



Dermatologie & Venereologie

Artikelen

Kliniek en behandeling van multipale familiale tricho-epitheliomen: beschrijving van een casus en een overzicht van de literatuur

Quiz

Leerzame ziektegeschiedenissen

- Dermatitis herpetiformis bij het polyglandulair auto-immuunsyndroom type III
- Frontale fibroserende alopecia
- Intravasculaire histiocytose bij reumatoïde artritis
- Het amelanotisch desmoplastisch melanoom: een zeldzame variant van melanoom

Dermatologie in beeld

Knobbels op de tong

Verbeelding van de huid

Wild vlees

9de Wetenschappelijke jaarvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie

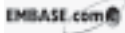
Gastredacteur: Marcel Teunissen



cover II

adv Wyeth Enbrel fc

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



Het NTDV is vanaf 1 januari 2004 geïndexerd 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

RUBRIEK 'ARTIKELEN'

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

RUBRIEK 'LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN'

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

RUBRIEK 'REFERATEN'

Dr. T.J. Stooft, Dr. J.V. Smit, Dr. E.M. van der Snock, Dr. H.B. Thio

RUBRIEK 'VERENIGING'

Dr. D. de Hoop

RUBRIEK 'VERBEELDING VAN DE HUID'

Dr. A.C. de Groot

RUBRIEK 'QUIZ'

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK 'DERMATOLOGIE IN BEELD'

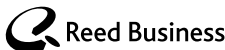
Dr. R.I.F. van der Waal

REDACTIEADRES

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

INZENDING VAN KOPIJ

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



www.elseviergezondheidszorg.nl

Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is een uitgave van Elsevier Gezondheidszorg, onderdeel van Reed Business Information bv. Postbus 1110, 3600 BC MAARSSSEN
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. € 146,75 per jaar voor specialisten. € 71,50 per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 180,25 per jaar voor instellingen. Losse nummers € 14,00. Prijzen incl. BTW.

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

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

COPYRIGHT

© 2008 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het tijdschrift verschijnt 10x per jaar.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

BIJLAGEN

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

ALGEMENE VOORWAARDEN

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Reed Business Information is 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 hiertegen bezwaar heeft, stuurt u een brief naar Reed Business Information bv, t.a.v. Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

ISSN 0925-8604



INHOUD

ARTIKELEN

2 Kliniek en behandeling van multipele familiale trichoepitheliomen: beschrijving van een casus en een overzicht van de literatuur
H.M.J. van der Velden, A. Erceg, R.J. van Dooren-Greebe, P. Nooijen, R.W.A. Janssens

6 QUIZ

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

7 Dermatitis herpetiformis bij het polyglandulair auto-immuunsyndroom type III
V.R. Basdem, M.H. Vermeer, K.J. Balmus

11 Frontale fibroserende alopecia
A.D. van Ginkel, E.J.M van Leent, R. Hoekzema, J.D. Bos

15 Intravasculaire histiocytose bij reumatoïde artritis
L.V. Khoe, S. Verbeke, L. Vos, S. Pavel, M.H. Vermeer

18 Het amelanotisch desmoplastisch melanoom: een zeldzame variant van melanoom
R. van der Ham, R. Hoekzema, A.C. van der Wal, W.F.M. Goldschmidt, J.D. Bos

17 OVERIG NIEUWS
A.C. de Groot

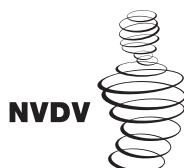
DERMATOLOGIE IN BEELD

21 Knobbels op de tong
R.I.F. van der Waal, I. van der Waal

22 9DE WETENSCHAPPELIJKE JAARVERGADERING VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR EXPERIMENTELE DERMATOLOGIE

VERBEELDING VAN DE HUID

38 Wild vlees
F. Meulenberg, J. van Everdingen



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Kliniek en behandeling van multipele familiale tricho-epitheliomen: beschrijving van een casus en een overzicht van de literatuur

H.M.J. van der Velden¹, A. Erceg^{1,2}, R.J. van Dooren-Greebe¹, P. Nooijen³, R.W.A. Janssens¹

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 19-jarige vrouw werd naar ons verwezen door de plastische chirurg. Zij heeft in ongeveer drie jaar in toenemende mate huidkleurige papels op haar neus gekregen, die zij cosmetisch bezwaarlijk vindt. De laesies veranderden niet van aspect en geven geen klachten. Ze is gezond en gebruikt geen medicatie.

Haar moeder, grootmoeder aan moederszijde en haar zus hebben een soortgelijke huidafwijking, waarvoor nimmer een classificerende diagnose werd gesteld. Haar moeder heeft in het verleden enkele papels laten verwijderen middels electrocoagulatie met een redelijk cosmetisch resultaat.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werden ongeveer vijfendertig 3-5 mm grote, huidkleurige papels op en rond de neus gezien (figuur 1). In toto lichaamsinspectie laat geen andere cutane afwijkingen zien.

Histopathologisch onderzoek

In het biopt van een papel zien we dermaal multipele nestjes met uniforme basaloïde epitheelcellen in een fibreus stroma, die plaatselijk samenhang vertonen met een haarfollikel in de diepte, doch niet met de oppervlakkige epidermis. Centraal bevindt zich een hoorncyste met lamellaire inhoud en verspreid buisvormige structuren met enige haarfollikeldifferentiatie. Het beeld is van een tricho-epitheliom (figuur 2).

Bij de moeder van de hier beschreven patiënte werd eveneens een biopt afgenomen. Het onderscheid tussen een basaalcelcarcinoom en tricho-epitheliom kon bij haar histologisch niet met zekerheid worden gemaakt.

Samenvatting

Wij beschrijven de behandeling van een patiënte van 19 jaar met een cosmetisch storende huidafwijking op en rondom de neus. De combinatie van kliniek, familieanamnese en histopathologisch onderzoek leidde tot de diagnose 'multipele familiale tricho-epitheliomen'. Er bestaat geen eenduidigheid omtrent de meest geschikte behandeling van deze benigne dermatologische aandoening. Een proefbehandeling met CO₂-laser en electrocoagulatie werd toegepast, waarna het cosmetische resultaat van beide werd vergeleken. CO₂-laserablatie gaf een fraaier cosmetisch resultaat en wij verkiezen deze methode dan ook boven de behandeling met electrocoagulatie. Wij beschrijven de kliniek en behandelingsmogelijkheden van multipele familiale tricho-epitheliomen.

Summary

We describe a 19-year-old female patient with a cosmetic disturbing dermatosis in the nasal and perinasal region. Based on the combination of clinical appearance, family history, and histopathological investigations the diagnosis 'multiple familial trichoepithelioma' was made. There is no consensus about the most effective treatment of this benign dermatosis. Both CO₂-laser and electrocoagulation treatment was carried out on a test area, after which the cosmetic results were compared. CO₂-laser resurfacing gave the best cosmetic result and we consider this treatment preferable to electrocoagulation. We describe the clinical features and treatment options of multiple familial trichoepitheliomas.

**multipele familiale tricho-epitheliomen
- behandeling - CO₂-laserablatie -
electrocoagulatie**

**multiple familial trichoepithelioma
- treatment - CO₂-laser resurfacing -
electrocoagulation**

Histologisch onderzoek van een tweede biopt liet duidelijk het beeld zien van een tricho-epitheliom.

Diagnose

Multipele familiale tricho-epitheliomen

¹ Afdeling Dermatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

² Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

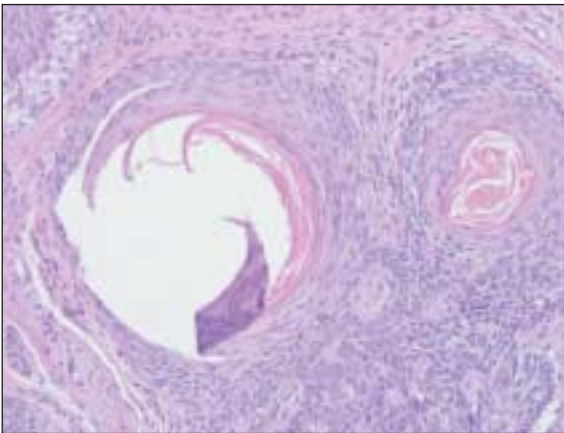
³ Afdeling Pathologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

Correspondentieadres:

A. Erceg, UMC St Radboud, 374 Polikliniek Dermatologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, E-mail: A.Erceg@derma.umcn.nl



Figuur 1. Afbeelding van de neus van onze patiënte met 3-5 mm grote, huidkleurige papels.



Figuur 2. Tricho-epitheliom. Multipele eilandjes met uniforme basaloïde cellen in een fibreus stroma met buisformatie. Centraal een hoorncyste alsmede aanzet van haarfollikeldifferentiatie.

Therapie en beloop

Gezien het grote aantal laesies en de diepe ligging van de laesies, vonden wij excisie door middel van plastische chirurgie geen goede optie. Aangezien bij moeder een acceptabel resultaat werd bereikt door middel van electrocoagulatie, werd besloten deze behandeling bij enkele laesies aan de linkerzijde van de neus toe te passen, onder lokale anesthesie door middel van infiltratie met lidocaïne (Hyfrecator 2000, Conmed®, spitse disposable tip, stand 12). Aan de rechterzijde werd, eveneens na lokale verdoving, een proefbehandeling met CO₂-laser toegepast (continuous wave, snijstand, 18 J/cm²). Er werd met een pulsgrootte van 1 mm, 1 puls per huidoppervlak gegeven (figuur 3).

Tijdens het controlebezoek meldde patiënte dat zij de meeste postoperatieve pijn had ervaren als gevolg van de behandeling met de CO₂-laser. Na twee maanden werd het cosmetisch resultaat van beide proefbehandelingen vergeleken. Aan de linkerzijde van haar neus (electrocoagulatie) zien wij enigszins verheven erythemateuze restlaesies, terwijl aan de rechterzijde (CO₂-laser) een egaal en minder erythemateus resultaat wordt waargenomen



Figuur 3. Resultaat direct na behandeling: rechterzijde behandeld met de CO₂-laser, linkerzijde middels electrocoagulatie.

(figuur 4 en 5). Beide behandelde zijden toonden een fraai resultaat, de met CO₂-laser behandelde zijde toonde de grootste verbetering. Bij patiënte zullen binnenkort de resterende laesies met de CO₂-laser worden behandeld.

BESPREKING VAN DE KLINIEK EN BEHANDELING VAN MULTIEPELE TRICHO-EPITHELIOMEN

Het tricho-epitheliom is een benigne tumor uitgaande van de haarfollikel. Er worden drie verschillende vormen van tricho-epitheliomen onderscheiden¹:

1. Solitair tricho-epitheliom: huidkleurige solitair voorkomende papels met een voorkeur voor de neus, onderlip en kaken. De afwijkingen zijn tot 0,5 centimeter groot.
2. Multipele tricho-epitheliomen: kleinere papels die zich voornamelijk in het centrale deel van het gezicht voordoen.
3. Desmoplastisch tricho-epitheliom: histologische variant van tricho-epitheliom, die zich bijna alleen maar voordoet in het gelaat. Er bestaat een predispositie voor vrouwen en voor relatief jong volwassenen. De patiënten presenteren zich met asymptomatische solitaire harde annulaire laesies met een opgeworpen rand en een ingedeukt centrum.

In de door ons hier beschreven casus is er op basis van de kliniek sprake van multipele tricho-epitheliomen. We kennen multipele familiale tricho-epitheliomen (MFT), oftewel epithelioma adenoides cysticum, als huidandoening, maar MFT kan ook passen binnen een syndroom. Eén daarvan wordt het Brooke-Spiegler syndroom (BSS) genoemd, dat wordt gekarakteriseerd door tricho-epitheliomen, cilindromen en soms spiradenomen.²⁻⁶ Het is echter steeds meer de vraag of MFT en BSS aparte entiteiten zijn of dat het een fenotypische variatie representeert van één en hetzelfde defect (in het *CYLD*-gen).^{7,8} Twee andere zeldzame syndromen zijn het Rombo-syndroom (atrophoderma vermiculata, milia, hypotrichose,

tricho-epitheliomen, basaalcelcarcinomen en perifere vasodilatatie met cyanose) en het Bazex-syndroom (folliculaire atrophoderma, hypotrichose, basaalcelcarcinomen, gelokaliseerde of gegeneraliseerde hypohidrose en soms tricho-epitheliomen en/of multipale milia).⁹⁻¹⁵

Multipale tricho-epitheliomen presenteren zich, meestal vanaf de adolescentie, als huidkleurige papels of kleine noduli in het gezicht, met een voorkeur voor de nasolabiaal plooiën, de nek en het bovenste deel van de romp. Lineaire distributie van de tumoren en distributie volgens een dermatoom is beschreven, maar zeldzaam. De laesies zijn relatief symmetrisch en scherp omschreven. Een aantal patiënten toont plaques en tumoren als gevolg van het confluëren van de laesies.^{2,16-18}

Multipale tricho-epitheliomen worden zelden geassocieerd met systemische aandoeningen, waaronder alopecie bij een systemische lupus erythematoses, alopecie in combinatie met myasthenia gravis en in combinatie met een cerebraal aneurysma.¹⁹⁻²¹ Er zijn ook enkele casus beschreven waarin tricho-epitheliomen zich samen met amyloidosis cutis presenteren.^{22,23}

Tricho-epitheliomen zijn samengesteld uit eilandjes van relatief monomorfe basaloïde cellen, waarbij soms sprake is van perifere afzetting van de kernen. Deze ophoping van cellen is in het bovenste deel van de dermis gelegen en vormt soms een continuïteit met de epidermis. De eilandjes worden omgeven door een overmatige hoeveelheid celrijk, fibreus stroma met buisformatie. Er kunnen tevens kleine hoorn cysten, omgeven door gelaagd plaveiselcel epitheel, uitgaande van de buitenste haarschachtcellen, gezien worden. De hoorn cysten kunnen ruptureren met een vreemdlichaam-reuscelreactie op vrij keratine tot gevolg. Foci van papillaire mesenchymale lichaampjes, oftewel rudimentaire folliculaire

papillen, zijn typisch.^{1,17,18,24-26}

Er is vaak een sterke gelijkenis met een basaalcelcarcinoom (BCC) en soms is de differentiële diagnose tussen beide zeer moeilijk, zoals uit onze casus blijkt. Echter, anders dan het tricho-epitheliom heeft het BCC clusters van basaloïde cellen met vrijwel altijd perifere afzetting van de kernen zonder papillaire mesenchymale lichaampjes en met een myxoïd stroma. Bovendien kunnen bij het BCC necrose, mitosefiguren, mucineproductie en een lymfocytair ontstekingsinfiltraat worden waargenomen, dat bij het tricho-epitheliom niet of slechts minimaal aanwezig is. Tot slot is er in een tricho-epitheliom typisch sprake van buisformatie in het stroma en bevinden zich geen openingen tussen de basaloïde cellen en het stroma, in tegenstelling tot in het BCC.^{17,18,24-27} Immunohistochemisch kunnen beide laesies worden onderscheiden met behulp van bcl-2-, CD34-, Ki-67- en p53-kleuringen.²⁵⁻²⁹

Bij MFT is er sprake van een autosomaal dominante aandoening, waarbij er een verminderde expressie en penetrantie bij de man lijkt te bestaan. De meeste patiënten zijn vrouwen.¹⁶ Het gen voor MFT ligt op een locus op chromosoom 9p21.³⁰ Het gendefect van het BSS betreft een locus op 16q12-q13.³¹ Tot slot lijkt het *PTCH*-gen, dat betrokken is bij het BCC en gelegen is op chromosoom 9q22.3, een rol te spelen in de pathogenese van solitaire tricho-epitheliomen, maar niet in de erfelijke tegenhanger.³²

Hoewel tricho-epitheliomen worden beschouwd als benigne neoplasmata is transformatie in basaalcelcarcinomen beschreven. Het is waarschijnlijk dat daarbij verwarring is opgetreden als gevolg van het moeilijke histopathologische onderscheid tussen beide aandoeningen. Bovendien wordt er verondersteld dat de casus eigenlijk



Figuur 4. Resultaat na 2 maanden. Linkerzijde van de neus, behandeld middels elektrocoagulatie.



Figuur 5. Resultaat na 2 maanden. Rechterzijde van de neus, behandeld met CO₂-laser.

voorbeelden van het 'nevoïde basaalcelcarcinoom-syndroom' zijn. Momenteel wordt aangenomen dat transformatie van een tricho-epitheliom in een BCC zeldzaam tot onmogelijk is.^{26,33-35}

Individuele tricho-epitheliomen bereiken een beperkte grootte, maar het aantal kan in de loop der jaren toenemen.^{2,18,36,37}

Aangezien het een benigne huidtumor betreft, is chirurgische excisie niet noodzakelijk. Echter, multipole tricho-epitheliomen in het gelaat kunnen cosmetisch bezwaarlijk zijn. Gezien het grote aantal laesies is excisie om cosmetische redenen meestal niet wenselijk. Andere ablatieve benaderingen, zoals cryotherapie, dermabrasie al dan niet in combinatie met electrocoagulatie, argonlaser, CO₂-laser en een combinatie van de erbium:YAG- en CO₂-laser zijn met succes toegepast.^{36,38-45} Er is tevens een casus gerapporteerd, waarin lokale radiotherapie effectief bleek te zijn.⁴⁶

Recentelijk is er een case report verschenen waarin de succesvolle toepassing van een combinatie van acetylsalicylzuur per os en subcutaan anti-TNF α (adalimumab) bij een patiënte met MFT wordt beschreven.⁴⁷ Dit is naar onze mening een omslachtige en onnodig kostbare behandeling.

Sinds de opkomst van de CO₂-laser wordt dermabrasie steeds minder toegepast. Radiotherapie ter behandeling van benigne afwijkingen is tegenwoordig obsoleet vanwege de toegenomen kans op huidmaligniteiten.⁴⁸⁻⁵¹ De CO₂-laser geeft uitstekende cosmetische resultaten, maar de behandeling is tijdsintensiever en aanmerkelijk duurder dan de behandeling met electrocoagulatie, die volgens Shaffelburg en Miller dezelfde cosmetische resultaten geeft.³⁶ In de hier beschreven casus geeft behandeling met CO₂-laser echter een fraaier resultaat en wij verkiezen deze methode dan ook boven de behandeling met electrocoagulatie.

LITERATUUR

- Weedon D. Tumours of cutaneous appendages. In: Weedon D. Skin Pathology. 2nd Ed. London: Churchill Livingstone, Elsevier, 2002:861-3.
- Lee DA, Grossman ME, Schneiderman P, Celebi JT. Genetics of skin appendage neoplasms and related syndromes. *J Med Genet* 2005;42:811-9.
- Szepietowski JC, W?sik F, Szybejko-Machaj G, Bieniek A, Schwartz RA. Brooke-Spiegler syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:346-9.
- Weyers W, Nilles M, Eckert F, Schill WB. Spiradenomas in Brooke-Spiegler Syndrome. *Am J Dermatopathol* 1993;15:156-61.
- Burrows NP, Russell Jones R, Smith NP. The clinicopathological features of familial cylindromas and trichoepitheliomas (Brooke-Spiegler syndrome): a report of two families. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:332-6.
- Welch JP, Wells RS, Kerr CB. Anell-Spiegler cylindromas (turban tumours) and Brooke-Fordyce trichoepitheliomas: Evidence for a single genetic entity. *J Med Genet* 1968;5:29-35.
- Bowen S, Gill M, Lee DA, et al. Mutations in the CYLD gene in Brooke-Spiegler Syndrome, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma: Lack of genotype-phenotype correlation. *J Invest Dermatol* 2005;124:919-20.
- Young AL, Kellermayer R, Szigeti R, T?sz?as A, Azmi S, Celebi JT. CYLD mutations underlie Brooke-Spiegler, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma syndromes. *Clin Genet* 2006;70:246-9.
- Michaelsson G, Olsson E, Westermark P. The Rombo syndrome: a familial disorder with vermiculate atrophoderma, milia, hypotrichosis, trichoepitheliomas, basal cell carcinomas and peripheral vasodilatation with cyanosis. *Acta Derm Venereol* 1981;61:497-503.
- van Steensel MAM, Jaspers NGJ, Steijlen PM. A case of Rombo syndrome. *Br J Dermatol* 2001;144:1215-8.
- Ashinoff R, Jacobson M, Belsito DV. Rombo syndrome: a second case report and review. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:1011-4.
- Viksnins P, Berlin A. Follicular atrophoderma and basal cell carcinomas: the Bazex syndrome. *Arch Dermatol* 1977;113:948-51.
- Goeteyn M, Geerts ML, Kint A, De Weert J. The Bazex-Dupre-Christol syndrome. *Arch Dermatol* 1994;130:337-42.
- Yung A, Newton-Bishop JA. A case of Bazex-Dupr?e-Christol syndrome associated with multiple genital trichoepitheliomas. *Br J Dermatol* 2005;153:682-4.
- Bazex A, Dupr?e A, Christol B. Atrophodermie folliculaire, prolif?erations baso-cellulaires et hypotrichose. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)* 1966;93:241-54.
- Anderson DE, Howell JB. Epithelioma adenoides cysticum: genetic update. *Br J Dermatol* 1976;95:225-32.
- Gray HR, Helwig EB. Epithelioma adenoides cysticum and solitary trichoepithelioma. *Arch Dermatol* 1963;87:102-4.
- Headington JT. Tumors of the hair follicle. *Am J Pathol* 1976;85:479-514.
- Akasaka T, Kon S, Mihm MC Jr. Multiple basaloid cell hamartoma with alopecia and autoimmune disease (Systemic Lupus Erythematosus). *J Dermatol* 1996;23:821-4.
- Starink TM, Lane EB, Meijer CJLM. Generalized trichoepitheliomas with alopecia and myasthenia gravis: Clinicopathologic and immunohistochemical study and comparison with classic and desmoplastic trichoepithelioma. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1104-12.
- Inatomi Y, Yonehara T, Fujioka S, Urata J, Ohyama K, Uchino M. Familial multiple trichoepithelioma associated with subclavian-pulmonary collateral vessels and cerebral aneurysm. *Neurol Med Chir* 2001;41:556-60.
- Yang JE, Kim KM, Kang H, Cho SH, Park YM. Multiple trichoepithelioma with secondary localized amyloidosis. *Br J Dermatol* 2000;143:1343-4.
- Lee YS, Fong PH. Secondary localized amyloidosis in trichoepithelioma: A light microscopic and ultrastructural study. *Am J Dermatopathol* 1990;12:469-78.
- Bettencourt MS, Prieto VG, Shea CR. Trichoepithelioma: a 19-year clinicopathologic re-evaluation. *J Cutan Pathol* 1999;26:398-404.
- Poniecka AW, Alexis JB. An immunohistochemical study of basal cell carcinoma and trichoepithelioma. *Am J Dermatopathol* 1999;21:332-6.
- Wallace ML, Smoller BR. Trichoepithelioma with an adjacent basal cell carcinoma, transformation or collision? *J Am Acad Dermatol* 1997;37:343-5.
- Smit JV, van Rossum MM, Blokx WAM, Bauland CG, Gerritsen MJP. Basaalcelcarcinoom en trichoepitheliom. *Nederland Tijdschr Dermatol Venereol* 2005;15:196-8.
- Swanson PE, Fitzpatrick MM, Ritter JH, Glusac EJ, Wick MR. Immunohistologic differential diagnosis of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and trichoepithelioma in small cutaneous biopsy specimens. *J Cutan Pathol* 1998;25:153-9.
- Lum CA, Binder SW. Proliferative characterization of basal cell carcinoma and trichoepithelioma in small biopsy specimens. *J Cutan Pathol* 2004;31:550-4.

30. Harada H, Hashimoto K, Ko MSH. The gene for multiple familial trichoepithelioma maps to chromosome 9p21. *J Invest Dermatol* 1996;107:41-3.
31. Fenske C, Banerjee P, Holden C, Carter N, Brooke-Spiegler syndrome locus assigned to 16q12-q13. *J Invest Dermatol* 2000;114:1057-8.
32. Matt D, Xin H, Vortmeyer AO, Zhuang Z, Burg G, Böni R. Sporadic trichoepithelioma demonstrates deletions at 9q22.3. *Arch Dermatol* 2000;136:657-60.
33. Clarke J, Ioffreda M, Helm KF. Multiple familial trichoepitheliomas: A folliculosebaceous-apocrine genodermatosis. *Am J Dermatopathol* 2002;24:402-5.
34. Johnson SC, Bennett RG. Occurrence of basal cell carcinoma among multiple trichoepitheliomas. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:322-6.
35. Howell JB, Anderson DE. Transformation of epithelioma adenoidescysticum into multiple rodent ulcers: fact or fallacy. A historical vignette. *Br J Dermatol* 1976;95:233-42.
36. Shaffelburg M, Miller R. Treatment of multiple trichoepithelioma with electrosurgery. *Dermatol Surg* 1998;24:1154-6.
37. Malhotra AK, Khanna N. Multiple familial trichoepitheliomas. *Indian Pediatr* 2006;43:821.
38. Duhra P, Paul JC. Cryotherapy for multiple trichoepithelioma. *J Dermatol Surg Oncol* 1988;14:1413-5.
39. Cramers M. Trichoepithelioma multiplex and dystrophia unguis congenital: A new syndrome? *Acta Derm Venereol* 1981;61:364-5.
40. Flores JT, Apfelberg DB, Maser MR, Lash H. Trichoepithelioma: Successful treatment with the Argon laser. *Plast Reconstr Surg* 1984;74:694-8.
41. Sajben FP, Ross EV. The use of the 1.0 mm handpiece in high energy, pulsed CO₂ laser destruction of facial adnexal tumors. *Dermatol Surg* 1999;25:41-4.
42. Sawchuk WS, Heald PW. CO₂ laser treatment of trichoepithelioma with focused and defocused beam. *J Dermatol Surg Oncol* 1984;10:905-7.
43. Buecker JW, Estes SA, Zalla JA. Multiple trichoepitheliomas treated with the carbon dioxide laser. *J Ky Med Assoc* 1986;84:543-4.
44. Wheeland RG, Bailin PL, Kronberg E. Carbon Dioxide (CO₂) laser vaporization for the treatment of multiple trichoepithelioma. *J Dermatol Surg Oncol* 1984;10:470-5.
45. Rallan D, Harland CC. Brooke-Spiegler Syndrome: treatment with laser ablation. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:355-7.
46. Aygun C, Blum JE. Trichoepithelioma 100 years later: A case report supporting the use of radiotherapy. *Dermatology* 1993;187:209-12.
47. Fisher GH, Geronemus RG. Treatment of multiple familial trichoepitheliomas with a combination of aspirin and a neutralizing antibody to tumor necrosis factor α : A case report and hypothesis of mechanism. *Arch Dermatol* 2006;142:782-3.
48. Beswick SJ, Garrido MC, Fryer AA, Strange C, Smith AG. Multiple basal cell carcinomas and malignant melanoma following radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:381-3.
49. Trott KR, Kamprad F. Estimation of cancer risks from radiotherapy of benign diseases. *Strahlenther Onkol* 2006;182:431-6.
50. Ron E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003;85:47-59.
51. Maalej M, Frikha H, Kochbati L, et al. Radio-induced malignancies of the scalp about 98 patients with 150 lesions and literature review. *Cancer Radiother* 2004;8:81-7.

QUIZ

Beide ouders komen in de polikliniek met een klein meisje van 8 maanden oud met een sinds 2 maanden bestaande solitaire huidafwijking bij de anus. Het kind is verder gezond met een blanco anamnese.

Hoe luidt uw diagnose?

(zie toelichting op pagina 14)



LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dermatitis herpetiformis bij het polyglandulair auto-immuunsyndroom type III

V.R. Basdew¹, M.H. Vermeer¹, K.J. Balmus²

INTRODUCTIE

Dermatitis herpetiformis (DH) is een bulleuze aandoening van de huid, veroorzaakt door gluten-overgevoeligheid en gekarakteriseerd door granulaire immunoglobuline A-deposities in de niet-aangedane huid. Voor de diagnose van DH zijn vier bevindingen nodig: jeukende papulovesikels op 'extensor'-oppervlakken, histopathologisch een neutrofiële infiltratie van de dermale papillen met vesikelformatie op de dermo-epidermale overgang, granulaire depositie van IgA in de dermale papillen bij immunofluorescentie en een verbetering van de huidklachten bij behandeling met dapson. DH is meestal een levenslange aandoening; slechts bij 10% van de patiënten treedt spontane remissie op.

Bij 10 tot 20% van de DH-patiënten treden ook symptomen op passend bij coeliakie. Coeliakie en DH reageren beide op een glutenvrij dieet. Bij DH en coeliakie is een duidelijke genetische predispositie beschreven. Bij 95 tot 100% van de coeliakie en DH patiënten is een HLA-DQ2 genotype beschreven, vergeleken met slechts 20 tot 40% in de normale populatie.^{1,2}

Patiënten met DH hebben een hogere kans op andere (auto-immuun)ziekten zoals auto-immuunthyreoïditis, insuline-afhankelijke diabetes mellitus, morbus Addison, lupus erythematoses, morbus Sjögren, pernacieuze anemie, myasthenia gravis, reumatoïde artritis, chronische actieve hepatitis, alopecia areata, vitiligo, sarcoïdosis, psoriasis en lichen planus.³⁻⁹

Dergelijke combinaties van auto-immuunziekten zijn met name beschreven bij auto-immuunziekten van endocriene organen en werden meer recent ook beschreven als polyglandulaire auto-immuunsyndromen (PAS) (zie tabel 2). Deze syndromen worden gedefinieerd door de combinatie van twee of meer endocriene orgaan speci-

Samenvatting

Een patiënt van 78 jaar met een insulineafhankelijke diabetes mellitus, hypothyreoïdie, vitiligo en pernacieuze anemie presenteerde zich met recidiverende, jeukende, erythemateuze papels en bullae op de strekzijde van de armen en de nates. Er bleek sprake te zijn van dermatitis herpetiformis (morbus Duhring) bij het polyglandulair auto-immuunsyndroom (PAS) type III. PAS type III is een zeldzaam syndroom gedefinieerd als de associatie tussen auto-immuunthyreoïditis, insuline-afhankelijke diabetes mellitus en een of meer auto-immuunaandoeningen (waaronder vitiligo, coeliakie en alopecia areata).

Summary

A 78-year-old man, with insulin-dependent diabetes mellitus, hypothyroidism, vitiligo, and pernicious anemia, presented himself with recurring, itching, erythematous papules and blisters on the dorsal side of the arms and the buttocks. He was diagnosed with dermatitis herpetiformis (morbus Duhring) as a part of polyglandular autoimmune syndrome (PAS) type III. PAS type III is a rare syndrome defined as the association between autoimmune thyroiditis, insulin-dependent diabetes mellitus and one or more autoimmune diseases (such as vitiligo, celiac disease and alopecia areata).

**polyglandulair auto-immuunsyndroom -
dermatitis herpetiformis - diabetes mellitus
- auto-immuunthyreoïditis - coeliakie**

**polyglandular autoimmune syndrome -
dermatitis herpetiformis - diabetes mellitus
- autoimmune thyroiditis - celiac disease**

fieke auto-immuunaandoeningen, die resulteren in disfunctie van het desbetreffende endocriene orgaan.

PAS type III is zeldzaam en wordt gedefinieerd als de combinatie van een auto-immuunthyreoïditis, insuline-afhankelijke diabetes mellitus en één of meer auto-immuunaandoeningen (zoals vitiligo, coeliakie en alopecia areata). Wij beschrijven een patiënt met een nog niet eerder gerapporteerde combinatie van een DH bij een PAS type III.

¹ Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
² Afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Haaglanden, Leidschendam

Correspondentieadres:
V.R. Basdew, Afdeling Dermatologie LUMC, Albinusdreef 2, 2300 RC Leiden,
E-mail: v.r.basdew@lumc.nl.

Tabel 1. Laboratoriumdata.

		normaalwaarden
anti-thyroid TG	>3000 kU/L	(<35)
anti-thyroid TPO	510 kU/L	(<35)
TSH	2,2 mU/L	(0,5 - 5,0)
vrij T4	13,9 pmol/L	(11 - 24)
antistoffen tegen 'intrinsic factor'	positief	
antistoffen tegen pariëtale cellen	zwak positief	
vitamine B12	160 pmol/L	(180 - 700)
HbA1c	6,5 %	(3,9 - 6,1)
antistoffen tegen glutamaatdecarboxylase	positief	
antistoffen tegen gliadine	dubieus positief	
antistoffen tegen endomysium-IgA	negatief	
antistoffen tegen weefseltransglutaminase 3	normaal	
totaal IgA	verhoogd	
cortisol	280 nmol/L	(150-700)
calcium	2,01 mmol/L	(2,15 - 2,55)
foliumzuur	6 nmol/L	(7 - 40)
ijzer	8 µmol/L	(10 - 25)
ANF	negatief	

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 78-jarige patiënt werd vanaf 2001 in het MCH Antoniushove gezien op de afdeling dermatologie. Hij had sinds 1989 last van recidiverende jeukende huidafwijkingen op voornamelijk de schouders, strekzijden van de armen en de nates.

Tussen 1989 en 2000 werd patiënt gezien in het LUMC, waar op grond van het klinische beeld werd gedacht aan een DH. Aanvullend onderzoek (histologie, immunofluorescentie, jodiumprovocatietest, darmbiopsen, serologisch onderzoek van anti-gliadineantistoffen) kon deze diagnose echter niet bevestigen. Behandeling met dapson gaf wel verbetering van de huidafwijkingen, maar dit werd gestaakt wegens een gebrek aan eetlust. De patiënt had geen darmproblemen. Zijn voorgeschiedenis vermeldde tevens insuline-afhankelijke diabetes mellitus, hypothyreoïdie, vitiligo en pernicioze anemie. Als medicatie gebruikte hij levothyroxine, enalapril en insuline.

Dermatologisch onderzoek

In de hals, op de buik en op de strekzijden van de armen zijn erythematosquameuze licht verheven, deels geëxcoriëerde papels zichtbaar. Op de strekzijde van de linker elleboog een bulla van 10 mm doorsnede, met helder tot gelig doorschemerende inhoud (zie figuur 1). Aan de dorsale zijden van de handen en armen zijn scherp begrensde gedepigmenteerde maculae zichtbaar.

Histopathologisch onderzoek

Subepidermale blaarvorming met perivasculair en subepidermaal talrijke neutrofiële en eosinofiele granulocyten (zie figuur 2). Langs grote delen van het basaalmembran is een positieve IgA-immunofluorescentie zichtbaar.

Laboratoriumonderzoek

Zie tabel 1.

Diagnose

Dermatitis herpetiformis bij een polyglandulair auto-immuunsyndroom type III.

Behandeling en beloop

Behandeling vond plaats met dapson 100 mg per dag. Daarnaast werd levothyroxine 150 µg, insuline (Mixtard) 30 IE en enalapril 10 mg voorgeschreven. De jeukklachten namen af en de patiënt ontwikkelde geen bullae meer. Patiënt weigerde een glutenvrij dieet te volgen.

Bespreking

Het PAS is een heterogene groep van ziekten, die wordt gedefinieerd als de combinatie van auto-immuunaandoeningen van endocriene organen resulterend in disfunctie van het desbetreffende endocriene orgaan.^{10,11} Verschillende typen PAS worden op basis van de klinische presentatie ingedeeld in PAS type I, II en III. PAS type I (auto-immuun polyendocrinopathie-candidiasis-ectodermale dystrofie of Whitaker's syndroom) is gedefinieerd door de combinatie van een auto-immuunbijnierschorsinsufficiëntie (morbus Addison), hypoparathyreoïdie en chronische mucocutane candidiasis. PAS type II wordt gedefinieerd door de combinatie van een morbus Addison met een auto-immuun thyreoïditis en/of een insuline-afhankelijke diabetes mellitus.¹¹

PAS type III ten slotte, wordt gedefinieerd door de combinatie van een auto-immuunthyreoïditis, insuline-afhankelijke diabetes mellitus en een of meer niet endocrinologische auto-immuunaandoeningen, waaronder coeliakie, vitiligo, alopecia areata, hypogonadisme, myasthenia gravis, sarcoïdose, morbus Sjögren, reumatoïde artritis, en pernicioze anemie.¹²

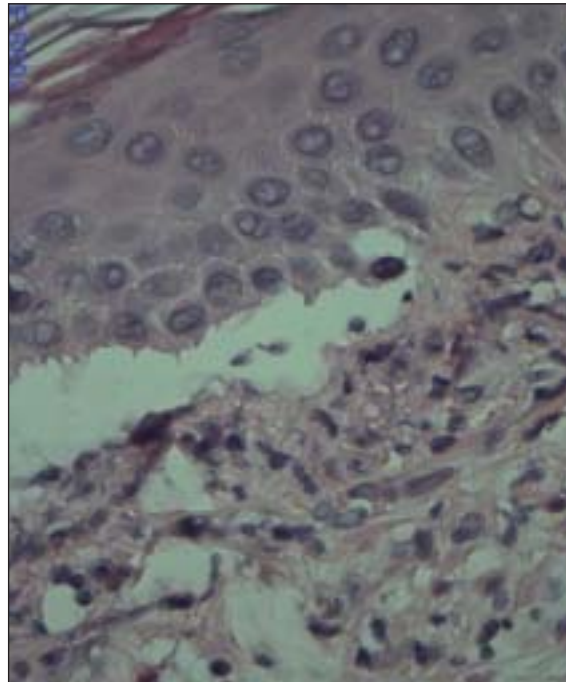


Figuur 1. Bulla dorsale zijde rechter elleboog.

Al voor de beschrijvingen van deze PAS waren patiënten beschreven waarbij combinaties van endocriene auto-immuunziekten voorkwamen. Zo is bekend dat 20% van de patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus tevens een auto-immuunthyreoïditis ontwikkeld, vergeleken met een risico van 1% tot 7% in de normale populatie.¹³ Als verklaring van dergelijke combinaties van auto-immuunaandoeningen wordt mede op basis van tweelingonderzoek gedacht aan genetische factoren, maar ook aan omgevingsfactoren waaronder infecties.¹²

Met betrekking tot de PAS is recentelijk aangetoond dat bij het PAS type I mutaties worden gevonden in het *AIRE* (auto-immuunregulator)-gen dat ectopische expressie van weefsel-specifieke antigenen (zoals insuline) in het thymusepitheel reguleert wat essentieel is voor clonale deletie van autoreactieve T-cellen.

In tegenstelling tot PAS type I wordt er bij PAS type II en PAS type III vanuit gegaan dat het om een polygenetische aandoening gaat. Eerdere studies tonen associaties aan met HLA DR3, HLADR4, HLADR5 en genpolymorfismen van cytotoxisch T-lymfocytantigen CTLA 4. Ook het HLA-systeem en het CTLA4 spelen een rol bij



Figuur 2. Een dermatitis met subepidermale blaarvorming met talrijke neutrofiële en eosinofiele granulocyten (HE-kleuring, vergroting 600x).

de regulatie van de specifieke immunerespons; het HLA via presentatie van (auto-)antigenen aan T-lymfocyten, en het CTLA4 via de regulatie van de T-cel-reactiviteit.¹⁴

PAS type III lijkt het meest voorkomende type PAS te zijn, de exacte prevalentie is echter niet bekend. De grootste groep patiënten bestaat uit vrouwen van middelbare leeftijd. Er zijn geen raciale of etnische verschillen gevonden.⁴ Bij PAS type III voorkomende niet-endocriнологische auto-immuunziekten zijn onder andere: alopecia areata, vitiligo, coeliakie, myasthenia gravis, auto-

Tabel 2. Overzicht polyglandulaire autoimmuunsyndromen.¹⁰⁻¹⁴

	PAS type I	PAS type II	PAS type III
Epidemiologie			
- Genlocus	<i>AIRE</i> -genmutatie	HLA DR3-4 associatie	HLA DR3, CTLA4 associatie
- Ziekte aanvang	Kinderleeftijd	Volwassen leeftijd	Vanaf 4e decennium
- Man : vrouw	Gelijk	> Vrouwen	> Vrouwen
Hoofdsymptomen	- Mucocutane candidiasis - Hypoparathyreoïdie - Morbus Addison	- Morbus Addison - Auto-immuunthyreoïditis - Insulineafhankelijke diabetes mellitus	- Auto-immuunthyreoïditis - Insulineafhankelijke diabetes mellitus - Exclusief morbus Addison en/of hypoparathyreoïdie
Geassocieerde symptomen	- Hypogonadisme - Alopecia areata - Vitiligo - Hepatitis - Pernicieuze anaemie - Intestinale dysfunctie - Auto-immuunthyreoïditis - Insulineafhankelijke diabetes mellitus	- Hypogonadisme - Vitiligo - Alopecia areata - Coeliakie - Pernicieuze anaemie	- Vitiligo - Alopecia areata - Coeliakie - Hepatitis - Pernicieuze anaemie - Dermatitis herpetiformis*

* Voorstel nieuwe associatie.

immuunhepatitis en primaire biliare sclerose. Coeliakie is eenmaal beschreven in combinatie met een PAS type II en een maal in combinatie met een PAS type III.^{14,15} Voor zover wij hebben kunnen nagaan is een DH echter nog niet eerder in combinatie met een PAS type III beschreven. Omdat verschillende typen PAS gecompliceerd kunnen worden door dermatologische ziekten (candidiasis bij PAS type I; alopecia areata en vitiligo bij

PAS type I, II en III) is het van belang om deze diagnose te kennen. Bij patiënten waar de diagnose PAS wordt overwogen is het van belang om een volledige screening naar endocrinologische auto-immuunziekten uit te voeren. Dit is des te meer van belang omdat verschillende van deze ziekten een sluimerend beloop kunnen hebben, maar gecompliceerd kunnen worden door potentieel levensbedreigende aandoeningen.

LITERATUUR

1. Accetta P, Kumar V, Beutner EH, Chorzelski TP, Helm F. Anti-endomysial antibodies. A serologic marker of dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1986;122:459-62.
2. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005;142:289-98.
3. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Intern J Dermatol* 2007;46:910-9.
4. Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997;136:315-8.
5. Singal A, Bhattacharya SN, Baruah MC. Dermatitis herpetiformis and rheumatoid arthritis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002;68:229-30.
6. Oranje AP, Vuzevski VD, Stolz E, et al. Linear IgA disease and chronic active hepatitis — a coincidence or not? *Acta Dermatol Venereol* 1985;65:440-2.
7. Humbert P, Pelletier F, Dreno B, Puzenat E, Aubin F. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol* 2006;16:4-11.
8. Moravedge H, Salamat A. Dermatitis herpetiformis in association with lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:467-8.
9. Reunala T, Salmi J, Karvonen J. Dermatitis herpetiformis and celiac disease associated with Addison's disease. *Arch Dermatol* 1987;123:930-2.
10. Oki K, Yamane K, Koide J, et al. A case of polyglandular autoimmune syndrome type III complicated with autoimmune hepatitis. *Endocrine Journal* 2006;53:705-6.
11. Lankisch TO, Jaeckel E, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmun polyglanduläre Syndrome. *Internist (Berl)* 2005;46:750-8.
12. Batstra MR, Drexhage HA. Auto-immuunziekten van endocriene organen. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2006;31:275-81.
13. Amerio P, Tracanna M, De Remigis P et al. Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. *Clin and Exp Dermatol* 2006;31:746-49.
14. Papadopoulos KI, Hörnblad Y, Hallengren B. The occurrence of polyglandular autoimmune syndrome type III associated with celiac disease in patients with sarcoidosis. *J Intern Med* 1994;236:661-3.
15. Siewert E, Silvestri A, Riehl J, Mertens PR. 32-year old patient presenting with autoimmune polyglandular syndrome. *Eur J Med Res* 2001;6:21-6.

adv Meda Pharma

Frontale fibroserende alopecia

A.D. van Ginkel¹, E.J.M. van Leent^{1,2}, R. Hoekzema^{1,3}, J.D. Bos¹

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënte A

Anamnese

Een 58-jarige vrouw heeft sinds ongeveer 10 jaar last van haaruitval. De kaalheid is vooral aan de voor- en zijkant van het hoofd gelokaliseerd en breidt zich niet verder uit. Patiënte heeft nooit last gehad van jeuk, puistjes of schilfering. In het verleden heeft zij regelmatig het haar laten vlechten, op dit moment draagt zij een pruik. Zij is postmenopauzaal. De algemene voorgeschiedenis vermeldt hypertensie. Haar medicatie bestaat uit enalapril/hydrochloorthiazide.

Dermatologisch onderzoek

Op de hoofdhuid temporaal beiderzijds en frontaal alopecie met vermindering van het aantal follikels. Er is geen erytheem of atrofie van de interfolliculaire epidermis. Er zijn geen afwijkingen in de mond, aan de nagels of aan de rest van de huid.

Laboratoriumonderzoek

Bloedbeeld: geen afwijkingen, lever en nierfunctie: geen afwijkingen, IgE-Phadiatop: positief, specifiek IgE gras-pollen+, TSH: normaal, ANA: negatief, anti-dsDNA: negatief.

Histopathologisch onderzoek

Huidbiopt frontotemporaal: meerlagig orthokeratotisch verhoornend plaveiselepitheel en hyperpigmentatie van het stratum basale. Er worden enkele haarfollikels gezien met rondom een lymfocytair infiltraat. Er is sprake van een grensvlakdermatitis ter plaatse van het follikelepitheel en perifolliculaire fibrose; hiernaast meerdere verticaal verlopende bindweefselstrengen met hierin toename van reticulinevezels.

Diagnose

Frontale fibroserende alopecia.

Samenvatting

Frontale fibroserende alopecia (FFA) is een cicatriciale alopecia en wordt beschouwd als een variant van lichen planopilaris. Het komt voornamelijk voor bij postmenopauzale vrouwen die zich presenteren met een symmetrische recessie van de frontale en temporale haargrens. Sinds de originele beschrijving in 1994 zijn verschillende casuïstieken in de literatuur verschenen, waardoor de suggestie wordt gewekt dat frontale fibroserende alopecia misschien vaker voorkomt dan men eerder dacht. Wij beschrijven een drietal patiënten, bij wie de diagnose frontale fibroserende alopecia kon worden gesteld.

Summary

Frontal fibrosing alopecia (FFA) is a cicatricial alopecia and is considered as a variant of lichen planopilaris. Patients are usually postmenopausal women who present a symmetric recession of the frontal and temporal hairlines. It was first described in 1994 and numerous reports have been reported in the literature raising the possibility that FFA may be more common than previously thought. We describe three patients whom we diagnosed with FFA.

Therapie en beloop

Op basis van het klinisch beeld en histopathologisch onderzoek werd de diagnose frontale fibroserende alopecia gesteld. Er is gestart met desoximetason o/w emulsie 0,25% (Topicorte®) 4 dagen van de week achtereenvolgend. De patiënte meldde na zes weken telefonisch dat de haren temporaal weer begonnen te groeien. Zij werd nog niet teruggezien voor controle.

Patiënte B

Anamnese

Een 54-jarige vrouw heeft sinds een jaar haaruitval van de wenkbrauwen en vertelt dat de haargrens ongeveer 2 cm naar achteren verschoven is. Tevens heeft patiënte al vier jaar last van schilfering en jeuk op het voorhoofd en frontale deel van de hoofdhuid. Patiënte is postmenopauzaal. De algemene voorgeschiedenis is blanco.

Dermatologisch onderzoek

Er is sprake van alopecie frontotemporaal met een glanzende en bleke huid, zonder duidelijke atrofie. Ter plaatse van de voorste haargrens is er perifolliculair erytheem en desquamatie. De wenkbrauwen zijn beiderzijds afwezig. Er zijn geen afwijkingen in de mond, aan de nagels of aan de rest van de huid.

Laboratoriumonderzoek

Niet verricht.

¹ Afdeling Dermatologie Academisch Medisch Centrum Amsterdam

² SOA Polikliniek, GGD Amsterdam

³ Afdeling Dermatologie Onze Lieve Vrouwe Gasthuis Amsterdam

Correspondentieadres:

Dr. E.J.M. van Leent, AMC, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam,
E-mail: e.j.vanleent@amc.uva.nl.



Figuur 1. Patiënte B; alopecie frontotemporale met een glanzende en bleke huid.

Histopathologisch onderzoek

Huidbiopt tot in de subcutis: in iedere doorsnede zijn meerdere haren met adnexen getroffen. De haren hebben enigszins verwijde infundibula en bevatten meestal een haarstructuur. In het omringend stroma bevinden zich vrij dichte, matig scherp begrensde, lymfocyttaire infiltraten. Deze grijpen focaal over op het follikelepitheel waarbij spongiose wordt gezien. Perifolliculair is er sprake van fibrosering en er worden enkele fibreuze 'streaks' gezien, passend bij ten gronde gegane follikels.

Diagnose

Frontale fibroserende alopecia.

Therapie en beloop

In eerste instantie werd de diagnose lichen planopilaris gesteld. Na revisie leek de diagnose frontale fibroserende alopecia meer te passen bij de kliniek. Er werd behandeling gestart met intralesionaal triamcinolonacetonide (Kenacort-A '10'[®]). Patiënte is nu vijfmaal behandeld en de roodheid, jeuk en schilfering zijn verbeterd. De alopecie is stabiel.

Patiënte C

Anamnese

Een 87-jarige vrouw heeft sinds 10 maanden last van een naar achter verschoven voorste haargrens. Tevens heeft zij haaruitval van de wenkbrauwen en het okselhaar. Zij is postmenopauzaal. De algemene voorgeschiedenis vermeldt diabetes mellitus en hypercholesterolemie. De medicatie bestaat uit glimepiride en rosuvastatine (Crestor[®]).



Figuur 2. Patiënte C; wijkende haargrens met frontaal iets gehypopigmenteerde glanzende, niet-atrofische maculae. Langs de haargrens zijn perifolliculair erythematosquameuze papeltjes zichtbaar.

Dermatologisch onderzoek

Er is een wijkende haargrens met frontaal iets gehypopigmenteerde glanzende, niet-atrofische maculae. Langs de haargrens zijn perifolliculair erythematosquameuze papeltjes zichtbaar. De wenkbrauwen en axillae tonen spaarzame beharing. Er zijn geen afwijkingen in de mond, aan de nagels of aan de rest van de huid.

Laboratoriumonderzoek

Bloedbeeld: geen afwijkingen, ALAT 49 (licht verhoogd), nierfunctie: geen afwijkingen, TSH: 4,5 (verhoogd), T4: normaal.

Histopathologisch onderzoek

Huidbiopt reikend tot in het subcutane vetweefsel: een smalle dermis waarin weinig adnexen. Perifolliculair en subepidermaal op enkele plaatsen infiltraten bestaande uit rondkernige ontstekingscellen met vacuolaire grensvlakveranderingen en focaal een 'Civatte body'. Deels is de epidermis atrofisch waarboven compacte orthokeratose. Er is mogelijk wat folliculaire 'plugging'.

Diagnose

Frontale fibroserende alopecia.

Therapie en beloop

Er is gestart met clobetasoldipropionaatlotion 0,05% (Dermovate[®]), waarmee de haaruitval stabiliseerde.

BESPREKING

Frontale fibroserende alopecia (FFA) is een cicatriciele alopecia met een progressief karakter, die voor het eerst is beschreven door Kossard in 1994.¹ Patiënten zijn doorgaans oudere, postmenopauzale vrouwen die zich presenteren met een symmetrische recessie van de frontale en temporale haargrens. Geheel of gedeeltelijke uitval van de wenkbrauwen is klassiek. Het gebied van de alopecia is meestal bleek en contrasteert met de gevlekte,

vaak door zon beschadigde huid van het voorhoofd. De verlittekening is subtiel met vermindering van het aantal follikels, maar zonder klinische atrofie zoals bij discoïde lupus erythematosus. Er is meestal geen sclerose of induratie. In de haargrens zijn frequent perifolliculaire erythematosquameuze papeltjes aanwezig. Zelden tot nooit worden huid-, slijmvlies- of nagelafwijkingen gevonden in tegenstelling tot bij patiënten met lichen planus.²

De etiopathogenese van FFA is onbekend. Veel auteurs beschouwen FFA als een variant van lichen planopilaris, omdat de histologie niet van elkaar is te onderscheiden.^{1,3} Echter, andere auteurs zien FFA meer als één van de oorzaken van een door lymfocytinfiltraat-gekenmerkte cicatriciële lobelia.²

Histopathologisch is er perifolliculaire fibrose met lymfocyttaire infiltraten in een lichenoid reactiepatroon met vacuolaire degeneratie van de basale laag van het follikelepitheel en aanwezigheid van apoptotische keratinocyten. Uiteindelijk worden de haarfollikels vervangen door verticale fibrotische strengen ('streaks'), zoals ook wordt gezien bij andere vormen van cicatriciële alopecie. Een biopsie van een uitgedoofd gebied toont destructie van de haarfollikels zonder ontstekingsinfiltraat.⁴

Bij lichen planopilaris worden multipale rood-bruine hyperkeratotische papeltjes gezien, elk gecentreerd rondom een haarfollikel. Deze laesies kunnen confluëren tot plaques en leiden tot cicatriciële lobelia. De aandoening is vaak multifocaal. Bij lichen planopilaris kan uitval van

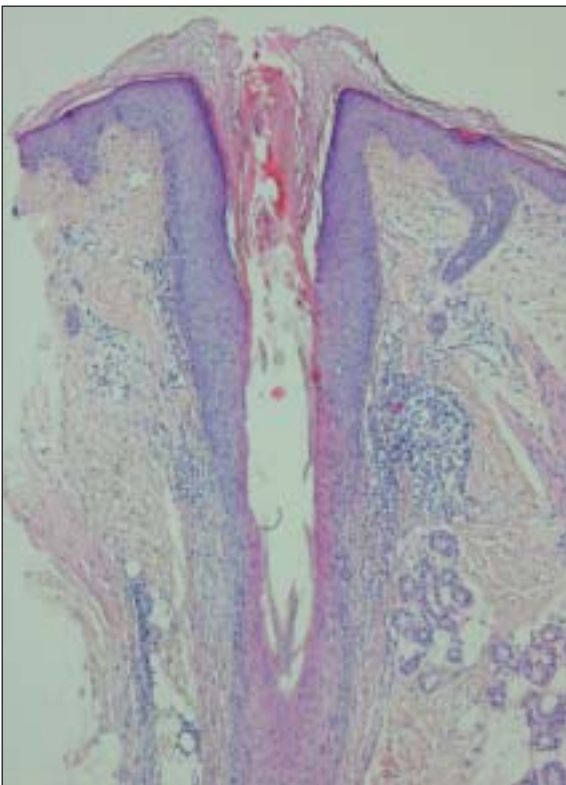
de wenkbrauwen, okselhaar en schaamhaar voorkomen. 50% van de patiënten heeft tevens huidafwijkingen passend bij klassieke lichen planus.⁵

Naast FFA wordt Piccardi-Lassueur-Graham-Little-syndroom ook als een variant van lichen planopilaris beschouwd. Dit syndroom wordt gekarakteriseerd door het trias van multifocale cicatriciële alopecie van de hoofdhuid, niet-verlittekende alopecie van de axillae of mons pubis en keratotische folliculaire papels (folliculaire lichen planus of keratosis pilaris) op de romp of extremiteiten.⁶

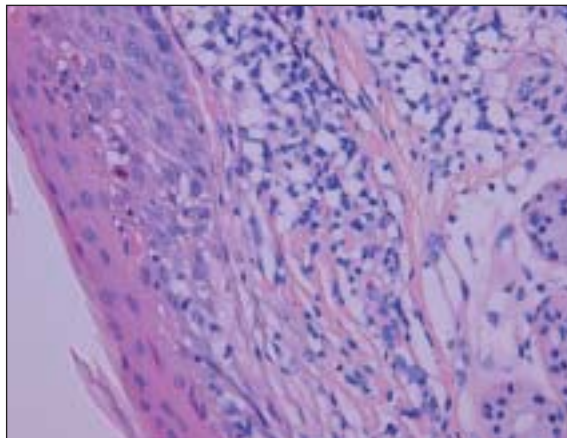
In de differentiële diagnose kan gedacht worden aan alopecia areata, alopecia androgenetica, tractialopecie of een familiair voorkomende hogere haargrens. De diagnose alopecia areata wordt regelmatig ten onrechte gesteld bij patiënten met FFA op basis van de plotselinge progressieve haaruitval frontaal en het verlies van de wenkbrauwen. Er is echter geen verlittekening aanwezig zoals bij FFA. Bij vrouwen met alopecia androgenetica blijft de frontale haarlijn vaak gespaard, terwijl het naar achteren verschuiven van de haargrens juist klassiek is voor FFA. Tractialopecie kan ook juist frontaal voorkomen, maar hierbij is de haargrens doorgaans ongelijk en zijn er veel afgebroken haren zichtbaar. Histologisch is hier nauwelijks een ontstekingsinfiltraat en geen cicatriciële component zichtbaar. Een familiair hogere haargrens komt voor, dit begint echter op een jongere leeftijd en hierbij wordt geen verlittekening, uitval van wenkbrauwen of perifolliculair erytheem gezien.⁴

De gemiddelde leeftijd ligt bij FFA hoger dan bij lichen planopilaris. Kossard beschreef in 1997 16 patiënten met FFA en van deze patiënten was de gemiddelde leeftijd 66,8 jaar (50-75 jaar); bij lichen planopilaris is dit 52 jaar.⁴

Frontale fibroserende alopecia wordt vooral gezien bij postmenopauzale vrouwen. De aandoening is ook af en toe beschreven bij premenopauzale vrouwen.⁷ Er is echter geen bewijs dat hormonale veranderingen een rol spelen in de pathogenese van FFA. Hormonale therapie heeft in de meeste studies geen effect gehad, hoewel Tosti beschreef dat de aandoening stabiliseerde



Figuur 3. Histopathologie patiënte B (overzicht 2x); haarfollikel met in het stroma vrij dichte, matig scherp begrensde, lymfocyttaire infiltraten. Links onder bevindt zich een fibreuse 'streak'.



Figuur 4. Histopathologie patiënte B (detail 20x); overgrijpen van het lymfocyttaire infiltraat op het follikelepitheel met spangiose en focaal een 'Civatte body'.

bij vier patiënten bij wie finasteride 2,5 mg dagelijks was gegeven. Dit wijst mogelijk op een bijdrage van androgenen aan het ontstaan van FFA.⁸

Door de ontwikkeling van fibrose en de onbekende oorzaak valt niet veel te verwachten van therapie.⁹ Vanwege de initiële inflammatoire fase lijkt vroege anti-inflammatoire therapie aangewezen. Deze behandeling bestaat uit topicale of intralesionale corticosteroïden. Het belangrijkste doel van de therapie is stabiliseren van de alopecia. Mogelijk kan tetracycline vanwege de anti-inflammatoire werking een verbetering geven.¹¹ De rol

van hormonale therapie zoals finasteride is niet duidelijk. De meeste studies hebben tot nu toe geen duidelijk effect van de verschillende therapieën laten zien.

De prognose is dat er na enkele jaren van ziekteactiviteit en progressie een spontane stabilisatie lijkt op te treden.⁴ De meeste patiënten verbergen hun alopecia middels 'styling' van het haar, sommigen zullen een pruik nodig hebben. Frontale fibroserende alopecia moet altijd worden overwogen bij postmenopauzale vrouwen met frontale tot frontotemporale haaruitval en verlies van de wenkbrauwen.

LITERATUUR

1. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol* 1994;130:770-4.
2. Poblet E, Jimenez F, Pascual A, Pique E. Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: a clinicopathological study. *Int J Dermatol* 2006;45:375-380.
3. Mirmirani P, Willey A, Headington JT, Stenn K, McCalmont TH, Price VH. Primary cicatricial alopecia: Histopathologic findings do not distinguish clinical variants. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:637-643.
4. Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:59-66.
5. Hordinsky, MK. Scarring alopecias. In: Bologna J. *Dermatology*. New York: Mosby, 2003, pp. 1039-1041.
6. Abbas O, Chedraoui A, Ghosn S. Frontal fibrosing alopecia presenting with components of Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:S15-8.
7. Faulkner CF, Wilson NJ, Jones SK. Frontal fibrosing alopecia associated with cutaneous lichen planus in premenopausal women. *Australas J Dermatol* 2002;45:65-67.
8. Tosti A, Piraccini BM, Iorizzo M, Misciali C. Frontal Fibrosing alopecia in postmenopausal women. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:55-60.
9. Camacho F, Garcia-Hernandez MJ, Mazuecos J. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol* 1999;140:1181-1182.
10. Moreno-Ramirez D, Camacho Martinez F. frontal fibrosing alopecia: a survey in 16 patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005;19:700-705.
11. Cevasco NC, Bergfeld WF, Remzi BK, Ramirez de Knott H. A case series of 29 patients with lichen planopilaris: the Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:47-53.

QUIZ TOELICHTING

Deze aandoening staat bekend als 'Infantile perianal pyramidal protrusion' (IPPP) en werd voor het eerst in de dermatologische literatuur beschreven in 1996 door Kayashima et al.¹ De auteurs verzamelden sinds 1990 15 gevallen, 14 meisjes en één jongen, in de leeftijd van 1 tot 30 maanden. Typisch is de solitaire piramidevormige huidkleurige tot lichtroze uitstulping aan de voorzijde van de anus in de mediaanlijn richting perineum. De afwijking is meestal in korte tijd ontstaan. De plooi kan licht oedemateus gezwollen zijn. Histologisch onderzoek laat acanthose zien, een sterk dermaal oedeem en een mild ontstekingsinfiltraat van voornamelijk neutrofiële granulocyten.

Belangrijk is dit beeld te kennen om het niet te verwarren met een condyloma acuminatum of - nog erger - de patiënt te verdenken van seksueel misbruik. Identieke afwijkingen waren ook al in 1989 gevonden door McCann et al. bij 18 meisjes uit een groep van 267 kinderen zonder dat er sprake was van seksueel misbruik.² Tot nu toe zijn ongeveer 92 gevallen vermeld in de dermatologische Engelstalige literatuur.

De pathogenese is onduidelijk. Bij meerdere kinderen was obstipatie en/of een anaalfissuur aanwezig.^{3,4}

Behandeling van de obstipatie met juiste dieetmaatregelen kan leiden tot snelle regressie. Ook lichen sclerosus is een aantal keren gevonden in relatie tot IPPP.⁵

Behandeling is niet nodig wanneer geen onderliggend lijden aanwezig is. Geruststellen van de ouders is voldoende. Meestal treedt spontane regressie op in weken tot enkele maanden hoewel ook perioden van enkele jaren zijn beschreven. Lokale steroïden kunnen de regressie versnellen.

LITERATUUR

1. Kayashima K, Kitoh M, Tomomichi O. Infantile perianal pyramidal protrusion. *Arch Dermatol* 1996;132:1481-4.
2. McCann J, Voris J, Simon M, Wells R. Perianal findings in prepubertal children selected for nonabuse: a descriptive study. *Child Abuse Negl* 1989;13:179-93.
3. Méricou D, Léauté-Labrière C, Lamireau T, Vergnes P, Taieb A. Infantile perianal protrusion: a marker of constipation? *Pediatr Dermatol* 1998;15:143-4.
4. Patrizi A, Raone B, Neri I, D'Antuono A. Infantile perianal protrusion: 13 new cases. *Pediatr Dermatol* 2002;19:15-8.
5. Cruces MJ, de la Torre C, Losada A, Ocampo C, Garcia-Doval I. Infantile pyramidal protrusion as a manifestation of lichen sclerosus et atrophicus. *Arch Dermatol* 1998;134:1118-20.

Intravasculaire histiocytose bij reumatoïde artritis

L.V. Khoe¹, S. Verbeke², L. Vos¹, S. Pavel¹, M.H. Vermeer¹

INLEIDING

Reumatoïde artritis (RA) is een systemische inflammatoire aandoening met articulaire en extra-articulaire manifestaties waaronder pericarditis, pleuritis, neuropathie, en interstitiële pulmonaire fibrose. Cutane manifestaties bij RA zijn divers en omvatten niet-specifieke afwijkingen zoals atrofie en fragiliteit van de huid, bleke verkleuring van de vingers en longitudinale richels (onychorrhaxis) van de nagels. Daarbij kunnen reumatoïde vaatafwijkingen leiden tot erythema palmare, blauwe verkleuring van de vingertoppen en splinterbloedingen. Meer specifieke huidafwijkingen bij RA bestaan uit reuma noduli, MTX-geïnduceerde reuma noduli, reumatoïde vasculitis, en interstitiële granulomateuze dermatitis met arthritis.¹ Recentelijk is intravasculaire of intralymfatische histiocytose beschreven als een nieuwe en karakteristieke huid-aandoening geassocieerd met RA.²⁻⁵

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 93-jarige vrouw presenteerde zich op de polikliniek in verband met een sinds anderhalf jaar bestaande, intermitterend licht jeukende, huidafwijking op de rechterschouder en -bovenarm, die langzaam in grootte toenam. De voorgeschiedenis vermeldt een reumatoïde artritis sinds meer dan 30 jaar. Actieve gewrichtsontstekingen waren nu onder andere gelokaliseerd in de rechterschouder, waarvoor patiënte wordt behandeld met prednison 5 mg per dag.

Dermatologisch onderzoek

Aan de rechterschouder en -bovenarm zagen we een onscherp begrensd, geïndureerde erythemateuze plaque van ± 20 x 30 cm met een 'peau d'orange'-aspect in het proximale deel van de laesie (figuur 1). In het centrale deel van de plaque werd een lineair en meer livide erytheem gezien.

Histopathologisch onderzoek

In de dermis is enig oedeem en wordt perivasculair een rondkernig ontstekingsinfiltraat gezien. Verspreid wor-

Samenvatting

Reumatoïde artritis is frequent geassocieerd met cutane manifestaties waaronder niet-specifieke afwijkingen (atrofie, fragiliteit, erythema palmare) maar ook meer specifieke dermatosen zoals reuma noduli, reumatoïde vasculitis en interstitiële granulomateuze dermatitis met artritis. Recentelijk is intravasculaire of intralymfatische histiocytose beschreven als een nieuwe en karakteristieke huidafwijking geassocieerd met reumatoïde artritis. Klinisch ontstaan deze huidafwijkingen in de regio van aangedane gewrichten als irregulaire erythemateuze plaques met of zonder 'livedo'-patroon en papuleuze elementen. Histologie toont intravasculaire aggregaten van histiocyten in irregulaire, gedilateerde vaten. Wij beschrijven een 93-jarige vrouw met reumatoïde artritis met een licht jeukend, deels lineair erytheem op de rechterschouder. Histologisch werd de diagnose intravasculaire histiocytose gesteld.

Summary

Rheumatoid arthritis is frequently associated with cutaneous manifestations including several non-specific abnormalities (atrophy, fragility, erythema plamaris), as well as more specific conditions such as rheumatoid nodules, rheumatoid vasculitis and interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. Recently, intravascular or intralymphatic histiocytosis has been described as a novel and characteristic skin condition associated with rheumatoid arthritis. Clinically, lesions develop on the skin in the vicinity of involved joints as irregular erythematous plaques with or without a 'livedo'-pattern and papular elements. Histologically, these lesions demonstrate intraluminal aggregates of histiocytes in irregular, dilated vessels. We report the case of a 93-year-old woman with rheumatoid arthritis who developed a slightly itchy, 'livedo'-erythema on the right shoulder. Histology confirmed the diagnosis of intravascular/intralymphatic histiocytosis.

histiocytose - reumatoïde artritis

den er intravasculair gelegen aggregaten van plumpe, niet-atypische cellen gezien. De cellen hebben rondovale kernen en worden omgeven door een ruime hoeveelheid eosinofiel cytoplasma (figuur 2). Deze cellen kleuren aan met CD31 (figuur 3), CD163 en CD68, maar niet met CD34, factor 8, keratine AE1/AE3, CD20 en CD79a. Het bekleedend endotheel van de gedilateerde vaten kleurt aan met D2-40, een marker voor lymfatisch endotheel, de aggregaten zijn echter negatief.

Diagnose

Intravasculaire histiocytose.

¹ Afdeling Dermatologie en ² Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentie-adres:

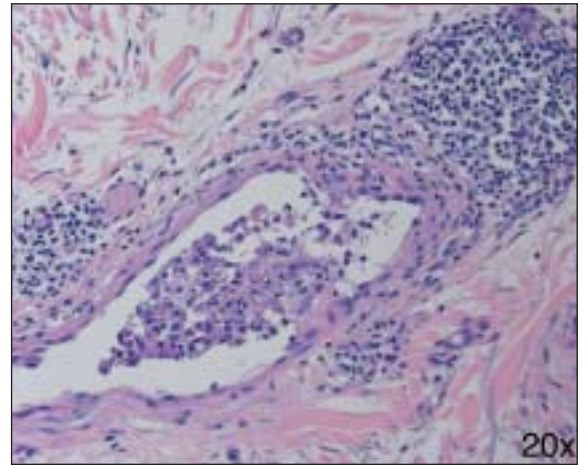
Drs. L.V. Khoe, Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Dermatologie, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, tel.: +31715262421, E-mail: l.v.khoe@lumc.nl.



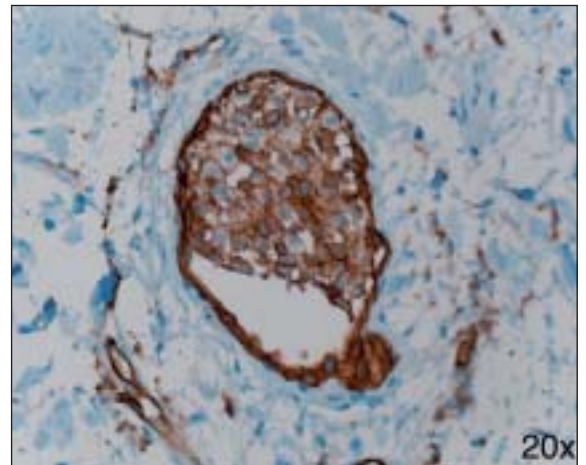
Figuur 1. Rechterschouder en -bovenarm: erythemateuze plaque van $\pm 20 \times 30$ cm met een peau d'orange aspect in het proximale deel van de laesie. In het centrale deel van de plaque een deels lineair en meer livide erytheem.

BESPREKING

Intravasculaire histiocytose is een zeldzame, met RA geassocieerde huidaandoening waarvan inmiddels in de Engelstalige literatuur 13 patiënten zijn beschreven. Takiwaki et al. beschreven de grootste serie bestaande uit vier patiënten, allen geassocieerd met een lang bestaande reumatoïde artritis.² Alle laesies toonden histologisch intravasculaire aggregaten van histiocyten. Zij suggereerden de term 'rheumatoid intravascular or intralymphatic histiocytosis of the skin'. Andere benamingen waaronder deze aandoening is beschreven zijn: intravascular histiocytosis, cutaneous histiocytic lymphangitis, intralymphatic histiocytosis en RA-associated intravascular histiocytopathy.^{1,2,3,6} Bij alle patiënten was er sprake van een RA waarbij de huidafwijkingen gelokaliseerd waren in de regio van door RA aangedane gewrichten. Klinisch worden de huidafwijkingen gekenmerkt door een asymptomatisch erytheem waarin grillig begrensde erythemateuze plaques en/of confluërende papels in een lineair, soms vertakkend patroon worden gezien. De aandoening is relatief resistent tegen topicale en systemische behandeling (o.a. NSAID's en corticosteroiden) en is meestal van voorbijgaande aard. Bij een patiënt is beschreven dat behandeling met pentoxifiline 800 mg per dag alle huidafwijkingen na twee maanden verdwenen.⁷ Gezien de milde klachten werd bij onze patiënt voorsnog een expectatief beleid gevoerd.



Figuur 2. Intravasculaire aggregaten van histiocyttaire cellen (HE).



Figuur 3. De intravasculaire histiocyttaire cellen kleuren aan voor CD31.

De histologie toont intraluminale aggregaten van histiocyten in gedilateerde vaten. Immunohistochemisch onderzoek toont dat de endotheliale cellen positief zijn voor CD31 en CD34 en dat de intraluminale cellen aankleuren voor histiocyttaire markers zoals CD68 en CD163. Tot voor kort was het niet bekend of de histiocyttaire cellen bij intravasculaire histiocytose gelegen zijn in venen dan wel lymfevaten. Recentelijk werd echter bij twee patiënten aangetoond dat endotheelcellen aankleuren met D2-40 een marker voor lymfatisch endotheel.^{4,7} Ook bij deze casus kleurden de vaten aan met D2-40 hetgeen opnieuw de lymfatische origine van het endotheel bij intravasculaire histiocytose ondersteunt. Deze observaties passen bij de hypothese dat de huidafwijking bij intravasculaire histiocytose worden veroorzaakt door lymfatische drainage van ontstekingscellen van het ontstoken synovium bij RA.³ Deze theorie wordt ondersteund, door de morfologie van de betrokken vaten met een irregulair en verwijd lumen en dunne vaatwand gelijkend op lymfevaten en de eerder genoemde studies waarbij aankleuring van endotheelcellen met de specifieke lymfatische marker D2-40 werd beschreven.^{4,7,8}

Concluderend, chronische erythemateuze huidafwijkingen met histologisch intravasculaire aggregaten van histiocyten kunnen ontstaan in de buurt van chronisch ontstoken gewrichten bij RA en kan beschouwd worden als een nieuwe RA-geassocieerde dermatose.

LITERATUUR

1. Margo CM, Crowson AN. The spectrum of cutaneous lesion in rheumatoid arthritis; a clinicopathological study of 43 cases. *J Cutan Pathol* 2003;30:1-10.
2. Takiwaki H, Adachi A, Kohno H, Ogawa Y. Intravascular or intralymphatic histiocytosis associated with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50:585-90.
3. Pruijm B, Strutton G, Congdon S, Whitehead K, Donaldson E. Cutaneous histiocytic lymphangitis: An unusual manifestation of rheumatoid arthritis. *Australas J Dermatol* 2000;41:101-5.
4. Okazaki A, Asada H, Niizeki H, Nonomura A, Miyagawa S. Intravascular histiocytosis associated with rheumatoid arthritis: report of a case with lymphatic endothelial proliferation. *Br J Dermatol* 2005;152:1385-1387.
5. Tomasini C, Soro E, Pippione M. Angioendotheliomatosis in a woman with rheumatoid arthritis. *Am J Dermatopathol* 2000;22:334-338.

Dankwoord

Dr. J.V.M.G. Bovee, Afdeling Pathologie Leids Universitair Medisch Centrum, en Prof.dr. C.D. Fletcher, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA, droegen bij aan de beoordelingen van de histologie.

6. Rieger E, Soyer HP, Leboit PE, Metze D, Slovak R, Kerl H. Reactive angioendotheliomatosis or intravascular histiocytosis? An immunohistochemical and ultrastructural study in two cases of intravascular histiocytic cell proliferation. *Br J Dermatol* 1999;140:497-504.
7. Catalina-Fernández I, Álvarez AC, Martín FC, Fernández-Mera JJ, Sáenz-Santamaría J. Cutaneous intralymphatic histiocytosis associated with rheumatoid arthritis: report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2007;29:165-8.
8. Kahn HJ, Bailey D, Marks A. Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol*. 2002;15:434-40.

Overig nieuws

A.C. de Groot

In het wetenschapskatern van de bekende Italiaanse krant Corriere della Sera stond kort geleden onderstaand bericht, waaruit de vooraanstaande positie van Nederland op het gebied van psoriasis research naar voren komt. De Redactie van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie wil graag alle medewerkers van de afdelingen dermatologie van het UMCN en het AMC en natuurlijk vooral de afdelingshoofden prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof en prof. dr. J. D. Bos van harte feliciteren met dit prachtige resultaat.

Afdelingen Dermatologie van de Universitaire Medische Centra Nijmegen en Amsterdam scoren hoog op het gebied van het wetenschappelijk onderzoek naar psoriasis

In de wetenschapsbijlage van de editie van 21 oktober 2007 publiceerde de Corriere della Sera, een van de meest gelezen Italiaanse kranten, de resultaten van een onderzoek naar de wetenschappelijke bijdragen van Europese Universitaire Medische Centra op het gebied van experimenteel onderzoek naar psoriasis. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat de afdelingen dermatologie van het Universitair Medisch Centrum St Radboud en het Academisch Medisch Centrum van Amsterdam op dit terrein de hoogste wetenschappelijke output hebben van alle Europese Centra.

De gebruikte onderzoeksmethode was als volgt: in totaal werden ongeveer 1800 wetenschappelijke publicaties over psoriasis geanalyseerd en wel alle artikelen over psoriasis die verschenen zijn tussen 1996 en 2006, opgezocht via Medline. Ook artikelen met als onderwerp psoriasis arthropathica werden meegerekend,

maar dierexperimenteel onderzoek werd niet in de analyse betrokken. De researchcentra die de betreffende artikelen gepubliceerd hadden werden gerubriceerd en de impactfactoren van alle artikelen per centrum werden bij elkaar opgeteld.

De 'Top-5' van onderzoekscentra met hun cumulatieve impactfactoren was als volgt:

Centrum	Cumulatieve Impact Factor
Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, Nederland	217,42
Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Nederland	142,99
Afdeling Dermatologie, Ziekenhuis van de Hope University, Manchester, United Kingdom	105,99
Afdeling Dermatologie, Marselisborg Ziekenhuis, Arhus, Denemarken	90,44
Afdeling Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Kiel, Duitsland	78,58

De sterke positie in Europa van de Nederlandse Academische Ziekenhuizen op het thema psoriasis research wordt door deze analyse treffend geïllustreerd.

Het amelanotisch desmoplastisch melanoom: een zeldzame variant van melanoom

R. van der Ham¹, R. Hoekzema¹, A.C. van der Wal²,
W.F.M. Goldschmidt¹, J.D. Bos¹

Het desmoplastisch melanoom is een zeldzame variant van het maligne melanoom. De diagnose kan gemakkelijk worden gemist, speciaal bij de amelanotische variant waarbij klinisch sprake is van een erythemateuze en geïndureerde papel, nodus of plaque.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 68-jarige patiënte presenteerde zich op de polikliniek huidziekten van het Academisch Medisch Centrum vanwege een langzaam groter wordende huidafwijking op haar rechterslaap. Deze was verder asymptomatisch.

Voorgeschiedenis en familieanamnese zijn blanco voor (pre)maligniteiten van de huid.

Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek zagen we een onscherp begrensde, solitaire, erythemateuze en geïndureerde plaque rechts temporaal met een doorsnede van 1,5 cm (figuren 1 en 2).

Aanvullend onderzoek

Onder de differentiële diagnose van discoïde lupus erythematosus, cutane sarcoidose, granuloma faciale of pseudolymfoom werd een biopsie afgenomen voor histopathologisch onderzoek.

Histopathologie van het biopsie liet in de HE-kleuring een onscherp begrensde, celrijke proliferatie zien van langwerpige, spoelvormige cellen in de oppervlakkige dermis. De celkernen waren wisselend donker tot licht gevacuoliseerd met af en toe een prominente nucleolus, zonder alarmerende cytonucleaire atypie. Rond de afwijking lag een dicht ontstekingsinfiltraat bestaande uit lymfocyten en histiocyten. Immunohistochemisch waren de spoelvormige cellen positief voor S100 en

Samenvatting

Het desmoplastisch melanoom is een zeldzame variant van het maligne melanoom. Klinisch is er sprake van een huidkleurige of erythemateuze, niet gepigmenteerde papel, nodus of plaque. Het ontstaat meestal op aan zon blootgestelde huid van hoofd en nek. Het komt bijna twee keer zo vaak bij mannen voor dan bij vrouwen. Histologisch wordt het desmoplastisch melanoom gekenmerkt door een diffuus infiltratief groeiende tumor van spoelvormige cellen, in combinatie met uitgesproken interstitiële fibrose. De tumorcellen lijken op fibroblasten, maar vertonen uitgesproken cytonucleaire atypie. Melanine is vrijwel altijd afwezig. Immunohistochemisch toont het desmoplastisch melanoom in 90-95% van de gevallen positiviteit met de antistof tegen het S100-proteïne, terwijl de markers HMB45 en melan-A meestal negatief zijn. Bij het stellen van de diagnose is er vaak sprake van een diep infiltratief groeiend melanoom. Regelmatig wordt betrokkenheid van de zenuwen gezien in de vorm van endo- of perineurale invasie. In vergelijking met andere melanomen vertoont het desmoplastisch melanoom een hogere frequentie van lokale recidieven en minder vaak metastasering op afstand. Excisie met ruime marge is nog steeds eerste keus.

Summary

Desmoplastic melanomas are a rare variant of malignant melanoma. Clinically, it is presented by an amelanotic, flesh-colored or erythematous nodules or indurated plaque. It usually arises on sun exposed areas of head and neck. It affects males almost twice as much as females.

Histological desmoplastic melanomas are characterized by a diffusely infiltrative spindle cell tumour with marked interstitial fibrosis. Tumour cells resemble fibroblasts but have pronounced cytonuclear atypia. Melanin is almost always absent. Immunohistochemically, desmoplastic melanoma expresses S-100 protein in 90-95% of cases while HMB-45 and melan-A are usually negative. At the time of diagnosis there is often a deeply infiltrative tumour. Desmoplastic melanomas have a propensity to infiltrate the perineurium and endoneurium of the cutaneous nerves. In comparison with other malignant melanomas there is a higher frequency of local recurrence and less often distant metastases occur. First choice treatment is wide local excision with appropriate margins.

¹ Afdeling Huidziekten, en ² Afdeling Pathologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Correspondentieadres:
R. van der Ham, Afdeling Huidziekten, AMC, Universiteit van Amsterdam,
Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, E-mail: R.vanderHam@amc.uva.nl



Figuur 1. Solitaire, erythemateuze en geïndureerde plaque rechts temporaal.

negatief voor Melan A. De Ki67-kleuring liet een lage mitosefrequentie zien. Ki67 is een marker voor cellen in proliferatiefase. Hierop werd de diagnose overwogen van een benigne myxoïde neurotumor, vermoedelijk een neurofibroom of een schwannoom. Om deze diagnose te bevestigen werd de gehele laesie geëxci-deerd.

Histopathologie van de geëxci-deerde laesie liet in de HE-kleuring (Figuur 3) een tumorproces zien opgebouwd uit dezelfde spoelvormige cellen. De tumor infiltreerde de gehele dermis en breidde zich uit in de subcutis via de septa. Dikte minimaal 7,5 mm. De tumorcellen leken op fibroblasten; echter, zij vertoonden uitgesproken cytonucleaire atypie. Er werden meerdere mitosen aangetroffen, ook in de diepere delen van de tumor. Voorts was er een forse begeleidende fibreuze bindweefselreactie en een verspreid voorkomend nodu-lair lymfocytair infiltraat. Immunohistochemisch onder-zoek toonde opnieuw een sterke S100-positiviteit van de spoelvormige cellen (Figuur 4). De Melan A-kleuring was overwegend negatief, behoudens een enkele ver-spreid voorkomende tumorcel. HMB45 was negatief. Ki67 toonde, anders dan in het biopt, een fors aantal aankleurende kernen. Er waren geen aanwijzingen voor neurotropie.

Diagnose

Desmoplastisch melanoom.

Beloop

Het desmoplastisch melanoom werd radicaal gereëxi-deerd. Tot op heden is er geen sprake van een recidief of van metastasen.



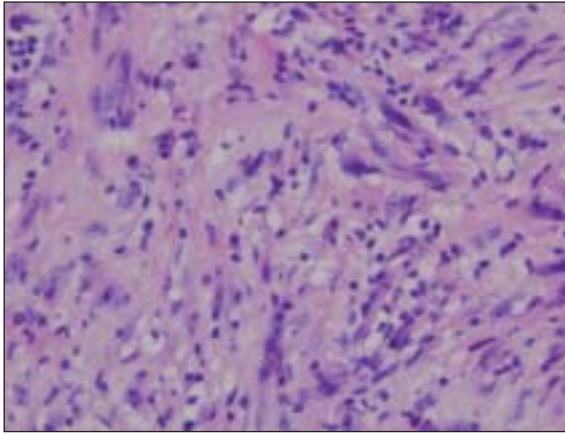
Figuur 2. Detailopname.

BESPREKING

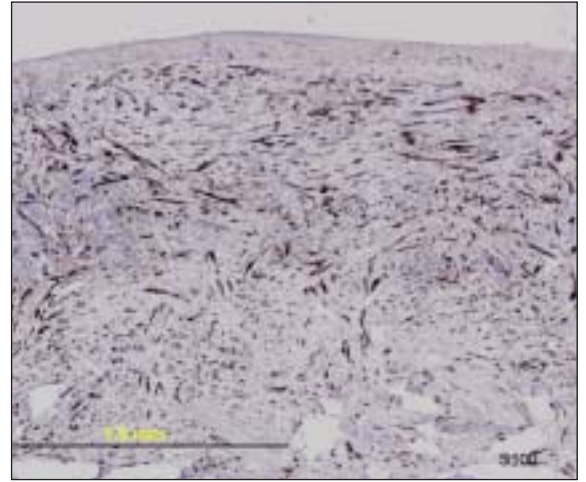
Het amelanotisch, desmoplastisch melanoom is een zeldzaam type melanoom en vormt een uitdaging voor de dermatoloog, de patholoog en de (plastisch) chirurg.

Het desmoplastisch melanoom is in 1971 voor het eerst beschreven.¹ Het is een zeldzame variant van het maligne melanoom met een incidentie van 0,1-4% van alle maligne melanomen.^{2,3} Klinisch is er sprake van een huidkleurige of erythemateuze papel, nodus of plaque die vaak niet imponeert als suspect. Het ontstaat meestal op aan zon blootgestelde huid van hoofd en nek bij oudere mensen rond de zesde of zevende decen-nium, maar kan op elke leeftijd voorkomen.⁴ Er zijn ook beschrijvingen van desmoplastische melanomen op romp, armen, benen en mucosa.^{2,5} Bij vrouwen is het been een voorkeurslokalisatie.⁴ In het algemeen komt het desmoplastisch melanoom bijna twee keer zo vaak bij mannen voor.⁶ Het desmoplastisch melanoom is meestal niet gepigmenteerd, in tegenstelling tot de meeste ande-re varianten van maligne melanoom en is daardoor een diagnostische uitdaging voor de clinicus.

Histologisch wordt het desmoplastisch melanoom gekenmerkt door een diffuus infiltratief groeiende tumor van spoelvormige cellen, in combinatie met uit-gesproken interstitiële fibrose.⁷ Hieruit is ook de naam desmoplastisch melanoom te verklaren (desmoplastisch betekent ‘fibreus weefsel vormend’). De tumorcellen kunnen individueel verspreid liggen of in groepen bijeen in langwerpige bundels. Het histologisch beeld verschilt aanzienlijk van dat van conventionele (epitheloïde) melanomen. De afwijking wordt nogal eens aangezien voor littekenweefsel, dermatofibroom of neurofibroom. Bij het stellen van de diagnose heeft de tumor zich vaak al tot in het subcutane vetweefsel of nog verder uit-gebreid.⁸ De tumorcellen lijken op fibroblasten, maar vertonen uitgesproken cytonucleaire atypie. Melanine is vrijwel altijd afwezig. Er kunnen multipole mitosefi-guren worden gevonden. Immunohistochemisch toont het desmoplastisch melanoom in 90-95% van de geval-len positiviteit met de antistof tegen het S100-proteïne,



Figuur 3. PA-onderzoek toont langwerpige, spoelvormige tumorcellen. De cellen lijken op fibroblasten, maar vertonen uitgesproken cytonucleaire atypie.



Figuur 4. De tumorcellen tonen sterke S100-positiviteit.

terwijl de markers HMB45 en melan-A meestal negatief zijn.^{6,9,10} S100 is geen specifieke marker voor melanocyten en is bijvoorbeeld ook positief bij neurale weefsel, chondrocyten, lipocyten en dendritische cellen. Melan-A is een specifieke marker voor melanocyten en vrijwel altijd positief bij conventionele melanomen. HMB45 is een marker voor glycoproteïne 100 op premelanosomen. Bij reëxcisie van een desmoplastisch melanoom en beoordeling van radicaliteit moet rekening worden gehouden met het reeds gevormde littekenweefsel, waartussen verspreid nog bundeltjes tumorcellen aanwezig kunnen zijn. De S100-kleuring kan hierbij behulpzaam zijn.

Therapeutisch vormen desmoplastische melanomen eveneens een probleem. Ten tijde van het stellen van de diagnose is er bij een ruime meerderheid van de patiënten sprake van een diep infiltratief groeiend melanoom met Clark level IV of V.^{11,12} Bij 30-40% van de patiënten is er betrokkenheid van de zenuwen, in de vorm van endo- of perineurale invasie.¹¹ In vergelijking met andere melanomen vertoont het desmoplastisch melanoom een hogere frequentie van lokale recidieven, terwijl minder vaak metastasering op afstand plaatsvindt.¹² Een 'sentinel lymph node' procedure lijkt daarom geen aanvullende waarde te hebben.^{13,14} Mogelijk geldt dit niet voor desmoplastische melanomen die N-cadherine tot expressie brengen. Een recente studie suggereert een verhoogde neiging tot metastasen bij deze subgroep.¹⁵ Mohs' micrografische chirurgie lijkt op papier een goede optie voor behandeling, gezien de diepe infiltratieve groei, de voorkeur om langs zenuwbanen te groeien en de hoge frequentie van lokale recidieven.¹⁴ De vraag is of bij een Mohs-procedure de tumorcellen en de begeleidende fibroblasten aan de rand van de tumor zonder specifieke kleuring (S100?) in vriescoupes kunnen worden onderscheiden. Excisie met ruime marge lijkt daarom nog steeds eerste keus.¹⁶ Het desmoplastisch melanoom heeft bij dezelfde dikte volgens Breslow een betere 5-jaars overleving dan de conventionele melanomen (61% versus 40%).¹⁷ Toch blijft meer onderzoek noodzakelijk omdat andere studies suggereren dat er geen verschil in uitkomst is tussen desmoplastische en conventionele melanomen.¹²

LITERATUUR

- Conley J, Latterly R, Orr W. Desmoplastic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer* 1971;28:914-36.
- Prasad ML, Patel SG, Busam KJ. Primary mucosal desmoplastic melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2004;26:373-7.
- McCarthy SW, Scolyer RA, Palmer AA. Desmoplastic melanoma: a diagnostic trap for the unwary. *Pathology* 2004;36:445-51.
- Lens MB, Newton-Bishop JA, Boon AP. Desmoplastic malignant melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2005;152:673-8.
- Krenk G, Orengo IF, Baer S. Desmoplastic malignant melanoma presenting as an erythematous nodule tumor. *Cutis* 1998;61:275-6.
- Magro CM, Crowson AN, Mihm MC. Unusual variants of malignant melanoma. *Mod Pathol* 2006;19:41-70.
- DiCauda DJ, McCalmont TH, Wick MR. Selected diagnostic problems in neoplastic dermatopathology. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:434-9.
- Bruijn JA, Salasche S, Sober AJ, et al. Desmoplastic melanoma: clinicopathologic aspects of six cases. *Dermatology* 1992;185:3-8.
- Kucher C, Zhang PJ, Pasha T, et al. Expression of melan-A and Ki-67 in desmoplastic melanoma and desmoplastic nevi. *Am J Dermatopathol* 2004;26:452-7.
- Anstey A, McKee P, Wilson Jones E. Desmoplastic malignant melanoma: a clinicopathological study of 25 cases. *Br J Dermatol* 1993;129:359-71.
- Busam KJ. Cutaneous desmoplastic melanoma. *Adv Anat Pathol* 2005;12:92-102.
- Livestro DP, Muzikansky A, Kaine EM. Biology of desmoplastic melanoma: a case-control comparison with other melanoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6739-46.
- Pawlik TM, Ross MI, Prieto VG. Assessment of the role of sentinel lymph node biopsy for primary cutaneous desmoplastic melanoma. *Cancer* 2006;106:900-6.
- Cummins DL, Esche C, Barrett TL, et al. Lymph node biopsy results for desmoplastic malignant melanoma. *Cutis* 2007;79:390-4.
- Attis MG, Burchette JL, Selim MA, et al. Differential expression of N-cadherin distinguishes a subset of metastasizing desmoplastic melanomas. *Hum Pathol* 2006;37:899-905.
- Arora A, Lowe L, Su L, et al. Wide excision without radiation for desmoplastic melanoma. *Cancer* 2005;104:1462-7.
- Skelton HG, Smith KJ, Laskin WB, et al. Desmoplastic malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:717-25.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Knobbels op de tong

R.I.F. van der Waal¹, I. van der Waal²

Een 59-jarige man werd een half jaar geleden verwezen vanwege nodulaire laesies op de tong (Fig. 1). Tractus anamnese was zonder bijzonderheden. Mondonderzoek liet geen macroglossie zien en verder lichamelijk onderzoek was zonder bijzonderheden.

Een biopsie van een tonglaesie liet in het bindweefsel amyloïddeposities zien (figuur 2A), bevestigd in de Congorood kleuring (figuur 2B). Het bleek hier lichte keten type amyloïd (AL) te betreffen. Aanvullend onderzoek naar systemische amyloidose bracht een monoclonale gammopathie aan het licht.

De nodi op de tong werden chirurgisch verwijderd. Interne follow-up vanwege de MGUS heeft tot op heden geen maligne degeneratie getoond.

Amyloïdose is een groep zeldzame stapelingsziekten met onbekende oorzaak waarbij onoplosbare fibril-eiwitten in weefsels neerslaan. De aard van het (pro)amyloïdeiwit kan sterk verschillen en daarmee ook de organen die aangedaan zijn en de symptomen. Orale

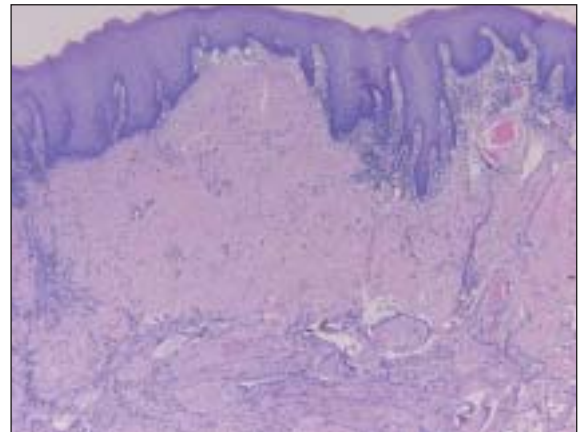
depositie van amyloïd geschiedt het meest frequent in de tong, veelal resulterend in macroglossie, zelden manifesterend als nodulaire laesies.

Amyloïddeposities in de tong worden beschouwd als een paraneoplastische manifestatie. De onderliggende aandoening is meestal een plasmaceldyscrasie, zoals monoclonale gammopathie of multipel myeloom. Aanvullende diagnostiek is dan ook geïndiceerd ter detectie en zo mogelijk behandeling van een onderliggend lijden.

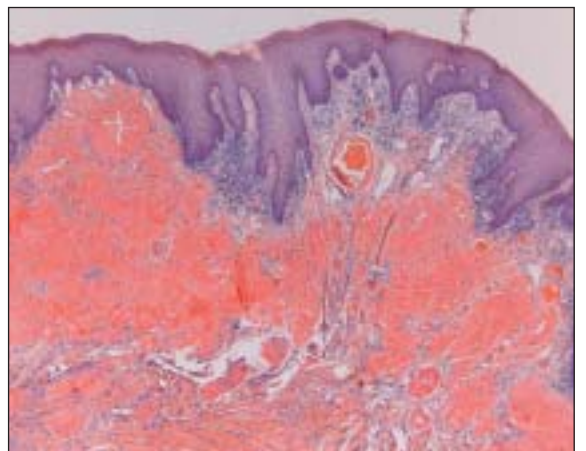
Diagnose: Nodulaire amyloïdose van de tong bij monoclonale gammopathie.



Figuur 1. Nodulaire laesies op de tong.



Figuur 2A. Tongbiopsie toont amorf weefsel, suggestief voor amyloïddepositie (HE; oorspr. vergroting x25).



Figuur 2B. In de Congo-rood kleuring werd de aanwezigheid van amyloïd bevestigd (HE; vergroting x25).

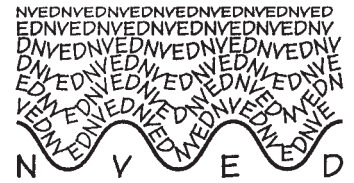
¹ Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

² Afdelingen orale pathologie en mondziekten & kaakchirurgie, ACTA/VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentie:

Dr R.I.F. van der Waal, Afd. Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Postbus 2500
3430 EM Nieuwegein, E-mail: r.waal@antonius.net

**9^{DE} WETENSCHAPPELIJKE JAARVERGADERING VAN DE
NEDERLANDSE VERENIGING VOOR EXPERIMENTELE DERMATOLOGIE
14 EN 15 FEBRUARI 2008 TE LUNTEREN**



Locatie congres: Congresshotel "De Werelt", Westhofflaan 2, 6741 KH Lunteren, tel. 0318-484641
 Accreditatie: De NVDV heeft op advies van de Commissie Accreditatie 12 punten toegekend aan deze wetenschappelijke jaarvergadering
 Programmacommissie: F.R. de Gruijl (voorzitter), C.P. Tensen (secretaris), G. Elliott, M.J.P. Gerritsen, S. Gibbs, E.F. Knol, H.H. Pas, L. van der Fits, M. van Geel, 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 14 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 - 12.00** Sessie 1: ONTSTEKING EN IMMUNITEIT (inleiding door sessievoorzitter)
voorzitters Dr. E.F. Knol (UMCU) en Dr. M.B.M. Teunissen (AMC)
- | | |
|------------------------------|--|
| 1. K. Ouwehand
VUMC | CXCL12 gemaakt in de dermis speelt een belangrijke rol bij de initiatie van de migratie van Langerhans cellen uit de epidermis |
| 2. A.M.G. van der Aar
AMC | Langerhans cellen hebben een lage capaciteit tot fagocytose van bacteriën en inductie van antibacteriële T-celresponsen |
| 3. R.G. van Lingen
UMCN | Opregulatie van CD26 / dipeptidyl peptidase IV in de huid van psoriasispatiënten |
| 4. C.J. Rouskey
AMC | Behandeling van psoriasis vulgaris met etanercept of CNTO 1275 leidt tot een reductie van het aantal Th17-cellen |
| 5. E. Racz
Erasmus MC | Smalband UVB remt pro-inflammatoire respons op dubbelstrengs RNA in humane keratinocyten |
| 6. P. Jansen
UMCN | Vanine-1 en vanine-3 komen verhoogd tot expressie in lesionale psoriasis huid: regulatie door pro-inflammatoire cytokines |
- 12.00 - 13.00** Lunch
- 13.00 - 14.20** Sessie 2: GENMUTATIES EN FUNCTIES (inleiding door sessievoorzitter)
voorzitters Dr. R. van Doorn (LUMC) en Prof.dr. M.F. Jonkman (UMCG)
- | | |
|--|---|
| 7. S. Badeloe
AZM / AMC | Genetische en metabole evaluatie van het Chanarin-Dorfman-syndroom |
| 8. L.J.M.T. Parren
AZM / AZ Aken | Structurele en functionele consequenties van <i>CYLD</i> -mutaties bij familiäre huidadnextumoren |
| 9. P. Voskamp
LUMC / Universitäts-
klinikum Regensburg | Rapamycine beïnvloedt p53-mutaties in UV-geïnduceerde huidcarcinomen bij muizen |
| 10. P.C. van den Akker
UMCG | Een nieuw laat-mutilerend subtype van recessieve dystrofische epidermolysie bullosa |
| 11. M.C. Bolling
UMCG / AMC /
Medical School Dundee | Epidermolysis bullosa simplex met late-onset spierdystrofie en cardiomyopathie door mutaties in PLEC1 |

14.20 - 15.25 POSTERSESSIE (met koffie / thee)

- P1. R. van den Bos
Erasmus MC /
Erasmus Universiteit
Endoveneuze therapieën van stamvarices zijn effectiever dan de klassieke chirurgische behandeling en echogeleide sclerocompressie therapie: meta-analyse en metaregressie
- P2. L.J.M.T. Parren
AZM /
Universiteit Maastricht
Een nieuwe missense mutatie in TGFBR2 is geassocieerd met Sphrintzen-Goldberg syndroom
- P3. E. Plasmeijer
LUMC / DKFZ /
QIMR
Humaan papilloma virus seroreactiviteit en het risico op cutane plaveiselcelcarcinomen
- P4. W. Zoutman
LUMC
Erfelijke kiembaanmethylatie van het CDKN2A-gen komt niet voor bij patiënten met familiair melanoom
- P5. A. El Ghalbzouri
LUMC
Huidmodellen ter evaluatie van corrosieve en irriterende stoffen volgens de ECVAM-richtlijnen
- P6. H.E. Dekter
LUMC
Meting van mTOR (de mammalian target of rapamycin)-activiteit met behulp van een ELISA-methode
- P7. N.J. Senff
LUMC
De waarde van beenmergonderzoek in de staging van indolente B-cel lymfomen met een eerste presentatie in de huid
- P8. R.G. van Lingen
UMCN
Compartimentalisatie van T-cel subsets in relatie tot klinische respons: effect van T-cel-gemedieerde anti-psoriatische therapieën
- P9. E.E.A. Brenninkmeijer
AMC
Diagnostische criteria voor atopisch eczeem: een systematische review
- P10. E.E.A. Brenninkmeijer
AMC
Klinische verschillen tussen atopisch en atopiform eczeem
- P11. T.G.M. Smijs
LUMC /
Universiteit van Leiden
Fotodynamische behandeling van de dermatofyit *Trichophyton rubrum* met behulp van een positief geladen porfyryne fotosensibilisator
- P12. S. van Hattem
Amphia Ziekenhuis
Breda / Erasmus MC
Hoger sociaal-economische status steeds frequenter voorkomend binnen de populatie basaalcelcarcinoompatiënten

15.25 - 16.45

Sessie 3: HUIDMODELLEN (inleiding door sessievoorzitter)
voorzitters Dr. A. El Ghalbzouri (LUMC) en Prof.dr. J. Schalkwijk (UMCN)

12. M. Rietveld
LUMC
Rol van fibroblasten en micro-omgeving op de epidermale regeneratie in langlevende huidmodellen
13. E.P.M. Tjin
AMC
Melanoom – T cel interactie *in situ*: relevantie voor immuuntherapie
14. S. Commandeur
LUMC
Ontwikkeling van een *in vitro* huidkankermodel
15. E.H.J. van den Bogaard
UMCN
Ontwikkeling van een *in vitro* inflammatoir huidmodel
16. A. Kammeyer
AMC
Contactallergisch eczeem model voor het testen van anti-inflammatoire middelen

16.45 - 17.15 Tiende algemene ledenvergadering NVED**17.15 - 20.00** Borrel / diner**20.00 - 21.00**

Introductie: Dr. E.F. Knol (UMCU)
Gastpreker
“Drugs from Bugs, a tale of worms, maggots and bacteria”
Prof.dr. D.I. Pritchard
(University of Nottingham, England)

VRIJDAG 15 FEBRUARI

9.00 - 10.20

Sessie 4: THERAPIE EN DIAGNOSTIEK (inleiding door sessievoorzitter)
voorzitters Dr. T.E.C. Nijsten (Erasmus MC) en Dr. T. Rustemeyer (VUMC)

- | | | |
|-----|--|---|
| 17. | A.M. van Tuyll van Serooskerken
AZM / St Geertruiden
Ziekenhuis Deventer | Di-genetische overerving van mutaties in de coproporphyrinogeen oxidase en protoporphyrinogeen oxidase genen leidt tot een unieke variant van porfyrie |
| 18. | K. Mosterd
AZM / Catharina
Ziekenhuis Eindhoven | Mohs micrografische chirurgie eerste keus behandeling voor het recidief basaalcelcarcinoom: vijfjaars resultaten van een prospectief gerandomiseerde studie |
| 19. | J. van der Rhee
LUMC / VUMC | Effectiviteit van screenen van families met een founder mutatie in CDKN2A |
| 20. | R.J.B. Driessen
UMCN | Behandeling van psoriasis met etanercept en efalizumab: het effect van klinische strategieën op het behandelingsresultaat |
| 21. | M.M. Kleinpenning
UMCN | Gerandomiseerd dubbel-blind onderzoek naar belichtingschema's bij de behandeling van psoriasispatiënten met smal-spectrum UVB |

10.20 - 10.45

koffie / thee pauze

10.45 - 12.05

Sessie 5: CHROMOSOMALE AFWIJKINGEN (inleiding door sessievoorzitter)
voorzitters Dr. M.H. Vermeer (LUMC) en Prof.dr. P.M. Steijlen (AZM)

- | | | |
|-----|--|--|
| 22. | H.C. Wisgerhof
LUMC | Microsatelliet-instabiliteit als gevolg van langdurig gebruik van azathioprine doen zich niet voor in plaveiselcelcarcinomen van orgaantransplantatiepatiënten |
| 23. | R.G.L. Nellen
AZM | Defecten in het Mismatch-repairsysteem veroorzaken geen basaalcelcarcinomen op jonge leeftijd |
| 24. | M.S. van Kester
LUMC | Cutaan anaplastisch grootcellig T-cellymfoom: kenmerkende chromosomale veranderingen en genexpressiepatronen |
| 25. | R. van Doorn
LUMC | Chromosomale veranderingen in tumorcellen van patiënten met mycosis fungoides: verschillen met Sézary syndroom |
| 26. | D. Rodijk-Olthuis
UMCN / University of Nottingham /
University of Erlangen | Psoriasis is geassocieerd met een verhoogd aantal kopieën van het beta-defensin cluster op chromosoom 8 |

12.05 - 13.00

Lunch

13.00 - 14.00

Introductie: Dr. L. van der Fits (LUMC)

Gast spreker

“Geneeskunde van de toekomst: therapie op maat”
 Prof.dr. P.J. van der Spek (Erasmus MC, Rotterdam)

14.00 - 15.35

Sessie 6: PATHOGENESE (inleiding door sessievoorzitter)
voorzitters Mw. Dr. G.S. Tjabringa (UMCN) en Prof.dr. E. Prens (Erasmus MC)

- | | | |
|-----|---|--|
| 27. | D.A.M. Oktarina
UMCG | Immuunglobuline clustering in huid en slijmvlies in pemphigus vulgaris oris |
| 28. | T. Cheng
UMCN | Cathepsine V en cystatine M/E spelen een rol in epidermale desquamatie |
| 29. | K.L. Kroeze
VUMC / VSBN | Vergelijking van wondgenezing factoren in acute-, chronische- en brandwonden |
| 30. | E.A. de Zwart-Storm
AZM / Caledonian
University Glasgow | De missense mutatie H73R in GJB2 veroorzaakt een dominant negatief eiwittransportdefect |
| 31. | F. van Nieuwpoort
LUMC | Vroege melanoom progressiemarker detectie met behulp van 2D-gelelektroforese in normale en atypische melanocyten |
| 32. | R.S. Bladergroen
AZM | Functionele analyse van een nieuwe missense mutatie in Keratine 1 |

15.35 - 15.40

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

ABSTRACTS

1. CXCL12 GEMAAKT IN DE DERMIS SPEELT EEN BELANGRIJKE ROL BIJ DE INITIATIE VAN DE 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 Gruijl³, S. Gibbs¹.
Afdelingen ¹Dermatologie, ²Pathologie en ³Medische Oncologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

De migratie van Langerhanscellen (LC) uit de epidermis kan worden geïnduceerd door stoffen die als lichaamsvreemd gezien worden. Dermale fibroblasten initiëren migratie van Langerhanscellen uit de epidermis na blootstelling aan maturatie-inducerende stoffen zoals ziekteverwekkers en allergenen en niet-maturerende stoffen, zoals irritantia. Maturerende LC brengen, in tegenstelling tot immature LC, CXCR4 tot expressie. Fibroblasten scheiden de ligand CXCL12 uit. Het doel van dit onderzoek is nagaan of de CXCR4-CXCL12-interactie de migratie van maturerende LC uit de epidermis kan bevorderen. **Methode.** Fibroblasten worden gekweekt uit gezonde humane donorhuid in de onderste well van een transwellmembraansysteem. Epidermale (ED) sheets, blootgesteld aan een klassiek irritant (SDS) of allergeen (NiSO₄) worden in de bovenste well geplaatst. Migratie was 16 uur toegestaan. Om de migratie in meer detail te bestuderen maken we gebruik van een goed gedefinieerd LC-model, gedifferentieerd uit een humane myeloïde cellijn (MUTZ-3).

Resultaten. CXCL12 gemaakt door dermale cellen draagt bij aan migratie van maturerende (allergeen blootgesteld) LC uit de epidermis. Echter, de chemo-attractieve stoffen die een rol spelen bij de migratie van immature (irritant blootgesteld) LC uit de epidermis is nog onbekend. De migratie van *ex vivo* LC uit huidbipten kan volledig worden geblokkeerd door intra-dermale injectie van neutraliserende antilichamen tegen CXCL12.

Discussie. Met deze studie wordt aangetoond dat CXCL12 afkomstig uit de dermis de migratie van maturerende LC uit de epidermis bevordert. Deze chemokine en bijbehorende receptor spelen een belangrijke rol bij de migratie van maturerende LC uit de epidermis.

2. LANGERHANSCELLEN HEBBEN EEN LAGE CAPACITEIT TOT FAGOCYTOSE VAN BACTERIËN EN INDUCTIE VAN ANTIBACTERIËLE T-CELRESPONSEN

A.M.G. van der Aar¹, D.I. Picavet¹, M.G. van Stam¹, L. de Boer², S.A.J. Zaat², J.D. Bos¹, M.L. Kapsenberg^{1,3}, E.C. de Jong^{3,*}, M.B.M. Teunissen^{1,*}. Afdelingen ¹Dermatologie, ²Medische Microbiologie en ³Celbiologie & Histologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam. *gelijke bijdrage ECAJ en MBMT.

In tegenstelling tot dermale dendritische cellen (DDC) brengen epidermale Langerhanscellen (LC) Toll-like-receptoren (TLR) 2, 4 en 5 niet tot expressie, die belangrijk zijn voor bacteriële herkenning. Als gevolg van TLR-expressie reageren LC niet op bacteriën, terwijl DDC gestimuleerd worden tot maturatie en cytokineproductie. Signalering via TLR kan antigeen-opname en processing beïnvloeden. In dit onderzoek testen we of de verschillen in TLR-expressie tussen LC en DDC ook aanleiding geeft tot verschillen in de capaciteit om bacteriën te endocytosen, te processen en te presenteren aan bacteriespecifieke T-cellen.

Methode. LC en DDC, gegenereerd uit monocyten, werden geïncubeerd met gram-positieve of gram-negatieve bacteriën die het fluorochroom GFP tot expressie brengen. De opname en afbraak van bacteriën werd op verschillende tijdstippen gemeten met behulp van flowcytometrie en confocale laser scanningmicroscopie. Verschillende endocytose-compartimenten werden met fluorescerende antilichamen aangetoond. De capaciteit om bacteriële antigenen te presenteren werd bepaald met autologe bacterie-specifieke T-cellijnen.

Resultaten. Ondanks hun specifieke TLR-expressie zijn LC in staat om GFP-positieve bacteriën te fagocyteren. Het percentage LC dat bacteriën heeft opgenomen, alsmede de hoeveelheid opgenomen bacteriën, is echter beduidend lager in vergelijking met DDC. De intracellulaire route van het opgenomen materiaal via de verschillende endocytosecompartimenten was gelijk in LC en DDC. Zowel DDC als LC waren in staat om antigenen aan bacterie-specifieke T-cellen te presenteren, maar wederom LC met een lagere capaciteit.

Discussie. LC hebben een veel lager vermogen tot receptor-gebonden endocytose van bacteriën dan DDC en zijn ondanks afwezigheid van TLR 2, 4 en 5 in staat om bacteriën te presenteren aan T-cellen. Een interessante vraag is of de verminderde capaciteit van opname en T-celactivatie gerelateerd is aan het ontbreken van TLR 2, 4 en 5 of dat dit een intrinsiek onvermogen van LC is. Gebrekkige opname en presentatie van bacteriën door niet-geactiveerde LC kan bijdragen aan tolerantie voor de bacteriële huidflora.

3. OPREGULATIE VAN CD26/DIPEPTIDYLPEPTIDASE IV IN DE HUID VAN PSORIASIS-PATIËNTEN

R.G. van Lingen, P.C.M. van de Kerkhof, M.M.B. Seyger, E.M.G.J. de Jong, M.K.P. Poll, D. Rodijk-Olthuis, P.L.J.M. Zeeuwen, P.E.J. van Erp. Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Hoewel er nog veel lacunes zijn in de kennis over de pathogenese van psoriasis, mag worden aangenomen dat T-cellen, keratinocyten en cytokines belangrijke spelers zijn hierin. CD26/dipeptidylpeptidase IV (DPPIV) is een membraangebonden protease waarvan uiteenlopende functies zijn aangetoond. Expressie van CD26/DPPIV is beschreven raakvlakken te hebben met zowel T-cellen, keratinocyten als cytokines en zodoende mogelijk relevant voor pathofysiologische condities als psoriasis. Doel van het onderzoek is de expressie van CD26/DPPIV in de psoriatisch aangedane huid in kaart te brengen teneinde de eventuele bijdrage van deze marker in de pathogenese van psoriasis te typeren.

Methode. Het expressiepatroon van CD26/DPPIV is onderzocht op mRNA- en eiwitniveau (immunohistochemie en immunofluorescentie) in de psoriasis-huid en vergeleken met huid van gezonde vrijwilligers. Tevens zijn de dynamiek van CD26/DPPIV-enzymactiviteit en de respons van CD26/DPPIV op *in vitro* cytokinestimulatie onderzocht.

Resultaten. Een 11-voudige opregulatie van CD26/DPPIV op mRNA-niveau werd vastgesteld in de psoriasis-huid ten opzichte van de normale huid. In de epidermis werd een verhoogde specifieke expressie van CD26/DPPIV op keratinocyten gezien, hetgeen overeenstemde met het aankleuringspatroon met behulp van een enzymactiviteit assay. T-cel gebonden expressie van CD26/DPPIV was nadrukkelijk aanwezig in de psoriasis-huid, alhoewel in kleine hoeveelheden. *In vitro* cytokinestimulatie resulteerde tevens in een opregulatie van CD26/DPPIV. **Discussie.** Met deze studie werd aangetoond dat er een veelzijdige opregulatie van CD26/DPPIV in de psoriatisch aange-

dane huid bestaat. Hoewel de functionele contributie nog niet precies opgehelderd is, suggereert de topografische distributie een rol voor dit multifunctionele eiwit en kan het gebruikt worden als complementaire biomarker in psoriasis.

4. BEHANDELING VAN PSORIASIS VULGARIS MET ETANERCEPT OF CNTO 1275 LEIDT TOT EEN REDUCTIE VAN HET AANTAL TH17-CELLEN

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

Psoriasis vulgaris is een chronische huidziekte waarvan de ontstaanswijze nog niet volledig is opgehelderd. Pro-inflammatoire cytokines als tumornecrosefactor- α (TNF- α) en het met Th1-cellen geassocieerde interferon- γ (IFN- γ) worden in hoge hoeveelheden aangetroffen in de aangedane huid, hetgeen impliceert dat ze mogelijk een rol spelen in de pathogenese. Vrij recent echter zijn er aanwijzingen gevonden voor de betrokkenheid van een nieuw te onderscheiden subset van T-cellen die IL-17 produceren (Th17) en belangrijk worden geacht bij het op gang brengen van chronische ontstekingsziekten. In deze studie hebben we het effect bestudeerd van behandeling van patiënten met enerzijds etanercept (TNF- α -receptor fusie-eiwit) en anderzijds CNTO 1275 (anti-IL-12/IL-23 p40) op de Th17-populatie in het perifere bloed en de huid.

Methode. Psoriasispatiënten behandeld met etanercept kregen gedurende 12 weken, tweemaal per week, 50 mg toegediend, terwijl patiënten behandeld met CNTO 1275 aan het begin en na 4 weken 45 of 90 mg toegediend kregen. Op tijdstippen 0, 2 en 12 weken werden serum, mononucleaire perifere bloedcellen en biopten van de patiënten verzameld en getest middels ELISA, flowcytometrie en immunohistochemie en vergeleken met samples van gezonde personen.

Resultaten. Psoriasispatiënten hebben een verhoogd percentage Th17-cellen in het perifere bloed (1,5 %) vergeleken met onbehandelde gezonde controlepersonen (0,25%). Belangrijk is verder dat, zowel in het perifere bloed van patiënten als gezonde personen, Th17-cellen die alleen IL-17 produceren of tegelijkertijd IL-22 of IFN- γ , verrijkt waren in de T-celpopulatie die naar de huid kan migreren (CLA-positief). Na behandeling met CNTO 1275 waren na 2 weken de percentages Th17-cellen in het perifere bloed al lager, terwijl na behandeling met etanercept een afname pas na 12 weken zichtbaar was.

Discussie. Met deze studie tonen wij aan dat Th17-cellen verhoogd aanwezig zijn in psoriasispatiënten en dat behandeling met etanercept en CNTO 1275 het aantal Th17-cellen uiteindelijk omlaag brengt. Klinische verbetering van de patiënten gaat samen met een reductie van het aantal Th17-cellen, hetgeen suggereert dat deze cellen bijdragen aan de pathogenese van psoriasis.

5. SMALBAND UVB REMT DE PRO-INFLAMMATOIRE RESPONS OP DSRNA IN HUMANE KERATINOCYTEN

E. Racz, M. Kant, E. Prens, L. van der Fits. *Afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.*

Humane cellen hebben multiple receptoren voor dubbelstrengs RNA (dsRNA), een bijproduct van virale replicatie, waaronder TLR3, RIG-I, MDA-5, PKR. De expressie van RIG-I, MDA-5 en PKR is verhoogd in lesionale huid van psoriasispatiënten, en is geassocieerd met de verhoogde niveaus van IFN- α of IFN- γ in psoriatische plaques. Behandeling van keratinocyten met IFN- α of IFN- γ leidt tot een verhoogde expressie van dsRNA-receptoren, resulterend in een verster-

king van de pro-inflammatoire respons op poly I:C, een synthetisch dsRNA-analoog. In deze studie onderzochten we in hoeverre smalband UVB (SB-UVB) de respons van keratinocyten op poly I:C kan beïnvloeden.

Methode. Primaire humane keratinocyten werden belicht met 750 mJ/cm² SB-UVB, en vervolgens gestimuleerd met IFN- γ of IFN- α om de expressie van dsRNA-receptoren te induceren. Zes uur later werden de keratinocyten gewassen en poly I:C bij de cellen gevoegd. De respons op poly I:C werd gemeten aan de hand van de expressie van IFN- β , CCL5 en ICAM-1, bepaald met behulp van kwantitatieve RT-PCR en flowcytometrie.

Resultaten. Belichting van keratinocyten met SB-UVB leidde tot remming van de poly I:C-geïnduceerde expressie van IFN- β , CCL5 en ICAM-1. De IFN- γ - and IFN- α -gestimuleerde expressie van de dsRNA-receptoren TLR3, RIG-I, MDA-5 en PKR werd tevens onderdrukt na bestraling met SB-UVB. Echter, expressie van LGP-2, een negatieve regulator van dsRNA-signaling, werd niet beïnvloed door SB-UVB-bestraling.

Discussie. SB-UVB-belichting van humane keratinocyten remt de IFN- γ - of IFN- α -geïnduceerde pro-inflammatoire poly I:C-respons. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door inhibitie van de expressie van de verschillende dsRNA-receptoren. Dus SB-UVB-belichting leidt tot vermindering van de sensitiviteit van keratinocyten op innate triggering en draagt mogelijk op deze manier bij aan de effectiviteit van SB-UVB-fototherapie in psoriasis.

6. VANINE-1 EN VANINE-3 KOMEN VERHOOGD TOT EXPRESSIE IN LESIONALE PSORIASIS HUID: REGULATIE DOOR PRO-INFLAMMATOIRE CYTOKINES

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

Psoriasis (PS) en atopisch eczeem (AE) zijn twee veel voorkomende, inflammatoire aandoeningen aan de huid. Microarray-analyse van gezuiverde keratinocyten afkomstig uit de huid van patiënten met deze aandoeningen heeft geleid tot een lijst van 181 genen waarvan de expressie specifiek en significant verschillend is tussen PS- en AE-huid. Vanine-3 (VNN3) is één van de genen die in PS-huid meer tot expressie gebracht wordt dan in AE-huid. Samen met VNN1 en VNN2 vormen ze de vanine-familie. Vanines zijn ecto-enzymen die de hydrolyse van pantothéine naar pantotheenzuur (vitamine B5) en cysteamine katalyseren. In dit onderzoek hebben wij de associatie van vanine expressie met psoriasis en de regulatie door cytokines verder onderzocht.

Methode. Met kwantitatieve PCR-analyse is de expressie van vanines in de epidermis van PS- en AE-patiënten vergeleken met normale huid. Met behulp van celkweek van primaire keratinocyten is de invloed van (pro)inflammatoire cytokinen op de expressie van deze familie bestudeerd. Tevens is de expressie van deze eiwitten in een 3D-model bekeken na stimulatie met Th1-cytokinen.

Resultaten. Uit *in vivo* bepalingen van de verschillende vanines in de epidermis van zowel gezonde als aangedane huid blijkt dat VNN1 en VNN3 het sterkst opgereguleerd worden in PS-huid. Ook in de epidermis van AE blijkt de expressie van VNN1 en VNN3 opgereguleerd te zijn ten opzichte van normale huid. De expressie van VNN2 is nauwelijks veranderd. Zowel VNN1 als VNN3 kunnen *in vitro* door PS-geassocieerde cytokinen (IL1 α , TNF α en IL6) geïnduceerd worden, terwijl AE-geassocieerde cytokinen (IL-4 en IL-13) geen invloed hebben op deze expressie. Ook in *in vitro* gereconstrueerde huid werden vergelijkbare effecten gevonden.

Discussie. Deze resultaten ondersteunen het concept dat verschillen in cytokine profielen verantwoordelijk zijn voor de verschillen in epidermale genexpressie tussen PS en AE. Het is echter nog onduidelijk of er een rol van VNN1 en VNN3 is in de pathogenese van psoriasis.

7. GENETISCHE EN METABOLE EVALUATIE VAN HET CHANARIN-DORFMAN-SYNDROOM

S. Badeloe¹, E. Rubio-Gozalbo², I. Nagtzaam¹, R. Wanders³, M. van Geel¹, M. van Steensel¹. *Afdelingen* ¹Dermatologie en ²Kindergeneeskunde, *Academisch Ziekenhuis Maastricht* en ³Laboratorium voor Genetisch Metabole Ziekten, *Academisch Medisch Centrum, Amsterdam*.

Chanarin-Dorfman-syndroom (CDS) is een zeldzame, autosomaal recessief overervende metabole ziekte, die wordt veroorzaakt door mutaties in het *ABHD5*-gen. Dit gen codeert voor het AB-hydrolase-domein bevattende proteïne 5, dat de lipolyse mogelijk maakt. CDS presenteert zich als een non-bulleuze congenitale ichthyosiforme erythrodermie, geassocieerd met variabele hepatomegalie, myopathie en mentale retardatie. Doel van het onderzoek is naast het vinden van (nieuwe) mutaties in *ABHD5*, de consequenties van de afwezigheid van functioneel *ABHD5* op het vetzuurmetabolisme te onderzoeken.

Methode. Bij twee niet-gerelateerde patiënten met klinische kenmerken voor CDS werd mutatie-analyse verricht met behulp van PCR en direct sequencing. Voor het metabole gedeelte van het onderzoek werd een gestandaardiseerde 24-uurs vastentest uitgevoerd. Tevens werd de mitochondriale vetzuuroxidatie in de fibroblasten gemeten.

Resultaten. In de eerste patiënt vonden we een nieuwe homozygote mutatie (IVS+6A>T) in het *ABHD5*-gen. Met RT-PCR-analyse kon worden aangetoond dat de mRNA "splicing" verstoord was. Bij de tweede patiënt vonden we een homozygote 594insC-mutatie. Patiënt 1 (10 jaar) toonde een verhoogde slaperigheid na 24 uur vasten en patiënt 2 (1 jaar) werd hypoglycemisch na 15 uur. Beide patiënten hadden verlaagde vrije vetzuren (FFA) na vasten met lage FFA/3-OH-B-ratio's, duidend op abnormale FFA-mobilisatie. In patiënt 1 was de vetzuuroxidatie in fibroblasten verstoord terwijl deze bij patiënt 2 normaal was.

Discussie. Onze resultaten zijn consistent met de recente *in vitro* bevindingen, dat *ABHD5* een activator is van het vet-triacyl-glycerol-lipase. Deze data tonen, voor de eerste keer, dat de *in vivo* consequenties van *ABHD5*-mutaties consistent zijn met deze functie.

8. STRUCTURELE EN FUNCTIONELE CONSEQUENTIES VAN *CYLD*-MUTATIES BIJ FAMILIAIRE HUIDADNEXTUMOREN

L.J.M.T. Parren^{1,2}, M.A.M. van Steensel^{1,2}, S. Jousen³, J.M. Baron³, M. van Geel^{1,2}, J. Frank^{1,2}. *Afdeling Dermatologie* en ²*Maastricht Universitair Centrum voor Moleculaire Dermatologie (MUCMD)*, *Academisch Ziekenhuis Maastricht*, en ³*Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis van de RWTH, Aken, Duitsland*.

Mutaties in het *CYLD*-gen zijn verantwoordelijk voor een klinisch heterogeen spectrum van autosomaal dominant overervende ziekten die gekenmerkt worden door huidadnextumoren (cylindromen, trichoepitheliomen en spiradenomen), inclusief Brooke-Spiegler-syndroom (BSS), familiale cylindromatose (FC) en multipele familiale trichoepitheliomen (MFT). Tot op heden zijn de consequenties van splice site-mutaties in het *CYLD*-gen niet onderzocht. Ook geassocieerde genotype-fenotype-correlaties zijn niet gerapporteerd. Dientengevolge hebben we moleculair onderzoek uitgevoerd bij 5 families met familiere huidadnextumoren.

Methode. Mutatie-analyse werd verricht op DNA van patiënten met PCR en direct sequencen. RNA-splicing-analyse werd uitgevoerd met RT-PCR op RNA uit lymfocyten.

Resultaten. Wij ontdekten 5 nieuwe mutaties, waaronder 1 missense, 1 nonsense en 3 splice site mutaties. Transcriptieanalyse toonde aan dat alle mutaties hun pathogeniciteit ontleen aan

een variabele mate van mRNA-degradatie. Haplotype-analyse bevestigde dat in een van de aangedane individuen een splice site-mutatie de novo was opgetreden. Middels RT-PCR demonstrenen wij de consequenties van de drie splice site-mutaties, die alle leiden tot mRNA exon skipping. In een patiënt met klinisch en histopathologisch bevestigde trichoepitheliomen ontdekten we een missense mutatie causaal voor MFT.

Discussie. Slechts 4 van de 32 huidig gerapporteerde *CYLD*-mutaties zijn missense mutaties en in alle gevallen waren deze geassocieerd met de manifestatie van trichoepitheliomen. Wij postulieren dat missense mutaties in het *CYLD*-gen mogelijk geassocieerd zijn met een milder ziekte fenotype bestaande uit alleen trichoepitheliomen. Voor de eerste keer demonstrenen wij de structurele en functionele consequenties van splice defecten in *CYLD*, expressie van *CYLD* in perifere bloedcellen en suggereren wij een genotype-fenotype correlatie tussen *CYLD* missense mutaties en MFT.

9. RAPAMYCINE BEÏNVLOEDT P53-MUTATIES IN UV-GEÏNDUCEERDE HUIDCARCINOMEN BIJ MUIZEN

P. Voskamp¹, H.G. Rebel¹, G. Koehl², E. Geissler², C.P. Tensen¹, J.N. Bouwes Bavinck¹, R. Willemze¹, F.R. de Gruijl¹. *Afdelingen* ¹Dermatologie, *Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden* en ²*Experimentelle Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Duitsland*.

Het langdurige gebruik van immuunsuppressiva door orgaan-transplantatiepatiënten heeft een verhoogde incidentie van cutane plaveiselcelcarcinomen tot gevolg. Zowel een systemisch effect als een lokaal effect in de huid spelen hierbij een rol. Lokale effecten zijn voor conventionele immuunsuppressiva vastgesteld. Het nieuwe-generatie immuunsuppressivum 'Rapamycine' heeft een andere werking. Doel van het onderzoek is na te gaan hoe Rapamycine UV-carcinogenese in de huid beïnvloedt, meer in het bijzonder het mutatiespectrum in het *p53*-gen.

Methode. Haarloze muizen zijn ingedeeld in vier groepen met verschillende diëten waarin immuunsuppressiva zijn toegevoegd: naast een controlegroep een groep met rapamycine, met mycofenolaat-mofetil (MMF), en met de combinatie rapamycine en MMF. Plaveiselcelcarcinomen werden geïnduceerd door dagelijkse UVB-blootstelling. Uit deze carcinomen is RNA geïsoleerd en omgezet naar cDNA. Hieruit werd het *p53*-transcript geamplificeerd (PCR) en de sequentie bepaald.

Resultaten. Rapamycine had geen effect op de incidentie van kleine tumoren (~1 mm), maar had een duidelijk remmend effect op de uitgroei naar grotere tumoren (>2 mm). In tegenstelling tot de andere groepen werd in de groep met rapamycine voor een belangrijk deel mutaties gevonden die afweken van de UVB-kenmerkende mutaties, C->T-transities op dipyrimidine plaatsen.

Discussie. Rapamycine remt hypoxia-induced factor (HIF) en daarmee angiogenese, wat de remming van tumorgroei verklaart. Remming van HIF zou ook via radicaalvorming kunnen bijdragen aan de mutagenese. Verrassenderwijs bleek de verandering in type mutaties geen netto effect te hebben op het ontstaan van tumoren.

10. EEN NIEUW LAAT-MUTILEREND SUBTYPE VAN RECESSIEVE DYSTROFISCHE EPIDERMOLYSIS BULLOSA

P.C. van den Akker¹, A.J. van Essen¹, A.M. Nijenhuis², H.J. Meijer², H.H. Pas², M.F. Jonkman². *Afdelingen* ¹Genetica en ²Dermatologie, *Universitair Medisch Centrum Groningen*.

Recessieve dystrofische epidermolysis bullosa (RDEB) is een erfelijke huidaandoening met sub-lamina densa-blaarvorming, veroorzaakt door mutaties in het *COL7A1*-gen. Dit codeert

voor type VII collageen, de bouwsteen van ankerfibrillen (AF). Bij het ernstigste, mutilerende (Halo-peau-Siemens-) subtype, worden meestal op beide allelen prematuur terminatiecodonmutaties (PTC's) gevonden; bij mildere subtypen andere mutaties. Doel van deze studie was om fenotype/genotype-correlaties in de Nederlandse RDEB-populatie nader te bestuderen.

Methode. Correlaties tussen het klinische en het cellulaire fenotype (immunofluorescentie en elektronenmicroscopie) met het *COL7A1*-genotype werden bestudeerd in 32 RDEB-families die bij ons bekend zijn.

Resultaten. Vijftien RDEB-patiënten hadden een mutilerend fenotype, gekenmerkt door ernstige gegeneraliseerde blaarvorming en verlittekening met fusie van vingers vanaf de geboorte, afwezigheid van type VII collageen en AF, en twee nul-mutaties. Dit subtype werd *vroeg-mutilerend* genoemd. Vijf van de overige patiënten met een fenotype geclassificeerd als niet-mutilerend ontwikkelden mutilerende kenmerken met pseudosyndactylie na het zevende jaar. Bij dit laat-mutilerende fenotype waren type VII collageen en AF sterk gereduceerd. Drie van de vijf hadden twee nonsense mutaties. Type VII collageenpolypeptiden waren, bij IF studies met een monokonaal antilichaam tegen het carboxyl-terminale domein, niet getrunceerd.

Discussie. Deze studie laat een nieuw *laat-mutilerend* RDEB-subtype zien, gekenmerkt door pseudosyndactylie na het zevende jaar en sterk gereduceerd type VII collageen en AF. Ook dit fenotype kan veroorzaakt worden door twee PTC-mutaties in *COL7A1*. Wij speculeren dat de PTC's in-frame skipping van gemuteerde exonen induceren, met als gevolg behoud van enige eiwitproductie en uiteindelijk een milder fenotype. Voor een juiste diagnose en prognose bij RDEB is dus de combinatie van IF, EM en *COL7A1* mutatieanalyse essentieel.

11. EPIDERMOLYSIS BULLOSA SIMPLEX MET LATE-ONSET SPIERDYSTROFIE EN CARDIOMYOPATHIE DOOR MUTATIES IN PLECI

M.C. Bolling¹, H.H. Pas¹, W.H.I. McLean², M. de Visser³, M.P. van den Berg⁴, G.F.H. Diercks⁵, M.F. Jonkman¹.

¹Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, ²Epithelial Genetics Group, Medical School Dundee, Dundee, UK, ³Afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam en Afdelingen ⁴Cardiologie en ⁵Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Mutaties in het gen *PLECI*, dat codeert voor het cytolinker-eiwit plectine, zijn geassocieerd met verschillende fenotypes. Een dominante missense mutatie is beschreven bij de vorm EB-simplex Ogná. Recessieve nonsense en frameshift mutaties leiden tot EBS met spierdystrofie (EBS-MD) en EBS met pylorus atresie (EBS-PA). Hier beschrijven wij een EBS-simplex-patiënt met een late-onset spierdystrofie, compound heterozygoot voor een nonsense en een missense mutatie in *PLECI*, die tevens een dilaterende cardiomyopathie ontwikkelde. Doel van deze studie is nagaan of cardiomyopathie geassocieerd kan zijn met plectinemutaties.

Methode. Met immunofluorescentiemicroscopie zijn biopten van huid, spier en hart onderzocht. In huid werd gekeken naar het effect van de mutaties op keratines 5 en 14, integrine-β4, type XVII collageen, BP230 en plectine-isovormen, in spier naar het effect op desmine en plectine, en in het hart naar het effect op plectine, desmoplakine, plakoglobine, cadherines, en desmine.

Resultaten. Huid-, spier- en hartweefsel toonden verminderde plectineexpressie met daarnaast veranderde en/of verminderde expressie van plectinebinding-partners. De bindingsstructuren in deze weefsels toonden architecturale wanorde.

Discussie. Plectine knock-out muizen sterven vroeg neonataal met afwijkingen in huid, spier en hart. Het fenotype van onze patiënt bevestigt niet alleen het belang van plectine in huid- en

spierweefsel, maar ook de functie van plectine in het myocard van de mens. Wij postuleren dat *PLECI*-mutaties, zoals ook gezien wordt bij mutaties in de cytolinker desmoplakine, kunnen leiden tot een verscheidenheid aan fenotypes waaronder cardiomyopathie.

12. ROL VAN FIBROBLASTEN EN MICRO-OMGEVING OP DE EPIDERMALE REGENERATIE IN LANG LEVENDE HUIDMODELLEN

M. Rietveld, A. Mulder, A. El Ghalbzouri. Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Het aantal levende cellen in een huidmodel neemt af in de tijd. Na 6-8 weken bestaat de epidermis nog uit slechts twee cellagen waardoor langdurige studies onmogelijk zijn. Het in stand houden van de levende cellagen is afhankelijk van factoren die de stamcellen in de huid onderhouden. Daarnaast speelt de micro-omgeving waarin deze cellen zich bevinden een belangrijke rol. In deze studie hebben we getracht een andere micro-omgeving te creëren en de epidermale morfogenese in de tijd te bestuderen.

Methode. Huidmodellen werden gegeneerd met humaan collageen in plaats van het gebruikelijke rattencollageen, en de kweek werd beëindigd na 2, 4, 8, 12, 16 of 20 weken. Vervolgens werd in deze huidmodellen de expressie van verschillende eiwitten geanalyseerd die karakteristiek zijn voor onder andere differentiatie en proliferatie. Daarnaast werd met elektronenmicroscopie gekeken naar de aanhechting van de epidermis op het dermale substraat en is de samenstelling van de stratum corneum met behulp van Ramanspectroscopie bestudeerd.

Resultaten. Het aanpassen van de micro-omgeving leidt tot huidmodellen die tot 20 weken gekweekt kunnen worden. Deze huidmodellen brengen eiwitten tot expressie die ook in normale huid voorkomen. Daarnaast is de samenstelling van het stratum corneum verbeterd en meer gelijkend aan natieve huid.

Discussie. Door aanpassing van de micro-omgeving is een nieuwe generatie huidmodellen ontwikkeld die toegepast kan worden voor langdurige studies, zoals verouderingsonderzoek.

13. MELANOOM-T-CEL-INTERACTIE IN SITU: RELEVANTIE VOOR IMMUNOTHERAPIE

E.P.M. Tjin^{1,2}, D. Konijnenberg¹, J.D. Bos¹, O.E. Nieweg³, B.B.R. Kroon³, J.B.A.G. Haanen^{2,3}, C.J. Melief¹, F.A. Vyth-Dreese², R.M. Luiten¹. ¹Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ²Immunologie en ³Chirurgie, NKI-AVL, Amsterdam, ⁴Immunohematologie en Bloedtransfusie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

De aanwezigheid van specifieke afweer in melanoompatiënten, bijvoorbeeld door vaccinatie met tumoreiwitten of het toedienen van specifieke T-cellen aan de patiënt, leidt niet altijd tot het verdwijnen van de tumor. Tumorcellen hebben een aantal mechanismen om te ontsnappen aan de vernietiging door specifieke T-cellen. In dit proces is het van belang om de balans te bestuderen tussen de capaciteit van T-cellen om tumorcellen te doden en de remmende invloed van de tumor.

Methode. Om deze processen te onderscheiden, hebben wij een *ex vivo* tumor/huid-explantmodel ontwikkeld. Hiermee kan in een patiënt-specifieke setting de lysis van melanocyten in de huid door specifieke T-cellen worden vergeleken met de capaciteit van deze T-cellen om melanoomcellen te doden. Melanoombiopten met aangrenzende huid worden gekweekt met HLA-gematchte melanocyt-specifieke CTL, controle-influenza virusspecifieke CTL of autologe tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL), en vervolgens geanalyseerd met confocale laserscanning microscopie.

Resultaten. De melanocyt-specifieke CTL en in mindere mate de autologe TIL migreerden in het tumorweefsel en vertoon-

den gepolariseerde granzyme B-expressie, dat kenmerkend is voor geactiveerde CTL. In deze explants werden op basis van actief caspase-3-expressie ook apoptotische melanocyten en melanoomcellen in de buurt van infiltrerende CTL aangetroffen, terwijl explants gekweekt met controle CTL geen apoptose lieten zien.

Discussie. Deze bevindingen geven aan dat de melanoomcellen in het tumorweefsel herkend kunnen worden en vatbaar zijn voor T-cel-gemedieerde lysis. In deze patiënt zou het dus zin hebben om de endogene T-celrespons te versterken door middel van immuuntherapie. Daarom wordt momenteel verder uitgezocht in welke mate de TIL beter geactiveerd kunnen worden om tumorcellen te doden of dat er mogelijk toch resistentiemechanismen in een deel van de tumorcellen aanwezig zijn. Het tumor-explantmodel biedt de mogelijkheid om een voorspelling te geven over de potentiële klinische uitkomst van immuuntherapie voor melanoom.

14. ONTWIKKELING VAN EEN *IN VITRO* HUIDKANKERMODEL

S. Commandeur, F.R. de Gruijl, J. N. Bouwes Bavinck, C.P. Tensen, A. El Ghalbzouri. *Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.*

Het plaveiselcelcarcinoom vormt een groot klinisch probleem, in het bijzonder bij immuungecompromiteerde orgaantransplantatiepatiënten. Omdat medische interventie noodzakelijk is om opvolgende en terugkerende plaveiselcelcarcinomen tot een minimum te beperken, zijn effectieve therapieën onontbeerlijk. Daartoe dienen gerichte therapeutische middelen getest te worden in representatieve modellen voor huidkanker. Het doel van dit onderzoek is het genereren en valideren van een humaan *in vitro* model voor het plaveiselcelcarcinoom dat het huidige gebruik van diermodellen kan beperken.

Methode. Uit biopten van plaveiselcelcarcinomen van immuungecompromiteerde transplantatiepatiënten werden huidmodellen geconstrueerd volgens de explantmethode. De biopten werden gekweekt op collageen dat vooraf was ingezaaid met humane fibroblasten. Na drie tot vier weken werden de kweken gefixeerd en werd de expressie van verschillende immunohistochemische markers geanalyseerd, waaronder keratines K1, K4, K6, K10, K13, K16 en K17, involucrine, filaggrine en de integrines $\alpha 6$ en $\beta 4$.

Resultaten. Immunohistochemische analyse van het *in vitro* huidkankermodel wijst allereerst op een hyperproliferatieve epidermis, gekenmerkt door expressie van keratines K6, K16 en K17. Verder werd een verstoorde differentiatie waargenomen vergeleken met gezonde huid-explants (K1, K10, involucrine, SKALP, integrines $\alpha 6$ en $\beta 4$, filaggrine). De basale keratinocyten in het model vertoonden tevens een verhoogde proliferatie (Ki67) en, hoogst opmerkelijk, vorming van invasieve keratineparels in de dermale matrix. Ten slotte werd ook expressie waargenomen van de voor plaveiselcelcarcinomen kenmerkende keratines K4 en K13, die in explants van normale huid niet voorkomen.

Discussie. Het hier gepresenteerde *in vitro* huidkankermodel reproduceert belangrijke histologische kenmerken van plaveiselcelcarcinomen. Dit maakt het model uitermate geschikt voor het bestuderen van en eventueel ingrijpen in moleculaire processen in het plaveiselcelcarcinoom. Daarnaast draagt het bij aan de vervanging van diermodellen.

15. ONTWIKKELING VAN EEN *IN VITRO* INFLAMMATOIR HUIDMODEL

E.H.J. van den Bogaard¹, H.J. Koenen², E. van Rijssen², J. Schalkwijk¹, I. Joosten², G.S. Tjabringa¹. *Afdelingen ¹Dermatologie en ²Bloedtransfusie en Transplantatie Immunologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.*

Psoriasis is een inflammatoire huidziekte, waarbij zowel keratinocyten als ontstekingscellen betrokken zijn. Voor bestudering van de interactie tussen keratinocyten en lymfocyten in psoriasis, en voor screening van anti-psoriatica, is er vraag naar een huidmodel met de eigenschappen van psoriatische huid. Het doel van de huidige studie is om een huidmodel met psoriatische eigenschappen op te zetten dat keratinocyten en lymfocyten bevat. Dit model kan gebruikt worden voor zowel biologische studies als geneesmiddelenonderzoek.

Methode. Humane huidequivalenten werden gegenereerd volgens een gepubliceerd standaardprotocol. Humane keratinocyten van volwassen donoren werden gezaaid op dermis, 4 dagen ondergedompeld gekweekt en vervolgens gedurende 7 dagen aan lucht blootgesteld in een transwell systeem. Na toevoeging van geactiveerde T-lymfocyten onder het construct wordt gedurende 3 dagen doorgeweekt. De constructen worden geanalyseerd met behulp van histologie (H&E), immunohistochemie (CD3, hBD-2 en SKALP/elafin) en kwantitatieve PCR.

Resultaten. Geactiveerde T-lymfocyten kunnen in een normaal huidconstruct migreren. De lymfocyten induceren zowel morfologische veranderingen als expressie van de psoriasis-geassocieerde eiwitten SKALP/elafin en hBD-2 in het epitheel van de huidconstructen. De effecten van de lymfocyten op het epitheel zijn concentratie- en tijdsafhankelijk, terwijl direct contact tussen de lymfocyten en het huidconstruct niet noodzakelijk is voor de inductie van SKALP/elafin en hBD-2-expressie.

Discussie. Met deze studie wordt aangetoond dat inclusie van lymfocyten in normale huidconstructen leidt tot morfologische veranderingen en inductie van de psoriasis-specifieke eiwitten SKALP/elafin en hBD-2 in het epitheel. Deze resultaten zijn een eerste stap naar de ontwikkeling van een *in vitro* ziektemodel dat mogelijkheden biedt voor zowel studies naar de interactie tussen lymfocyten en keratinocyten als de screening van anti-psoriatica.

16. CONTACTALLERGISCH ECZEEM-MODEL VOOR HET TESTEN VAN ANTI-INFLAMMATOIRE MIDDELEN

A. Kammeyer, J.D. Bos, M.B.M. Teunissen. *Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.*

Voor het bepalen van anti-inflammatoire effecten van farmaca in het kader van contactallergisch eczeem (ACD) is een modificatie van het conventionele muismodel van contactovergevoeligheid (CHS) nodig. Meestal wordt de door het farmacon geïnduceerde remming van sensibilisatie- of elicitatiefase onderzocht. Om de klinische realiteit van topicale therapieën te simuleren, moet de post-elicatiefase van CHS bestudeerd worden, met meerdere elicitaties om een realistisch chronisch karakter te verkrijgen. Als experimentele farmaca (EF) werden imidazol-4-carboxylaat en imidazol-4-acetaat getest en vergeleken met het reeds gevestigd glucocorticoïd prednisolon.

Methode. Voor oxazolone gesensibiliseerde BALB/c-muizen werden op dag 0, 2, 4, 7 en 9 geëliciteerd op de oren om een chronische ontsteking te verkrijgen, zoals bij ACD. De EF en prednisolon werden 2x per dag topicaal aangebracht vanaf dag 1. De oordikte werd op dag 0, 1, 3, 5, 8, 10, 11 gemeten met een micrometer om de verwachte vermindering van de oorzwellings door de topicale teststoffen te registreren.

Resultaten. Imidazol-4-carboxylaat en imidazol-4-acetaat vertoonden een milde suppressieve werking en brachten de oorzwellings terug tot 69 respectievelijk 66% van de maximaal verkregen, ongeremde oorzwellings. Prednisolon bracht de oorzwellings terug tot basisniveau. Omdat de gebruikelijke elicitaties tot excessieve oorzwellings kunnen leiden, hebben wij bovendien een mildere elicitatiestrategie ontwikkeld, waarmee krabwondjes door jeuk vrijwel achterwege blijven. Dit leidde tot minder ongerief en dat vergemakkelijkte de oordiktemeting door het ontbreken van bloedkorstjes.

Discussie. Er is een voortdurende vraag naar inzicht in de klinische effectiviteit van anti-inflammatoire alternatieven voor corticosteroiden. Dit model voor ACD-simulatie zou hieraan tegemoet kunnen komen. Immers, met dit post-elicitiemodell zou een veel relevantere voorspelling voor de klinische praktijk kunnen worden gedaan over de effecten van een farmacon op ontsteking. Andere CHS-modellen concentreren zich op effecten bij pre-sensibilisatie of pre-elicatie. Die zijn voor de klinische praktijk nauwelijks relevant.

17. DI-GENISCHE OVERERVING VAN MUTATIES IN DE COPROPORPHYRINOGEEN OXIDASE EN PROTOPORPHYRINOGEEN OXIDASE GENEN LEIDT TOT EEN UNIEKE VARIANT VAN PORFYRIE

A.M. van Tuyl van Serooskerken¹, S. Badeloe¹, K. Te Velde², R. Bladergroen¹, M. van Geel¹, J. Frank¹. ¹Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, ²Afdeling Interne Geneeskunde, St Gertruiden Ziekenhuis, Deventer.

Porfyria variegata (VP) (OMIM 176200) en hereditaire coproporfyrie (HCP) (OMIM 121300) zijn als neurocutane porfyriën het resultaat van partiële enzymdeficiënties als gevolg van mutaties in respectievelijk protoporphyrinogeen oxidase (PPOX) en coproporphyrinogeen oxidase (CPOX). Beide spelen een rol in de heembiosynthese en deficiënties kunnen leiden tot huidafwijkingen op de zonbeschenen delen van het lichaam en tot levensbedreigende acute neuroviscerale aanvallen veroorzaakt door porfyriogene triggers.

De simultane presentatie van twee verschillende vormen van porfyrie in dezelfde patiënt, een fenomeen dat ook wel een duale porfyrie wordt genoemd, is zeldzaam en de combinatie van PPOX- en CPOX-deficiënties is niet eerder beschreven. Doel van ons onderzoek was moleculaire diagnostiek van een indexpatiënte, met klinisch blaren en erosies op zonbeschenen gebieden en met een chemisch profiel passend bij zowel HCP als VP.

Methode. Op DNA van de indexpatiënte en 7 familieleden werd mutatieanalyse verricht met behulp van PCR en directe sequencing. Tevens werd RT-PCR-analyse verricht.

Resultaten. Bij de indexpatiënte werd zowel in het PPOX-gen een frameshiftmutatie (430insT) in exon 12 als een mutatie in het CPOX-gen (IVS1-15C>G) gevonden. Middels RT-PCR kon worden aangetoond dat de splice-site mutatie op cDNA-niveau leidt tot een cryptische acceptor splice-site.

Discussie. Dit is de eerste keer dat een duale porfyrie van PV en HCP, bevestigd door middel van mutatieanalyse, wordt beschreven. In dit geval leidde de combinatie van beide mutaties tot een klinisch mild beeld zonder neuroviscerale aanvallen. Toch blijft mutatieanalyse erg belangrijk in verband met het voorkomen van dergelijke aanvallen bij mutatie dragers.

18. MOHS' MICROGRAFISCHE CHIRURGIE EERSTE KEUS BEHANDELING VOOR HET RECIDIEF BASAALCEL CARCINOOM: VIJFJAARS RESULTATEN VAN EEN PROSPECTIEF GERANDOMISEERDE STUDIE

K. Mosterd¹, F. Nieman², G. Krekels³, N. Kelleners-Smeets¹. Afdelingen ¹Dermatologie en ²Klinische Epidemiologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht en ³Afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven.

Conventionele excisie (CE) is de standaardbehandeling van het basaalcelcarcinoom (BCC). Bij Mohs' micrografische chirurgie (MMC) worden direct vriescoupes gemaakt waarmee het gehele snijvlak in beeld kan worden gebracht. Doel van het onderzoek is het vergelijken van de effectiviteit van MMC ten

opzichte van CE als behandeling van het recidief BCC in het gelaat gedefinieerd als ziektevrije overleving na een follow-up-duur van vijf jaar.

Methode. In een gerandomiseerd gecontroleerde multicenterstudie werden alle patiënten met een 1^e en 2^e recidief BCC's geïncludeerd. De tumoren werden at random ingedeeld, enerzijds voor MMC en anderzijds voor CE. Bij patiënten behandeld middels MMC werd het BCC met 3 mm marge geëxcideerd, waarna histopathologisch onderzoek plaatsvond van het complete resectieveld volgens de verse weefselvariant. Bij incomplete excisie volgde een volgende ronde, tot de behandeling radicaal was, waarna direct reconstructie plaatsvond. Conventionele excisie vond plaats met 3 mm marge, gevolgd door standaard histopathologisch onderzoek. In de meeste gevallen vond direct reconstructie plaats. Bij twijfel aan de radicaliteit werd het histopathologisch onderzoek afgewacht alvorens tot reconstructie over te gaan.

Resultaten. 204 Recidief BCC's werden geïncludeerd bij 190 patiënten; 100 patiënten werden behandeld met MMC en 102 met CE. Het gemiddelde aantal rondes bij MMC was 2 en een derde van de eerste excisies in de CE-groep is irradicaal. In geval van een incomplete excisie of meerdere Mohs rondes bleken defecten na CE significant groter met een slechter cosmetisch resultaat als gevolg. Na vijf jaar follow-up met 73,5% in de follow-up waren er 2 recidieven in de MMC-groep (3,9%) en 10 in de CE-groep (12,7%). Volgens Kaplan-Meier ziektevrije survivalanalyse is dit gecorrigeerde percentageverschil in follow-up-duur statistisch significant (logrank test chi-squares: 6,11; p=0,013).

Discussie. Uit deze resultaten blijkt dat MMC de voorkeur verdient boven behandeling met CE voor het recidief BCC in het gelaat.

19. EFFECTIVITEIT VAN SCREENEN VAN FAMILIES MET EEN FOUNDERMUTATIE IN CDKN2A

J. van der Rhee¹, H. Vasen², W. Mooi³, F. de Snoo⁴, H. Putter⁵, N. Gruis¹, N. Kukutsch¹, W. Bergman¹. ¹Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, ²Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, ³Afdeling Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam en Afdelingen ⁴Klinische Genetica en ⁵Medische Statistiek, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Omdat er nog geen effectieve behandeling is voor gemetastaseerd melanoom, is vroege detectie van groot belang. Families met erfelijk melanoom worden in het LUMC sinds 25 jaar gescreend. Veel van deze families hebben een founder mutatie in CDKN2A (p16-Leiden). Doel van deze studie was het evalueren van de effectiviteit van screenen in deze hoog-risico families.

Methode. Alle in het LUMC gediagnosticeerde melanomen bij patiënten uit families met een p16-Leiden-mutatie werden geïncludeerd. Melanoma *in situ*'s (Mis) en melanomen met missende gegevens werden gereviseerd. Met behulp van gegevens uit de patiëntenstatus werden melanomen ingedeeld in screening en niet-screening melanomen. Groepen werden vergeleken met betrekking tot de Breslowdikte van invasieve melanomen en de kans op dikke melanomen (Breslowdikte >0,75 mm). Hiertoe werden een lineaire en een logistische regressie verricht met robuuste standaard fout en gecorrigeerd voor diagnoseleeftijd, geslacht, diagnosejaar en rang (1^e of volgende melanoom bij multipole melanoompatiënten).

Resultaten. Na revisie werden 53 niet-screenings en 227 screeningsmelanomen geïncludeerd. Niet-screeningsmelanomen waren 1,6 maal zo dik als screeningsmelanomen (CI 1,3 - 2,0; p = 0,000), met een gemiddelde Breslowdiktes van respectievelijk 0,89 mm en 0,57 mm. Het risico op melanomen met Breslowdikte >0,75 mm was significant lager voor melanomen gevonden tijdens screening vergeleken bij niet-screenings melano-

nomen (OR = 5,9; CI: 2,6-13,6; p = 0,000).

Discussie. Screenen leidt tot het vinden van dunnere melanomen. De kans op een prognostisch ongunstig melanoom is aanzienlijk kleiner tijdens screening.

20. BEHANDELING VAN PSORIASIS MET ETANERCEPT EN EFALIZUMAB: HET EFFECT VAN KLINISCHE STRATEGIEËN OP HET BEHANDELINGSRESULTAAT.

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

Het beloop van de behandeling van psoriasis met biologics in de klinische praktijk verschilt structureel met de setting waarin trials uitgevoerd worden. Doel van dit onderzoek is de evaluatie van de effectiviteit, veiligheid en bijwerkingen van etanercept en efalizumab in de dagelijkse praktijk, evenals het analyseren van interfererende klinische strategieën die de behandelingseffecten zouden kunnen beïnvloeden.

Methode. Een cohort, bestaande uit 101 *high need* psoriasispatiënten die behandeld werden met etanercept of efalizumab, werd prospectief gevolgd gedurende twee jaar. Effectiviteit, veiligheid en bijwerkingen werden onderzocht. Tevens werd een analyse verricht van alle factoren die mogelijk invloed gehad hebben op de onderzoeksuitkomsten, zoals onderbreking van de behandeling, dosisaanpassingen en combinatietherapieën.

Resultaten. Patiënten hadden voorafgaand aan de behandeling met biologics gemiddeld zeven verschillende andere dermatologische behandelingen gehad. Vierenzestig procent van alle patiënten behandeld met etanercept en efalizumab bereikte een 50% verbetering van de PASI score (PASI 50) na 12 weken; een PASI 75 werd gehaald in slechts 18% van de gevallen. Bij 83% van alle patiënten waren combinatietherapieën of dosisaanpassingen noodzakelijk. De behandeling werd onderbroken bij 56% (2 x 50 mg-groep) en 84% (2 x 25 mg-groep) van de patiënten behandeld met etanercept en bij 10% van de patiënten behandeld met efalizumab. De meeste bijwerkingen waren mild van aard.

Discussie. De behandeling van *high need* psoriasispatiënten in de dagelijkse praktijk verloopt structureel anders, en is minder effectief, dan in klinische trials. In de praktijk veel toegepaste strategieën, zoals onderbreking van de behandeling, dosisaanpassingen en combinatietherapieën, beïnvloeden de resultaten substantieel.

21. GERANDOMISEERD DUBBELBLIND ONDERZOEK NAAR BELICHTINGSCHEMA'S BIJ DE BEHANDELING VAN PSORIASIS-PATIËNTEN MET SMAL-SPECTRUM UVB

M.M. Kleinpenning, T.Smits, A.W.M. Evers, J. Boezeman, P.C.M. van de Kerkhof, M.J.P. Gerritsen. *Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.*

UVB-lichttherapie is een effectieve en doelmatige behandeling voor psoriasis. Het optimale behandelprotocol voor UVB-lichttherapie is niet bekend. Steeds meer studies concluderen dat suberythematoogeen belichten even effectief zou zijn als erythematoogeen belichten met minder bijwerkingen op korte en lange termijn. In deze studies worden patiënten halfzijdig belicht met de twee verschillende belichtingsschema's, waarbij genegerd wordt dat UVB een systemisch effect heeft. Door halfzijdige erythematoogeen belichting enerzijds kunnen de resultaten van suberythematoogeen behandelen anderzijds bevoordeeld worden.

Methode. 109 Psoriasispatiënten werden gerandomiseerd voor een suberythematoogeen schema (eerste dosis is 35% van de MED, vervolgens stijgen met 20%) dan wel voor een erythematoogeen schema (eerste dosis is 70% van de MED, vervolgens stijgen met 40%). Patiënten werden 3x per week behandeld. Clearance werd gedefinieerd als 90% afname van uitgangsaera. Drie maanden na

beëindigen van de lichttherapie werden patiënten gecontroleerd op relapse (terugkeren van 50% van uitgangsaera). De klinische resultaten werden blind door een arts gescoord.

Resultaten. Aantal dropouts en patiënten met clearance waren vergelijkbaar voor beide belichtingsschema's. Het erythematoogeen schema resulteerde echter in 20% minder belichtingen, met meer aanpassingen in het protocol vanwege erytheem. Er werd geen verschil in het aantal patiënten met relapse na 3 maanden follow-up gezien.

Discussie. Het toepassen van een erythematoogeen schema resulteert in minder behandelingen ten opzichte van suberythematoogeen belichten, hetgeen kosteneffectiever en minder belastend voor de patiënt is.

22. MICROSATELLIET-INSTABILITEITEN ALS GEVOLG VAN LANGDURIG GEBRUIK VAN AZATHIOPRINE DOEN ZICH NIET VOOR IN PLAVEISELCEL CARCINOMEN VAN ORGAANTRANSPLANTATIEPATIËNTEN

H.C. Wisgerhof¹, L. Hameetman², C.P. Tensen¹, H. Morreau³, J.N. Bouwes Bavinck¹, R. Willemze¹, F.R. de Grujil¹. *Afdelingen ¹Dermatologie, ²Toxicogenetica en ³Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.*

Microsatellietinstabiliteit (MSI) in het genomisch DNA is diagnostisch voor een defect in het 'mismatch repair' mechanisme. Acute myeloïde leukemie (AML) en talgkliertumoren van immuuncompetente patiënten zijn in de regel microsatelliet stabiel, maar niet bij orgaantransplantatiepatiënten die azathioprine (een thiopurine) als immuunsuppressivum gebruiken. Bij deze patiënten komen cutane plaveiselcelcarcinomen van de huid zeer frequent voor, en de vraag is of er in deze carcinomen MSI optreedt, in tegenstelling tot plaveiselcelcarcinomen van immunocompetente patiënten.

Methode. DNA werd geïsoleerd met de Recover All total Nucleic Acid Isolation kit van Ambion uit formaline-gefixeerd, paraffine-ingebed materiaal van 9 cutane plaveiselcelcarcinomen van 8 azathioprine immuungecompromitteerde niertransplantatiepatiënten. Zes microsatelliet-specifieke markers (NR21, NR24, BAT25, BAT26, MONO27, Penta-C en Penta-D) werden op hun stabiliteit getest met behulp van het MSI Analysis System, Version 1.1 van Promega. Als controle werd de microsatelliet stabiele K562-cel lijn gebruikt.

Resultaten. Bij geen van de 9 cutane plaveiselcelcarcinomen werd er MSI geconstateerd. Alle tumoren lieten hetzelfde microsatelliet stabiele profiel zien als de controle.

Discussie. In tegenstelling tot AML en talgkliertumoren zijn cutane plaveiselcelcarcinomen van azathioprine immuungecompromitteerde patiënten microsatelliet stabiel, hetgeen overeenkomt met plaveiselcelcarcinomen van immuuncompetente patiënten. Kennelijk is de rol van azathioprine bij het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen anders dan bij AML en talgkliertumoren. Er zijn aanwijzingen dat azathioprine het DNA sensibiliseert voor UVA-straling en zo kan bijdragen aan de ontwikkeling van cutane plaveiselcelcarcinomen.

23. DEFECTEN IN HET MISMATCH REPAIR-SYSTEEM VEROORZAKEN GEEN BASAALCEL CARCINOMEN OP JONGE LEEFTIJD

R.G.L. Nellen¹, K. Mosterd¹, M. Van Engeland², M. van Geel¹, M.A.M. van Steensel¹. *Afdelingen ¹Dermatologie en ²Pathologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht.*

Genetische factoren predisponeren voor het ontstaan van basaalcelcarcinomen (BCC) op vroege leeftijd. Een voorbeeld hiervan is het syndroom van Gorlin, veroorzaakt door mutaties in het PTCH1-gen. Er zijn echter patiënten die al jong basaalcelcarcinomen ont-

wikkelen, zonder dat zij overige klinische kenmerken van een met basaalcelcarcinoom geassocieerd syndroom bezitten. Een defect *mismatch repair*-systeem kan tumoren uitgaande van de haarfollikel veroorzaken (zoals beschreven bij het Muir-Torre-syndroom). Wij vermoedden een oorzakelijke rol voor *mismatch repair*-defecten in het ontstaan van BCC's op jonge leeftijd, omdat het BCC ook een haarfollikeltumor is, én omdat in sporadische BCC's ook defecten in het *mismatch repair*-systeem zijn gevonden.

Methoden. Wij onderzochten in 21 patiënten jonger dan 35 jaar met meerdere BCC's het voorkomen van microsatellietinstabiliteit door vijf gestandaardiseerde mononucleotiderepeats te amplificeren met PCR. Vervolgens werd de lengte van deze repeats berekend. Klinisch waren genetische syndromen waarbij patiënten enige vorm van huidkanker ontwikkelen niet te objectiveren. Alle coderende sequenties van het *PTCH1*-gen werden op mutaties gecontroleerd met directe sequencing.

Resultaten. Wij vonden geen verschil in lengte van de mononucleotiderepeats ten opzichte van de standaard. Niemand van de patiënten had een pathogene mutatie in *PTCH1*.

Discussie. Deze studie toont geen causaal verband tussen *mismatch repair*-defecten en het ontstaan van BCC's op jonge leeftijd aan. Ook kunnen kiembaanmutaties in het *PTCH1*-gen als oorzaak worden uitgesloten. Een mogelijk mozaïcisme voor *PTCH1*-mutaties werd op klinische gronden verworpen, omdat er geen segmentale distributie van BCC's werd waargenomen.

24. CUTAAN ANAPLASTISCH GROOTCELLIG T-CEL-LYMFOOM: KENMERKENDE CHROMOSOMALE VERANDERINGEN EN GENEXRESSIEPATRONEN

M.S. van Kester¹, R. Dijkman¹, K. Szuhai², A.A. Mulder¹, M.H. Vermeer¹, R. Willemze¹, C.P. Tensen¹, R. van Doorn¹.
Afdeling ¹Dermatologie en ²Moleculaire Celbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Primair cutaan anaplastisch grootcellig T-cel lymfoom (C-ALCL) wordt gekenmerkt door het optreden van huidtumoren van maligne T-cellen die de CD30-receptor tot expressie brengen. C-ALCL heeft een gunstige prognose met een vijfjaars overleving van 95%. Over de genetische veranderingen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van dit lymfoom en over de oorzaken van het zo weinig agressieve biologische gedrag is weinig bekend. Doel van deze studie was om het patroon van amplificaties en deleties in tumorcellen in kaart te brengen, dit patroon te vergelijken met dat van andere CTCL- en biologisch relevante genen gelegen in focale regio's met chromosomale verandering te identificeren.

Methoden. Uit huidbiopten van 11 C-ALCL-patiënten werd DNA en RNA geïsoleerd. Numerieke chromosomale veranderingen werden geanalyseerd middels array-gebaseerde CGH en genexpressiepatronen werden bepaald met behulp van oligonucleotide microarrays.

Resultaten. Bij alle patiënten werden chromosomale afwijkingen gevonden. De meest voorkomende zijn deletie van 13q34 (45%) en 6q21 (45%) en amplificatie van 7q31 (45%). Aangezien amplificatie en deletie een mechanisme van activatie van oncogenen en inactivatie van tumorsuppressorgenen kunnen vormen is onderzocht welke genen gelegen in regio's met chromosomale verandering geassocieerde dysregulatie van expressie vertoonden. Door middel van deze integratieve analyse is een aantal oncogenen en tumorsuppressorgenen gevonden, waaronder het CDC16- gen, met een mogelijke rol in de tumorigenese van C-ALCL.

Discussie. C-ALCL wordt gekenmerkt door het voorkomen van wijdverspreide chromosomale veranderingen. Het patroon van deze amplificaties en deleties verschilt van dat van andere CTCL. Met behulp van analyse van expressieniveaus van genen gelegen in focale regio's met chromosomale verandering zijn verscheidene biologisch relevante genen met gedysreguleerde expressie in C-ALCL gevonden.

25. CHROMOSOMALE VERANDERINGEN IN TUMORCELLEN VAN PATIËNTEN MET MYCOSIS FUNGOIDES: VERSCHILLEN MET HET SÉZARY-SYNDROOM

R. van Doorn¹, M. van Kester¹, R. Dijkman¹, K. Szuhai², A.A. Mulder¹, M.H. Vermeer¹, R. Willemze¹, C.P. Tensen¹.
Afdelingen ¹Dermatologie en ²Moleculaire Celbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Mycosis fungoides (MF), het meest voorkomende cutane T-cel-lymfoom (CTCL), is een maligniteit van mature T-cellen met een CD4⁺, CD45RO⁺, CLA⁺ immunofenotype. Sézary-syndroom (Sz) wordt beschouwd als een leukemische variant van MF. Onlangs is aangetoond dat Sz wordt gekenmerkt door focale amplificatie op chromosoom 17q, 8q en deletie op 17p en 10q. In deze studie is onderzocht of bij MF soortgelijke chromosomale veranderingen voorkomen. Verder is getracht pathogenetisch relevante genen gelegen in deze focale regio's met chromosomale verandering te identificeren.

Methoden. DNA en RNA werden geïsoleerd uit huidbiopten van 22 patiënten met tumorstadium MF. Chromosomale veranderingen werden geanalyseerd middels array-gebaseerde CGH en vergeleken met die van 20 Sz-patiënten. Genexpressie-analyse bij MF werd verricht met behulp van oligonucleotide arrays.

Resultaten. Chromosomale veranderingen typisch voor MF zijn focale amplificatie van 7q36, 7q21-22 en deletie van 5q13 en 9p21. Vervolgens is nagegaan welke genen gelegen in deze focale regio's veranderde expressie vertonen in patiënten met chromosomale verandering. Uit deze integratieve analyse komen de FASTK- en SKAP1-oncogenen en Rb- en DLEU1-tumorsuppressorgenen, gelegen in regio's met chromosomale verandering en met geassocieerde veranderde expressie, naar voren.

Discussie. Het patroon van chromosomale veranderingen karakteristiek voor MF verschilt sterk van dat van Sz, hetgeen erop kan duiden dat de pathogenese van deze CTCLs niet overeenkomt. Met behulp van integratie van chromosomale en genexpressie data hebben we genen kunnen identificeren die mogelijk als oncogen of tumorsuppressorgen in MF fungeren.

26. PSORIASIS IS GEASSOCIEERD MET EEN VERHOOGD AANTAL KOPIEËN VAN HET BETA-DEFENSIN CLUSTER OP CHROMOSOOM 8

D. Rodijk-Olthuis¹, E. Hollox², P. Zeeuwen¹, M. den Heijer¹, G. de Jongh¹, P. van de Kerkhof¹, A. Reis³, J. Armour², en J. Schalkwijk¹.
¹Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, ²University of Nottingham, UK en ³University of Erlangen, Duitsland.

Beta-defensins zijn antimicrobiële en pro-inflammatoire eiwitten van het *innate immune system* die hoog tot expressie komen in lesionale huid van psoriasispatiënten. Een regio van ongeveer 230 kb op chromosoom 8p23.1 met daarop vijf beta-defensin- genen blijkt onderhevig te zijn aan *copy number variation* (CNV). Het diploïde humane genoom kan tussen de 2-12 kopieën bevatten van deze 230 kb repeat, met een modus van 4 kopieën. Wij hebben de hypothese onderzocht dat genetische variatie in de beta-defensin-genen een oorzakelijke rol in psoriasis hebben.

Methoden. De onderzoekspopulatie bestond uit 179 psoriasispatiënten en 272 controles uit Nederland en 319 psoriasispatiënten en 305 controles uit Duitsland. CNV werd bepaald met *multiplex amplifiable probe hybridisation* (MAPH) en/of met de *paralogous ratio test* (PRT). Met behulp van een ELISA werd nagegaan of de serumconcentratie van beta-defensin-2 (het genproduct van DEFB4, één van de defensins onderhevig aan CNV) gecorreleerd was met het aantal genomische kopieën.

Resultaten. Wij vonden dat er een significant verschil was tussen het gemiddelde kopieaantal van patiënten en controles, zowel in de afzonderlijke als in de gecombineerde cohorten ($p < 10^{-6}$). Regressie ANOVA liet zien dat er een lineair verband is tussen kopieaantal en relatief risico, met een toename van 25% relatief risico op psoriasis voor iedere additionele kopie boven een aantal van twee kopieën (95% CI 25-34%). Op eiwitniveau vonden wij dat er een significante correlatie bestaat tussen genomisch kopie-aantal en de serumconcentratie van beta-defensin-2.

Discussie. Met deze studie is een nieuwe risicofactor voor psoriasis geïdentificeerd, die nog niet eerder via linkage-analyse of via een genomische associatiestudie is gevonden. Onze gegevens onderstrepen het belang van *innate immunity*-genen in de etiologie en pathogenese van psoriasis.

27. IMMUUNGLOBULINECLUSTERING IN HUID EN SLIJMVLIES IN PEMPHIGUS VULGARIS ORIS

D.A.M. Oktarina, M.C.J.M. de Jong, M.F. Jonkman, H.H. Pas. *Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.*

Pemphigus vulgaris (PV) is een auto-immuun gemedieerde blaarziekte van de huid en slijmvliezen welke gekenmerkt wordt door intraepidermale depositie van IgG. Het belangrijkste autoantigeen in PV is desmogleïne 3 (Dsg3), en soms ook Dsg1. Serum op huid gebracht toont dan ook een 'glad' aankleuringspatroon rond de keratinocyten, compatibel met binding aan desmogleïne. De *in vivo* deposities hebben vaak een andere vorm waarbij het gladde patroon plaatsmaakt voor een meer geclusterd, granulaar, beeld. In deze studie hebben wij huid- en slijmvlies-biopsies van PV-patiënten geanalyseerd op het depositiepatroon in relatie tot de verdeling van desmosomale en niet-desmosomale adhesie-eiwitten.

Methode. Er werd gebruik gemaakt van biopsies van vier orale PV-patiënten, dus PV zonder huidafwijkingen. Een belangrijk inclusie criterium was een exclusief anti-Dsg3 profiel, om eventuele pathogenese ten gevolge van anti-Dsg1 IgG uit te sluiten. Met immunofluorescentie dubbelkleuring werd de onderlinge distributie van de verschillende componenten bepaald.

Resultaten. In zowel gezonde huid als lesionaal slijmvlies waren clusters van IgG aantoonbaar, waarbij in het lesionale slijmvlies een sterkere clustering zichtbaar was dan in gezonde huid. In het slijmvlies waren in de IgG-clusters ook de desmosomale componenten Dsg3, plakoglobine, desmocolline 3, desmoplakine, plakophiline 3, periplakine en envoplakine aanwezig. In huid waren de clusters opgebouwd uit IgG en Dsg3 met ogenschijnlijk in mindere mate plakoglobine.

Discussie. Deze studie toont dat in PV-aggregatie van desmosomale componenten plaatsvindt. De clusters in gezonde huid en lesionaal slijmvlies verschillen in samenstelling, en vertegenwoordigen waarschijnlijk verschillende fases van de pathogenese. Dat er clustering plaats vindt in huid, waarin zich in orale PV per definitie geen blaren ontwikkelen, is opvallend. Blijkbaar is clustering van IgG en Dsg3 niet voldoende om tot acantholyse te komen.

28. CATHEPSINE V EN CYSTATINE M/E SPELEN EEN ROL IN EPIDERMAL DESQUAMATIE

T. Cheng, F.C.K. Dolk, J. Schalkwijk, P.L.J.M. Zeeuwen. *Afdeling Dermatologie, NCMLS, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.*

De cysteine protease-remmer cystatine M/E speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van de epidermis en huidbarrière. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat cathepsine V (CTSV),

cathepsine L (CTSL) en legumaïne, target proteases zijn voor cystatine M/E. Immuno-elektronenmicroscopische studies hebben aangetoond dat cystatine M/E en cathepsine V extracellulair gelokaliseerd zijn rondom corneodesmosomen in de buitenste lagen van het stratum corneum, wat hun betrokkenheid bij desquamatie suggereert. Dit onderzoek richt zich op de rol van beide eiwitten in de afbraak van corneodesmosomale eiwitten. Verder is onderzocht of interacties tussen de target proteases onderling en/of de pH van invloed is op de protease-activiteit.

Methode. Corneodesmosomale eiwitten worden met CTSV bij verschillende pH's geïncubeerd en met behulp van Western blotting geanalyseerd of degradatie heeft plaatsgevonden. Interacties tussen CTSV, CTSL en legumaïne zijn met behulp van fluorimetrische enzym assays en Western blotting bepaald.

Resultaten. CTSV is in staat om corneodesmosomale eiwitten zoals desmogleïne-1 af te breken. Bij pH 5,5, de pH-waarde waarbij cathepsines optimaal werken, worden deze eiwitten snel door CTSV afgebroken. Dit proces verloopt bij pH 7,0 aanzienlijk langzamer. Verder blijkt CTSV door legumaïne geknepen te kunnen worden in een tot nu toe onbekende tweede vorm, die dezelfde enzymatische activiteit vertoont als de reeds bekende vorm.

Discussie. Dit onderzoek suggereert dat CTSV een belangrijke rol in epidermale desquamatie heeft doordat het corneodesmosomale eiwitten kan afbreken. Dit proces verloopt optimaal bij een pH 5,5, die ook de pH-waarde van de buitenste lagen van het stratum corneum is. Tevens is gebleken dat CTSV, net als het zeer verwante CTSL, twee actieve vormen kent. Specifieke verschillen in functie en expressie van de twee vormen zullen nader onderzocht moeten worden.

29. VERGELIJKING VAN WONDGENEZINGSFACTOREN IN ACUTE, CHRONISCHE EN BRANDWONDEN

K.L. Kroeze¹, J. Pronk¹, G. Kirtschig¹, M. Ulrich³, R.J. Scheper², S. Gibbs¹. *Afdelingen¹ Dermatologie en² Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam en³ Vereniging Samenwerkende Brandwondencentra Nederland, Beverwijk.*

Acute wonden, brandwonden en chronische ulcers zijn drie zeer verschillende, moeilijk te genezen wonden. Voor de ontwikkeling van therapieën specifiek gericht op genezing van deze wonden, moet meer informatie verkregen worden over hoe de wonden onderling verschillen met betrekking tot wondgenezingsfactoren aanwezig in het wondbed.

Methode. Met behulp van ELISA zijn wondgenezingsfactoren geanalyseerd in het wondbed van acute wonden (wondvocht), brandwonden (eschar) en chronische ulcers (débridementweefsel) over een periode van 7 dagen.

Resultaten. Er is een differentiële expressie van wondgenezingsfactoren in de verschillende wonden. Alle geanalyseerde pro-inflammatoire factoren (o.a. IL- α , CXCL-1/Gro- α , CXCL-8/IL-8, IL-6) zijn significant hoger in de chronische en acute wonden vergeleken met brandwonden. In tegenstelling tot de pro-inflammatoire factoren zijn de inflammatoire factoren (o.a. CCL2, CCL5, CCL27, CCL18, CXCL12) hoger in chronische en brandwonden vergeleken met acute wonden. *Tissue remodeling*-factoren betrokken bij de aanmaak van weefsel (o.a. HGF, bFGF) komen het hoogst tot expressie in brandwonden. Factoren betrokken bij de afbraak (TIMP-2) komen laag tot expressie in brandwonden.

Discussie. Op basis van expressie van wondgenezingsfactoren in het wondbed verschillen brandwonden en acute wonden het meest van elkaar. Chronische wonden vertonen overeenkomsten met zowel acute wonden als met brandwonden. Meer kennis omtrent de status van het wondbed zou een gerichtere behandeling van deze moeilijk te genezen wonden, met onder andere *custom designed skin substitutes*, mogelijk moeten kunnen maken.

30. DE MISSENSE MUTATIE H73R IN GJB2 VEROORZAAKT EEN DOMINANT NEGATIEF EIWIJTRANSPORT-DEFECT

E.A. de Zwart-Storm^{1,2}, P.E.M. Martin², P.M. Steijlen¹, M. van Geel¹, M.A.M. van Steensel¹. ¹Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht en ²Department of Biological and Biomedical Sciences, Glasgow Caledonian University, Glasgow.

Gap junctions zijn intercellulaire communicatiekanalen bestaande uit connexines, kleine transmembraan-eiwitten. In de huid komt vooral connexin26 tot expressie. Mutaties in het coderend gen, *GJB2*, veroorzaken een breed spectrum aan aandoeningen gekenmerkt door verhoorningsstoornissen en doofheid. Er is een duidelijk genotype/fenotype-correlatie, maar het is niet bekend hoe mutaties van gap-junction-eiwitten leiden tot huidafwijkingen. Wij onderzochten de gevolgen op eiwitniveau van een nieuwe mutatie in connexin26, H73R, dat is geassocieerd met palmoplantaire keratodermie en doofheid.

Method. Wij amplificeerden het *GJB2*-gen met PCR en klonerden het in de vector pEGFP-N1. Vervolgens brachten wij de mutatie 219A>G (H73R) in met behulp van het Quick-change site-directed mutagenesis systeem. HeLa Ohio-cellen werden vervolgens getransfekteerd met mutant *GJB2*-pEGFPN1, gedurende 24 uur gekweekt en daarna verwerkt voor confocale laserscanning microscopie. Wij deden ook co-transfecties met mutant en wild-type *GJB2* respectievelijk *GJB6*, eveneens in HeLa Ohio.

Resultaten. Cellen met alleen het gemuteerde *GJB2* gen toonden stapeling van fusie-eiwit in het cytoplasma en verminderde vorming van gap junction plaques. Co-transfectie in cellen met wild type *GJB2* of wild-type *GJB6* gaf eveneens opeenhoping van fusie-eiwit.

Discussie. De mutatie H73R veroorzaakt een dominant negatief transportdefect en verminderde aanwezigheid van gap junction plaques. Deze effecten zien we ook bij mutaties die zijn geassocieerd met vergelijkbare ziektebeelden. Wij vermoeden daarom dat er een correlatie bestaat tussen het optreden van PPK en het transportdefect.

31. VROEGE MELANOOMPROGRESSIE-MARKERDETECTIE MET BEHULP VAN 2D-GELECTROFORESE IN NORMALE EN ATYPISCHE MELANOCYTEN

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

Atypische nevi worden als voorloperstadium van het melanoom beschouwd en ontstaan uit de pigmenthoudende cellen in de huid, de melanocyten. Er is weinig bekend over hoe een normale melanocyt transformeert in een atypische melanocyt die vervolgens uitgroeit tot melanoom. Doel van dit onderzoek is het identificeren van progressiemarkers die een rol spelen bij de vroege transitie van een normale melanocyt naar een atypische melanocyt.

Method. Bij 20 individuen is een atypische nevus verwijderd waaruit de normale en atypische melanocyten kortdurend zijn gekweekt waarna eiwitten zijn geïsoleerd. Met behulp van 2D-gelelectroforese en massa-spectrometrie is gezocht naar verschillen in de expressie van eiwitten van de normale en de atypische melanocyt.

Resultaten. Subtiële verschillen in de expressie van eiwitten in signaaltransductieroutes die gerelateerd zijn aan management van oxidatieve stress werden aangetoond tussen normale en atypische melanocyten.

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

32. FUNCTIONELE ANALYSE VAN EEN NIEUWE MISSENSE MUTATIE IN KERATINE 1

R.S. Bladergroen, M.A.M. van Steensel, M. van Geel. *Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht.*

Mutaties in keratine 1 (KRT1) leiden tot bulleuze congenitale ichthyosiforme erythrodermie (BCIE) van Brocq. De ernst van het ziektebeeld is zeer wisselend en wordt slechts gedeeltelijk voorspeld door de aard van de mutatie. Soms hebben patiënten alleen een palmoplantaire keratodermie. Tot op heden is er een gebrek aan inzicht in de genotype/fenotype-correlatie. Het doel van dit onderzoek is om nieuwe mutaties in keratine 1 op te sporen en deze functioneel te analyseren en zo meer inzicht te verwerven in de genotype/fenotype-correlatie.

Method. Op onze polikliniek presenteerde zich een patiënte met knuckle pads en PPK. Wij verrichtten mutatie-analyse middels directe sequencing. Voor functionele studies klonerden wij het *KRT1*-gen in frame in een GFP-expressievector, waarna mutaties werden ingebracht met site directed mutagenesis (Stratagene). Na transfectie van elke *KRT1*-variant analyseerden wij na 48 uur >100 cellen op het uiterlijk van het keratine-netwerk gevormd door het mutanteiwit. De resultaten werden statistisch geanalyseerd.

Resultaten. Wij vonden een missense mutatie, X>Y, in *KRT1* (p.Arg86Ser, R86S). Vergelijking van de vorm van het intermediair filamentnetwerk in HaCaTs getransfekteerd met *KRT1*-WT, *KRT1*-R86S en de al bekende *KRT1*-S233L laat zien dat de mutatie R86S leidt tot een abnormale filamentvorming. Er is geen duidelijk verschil tussen R86S en S233L dat verklaart waarom de met beide aandoeningen geassocieerde ziektebeelden zo verschillen.

Discussie. De GFP-fusiemethode is geschikt om aan te tonen dat een mutatie pathogeen is, maar kan niet laten zien wat het pathogenetisch mechanisme is.

33. ENDOVENEUZE THERAPIËN VAN STAMVARICES ZIJN EFFECTIEVER DAN DE KLASSIEKE CHIRURGISCHE BEHANDELING EN ECHOGELEIDE SCLEROCOMPRESSIETHERAPIE: META-ANALYSE EN METAREGRESSIE

R. van den Bos¹, L. Arends^{2,3}, M. Kockaert¹, M. Neumann¹, T. Nijsten¹. *Afdelingen ¹Dermatologie en ²Epidemiologie en Biostatistiek, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam en ³Instituut voor Psychologie, Erasmus Universiteit Rotterdam.*

Minimaal invasieve technieken als endoveneuze lasertherapie (EVLT), radiofrequente ablatie (RFA) en echogeleide sclerocompressietherapie (ESCT) worden steeds meer toegepast in de behandeling van stamvaricosen. Echter, deze methoden zijn nog niet vergeleken met de klassieke chirurgische behandeling (strippen) in grote gerandomiseerde onderzoeken. Het doel van deze studie was het vergelijken van de effectiviteit van deze vier behandelmethoden.

Method. Een systematische review van de literatuur, verschenen tot februari 2007, met selectie van studies die de effectiviteit van deze behandelingen beschrijven. Alle studies die duplex gebruikten als uitkomstmaat werden geïncludeerd. Een meta-analyse, subgroupanalyse en metaregressie werd verricht om variaties tussen de studies te onderzoeken.

Resultaten. Van de 119 studies voldeden er 64 (53,8%) aan de criteria, die samen over 12.320 behandelde ledematen rapporteren met een gemiddelde follow-up van 32,2 maanden. Na 3 jaar is het berekende succespercentage voor strippen, ESCT, RFA en EVLT respectievelijk 78%, 77%, 84% en 94%. Na correctie voor follow-up blijken ESCT en RFA even effectief als strippen (p=0,73 en p=0,16). EVLT was significant effectiever dan strippen (p=0,006), ESCT (p=0,013) en RFA (p=0,016).

Discussie. De minimaal invasieve technieken voor de behandeling van stamvaricosen zijn minstens zo effectief als strippen. Echter, grote gerandomiseerde onderzoeken die niet alleen de effectiviteit, maar ook een kostenbatenanalyse en door patiënten gerapporteerde uitkomsten meenemen zijn dringend gewenst.

P2. A NOVEL MISSENSE MUTATION IN TGFB2 ASSOCIATED WITH SHPRINTZEN-GOLDBERG SYNDROME

L.J.M.T. Parren¹, M. van Geel^{1,3}, C. Schrande-Stumpel², D. Marcus-Soekarman², M.A.M. van Steensel^{1,3}. *Afdelingen ¹Dermatologie en ²Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis Maastricht en ³GROW Research School, Universiteit Maastricht.*

Shprintzen-Goldberg-syndroom (SGS) is een zeldzame aandoening die gekenmerkt wordt door een marfanoid habitus, mentale retardatie en verschillende skeletabnormaliteiten. Hypertelorisme is ook beschreven, evenals verschillende arteriële anomalieën. SGS toont sterke overeenkomst met Loey-Dietz/Marfan type II/ Furlong-syndroom. Deze aandoeningen lijken op Marfan-syndroom en vormen een fenotypisch spectrum, geassocieerd met afwijkende TGF-beta-signalering. **Methoden.** Wij stelden bij een patiënt met marfanoid habitus, scaphocephalie en dilatatie van de aortae op de leeftijd van 11 jaar de klinische diagnose Shprintzen-Goldberg-syndroom. Vervolgens onderzochten wij de *TGFBR1*- en *TGFBR2*-genen op mutaties middels directe sequencering.

Resultaten. Wij ontdekten een nieuwe missense mutatie in *TGFBR2*, 1547C>A. Op eiwitniveau resulteert dit in de substitutie T516K.

Discussie. Dit steunt de gedachte dat SGS onderdeel is van het spectrum van ziekten geassocieerd met afwijkingen in TGF-beta-signalering. Het tegenwoordig gemaakte klinisch onderscheid blijkt op moleculair niveau niet te handhaven.

P3. HUMAAN PAPILLOMAVIRUS SEROREACTIVITEIT EN HET RISICO OP CUTANE PLAVEISELCEL CARCINOMEN

E. Plasmeijer¹, L. Struijk¹, T. Waterboer², K. Michael², J.N. Bouwes Bavinck³, A. Green⁴, M. Feltkamp¹. *¹Afdeling Medische Microbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, ²Angewandte Tumorstudiologie, DKFZ, Duitsland, ³Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden en ⁴Department of Epidemiology, QIMR, Australië.*

Humaan papillomavirus (HPV) is een veel voorkomend epitheliotroop DNA-virus met oncogene capaciteiten. De rol van HPV bij het ontstaan van het cervixcarcinoom is inmiddels bekend. Er zijn steeds meer (sero)epidemiologische en functionele aanwijzingen dat HPV ook een rol speelt in het ontstaan van het cutane plaveiselcelcarcinoom (PCC). Persistentie van HPV-infecties is belangrijk in de etiologie van cervixcarcinoom en de vraag is of dit ook geldt van cutane PCC. Om deze vraag te beantwoorden werd aangehaakt bij een community-based studie naar risicofactoren voor PCC in een hoog-risico groep.

Methoden. In sera van 118 inwoners van het zonovergoten Nambour, Australië afgenomen in 1992, 1996 en 2003 werd de seroreactiviteit tegen HPV L1 antilichamen van 11 beta-PV-typen gemeten met een multiplex bead-based systeem (Luminex). Tevens gegevens verzameld over huidkanker en de risicofactoren.

Resultaten. Bij aanvang bleken 32/118 personen reeds een PCC te hebben gehad, terwijl 18 personen tijdens de studie een of meerdere PCC kregen. PCC kwam vaker voor bij ouderen (>50 jaar in 1992) en personen met een PCC-historie. HPV-seroreactiviteit nam overall significant toe in de tijd, evenals het percentage seropositiviteit. Zowel seroreactiviteit als -positivi-

teit waren overall niet geassocieerd met PCC. Wel was de toename in het percentage HPV-seropositieven in de PCC-groep hoger dan de controles wanneer alleen de jongste personen (<50 jaar in 1992) werden beschouwd.

Discussie. In deze preliminaire data-analyse lijkt beta-PV-seroreactiviteit en -positiviteit toe te nemen met de leeftijd. In het jongste deel van de populatie ligt het percentage HPV positieven hoger in de personen met PCC, suggererend dat HPV-infectie wellicht bijdraagt aan het krijgen van een PCC op relatief jonge leeftijd.

P4. ERFELIJKE KIEMBAANMETHYLATIE VAN HET CDKN2A-GEN KOMT NIET VOOR BIJ PATIËNTEN MET FAMILIAIR MELANOOM

W. Zoutman¹, R. van Doorn¹, J. ter Huurne², C. Out¹, C. van der Drift¹, W. Bergman¹, N.A. Gruis¹. *Afdelingen ¹Dermatologie en ²Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.*

Bij 10% van de patiënten met melanoom is er sprake van familiair voorkomen (FAMMM-syndroom). Ongeveer 40% van de gevallen van familiair melanoom wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het CDKN2A-gen dat codeert voor de p16- en p14^{ARF}-tumorsuppressoreiwitten. Bij 60% van de patiënten is het genetisch defect onbekend. Onlangs is gevonden dat familiaire predispositie tot coloncarcinoom het gevolg kan zijn van erfelijke kiembaanmethylatie (epimutatie) van de tumorsuppressorgenen MLH1 en MSH2. In deze studie is geëvalueerd of kiembaanmethylatie van het CDKN2A-gen voorkomt bij patiënten met familiair melanoom die geen kiembaanmutatie hebben in dit tumorsuppressorgen.

Methoden. Bij 23 patiënten met familiair melanoom zonder aangetoonde CDKN2A-mutatie is lymfocyten DNA op methylatie van de p16- en p14^{ARF}-promoters van het CDKN2A-gen onderzocht middels methylatie-specifieke smeltcurve en bisulfiet sequentieanalyse.

Resultaten. In geen van de onderzochte patiënten met familiair melanoom zonder CDKN2A-mutatie kon kiembaanmethylatie in de p16- of p14^{ARF}-promoter van het CDKN2A-gen aangetoond worden.

Discussie. Het onlangs beschreven mechanisme van kiembaanmethylatie is niet betrokken bij familiaire predispositie tot melanoom in de door ons onderzochte populatie van patiënten zonder mutatie in het CDKN2A-gen. Nu na mutatie ook kiembaanmethylatie uitgesloten is als oorzaak van erfelijke inactivatie van dit melanoom-predispositie-gen, is predispositie tot melanoom mogelijk in deze patiënten het gevolg van erfelijke inactivatie van andere genen dan CDKN2A.

P5. HUIDMODELLEN TER EVALUATIE VAN CORROSIEVE EN IRRITERENDE STOFFEN VOLGENS DE ECVAM-RICHTLIJNEN

A. El Ghalbzouri¹, R.Siamari¹, H. Kandarova², M. Ponc¹. *¹Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden en ²Zebet, National Centre for Alternative Methods to Animal Experiments.*

Door het voorgenomen test- en handelsverbod van de Europese Unie op alle op dieren geteste cosmetica en chemicaliën per 2013 en mogelijk al per 2009, hebben *in vitro* testen zich in de afgelopen jaren razendsnel ontwikkeld als alternatief voor dierproeven. In de validatie studies van het European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) zijn twee protocollen ontwikkeld die gebruikt worden om de corrosiviteit en irritatie van verschillende stoffen te bepalen in commercieel verkrijgbare epidermale huidmodellen. In deze studie hebben we beide protocollen toegepast op ons Leiden Human Skin Equivalent (LHSE)-huidmodel.

Methode. LHSE-modellen werden geoptimaliseerd zodat beide protocollen correct konden worden uitgevoerd. Hierna werd het corrosiviteitsprotocol uitgevoerd waarbij 12 chemicaliën op LHSE-modellen gebracht werden. Voor het irritatieprotocol werden op dezelfde wijze 20 chemicaliën geanalyseerd. Vervolgens werd op verschillende tijdstippen gekeken naar celdood en naar secretie van interleukine-1 α (IL-1 α).

Resultaten. Resultaten verkregen met beide protocollen waren identiek aan de resultaten verkregen met de nu reeds commercieel verkrijgbare huidmodellen. De secretie van IL-1 α gaf een iets minder betrouwbare voorspelling van de irriterende stoffen.

Discussie. De LHSE-modellen presteren even goed in corrosiviteits- en irritatietests volgens de ECVAM-richtlijnen als de reeds bestaande commerciële huidmodellen.

P6. METING VAN MTOR (MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN)-ACTIVITEIT MET BEHULP VAN EEN ELISA-METHODE

H.E. Dekter, F.P.H.T.M. Romijn, N.P.M. Smit, J. van Pelt. *Afdeling Klinische Chemie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.*

De "mammalian target of rapamycin" (mTOR) is een serine/threonine-kinase. Door fosforylering van p70 S6 kinase of 4EBP-1 speelt mTOR een belangrijke rol in de PI3-kinase/Akt-signaleringsroute. Remmers van mTOR zoals rapamycine of everolimus worden gebruikt als immuunsuppressiva en hebben bovendien een preventief effect op de incidentie van huidkanker bij transplantatiepatiënten. Een assay voor mTOR werd ontwikkeld met als doel het monitoren van de activiteit in PBMCs en voor bestudering van mTOR in diverse celtypen en tumorcellen.

Methode. De mTOR-activiteitsassay is een modificatie van de K-LISATM-kit van Calbiochem. Hierbij wordt p70 S6K gebruikt als substraat dat door mTOR wordt gefosforyleerd op Thr³⁸⁹. Met behulp van specifieke antilichamen kan de mate van fosforylering door mTOR worden gekwantificeerd. mTOR-activiteit werd bepaald in PBMC's geïsoleerd uit bloed en in normale en tumorcelkweken.

Resultaten. mTOR werd gemeten in cellen gelyseerd in tris-HCl-bufler, pH 7,4 met 10% glycerol. De activiteit was sterk afhankelijk van de aanwezigheid van Tween-20, proteaseremmers en vitamine C. Remming van het proteïnefosfatase 2A door okadaïc acid had een positieve invloed op de mTOR-activiteit. CV-waarden voor intra- en interassay variatie waren 4 en 13%, respectievelijk. mTOR-activiteit kon worden gemeten in PBMC's, keratinocyten, melanocyten en in Jurkat-, Hela- en melanoomcellen. Na 24 uur incubatie met 50 μ g/l everolimus werd 71% remming gevonden voor de mTOR-activiteit in keratinocyten.

Discussie. Een gevoelige en reproduceerbare assay voor mTOR is ontwikkeld die gebruikt kan worden voor monitoren van mTOR bij transplantatiepatiënten en in studies naar de rol van mTOR bij huidtumoren.

P7. DE WAARDE VAN BEENMERGONDERZOEK IN DE STAGERING VAN INDOLENTE B-CELLYMFOMEN MET EEN EERSTE PRESENTATIE IN DE HUID

N.J. Senff, R. Willemze. *Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.*

Recentelijk zijn discussies gestart over het al dan niet routinematig verrichten van beenmergonderzoek als onderdeel van de staging van patiënten met een laaggradig B-cellymfoom (marginale zone B-cellymfoom (MZL) of follikelcentrum lymfoom (FCL)) die zich primair presenteren in de huid. Aangezien er tot op heden geen studies verricht zijn, die gekeken hebben naar de waarde van beenmergonderzoek in deze specifieke

groep van lymfomen, evalueerden wij de resultaten van beenmergonderzoek in 275 patiënten met een MZL of FCL met een eerste presentatie in de huid.

Methode. Patiënten die zich tussen 1985 en 2006 presenteerden met huidafwijkingen, met een histologische diagnose van MZL of FCL werden verzameld uit de database van de Nederlandse Werkgroep Cutane Lymfomen (n = 357). Patiënten met een systemisch B-cellymfoom in de voorgeschiedenis (n = 16) of zonder (adequaat) beenmergonderzoek (n = 66) werden geëxcludeerd van verdere analyse.

Resultaten. De onderzoeksgroep bestond uit 82 MZL en 193 FCL. In de MZL-groep waren 2 patiënten (2%) met beenmerginvolvement, waarbij dit in 1 patiënt de enige extracutane lokalisatie was. In de FCL-groep waren 22 patiënten (11%) met beenmerginvolvement. In 9 patiënten was dit de enige extracutane lokalisatie. FCL- patiënten met huidafwijkingen en een positief beenmerg hadden een significant slechtere prognose dan de patiënten met alleen huidlokalisaties (vijfjaars overleving 63% versus 95%; p = 0,001).

Discussie. De resultaten van onze studie tonen aan dat beenmergonderzoek een essentieel onderdeel dient te zijn bij de staging van patiënten met een FCL in de huid. Beenmergonderzoek lijkt van beperkte klinische waarde in de MZL-groep.

P8. COMPARTIMENTALISATIE VAN T-CELSUBSETS IN RELATIE TOT KLINISCHE RESPONS: EFFECT VAN T-CEL-GEMEDIEERDE ANTI-PSORIATISCHE THERAPIËN

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

Therapieën die specifiek ingrijpen op de T-cel-gemