.M. Körver

INLEIDING

Longitudinale melanonychia (LM) kan een uiting zijn van een subunguaal melanoom van de nagelmatrix. In veel gevallen is LM echter het gevolg van een benigne afwijking in de nagelmatrix, zoals een lentigo of grensvlaknaevus. Door de oppervlakkige ligging van de pigmentcellen bij deze benigne aandoeningen is het in eerste instantie niet nodig om een diep bipt af te nemen of een excisie tot op het bot te verrichten. Voor diagnostische en therapeutische redenen is het verrichten van een oppervlakkig horizontaal bipt van de nagelmatrix voldoende bij laesies die weinig verdacht zijn van een subunguaal melanoom.

Aan de hand van de casus die wij hier beschrijven lichten we deze voor Nederland nieuwe behandeling toe.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op ons spreekuur voor haar- en nagelziekten zagen wij een 29-jarige vrouw met sinds 10 tot 15 jaar een bruine verkleuring van de nagel van haar rechter wijsvinger. Reeds enkele jaren geleden had zij haar huisarts geconsulteerd met deze klacht, waarbij deze haar gerustgesteld had. Omdat de breedte van de verkleuring toenam, bezocht zij een dermatoloog elders, die haar naar ons ziekenhuis verwees. Haar medische voorgeschiedenis was blanco en de familie-anamnese vermeldde een melanoom bij een oom, vitiligo en niet nader omschreven hyperpigmentaties bij andere familieleden. Haar beroep was nagelstyliste.

Dermatologisch onderzoek

De nagel van de wijsvinger van de rechterhand liet over vrijwel de gehele breedte melanonychia zien. Uitsluitend één laterale rand vertoonde nog de kleur van haar overige nagels (figuur 1). Inspectie van de huid, de slijmvliezen en overige nagels liet geen bijzonderheden zien.

Samenvatting

De recent beschreven techniek van een horizontale excisie van de nagelmatrix voor de diagnostiek en behandeling van longitudinale melanonychia wordt besproken aan de hand van een patiënte. Deze techniek is met name geschikt in situaties waarbij de verdenking op een subunguaal melanoom relatief gering is. In tegenstelling tot de voorheen gebruikelijke technieken veroorzaakt een horizontale excisie van de nagelmatrix slechts zelden postoperatieve nageldystrofie.

Summary

Recently, the technique of horizontal excision of the nail matrix for diagnosis and treatment of longitudinal melanonychia was described. We present a patient with longitudinal melanonychia and describe this technique, which is primarily suitable in situations with a relatively low risk of subungual melanoma. The main advantage of horizontal excision of the nail matrix is the much better postoperative cosmetic outcome compared to traditional operative techniques of longitudinal melanonychia.

nagel - melanoom - chirurgie - therapie - melanonychia

nail - melanoma - surgery - therapy - melanonychia

Klinische differentiële diagnose

Longitudinale melanonychia op basis van lentigo, naevus naevocellularis, dysplastische naevus of melanoom.

Aanvullend onderzoek

We besloten tot het verrichten van histologisch onderzoek, waarbij het materiaal verkregen werd door middel van een horizontale excisie van de nagelmatrix. Hiertoe werd onder Oberst-anesthesie het proximale deel van de nagelplaat naar lateraal weggeklapt (figuren 2a en 2b). De laterale hoeken van de proximale nagelriem werden geïncideerd, zodat de proximale nagelriem teruggeklapt kon worden. Hierna werd een gehyperpigmenteerde macula zichtbaar in de nagelmatrix (figuur 2c). Met een scalpel no. 15 werd een oppervlakkige incisie rondom de gehyperpigmenteerde macula door het matrixepitheel en de papillaire dermis gemaakt. Hierbij werd een veiligheidsmarge van 1 tot 2 millimeter aangehouden. Vervolgens werd het scalpel parallel aan de matrix geplaatst en de gehele laesie verwijderd door



Figuur 1. Longitudinale melanonychia van het grootste deel van de vingernagel. Lateraal is een smalle band met normaal gepigmenteerde nagel zichtbaar.

horizontaal te snijden. Dit resulteerde in een wond met een diepte van ongeveer 1 millimeter (figuur 2d). Het excisiemateriaal werd (op filtreerpapier) gefixeerd in een formalineoplossing en ingestuurd voor histopathologisch onderzoek. Ten slotte werd de nagelplaat weer op het nagelbed gelegd en evenals de proximale nagelriem vastgehecht in de oorspronkelijke anatomische positie (figuur 2e).

Histopathologisch onderzoek

Het matrixepitheel is focaal verdikt en bevat onregelmatige junctionele en suprabasale nesten van melanocyten en solitair gelegen melanocyten. De melanocyten vertoonden hyperchromasie van de celkern, wisselingen in celgrootte en lagen focaal dicht opeengepakt. De pigmentatie is relatief beperkt. Onder de laesie bevinden zich enkele melanofagen in de oppervlakkige papillaire dermis. In de omgeving is de structuur van het matrixepitheel regelmatig, maar er is wel opvallende basale pigmentatie (figuren 3a en 3b).

Conclusie

Longitudinale melanonychia ten gevolge van een subunguaal melanoom in situ.

Therapie en beloop

De horizontale excisie van de nagelmatrix leek tot radicale verwijdering van het melanoma in situ geleid te hebben. Op basis van de diagnose werd besloten tot een excisie van het gehele nagelapparaat van deze vinger tot op het onderliggende bot (figuren 4a en 4b). Het defect werd bedekt met een vrij huidtransplantaat van de linker bovenarm (figuur 4c). Zes weken postoperatief was de vinger fraai geheeld (figuur 4d). In verband met enige flexiebeperking van het distale interfalangeale gewricht werd zij verwezen naar een fysiotherapeut. Histologisch onderzoek van het excisiemateriaal liet geen naevoïde of melanoomcellen ter plaatse van de nagelmatrix meer zien, zodat de patiënte uit controle kon worden ontslagen.

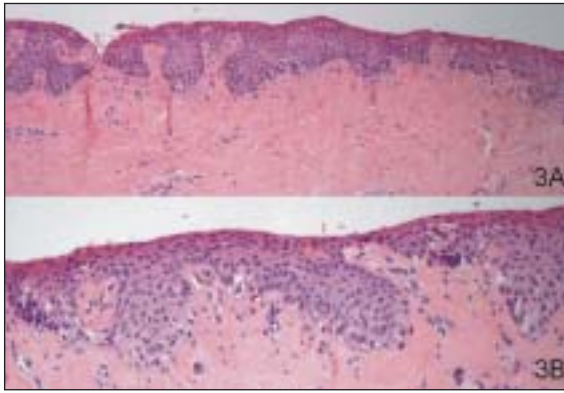
BESPREKING

Longitudinale melanonychia (LM) wordt gekenmerkt door een bruine of zwarte gepigmenteerde band in de nagelplaat ten gevolge van melaninedeposities. LM kan veroorzaakt worden door benigne afwijkingen, maar ook door een subunguaal melanoom in de nagelmatrix. Een melanoom of andere gepigmenteerde afwijking van het nagelbed veroorzaakt geen LM, maar een pigmentvlek onder de nagel. Bij zwarte of Aziatische patiënten kan de aanwezigheid van een geïsoleerde gehyperpigmenteerde band in een nagel een normale bevinding zijn. Ook kinderen met een stabiel LM en het voorkomen van hyperpigmentatie in het kader van een congenitale naevus of het Laugier-Hunziker-Baran-syndroom vormen geen indicatie voor aanvullend onderzoek.

Bij veruit de meeste blanke patiënten bestaat er bij LM echter wel een indicatie voor aanvullend histologisch onderzoek. De wijze waarop histologisch materiaal verkregen kan worden is afhankelijk van diverse factoren.¹ Zo is bij een sterke verdenking op melanoom een postoperatieve nageldystrofie beter acceptabel dan bij een LM die weinig verdacht hiervoor is. Derhalve zal bij iedere patiënt een individuele afweging gemaakt



Figuur 2. Horizontale excisie van de nagelmatrix (a-e, zie tekst).



Figuur 3. Histopathologie: 3a. Het matrixepitheel is focaal verdikt en bevat onregelmatige junctionele en suprabasale nesten van melanocyten en solitair gelegen melanocyten; 3b. De melanocyten vertoonden hyperchromasie van de celkern, wisselingen in celgrootte en liggen focaal dicht opeengepakt.

moeten worden met betrekking tot de wenselijke techniek van diagnostiek en behandeling. Factoren die een rol kunnen spelen bij deze keuze zijn onder meer de plaats van oorsprong van de LM (distale of proximale nagelmatrix, lateraal of mediaal in de matrix), de breedte van de LM en de op klinische gronden ingeschatte kans op melanoom:

1. Een biopt van de distale nagelmatrix, waarbij de melanonychia in de lunula ontstaat, leidt minder vaak tot nageldystrofie dan een biopt van de proximale nagelmatrix. Als de melanineproductie in het nagelbed plaatsvindt wordt er geen longitudinale gepigmenteerde band gevormd.
2. Als de band zich in het laterale deel van de nagel bevindt, dan is excisie met beperkte cosmetische consequenties eenvoudiger dan wanneer de laesie zich centraal in de nagel bevindt. Een lateraal longitudinaal nagelbipt kan dan afdoende zijn.
3. Een band die smaller is dan 3 millimeter heeft minder kans dat het een melanoom betreft dan een bredere band en excisie van zo'n smalle band veroorzaakt veel minder frequent nageldystrofie. Hierbij kan, nadat de proximale nagelriem is teruggeklapt, de oorsprong van de melanonychia door de nagelplaat heen met een 3-mm biopeteur geïncideerd worden. Het weefsel wordt dan nog niet verwijderd, maar eerst wordt het proximale deel van de nagelplaat naar opzij geklapt. Hierna kan met de operatieloupe de matrix grondig geïnspecteerd en het weefsel verwijderd worden. Het risico van een postoperatieve nageldystrofie is gering, omdat er slechts 3 millimeter van de matrix geëxcideerd is.
4. Bij banden die tussen de 3 en 6 millimeter breed zijn wordt het beleid bepaald door de plaats van oorsprong van de LM. Als deze zich in het distale tweederde deel van de matrix bevindt kan er een transversale ellips-excisie verricht worden. De kans op postoperatieve nageldystrofie is aanzienlijk, maar omdat de proximale matrix intact blijft zal er postoperatief veelal toch een - zij het enigszins verdunde - nagelplaat terugkeren. Als de oorsprong zich in het proximale eenderde deel



Figuur 4. Bij de excisie werd het nagelapparaat verwijderd en het defect bedekt met een vrij huidtransplantaat (a-c); 4d toont het resultaat 6 weken postoperatief.

van de matrix bevindt is deze techniek niet mogelijk. In dat geval kan er gebruik gemaakt worden van een schuiftechniek waarbij het mediale deel van de nagelmatrix, de proximale nagelriem, de nagelplaat en het nagelbed en bloc geëxcideerd worden. Vervolgens wordt het gezonde laterale deel van het nagelapparaat ondermijnd en verschoven naar het andere gezonde laterale deel. Het door de verschuiving ontstane huiddefect aan de laterale zijde van de vinger zal secundair genezen.² Het resultaat van deze ingreep is een smallere nagel, veelal met centraal een minimale dystrofie, zoals een longitudinale richel.

5. Als de band breder is dan 6 millimeter of als de nagel over de volledige breedte gehyperpigmenteerd is, dan is een groot deel van de matrix aangedaan. Veelal betreft het hier een maligne aandoening en is een en bloc-excisie van het betrokken nagelapparaat niet te vermijden. Afhankelijk van het klinische beeld kan het echter ook wenselijk zijn om eerst representatief materiaal voor aanvullende diagnostiek te verkrijgen.

De laatste twee bovenbeschreven technieken zijn met name geïndiceerd in situaties waarbij een relatief agressief beleid ingegeven wordt door een hoge mate van verdenking op de aanwezigheid van een melanoom. Dit zijn met name laesies waarbij ook de huid die zich rondom de nagelplaat bevindt gehyperpigmenteerd is (Hutchinson sign, duidend op melanoom). Ook LM bij oudere patiënten en LM bij nagels van de duim of de grote teen zijn relatief vaak een teken dat er sprake is van een melanoom net als de aanwezigheid van nageldystrofie en bloedingen. Als bij een patiënt met een LM van meer dan 3 millimeter breedte de verdenking op een melanoom kleiner is en er wordt primair gedacht aan een lentigo of een grensvlaknaevus van de matrix, dan is de bij onze patiënt gekozen horizontale excisie van de matrix een goed alternatief. Beschreven patiënte is de eerste Nederlandse patiënt die met deze in 2001 door Haneke beschreven techniek is behandeld.³ Hiermee wordt voldoende materiaal verkregen voor goede diagnostiek, is veelal genezing bereikt en wordt een uitstekend cosmetisch postoperatief resultaat verkregen. Als

er aanvullende behandeling wenselijk is dan is dat probleemloos mogelijk, zoals onze casus laat zien.

LM - in ieder geval bij blanke patiënten - is vrijwel altijd een indicatie voor aanvullend onderzoek. Als de verdenking op een subunguaal melanoom gering is dan biedt de techniek van een horizontale excisie van de matrix uitstekende mogelijkheden voor diagnostiek met goede cosmetische resultaten.

LITERATUUR

1. Baran R, Dawber RPR (Eds.). Diseases of the Nails and Their Management. 3e editie. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 2001.
2. Schernberg F, Amiel M. Anatomico-clinical study of a complete nail flap. *Ann Chir Plast Esthet* 1985;30:127-31.
3. Haneke E, Baran R. Longitudinal melanonychia. *Dermatol Surg* 2001;27:580-4.

Zilverproducten: antimicrobiële effectiviteit bij de behandeling van wonden

H.E. van der Veen, F.B. Niessen

INLEIDING

In de afgelopen jaren is de incidentie van diabetes en vaatlijden langzaam toegenomen.¹ Verwacht mag worden dat ook het aantal en de kosten van chronische en moeilijk behandelbare wonden ten gevolge van deze aandoeningen zullen toenemen. Snelle wondgenezing is noodzakelijk om het individu te beschermen tegen uitdroging en infectie.² Vertraging van de genezing kan, naast de invloed van onderliggend lijden, veroorzaakt worden door de aanwezigheid van micro-organismen.³⁻⁷ Micro-organismen scheiden toxines en enzymen uit die de ontstekingsfase van de wond verlengen. De mate van microbiologische invloed is afhankelijk van het soort, de virulentie, de synergetische werking van de bacteriën en de vorming van biofilms (driedimensionale verbinding van bacteriën in een polysaccharide matrix).^{4,6} Het veraderlijke is dat de klassieke tekenen van wondinfectie (rubor, dolor, calor, tumor en functio laesa) bij chronische wonden niet altijd aanwezig zijn. Tevens dient gelet te worden op trage genezing, heldere rode kleur van het wondbed, hypergranulatie, maceratie van wondranden en toename van exsudaat als kenmerken van infectie.⁸

Débridement van de wond zorgt voor vermindering van het aantal micro-organismen en verwijdering van hun voedingsbodem.^{9,10} Daarnaast kunnen antibiotica en/of antiseptica gebruikt worden om de infectie te bestrijden. Het nadeel van systemisch toegepaste antibiotica is een te lage concentratie op het niveau van het granulatiweefsel in de wond.¹¹ Gebruik is alleen geïndiceerd bij een wondinfectie met uitgebreide cellulitis of de verwachting dat de infectie zich zal uitbreiden.⁷ Het nadeel van topicale antibiotica is de grote diversiteit van bacteriën in de wond, zodat meerdere antibiotica gebruikt moeten worden en een verhoogde kans op resistentievorming ontstaat.^{10,12} Antiseptica hebben een snelle en korte werkingsduur en zijn asepectief, dus beschadigen ook lichaamseigen cellen.^{7,13} De toenemende bacteriële resistentie en twijfel over de zin van lokale antimicrobiële therapeutica, hebben geleid tot een zoektocht naar alternatieven.^{7,13-16} Ideaal zou een product zijn met een lange werkingsduur, gelijkmatige afgifte, geringe resistentievorming, dat aansluit bij

de fase waarin de wond zich bevindt en tegelijkertijd geen schade toebrengt aan de cellen in het wondbed.

De laatste jaren bestaat er veel belangstelling voor de rol van zilver bij het bestrijden van wondinfectie. Tientallen producten worden preventief en curatief gebruikt bij de behandeling van wonden. Over werking, effectiviteit en negatieve effecten bestaat geen consensus. Het hier gepresenteerde literatuuronderzoek is gericht om vast te stellen wat de wetenschappelijke kennis is op het gebied van zilverproducten bij de behandeling van wonden, ten einde praktische richtlijnen te kunnen formuleren. De onderzoeksvragen waren:

- Hoe werkt zilver bij de behandeling van wonden?
- In hoeverre verschillen de zilverproducten?
- Is de antimicrobiële werking van alle zilverproducten effectief?
- Wat zijn de negatieve effecten van zilverproducten bij behandeling van wonden?

METHODEN

Een literatuuronderzoek in *PubMed* met de zoektermen: 'silver OR silversulfadiazine' en 'infection(s) AND wounds' over de periode 1990-september 2005. Aan de hand van de volgende in- en exclusiecriteria werden 11 artikelen geselecteerd. Daarnaast werd gebruik gemaakt van artikelen uit het 'silver supplement' uitgegeven door British Journal of Nursing. In de literatuurlijsten werd gezocht naar relevante aanvullende artikelen.

Inclusiecriteria: onderzoeken werden geselecteerd waarbij: a) zilverproducten centraal stonden (in vitro en in vivo); b) er werd gekeken naar het effect op micro-organismen; c) artikelen met een kritische bespreking van onderzoeken naar zilverproducten.

Exclusiecriteria: uitgesloten werden: a) case studies; b) kosteneffectiviteitsstudies; c) artikelen over preventie van wondinfectie; d) artikelen die geen nieuwe informatie genereerden (niveau van satisfactie).

RESULTATEN

Werking van zilver

Zilver komt in drie varianten voor, afhankelijk van het aantal elektronen in de atoomkern: neutraal, positief en negatief geladen. De variant van het zilveratoom met

Drs. HE van der Veen, Dr. FB Niessen
Wondteam, Universitair Medisch Centrum, Groningen
Correspondentieadres: Hilde van der Veen, Wondteam, Universitair Medisch
Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, fax: +31 50 361 26 24,
E-mail: h.e.van.der.veen@derm.umcg.nl.

een positieve lading, ook geïoniseerd zilver genoemd, heeft een antimicrobiële werking.^{9,10,17} Deze zilvervariant kan zich binden aan de celwand, de enzymen en het DNA van bacteriën, schimmels en sommige virussen en het metabolisme en de celdeling verstoren. De aanval op verschillende fronten verkleint de kans op resistentievorming van micro-organismen. Dit is dan ook zeldzaam, hoewel in enkele case studies van resistente bacteriën melding wordt gemaakt.^{10,18}

Variatie in zilverproducten

Een oplossing van 0,5% zilvernitraat (vloeibaar) was het eerste zilverproduct dat op de markt kwam. Zilver sulfadiazide crème (SSD) werd in de zestiger jaren ontwikkeld en toegepast op brandwonden. Twintig jaar geleden kwam voor het eerst een wondverband met zilver op de markt, al snel gevolgd door tientallen andere varianten.¹⁸ Alle producten maken gebruik van dezelfde werkzame stof: positief geladen zilveratomen. De verbanden verschillen in vier opzichten van elkaar: gebruikte grondstof, hoeveelheid zilver, afgiftesnelheid van zilver en de plaats van werking van zilver.^{10,18}

De grondstof waaraan zilver is toegevoegd kan bestaan uit: alginaten, hydrofibers, hydrocolloïden, foams, gels, crèmes of andere materialen. De grondstof bepaalt in grote mate de werking van het product, zoals de mate van reiniging en de opname van exsudaat.^{10,19,20}

De hoeveelheid zilver in het verband kan verschillen van 1,6-546 mg/100 cm².¹⁸ Vaak wordt neutraal zilver in hele kleine deeltjes geïmpregneerd in een grondstof en verspreid over een groot oppervlak. In een vochtig milieu oxideert het zilver, waardoor positieve atomen gedoseerd vrijkomen. Dit is het principe van nanocrystalline coatings.¹⁰ Een andere methode om zilver aan het verband toe te voegen is om positieve zilverionen een chemische combinatie te laten vormen met negatief geladen deeltjes. Wanneer dit complex in een vochtige omgeving wordt gelegd, vallen de delen uiteen en komt het positieve zilverion vrij. Ook kan zilver ingesloten worden door geactiveerd koolstof. Bacteriën worden dan met het exsudaat door het koolstof aangezogen, alwaar ze in contact komen met zilver en daardoor worden vernietigd. Zilver komt in dit laatste geval dus niet vrij in de wond, maar blijft verbonden met het koolstof in het verband.²¹

Antimicrobiële effectiviteit van zilverproducten

De antimicrobiële werking van zilver wordt in vitro en in vivo aangetoond. Zilver werkt in alle wondproducten op dezelfde manier: de positieve zilverionen komen in contact met micro-organismen en brengen onherstelbare schade toe.^{17,19,23}

Voor alle zilverproducten (Acticoat, Acticoat Absorbent, ActiSorb, Avance, AquacelAg, Silvasorb, SilverCel, Poloxamer, PolyMem, Urotul) is de bactericide werking aangetoond.^{3,9,21,24-33} Een uitzondering hierop is zilvernitraat.^{3,24,34} De bacteriën die in meer dan één studie werden getest zijn: (methicilline-resistent) *S. aureus*, *Pseudomonas* en *E. coli*. In totaal zijn 11 antibiotica-resi-

Samenvatting

Doel. Op grond van gepubliceerde gegevens over zilverproducten bij de behandeling van wonden bepalen van: werking van zilver, variatie in producten, antimicrobiële effectiviteit en negatieve effecten bij gebruik. **Opzet.** Literatuuronderzoek. **Methoden.** In PubMed 1990-september 2005 met zoekcriteria: 'silver or silversulfadiazine' en 'infection(s) and wounds' en selectie door methodologische in- en exclusiecriteria. **Resultaten.** Alle zilverproducten bij de behandeling van wonden werken op dezelfde manier: de positieve zilverionen komen in contact met micro-organismen en brengen in vitro en in vivo onherstelbare schade toe. Echter, de zilverionen werken aselectief en binden ook aan de lichaamseigen cellen die nodig zijn bij de wondgenezing. Systemische verspreiding en opslag in weefsel van zilverhoudende deeltjes is aangetoond. Vooral op lange termijn zouden negatieve lokale en/of systemische effecten optreden door het gebruik van zilverproducten. De variatie in zilverproducten komt voort uit de gebruikte grondstof, hoeveelheid toegevoegd zilver, afgiftesnelheid en plaats van werking van zilver. Voor de meeste zilverproducten maakt de antimicrobiële werking op lange termijn (>24 uur) weinig uit. De aanwezigheid van biofilm en de geringe dieptewerking beperken de antimicrobiële werking van zilver. **Conclusies.** Zilver is een goede aanvulling voor de wondzorg, mits gebruikt bij aangetoonde wondinfectie. De voorkeur gaat uit naar een product dat aansluit bij de fase en vochtigheid van de wond. Rekening houdend met onvoldoende onderzoek naar langetermijneffecten wordt gekozen voor beperkte gebruiksduur van een minimale effectieve dosering. Het zou voldoende zijn een microbieel evenwicht te creëren om het lichaam in staat te stellen tot wondgenezing over te gaan.

Summary

Products with silver: antimicrobial effectiveness in the treatment of wounds

Background. In this review about the use of silver in wound care, the mechanism of action, differences in products, antimicrobial effectiveness, and toxicity of silver for the human body will be described. **Methods.** Electronic search in the database of PubMed 1990-September 2005 with the key words: 'silver' or 'silversulfadiazine' and 'infection(s) and wounds'. Articles selected by methodological in- and exclusion criteria. **Results.** All of the products with silver release the same active ingredient: silver with a positive charge. It reduces the number of viable bacteria in vivo and in vitro, but can also damage host cells essential for wound healing. Limitation of antimicrobial effectiveness is caused by the existence of biofilm and depends on its penetration into the tissues. Differences on products with silver consist of the dressing vehicle, the amount of silver, rate of release, and the action of silver in the woundbed or in the dressing. Silver protein complexes are found in the systemic circulation and can deposit in body organs. **Conclusion.** Silver products are useful in wound care, but should be limited to infected wounds. Because there is insufficient knowledge about their effects over a longer period it's wise to use a minimal concentration of silver necessary to achieve bacteriostasis without toxicity for the healing tissues.

stente bacteriën en *Candida* getest. Algemeen wordt verondersteld dat zilver effectief werkt tegen schimmels en enkele virussen.^{9,17,23} Wel dient te worden opgemerkt dat een verband zonder zilver (Aquacel, Comfeel) versus geen verband ook leidt tot een significante afname van micro-organismen in de wond. Wanneer aan hetzelfde verband zilver wordt toegevoegd (AquacelAg, ContreetH) nemen micro-organismen verder significant af.^{25,28,35,36} Daarnaast is klinisch aangetoond dat zilver oppervlakkig antimicrobieel werkt, maar in dieper gelegen weefsel werd geen afname van soort en aantal bacteriën waargenomen.^{9,37}

In vitro en in vivo werkt zilver in een verband (Acticoat) meer bactericide dan zilver in een crème (SSD) of in vloeibare vorm (zilvernitraat). Blijkbaar zijn ook andere eigenschappen, dan de aanwezigheid van zilver, van belang voor de bactericide werking van een product.^{3,24,26,38} De hoeveelheid zilver in de producten is zeer uiteenlopend, echter de antimicrobiële werking op de langere termijn (>24 uur) is bij alle producten aangetoond.^{21,25,26,39} Een uitzondering hierop zijn zilver in polyurethaanfoam (PolyMem) en in gelvorm (SilvaSorb), de afname van *S. aureus* en *P. aeruginosa* is in vitro minimaal. Zilver in calciumalginaat carboxyl-methylcellulose fiber (SilverCel) geeft geen afname van *S. aureus*.³⁹ De snelheid van reductie van bacteriën komt niet overeen met de snelheid van afgifte van zilver door het verband.^{26,39} De voorkeur gaat dan ook uit naar een gelijkmatig langzame afgifte over een periode van een aantal dagen boven een bolus dosering bij aanbrengen van het verband. Een aantal zilverterbanden zou de zilverdeeltjes in het verband gebonden houden, zodat geen zilver in het wondbed komt en absorptie en stapeling niet aan de orde is.^{21,26,39} Gezocht is naar een minimale concentratie zilver met een antimicrobiële werking. Dit is in vitro vastgesteld tussen 5 en 40 µg/ml; echter, het gaat hier om direct werkbaar zilver. De berekeningen zijn niet toepasbaar op verbanden met een vertraagde afgifte. De bruikbaarheid van deze maat is dus helaas beperkt.³⁹ Deze onderzoekers hebben zilverterbanden in vitro onderverdeeld naar antibacteriële effectiviteit na 48 uur. De verbanden worden excellent genoemd (AquacelAg, ActicoatAbsorbent), consistent in bacteriële reductie (SilverCel, Urgotul) of positief in het onderhouden van bacteriële controle (Contreet, PolyMem, SilvaSorb).³⁹

Negatieve effecten bij gebruik van zilverproducten

Zilveratomen zijn aselektief en binden ook aan lichaamseigen cellen zoals fibroblasten en epitheelcellen. Met name bij een gering aantal bacteriën in het wondbed treedt dit effect op.^{17,40,41} De gevormde zilver-eiwitcomplexen kunnen argyria veroorzaken. Argyria is systemische verspreiding en opslag in weefsel van zilverionen. De ernst van argyria in de huid correleert met het zilverniveau in de circulatie. Lokale verkleuring en hyperpigmentatie worden gerapporteerd bij huidwonden behandeld met SSD of verbanden met grote afgifte van zilverionen. Bij genezing van de wond verdwijnen deze verschijnsel-

len.¹⁷ Zilverionen kunnen in de circulatie terecht komen en uitgescheiden worden met de urine of faeces.^{17,23,42} Absorptie van zilver en ophoping in de wond, huid, lever, nieren en andere organen werd geconstateerd bij behandeling van grote oppervlakten en bij langdurig gebruik van SSD en zilvernitraat. Schadelijke effecten op de gezondheid zijn nauwelijks onderzocht. Nierschade wordt in de literatuur genoemd.¹⁷ In bioponderzoek is pseudocarcinomateuze epithelialisatie gevonden en haarfollikelsterfte, door voortgaande ontsteking, littekenvorming en wondcontractie.¹⁴ De meeste zilverionen worden geabsorbeerd tijdens de ontstekings- en vroege proliferatiefase. Absorptie neemt af naarmate de wond verder heelt.⁴¹

In een matrix van verschillende soorten lichaamseigen cellen bleek in vitro de toxiciteit lager dan in een monocultuur van cellen. De laagste toxische dosis van zilver voor lichaamseigen cellen (ook in een matrix) is hetzelfde als de toxische dosis voor bacteriën. Epitheelcellen verplaatsen zich bij wondgenezing door het wondvocht, dat slechts uit enkele soorten cellen bestaat.²⁷ In dieronderzoek⁴¹ en in klinisch onderzoek²⁷ is aangetoond dat wonden in de epithelialisatiefase langzamer genezen bij behandeling met een zilverproduct. Wonden behandeld met een zilverterband genezen significant sneller dan wonden behandeld met een antibioticaverband (neomycine-oplossing).²⁷

In de matrix kunnen micro-organismen ingesloten worden en een zogenaamde biofilm vormen. Zilver kan de micro-organismen dan niet of nauwelijks bereiken en minder effectief werken.^{10,33,43} Het antibacteriële effect van zilverterbanden op planktonische bacteriën is significant aanwezig (gemeten na 72 uur), de effecten op biofilm werden in dezelfde meetperiode niet aangetoond.^{10,13}

BESCHOUWING

Antimicrobiële werking van zilver is aangetoond, zowel in laboratorium- als in klinische studies. In de praktijk zijn echter beperkingen: de vorming van een biofilm, de binding aan lichaamseigen cellen en de beperkte werking in dieper gelegen weefsel.

De grote variatie in producten met zilver is in antimicrobieel opzicht niet van belang. Vrijwel alle producten werken antimicrobieel effectief. Vanuit de algemene principes van wondgenezing is de variatie van producten wel van belang. Eisen die aan een wondproduct gesteld worden hangen af van het type wond, de conditie en de productie van exsudaat. Voor alle fases in de wondgenezing kan een keuze gemaakt worden voor een product dat een vochtige, rood granulerende wond realiseert in combinatie met een antimicrobiële werking.

Negatieve effecten bij het gebruik van zilverproducten in de wondbehandeling zijn aangetoond. Belemmeren van epithelialisatie, lokale en systemische absorptie worden in de literatuur genoemd. Uit onderzoek is

onvoldoende bekend over langetermijneffecten bij het gebruik van zilver, de optimale dosering en de optimale gebruiksduur.

Aanbevolen wordt zilverproducten alleen te gebruiken tijdens de periode van een klinisch vastgestelde wondinfectie. Gekozen wordt voor een minimaal effectieve dosering. De voorkeur gaat uit naar een product dat aansluit bij de fase en vochtigheid van de wond, zo mogelijk het product meerdere dagen op de wond laten zitten. Wanneer de wondinfectie is afgenomen en de wond tekenen van genezing vertoont, zou het zilververband vervangen moeten worden door een verband zonder zilver.

Zilverproducten kunnen, mits met beleid gebruikt, een nuttige bijdrage leveren aan het creëren van een microbieel evenwicht om het lichaam in staat te stellen tot wondgenezing over te gaan.

LITERATUUR

1. Voorburg/Heerlen: Centraal Bureau voor de Statistiek, 2005.
2. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999 Sep 2;341:738-46.
3. Wright JB, Burell RE. Wound management in an era of increasing bacterial antibiotic resistance: a role for topical silver treatment. *Am J Infection Control* 1998;26:572-77.
4. White RJ. The wound infection continuum. The silver supplement, part three: microbiology, infection, healing. *Br J Nurs* 2001.
5. Cooper R. A review of the evidence for the use of topical antimicrobial agents in wound care. *World Wide Wounds* 2004, february.
6. Cooper RA. The contribution of microbial virulence tot wound infection. The silver supplement, part three: microbiology, infection, healing. *Br J Nurs* 2001.
7. White RJ. The use of topical antimicrobials in wound bio-burden control. The silver supplement, part three: microbiology, infection, healing. *Br J Nurs* 2001.
8. Cutting KF, Harding KG. Criteria for identifying wound infection. *J Wound Care* 1994;3:198-201.
9. Sibbald RG, Browne AC, Queen D. Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care. *Ostomy Wound Manag* 2001;47:38-43.
10. Ovington LG. The truth about silver. *Ostomy Wound Manag* 2004;50(9A suppl):1S-10S.
11. Heggers JP. Assessing and controlling wound infection. *Clin Plast Surg* 2003;30:25-35.
12. White RJ, Cooper R, Kingsley A. Wound colonization and infection: the role of topical antiseptics. *Br J Nurs* 2001;10:563-78.
13. O'Meara, Cullum NA, Majid M, Sheldon TA. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg* 2001;Jan 88:4-21.
14. Hoekstra MJ. Overwegingen bij het gebruik van antimicrobiële lokaal therapeutica. *Tijdschr Verpleeghuisgeneesk* 2002;26:37-41.
15. Lansdown ABD, Sampson B, Laupattarakasem P, et al. Silver aids healing in the sterile wound: experimental studies in the laboratory rat. *Br J Dermatol* 1997;137:728-35.
16. Cutting KF. A dedicated follower of fashion? Topical medications and wounds. The silver supplement. *Br J Nurs* 2001.
17. Lansdown ABG, Williams A. How safe is silver in wound care? *J Wound Care* 2004;13:131-7.
18. Lansdown ABG. A review of the use of silver in wound care: facts and fallacies. *Br J Nurs* 2004;13:S5-S19.
19. Brian J. Moist wound healing: a concept that changed our practice. *J Wound Care* 2004 Jun;13:277-8.
20. Lansdown ABG. A guide to the properties and uses of silver dressings in wound care. *Prof Nurse* 2005;jan 20.
21. Thomas S, McCubbin P. A comparison of the antimicrobial effects of four silver-containing dressings on tree organism. *J Wound Care* 2003;12:305-8.
22. White RJ. An historical overview of the use of silver in wound management. The silver supplement. *Br J Nurs* 2001.
23. Demlin RH, Leslie deSanti MD. The rate of re-epithelialization across meshed grafts is increased with exposure to silver. *Burns* 2002;28, May:264-6.
24. Tredget EE, Shankowsky HA, Groeneveld A, Burell R. A matched-pair, randomized study evaluating the efficacy and safety of Acticoat silver-coated dressing for the treatment of burn wounds. *J Burn Care Rehabil* 1998;19(6), nov-dec: 531-7.
25. O'Neill MAA, Vine GJ, Beezer AE, Bishop AH, et al. Antimicrobial properties of silver-containing wound dressings: a microcalorimetric study. *Int J Pharmaceut* 2003;263:61-8.
26. Collins CH, Lyne PM, Grange JM, et al. Microbiological Methods. Collins and Lyne's Microbiological Methods. Woburn: Butterworth Heinemann, 1995.
27. Innes ME, Umraw N, Fish JS, Gomez M, et al. The use of silver coated dressings on donor site wounds: a prospective, controlled matched pair study. *Burns* 2001;27Sept: 621-7.
28. Schaller M, Laude J, Bodewaldt H, Hamm G, Kortling HC. Toxicity and antimicrobial activity of a hydrocolloid dressing containing silver particles in an ex vivo model of cutaneous infection. *Skin Pharmacol Physiol* 2004 Jan-Feb;17:31-6.
29. Collinge CA, Goll G, Seligson D, Easley KJ. Pin tract infections: silver vs uncoated pins. *Orthopedics* 1994 May;17:445-8.
30. Strohal R, Schelling M, Takacs M, Jurecka W, et al. Nanocrystalline silver dressings as an efficient anti-MRSA barrier: a new solution to an increasing problem. *J Hosp Infect* 2005 Jul;60:226-30.
31. Muller G, Winkler Y, Kramer A. Antibacterial activity and endotoxin-binding capacity of Actisorb Silver 220. *J Hosp Infect* 2003 Mar;53:211-4.
32. Koller J, Orsag M. Our experience with the use of cerium sulphadiazine in the treatment of extensive burns. *Acta Chir Plast* 1998;40:73-5.
33. Gear AJ, Hellewell TB, Wright HR, Mazzarese PM, et al. A new silver sulfadiazine water soluble gel. *Burns* 1997 Aug;23:387-91.
34. Chu CS, McManus AT, Mason AD, Pruitt BA Jr. Topical silver treatment after escharectomy of infected full thickness burn wounds in rats. *J Trauma* 2005 May;58:1040-6.
35. Costagliola M, Agrosi M. Second-degree burns: a comparative, multicenter, randomized trial of hyaluronic acid plus silver sulfadiazine vs. silver sulfadiazine alone. *Curr Med Res Opin* 2005 Aug;21:1235-40.
36. Schaller M, Laude J, Bodewaldt H, Ham G, et al. Toxicity and antimicrobial activity of a hydrocolloid dressing containing silver particles in an ex vivo model of cutaneous infection. *Skin Pharmacol Physiol* 2004 Jan-Feb;17:31-6.
37. Lansdown AB, Williams A, Chandler S, Benfield S. Silver absorption and antibacterial efficacy of silver dressings. *J Wound Care* 2005;14:155-60.
38. Fong J, Wood F, Fowler B. A silver coated dressing reduces the incidence of early burn wound cellulitis and associated costs of inpatient treatment: comparative patient care audits. *Burns* 2005 Aug;31:562-7.
39. Parsons D, Philip GB, Myles M, Jones S. Silver antimicrobial dressing in wound management: a comparison of antibacterial, physical and chemical characteristics. *Wounds* 2005;17:222-32.
40. Mertz PM. Cutaneous biofilms: friend or not. *Wounds* 2003;15:129-32.
41. Dollery C. Silver sulphadiazine. Therapeutic Drugs. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991.
42. Coombs CJ, Wan AT, Masterton JP, Conyers RA, et al. Do burn patients have a silverlining? *Burns* 1992;28:179-84.
43. Wright, JB, Lam K, Hansen D, Burell RE. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. *Am J Infect Control* 1999 Aug;27:344-50.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Incontinentia pigmenti

P.K. Dikrama, P. Berretty, G. van Lijnschoten, R.L.H. Janssen

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 7-dagen oud meisje werd door de kinderarts verwezen in verband met progressieve, blaarvormende huidafwijkingen sinds de 6^{de} levensdag. Het kindje presenteerde zich aanvankelijk op de 3^{de} levensdag met convulsies (deels partieel, deels gegeneraliseerd).

Zij is het eerste kind van gezonde, niet-consanguine ouders. Haar moeder is 33 jaar; G1 P1 A0.

Dermatologisch onderzoek

Op romp, behaarde hoofd en ledematen werden bullae, pustels en crustae op een erythemateuze ondergrond gezien. De huidafwijkingen verliepen volgens de lijnen van Blaschko.

Histologisch onderzoek

Bij aanvullend histologisch onderzoek op de leeftijd van 2 weken, werd een orthokeratotisch verhoorde epidermis gezien. In de epidermis zijn meerdere in grootte variërende vesikels, waarin talrijke eosinofiele granulocyten zichtbaar. Rond de vesikels is er gering intercellulair oedeem met een infiltraat rijk aan eosinofielen. In de dermis bestaat een diffuus matig dens infiltraat met eosinofielen. Er zijn tevens enkele lymfocyten aanwezig.

Concluderend betreft het hier een huidbiopt met een spongiotische dermatitis rijk aan eosinofiele granulocyten, passend bij het eerste stadium van incontinentia pigmenti (IP).

Aanvullend onderzoek

Bij algemeen pediatrisch onderzoek zijn er geen bijzondere bevindingen.

De oogarts constateert een strabismus divergens van het rechteroog. De retinavaten rechts zijn tevens iets verwijd en gekronkeld. Het perifere retinanetwerk is overigens goed doorbloed.

Samenvatting

Een 7-dagen oud meisje presenteerde zich met progressieve blaarvormende huidafwijkingen verlopend volgens de lijnen van Blaschko. Histologisch onderzoek toonde een spongiotische dermatitis rijk aan eosinofiele granulocyten, passend bij incontinentia pigmenti (IP). IP is een zeldzame X-gebonden genodermatose en wordt veroorzaakt door een mutatie in het *NEMO*-gen. Het is een multisystemische ectodermale aandoening met dermatologische, tand-, oog- en neurologische afwijkingen.

Summary

A 7-day-old girl presented with a progressive blistering disorder, following the lines of Blaschko. Histological examination showed a spongiotic dermatitis with eosinophils, characteristic for incontinentia pigmenti (IP). IP is a rare x-linked genodermatosis, which is caused by a mutation of the *NEMO*-gene. It is a multi-system ectodermal disorder with dermatological, dental, ocular, and neurological abnormalities.

Neurologisch is er sprake van een piramidaal syndroom met lage spiertonus, afwijkend bewegingspatroon en hyperreflexie.

Aanvullend beeldvormend onderzoek toonde een normale echo van het cerebrum. Bij MRI-scanning van de hersenen zijn links pariëtaal en frontaal in de witte stof enkele grijze stoffeilandjes te zien, passend bij een heterotopie. Normaliter zijn er geen cellichamen van neuronen (grijze stof) aanwezig in de witte stof (bevat uitlopers van zenuwcellen met myelineschede). Dit beeld kan



Figuur 1. Bullae, pustels en crustae op een erythemateuze ondergrond, verlopend volgens de lijnen van Blaschko.

P.K. Dikrama (arts-assistent dermatologie), P. Berretty (dermatoloog), G. van Lijnschoten (patholoog), R.L.H. Janssen (arts-assistent kindergeneeskunde)

Correspondentie-adres:

Petra Dikrama, Catharina-ziekenhuis, Michelangelolaan 2, Postbus 1350, 5602 ZA Eindhoven, Tel.: 040-2399111, Fax: 040-2455035, E-mail: petra.dikrama@catharina-ziekenhuis.nl.

soms wijzen op een migratiestoornis, echter in dit geval kan dit nog passen bij de leeftijd. Het EEG is normaal, er zijn geen ritmische ontladingen of andere epileptische verschijnselen. DNA-diagnostiek van zowel kind als moeder is ingezet.

Beloop

Met behulp van DNA-diagnostiek is de klinische diagnose IP bevestigd. Daarbij is het zg. *NEMO*-gen op het X-chromosoom vastgesteld. Tevens is gebleken dat moeder geen draagster is en het hier om een nieuwe mutatie gaat. Het herhalingsrisico is derhalve nihil.

De huidafwijkingen werden behandeld met 20% zinkoxide in cremor lanette I FNA en fucidinecreme z.n. Binnen enkele maanden verdwenen de bullae, pustels en crustae spontaan met achterlating van verruceuze papels en grijsbruine pigmentaties, grotendeels volgens de lijnen van Blascko gerangschikt. Eenmalig heeft zij klachten van de bovenste luchtwegen gehad, waarbij de huidefflorescenties opnieuw opleefden. Bij poliklinische vervolgcontroles via de kinderarts is er sprake van een normale ontwikkeling van Meije, welke niet of nauwelijks verschilt van haar leeftijdgenoten.

Conclusie

Op grond van het klinisch beeld en het histopathologisch onderzoek werd de diagnose IP vastgesteld.

BESPREKING

IP is een zeldzame genodermatose, die voor het eerst in 1906 door Garrod beschreven werd.¹ De naam IP verwijst naar het verlies van melanine uit de epidermis. Dit is te verklaren doordat keratinocyten en melanocyten in de epidermis worden gefagocyteerd door uit de dermis afkomstige macrofagen. Deze met melanosoomcomplexen beladen macrofagen keren vervolgens weer terug naar de dermis.²

IP is een X-gebonden dominante aandoening met

veelal letaliteit voor de mannelijke vrucht. De prevalentie wordt geschat op 1 op de 50.000 pasgeborenen. Van de patiënten is 98% vrouwelijk, waarvan 40% een de novo-mutatie heeft.³

IP wordt veroorzaakt door een mutatie in het *NEMO*-gen, dat codeert voor het 'nuclear factor-kappa-B (NF- κ B)-essential modulator-eiwit'. Dit eiwit reguleert de transcriptie van onder andere apoptose-remmende genen en is essentieel in de bescherming tegen tumor-necrosisfactor-geïnduceerde apoptose.

De huidafwijkingen bij IP doen zich voor in vier stadia, die niet altijd doorlopen worden en elkaar tevens kunnen overlappen. Het eerste stadium wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat huidcellen zonder *NEMO*-genmutatie cytokinen en chemokinen tot expressie brengen (normale productie), die leiden tot apoptose van de aangrenzende, voor apoptose gevoelige huidcellen met een *NEMO*-genmutatie. Klinisch is sprake van vesicobulleuze huidafwijkingen op een veelal erythemateuze ondergrond, verlopend volgens de lijnen van Blascko.³ Dit stadium kan zich neonataal tot aan de vierde levensmaand voordoen. De bullae kunnen soms in de kindertijd tijdens koorts wederom verschijnen, doch in minder ernstige vorm.

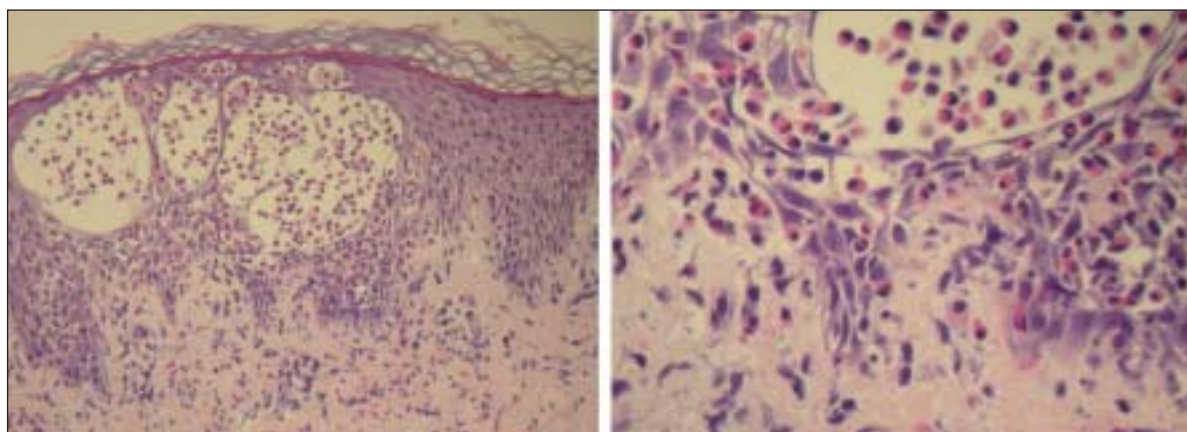
Tijdens de initiële inflammatoire fase ziet men in de epidermis een infiltraat met eosinofielen alsmede in het bloed een leukocytose met verhoogd aantal eosinofielen.⁶

Wanneer het aantal huidcellen met een *NEMO*-genmutatie is afgenomen ten gevolge van apoptose, volgt het tweede stadium met hyperproliferatie van de cellen zonder mutatie.

Het derde stadium wordt gekenmerkt door postinflammatoire, grijsbruine hyperpigmentatie

Ten slotte blijven er littekenachtige gehypopigmenteerde afwijkingen achter met verlies van haar en zweetklieren.^{3,6}

Alle patiënten met IP hebben (meestal binnen 2 weken) huidafwijkingen. Bij 30-50% zijn er tevens neurologische



Vergroting 100X

Vergroting 400X

Figuur 2. Hematoxyline-eosine-kleuring. Huidbiopt met spongiotische dermatitis rijk aan eosinofiel granulocyten, passend bij incontinentia pigmenti.

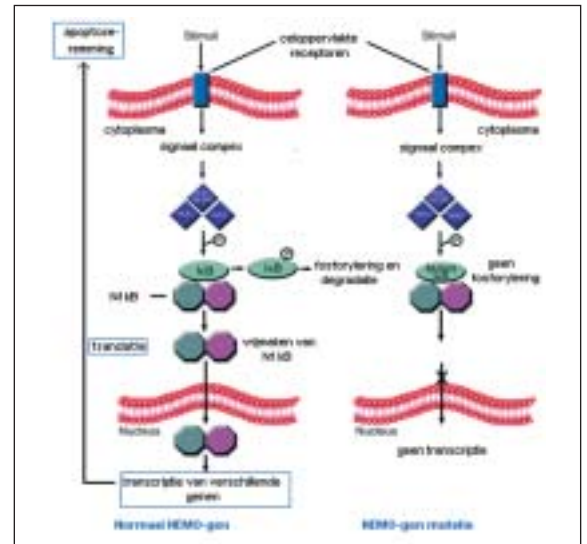


Figuur 3. Gehyperpigmenteerde maculae en enkele erythematuze hyperkeratotische papels.

afwijkingen, bij 35% oogafwijkingen, en bij 70% tand- en kaakafwijkingen.³ De neurologische afwijkingen bestaan uit psychomotore retardatie, spastische parese, convulsies, epilepsie, ataxie en microcephalie.^{1,3} Bij de oogafwijkingen gaat het in het bijzonder om retinapigmentafwijkingen, perifere retinaafwijkingen met gebieden van nonperfusie en neovascularisatie. Strabisme komt bij eenderde van de patiënten voor.^{1,3,6}

Aangezien het pathologische substraat van zowel de oog- als de neurologische afwijkingen zich voornamelijk op vaatniveau afspeelt, is het mogelijk dat NF- κ B een rol speelt bij het behouden van een normale bloedvatarchitectuur.¹

De mate waarin een patiënt verschijnselen van IP heeft is afhankelijk van het X-inactivatiepatroon. Een vrouw heeft 2 X-chromosomen. In haar lichaamcellen is slechts een X-chromosoom actief, het andere wordt geïnactiveerd (lyonisatie). Het patroon van X-inactivatie is willekeurig en verschilt per vrouw. Meestal is bij vrouwen een mengpatroon van X-inactivatie aanwezig, hierdoor is het klinische beeld variabel.³ Mannen waarbij de *NEMO*-genmutatie niet in alle X-chromosomen aanwezig is, zijn wel levensvatbaar. Er zijn bijvoorbeeld mannen beschreven met het Klinefelter-syndroom (XXY) en IP.¹



Figuur 4. Het *NEMO*-eiwit is een transcriptiefactor en speelt een rol in de 'nuclear factor-kappa-B (NF- κ B)'-signaaltransductie. Een scala van stimuli, waaronder cytokinen, mitogenen, virale en bacteriële producten, kan NF- κ B activeren. Dit vindt voornamelijk plaats door I κ B kinase(IKK)-afhankelijke inhibitor- κ B(I κ B)-fosforylering en -degradatie. Hierdoor wordt NF- κ B vrijgemaakt, waarna het vervolgens de celkern in kan migreren en de transcriptie van verschillende genen (waaronder apoptose-remmende genen) kan activeren.^{3,4}

De prognose van patiënten met IP wordt voornamelijk bepaald door de ernst van de neurologische afwijkingen. De ernst van de neurologische afwijkingen is niet gerelateerd aan de ernst van de huidafwijkingen. T.a.v. de huidafwijkingen kan er een expectatief beleid gevoerd worden dat gericht is op het voorkomen dan wel bestrijden van secundaire infectie.⁶

LITERATUUR

1. Chang CH. Incontinentia pigmenti. <http://www.emedicine.com> 2005.
2. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. *Lever's pathology of the skin*. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997:144-5.
3. Oranje AP, Wagner A, van der Hout AH, Simonsz HJ. Van gen naar ziekte; incontinentia pigmenti en het *NEMO*-gen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1682-5.
4. Fei Chen N, Castranova V, Shi X. New Insights into the Role of Nuclear Factor- κ B in Cell Growth Regulation. *Am J Pathol* 2001;159:387-97.
5. Jordan S, Orange Raif S. Finding *NEMO*: genetic disorders of NF- κ B-activation. *J Clin Invest* 2003;112:983-5.
6. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *Med Gen* 1993;30:53-9.

Necrobiotisch xanthogranuloom

R.I. Siphanto¹, R.E. Broers², F.A.P. Claessen²,
E.H. Jaspars³, T.J. Stoof¹

Het necrobiotisch xanthogranuloom is een zeldzame, progressief histiocyttaire aandoening met onbekende etiologie. De huidafwijkingen worden gekenmerkt door geïndureerde, niet-pijnlijke papels, noduli of plaques met een 'xanthomateuze' kleurschakering en komen veelal in het gelaat voor, in het bijzonder rond de ogen. Tevens is deze aandoening sterk geassocieerd met paraproteïnemie.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 48-jarige vrouw werd door ons gezien wegens een progressieve zwelling in de periorbitale regio beiderzijds. De klachten bestaan reeds 3 jaar en vormen een belemmering bij het openen van de ogen. De huidafwijkingen zijn niet pijnlijk. De voorgeschiedenis vermeldt endometriose, 'irritable bowel syndrome', fenomeen van Raynaud, hyperhomocysteinemie en sinds 2004 een monoklonale IgG-kappa gammopathie (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) zonder de criteria voor de ziekte van Kahler.

Dermatologisch onderzoek

Op de boven- en onderoogleden worden gele plaques gezien met in de laterale canthi vast-elastische, livide noduli met telangiectasieën. Bij palpatie voelt het gehele gebied geïndureerd aan (figuur 1).

Histologisch onderzoek

Een huidbiopt toont in de dermis en subcutis gebieden van necrobiose met cholesterolpleten en een dicht gemengdcellig infiltraat met een uitgesproken histiocyttaire component, deels schuimcellig, en met veel reuscelvorming (figuur 2); verder lymfocyten, plasmacellen en enkele granulocyten. De plasmacelpopulatie is polyclonaal.

Laboratoriumonderzoek

BSE 78 mm/uur, CRP 17 mg/l, Hb 8,1 mmol/l, serum totaal eiwit 79 g/l, albumine 33 g/l, cholesterol 4,5

Samenvatting

Een patiënte van 48 jaar wordt beschreven met een necrobiotisch xanthogranuloom en paraproteïnemie. Er is een sterke associatie tussen het necrobiotisch xanthogranuloom en paraproteïnemie. De patiënte wordt momenteel succesvol behandeld met een hoge dosering prednisolon. Chirurgische behandeling dient zolang mogelijk vermeden te worden wegens een grote kans op recidivering. Patiënten moeten ook regelmatig medisch worden gecontroleerd vanwege de mogelijkheid van het ontwikkelen van een multipel myeloom (m. Kahler).

Summary

A 48-year-old female with necrobiotic xanthogranuloma and paraproteinaemia is described. Necrobiotic xanthogranuloma is strongly associated with paraproteinaemia. At the moment she is successfully treated with high doses of prednisolone. Surgical treatment should be delayed as long as possible, because of the high recurrence rate. Patients should undergo medical follow-up, as they may develop multiple myeloma (m. Kahler) over time.

mmol/l, HDL 0,97 mmol/l, LDL 2,8 mmol/l, triglyceriden 1,7 mmol/l, glucose 4,8 mmol/l, IgG-kappa paraproteïne 15,5 g/l.

Beeldvormend onderzoek

Röntgenologisch laat het skelet geen osteolytische haarden zien. Op de CT-scan van thorax en abdomen worden aan de interne organen geen afwijkingen gezien. Het beenmergbiopt laat onvoldoende aanwijzingen zien voor m. Kahler. Van een MRI-scan wordt door patiënte afgezien in verband met claustrofobie.

Diagnose

Necrobiotisch xanthogranuloom.



Figuur 1. Patiënte met een necrobiotisch xanthogranuloom in de periorbitale regio.

¹ Afdeling Dermatologie, VUmc, Amsterdam

² Afdeling Inwendige geneeskunde, VUmc, Amsterdam

³ Afdeling Pathologie, VUmc, Amsterdam

Correspondentie-adres:

R.I. Siphanto, Afd. Dermatologie, VU medisch centrum, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, E-mail: r.siphanto@vumc.nl.

Behandeling en beloop

De behandeling werd gestart met een dagelijkse dosis van 60 mg prednisolon die later geleidelijk wordt verminderd. Na enige weken is de zwelling rond de ogen afgenomen en zijn de vaste noduli verdwenen. De patiënte wordt regelmatig door internist en dermatoloog poliklinisch gecontroleerd.

BESPREKING

De huidafwijkingen passend bij necrobiotisch xanthogranuloom betreffen veelal multipale geïndureerde gele papels en plaques, soms met atrofie, telangiectasieën, ulceratie of verlittekening. Meestal is het gelaat aangedaan, in het bijzonder de periorbitale regio, alhoewel het ook op de romp en extremiteiten kan voorkomen. De aandoening komt bij mannen even frequent voor als bij vrouwen.

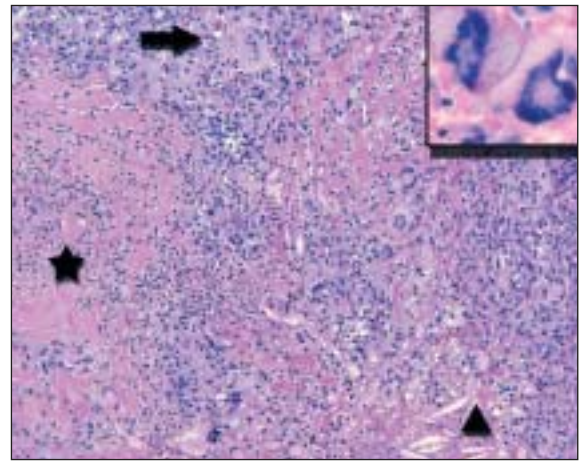
De (huid)afwijkingen ontstaan meestal in het zesde decennium. Ongeveer 50% van de patiënten hebben afwijkingen aan de ogen (keratitis, scleritis, conjunctivale laesies en orbitale gezwellen). Het necrobiotisch xanthogranuloom kan zich ook in de lever, darmen, hart, longen, nieren, skeletspieren en centraal zenuwstelsel manifesteren.¹

Het typische histologische beeld wordt gekenmerkt door een normale epidermis; mid-dermaal worden granulomen gezien met palissaderende histiocyten, schuimcellen, plasmacellen, reuscellen, cholesterolpleten en necrobiotische gebieden (figuur 2).

In circa 80% van de gevallen gaat het necrobiotisch xanthogranuloom gepaard met een monoklonale IgG-gammapathie (MGUS) zonder de criteria voor m. Kahler. Het kan echter ook samen gevonden worden met maligne aandoeningen zoals m. Kahler, m. Hodgkin en chronische lymfatische leukemie. Of er een directe relatie bestaat tussen het necrobiotisch xanthogranuloom en lymfoproliferatieve afwijkingen is vooralsnog niet geheel duidelijk.²

In het begin kan differentiaaldiagnostisch gedacht worden aan xanthelasmata. Naarmate de laesies groter worden en geïndureerd raken, wordt deze diagnose steeds onwaarschijnlijker. Sarcoïdose lijkt in sommige gevallen op een necrobiotisch xanthogranuloom, maar bij sarcoïdose wordt histologisch geen necrobiose gezien. Granuloma annulare of necrobiosis lipoidica kan op histologische gronden overwogen worden, maar klinisch is er een duidelijk verschil in presentatie. Voorts kan gedacht worden aan een juveniel xanthogranuloom en xanthoma disseminatum.

De pathogenese is niet bekend. Een van de hypothesen is dat paraproteïnen complexen vormen met lipiden, die afgezet worden in de huid met een vreemdlichaamreuscelreactie tot gevolg. Een andere hypothese die geopend is, is dat het paraproteïne bepaalde eigenschappen van een lipoproteïne heeft, waardoor het kan binden aan



Figuur 2. Histologisch wordt bij een necrobiotisch xanthogranuloom het beeld gezien van een histiocytair infiltraat met schuimcellen (pijl), cholesterolpleten (driehoek), gebieden van necrobiose (ster) en reuscellen. Als inzet zijn histiocytair reuscellen met schuimig cytoplasma zichtbaar.

de lipoproteïne-receptoren in histiocyten. Hierdoor zou granuloomvorming worden geïnduceerd.³

Het klinisch beloop van het necrobiotisch xanthogranuloom is meestal langzaam progressief, in sommige gevallen leidend tot ulceratie en lokale weefseldestructie. Er zijn verschillende behandelingsstrategieën voor het necrobiotisch xanthogranuloom beschreven. Deze betreffen met name lokale of systemische corticosteroiden, eventueel aangevuld met chlorambucil, melfalan, azathioprine of methotrexaat. Daarnaast worden gevallen beschreven waar plasmaferese, interferon-alfa-2b, radiotherapie en chirurgie is toegepast.^{4,5}

Chirurgie dient zo lang mogelijk vermeden te worden, aangezien er een sterke neiging tot recidivering bestaat. Voorts is het raadzaam patiënten met een necrobiotisch xanthogranuloom langdurig periodiek te controleren, vanwege de kans op het ontwikkelen van een hematologische maligniteit.⁶

LITERATUUR

1. Wee SA, Shupack JL. Necrobiotic xanthogranuloma. *Dermatology Online Journal* 2005;11:24.
2. Oumeish OY, Oumeish I, Tarawneh M, et al. Necrobiotic xanthogranuloma associated with paraproteinaemia and non-Hodgkin's lymphoma developing into chronic lymphocytic leukemia: the first case reported in the literature and review of the literature. *Int J Dermatol* 2006;45:306-10.
3. Flann S, Wain EM, Halpern S, et al. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinaemia. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:248-251.
4. Meyer S, Szeimies RM, Landthaler M, et al. Cyclophosphamide-dexamethasone pulsed therapy for treatment of recalcitrant necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinaemia and ocular involvement. *Br J Dermatol* 2005;153:443-445.
5. Ziemer M, Wedding U, Sander CS, et al. Necrobiotic xanthogranuloma-rapid progression under treatment with melfalan. *Eur J Dermatol* 2005;15:363-365.
6. Ugurlu S, Barley GB, Gibson LE. Necrobiotic xanthogranuloma: long-term outcome of ocular and systemic involvement. *Am J Ophthalmol* 2000;129: 651-657.

RICHTLIJNEN

De kwaliteit van dermatologische CBO-richtlijnen beoordeeld met het AGREE-instrument

C.W.P.M. Hukkelhoven¹, J.S. Burgers², J.J.E. van Everdingen³, H.A.M. Neumann⁴

INLEIDING

Nederland kent een vrij lange traditie op het gebied van klinische richtlijnontwikkeling. Begin jaren tachtig van de vorige eeuw startte het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, destijds Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, met het ontwikkelen van landelijke richtlijnen voor medisch specialisten.¹ De dermatologen zijn hier vanaf de beginperiode actief bij betrokken geweest. In 1984 verscheen de eerste richtlijn over melanoom, die later nog drie maal is herzien (1990, 1995, 2004). Andere dermatologische onderwerpen waarvoor al eerder richtlijnen zijn ontwikkeld, zijn decubitus (1985/1986, 1992, 2002), diabetische voet (1985, 1991) en atopisch syndroom (1987).

In 2000 startte het EBRO-richtlijnprogramma, gefinancierd door de Orde van Medisch Specialisten, vanuit een subsidie van het meerjarenprogramma van het Ministerie voor Volksgezondheid en Welzijn.² EBRO staat voor evidence-based richtlijnontwikkeling, waarbij de nadruk wordt gelegd op systematisch literatuuronderzoeken explicitering van het wetenschappelijke bewijs. Deze methode is de laatste jaren de standaard voor richtlijnontwikkeling.³ Binnen het EBRO-programma is de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) bijzonder actief geweest: in vier jaar tijd werden acht dermatologische richtlijnen ontwikkeld (tabel 1).

De methode van evidence-based richtlijnontwikkeling komt tegemoet aan de hedendaagse kwaliteitseisen voor richtlijnen. Deze zijn vastgelegd in het interna-

tionaal gevalideerde AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) Instrument.⁴ Naast methodologische criteria zijn er ook items opgenomen die betrekking hebben op het draagvlak, betrokkenheid van patiënten, presentatie en helderheid, toepasbaarheid en onafhankelijkheid. Het instrument is bekrachtigd door de WHO en wordt formeel aanbevolen door de Raad van Europa.⁵ De Nederlandse vertaling van dit instrument is sinds najaar 2001 beschikbaar (en te downloaden vanaf www.wokresearch.nl of www.cbo.nl).

Het doel van dit onderzoek is om na te gaan in hoeverre de acht genoemde dermatologische richtlijnen voldoen aan de kwaliteitscriteria van het AGREE-instrument.

METHODE

AGREE-instrument. Het instrument bestaat uit 23 items, verdeeld over zes domeinen (Tabel 2). Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen. De items worden gescoord op een vierpunts Likert-schaal, lopende van 'zeer eens' naar 'zeer oneens'. Het instrument bevat instructies voor het gebruik en aanvullende informatie bij elk item. Aan het eind van het instrument is een vraag over het algemene oordeel over de richtlijn opgenomen. Meer details over de ontwikkeling en validatie van het instrument zijn elders gepubliceerd.⁴

Beoordeling richtlijnen. Voor een betrouwbaar oordeel zijn ten minste twee onafhankelijke beoordelaars vereist.⁶ De beoordelaars (JB en CH) waren niet betrokken bij de ontwikkeling van de geselecteerde richtlijnen. De richtlijnen werden eerst onafhankelijk beoordeeld, waarna de scores op de individuele items werden vergeleken en bediscussieerd. De uiteindelijke score kwam tot stand op basis van consensus.

Analyse. De overeenstemming tussen de oordelen van JB en CH (vóór overleg) werd berekend door de scores te dichotomiseren in 'eens' ('zeer eens' of 'eens') en 'oneens' ('zeer oneens' of 'oneens'). De domeinscores (maximaal 100%, minimaal 0%) werden berekend volgens de instructies in het AGREE-instrument.

¹ Dr.ir. C.W.P.M. Hukkelhoven, epidemioloog, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO,

² Dr. J.S. Burgers, huisarts, programmaleider Professionele Kwaliteit, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO,

³ Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog, secretaris Medisch Wetenschappelijke Raad, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

⁴ Prof.dr. H.A.M. Neumann, dermatoloog, Erasmus Universiteit Rotterdam

Correspondentie-adres: Dr. J.S. Burgers, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Postbus 20064, 3502 LB Utrecht, E-mail: j.burgers@cbo.nl.

Financiële ondersteuning:

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Per item werd een maximumscore over de richtlijnen heen toegekend. Daarnaast werd per richtlijn berekend hoeveel items voldeden aan de criteria 'eens' of 'zeer eens'.

RESULTATEN

Algemeen

De AGREE-scores van de acht richtlijnen staan vermeld in tabel 2.

De richtlijnen 'Diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum' en 'Melanoom van de huid' hadden de hoogste kwaliteitsscores (18 van de 23 items hadden score 'eens' of 'zeer eens'). De richtlijn 'Lyme-borreliose' had de laagste score (14 items met score 'eens' of 'zeer eens').

Wat betreft de domeinen scoorden de richtlijnen goed op 'methodologie' en 'helderheid en presentatie', met een gemiddelde score van respectievelijk 77% en 73%. De domeinen 'toepassing' en 'onafhankelijkheid van de opstellers' scoorden het laagst met een gemiddelde van 44%, respectievelijk 38%.

Voor 19 items was de maximumscore van alle acht richtlijnen gelijk aan 'zeer eens', voor vier items was dit 'eens' (tabel 2).

Overeenstemming

Het gemiddelde overeenstemmingspercentage van de individuele itemscores, voordat overleg had plaatsgevonden, bedroeg 79,3%. De overeenstemming was 100% bij de items 5 (nagaan patiëntenperspectief), 7 (testen richtlijn onder gebruikers), 12 (verband aanbevelingen en wetenschappelijk bewijs) en 16 (duidelijkheid vermelding beleidsopties). Bij item 18 (ondersteuning richtlijn via hulpmiddelen) en item 19 (organisatorische belemmeringen) was de overeenstemming het laagst (50%). Uitgaande van de vierpuntsschaal met een maximaal puntenverschil van 3 ('zeer eens' minus 'zeer oneens' = 4-1), bleek dat in 10,3% (19/184) van de oordelen het verschil 2 punten en in 0% het verschil 3 punten was. De sterkste verschillen werden veroorzaakt doordat één van de beoordelaars bepaalde relevante passages over het hoofd had gezien. Na overleg kon in alle gevallen consensus over de score worden bereikt.

Onderwerp en doel

In alle richtlijnen wordt het doel van de richtlijn omschreven. Toch is het doel in een aantal gevallen vrij algemeen geformuleerd, bijvoorbeeld "de richtlijn vormt een leidraad voor de dagelijkse praktijk van de preventie, diagnostiek en behandeling van de betreffende aandoening". Ook is de patiëntenpopulatie niet altijd duidelijk omschreven. Zo is het bij de richtlijn 'Lyme-borreliose' onduidelijk of de richtlijn betrekking heeft op alle mensen met een recente tekenbeet, op patiënten met (soms vage) verschijnselen die kunnen wijzen op Lyme-borreliose of op beide. De uitgangsvragen zijn meestal niet specifiek vermeld of duidelijk herkenbaar

Samenvatting

Doel. Nagaan in hoeverre recente landelijke richtlijnen op het gebied van de dermatologie voldoen aan internationaal geaccepteerde kwaliteitscriteria. **Methode.** Van alle acht dermatologische richtlijnen die tussen 2002 en 2005 zijn gepubliceerd, is de methodologische kwaliteit door twee onderzoekers beoordeeld met het AGREE-instrument, bestaande uit 23 items, verdeeld over zes domeinen: a) onderwerp en doel; b) betrokkenheid van belanghebbenden; c) methodologie; d) helderheid en presentatie; e) toepassing; en f) onafhankelijkheid van de opstellers. **Resultaten.** De kwaliteit van recente dermatologische richtlijnen is gemiddeld redelijk tot goed te noemen. De richtlijnen scoorden goed op de domeinen 'methodologie' en 'helderheid en presentatie', maar minder op het domein 'toepassing'. De richtlijnen 'Diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum' en 'Melanoom van de huid' hadden de hoogste kwaliteitsscores. **Conclusie.** De dermatologische richtlijnen voldoen in grote lijnen aan de internationale kwaliteitscriteria, maar kunnen op onderdelen worden verbeterd. Vooral het draagvlak door meer disciplines bij de richtlijnontwikkeling te betrekken, de toepasbaarheid en de te verwachten problemen bij de implementatie verdienen meer aandacht.

Summary

Aim. To determine to what extent recent Dutch guidelines on dermatology meet internationally accepted quality criteria. **Method.** Eight guidelines on dermatology, published between 2002 and 2005, were assessed with the AGREE Instrument, which consists of 23 items, grouped into six domains: a) scope and purpose; b) stakeholder involvement; c) methodology; d) clarity and presentation; e) applicability; and f) editorial independence. **Results.** The quality of recent Dutch guidelines on dermatology is acceptable to good on the average. The quality scores were high on the domains 'methodology' and 'clarity and presentation', but quite low on the domain 'applicability'. The guidelines on venous ulcer and melanoma had the highest scores. **Conclusion.** The Dutch guidelines on dermatology meet the international quality criteria in general, but certain aspects could be improved. In particular, the involvement of more disciplines, the applicability, and the barriers for implementation should get more attention.

**richtlijnen - dermatologie - kwaliteit van
zorg - methodologie**

**clinical guidelines - dermatology - quality of
care - methodology**

in de richtlijn. Een uitzondering hierop is de richtlijn 'Decubitus' waarin de uitgangsvragen aan het begin van elke paragraaf worden benoemd.

Betrokkenheid van belanghebbenden

De geselecteerde dermatologische richtlijnen omvatten vier mono- en vier multidisciplinaire richtlijnen. De werkgroep van de multidisciplinaire richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum' bestond voor ongeveer de helft uit dermatologen, bij de overige drie multidisciplinaire richtlijnen maakten dermatologen een kleiner onderdeel van de werkgroep uit.

Het perspectief en de voorkeuren van patiënten werden in vier richtlijnen systematisch nagegaan. Bij de richtlijn 'Psoriasis' werd een enquête onder patiënten gehouden, bij de richtlijnen 'Melanoom' en 'Lyme-borreliose' namen twee representanten van de betreffende patiëntenvereniging zitting in de werkgroep en bij de richtlijn 'Vitiligo' werd de mening van de patiëntenvereniging opgenomen in een aparte bijlage. Twee richtlijnen ('Basaalcelcarcinoom' en 'Psoriasis') werden getest onder de beoogde gebruikers door een aantal dermatologen te verzoeken de conceptrichtlijn gedurende enkele maanden te volgen en te beoordelen op validiteit, haalbaarheid, leesbaarheid en praktijkgerichtheid. Het resultaat van de test is verwerkt in de definitieve richtlijnen.

Methodologie

Alle richtlijnen beschreven dat er systematische zoekacties waren verricht, waarbij meerdere databases (zoals Cochrane, Medline, EMbase) zijn geraadpleegd. Bij vijf van de acht richtlijnen (tabel 2) werden de zoekacties geëxpliciteerd en werden de in- en exclusiecriteria voor de selectie van literatuur vermeld.

De gebruikte methoden voor het opstellen van aanbevelingen werden redelijk duidelijk omschreven behalve voor de twee minst recente richtlijnen. Een expliciet verband tussen de aanbevelingen en het onderliggende bewijsmateriaal was in alle richtlijnen aanwezig. Het wetenschappelijke bewijs werd in afzonderlijke paragrafen voor elke aanbeveling omschreven, inclusief niveau van bewijs en 'overige overwegingen'. Desondanks was de onderbouwing van de aanbevelingen soms minder duidelijk en expliciet dan de lay-out suggereerde. Alle richtlijnen bleken een externe reviewronde te hebben ondergaan, behalve de richtlijn 'Psoriasis' die alleen in de praktijk werd getest. De gevolgde procedure is echter niet altijd duidelijk beschreven. Zo werd in een aantal richtlijnen niet vermeld op welke manier de tekst is voorgelegd aan de experts en op welke wijze eventueel commentaar werd verwerkt. Ook werd een procedure voor herziening van de richtlijn niet in alle richtlijnen beschreven.

Helderheid en presentatie

In het algemeen waren de aanbevelingen in de richtlijnen redelijk specifiek geformuleerd. Toch kan de specificiteit van sommige aanbevelingen worden verbeterd. In alle richtlijnen werden de verschillende beleidsopties redelijk tot goed weergegeven. Ook waren in alle richtlijnen, behalve de richtlijn 'Psoriasis', de aanbevelingen goed te herkennen doordat ze in aparte kaders zijn geplaatst,

Tabel 1. Geselecteerde CBO-richtlijnen op het gebied van de dermatologie.

	Publicatiedatum
Decubitus (tweede herziening)	2002
Behandeling van patiënten met basaalcelcarcinoom	2003
Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis	2003
Laserbehandeling en flitslamptherapie	2004
Lyme-borreliose	2004
Diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum	2005
Melanoom van de huid	2005
Vitiligo	2005

De integrale tekst van deze richtlijnen kan worden gedownload via www.cbo.nl.

hoewel geen kernaanbevelingen werden onderscheiden. De toepassing van de richtlijnen werd ondersteund door geplastificeerde samenvattingskaartjes.

Toepassing

De mogelijke organisatorische belemmeringen bij het toepassen van de aanbevelingen werden met name in de vier meest recente richtlijnen niet expliciet besproken. In de richtlijnen 'Decubitus' en 'Psoriasis' werd uitgebreid aandacht besteed aan de kosten en de kosteneffectiviteit van de aanbevolen interventies, terwijl daar in andere richtlijnen niet of nauwelijks iets over werd gezegd. De richtlijnen waren niet voorzien van toetsingscriteria om na te gaan of de richtlijn wordt gevolgd, met uitzondering van de richtlijn 'Decubitus' die een bijlage met indicatoren bevatte om de zorg te sturen.

Onafhankelijkheid van de opstellers.

Alleen de richtlijnen 'Diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum' en 'Melanoom van de huid' gaven informatie over de vastlegging van conflicterende belangen van de leden van de werkgroep. De overige richtlijnen bevatten te weinig (of geen) gegevens om de onafhankelijkheid goed te kunnen beoordelen.

BESCHOUWING

Kwaliteit van de dermatologische richtlijnen

De richtlijnen op het gebied van de dermatologie voldoen in grote lijnen aan de internationale eisen. De richtlijnen zijn ontwikkeld op basis van systematisch literatuuronderzoek en de aanbevelingen zijn geformuleerd met expliciete afwegingen van de voor- en nadelen van de beschikbare beleidsopties. Toch kunnen de richtlijnen in sommige opzichten worden verbeterd, vooral met oog op de toepassing, het draagvlak en de implementatie.

De scores van de onderzochte richtlijnen onderscheiden zich in positieve zin van de scores van de richtlijnen

Tabel 2. **Gemiddelde domein- en itemscores van de 7 CBO-richtlijnen op het gebied van de dermatologie, gemeten met het AGREE-instrument.**

	Decu- bitus	BCC	Pso- riasis	Laser / flits	Lyme	Ulcus cruris	Mela- noom	Viti- ligo	Max. score
<i>I. Onderwerp en doel</i>	78%	44%	78%	44%	44%	44%	44%	100%	
1. Het doel van de richtlijn is specifiek beschreven.	3	3	4	3	3	3	3	4	4
2. De klinische vraag/vragen die in de richtlijn aan de orde komt/komen, is/zijn specifiek beschreven	4	1	3	2	2	2	2	4	4
3. De patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is, is specifiek beschreven.	3	3	3	2	2	2	2	4	4
<i>II. Betrokkenheid belanghebbenden</i>	42%	58%	67%	42%	75%	33%	33%	42%	
4. De leden van de werkgroep die de richtlijn heeft ontwikkeld komen uit alle relevante beroepsgroepen.	4	3	2	3	4	3	3	2	4
5. Het perspectief en de voorkeuren van patiënten zijn nagegaan.	1	2	4	2	4	1	1	3	4
6. De beoogde gebruikers van de richtlijn zijn duidelijk benoemd.	3	3	3	3	4	3	3	3	4
7. De richtlijn is getest onder de beoogde gebruikers.	1	3	3	1	1	1	1	1	3
<i>III. Methodologie</i>	67%	71%	71%	81%	67%	86%	86%	86%	
8. Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal.	3	4	4	4	3	4	4	4	4
9. De criteria voor het selecteren van het wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn duidelijk beschreven.	2	3	4	4	1	4	4	4	4
10. De gebruikte methoden om de aanbevelingen op te stellen, zijn duidelijk beschreven.	2	2	4	3	3	3	3	3	4
11. Gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's zijn overwogen bij het opstellen van de aanbevelingen.	3	4	4	4	3	3	3	4	4
12. Er bestaat een expliciet verband tussen de aanbevelingen en het onderliggende wetenschappelijke bewijsmateriaal.	4	4	3	4	4	4	4	4	4
13. De richtlijn is voor publicatie door externe experts beoordeeld.	3	3	2	3	3	3	3	3	3
14. Een procedure voor herziening van de richtlijn is vermeld.	4	2	1	2	4	4	4	3	4
<i>IV. Helderheid en presentatie</i>	67%	75%	58%	75%	58%	83%	83%	83%	
15. De aanbevelingen zijn specifiek en ondubbelzinnig.	3	3	2	3	2	3	3	4	4
16. De verschillende beleidsopties zijn duidelijk vermeld.	4	4	4	4	3	4	4	4	4
17. De kernaanbevelingen zijn gemakkelijk te herkennen.	3	3	2	3	3	4	4	4	4
18. De toepassing van de richtlijn wordt ondersteund met hulpmiddelen.	2	3	3	3	3	3	3	2	3
<i>V. Toepassing</i>	100%	33%	78%	44%	11%	33%	33%	22%	
19. De mogelijke organisatorische belemmeringen bij het toepassen van de aanbevelingen zijn besproken.	4	3	3	3	2	2	2	2	4
20. De mogelijke kostenimplicaties van het toepassen van de aanbevelingen zijn overwogen.	4	2	4	2	1	3	3	2	4
21. De richtlijn geeft de belangrijkste criteria om na te gaan en te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd.	4	1	3	2	1	1	1	1	4
<i>VI. Onafhankelijkheid opstellers</i>	0%	17%	50%	33%	33%	67%	67%	33%	
22. De richtlijn is niet beïnvloed door de opvattingen of belangen van de financierende instantie.	1	2	4	3	3	3	3	3	4
23. Conflicterende belangen van leden van de werkgroep zijn vastgelegd.	1	1	1	1	1	3	3	1	3
<i>Aantal items met score 3 of 4</i>	16	15	17	16	14	18	18	16	
<i>Aantal domeinen >60%</i>	4	2	4	2	2	3	3	3	

Uitleg scores: 1 = zeer oneens, 2 = oneens, 3 = eens, 4 = zeer eens.

die in het internationale validatie-onderzoek van het AGREE-instrument waren opgenomen.⁴ De gemiddelde domeinscores in dit onderzoek waren 69,3% voor onderwerp en doel, 36,1% voor betrokkenheid van belanghebbenden, 40,7% voor methodologie, 65,8% voor helderheid en presentatie, 36,9% voor toepassing en 30,3% voor onafhankelijkheid van de opstellers. Hierbij moet worden aangetekend dat de richtlijnen in het AGREE-onderzoek 'oudere' richtlijnen waren, ontwikkeld tussen 1992 en 1999.

Het is moeilijk haalbaar om op alle items en domeinen van het AGREE-instrument hoog te scoren.⁶ Het AGREE-instrument legt de lat namelijk erg hoog. Voldoende budget en expertise zijn vereist om een systematisch literatuuroverzicht te maken, het perspectief en de voorkeuren van patiënten adequaat na te gaan, om de richtlijn uit te testen in de praktijk, om kostenoverwegingen in de richtlijn op te nemen en om reviewcriteria of indicatoren op te stellen. Het verdient derhalve de voorkeur om bij het maken van richtlijnen de krachten te bundelen op landelijk niveau.

Aanbevelingen voor toekomstige dermatologische richtlijnen.

Alhoewel de kwaliteit van de dermatologische richtlijnen redelijk goed is, kunnen een aantal specifieke items ter verbetering worden aangewezen. Aanbevelingen voor toekomstige dermatologische richtlijnen worden hieronder beschreven en zijn tevens samengevat in tabel 3.

Inhoud en helderheid

Het is van belang om de doelen, uitgangsvragen en aanbevelingen zo specifiek mogelijk te formuleren. Specifieke doelen zijn bijvoorbeeld: het verbeteren van vroege opsporing, het voorkomen van onder- en overbehandeling of het geven van een op maat gesneden advies aan iedere individuele patiënt. Bij het formuleren van de uitgangsvragen kan gebruik worden gemaakt van de zogenaamde pico-methode, waarbij 'p' staat voor patiëntenpopulatie, 'i' voor interventie, 'c' voor controle (gebruikelijk beleid of geen interventie) en 'o' voor outcome (uitkomstmaten). In een aantal gevallen zou de specificiteit van de aanbevelingen kunnen worden bevorderd. Zo wordt bijvoorbeeld in de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum' het volgende aanbevolen: "tot een adequate patiëntenzorg bij behandeling van ulcus cruris venosum behoort ook het optimaliseren van de voedings-toestand". Hierbij zou moeten worden aangegeven wat een optimale voedings-toestand inhoudt en op welke wijze de voedings-toestand geoptimaliseerd zou kunnen worden. Verder moet er bij het formuleren van aanbevelingen op worden gelet dat de aanbeveling de uitgangsvraag beantwoordt, op zichzelf staand gelezen kan worden, niet voor meerdere uitleg vatbaar is en zo concreet en eenduidig mogelijk is geformuleerd. Een voorbeeld hiervan is een aanbeveling uit de richtlijn 'Melanoom': "Bij de therapeutische re-excisie van een melanoom worden de volgende marges normale huid rondom de excisiebiopsiewond geadviseerd:

- in situ melanoom: 0,5 cm;
- Breslow-dikte tot en met 2 mm: 1 cm;
- Breslow-dikte meer dan 2 mm: 2 cm."

Om de transparantie van het ontwikkelproces te kunnen waarborgen, is een goede verslaglegging van de methode vereist. Voor richtlijnen zouden vergelijkbare eisen voor de verslaglegging gesteld kunnen worden als voor klinische trials, zoals vastgesteld in het CONSORT-statement.⁷ Hierbij kan worden gedacht aan de methode die is gebruikt voor het zoeken en selecteren van literatuur, de wijze waarop men tot aanbevelingen komt, de externe commentaarronde (proces, namen en disciplines van de beoordelaars), de geldigheidsduur van richtlijn en de te volgen herzieningsprocedure. Voor het onderhoud van de richtlijnen heeft de NVDV inmiddels een aparte procedure ontwikkeld.

Ook eventuele conflicterende belangen van werkgroepleden spelen een steeds belangrijkere rol bij de richtlijnontwikkeling.⁸ Het verdient aanbeveling om hier in de toekomst meer inzicht in te geven, bijvoorbeeld door een overzicht met conflicterende belangen te maken, die wordt opgenomen als bijlage bij de richtlijn of die opvraagbaar is.

Draagvlak

Voor het creëren van een zo breed mogelijk draagvlak is het van belang om te zorgen voor een zorgvuldige en evenwichtige samenstelling van de werkgroep waarin alle bij de richtlijn betrokken disciplines zijn vertegenwoordigd. Mogelijk hadden bij sommige monodisciplinaire richtlijnen, zoals 'Laserbehandeling en flitslamptherapie', ook andere disciplines een zinvolle bijdrage kunnen leveren aan zowel het verbreden van het draagvlak als de inhoud van de richtlijn.

Daarnaast is van belang dat de werkgroepleden gemandateerd zijn door hun beroepsvereniging die zij vertegenwoordigen. De dermatologen die deelnemen aan landelijke richtlijnwerkgroepen worden voorgedragen door de Kwaliteitsraad en het bestuur van de NVDV, en daarna bekrachtigd door de ledenvergadering.

Het AGREE-instrument vereist dat een richtlijn voor publicatie moet zijn getest onder de beoogde gebruikers. Vanwege tijds- en budgettaire restricties wordt dit in de praktijk van richtlijnontwikkeling zelden gedaan. Het niet uitvoeren van een test hoeft niet noodzakelijkerwijs te leiden tot slechtere aanbevelingen, mits er voldoende aandacht wordt besteed aan kosten, praktische haalbaarheid, organisatie van zorg, etc. Het is verstandig om bij herziening van de richtlijnen de reeds opgedane ervaringen in de klinische praktijk mee te nemen.

Toepassing en implementatie

De praktische waarde van diverse richtlijnen kan worden verhoogd als zij worden voorzien van een heldere samenvatting en/of een algoritme of door het toevoegen van een lijst met begrippen en definities. Ook kan een patiëntenvoorlichtingsfolder een fraai hulpmiddel zijn om de toepassing van de richtlijn in de praktijk te bevorderen, zoals bij de richtlijn 'Lyme-borreliose' is gedaan. Ook

Tabel 3. Aanbevelingen voor verbetering van toekomstige dermatologische richtlijnen.

Aandachtsgebied	Aanbeveling
Inhoud	- Formuleer doelen, uitgangsvragen en aanbevelingen zo specifiek mogelijk
	- Zorg voor een volledige verslaglegging van het ontwikkelproces en de herzieningsprocedure
Draagvlak	- Zorg voor een brede en evenwichtige samenstelling van de werkgroep
	- Streef naar systematische betrokkenheid van patiënten
	- Test de richtlijn uit in de praktijk
Toepassing en implementatie	- Geef inzicht in de financiële en organisatorische consequenties
	- Voeg hulpmiddelen toe voor snelle en adequate toepassing van de richtlijn
	- Informeer patiënten(verenigingen) over de publicatie van de richtlijn en zorg voor patiëntenfolders
	- Voeg indicatoren toe om het gebruik van de richtlijn in de praktijk te kunnen meten en toetsen

verdient het aanbeveling om, waar mogelijk, patiënten te betrekken bij de richtlijnontwikkeling aangezien hun unieke ervaringsdeskundigheid de kwaliteit en implementatie van richtlijnen kan verbeteren. Patiënten kunnen bijvoorbeeld informatie geven over schaamtegevoel bij bepaalde dermatologische aandoeningen. De implementatie kan verder worden bevorderd doordat patiënten zorgverleners confronteren met informatie uit richtlijnen.

De toepassing van de richtlijn kan eveneens worden verbeterd door de voordelen die het gebruik van de richtlijn biedt boven de gangbare praktijk te benoemen en door aan te geven op welke punten de werkgroep de zorg wil verbeteren. Ook verdient het aanbeveling informatie over kosten en financiële belemmeringen te geven, zoals gedaan in enkele richtlijnen. Er moet hierbij gewaakt worden voor ongewenste commerciële invloeden.⁹

De meeste dermatologische richtlijnen bevatten geen reviewcriteria of indicatoren. Ofschoon vanuit budgettaire overwegingen soms wordt besloten om geen indicatoren op te nemen in de richtlijn, zijn indicatoren bij uitstek instrumenten om het proces of de uitkomsten van zorg te meten en daarmee het gebruik van de richtlijn in de praktijk te testen.

Mogelijkheden en beperkingen AGREE-instrument

Het AGREE-instrument biedt een kader om de kwaliteit van richtlijnen systematisch na te gaan, waarbij niet alleen de methodologie maar ook het draagvlak en de toepasbaarheid bij het oordeel worden betrokken. De scores moeten met enige terughoudendheid worden geïnterpreteerd, omdat zij meer betrekking hebben op de verslaglegging in de richtlijn dan op de feitelijk gevolgde procedures. Zo zijn een aantal items niet te beoordelen zonder voldoende achtergrondinformatie. Voorbeelden

hiervan zijn item 4 (werkgroep), 5 (patiëntenperspectief), 7 (praktijkttest), 8 (literatuursarch), 9 (selectiecriteria), 10 (methoden opstellen aanbevelingen), 18 (hulpmiddelen), 22 (invloed financierende instantie) en 23 (conflicterende belangen).

Een beperking van het instrument is dat zij geen criteria bevat die de klinische inhoud van de aanbevelingen op zijn merites beoordeelt.¹⁰ Zo zouden twee verschillende richtlijnen met dezelfde aanbevelingen toch uiteenlopende kwaliteitsscores kunnen krijgen.¹¹ Ook wordt de validiteit van de zoekstrategie en de keuze van de selectiecriteria niet getoetst met het instrument. Alleen een beschrijving hiervan is voldoende voor het behalen van een hoge score op deze items (8 en 9).

CONCLUSIE

De kwaliteit van recente EBRO-richtlijnen op het gebied van de dermatologie is gemiddeld goed te noemen. De helderheid en verslaglegging van de richtlijn en de overwegingen die anticiperen op de toepassing en implementatie van de richtlijn zouden kunnen worden verbeterd. Het AGREE-instrument biedt een leidraad om de kwaliteit van de richtlijnen verder te verbeteren en aan te passen aan de internationale eisen.

LITERATUUR

1. Everdingen van JJE. Van consensus naar CBO-richtlijn. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2086-8.
2. Burgers JS, Van Everdingen JJE. Evidence-based richtlijnontwikkeling: het EBRO-platform. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2057-9.
3. The AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Quality SafetyHealth Care* 2003;12:18-23.
4. Van Everdingen JJE, Burgers JS, van Assendelft WWJ, Swinkels JA, van Barneveld TA, van de Klundert JLM (red). Evidence-Based Richtlijnontwikkeling. Een leidraad voor de praktijk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2004.
5. European Health Committee (CDSP). Recommendation Rec(2001)13 on developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practices. Strasbourg: Council of Europe Publishing, 2001.
6. Burgers JS. Quality of clinical practice guidelines [dissertatie]. Nijmegen: Universitair Medisch Centrum St Radboud, 2002.
7. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191-4.
8. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002;287:612-7.
9. Bell CM, Urbach DR, Ray JG, Bayoumi A, Rosen AB, Greenberg D, Neumann PJ. Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ* 2006; 332:699-701.
10. Burgers JS. Guideline quality and guideline content: are they related? *Clin Chem* 2006;52:3-4.
11. Watine J, Friedberg B, Nagy E, Onody R, Oosterhuis W, Bunting PS, Charet JC, Horvath AR. Conflict between guideline methodologic quality and recommendation validity: a potential problem for practitioners. *Clin Chem* 2006;52:65-72.

VERBEELDING VAN DE HUID

Confettihuid

Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

Dit is deel 3 van een drieluik over het thema 'schaamte'

Psoriasis is verrassend vaak een thema in literatuur. Hoewel? Is dat echt zo verrassend? Eigenlijk niet, want een roman vraagt om drama, en een erfelijke, chronische ziekte zonder uitzicht op volledige genezing is fictief drama genoeg voor jaren. Hoe is de impact van psoriasis op puberleef tijd? Enorm. In John Updike's roman *The centaur* draagt de jonge Peter Caldwell de ziekte.¹ Caldwell koestert zijn kleding als vermomming: 'Overigens was wanneer ik mijn kleren aan had mijn vermomming als normaal menselijk wezen heel goed. Op mijn gezicht had God zich ingehouden; met uitzondering van enkele sporen langs de haarinplant, die ik bedekte door mijn haar naar voren te laten vallen, was mijn gezicht vrij. Zo ook mijn handen, op een onmerkbaar stippeling van mijn nagels na; terwijl van mijn moeders nagels een paar tot op het vlees waren weggevreten door wat er uitzag als geel bederf.'

Uitkleden doet hij - uit schaamte - heimelijk, zoveel mogelijk ongezien, en wanneer hij de plekken schilferige huid aanraakt, lijken het 'de ruw gevlekte buitenste bladeren van een zeldzame, kostelijke zilveren vrucht die ik langzaam uitpelde.' Zijn buik oogt alsof hij is aangepikt door een grote vogel. Caldwell ervaart de afwijking als een schande: 'Schande, overgevoeligheid, nooit wist ik hoe ik het noemen moest. Het was geen ziekte, omdat het uit mijzelf naar boven kwam. Als overgevoeligheid was het gevoelig voor bijna alles: chocola, aardappelschilfers, stijfsel, suiker, bakvet, opwinding, droogte, duisternis, druk, afsluiting, het gematigde klimaat - kortom, overgevoeligheid voor het leven zelf.'

VERVLOEKTE ZIEKTEWINST

De jongen bewaart zijn afwijking als een geheim. Hij twijfelt of hij het zijn schoolvriendin zal zeggen maar opvallend genoeg is hij zich ook bewust van de macht die ziekte met zich mee kan brengen, als hij zich afvraagt: 'Zal hij, door de knechtschap van het medelijden, haar tot zijn slaaf maken? Kan hij zich, zo jong



Illustratie uit het boek 'Heftig Vel' (2002).

al, een slaaf veroorloven?' Hij voelt zich als een beeld van Michelangelo dat zich niet volledig uit het marmer wist los te maken. Maar hij verheelt niet dat de ziekte hem ook genot verschaft. 'Men moet het verrukkelijke gevoel van een grote schilfer die meegeeft en onder de aanhoudende druk van een nagel loslaat ervaren hebben om het te vergeven.' Ondertussen droomt hij weg bij de muziek uit de radio: 'In die dagen sleepte de radio mij mee naar mijn toekomst, waarin ik groot en machtig was: mijn kasten waren vol mooie kleren en mijn huid zo glad als melk terwijl ik, omringd door rijkdom en beroemdheid, schilderijen schilderde, zo hemels en verstillend als die van Vermeer.' Caldwell voelt zich vervloekt ('En daarom was ik wat mijn psoriasis betreft tot deze slotsom gekomen: het was een vloek. God had om van mij een man te maken mij gezegend met een steeds weerkerende vloek die opleefde met Zijn seizoenen') en dientengevolge bidt hij ('Lieve god, vergeef mij, vergeef mij, zeg mijn vader, mijn moeder en mijn grootvader, en laat mij nu slapen').

J.J.E. van Everdingen, dermatoloog en secretaris Medisch Wetenschappelijke Raad, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht.
F. Meulenberg, publicist en in deeltijd verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam. Correspondentie-adres: frans.meulenberg@woordenwinkel.nl

LITERAIRE TEGENHANGER

Updike's roman is lucide, wijs en – hoe dan ook – humoristisch. En bovenal waarachtig, want hij is vrijwel de enige auteur die het thema psoriasis, in al zijn dramatiek, voorziet van een soort lichtheid, met een kien oog voor ziekte-winst. Het boek schittert als een kroonluchter, zeker in vergelijking met de onverlichte, inktzwarte wereld in Simon Vestdijks *Het glinsterend pantser*.² Die roman behandelt de moeizame relatie tussen twee mannen van wie de verteller S. er een is. De ander, de dirigent Victor Slingeland, draagt gedurende het hele boek zijn psoriasis als een geheim met zich mee, een geheim dat hem eindeloos lange boswandelingen doet maken, hem niet doet zwemmen en er de oorzaak van is dat hij wordt afgekeurd voor militaire dienst.³ Hij is onbenaderbaar als kunstenaar én als mens. Schaamte voor zijn lichaam verklaart zowel zijn contactueel onvermogen als zijn reactief kunstenaarschap. Zijn werk als dirigent is het betoveren van mensen en dat maakt hem ongeschikt om zelf betoverd te worden. Hij is 'een man in pantser', wiens huid geen raakpunten heeft met de wereld, een man voor wie de liefde onmogelijk is. Wanneer een vrouw hem wil aanraken, scheldt hij haar de huid vol. De onthulling van zijn psoriasis is de finale van het boek (zie kader), een zwaar aangezette passage die klinkt als een Wagneriaanse slotaria. Belangrijker is het thema van de roman: de onmogelijkheid om de werkelijkheid en de liefde te verzoenen met het leven van het kunstenaarschap.⁴ Psoriasis is in deze roman een concreet symbool van de emotionele geïsoleerdheid van Victor Slingeland.

Sterker nog: *Het glinsterend pantser* is in Nederland vrij bepalend geweest voor het 'standaardbeeld' van de psoriasispatiënt. Eenzaam en in zichzelf gekeerd, deels uit schaamte, nauwelijks benaderbaar. Het boek cultiveert het idee dat de psoriasisplaque de achilleshiel is van de introverte individualist, de kunstenaar die vanuit de ivoren toren van zijn psoriasis de wereld beschouwt. Een wereld, in al zijn menselijke contacten, die hij moeilijk of nimmer betreden kan. Zijn redding is een schijnwereld: het gedroomde verleden of de kunst (Slingeland is dirigent, en Peter Caldwell waant zich in zijn dromen een beeld van Michelangelo).

STOFWOLKEN

Het decennia geleden geschreven *Het glinsterend pantser*, met zijn Hollands binnenkamerrealisme, is topzwaar. Net als moeders traditionele jachtschotel – vroeger zo

De onthulling van Victor Slingelands psoriasis

Hij was het, en hij was geheel naakt. Een lendendoek, meer niet; en boven die lendendoek en eronder was de huid niet zoals huid moet zijn bij de mens, en ook de armen, vooral aan de achterkant, bij de ellebogen, waren niet zoals men zich gewend is menselijke armen voor te stellen. Het waren ronde of zich spiraalsgewijs uitbreidende vlekken, rood, hier en daar bloedend wellicht, zich verenigend, zich van elkaar scheidend als de nevelvlekken bij de geboorte van een gruwelijk heelaal: vlammen zonder zin of grond; en ook het licht was er, dat er zijn moest bij zulk een schepping uit niets: niet duidelijk, niet overtuigend, meer in kleine kernen hier en daar, witte punten, schiffers, glinsterend, nu ja, zo was het wel, al was het maar nietig en verspreid: glinsterend in dat melkwhite schijnsel van de lamp in het midden van de zoldering. Nu liep hij daar onderdoor, en het geglinster scheen toe te nemen op dit sterke, gespierde lichaam, het was erger, ondraaglijker dan al dat rood, of dan die resten van zalf of wat het mocht zijn, die als violette of bruingelege achtergebleven waren bij de reiniging, ontzwachteling, waaraan hij zich in de badkamer had onderworpen. Nu was het geglinster weer verdwenen, het was maar een flits geweest, een efflorescentie van licht, zo goed als een zinsbegoocheling.

gretig gegeten – die ons nu, in deze verfijnder geachte culinaire tijden, wat al te zwaar op de maag zou liggen. Gelukkig is het niet louter somberheid wat betreft psoriasis in de cultuur. Bij wijze van curiosum wijzen wij tot slot op het lied *Psoriásis, psoriásis, dat is raar* – let op de klemtoon – van de cabaretgroep Don Quishocking,⁵ op tekst van onder andere Hans Dorrestein, waarna de zangers aan het eind van het lied in de handen klappen en de huidcellen als stofwolken opdwarrelen. Bij alle narigheid die de kwaal met zich mee kan brengen, is dat namelijk ook psoriasis: confettihuid.

LITERATUUR

1. Updike J. De centaur. Meulenhoff, Amsterdam 1981.
2. Vestdijk S. Het glinsterend pantser. Amsterdam: De Bezige Bij, 1957 (derde druk).
3. Hawinkels P. Een eerste onderzoek naar vorm en Vorm in de 'Symfonie van Victor Slingeland.' *Vestdijkkroniek* 1980; 28:2-44.
4. Gomperts HA. Terug tot Simon Vestdijk. In: Intenties 2. Amsterdam: Meulenhoff, 1981:7-76.
5. Gevers WJ, Dorrestein H. Psoriasis. Contra-indicaties – de geneeskunde in het cabaret. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1984 [langspeelplaat].

BOEKBESPREKING

HIV related skin diseases and sexually transmitted infections in Africa



HIV related skin diseases and sexually transmitted infections in Africa
An illustrated guide,
Merja Kousa and Cornelius Sanders.
Kopijyvä Oy, Jyväskylä 2006
ISBN 952-92-0163-X.

Collegae Kousa (Finland) en Sanders (Utrecht) hebben een voor de (Afrikaanse) praktijk zeer handig en overzichtelijk boekje uitgegeven.

Zoals zij zelf in hun voorwoord aangeven voorziet deze gids de Afrikaanse gezondheidswerker van de noodzakelijke bondige informatie, in tekst en beeld, over huidziekten zoals deze gezien kunnen worden bij HIV. Daarnaast worden SOA's besproken aan de hand van het in veel Afrikaanse landen gehanteerde syndromic management. Ook in dit deel van het boekje wordt de tekst met de nodige duidelijke plaatjes verhelderd.

delijke plaatjes verhelderd.

De onderwerpen zijn als volgt gerangschikt:

Viral infections; Yeast and fungal infections; Bacterial infections; Other skin diseases; Infestations; Sexually transmitted infections; Laboratory examination; Addendum HIV and AIDS.

Naast het reeds enkele jaren geleden door van Hees en Naafs uitgegeven boekje "Common Skin Diseases in Africa" (ISBN 90-9014738-1) zal ook dit boekje, gezien de ook hier gehanteerde heldere, beknopte en duidelijke stijl, zijn weg zeker vinden. Samen geven zij een zeer goed beeld van de meest voorkomende huid- en geslachtsziekten, waardoor zij zeer nuttig zijn in de Afrikaanse setting. Het boek is gratis te verkrijgen via collega Sanders te Utrecht en voor de werkers in Afrika via TALC (Teaching-aids At Low Cost; www.talcuk.org).

Dick de Hoop

PDA in de praktijk

PDA in de praktijk
Dr. M. Tjioe
Bohn Stafleu van Loghum; 2006.
ISBN: 90 313 4796 5
€19,95.

Dit boekje van de hand van Dr. M. Tjioe is bedoeld om de medicus practicus aan te geven wat er zoal mogelijk is met een PDA, een Personal Digital Assistant.

Een PDA is een zakcomputertje dat, naast medische naslagwerken, een scala aan calculatoren, compendia en woordenboeken kan bevatten.

Na de inleiding volgt een beknopte geschiedenis van de ontwikkeling van het PDA. Hierna worden de medisch inhoudelijke programma's behandeld, gevolgd door tips voor programma's voor ontspanning en praktische

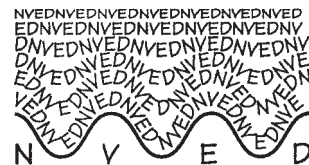
informatie voor de PDA gebruiker. Verder worden voorbeelden van zak-computergebruik gegeven. Het boekje besluit met bijlagen: software-overzicht per specialisme, websiteoverzicht en verklarende woordenlijsten.

Voor hen die een overzicht willen van de mogelijkheden die een PDA (per specialisme!) biedt, is dit boekje een aanrader. Verwacht van het boekje echter geen gebruiksaanwijzing.

Dick de Hoop



**8^{STE} WETENSCHAPPELIJKE JAARVERGADERING VAN DE
NEDERLANDSE VERENIGING VOOR EXPERIMENTELE DERMATOLOGIE
1 EN 2 FEBRUARI 2007 TE LUNTEREN**



Congreslocatie:	Congreshotel 'De Werelt', Westhofflaan 2, 6741 KH Lunteren, tel. 0318-484641
Accreditatie:	De NVEDV 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, C.T.E. van der Fits, M.A. van Steensel, 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

PROGRAMMA

DONDERDAG 1 FEBRUARI

9.30 - 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: DIAGNOSTIEK & FOTODERMATOLOGIE (met inleiding door de sessievoorzitter)	
	1. A.S.Janssens LUMC/ Universiteit van Manchester/ Universiteit van Athene	De reactie op UVA- en UVB-provocatietesten correleert niet met de ernst van de ziekte bij patiënten met polymorfe lichtruptie
	2. I. Schornagel UMCU/AMC	Verhoogde concentratie van urocaanzuur-isomeren in onbelichte en UVB-belichte huid van patiënten met polymorfe lichtdermatose
	3. P.L. Lee UMCU/Organon	Infiltratie van neutrofiele granulocyten na blootstelling aan verschillende UV-bronnen
	4. T.G.M. Smijs LUMC/UL/ PhotoBioChem	Presentatie van een nieuw <i>ex vivo</i> model voor de fotodynamische behandeling van de dermatofyit <i>Trichophyton rubrum</i> met behulp van porfyrine fotosensitizers
	5. A.M. van Tuyl- van Serooskerken AZM	Haplotypering van Chileense en Zweedse porphyria variegata-patiënten met een recurrente mutatie in het <i>PPOX</i> -gen
	6. W.F. van der Meide KIT/AMC/AZP	QT-NASBA: een nieuwe diagnostische methode voor cutane leishmaniasis
	7. A. Knol Groningen/MC Haaglanden/ Nij Smellinghe Ziekenhuis/ Delfzicht Ziekenhuis /UMCG	Teledermatologie bespaart verwijzingen van de patiënt naar de dermatoloog
12.15 - 13.20	Lunch	
13.20 - 14.40	Sessie 2: ONCOLOGIE (met inleiding door de sessievoorzitter)	
	8. S. Badeloe AZM/UMCG	Moleculair genetisch onderzoek in diffuse en segmentale manifestaties van cutane leiomyomatosis
	9. N.J. Senff LUMC	Detectie van chromosomale veranderingen binnen 9p21 bij primair cutane lymfomen met behulp van Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
	10. Y. Sandberg Erasmus MC	Moleculaire diagnostiek van secundaire cutane lymfoom/leukemie-lokalisaties
	11. R. Dijkman LUMC/King's College Londen/Univ. Hospitaal Gent/ Charité Berlijn	Array CGH en COBRA-FISH identificeren terugkerende genetische afwijkingen bij Sézary syndroom
	12. M.S. van Kester LUMC	Inhibitie van Stat3 in Sézary-cellen door middel van cucurbitacine I induceert apoptose

14.40 - 15.40 POSTERSESSIE oneven nummers (met koffie/thee)

- | | |
|--|---|
| P1. N.A. Coolen
VSBN/VUMC | Kweken van keratinocyten voor transplantatie zonder muizen feeder layers |
| P3. P. Jansen
UMCN | Het gebruik van lentivirale vectoren voor transgenese en gen knockdown in <i>in vitro</i> gereconstrueerde huid |
| P5. E.P.M. Tjin
AMC/NIP/NKI/LUMC | Rol van B7-familie-moleculen in de resistentie van melanoom tegen antitumor-immunoresponsen |
| P7. A.F. van Nieuwpoort
LUMC | Bepaling van DNA-schade bij voorloperstadia van het melanoom |
| P9. M. de Groot
AMC | Eerste ervaring met routinebehandeling van psoriasispatiënten met etanercept |
| P11. M.A.M. Berends
UMCN/Erasmus MC | Biochemische en biofysische bepalingen van mtx-geïnduceerde leverfibrose in psoriasispatiënten: Fibrotest voorspelt afwezigheid van leverfibrose |
| P13. M.B.G. Koek
UMCU | UVB thuisbelichting voor psoriasis is goedkoper, even effectief en minder belastend dan poliklinische UVB-therapie |
| P15. O. ten Berge
UMCU | Fotosensitiviteit bij patiënten met constitutioneel eczeem |
| P17. R.S. Bladergroen
AZM/
Universiteit van Dundee | Mutaties in filaggrine predisponeren voor atopische dermatitis in de Nederlandse populatie |
| P19. E.M. van der Snoek
Erasmus MC | Serologische titers van species-specifiek IgA en IgG bij rectale <i>Chlamydia trachomatis</i> infecties (serovar D t/m K) en Lymphogranuloma venereum, serovar L2 |

15.40 - 17.00 Sessie 3: ECZEEM (met inleiding door de sessievoorzitter)

- | | |
|---|---|
| 13. E. Nijhuis
UMCU/SIAF Davos | Verlaagde expressie van genen in CD4 ⁺ T-cellen van patiënten met constitutioneel eczeem spelen een rol bij proliferatie |
| 14. D.J. Hijnen
UMCU | Ciclosporine A vermindert CD4 ⁺ CD25 ⁺ regulatoire T-cellen bij patiënten met constitutioneel eczeem |
| 15. M. Kamsteeg
UMCN | Koolzuuranhydrase II-expressie is verhoogd in atopisch eczeem |
| 16. E.J. van Oosten
UMCG | Epicutane allergietesten met 26 geurstoffen conform de EU-lijst |
| 17. J. Reinders
VUMC/AMC/
Pepscan Systems | Identificatie van potentiële allergenen door kinaseactiviteitsmeting in MUTZ-3-progenitor cellen |

17.00 - 17.30 Negende algemene ledenvergadering NVED

17.30 - 20.00 Borrel/diner

- | | | |
|----------------------|--|--|
| 20.00 - 21.00 | Gastspreeker
prof.dr. W.H. McLean
(Universiteit van Dundee, Schotland) | Breaking the (un)sound barrier: Filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. |
|----------------------|--|--|

VRIJDAG 2 FEBRUARI

9.00 - 10.20 Sessie 4: GENETICA (met inleiding door de sessievoorzitter)

- | | |
|--|---|
| 18. J.J.A.J. van der Velden
AZM/
Universiteit van Würzburg | Founder haplotype in families met acral peeling skin syndroom |
| 19. M.C. Bolling
UMCG | Epidermolysis bullosa simplex in de Nederlandse populatie: bekende en nieuwe mutaties in de genen <i>KRT5</i> en <i>KRT14</i> en genotype/fenotype-correlatie |
| 20. V.L.R.M. Verstraeten
AZM/UM/TUE | Compound heterozygotie voor <i>LMNA</i> -mutaties veroorzaakt een progeria-syndroom zonder prelamine A-accumulatie |
| 21. E. de Zwart-Storm
AZM/Uni-Klinikum Hamm | Een nieuwe missense mutatie in <i>GJB2</i> verstoort het transport van connexine 26 en veroorzaakt palmoplantaire keratodermie met doofheid |
| 22. R.G.L. Nellen
AZM | Huidafwijkingen in oculo-dento-digitale dysplasie zijn gecorreleerd met truncaties van de C-terminus van connexine 43 |

10.20 – 11.20	POSTERSESSIE even nummers (met koffie/thee)	
P2. H. van Rossum LUMC/VUMC	Meting van calcineurine in huid en huidcellen	
P4. H.C. Wisgerhof LUMC	Huidkanker bij nier-pancreas-transplantatiepatiënten	
P6. J. van der Rhee LUMC/StOET/IKW	Klinisch en histologische kenmerken van melanomen van P16-mutatiedragers	
P8. M.A.M. Berends UMCN	Behandeling van 'high need' psoriasis met etanercept and efalizumab: effectiviteit en bijwerkingen in een prospectief cohortonderzoek in de klinische praktijk	
P10.M.M. Kleinpenning UMCN	Effecten van ontschilferbehandelingen voorafgaand aan fluorescentiediagnostiek (FDAP) bij psoriasis	
P12.M. Kant Erasmus MC	Versterking van het pro-inflammatoire effect van poly-IC in humane keratinocyten door IFN- α : relevantie voor inflammatoire huidziekten als psoriasis	
P14.M. Ernst AZM	Een Amerikaans meisje met ernstige fotosensitiviteit vanaf vroege leeftijd: de eerste vermelding van homozygote hereditaire coproporfyrinurie in de Verenigde Staten	
P16.I.M. Haack UMCU	Botdichtheid in relatie tot het gebruik van lokale corticosteroïden bij CE-patiënten	
P18.M-L.A. Schuttelaar UMCG/UU/RIVM/ Universiteit van Dundee	Mutaties in het filaggrinegen geassocieerd met atopisch eczeem in de Nederlandse populatie	
11.20 - 12.25	Sessie 5: HUIDMODELLEN (met inleiding door de sessievoorzitter)	
23. J.G. van den Boorn AMC/NIP/NKI/LUMC	Vitiligo huid-infiltrerende T-cellen doden autologe melanocyten in non-laesionale huid	
24. K. Ouwehand VUMC	Dermale fibroblasten initiëren migratie van Langerhans-cellen uit de epidermis	
25. K.L.Kroeze VUMC/VSNB	Chemokines regisseren wondgenezingsprocessen van de huidcellen	
26. M. Tong Erasmus MC	RGTA, een synthetisch heparansulfaat, vergroot de wondsterkte tijdens de wondgenezing van een full-thickness wond in de rat	
12.25 - 13.30	Lunch	
13.30 - 14.30	Gastspreeker dr. D.S. Peeper (NKI, Amsterdam)	Oncogene-induced senescence: in vitro tool or in vivo reality?
14.30 - 15.35	Sessie 6: PSORIASIS (met inleiding door de sessievoorzitter)	
27. G.S. Tjabringa UMCN	Ontwikkeling van humane psoriatische huidequivalenten	
28. E. Racz Erasmus MC	Effecten van TL-01-fototherapie op epidermale genexpressie in psoriasis	
29. T. Smits UMCN	<i>Ex vivo</i> accumulatie van protoporfyrine-IX in psoriasis en actinische keratosen	
30. P.L.J.M. Zeeuwen UMCN	Cel-autonome verschillen tussen keratinocyten van psoriasispatiënten, eczeempatiënten en gezonde vrijwilligers	
15.35 – 15.50		Uitreiking van de stimuleringsprijzen voor de beste voordracht en poster en afsluiting van de Wetenschappelijke Jaarvergadering.

ABSTRACTS

1. DE REACTIE OP UVA- EN UVB-PROVOCATIE-TESTEN CORRELEERT NIET MET DE ERNST VAN DE ZIEKTE BIJ PATIËNTEN MET POLYMORFE LICHTERUPTIE

A.S. Janssens¹, S. Pavel¹, T. Ling², N. Anastasopoulou³, F.R. de Gruijl¹, L. Rhodes². ¹Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, ²Universiteit van Manchester, Engeland, ³Universiteit van Athene, Griekenland.

Ongeveer 80% van de mensen met een polymorfe lichterruptie (PLE) reageert op provocatie met UV-A- of UV-B-lampen. Er wordt verondersteld dat vooral mensen met ernstige vormen van PLE een reactie vertonen, waardoor de uitkomst van de provocatietest voorspellend zou zijn voor de ziekte-ernst. Doel van dit onderzoek was om deze correlatie te onderzoeken.

Methode. 143 Patiënten met een evidente PLE werden op de armen geprovoceerd met UV-A-straling, waarvan 60 PLE-patiënten ook met UV-B. De ernst van PLE werd gescoord aan de hand van 5 vragen: a) het aantal maanden per jaar dat er klachten van PLE aanwezig zijn; b) of er ooit PLE-klachten zijn geweest in het gelaat; c) hoe lang het duurt tot de huidafwijkingen verdwijnen; d) een jeukscore op een schaal van 0 tot 10; en e) de behandelingen tot nu toe. Elk antwoord kreeg een score toegewezen en de totale ernstscore kon variëren van 0 tot 11. Een ernstscore van 0 tot 3 werd ingedeeld in de categorie mild, een score van 4-6 in de categorie gemiddeld en een score van 7-11 in de categorie ernstig.

Resultaten. 78% Ontwikkelde rode papeltjes na UVA en 47% na UVB-provocatie. 23 Van de 60 PLE-patiënten (38%) vertoonden zowel na UVA als na UVB een reactie. De distributie van de ernstscore onder de PLE-patiënten was normaal verdeeld. Er werd geen correlatie gevonden tussen de reactie op provocatie met UVA of UVB en de ernstscore.

Discussie. Deze resultaten wijzen erop dat de reacties op UVA- of UVB-provocatie niet voorspellend zijn voor de ernst van PLE. Een belangrijk discussiepunt is nu wat de waarde is van de provocatietest en de ernstscore voor de klinische praktijk, bijvoorbeeld voor het therapeutische advies.

2. VERHOOGDE CONCENTRATIE VAN UROCAANZUUR-ISOMEREN IN ONBELICHTE EN UVB-BELICHTE HUID VAN PATIËNTEN MET POLYMORFE LICHTDERMATOSE

I. Schornagel¹, H. van Weelden¹, A. Kammeyer², C. Bruijnzeel-Koomen¹, E. Knol¹. ¹Afdeling Dermatologie en Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ²Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Chronisch polymorfe lichtdermatose (CPLD) is een aandoening met onbekende etiologie. Er wordt gedacht dat in plaats van UV-geïnduceerde immuunsuppressie er bij CPLD-patiënten juist activatie van het immuunsysteem na UV-blootstelling

optreedt. *Trans*-urocaanzuur (*trans*-UCA) is aanwezig in de epidermis en wordt onder invloed van UV omgezet in *cis*-UCA. *Cis*-UCA heeft immuunsuppressieve eigenschappen. Doel van de studie was het meten van de concentraties van beide UCA-isomeren in de huid van PLE-patiënten en gezonde controles voor en na UVB-belichting, om een eventuele rol van UCA in het ontstaan van CPLD vast te stellen.

Methode. Bilhuid van 18 gezonde controles en 16 CPLD-patiënten werden belicht met 0,5, 1 en 2 minimale erytheemdoses (MED) UVB middels de TL-012-lamp. Op deze belichte velden werd een KOH-gedrenkt filter geplakt, samen met een filter op een onbelicht deel van de bil. Na 24 uur werden de filters verwijderd en met behulp van HPLC-techniek werd de concentratie van beide UCA-isomeren gemeten.

Resultaten. In onbelichte huid hadden CPLD-patiënten een significant hogere concentratie *trans*-UCA vergeleken met gezonde controles ($p < 0,05$). Na UVB-belichting was er een dosisafhankelijke daling in *trans*-UCA, maar de concentratie bleef significant hoger in CPLD-patiënten. Na 2 MED-UVB was de concentratie *cis*-UCA in CPLD-patiënten ook significant hoger vergeleken met controles ($p < 0,05$).

Discussie. UVB-belichting resulteert in een verhoogde hoeveelheid *cis*-UCA in de huid van CPLD-patiënten. Het is nog onduidelijk hoe de verhoogde expressie van het immuunsuppressieve *cis*-UCA na UVB-belichting bij CPLD-patiënten in relatie staat met de activatie van het immuunsysteem na UVB bij deze patiënten.

3. INFILTRATIE VAN NEUTROFIELE GRANULOCYTEN NA BLOOTSTELLING AAN VERSCHILLENDE UV-BRONNEN

P.L. Lee¹, H. van Weelden¹, P.L.B. Bruijnzeel². ¹Afdeling Dermatologie en Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ²Organon BV, Oss.

Naast blootstelling aan UV in zonlicht dat bestaat uit een combinatie van UVA en UVB kan de huid blootgesteld worden aan zuiver UVA of UVB, zoals bij zonnebankgebruik of fototherapie. Blootstelling aan UV kan leiden tot huidschade met als mogelijke consequentie versnelde huidveroudering of immuunsuppressie. Neutrofiele granulocyten (PMN's) die na blootstelling aan UV de huid infiltreren kunnen in beide processen een rol spelen. Deze infiltrerende PMN's zijn in staat enzymen te produceren die de extracellulaire matrix kunnen afbreken en zo kunnen leiden tot versnelde huidveroudering. Daarnaast bevatten deze PMN's aanzienlijke hoeveelheden IL-10, een cytokine dat een belangrijke rol speelt bij het immuunsuppressieve effect van UV. In deze studie hebben wij onderzocht of het aantal huidinfiltrerende neutrofiele granulocyten gerelateerd is aan het spectrum van de UV-bron.

Methode. Bij gezonde vrijwilligers werden van de onbelichte huid en op 6 en 24 uur na blootstelling aan erythemale doses solar simulated radiation (SSR), breedband (BB)-UVB, smal-

band (NB)-UVB of UVA huidbiopten afgenomen. Middels immunohistochemie werden PMN's aangetoond in vries-coups.

Resultaten. PMN's waren te lokaliseren in de huid na blootstelling aan de verschillende UV-bronnen. Na blootstelling aan SSR waren er significant meer PMN's zichtbaar dan na BB-UVB of -UVA. Blootstelling aan NB-UVB toonde een met SSR vergelijkbaar aantal PMN's in de huid.

Discussie. Deze studie toont aan dat de inductie van infiltrerende neutrofiële granulocyten door het UV-spectrum wordt bepaald. De erytheem-effectiviteit van SSR en NB-UVB komt spectraal sterk overeen. Blootstelling aan deze UV spectra lijkt de infiltratie van neutrofiële granulocyten optimaal te induceren.

4. PRESENTATIE VAN EEN NIEUW *EX VIVO* MODEL VOOR DE FOTODYNAMISCHE BEHANDELING VAN DE DERMATOFYT *TRICHOPHYTON RUBRUM* MET BEHULP VAN PORFYRINE FOTOSENSITIZERS

T.G.M. Smijs¹, J.A. Bouwstra², H.J. Schuitemaker³, M. Talebi¹, S. Pavel¹. ¹Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, ²Universiteit van Leiden, Leiden, ³PhotoBioChem Leiden NV, Leiden.

Dermatofyten zijn schimmels die infecties kunnen veroorzaken op huid, nagels en haren, doordat zij kunnen leven van keratine. Over de gehele wereld vormen tinea-infecties één van de belangrijkste infectieziekten. Recentelijk hebben we aangetoond dat de dermatofyt *Trichophyton rubrum* *in vitro* uitstekend te behandelen is met fotodynamische therapie (PDT). Met één enkele behandeling werd een 100% fungicide effect verkregen. De huidige studie heeft tot doel om de fotodynamische activiteit te onderzoeken van de porfyriene fotosensitizers Sylsens B en Deutero Porfyriene Monomethiel ester (DP mme) in een situatie vergelijkbaar met de klinische situatie van tinea.

Methode. Er werd een *ex vivo* model ontwikkeld, gebruikmakend van humaan stratum corneum (SC). Het model biedt de mogelijkheid tot toepassing van PDT op verschillende tijdstippen gedurende de ontkieming en groei van de ontkiemde schimmelsporen op het SC. Voor de PDT werden twee verschillende incubatiemediën gebruikt, te weten gedestilleerd water en D-MEM. Visualisatie van de schimmelgroei in het model werd bekeken met behulp van fluorescentie en 'differential interference contrast'-microscopie.

Resultaten. Verandering van incubatie medium van D-MEM naar water, heeft voor Sylsens B geresulteerd in een toename van de PDT-effectiviteit en voor DP mme in een afname. Visualisatie van de huidschimmel op het SC laat een lokalisatie zien van Sylsens B aan de buitenkant van de schimmel in geval van behandeling in het donker en een lokalisatie zowel binnen als buiten de schimmelwand bij een effectieve PDT-behandeling.

Discussie. Het optreden van een fungicide effect blijkt sterk afhankelijk te zijn van het tijdstip van PDT-applicatie en groeifase van de schimmel. Bij gebruik van Sylsens B in combinatie met een watermedium werd in alle geteste groeistadia 100% schimmel-doding ('kill') verkregen. Belangrijke conclusie hierbij is dat PDT in staat is zowel het hyfestadium als het sporenstadium van de schimmel volledig en met een blijvend effect aan te pakken.

5. HAPLOTYPERING VAN CHILEENSE EN ZWEEDSE PORPHYRIA VARIEGATA-PATIËNTEN MET EEN RECURRENTE MUTATIE IN HET PPOX-GEN

A.M. van Tuyll-van Serooskerken, M. Ernst, M. van Geel, M.A.M. van Steensel, P.M. Steijlen, P. Poblete-Gutiérrez en J. Frank. Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht.

Porphyria variegata (PV; OMIM 176200) is een autosomaal dominant overervende vorm van acute hepatische porfyrie, die wordt veroorzaakt door mutaties in het *protoporphyrinogeen oxidase* (PPOX)-gen. Dit gen codeert voor PPOX, het zevende enzym in de haembiosyntheseroute. Het klinisch beeld van PV kan bestaan uit verhoogde kwetsbaarheid en fotosensitiviteit van de huid, al dan niet in combinatie met acute neuropsychiatrische aanvallen. Dit zeldzame ziektebeeld komt vaker voor in Zuid-Afrika en Chili dan in de rest van de wereld. Opvallend is dat in zowel Chili als Zweden PV-patiënten met een recurrente mutatie 1330delCT in het PPOX-gen zijn gevonden. De vraag is of deze mutatie een hotspot dan wel een founder mutatie betreft en of de Chileense en Zweedse families met deze mutatie aan elkaar gerelateerd zijn.

Methode. In totaal zijn vier Chileense en vier Zweedse families onderzocht door middel van haplotypering met microsatelliet-markers.

Resultaten. De vergelijking van de size-waarde van de markers toont een founder effect zowel in Chili als in Zweden.

Discussie. Met deze studie werd aangetoond dat de mutatie 1330delCT een nieuw founder effect in het PPOX-gen betreft. Dit founder effect bestaat zowel in Chili als in Zweden onafhankelijk van elkaar. De Chileense en Zweedse families met PV bleken derhalve niet aan elkaar gerelateerd.

6. QT-NASBA: EEN NIEUWE DIAGNOSTISCHE METHODE VOOR CUTANE LEISHMANIASIS

W.F. van der Meide¹, H.D.F.H. Schallig¹, H.J.C. de Vries², J.E. Zeegelaar², R.F.M. Lai A Fat³, W.R. Faber². ¹KIT Biomedical Research, Koninklijk Instituut voor de Tropen, Amsterdam, ²Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ³Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Paramaribo, Suriname.

De traditionele diagnostische methoden voor cutane leishmaniasis (CL) hebben een lage gevoeligheid of genereren geen betrouwbare kwantitatieve resultaten. Een optimale detectie en kwantitatieve methode zou ideaal zijn voor zowel de diagnostiek als voor het monitoren van behandelingschema's. Veel huidige behandelingschema's zijn niet altijd succesvol en nieuwe behandelingen moeten geëvalueerd worden. Daarom hebben we de Quantitative Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (QT-NASBA) toegepast, een RNA-amplificatiemethode, voor de detectie en het kwantificeren van mogelijk levende *Leishmania*-parasieten in patiëntenmonsters.

Methode. De techniek is gebaseerd op de detectie van het geconserveerd ribosomaal RNA (18S rRNA). Analyses werden gedaan op verdunningen van *in vitro* gekweekte promastigooten en amastigooten en 2-mm huidbiopten van CL-patiënten

uit het AMC (n=67), Turkije (n=25), Pakistan (n=8), Suriname (n=28) en Brazilië (n=5). Alleen patiënten werden geïncubeerd waarvan de aanwezigheid van de *Leishmania*-parasiet was vastgesteld door microscopisch onderzoek van smears en huidbiopsen, kweek en/of PCR. Als negatieve controles werden huidbiopsen meegenomen van gezonde individuen en patiënten met andere huidaandoeningen.

Resultaten. Testevaluatie laat zien dat tot dusver de QT-NASBA een gevoeligheid heeft van 96,2% en een specificiteit van 100% en dat een breed spectrum van parasiet aantallen kan worden gekwantificeerd ($2 - 1 \times 10^6$ parasieten per huidbiops).

Discussie. De QT-NASBA is een erg gevoelige en specifieke methode, en maakt het mogelijk om zowel Oude als Nieuwe Wereld *Leishmania*-parasieten te kwantificeren. Daarom kan de techniek van grote waarde zijn voor zowel de diagnostiek als voor evaluatie van behandelingschema's.

7. TELEDERMATOLOGIE BESPAART VERWIJZINGEN VAN DE PATIËNT NAAR DE DERMATOLOOG

A. Knol¹, Th.W. van den Akker², R. Damstra³, I. Westen⁴, J. de Haan⁵. ¹Huisarts te Groningen, ²Afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag, ³Afdeling Dermatologie, Nij Smellinghe Ziekenhuis Drachten, ⁴Delfzicht Ziekenhuis Delfzijl, ⁵Huisartsgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Teledermatologische consultatie (TDC) kan worden omschreven als de beoordeling van patiënten met dermatologische klachten door een dermatoloog op een andere plaats dan waar de patiënt zich bevindt. In ons onderzoek werd gebruik gemaakt van internet en PC, waarbij werd gewerkt met de store-and-forward-methode. De vraagstelling luidde: Hoe groot is de reductie van het aantal verwijzingen naar de dermatoloog bij gebruikmaking van TDC?

Methode. Een tweetal benaderingen werd gekozen: 1) van 505 door de huisarts geselecteerde patiënten werden digitale foto's gemaakt, daarna gekoppeld aan een specifieke e-mail en via internet doorgestuurd naar de dermatoloog, die het consult beantwoordde via een antwoord e-mail; na een mediane follow-up-tijd van 548 dagen werden de huisartsen geïnterviewd over de verwijzingen naar de dermatoloog. 2) Bij 137 patiënten, doorverwezen door de huisarts, werd eerst een gewoon consult verricht door één dermatoloog op de polikliniek dermatologie. Vervolgens werd een TDC gesimuleerd. Op de polikliniek dermatologie werden digitale foto's gemaakt en voorgelegd aan een tweede dermatoloog. Op deze wijze konden alle patiënten face-to-face en via TDC worden vergeleken. Door de tweede dermatoloog werd daarna vastgesteld of de verwijzing van de huisarts uitgespaard had kunnen worden.

Resultaten. In het eerste model leverde gebruikmaking van TDC een reductie op van 51% in het aantal verwijzingen van de huisarts naar de dermatoloog. In het tweede model vonden de dermatologen een verwijzing van de huisarts niet noodzakelijk in 38% van de gevallen.

Discussie. TDC levert een forse besparing op voor wat betreft het aantal verwijzingen van de huisarts naar de dermatoloog. Afhankelijk van de gekozen benadering betreft de besparing een derde tot de helft van het aantal verwijzingen.

8. MOLECULAIR GENETISCH ONDERZOEK IN DIFFUSE EN SEGMENTALE MANIFESTATIES VAN CUTANE LEIOMYOMATOSIS

S. Badeloe¹, M. van Geel¹, M.A.M. van Steensel¹, R.S. Bladergroen¹, P.M. Steijlen¹, M.F. Jonkman², P. Poblete-Gutiérrez¹ en J. Frank¹. ¹Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, ²Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

'Multiple Cutaneous and Uterine Leiomyomatosis' (MCUL, OMIM 150800) is een zeldzame autosomaal dominant overervende ziekte, gekenmerkt door multipole leiomyomen van de huid en uterus. MCUL kan eveneens geassocieerd zijn met verschillende vormen van nierkanker, bekend als 'Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer' (HLRCC, OMIM 605839). Beide ziektevarianten worden veroorzaakt door een heterozygote kiembaan mutatie in het *fumaraat hydratase* (*FH*)-gen, dat fungeert als tumorsuppressor. Opvallend is dat cutane leiomyomatosis in het kader van MCUL of HLRCC zich niet alleen diffuus en symmetrisch manifesteert, maar ook frequent in een segmentaal patroon.

Methode. Bij 8 niet-verwante Nederlandse en Spaanse patiënten en hun families met diffuse en segmentale manifestaties van cutane leiomyomatosis is mutatie-analyse verricht door middel van PCR en directe sequencing.

Resultaten. In totaal werden acht nooit eerder beschreven mutaties in het *FH*-gen gevonden (2 frameshift, 2 splice site, een nonsense en drie missense mutaties).

Discussie. Wij vonden nieuwe mutaties in alle geanalyseerde families (8/8). Onze data tonen aan dat tot op heden MCUL/HLRCC genetisch niet heterogeen is. Het is nog onduidelijk waarom cutane leiomyomatosis zich zowel diffuus als segmentaal manifesteert. Het segmentale fenotype in combinatie met een kiembaanmutatie in deze families kan passen bij het genetisch concept van een type 2 segmentale manifestatie. Dit is een cutaan mozaïek door de combinatie van een heterozygote kiembaan-mutatie en een postzygotische "loss of heterozygosity" (LOH).

9. DETECTIE VAN CHROMOSOMALE VERANDERINGEN BINNEN 9P21 BIJ PRIMAIR CUTANE LYMFOMEN MET BEHULP VAN MULTIPLEX LIGATION-DEPENDENT PROBE AMPLIFICATION

N.J. Senff, W.H. Zoutman, M.H. Vermeer, R. Willemze en C.P. Tensen. Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) is een relatief nieuwe, op PCR gebaseerde techniek, waarmee deleties en/of amplificaties van korte DNA-sequenties gedetecteerd kunnen worden. Doel van dit onderzoek was om bij primair cutaan diffuus grootcellig B-cel lymfomen, leg type (PCLBCL, leg type) te kijken naar de prevalentie en prognostische betekenis van deleties binnen 9p21.

Methode. Tumor DNA van 28 PCLBCL, leg-type patiënten werd geanalyseerd met behulp van een commercieel verkrijg-

bare 9p21-specifieke MLPA-kit. Deze kit bevat 23 probes die aangrijpen op de korte arm van chromosoom 9. Negen van deze probes zijn specifiek voor het p16-gen (CDKN2A). Van 15 patiënten werd DNA geïsoleerd uit vriesmateriaal en van 13 patiënten uit paraffineblokken.

Resultaten. In 18 van de 28 gevallen toonden 1 of meer probes een homozygoot verlies binnen de CDKN2A-regio en in 18 gevallen waren 1 of meer probes heterozygoot verloren. In 5 gevallen werd een toename van 1 of meer probes gezien. In slechts 1 patiënt werden geen afwijkingen binnen het p16-gen gevonden. Patiënten met 1 of meer homozygoot gedeleteerde gebieden bleken een significant ($p = 0,03$) slechtere overleving te hebben.

Discussie. MLPA lijkt een simpele, betrouwbare en reproduceerbare techniek voor het analyseren van DNA geëxtraheerd uit zowel paraffine- als vriesmateriaal. Het verlies van kleine gebieden binnen 9p21 blijkt een prognostisch voorspellende waarde te hebben in de groep van PCLBCL, leg-type patiënten.

10. MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK VAN SECUNDAIRE CUTANE LYMFoom/LEUKEMIE-LOKALISATIES

Y. Sandberg¹, A.W. Langerak¹, P.J. Lugtenburg², F. Heule³. *Afdelingen ¹Immunologie, ²Hematologie en ³Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.*

Cutane lokalisaties van non-Hodgkin-lymfomen en lymfatische leukemieën komen het meest frequent voor bij 'adult' T-cel leukemie-lymfoom (ATLL; >50%), T-cel prolymfatische leukemie (T-PLL; 20-25%), anaplastisch grootcellig T-cel-lymfoom (ALCL; 21%), folliculair lymfoom (FL; ~5%) en diffuus grootcellig B-cel-lymfoom (DLBCL; ~5%). Huidlaesies kunnen optreden in een vergevorderd ziektestadium, maar ook het eerste symptoom zijn bij een onderliggende lymfatische maligniteit. Secundaire lymfoom/leukemie-lokalisaties in de huid zijn van prognostisch belang, maar zijn klinisch en histopathologisch moeilijk te diagnosticeren. Het doel van deze studie is nagaan of moleculaire analyse van immuuglobuline (Ig)/T-celreceptor (TCR)-genen een bijdrage kan leveren aan de diagnostiek van cutane lokalisaties van lymfatische maligniteiten.

Methode. Uit een grote groep patiënten ($n = 140$) met het klinisch beeld van een cutaan lymfoom werden op basis van uitvoerig histopathologisch onderzoek 13 patiënten geselecteerd met verdenking van een secundaire huidlokalisatie: ATLL, $n = 1$; T-PLL, $n = 2$; ALCL, $n = 1$; perifeer T-cel-lymfoom, $n = 2$; FL, $n = 3$; DLBCL, $n = 3$; MALT-lymfoom, $n = 1$. Uit 32 monsters (huid, lymfeklier, beenmerg, bloed, testis) werd DNA geïsoleerd en de Ig/TCR-genherschikkingen werden onderzocht met behulp van PCR-gebaseerde GeneScan-analyse

Resultaten. In alle huidlaesies werden monoklonale Ig/TCR-herschikkingen aangetoond overeenkomstig de histopathologische diagnose. Op basis van identieke Ig/TCR-herschikkingen in de huid en de onderliggende lymfoproliferatie kon in alle gevallen worden vastgesteld dat er sprake was van een cutane lymfoom/leukemie-lokalisatie.

Discussie. Moleculair Ig/TCR-klonaliteitsonderzoek is een zeer geschikte methode om secundaire huidlokalisaties van lymfatische maligniteiten aan te tonen.

11. ARRAY CGH EN COBRA-FISH IDENTIFICEREN TERUGKERENDE GENETISCHE AFWIJINGEN BIJ SÉZARY-SYNDROOM

R. Dijkman¹, R. van Doorn¹, X. Mao², M.L. Geerts³, S. Gellrich⁴, K. Szuhai⁵, S. Whittaker², R. Willemze¹, C.P. Tensen¹, M.H. Vermeer¹. *¹Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, ²St. Thomas' Hospital, King's College, Londen, ³Universitair Hospitaal, Gent, ⁴Charité, Berlijn, ⁵Moleculaire Celbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.*

Sézary syndroom (SS) is een cutaan T-cel-lymfoom/leukemie die uitgaat van naar de huid migrerende CD4⁺ memory T-cellen. Deze maligne T-cel populatie wordt aangetroffen in de huid, lymfeklieren en perifere bloed. Eerdere studies toonden complexe karyotyperingen en uitgebreide chromosomale instabiliteit aan in het genoom van de maligne T-cel populatie bij SS. Echter, ondanks het grote aantal beschreven chromosomale afwijkingen zijn terugkerende en voor SS karakteristieke chromosomale afwijkingen niet bekend.

Methode. In deze studie hebben we chromosomale afwijkingen in CD4⁺ T-cellen, geïsoleerd uit perifere bloed lymfocyten van 21 SS-patiënten, geanalyseerd met behulp van array-gebaseerde comparative genomic hybridization (aCGH) ($n = 21$) en multicolor COmbined Binary RAtio labeling Fluorescence In Situ Hybridization (COBRA-FISH) ($n = 5$).

Resultaten. COBRA-FISH-analyse toonde abnormale karyotyperingen in alle 5 patiënten. Terugkerende structurele chromosomale afwijkingen waren deleties van 10q24 (3 van de 5 gevallen) en breukpunten rond 17p11 (3 van de 5 gevallen). Een isochromosoom 17 werd gevonden in 1 patiënt. Terugkerende translocaties werden echter niet gevonden. De meest frequent gedetecteerde veranderingen in aantal genkopieën met behulp van aCGH waren extra kopieën in 5p15 (57%), 8q11 (48%), 8q24 (71%), 17q11 (71%), 17q21 (86%), 17q25 (71%), 19q13 (29%) en 20q11 (24%) en verlies van 4q31 (38%), 5q22 (43%), 6q24 (29%), 10q24 (52%) en 17p12 (67%). Kandidaatgenen met mogelijke relevantie voor de pathogenese van SS die gelegen zijn in deze gebieden zijn onder andere het proto-oncogen *MYC* (8q24) en het tumorsuppressor-gen *P53* (17p13). Kwantitatieve PCR bevestigde het verkrijgen van extra kopieën van het *MYC*-gen en de deletie van het *P53*-gen.

Discussie. De hoge frequentie van de gevonden verworven kopieën van *MYC* en deleties van *P53* suggereren dat deregulatie van deze genen bijdragen aan de pathogenese van SS.

12. INHIBITIE VAN STAT3 IN SÉZARY-CELLEN DOOR MIDDEL VAN CUCURBITACINE I INDUCEERT APOPTOSE

M.S. van Kester¹, J.J. Out-Luiting¹, P.A. von dem Borne², R. Willemze¹, C.P. Tensen¹ en M.H. Vermeer¹. *Afdelingen ¹Huidziekten en ²Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.*

Sézary-syndroom (SS) is een agressief primair cutaan CD4⁺ T-cellymfoom gelokaliseerd in de huid, lymfeklieren en perifere bloed. De Seax-lijn is een cellijn gevormd uit maligne T-cellen uit

het perifeer bloed van een Sézary-patiënt. In deze cellijn is Stat3, een transcriptiefactor die de expressie van verschillende genen reguleert, constitutief geactiveerd door fosforylatie (P-Stat3). Cucurbitacine I is een Jak/Stat3-remmer die in tumorcellijnen een afname laat zien van P-Stat3, gevolgd door remming van de groei en inductie van apoptose. In dit onderzoek werden de effecten van cucurbitacine I op Sézary-cellen getest.

Methode. Het effect van cucurbitacine I op P-Stat3- en Stat3-expressie werd bepaald met Western blotting zowel in de Seax-celijn als in vers geïsoleerde CD4⁺ T-cellen van 2 Sézary-patiënten. Tevens werd apoptose bestudeerd met FACS-analyse na kleuring met Annexine V.

Resultaten. In de Seax-lijn liet cucurbitacine I een concentratie-afhankelijke afname in de tijd te zien van P-Stat en Stat3. Behandeling van Sézary-cellen gaf een (concentratie-afhankelijke) afname van Stat3-expressie; P-Stat3 was niet detecteerbaar. Cucurbitacine I in een concentratie van 30   M induceerde 6 uur na toevoeging apoptose in het grootste deel van de Sézary-cellen (>75%).

Discussie. In tegenstelling tot eerdere publicaties veroorzaakt Cucurbitacine I niet alleen een afname van P-Stat3, maar ook van totaal Stat3 in de Seax-cellen. De cucurbitacine-I-geïnduceerde apoptose van Sézary-cellen maakt verder onderzoek naar de therapeutische waarde van cucurbitacine I bij de behandeling van Sézary-patiënten interessant.

13. VERLAAGDE EXPRESSIE VAN GENEN IN CD4⁺ T-CELLEN VAN PATIËNTEN MET CONSTITUTIONEEL ECZEEM SPELEN EEN ROL BIJ PROLIFERATIE

E. Nijhuis¹, C. Akdis², M. Schults¹, C. Bruijnzeel-Koomen¹, E. Knol¹. ¹Afdeling Dermatologie en Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ²Afdeling Immunologie, SIAF, Davos, Zwitserland.

CD4⁺ T-cellen spelen een centrale rol in de pathogenese van allergische ontstekingsziekten, zoals constitutioneel eczeem (CE) en allergische astma (AA). Genearray analyse van CD4⁺ T-cellen uit perifeer bloed van patiënten met CE versus gezonde personen laat een verhoging zien 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 zien van genen die waarschijnlijk betrokken zijn bij apoptose en/of proliferatie (NR4A2, TNFAIP3, JUNB, C-JUN en GADD45A). Van de laatste groep genen is niet goed duidelijk wat de functie is in primaire humane CD4⁺ T-cellen. Doel van dit onderzoek is bepaling van de effecten van een verlaging van de expressie van deze genen op de proliferatie en/of apoptose van primaire humane CD4⁺ T-cellen.

Methode. CD4⁺ T-cellen werden uit humaan perifeer bloed geïsoleerd door middel van MACS beads (CD14-negatieve en CD4-positieve selectie). Genexpressie van TNFAIP3 in CD4⁺ T-cellen werd geremd door middel van elektroporatie van siRNA. Vervolgens werden proliferatie, apoptose en genexpressie van TNFAIP3 gemeten.

Resultaten. Elektroporatie efficiency van CD4⁺ T-cellen met siRNA was groter dan 95%, ongeacht de 'sterkte' van het elektroporatieprogramma. Echter de 'sterkte' van een elektropora-

tieprogramma was recht evenredig met de hoeveelheid siRNA die geïntroduceerd werd in een cel na apoptose. Genexpressie van TNFAIP3 werd met ongeveer 50% geremd, resulterend in een verhoogde proliferatie van CD4⁺ T-cellen.

Discussie. Deze studie laat zien dat TNFAIP3 een negatieve invloed heeft op de proliferatie van CD4⁺ T-cellen. De verlaagde expressie van TNFAIP3 in CD4⁺-cellen bij CE lijkt dus een rol te spelen in de verhoogde 'activatie'-toestand van perifeer bloed CD4⁺ T-cellen bij CE via proliferatie.

14. CICLOSPORINE A VERMINDERT CD4⁺CD25⁺ REGULATOIRE T-CELLEN BIJ PATIËNTEN MET CONSTITUTIONEEL ECZEEM

D.J. Hijnen, I. Haeck, C. Bruijnzeel-Koomen, M. Laaper-Ertmann, A. van Kraats, E. Knol, E. Nijhuis, M. de Bruin-Weller. *Afdeling Dermatologie en Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.*

Ciclosporine A (CsA) wordt frequent gebruikt bij de behandeling van ernstig constitutioneel eczeem (CE). Het middel is effectief en heeft relatief weinig bijwerkingen. In de literatuur zijn er recentelijk enkele meldingen geweest van remming van CD4⁺CD25⁺ regulatoire T-cellen (Tregs) door CsA-behandeling. Het doel van de huidige studie was te onderzoeken of dergelijke effecten ook optreden bij patiënten met CE behandeld met CsA.

Methode. Bij tien patiënten met ernstig CE werd tijdens behandeling met CsA het percentage Tregs en de expressie van twee regulatie-gerelateerde genen (FOXP3 en GADD45A) bestudeerd.

Resultaten. Het eczeem verbeterde significant bij alle tien patiënten. We vonden echter een significante reductie van het aantal Tregs in perifeer bloed. Tevens vonden we een significante daling van FOXP3 en GADD45A mRNA-expressie.

Discussie. Dit is de eerste studie die laat zien dat CsA *in vivo* een reductie induceert van het aantal Tregs en tevens de expressie remt van genen betrokken bij regulatie. Ondanks klinische verbetering is remming van regulatiemechanismen mogelijk een belangrijke bijwerking van CsA. Wij hypothetiseren dat de hoge frequentie van 'opvlammingen' van het eczeem na het staken van CsA-behandeling hiermee samenhangt.

15. KOOLZUURANHYDRASE II-EXPRESSIE IS VERHOOGD BIJ ATOPISCH ECZEEM

M. Kamsteeg, P.L. Zeeuwen, D. Olthuis, G.J. de Jongh, M.E. Zeeuwen-Franssen, P.E. van Erp, J. Schalkwijk. *Afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.*

Er komt steeds meer bewijs dat naast het immuunsysteem ook epidermale keratinocyten een rol spelen in het ziekteproces van atopisch eczeem (AE) en psoriasis (PS). Wij hebben microarray analyse verricht op gezuiverde epidermale cellen uit laesionale huid van AE- en PS-patiënten. Hieruit zijn een aantal ziektespecifieke verschillen tussen AE en PS naar voren gekomen, waaronder een sterk verhoogde expressie van koolzuuranhydrase II (carbonic anhydrase = CA II) in AE, hetgeen in deze studie verder is onderzocht.

Methoden. Met kwantitatieve PCR werden de CA II-expressieniveaus van epidermis van AE- en PS-patiënten vergeleken met normale huid. ELISA en western blot analyse werden gebruikt om CA II-eiwitniveaus in keratinocyten te analyseren. De lokalisatie van CA II in de epidermis werd bestudeerd met behulp van gesorteerde keratinocyten en immunohistochemie. Celkweek van primaire keratinocyten werd gebruikt om de invloed van (pro)inflammatoire cytokinen te bekijken op de CA II-productie.

Resultaten. CA II bleek achtmaal hoger te zijn in keratinocyten afkomstig van aangedane huid van AE-patiënten vergeleken met normale huid, terwijl in aangedane huid van PS-patiënten een verlaging gezien werd. Ook op eiwitniveau bleek meer CA II aanwezig te zijn in AE-patiënten dan in PS-patiënten en gezonde vrijwilligers. Deze verhoging van CA II bleek geïnduceerd te worden door Th2-cytokinen (IL-4 en IL-13). CA II wordt met name gevonden in gedifferentieerde keratinocyten en heeft een cytoplasmatische lokalisatie.

Discussie. Onze bevindingen vormen ondersteuning voor het Th1-Th2-concept met betrekking tot verschillen tussen AE en PS. Onze *in vitro* gegevens bevestigen de veronderstelling dat de lokale cytokine-omgeving in de epidermis (Th2-cytokines) verantwoordelijk is voor de CA II-expressieverhoging in AE. Gezien de reeds bekende rol van CA II in ionentransport en waterhomeostase, zou verhoogde CA II-expressie een rol kunnen spelen in pathologische veranderingen in de huid van AE-patiënten.

16. EPICUTANE ALLERGIE-TESTEN MET 26 GEURSTOFFEN CONFORM DE EU-LIJST

E.J. van Oosten, M.L.A. Schuttelaar, P.J. Coenraads. *Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.*

Contactallergie voor geurstoffen is een veel voorkomende oorzaak voor contactdermatitis. Van de algemene bevolking is ongeveer 1% allergisch voor geurstoffen. Bij patiënten met eczeem is de frequentie van contactallergie voor geurstoffen hoger. Doel van het onderzoek was de frequentie van contactallergie voor geurstoffen te bepalen in een populatie van patiënten met eczeem en de klinische relevantie van de positieve plakproefreacties bij deze populatie te evalueren.

Methode. In de periode april 2005-augustus 2006 werden plakproeven verricht bij 268 patiënten met verdenking van geurstofallergie of met eczeem in het gelaat, nek, axillae, anogenitale regio of met gegeneraliseerd eczeem. Naast de Europese standaardreeks werden plakproeven verricht met 26 geurstoffen conform de EU-lijst. De relevantie van de positieve reacties (1+ tot 3+) werd gecategoriseerd als 'certain', 'probable', 'possible', 'not relevant'. Testresultaten werden afgelezen volgens de ICDRG-richtlijnen.

Resultaten. Er werden 39 positieve reacties bij 23 patiënten (8,6%) gezien. De meeste positieve reacties werden gezien op: Lyrall (6), Hydroxycitronellal (5), Oak moss (5), Treemoss (5) en Cinnamic alcohol (4). De 39 positieve reacties werden geëvalueerd en de klinische relevantie bleek in 21 gevallen 'certain', 3 keer 'probable', 13 keer 'possible' en in 2 gevallen 'unlikely/not'. In totaal hadden 18 patiënten (6,7%) een positieve reactie op de Fragrance mix I (FM I). Er werden 19 irritatieve reacties gezien. De meeste irritatieve reacties werden gezien op Treemoss (3), Farnesol (2), Geraniol (2) en Oak moss (2).

Discussie. De EU-lijst met 26 geurstoffen liet in 8,6% van alle geteste patiënten een positieve reactie zien. Dit was meer dan het aantal patiënten dat positief op de FM I reageerden (6,7%). Bij 24 (61,6%) van de positieve reacties bleek de klinische relevantie 'probable' tot 'certain'. Er werden op 6 geurstoffen die geen onderdeel zijn van de FM I positieve reacties gezien: Lyrall, Treemoss, Farnesol, Benzyl alcohol, Coumarin en Hexyl cinnamic aldehyde. In totaal werden 19 irritatieve reacties gezien.

17. IDENTIFICATIE VAN POTENTIËLE ALLERGENEN DOOR KINASEACTIVITEITSMETING IN MUTZ-3-PROGENITORCELLEN

J. Reinders¹, M. Toebak¹, T. Rustemeyer¹, L. Vermeulen², J. Joore³, B.M.E. von Blomberg⁴, S. Gibbs¹, R.J. Scheper⁴.
¹Afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam, ²Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ³Pepscan Systems, Lelystad, ⁴Afdeling Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

Voor de identificatie van potentieel allergische stoffen worden *in vitro* testen ontwikkeld en nieuwe markers gezocht om dierproeven in de toekomst te vervangen. In deze studie is onderzocht of blootstelling aan irritantia en allergenen een differentieel kinaseactiviteitspatroon induceert in een DC-model, de myeloïde MUTZ-3-progenitorcellen.

Methode. MUTZ-3-progenitorcellen werden blootgesteld aan kweekmedium (negatieve controle), DNCB en NiSO₄ (allergenen), SDS (irritant) of een maturatie-inducerende cytokinemix. Cellysaten werden geoogst en de kinaseactiviteit in de MUTZ-3-cellen bepaald met de PepChip Kinase array.

Resultaten. Verschillen in kinaseactiviteit, zowel up- als down-gereguleerde fosforylatie, werden gedetecteerd in cellen blootgesteld aan allergenen ten opzichte van cellen blootgesteld aan medium of irritant. Allergenen induceerden een up-regulatie van fosforylatie van 50 peptiden en een down-regulatie van fosforylatie van 24 peptiden. De peptiden, die een up- dan wel down-regulatie lieten zien, zijn afkomstig van eiwitten betrokken bij de celcyclus, MAPK pathway, fosfolipase pathway en membraanreceptoren.

Discussie. Blootstelling van MUTZ-3-progenitorcellen aan allergenen induceert een ander fosforylatiepatroon dan blootstelling aan irritantia en media. Kinasen en/of substraten, betrokken bij deze differentieel fosforylatie zijn potentiële nieuwe markers voor allergenidentificatie.

18. FOUNDER HAPLOTYPE IN FAMILIES MET ACRAL PEELING SKIN-SYNDROOM

J.J.A.J. van der Velden¹, M.A.M. van Steensel¹, H. Hamm², A.B. Kwee¹, P.M. Steijlen¹, M. van Geel¹.
¹Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, ²Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universität van Würzburg, Duitsland.

Acral peeling skin-syndroom (APSS) is een autosomaal recessieve aandoening die leidt tot oppervlakkige blaarvorming en loslating van de hoornlaag op de handen en voeten. APSS wordt veroorzaakt door een mutatie in het transglutaminase-5-gen (TGM5). Het splijtingsniveau bevindt zich tussen het stratum

corneum en het stratum granulosum van de epidermis. Bij vier families uit verschillende landen hebben wij dezelfde nucleotideveranderingen kunnen aantonen (T109M, G113C). Wij onderzochten door haplotypering of er bij deze families sprake is van een founder mutatie.

Methode. Wij amplificeerden de coderende exonen van *TGM5* met PCR op genomisch DNA en analyseerden het met directe sequencing. Haplotypering vond plaats met microsatellietmarkers in en om het *TGM5*-gen over een totaal van 3 cM.

Resultaten. Bij verschillende Europese families identificeerden wij de missense mutatie G113C gekoppeld aan het T109M-polymorfisme in *TGM5*. Haplotypering van APSS-patiënten toonde homozygote loci aan met een grootte van 0,15 cM.

Discussie. Bij APSS-patiënten afkomstig uit verschillende Europese landen toonden wij met haplotypering aan dat er sprake is van een gemeenschappelijke voorouder. Genealogisch onderzoek laat geen verwantschap tussen de families zien na 1700. Dit bevestigt de haplotyperingsdata, die laten zien dat de verschillende patiënten een beperkt aantal polymorfismen gemeen hebben. Dit duidt op een verre verwantschap tussen de APSS-families en -ouders onderling.

19. EPIDERMOLYSIS BULLOSA SIMPLEX IN DE NEDERLANDSE POPULATIE: BEKENDE EN NIEUWE MUTATIES IN DE GENEN *KRT5* EN *KRT14* EN GENOTYPE/FENOTYPE-CORRELATIE

M.C. Bolling¹, H.H. Lemmink², H.H. Pas¹, M.F. Jonkman¹.
Afdelingen ¹Dermatologie en ²Klinische Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Epidermolysis bullosa simplex (EBS) is een autosomaal dominante erfelijke mechanobulleuze huidaandoening gekenmerkt door intraepidermale splijting door de basale keratinocyten. EBS wordt veroorzaakt door mutaties in de genen *KRT5* en *KRT14*, die coderen voor de keratines 5 en 14. Doel van deze studie is het beschrijven van de Nederlandse EBS-populatie en het toetsen van de genotype/fenotype-correlatie op basis van de gevonden mutaties.

Methode. De diagnose EBS werd gesteld op basis van het klinisch beeld, elektronen-microscopisch onderzoek en antigen mapping van huidbipten. Mutatieanalyse werd verricht door sequentieanalyse van alle *KRT5*- en *KRT14*-exonen bij 52 gediagnosticeerde families.

Resultaten. Negen nieuwe mutaties en 17 bekende mutaties werden geïdentificeerd in *KRT5* en *KRT14*. Patiënten met bekende *KRT5*- en *KRT14*-mutaties hadden een EBS-vorm die overeen kwam met zoals eerder beschreven voor deze mutaties. Bij de ernstiger Dowling-Meara-vorm lagen de mutaties in de sterk geconserveerde uiteinden van de rod-domeinen. Bij de lichtste vorm (Weber-Cockayne) lagen vrijwel alle mutaties in de meer centrale delen van het rod-domein. Bij 12 families (23%) werd géén mutatie gevonden in *KRT5* of *KRT14*.

Discussie. Een substantieel aantal nieuwe *KRT5*- en *KRT14*-mutaties werd gevonden, wat van belang is voor het geven van adequaat genetisch advies en voor prenatale diagnostiek. De bekende genotype/fenotype-correlatie bij EBS werd in grote lijnen ook in de Nederlandse populatie teruggevonden. In een hoog percentage (23%) van de onderzochte EBS-families werd geen mutatie

gevonden in *KRT5* of *KRT14*. Mogelijke oorzaken hiervoor zijn: 1) met de huidige mutatiedetectietechnieken worden mutaties in *KRT5* en *KRT14* gemist; 2) mutaties in een ander gen leiden ook tot EBS; 3) de aanvankelijke diagnose was niet correct.

20. COMPOUND HETEROZYGOTIE VOOR *LMNA*-MUTATIES VEROORZAAKT EEN PROGERIA-SYNDROOM ZONDER PRELAMINE A-ACCUMULATIE

V.L.R.M. Verstraeten¹, J.L.V. Broers^{2,3}, M. Kamps^{1,2}, M.A.M. van Steensel¹, F.C.S. Ramaekers², P.M. Steijlen¹, A. van den Wijngaard⁴. ¹Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, ²Moleculaire Celbiologie, Universiteit van Maastricht, ³Faculteit Biomedische Technologie, Technische Universiteit Eindhoven, ⁴Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis Maastricht.

Het Hutchinson-Gilford-progeria-syndroom (HGPS) is een premature verouderingsziekte die klassiek wordt veroorzaakt door een heterozygote *de novo* *LMNA*-mutatie. Het gen codeert voor het nucleair intermediair filamenteiwit lamine A/C. Ook zijn recessieve vormen beschreven. Wij beschrijven een twee jaar oude jongen met een HGPS-beeld, veroorzaakt door compound heterozygote missense *LMNA*-mutaties (T528M en M540T), die een welomschreven geconserveerde regio (progeria hotspot) in het C-terminaal globulair domein van lamine A/C treffen. De accumulatie van gefarnesylerd prelamine A, de precursor van lamine A, wordt als dé oorzaak van progeria gezien en behandeling met een farnesylatie-inhibitor (FTI) zou de kernmorphologie hierbij gunstig beïnvloeden.

Methode. Fibroblasten van de patiënt en ouders werden geïsoleerd uit een huidbipt, geanalyseerd voor A- en B-type lamine-expressie en vervolgens behandeld met FTI.

Resultaten. De kernen van de patiënt tonen niet de verwachte prelamine A- accumulatie. De lamine-expressie vertoont een honingraatpatroon in ongeveer 36% van de kernen. Meerdere kernen vertonen uitstulpingen, waarin een verminderde tot afwezige hoeveelheid B-type lamines wordt gezien. De gezonde ouders hebben gelijkaardige kernafwijkingen, doch in een kleiner percentage van de cellen. Behandeling met FTI induceert niet alleen prelamine A-accumulatie aan de kernvelop, maar ook in meerdere intra/trans-nucleaire membraaninvaginaties.

Discussie. Deze bevindingen suggereren een cruciale rol voor het C-terminaal globulair domein van A-type lamines in de opbouw van de kernstructuur en duiden op een belangrijke rol voor abnormale kernassemblage in de pathogenese van HGPS. In contrast met eerdere bevindingen, tonen wij aan dat prelamine A-accumulatie niet bij iedere progeria voorkomt. Waakzaamheid is geboden bij de behandeling van HGPS met FTI.

21. EEN NIEUWE MISSENSE MUTATIE IN *GJB2* VERSTOORT HET TRANSPORT VAN CONNEXINE 26 EN VEROORZAAKT PALMOPLANTAIRE KERATODERMIE MET DOOFHEID

E. de Zwart-Storm¹, H. Hamm², J. Stoevesandt², M. van Geel¹, M. van Steensel¹. ¹Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, ²Uni-Klinikum Hamm, Duitsland.

Gap junctions zijn intercellulaire communicatiekanalen. Het gap junction-gen *GJB2*, dat codeert voor connexine 26, komt tot expressie in het binnenoor en de huid en is geassocieerd met een aantal onderling sterk verschillende ziektebeelden. Het doel van ons onderzoek is het identificeren van 'nieuwe' aandoeningen veroorzaakt door mutaties in *GJB2*, zoeken naar een genotype/fenotype-relatie voor *GJB2* en het ophelderen van de pathogenese door moleculair-celbiologische analyse.

Methode. Uit 'whole blood' van een Duitse familie met een focale palmoplantaire keratodermie (PPK) en doofheid werd DNA geïsoleerd en geanalyseerd middels PCR en sequencing. Wij maakten een fusie-eiwit, van een wildtype of mutant *GJB2*-gen, in-frame gekoppeld aan een gen coderend voor een fluorofoor (EGFP/DsRed). Getransfected in Hela-cellen konden we het fusie-eiwit intracellulair visualiseren en de levenscyclus van het gemuteerde eiwit volgen.

Resultaten. In de moeder en twee van haar kinderen vonden wij in codon 219 een heterozygote A-naar-G-transitie, die resulteert in de aminozuursubstitutie histidine 73 naar arginine (H73R). In de getransfectede Hela-cellen komt het fusie-eiwit hoog tot expressie en laat voornamelijk een cytoplasmatische locatie zien, alwaar het accumuleert in bolvormige aggregaten, daarnaast zien we enige membraan-aankleuring.

Discussie. Wij rapporteren een niet eerder beschreven missense mutatie in het eerste extracellulaire domein (E1) van *GJB2*, die leidt tot een nieuw syndroom van focale palmoplantaire keratodermie in combinatie met perceptiedoofheid. Wij vermoeden dat mutaties in het E1-domein van connexine 26 leiden tot een transportdefect en zich klinisch uiteten als een PPK met doofheid.

22. HUIDAFWIJINGEN IN OCULO-DENTO-DIGITALE DYSPLASIE ZIJN GECORRELEERD MET TRUNCATIES VAN DE C-TERMINUS VAN CONNEXINE 43

R.G.L. Nellen¹, E.A. de Zwart-Storm¹, M. Vreeburg², M.I. Schouten², D. Marcus-Soekarman², M. van Geel¹, M.A.M. van Steensel¹. *Afdelingen ¹Dermatologie en ²Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis Maastricht.*

De ziekte oculo-dento-digitale dysplasie (ODDD, MIM #164210) wordt veroorzaakt door mutaties in het *GJA1*-gen, coderend voor het gap junction-eiwit connexine 43. Bij ODDD zijn niet eerder huidafwijkingen beschreven, maar wij zagen patiënten met een palmoplantaire keratodermie (PPK). Wij veronderstelden dat de huidafwijkingen worden veroorzaakt door een specifieke mutatie in het *GJA1*-gen. Tot dusver zijn alleen missense mutaties beschreven.

Methode. Bij twee niet-verwante patiënten met ODDD en een PPK isoleerden wij DNA uit leukocyten. Wij amplificeerden het *GJA1*-gen met PCR en analyseerden het middels directe sequencing. In een huidbiopt analyseerden wij bij één patiënt de verdeling van connexine 43. Met een *GJA1*-CFP/-GFP fusie-eiwit onderzochten wij het transport van de verschillende mutante eiwitten in Hela-cellen.

Resultaten. Sequentie-analyse toonde heterozygote dinucleotidedeleties bij beide patiënten, 780_81delTG en 679_680delAT. Deze mutaties leiden tot een frameshift en prema-

ture stop na incorporatie van 46, respectievelijk 6 afwijkende aminozuren in de C-terminus van connexine 43 (C260fsX307 en Y230fsX236). De mutaties werden niet gevonden bij 100 controles. Immunofluorescentie toonde dat connexine 43 cytoplasmatisch ophoopt, terwijl normaliter connexine 43 in de celmembraan te vinden is. Fluorescentiemicroscopie toonde aan dat missense mutanten normaal worden getransporteerd, terwijl de getrunceerde eiwitten nooit tot de membraan geraken.

Discussie. Wij vonden bij twee niet-verwante patiënten met ODDD en palmoplantaire hyperkeratose niet eerder beschreven mutaties in *GJA1*. De premature truncatie van connexine 43 veroorzaakt een transportdefect, waardoor het eiwit intracytoplasmatisch ophoopt. Dit verklaart mogelijk het optreden van huidafwijkingen bij deze patiënten en is de eerste genotype/fenotype-correlatie bij ODDD. *In vitro* data steunen de hypothese, dat truncerende mutaties een specifiek effect hebben op het eiwitniveau.

23. VITILIGO HUID-INFILTRERENDE T-CELLEN DODEN AUTOLOGE MELANOCYTEN IN NON-LAESIONALE HUID

J.G. van den Boorn¹, D. Konijnenberg¹, W. Douwenga¹, T.A.M. Dellemijn², J.D. Bos¹, J.P.W. van der Veen¹, C.J.M. Melief³, F.A. Vyth-Dreese² and R.M. Luiten¹.

¹Afdeling Dermatologie en Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam,

²Afdeling Immunologie, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam, ³Afdeling Immunohematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

De autoimmunehypothese voor de pathogenese van vitiligo is gebaseerd op de aanwezigheid van een autoimmunerespons tegen melanocyt zelf-antigenen, waardoor de melanocyten uit de huid verdwijnen. In lijn met deze hypothese hebben wij eerder aangetoond dat melanocyt antigeen-specifieke CD8⁺ T-cellen infiltreren in perilaesionale vitiligo-huid, terwijl controle influenza-specifieke T-cellen het huidbiopt infiltreren zonder apoptose van de melanocyten te veroorzaken. Op dit moment bestuderen wij de functionele activiteit van de autologe T-cellen die aanwezig zijn in de perilaesionale vitiligo-huid.

Methode. Met het skin-explant model hebben wij een van de eerste *ex vivo* modellen voor humane autoimmunziekte ontwikkeld, waarin we nagaan hoe de destructie van melanocyten door T-cellen tot stand komt.

Resultaten. Perilaesionale vitiligo T-cellen infiltreren in de autologe non-laesionale huid en induceren apoptose van melanocyten. Daarnaast trad weefselschade op in de epidermis op de plek van de melanocyten. Explant assays met CD8⁺- en CD8⁻-gesorteerde perilaesionale T-celpopulaties laten zien dat deze activiteit voornamelijk gemedieerd wordt door de CD8⁺ T-celpopulatie. HLA-A2/gp100-gesorteerde T-cellen gaven hetzelfde effect.

Discussie. Perilaesionale T-cellen kunnen melanocyten *in situ* doden. De waargenomen epidermale weefselschade is waarschijnlijk het gevolg van de hoge dosis toegevoegde T-cellen, aangezien bij een zuivere melanocyt-specifieke T-celpopulatie ook deze zogenaamde bystander-lysis optreedt. Vervolgassays met meer fysiologische cellaantallen zullen hier meer duidelijk-

heid over geven. Verder onderzoek met behulp van dit model kan direct bewijs opleveren voor T-cel- gemedieerde depigmentatie in vitiligo vulgaris.

24. DERMAL FIBROBLASTEN INITIËREN MIGRATIE VAN LANGERHANS-CELLEN UIT DE EPIDERMIS

K. Ouwehand¹, S.J.A.M. Santegoets², D.P. Bruynzeel¹, T. Rustemeyer¹, R.J. Scheper², T.D. de Gruij³, S. Gibbs¹. *Afdelingen ¹Dermatologie, ²Pathologie en ³Medische Oncologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam.*

De migratie van Langerhans-cellen (LC) uit de epidermis kan worden geïnduceerd door stoffen die als lichaamsvreemd gezien worden. Maturing-inducerende stoffen zoals ziekteverwekkers en allergenen leiden tot migratie van LC naar het lymfestelsel. Echter ook niet-maturing-inducerende stoffen, zoals irritantia, induceren migratie van LC naar de dermis. Het doel van dit onderzoek is nagaan of dermale fibroblasten stoffen uitscheiden die migratie van LC uit de epidermis kunnen bevorderen onafhankelijk van hun maturatiestatus.

Methode. Fibroblasten werden gekweekt uit gezonde humane donorhuid in de onderste well van een transwellmembraansysteem. Epidermale (ED) sheets, blootgesteld aan een klassiek irritant (SDS) of allergeen (NiSO₄) werden in de bovenste well geplaatst. Migratie was 16 uur toegestaan. Om de migratie in meer detail te bestuderen maakten we gebruik van een goed gedefinieerd model, waarbij LC-achtige cellen gedifferentieerd werden uit de humane myeloïde cellijn MUTZ-3.

Resultaten. Blootstelling aan SDS en NiSO₄ leidde tot significant verhoogde migratie van LC naar dermale fibroblasten, hetgeen suggereert dat dermale fibroblasten kunnen bijdragen tot de migratie van LC. Omdat keratinocyten grote hoeveelheden TNF- α produceren na blootstelling aan stress hebben we dermale fibroblasten afgeblokt voor TNF- α , wat resulteerde in significante remming van migratie. De migratie van MUTZ-LC naar dermale fibroblasten was chemotactisch. Blootstelling van dermale fibroblasten aan TNF- α leidde tot verhoogde migratie.

Discussie. Met deze studie wordt aangetoond dat dermale fibroblasten chemotactische factoren uitscheiden die migratie van LC uit de epidermis bevorderen. Deze migratie-bevorderende fibroblasten zouden de missende schakel kunnen zijn tussen de migratie van mature LC vanuit de epidermis naar het lymfestelsel.

25. CHEMOKINES REGISSEREN WONDGENEZINGSPROCESSEN VAN DE HUIDCELLEN

K.L. Kroeze¹, G. Kirtschig¹, T. Rustemeyer¹, M. Ulrich^{1,3}, R.J. Scheper², S. Gibbs¹. *Afdelingen ¹Dermatologie en ²Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam. ³Vereniging Samenwerkende Brandwondencentra Nederland, Beverwijk.*

Het is moeilijk om zowel grote acute wonden als brandwonden technisch en cosmetisch bevredigend te genezen. De wondsluiting van deze wonden zou versneld kunnen worden door een

optimale migratie en groei van fibroblasten en keratinocyten in het wondgebied. Chemokines spelen een belangrijke rol bij de wondgenezing doordat zij de migratie en groei van diverse celtypen regisseren. Doel van het onderzoek is te evalueren welke chemokines welke wondgenezingsprocessen regisseren met als uiteindelijk doel de ontwikkeling van een optimale chemokincocktail die toepasbaar is voor het versnellen van wondgenezing.

Methode. De chemokine-receptorexpressie van uit de huid geïsoleerde fibroblasten en keratinocyten is geanalyseerd op de FACS. Met behulp van verschillende huidmodellen en een BrdU-assay is er vervolgens gekeken naar het effect van de corresponderende chemokines (liganden) op de migratie en proliferatie van de fibroblasten en keratinocyten.

Resultaten. Chemokinereceptoren CCR 3, 4 en 10, CXCR 1 en 2 waren aanwezig op dermale fibroblasten. Enkele liganden van deze receptoren hadden een duidelijk effect op de migratie en de proliferatie van fibroblasten. CXCL-8 (IL-8) > CXCL-1 (Gro- α) > CCL-2 (MCP-1) maar niet CCL-5 (RANTES) stimuleerden de migratie van de keratinocyten. CXCL-8 stimuleerde naast migratie ook de proliferatie en de differentiatie van de epidermis.

Discussie. Met deze studie wordt aangetoond dat er chemokines zijn die een stimulerend effect hebben op de proliferatie en/of migratie van de fibroblasten en/of keratinocyten. Met behulp van de juiste combinatie van chemokines zouden processen als fibroblast- en keratinocytmigratie en/of proliferatie optimaal gestimuleerd kunnen worden, wat zou kunnen leiden tot een snellere wondgenezing.

26. RGTA, EEN SYNTHETISCH HEPARANSULFAAT, VERGROOT DE WONDSTERKTE TIJDENS DE WONDGENEZING VAN EEN FULL-THICKNESS WOND IN DE RAT

M. Tong¹, M.M. Zbinden¹, J.M. Hekking¹, F. Heule², J. W. van Neck¹. *Afdelingen ¹Research Unit Plastische en Reconstructieve Chirurgie en ²Dermatologie en Venereologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.*

Regenerating agent (RGTA), een chemisch gemodificeerd dextranpolymeer, heeft een vergelijkbare werking als heparansulfaat proteoglycanen. Het beschermt en versterkt de endogene groeifactoren van weefsels en bevordert de weefselregeneratie. Wij onderzochten het effect van RGTA op de breeksterkte van de huid tijdens de genezing van excisie wonden.

Methode. Twee 15-mm diameter full-thickness excisie wonden zijn aangebracht op de rug van 20 WAG/Rij-ratten. Vervolgens werd RGTA topicaal aangebracht in het wondbed van 10 ratten, gevolgd door RGTA i.m. injecties op de dagen 1, 8 en 15 (fysiologisch zout in controleratten). Op de dagen 14 en 21 werden dieren ge-euthanaseerd en zijn biconcave strips gesneden uit het wondgebied en het normale weefsel. De breeksterktes zijn gemeten en uitgedrukt als de ratio tussen de breeksterkte van de geregenereerde en de normale huid.

Resultaten. In met RGTA behandelde ratten zijn de breeksterkteratio's significant toegenomen, zowel op dag 14 (0,12 $\pm$ 0,04 N versus 0,07 $\pm$ 0,03 N in respectievelijk de RGTA-behandelde en de controlegroep; p < 0,05) alsook op dag 21 na

excisie ($0,14 \pm 0,04$ N versus $0,10 \pm 0,04$ N in respectievelijk de behandelde en controlegroep; $p < 0,05$).

Discussie. RGTA bevordert weefselregeneratie in een groot aantal studies. Wij tonen aan dat RGTA-behandeling leidt tot een significant toegenomen breeksterkte van acute full-thickness excisiewonden. Onze resultaten nopen tot verder onderzoek ten aanzien van de werkzaamheid van RGTA in vertraagd helende wonden alsmede toekomstig klinisch gebruik.

27. ONTWIKKELING VAN HUMANE PSORIATISCHE HUIDEQUIVALENTEN

G.S. Tjabringa, M. Bergers, D. van Rens, E. Lamme, J. Schalkwijk. *Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.*

Psoriasis is een inflammatoire huidziekte, waarbij zowel keratinocyten als ontstekingscellen betrokken zijn. Keratinocyten in psoriatische huid vertonen hyperproliferatie en abnormale differentiatie. Voor de screening van anti-psoriasis medicatie is er vraag naar een huidmodel met eigenschappen van psoriatische huid. Het doel van de huidige studie is om naast een normaal organotypisch huidmodel een huidmodel met psoriatische eigenschappen op te zetten, dat gebruikt kan worden voor *in vitro* genesmiddelenonderzoek.

Methode. Humane huidequivalenten werden als volgt gegeneerd: keratinocyten van volwassen donoren werden gezaaid op dermis, 3 dagen gekweekt in medium en daarna gedurende 10 dagen aan lucht blootgesteld gekweekt. Vervolgens werd gedurende de laatste 3 dagen al dan niet een mix van pro-inflammatoire cytokines (TNF α , IL-1 α , IL-6) en groeifactoren toegevoegd. De constructen werden geanalyseerd met behulp van histologie (H&E), immunohistochemie (hBD-2 en SKALP/elafin) en kwantitatieve PCR.

Resultaten. In het normale huidconstruct was een gedifferentieerd epitheel te zien, dat positief was voor de differentiatiemarker cytokeratine 10, en negatief voor de psoriasis-geassocieerde eiwitten hBD-2 and SKALP/elafin. Stimulatie van het huidconstruct met de mix van cytokines veroorzaakte morfologische veranderingen en een genexpressieprofiel dat kenmerkend is voor psoriasis. Toevoeging van retinoïc acid veroorzaakte op mRNA-niveau een snelle downregulatie van de psoriasis-geassocieerde genexpressie (= therapeutisch effect) maar ook downregulatie van normale differentiatiemarkers (= bekende bijwerking van retinoïden bij patiënten).

Discussie. Met deze studie wordt aangetoond dat stimulatie van huidconstructen met een mix van cytokines resulteert in de inductie van de psoriasis-specifieke eiwitten hBD-2 en SKALP/elafin. Deze resultaten zijn een eerste stap naar een *in vitro* ziektemodel dat mogelijkheden biedt voor screening van anti-psoriatica, zowel op therapeutische effecten als bijwerkingen.

28. EFFECTEN VAN TL-01-FOTOTHERAPIE OP EPIDERMAL GENEXRESSIE IN PSORIASIS

E. Racz¹, M. Kant¹, K. Schellekens², E. Prens¹, L. van der Fits¹. *Afdelingen ¹Dermatologie en ²Bioinformatica, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.*

Smalband UVB-fototherapie is een effectieve behandelingsvorm voor psoriasis. Het is echter niet bekend welke moleculaire mechanismen verantwoordelijk zijn voor het gunstige effect van UVB op psoriatische ontstekingen.

Methode. Tien patiënten met chronisch plaque psoriasis zijn geïncubeerd in de studie en ontvingen conventionele smalband UVB TL-01-fototherapie. Huidbiopten werden genomen uit zowel laesionale als niet-laesionale huid vóór de eerste belichting, 6 uur later en na het afronden van de fototherapie (na genezing of maximaal na 3 maanden therapie). Epidermale RNA-samples werden gebruikt voor microarray analyse waarbij het totale genexpressieprofiel van verschillende samples bepaald werd. Microarray resultaten zijn geanalyseerd met behulp van bioinformatici.

Resultaten. Preliminair analyse van de data laat zien dat niet-laesionale en laesionale samples twee goed onderscheidbare clusters vormen. Samples genomen van laesionale huid na 3 maanden fototherapie vertoonden veel overeenkomsten qua genexpressieprofiel met niet-laesionale huid. Relatief weinig genen vertoonden veranderde expressie 6 uur na de eerste belichting ten opzichte van de samples genomen vóór belichting. Opmerkelijk genoeg was deze korte termijn UVB-respons verschillend in de laesionale en niet-laesionale huid.

Discussie. In eerdere studies naar de moleculaire targets van UVB-belichting is voornamelijk gebruik gemaakt van gezonde huid en/of keratinocyten. Het feit dat de UVB-respons in ontstoken huid verschilt van die in niet-ontstoken huid benadrukt het belang van onze studie. Onze microarray data worden gebruikt als basis van functionele studies naar de response op UVB in ontstoken epidermis.

29. EX VIVO ACCUMULATIE VAN PROTOPORFYRINE-IX IN PSORIASIS EN ACTINISCHE KERATOSEN

T. Smits, A. van Laarhoven, P.E.J. van Erp, P.C.M. van de Kerkhof en M.J.P. Gerritsen. *Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.*

Voorbehandeling van de huid met 5-aminolevulinezuur (5-ALA) leidt tot inductie van de endogene fotosensitizer protoporfyrine IX (PpIX). In veel huidziekten accumuleert PpIX meer in laesionaal weefsel dan in niet-laesionaal weefsel. Theoretisch kunnen hiervoor twee oorzaken zijn, namelijk verschillen in penetratie van 5-ALA of in PpIX-synthesecapaciteit. Doel van het onderzoek was om de intrinsieke PpIX-synthesecapaciteit in verschillende typen weefsels te bestuderen zonder dat penetratieverschillen een rol spelen.

Methode. Er werden huidbiopten genomen van laesionale en niet-laesionale huid van patiënten met actinische keratose (AK) en psoriasis. Ook werden normale huidbiopten meegenomen als controle. Deze werden 16 uur geïncubeerd met 5-ALA onder kweekcondities en vervolgens werden hieruit PpIX en dsDNA (als referentie) geëxtraheerd voor spectrofluorometrische kwantificatie. Ook werd PpIX-accumulatie op vriescoupes bestudeerd met fluorescentiemicroscopie.

Resultaten. Tussen laesionale en niet-laesionale huid in psoriasis en AK werden geen significante verschillen gevonden met betrekking tot PpIX-accumulatie. Ook ten opzichte van normale huidbiopten werd geen verschil gevonden.

Fluorescentiemicroscopie toonde een homogene verdeling van PpIX over de gehele breedte van de epidermis.

Discussie. Er lijkt *ex vivo* geen verschil te zijn in de mate van PpIX-accumulatie tussen biopten van normale huid, laesionale en niet-laesionale huid in psoriasis en AK. Dit impliceert dat de penetratie van 5-ALA *in vivo* een belangrijke rol speelt in de fluorescentieverschillen tussen laesionale en niet-laesionale huid.

30. CEL-AUTONOME VERSCHILLEN TUSSEN KERATINOCYTEN VAN PSORIASISPATIËNTEN, ECZEEMPATIËNTEN EN GEZONDE VRIJWILLIGERS

P.L.J.M. Zeeuwen, D. Rodijk-Olthuis, G.J. de Jongh, M. Kamsteeg, J. Schalkwijk. *Afdeling Dermatologie, NCMLS, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.*

Chronische ontstekingsziekten zoals psoriasis, eczeem, de ziekte van Crohn en coeliakie worden in het algemeen beschouwd als immuungemedieerde aandoeningen waarbij geactiveerde T-cellen zijn betrokken. Dit idee wordt de laatste tijd in twijfel getrokken door een nieuw concept: 'inflammatory epithelial disease'. Hierbij gaat men er van uit dat genetische abnormaliteiten op het niveau van epitheliale genexpressie, betreffende genen die betrokken zijn bij barrièrefunctie en aangeboren immuniteit, wel eens de primaire oorzaak van deze aandoeningen zouden kunnen zijn. Met dit onderzoek willen we deze hypothese testen door te analyseren of er cel-autonome verschillen bestaan tussen primaire keratinocyten van psoriasispatiënten, eczeempatiënten en gezonde vrijwilligers, na stimulatie met Th1- of Th2-cytokinen.

Methode. Primaire keratinocyten van psoriasispatiënten, eczeempatiënten en gezonde vrijwilligers, werden gekweekt en vervolgens gestimuleerd met Th1- of Th2-cytokinen. Uit deze cellen werd vervolgens het mRNA geïsoleerd en gebruikt voor kwantitatieve PCR van 55 genen die geassocieerd zijn met epidermale differentiatie en cutane ontsteking. In het supernatant van de celkweeken werden voor enkele van deze genen de eiwitconcentraties bepaald met behulp van ELISA en Bioplex analyse (fluorimetric bead assay).

Resultaten. Met gebruikmaking van statistische berekeningen (clusteranalyse en ANOVA) hebben we groepen genen geïdentificeerd die differentieel tot expressie komen, en afhankelijk van de gebruikte stimulus, ons een ziektespecifiek genexpressieprofiel verschaffen.

Discussie. Deze data laten zien dat er intrinsieke verschillen bestaan tussen keratinocyten van psoriasispatiënten, eczeempatiënten en gezonde vrijwilligers, met betrekking tot hun gevoeligheid ten aanzien van pro-inflammatoire cytokinen.

P1. KWEKEN VAN KERATINOCYTEN VOOR TRANSPLANTATIE ZONDER MUIZEN FEEDER LAYERS

N.A. Coolen¹, M. Verkerk¹, L. Reijnen¹, M. Vlig¹, A.J. van den Bogaardt¹, S. Gibbs², E. Middelkoop^{1,3}, M.M.W. Ulrich^{1,2}. ¹Vereniging Samenwerkende Brandwondencentra Nederland, Beverwijk, ²Dermatologie en ³Plastische Reconstructieve en Handchirurgie, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

Transplantatie met autologe keratinocyten verbetert de re-epithelialisatie van brandwonden. Keratinocyten voor transplantatie worden meestal gekweekt in de aanwezigheid van muizen feeder layer-cellen en foetaal kalfserum (FCS). Deze xenobiotische materialen kunnen echter een potentieel risico vormen voor de patiënt. Het doel van deze studie is om te onderzoeken of keratinocyten gekweekt kunnen worden zonder een feeder layer en FCS.

Methode. De keratinocyten werden gekweekt in plastic weefselweekplaten met of zonder collageen type IV coating in medium dat ultrosor G (serumvervanger) en keratinocytgroei-factor (KGF) bevatte. Een *in vitro* huidequivalent-model werd gebruikt om te onderzoeken of deze cellen nog in staat zijn om een epidermis te vormen.

Resultaten. De keratinocyten, die gekweekt werden op collageen type IV, waren in staat om in een hogere passage (tot en met passage 4) nog een epidermis te vormen dan op plastic gekweekte keratinocyten (passage 2). Daarnaast waren maar 50.000/cm² keratinocyten van passage 4 nodig om een epidermis te vormen, terwijl 150.000/cm² ongekweekte cellen nodig waren. Indien de keratinocyten gekweekt werden op collageen type IV waren we in staat om voldoende keratinocyten te kweken vanuit 4 cm² huid om potentieel 1.500 cm² wondoppervlakte te bedekken na 2 weken.

Discussie. De resultaten laten zien dat keratinocyten gekweekt kunnen worden zonder muizen feeder layers en met een serumsubstituut. Deze kweekmethode kan een belangrijk hulpmiddel zijn bij de behandeling van brandwonden.

P2. METING VAN CALCINEURINE IN HUID EN HUIDCELLEN

H. van Rossum¹, N. Smit¹, F. Romijn¹, H. Dekter¹, M. Breetveld², S. Gibbs², J. van Pelt¹. ¹Afdeling Klinische Chemie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, ²Afdeling Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

Calcineurine (Cn) is een proteïne fosfatase (PP2B) dat in T-cellen verantwoordelijk is voor defosforylering van NFAT. Hierdoor vindt translocatie plaats van NFAT naar de kern en transcriptie van o.a. IL-2 en IFN- γ . Cn is één van de belangrijkste targets voor immuunsuppressie bij patiënten na (nier)transplantatie. Bekende Cn-remmers zoals ciclosporine A (CsA), tacrolimus (FK506) en pimecrolimus worden ook systemisch en/of topicaal toegepast in de dermatologie bij patiënten met psoriasis, atopisch eczeem en vitiligo. De activiteit van Cn kan worden gemeten in een lysaat van 2×10^6 leukocyten en remming door CsA of FK506 kan worden gemeten in patiëntenbloed op verschillende tijdstippen na inname. Doel van dit onderzoek was het bepalen van Cn-activiteit in huid(cellen) en het meten van de effecten van Cn-remmers.

Methode. Cn werd bepaald door meting van fosfaat dat vrijkomt van een specifiek fosfopeptidesubstraat (RII). Met behulp van malachietgroen kon het vrije fosfaat gevoelig worden gedetecteerd en reproduceerbaar gemeten bij 620 nm.

Resultaten. De assay en sample lysis ontwikkeld voor leukocyten bleken ook bruikbaar voor detectie van Cn in de huid. De gemeten activiteit was lager in dermis dan in epidermis. Cn-activiteit kon ook worden aangetoond in gekweekte fibroblasten,

keratinocyten, melanocyten en melanoomcellen. *In vitro* remming kon worden gemeten voor diverse Cn-inhibitoren.

Discussie. Een gevoelige en reproduceerbare assay voor meting van Cn is ontwikkeld waarmee Cn-remming en -activiteit in de huid kan worden gemeten.

P3. HET GEBRUIK VAN LENTIVIRALE VECTOREN VOOR TRANSGENESE EN GEN KNOCKDOWN IN IN VITRO GERECONSTRUEERDE HUID

P. Jansen, P. Zeeuwen, J. Schalkwijk. *Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.*

Driedimensionale (3-D) *in vitro* gereconstrueerde huid is een veelgebruikte methode om de biologie van de normale en aangedane epidermis te onderzoeken. Wij willen dit modelsysteem gebruiken om met genetische technieken de homeostase van normale huid en de verstoring daarvan in aandoeningen zoals psoriasis en atopisch eczeem te onderzoeken.

Methode. Omdat de gangbare transiënte transfectie- en infectieprotocollen niet geschikt zijn voor dit model, willen wij een lentiviraal systeem opzetten dat geschikt is voor genetische manipulatie, zoals het tot overexpressie brengen van een gen, en het 'downknocken' van een gen. Dit zal geschieden door twee aanpassingen van het conventionele lentivirussysteem: op de eerste plaats zullen wij gebruik maken van een weefselspecifieke promotor en op de tweede plaats zullen wij een vector maken die, gebaseerd op het recentelijk gepubliceerde DECAP-systeem, mega-hairpins tot expressie brengt onder een pol II-promotor.

Resultaten. Met behulp van lentivirussen kan een transfectie-efficiëntie behaald worden van bijna 100%. Dit is aanzienlijk hoger dan met de gangbare methodes. Bovendien hebben we aangetoond dat een lentivirale infectie bruikbaar is in ons 3-D-model.

Discussie. Wanneer de techniek volledig operationeel is, kan deze gebruikt worden in het 3-D-model om functies te bestuderen van genen die betrokken zijn bij de homeostase van normale huid en hun rol bij aandoeningen zoals psoriasis en atopisch eczeem.

P4. HUIDKANKER BIJ NIER-PANCREAS-TRANSPLANTATIEPATIËNTEN

H.C. Wisgerhof¹, P.J.M. van der Boog², J.W. de Fijter², J.N. Bouwes Bavinck¹. *Afdelingen ¹Dermatologie en ²Nefrologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.*

Nier-pancreas-transplantatiepatiënten hebben een verhoogde kans op huidkanker. In een retrospectieve follow-up-studie werden alle nier-pancreas-transplantatiepatiënten die tussen maart 1986 en januari 2006 in Leiden werden getransplanteerd bestudeerd.

Methode. Pathologiegegevens werden verzameld met behulp van een database van de pathologie en klinische gegevens vanuit de statusvoering. De nog levende patiënten werden bovendien gezien op de polikliniek huidziekten, waar een vragenlijst werd ingevuld en de totale huid werd geïnspecteerd. Wratachtige

laesies (actinische keratosen, verrucae seborrhoicae, hyperkeratotische papillomen) werden geteld. Kaplan-Meier-analyses en logistische regressie werden gebruikt om de cumulatieve incidentie van huidkanker en de relatieve risico's op huidkanker als gevolg van verschillende risicofactoren te berekenen.

Resultaten. Van de 208 patiënten hadden er 17 bij elkaar 79 placeiselcelcarcinomen en 15 bij elkaar 41 basaalcelcarcinomen ontwikkeld. Acht van deze patiënten hadden beide typen huidkanker. Van de patiënten die tien jaar of langer tevoren waren getransplanteerd had 20% na 10 jaar huidkanker gekregen en dit percentage liep op tot 57%, 20 jaar na de transplantatie. Patiënten met 50 en meer wratachtige laesies hadden 76 keer meer kans op placeiselcelcarcinoom (95% betrouwbaarheidsinterval 12 tot 461) en 22 (12 tot 112) keer meer kans op basaalcelcarcinoom dan patiënten met minder dan 50 laesies. Rejectiebehandelingen vormden ook een risicofactor.

Discussie. Het ontstaan van grote aantallen wratachtige laesies en huidkankers vormt een groot probleem bij nier-pancreas-transplantatiepatiënten. Patiënten die wratachtige laesies ontwikkelen dienen door een dermatoloog te worden gecontroleerd, omdat vooral deze patiënten een verhoogde kans op huidkanker hebben.

P5. ROL VAN B7-FAMILIEMOLECULEN IN DE RESISTENTIE VAN MELANOOM TEGEN ANTITUMOR-IMMUUNRESPONSEN

E.P.M. Tjin^{1,2}, T. Delleijm², M. van de Vijver³, J.P.W. van der Veen¹, J.D. Bos¹, J.B.A.G. Haanen², C.J. Melief⁴, F.A. Vyth-Dreese², R.M. Luiten¹. *¹Afdeling Dermatologie en Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ²Afdelingen ²Immunologie en ³Pathologie, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam, ⁴Afdeling Immunohematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.*

Het falen van immuunresponsen tegen melanomen bij immuuntherapie kan liggen aan de remmende invloed van de tumor. Beschreven is dat B7-familie moleculen betrokken zijn bij de negatieve regulatie van immuunresponsen via ligatie aan de PD-1 receptor op de T-cellen. Expressie van B7-H1 en B7-DC is gevonden op verschillende tumoren. Het is bekend dat de tumorcel via dit mechanisme de T-cel kan remmen, of de T-cel in apoptose brengt. Doel van het onderzoek is om de expressie van de B7-H1, B7-DC en PD-1 moleculen in melanomen te bestuderen. De vraagstellingen zijn: 1) kan de expressie van B7 op melanoomcellen worden opgereguleerd; 2) is er een relatie te zien tussen de expressie van B7 en/of PD-1 met de T-cel-infiltratie, klinische respons en overleving van de patiënten.

Methode. Melanoommetastase weefsel dat afkomstig is van stadium IV gemetastaseerd melanoompatiënten vóór en tijdens autologe tumorcelvaccinatie-therapie, wordt gebruikt voor deze studie. Door middel van immunohistochemische (dubbel)kleuringen wordt de expressie van B7-moleculen en PD-1 in relatie tot de mate van infiltratie en apoptose van T-cellen bestudeerd in de melanoomweefsels. Daarnaast zijn melanoomcellijnen van deze patiënten *in vitro* gestimuleerd met cytokinen om de opregulatie van deze moleculen te bestuderen.

Resultaten. Expressie van B7-H1 en B7-DC is gevonden op verschillende melanoomcellijnen en -tumoren. Bij een aantal melanoomcellijnen is opregulatie van B7-H1 en B7-DC waarneembaar na IFN- γ -stimulatie. Momenteel wordt in de melanoomweefsels gekeken hoe de T-celinfiltratie zich verhoudt tot de expressie van B7-H1, B7-DC en PD-1.

Discussie. Met dit onderzoek hopen wij beter inzicht te krijgen op welke manier melanomen ontsnappen aan de aanval van effector T-cellen. Deze kennis kan bijdragen aan de ontwikkeling van verbeterde strategieën voor melanoom-immuuntherapie.

P6. KLINISCH EN HISTOLOGISCHE KENMERKEN VAN MELANOMEN VAN P16-MUTATIEDRAGERS

J. van der Rhee¹, H. Vasen², P. Krijnen³, F. de Snoo⁴, N. Kukutsch¹, W. Bergman¹. ¹Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ²Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, ³Integraal Kankercentrum West, ⁴Afdeling Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Rond de 10% van alle melanomen zijn erfelijk. Ongeveer 40% hiervan wordt veroorzaakt door een mutatie in het P16-gen. Het is onbekend in hoeverre melanomen van mutatiedragers verschillen van melanomen van niet-mutatiedragers.

Methode. Met behulp van databases van het LUMC en de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren zijn melanomen verzameld van leden van families met een P16- mutatie, die sinds 1965 melanomen hebben ontwikkeld. Van deze melanomen is informatie opgezocht betreffende de diagnosedatum, lichaamslokalisatie, type melanoom, Breslow-dikte, Clark-level en overleving. Missende histologische gegevens zijn middels revisie van PA-coupees aangevuld. Als controlegroep werd gebruikgemaakt van melanomen uit de registratie van het IKW, gezuiverd voor de P16-melanomen.

Resultaten. Het betreft hier voorlopige resultaten: bij 175 patiënten met een P16-mutatie werden 445 melanomen gevonden. De leeftijd ten tijde van het eerste melanoom was 38 jaar, vergeleken met 57 jaar in de algemene populatie. Type melanoom (tussen haakjes de referentiewaarden uit de literatuur): superficiael-spreidend melanoom: 85% (60-70%), nodulair melanoom: 11% (15-30%), lentigo maligna melanoma: 3% (5-15%), acrolentiginous melanoom: 1% (5-10%). Ten aanzien van de lichaamslokalisatie werden geen verschillen gevonden.

Discussie. P16-mutatiedragers krijgen ten opzichte van niet-dragers hun (eerste) melanoom op jongere leeftijd en deze zijn vaker van het superficiael-spreidende type. Deze bevindingen passen bij een elementaire en vroege invloed van de P16-mutatie op het ontstaan van de melanomen.

P7. BEPALING VAN DNA-SCHADE BIJ VOORLOPERSTADIA VAN HET MELANOOM

A.F. van Nieuwpoort, C. Out, S. Pavel, W. Bergman, N. Gruis. *Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.*

Atypische naevi worden als voorloperstadium van het melanoom beschouwd. Oxidatieve stress kan een rol spelen bij de transitie van de normale melanocyt naar een atypische mel-

nocyt. Deze stress uit zich mogelijk als geoxideerd DNA in de vorm van 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG). In dit onderzoek wordt de hoeveelheid 8-OHdG van atypische naevi vergeleken met normale melanocyten.

Methode. Immunohistochemie voor 8-OHdG op 21 naevi omringd door normale huid bepaalt de mate van DNA-schade. Als controleantilichaam werd een IgG1k-antilichaam gebruikt.

Resultaten. De normale huid vertoonde geen aankleuring voor 8-OHdG, hetgeen op weinig DNA-schade wijst. De naevi en in het bijzonder de atypische melanocyten vertoonden een sterke aankleuring.

Discussie. Het hoge niveau van 8-OHdG in de atypische naevi wijst op DNA-schade die uiteindelijk tot mutageniteit en daardoor tot ontaarding van de cel kan leiden. Het verhoogde niveau aan pigment in deze melanocyten zou als mogelijke oorzaak voor stress en daar aan gerelateerde DNA-schade beschouwd kunnen worden.

P8. BEHANDELING VAN 'HIGH NEED' PSORIASIS MET ETANERCEPT AND EFALIZUMAB: EFFECTIVITEIT EN BIJWERKINGEN IN EEN PROSPECTIEF COHORTONDERZOEK IN DE KLINISCHE PRAKTIJK

M.A.M. Berends, R.J.B. Driessen, A.M.G. Langewouters, J.B. Boezeman, P.C.M. van de Kerkhof, E.M.G.J. de Jong. *Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.*

Sinds het begin van 2005 worden etanercept en efalizumab gebruikt voor de behandeling van psoriasis. Doel van het onderzoek was het evalueren van de effectiviteit, veiligheid en bijwerkingen van deze middelen in de klinische praktijk.

Methode. Een prospectief cohortonderzoek werd uitgevoerd van alle patiënten die tussen februari 2005 en maart 2006 werden behandeld met etanercept of efalizumab. Het cohort bestond uit 'high-need' psoriasispatiënten, met gemiddeld 3,3 gebruikte systemische middelen in de voorgeschiedenis. Gegevens werden verwerkt in een database.

Resultaten. Gedurende 13 maanden werden 45 patiënten behandeld met etanercept en 17 patiënten met efalizumab. Na 12 weken had 82% van de patiënten behandeld met 2 x 50 mg etanercept en 71% van de patiënten behandeld met 2 x 25 mg etanercept een 50% verbetering van de Psoriasis Area and Severity Index (PASI) bereikt. In de efalizumab-groep lagen deze effectiviteitspercentages lager, en was er een groot aantal uitvallers door gebrek aan effectiviteit van de behandeling. Zeven patiënten werden behandeld met een combinatie van een biologisch en een ander systemisch anti-psoriasis middel. Gedurende de gehele follow-up-periode werd de veiligheid behouden en kwamen voornamelijk milde bijwerkingen voor. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren bovenste luchtweginfecties, griepachtige verschijnselen en gastrointestinale symptomen.

Discussie. Etanercept en efalizumab zijn effectieve en veilige behandelingen van psoriasis, zelfs in een 'high-need'-populatie. Etanercept was, in tegenstelling tot efalizumab, in staat om gedurende 24 weken de bewerkstelligde klinische verbetering te behouden. Verder onderzoek naar een combinatie van biologica en andere anti-psoriatica wordt aanbevolen.

P9. EERSTE ERVARING MET ROUTINE-BEHANDELING VAN PSORIASISPATIËNTEN MET ETANERCEPT

M. de Groot, M. Appelman, Ph.I. Spuls, M.A. de Rie, J.D. Bos. *Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.*

Etanercept is sinds 2005 in Nederland beschikbaar gekomen voor de reguliere behandeling van patiënten met matige tot ernstige psoriasis. Patiënten komen in aanmerking voor vergoeding, indien ze onvoldoende baat hebben bij, dan wel dat er een intolerantie of contra-indicatie bestaat voor methotrexaat, ciclosporine en/of fototherapie. Onze werkhypothese is dat door de strikte vergoedingscriteria de klinische resultaten minder zullen zijn dan die van de gepubliceerde fase 2 en 3 klinische trials.

Methode. Middels een retrospectieve analyse van 50 psoriasispatiënten die 3 maanden behandeld werden met tweemaal per week 25 of 50 mg etanercept, werden de effectiviteit en veiligheid bepaald en vergeleken met de resultaten van fase 2 en 3 klinische trials.

Resultaten. Van de patiënten behandeld met 2x per week 25 mg etanercept, behaalde 17% een verbetering van minimaal 75% (PASI 75) en 8% een verbetering van minimaal 90% (PASI 90), in tegenstelling tot de in de literatuur vermelde 30% en 10%. Patiënten behandeld met 2x per week 50 mg behaalde in 17% PASI 75 en in 11% PASI 90, in tegenstelling tot 49% en 21% zoals beschreven in de literatuur. Moehheid werd verrassend vaak (10%) spontaan als bijwerking genoemd.

Discussie. Reguliere behandeling met etanercept geeft goede klinische verbetering, ofschoon wel iets minder in vergelijking met de resultaten van fase 2 en 3 klinische trials. De strikte vergoedingscriteria zijn hier waarschijnlijk verantwoordelijk voor. Moehheid is mogelijk een bijwerking van etanercept.

P10. EFFECTEN VAN ONTSCHILFER-BEHANDELINGEN VOORAFGAAND AAN FLUORESCENTIEDIAGNOSTIEK (FDAP) BIJ PSORIASIS

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

Protoporfyrine IX (PpIX) accumuleert na applicatie van 5-aminolevulinezuur (5-ALA) in psoriasisplaques, hetgeen middels FDAP kan worden waargenomen. De fluorescentie is echter niet homogeen. Eerder door ons uitgevoerd onderzoek toonde aan dat variaties in fluorescentie het gevolg zijn van wisselende diktes van het stratum corneum, ondanks gebruik van salicylzuurvaseline. Adequate ontschilfering is essentieel voor het bereiken van optimale resultaten van FDAP of fotodynamische therapie (PDT). Het huidige doel is om morfologische en immunohistochemische effecten van ontschilferbehandelingen op FDAP bij psoriasis te evalueren.

Methode. Bij 10 patiënten met een stabiele psoriasis vulgaris werden 2 plaques een week ontschilferd door middel van 10% salicylzuurvaseline. Daarna werd gedurende de tweede

week één plaque behandeld met tretinoïne crème en de andere plaque met een hydrocolloïdverband. Op baseline en na 2 weken ontschilferen werden beide plaques 3 uur geïncubeerd met 5-ALA en gebiopteerd. De biopoten werden geanalyseerd op microscopische hyperkeratose (dikte stratum corneum), epidermale proliferatie (Ki-67) en differentiatie (K10, filaggrine) en inflammatie (CD3).

Resultaten. Alle plaques toonden significant klinische verbetering, als ook verandering van de proliferatie en differentiatie. Hydrocolloïdverband verminderde bij de klinische score zowel de hyperkeratose als het erytheem en de induratie. Homogene fluorescentie werd gezien in 3 plaques behandeld met tretinoïne, gepaard gaande met irritatie. Er was geen verschil in CD3.

Discussie. Beide voorbehandelingen geven afname van hyperkeratose. Homogene fluorescentie wordt meer gezien bij topicaal tretinoïne, maar de huid is geïrriteerd. Hydrocolloïd daarentegen verbetert hyperkeratose zonder immunohistochemische veranderingen. Gezien de klinische toepasbaarheid zou hydrocolloïd waardevol kunnen zijn als voorbehandeling bij PDT en FDAP.

P11. BIOCHEMISCHE EN BIOFYSISCHE BEPALINGEN VAN MTX-GEÏNDUCEERDE LEVERFIBROSE IN PSORIASISPATIËNTEN: FIBROTEST VOORSPELT AFWEZIGHEID VAN LEVERFIBROSIS

M.A.M. Berends¹, J. Snoek², E.M.G.J. de Jong¹, J.H. van Krieken³, R.J. de Knecht⁴, M.G.H. van Oijen², P.C.M. van de Kerkhof¹, J.P.H. Drenth². *Afdelingen ¹Dermatologie, ²Gastroenterologie en ³Pathologie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen en ⁴Afdeling Gastroenterologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.*

Het gebruik van methotrexaat (mtx) is geassocieerd met het ontstaan van leverfibrose in patiënten met psoriasis. Tot nu toe is het leverbiopt de gouden standaard gebleken voor het vaststellen van histologische veranderingen. De Fibroscan® (Echosens, Parijs, Frankrijk) en de Fibrotest (Biopredictive, Parijs, Frankrijk) zijn twee nieuwe, non-invasieve methoden die mogelijk in staat zijn mtx-geïnduceerde leverfibrose vast te stellen. Doel van het onderzoek is de nauwkeurigheid en de toepasbaarheid van de Fibroscan en de Fibrotest te bepalen in het detecteren van mtx-geïnduceerde leverfibrose in psoriasispatiënten.

Methode. Bij 20 psoriasispatiënten die recentelijk een leverbiopt hadden ondergaan tijdens mtx-gebruik werd een fibroscan en een fibrotest verricht. Resultaten van de Fibroscan en Fibrotest werden vergeleken met de leverhistologie (METAVIR-score).

Resultaten. Fibroscan-waarden (n=17) varieerden tussen 3,3 en 18,4 kPa (mediaan 6,1 kPa). Er was geen significante correlatie tussen de METAVIR-score en Fibroscan-resultaten (r = -0,01, p = 0,97). Er was een significante correlatie tussen de Fibrotest en de METAVIR (r = 0,64, p <0,01). De Fibrotest identificeerde alle patiënten zonder fibrose (METAVIR Fibrosis Score F0, Fibrotest <0,28). In onze onderzoekspopulatie had het gebruik van de Fibrotest kunnen resulteren in een reductie van 10 leverbiopoten (50%).

Discussie. De Fibrotest, en niet de Fibroscan, voorspelde

nauwkeurig de afwezigheid van leverfibrose in patiënten met psoriasis met mtx-therapie in onze populatie. Een prospectief onderzoek wordt aanbevolen.

P12. VERSTERKING VAN HET PRO-INFLAMMATOIRE EFFECT VAN POLY-IC IN HUMANE KERATINOCYTEN DOOR IFN- α : RELEVANTIE VOOR INFLAMMATOIRE HUIDZIEKTEN ALS PSORIASIS

M. Kant¹, G. van Dijk¹, L.I. van der Wel², S. Mourits¹, E.P. Prens¹, L. van der Fits^{1,2}. *Afdelingen ¹Dermatologie en ²Immunologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.*

Onze huid wordt continu blootgesteld aan potentiële pathogenen, en is daarom uitgerust met een adequaat 'huidimmuunsysteem'. Keratinocyten kunnen diverse moleculaire structuren afkomstig van bacteriën of virussen herkennen, en hierop reageren. In deze studie bestudeerden we de effecten van poly-IC, een synthetisch analoog van viraal dubbelstrengs (ds)RNA, op humane keratinocyten, alsmede de relevantie van deze effecten voor psoriasis.

Methode. Humane keratinocyten zijn *in vitro* gestimuleerd met poly-IC met en zonder pre-incubatie met IFN- α , en de expressie van diverse moleculen is bekeken met ELISA en kwantitatieve RT-PCR. Verder is de expressie van de verschillende dsRNA-receptoren TLR3, PKR, RIG-I en MDA5 bestudeerd met behulp van kwantitatieve RT-PCR.

Resultaten. Poly-IC stimulatie van humane keratinocyten resulteerde in de inductie van diverse pro-inflammatoire cytokinen en chemokinen. Pre-incubatie van keratinocyten met IFN- α versterkte de poly-IC respons. Dit is mogelijk het gevolg van verhoogde expressie van de diverse dsRNA-receptoren, aangezien deze expressie sterk geïnduceerd werd door IFN- α . Verder was de expressie van de dsRNA-receptoren PKR, RIG-I en MDA5 significant verhoogd in laesionale psoriasis-huid ten opzichte van gezonde huid en niet-laesionale huid.

Discussie. Door verhoogde expressie van de verschillende dsRNA-receptoren zijn keratinocyten in laesionale psoriasis-huid waarschijnlijk gevoeliger voor stimulatie met viraal afkomstige moleculen. Deze verhoogde gevoeligheid, in combinatie met de continue aanwezigheid van virale sequenties in psoriasis-huid, levert mogelijk een bijdrage aan de instandhouding van het pro-inflammatoire milieu in de laesionale psoriasis-huid.

P13. UVB-THUISBELICHTING VOOR PSORIASIS IS GOEDKOPER, EVEN EFFECTIEF EN MINDER BELASTEND DAN POLIKLINISCHE UVB-THERAPIE

M.B.G. Koek¹, E. Buskens², C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen¹, V. Sigurdsson¹. *¹Afdeling Dermatologie en ²Julius Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht.*

Ultraviolet-B (UVB) thuisbelichting voor psoriasis wordt veelal bediscussieerd vanwege de veronderstelde bijwerkingen en suboptimale effecten, terwijl het steeds frequenter wordt voorgeschreven. Desondanks heeft gerandomiseerd onderzoek nog niet plaatsgevonden. Doel van dit onderzoek is de effectiviteit,

kwaliteit van leven en kosten-effectiviteit van UVB-thuisbelichting te vergelijken met de standaard UVB-therapie zoals gegeven in de polikliniek.

Methode. In een gerandomiseerd enkelblind multicenteronderzoek werden 196 psoriasispatiënten in aanmerking komend voor smalband (TL-01)-UVB geïncubeerd en in twee groepen gerandomiseerd: UVB-thuisbelichting of poliklinische UVB-therapie. Effectiviteit van beide behandelingen werd gemeten met behulp van de Psoriasis Area and Severity Index (PASI) en de Self-Administered PASI (SAPASI). De kwaliteit van leven werd gemeten met behulp van ziektespecifieke (PDI) en algemene (EQ-5D, SF-36) vragenlijsten. Kosten van beide behandelingen werden berekend aan de hand van gegevens verkregen via vragenlijsten (o.a. Ziekte & Werk-vragenlijst), apotheken en thuiszorginstellingen. Ook werden gegevens verzameld over onder meer doseringen, bijwerkingen, medicijngebruik en therapielast.

Resultaten. Er was geen verschil in behandelings-effect, rapportage van bijwerkingen, of kwaliteit van leven tussen beide groepen (p-waarden >0,2). Wel vonden patiënten thuisbelichting veel minder belastend dan poliklinische lichttherapie (p-waarden tussen 0,000 en 0,046). De gemiddelde totale kosten (direct, indirect, medisch en niet-medisch) voor lichtbehandeling waren 1157 EU voor UVB-thuisbelichting en 1984 EU voor poliklinische UVB-belichting (p=0,000).

Discussie. UVB-thuisbelichting voor psoriasis is veel goedkoper dan en even effectief als poliklinische UVB-therapie. Bovendien vinden patiënten thuisbelichting veel minder belastend.

P14. EEN AMERIKAANS MEISJE MET ERNSTIGE FOTOSENSITIVITEIT VANAF VROEGE LEEFTIJD: DE EERSTE VERMELDING VAN HOMOZYGOTE HEREDITAIRE COPROPORFYRIE IN DE VERENIGDE STATEN

M. Ernst¹, P. Poblete-Gutierrez^{1,3}, R.S. Bladergroen^{1,2}, M. van Geel^{1,2}, J. Frank^{1,3}. *¹Afdeling Dermatologie, ²Maastricht Universitair Centrum voor Moleculaire Dermatologie (MUCMD) en ³Euregionaal Porfyrie Centrum Maastricht-Aken (EPCMA), Academisch Ziekenhuis Maastricht.*

Een drie en half jaar oud Amerikaans meisje werd gezien in verband met ernstige fotosensitiviteit, blaarvorming, erosies, milia en littekens op de zonblootgestelde huid vanaf de leeftijd van zes maanden. Daarnaast liet zij een renotubulaire dysfunctie met glucosurie en proteïnurie zien. Biochemisch porfyrië-onderzoek toonde een verhoogde concentratie van coproporfyrië in de urine en van copro- en protoporfyrië in de ontlasting aan, een uitslag die normaal gezien wordt bij de autosomaal dominant overervende hereditaire coproporfyrië (HCP). Echter, normaal gesproken manifesteert deze ziekte zich klinisch pas na de puberteit en bestaan de symptomen vaker uit acute levensbedreigende neuroviscerale porfyriaanvallen dan uit cutane symptomen. Derhalve was onze initiële diagnose een zeer zeldzame homozygote vorm van de gewoonlijk autosomaal dominant overervende HCP, die tot de groep van de acute hepatische porfyriëën behoort. Om deze verdieningsdiagnose te bevestigen hebben we moleculair genetisch onderzoek ingezet.

Methode. Alle exonen van het *coproporphyrinogeen oxidase* (CPOX)-gen werden geamplificeerd met PCR van genomisch DNA en gesequenced.

Resultaten. Wij identificeerden twee nieuwe missense mutaties in exon 5 van het CPOX-gen. Op het paternale allel vonden wij de R328C en op het maternale allel de G333D-mutatie.

Discussie. Met de identificatie van twee CPOX-mutaties bevestigden wij de diagnose van een homozygote HCP. Dit is de eerste vermelding van een homozygote patiënte met HCP in de Verenigde Staten. De moleculaire diagnostiek is belangrijk voor genetische counseling in deze familie en om de ontwikkeling van levensbedreigende acute porfyriaanvallen te voorkomen.

P15. FOTOSENSITIVITEIT BIJ PATIËNTEN MET CONSTITUTIONEEL ECZEEM

O. ten Berge, H. van Weelden, C. A. F. M. Bruijnzeel-Koomen, M.S. de Bruin-Weller, V. Sigurdsson.

Afdeling Dermatologie en Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Fotosensitiviteit bij constitutioneel eczeem (CE) is een bekend maar matig gedefinieerd fenomeen. Het doel van deze retrospectieve studie was om de prevalentie van fotosensitiviteit in patiënten met CE te benaderen, de klinische karakteristieken op een rij te zetten, de lichttesten te beschrijven en diagnostische criteria op te stellen.

Methode. Lichttesten van patiënten met CE, die in de periode van 1994 tot 2004 zijn getest vanwege een klinische verdenking op fotosensitiviteit, werden geanalyseerd.

Resultaten. In deze periode bezochten 3804 CE-patiënten onze polikliniek in het UMC Utrecht, waarvan 145 patiënten (45 mannen and 100 vrouwen) werden getest op fotosensitiviteit. De minimale erytheemdosis (MED)-licht voor UVB was verlaagd in 8 van deze patiënten (7%) en voor UVA in 5 patiënten (5%). Fotosensitiviteit kon worden aangetoond in 108 (74%) van de 145 patiënten (33 mannen en 75 vrouwen). Met name twee reacties werden gezien na provocatie: een polymorphic light eruption (PLE)-reactie in 51 patiënten (47%) en een eczeemreactie in 44 patiënten (41%). 72 Van de 108 patiënten (66%) hadden een pathologische reactie op UVA én UVB na provocatie, 18 patiënten (17%) waren alleen UVB-lichtgevoelig en 18 patiënten (17%) waren alleen UVA-gevoelig. Fotoplakproeven werden uitgevoerd bij 125 van de 145 patiënten (86%). 29 Patiënten (23%) hadden een positieve fotocontactreactie voor één of meer stoffen.

Discussie. Fotosensitiviteit is prevalent in ongeveer 3% van de CE-patiënten. Er zijn twee vormen lichtgevoeligheid bij CE: patiënten met fotosensitief CE en patiënten met CE en coëxistent PLE.

P16. BOTDICHTHEID IN RELATIE TOT HET GEBRUIK VAN LOKALE CORTICOSTEROÏDEN BIJ CE-PATIËNTEN

I.M. Haeck, E.G.W.M. Lentjes, D.J. Hijnen, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, M.S. de Bruin-Weller. *Afdeling Dermatologie en Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.*

Ondanks het uitgebreide gebruik van lokale corticosteroïden bij de behandeling van constitutioneel eczeem (CE) en de angst voor systemische bijwerkingen, zijn er nauwelijks studies verricht naar de effecten van deze middelen op eindorganen zoals botten. Doel is om het effect van lokale corticosteroïden op botdichtheid bij patiënten met CE te evalueren.

Methode. Bij 125 patiënten - 55 klinische en 70 poliklinische patiënten - (17 tot 82 jaar, gemiddeld 37,5 jaar) met matig tot ernstig CE is er een Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)-scan verricht. Botdichtheid is gemeten in de lumbale wervelkolom (L2-L5) en beide heupen. Daarnaast is er door middel van een vragenlijst en apotheeklijst de hoeveelheid lokale corticosteroïden gekwantificeerd en zijn verschillende risicofactoren voor het ontstaan van osteoporose gedocumenteerd.

Resultaten. 52 Van de 125 patiënten (41,6%) hadden osteopenie (T-score ≤ -1) in een van de drie gebieden gemeten met DEXA en 6 van de 125 patiënten (4,8%) osteoporose (T-score ≤ -2.5). Gecorrigeerd voor leeftijd (Z-score) waren dit respectievelijk 37 (29,6%) en 4 (3,2%) van de 125 patiënten. Voor zowel de T- als Z-score was er geen significant verschil in het gebruik van lokale corticosteroïden tussen de patiënten met een normale botdichtheid en verlaagde botdichtheid kijkend naar het gebruik 2 tot 5 jaar vóór de meting. Er was wel een significant verschil tussen de groepen wat betreft de BMI (lager BMI in groep met verlaagde botdichtheid) en beweging (groep met lagere botdichtheid beweegt minder). Voor alle andere risicofactoren voor osteoporose was er geen significant verschil tussen de twee groepen.

Discussie. Er is een hoog percentage verlaagde botdichtheid gevonden bij patiënten met CE. Dit is niet gerelateerd aan de hoeveelheid en/of sterkte van vooraf gebruikte lokale corticosteroïden. Nader onderzoek naar de oorzaak van het veelvuldig voorkomen van verlaagde botdichtheid bij CE-patiënten is noodzakelijk.

P17. MUTATIES IN FILAGGRINE PREDISPONEREN VOOR ATOPISCHE DERMATITIS IN DE NEDERLANDSE POPULATIE

R.S. Bladergroen¹, M.A.M. van Steensel¹, A. Terron-Kwiatkowski², W.H. McLean², P.M. Steijlen¹ en M. van Geel¹. ¹Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, ²Human Genetics Unit, Universiteit van Dundee, Schotland.

Atopische dermatitis (AD) is een frequent voorkomende chronische inflammatoire huidaandoening die ongeveer 5-10% van de bevolking treft. AD is een multifactoriële ziekte met zowel genetische als omgevings-risicofactoren. Onlangs is aangetoond dat mutaties in het gen voor (pro)filaggrine (*FLGN*) in belangrijke mate bijdragen aan het ontstaan van AD. Keratohyaline granula bestaan grotendeels uit filaggrine, dat een belangrijke functie heeft voor de aggregatie van keratines tijdens de terminale differentiatie. Verstoring van de huidbarrière door mutaties in *FLGN* is in veel gevallen verantwoordelijk voor AD. Wij onderzochten in hoeverre mutaties bijdragen aan AD in de Nederlandse populatie.

Methode. De mutatie hotspots in filaggrine werden geampli-

ficeerd met PCR op genomisch DNA van atopisch eczeem-patiënten en vervolgens geanalyseerd met restrictieanalyse. In totaal werden 66 patiënten met wisselend ernstige AD geanalyseerd.

Resultaten. Bij 24% van de AD patiënten vonden wij een of meer filaggrine nul-mutaties. Hiervan hadden 5 patiënten de R501X-mutatie (7,5%), 8 de 2282del4- mutatie (12%) en waren 3 patiënten compound heterozygoot voor beide mutaties (4,5%).

Discussie. Alhoewel de patiëntenpopulatie klein is, vinden wij in de Nederlandse populatie een allelfrequentie van filaggrine nul-mutaties die overeenkomt met die in verschillende Europese populaties uit de literatuur. Verder geeft homozygotie voor filaggrine nul-mutaties een duidelijk ernstiger beeld dan heterozygotie. Een verstoorde huidbarrièrefunctie door mutaties in filaggrine predisponert voor AD in een aanzienlijk deel van de Nederlandse patiëntenpopulatie.

P18. MUTATIES IN HET FILAGGRINEGEN GEASSOCIEERD MET ATOPISCH ECZEEM IN DE NEDERLANDSE POPULATIE

M.-L.A. Schuttelaar¹, M.F. Jonkman¹, D.S. Postma², M. Kerkhof³, A.E.J. Dubois⁴, B. Brunekreef⁵, H.A. Smit⁶, W.H.I. McLean⁷. *Afdelingen* ¹Dermatologie, ²Longziekten, ³Epidemiologie en Statistiek en ⁴Kinderlongziekten en Kinderallergologie, Universitair Medisch Centrum Groningen. ⁵IRAS, Universiteit van Utrecht, ⁶Centrum voor Preventie en Zorgonderzoek, RIVM, Bilthoven, ⁷Epithelial Genetics Group, Human Genetics Unit, Universiteit van Dundee, Schotland.

De nulmutaties R501X en 2282del4 in het filaggrinegen (*FLG*) leiden tot verlies van functie van de huidbarrière en zijn geassocieerd met atopisch eczeem met of zonder astma. Doel van het onderzoek is om inzicht te verkrijgen in de allelfrequentie van *FLG*-mutaties in de algemene Nederlandse bevolking en in de groep van kinderen met eczeem, en inzicht verkrijgen in de rol van *FLG*-mutaties bij het ontstaan van andere atopische verschijnselen, zoals allergische sensibilisatie en astma. Tevens werd gekeken naar de eiwitexpressie van filaggrine in de huid bij patiënten met *FLG*-mutaties.

Methode. Bij 1047 kinderen van een geboortecohortstudie (PIAMA-onderzoek) waarvan de klinische verschijnselen van eczeem en astma, en specifiek IgE tegen inhalatieallergenen bekend zijn, werd de allelfrequentie van R501X, 2282del4 en andere *FLG*-mutaties bepaald. De expressie van filaggrine werd onderzocht met monoklonaal antilichaam 15C10 (Novocastra) met immunofluorescentiemicroscopie (IFM) van huidbiopten van patiënten met *FLG*-nulmutaties.

Resultaten. De verwachte gecombineerde carrierfrequentie voor de twee nulmutaties, R501X en 2282del4, in de Nederlandse bevolking is 9% en in de groep van kinderen met eczeem 30%. Genotypering van *FLG*-mutaties in het cohort

is nog in bewerking. De mutatieanalyse zal inzicht geven in de ontwikkeling van sensibilisatie en astma bij kinderen met eczeem naar carrierstatus. IFM toonde bij patiënten met twee nulmutaties een sterke, maar niet volledige, reductie van aankleuring van filaggrine in de huid.

Discussie. De veronderstelling is dat de verminderde epidermale barrière door *FLG*-mutaties bij kinderen met eczeem een verhoogde penetratie van allergenen geeft en daarmee predisponerend is voor een verhoogde sensibilisatie. Minimale aankleuring van filaggrine in de huid bij twee nulmutaties R501X en 2282del4 suggereert dat er sprake is van translatie van verkort polypeptide tot aan het stopcodon.

P19. SEROLOGISCHE TITERS VAN SPECIES-SPECIFIEK IGA EN IGG BIJ RECTALE *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*-INFECTIES (SEROVAR D T/M K) EN LYMPHOGRANULOMA VENEREUM, SEROVAR L2

E.M. van der Snoek¹, J.M. Ossewaarde², W.I. van der Meijden¹, P.G.H. Mulder³, H.B. Thio¹. *Afdelingen* ¹Dermatologie, ²Medische Microbiologie en Infectieziekten en ³Instituut voor Epidemiologie en Biostatistiek, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

Rectale infecties met Lymphogranuloma venereum (LGV), serovar L2, zijn niet altijd duidelijk anamnestic of klinisch te onderscheiden van rectale infecties met *Chlamydia trachomatis* serovar D t/m K. Serologische titers van species-specifiek IgA en IgG zouden in een vroegtijdig stadium kunnen helpen bij dit onderscheid.

Methode. Bij 24 mannen die seks hebben met mannen (MSM) met bewezen L2-proctitis en 18 MSM met een rectale non-LGV *Chlamydia*-infectie werd binnen 14 dagen na het constateren van de infectie en ook 6 en 12 maanden daarna bloedonderzoek verricht met een *peptide enzyme immunoassay* naar de hoogten van titers van species-specifiek IgA en IgG.

Resultaten. Binnen 14 dagen na de infectie maar ook 6 en 12 maanden daarna werden bij de LGV-infecties significant hogere titers waargenomen. Een totale somscore van beide titers die groter of gelijk was aan 6,2 voorspelde de aanwezigheid van een L2-proctitis met een sensitiviteit van 87,5% en specificiteit van 94,4%. De nauwkeurigheid van deze methode was groot: in de *receiver operating characteristic* (ROC)-curve was het gebied onder de curve (AUC) 0,943.

Discussie. Titers van species-specifiek IgA en IgG kunnen gebruikt worden om onderscheid te maken tussen rectale LGV- en non-LGV-infecties. Antimicrobiële behandeling lijkt van geen invloed op de titerwaarden. Een totale somscore van beide titers groter of gelijk aan 6,2 is een goede voorspeller voor de aanwezigheid van een L2-proctitis. Microbiologische en immunologische factoren verklaren waarschijnlijk deze significant verhoogde titers bij LGV.

pag 52

4x bijsluiter

cover III

adv Schering Plough Remicade fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc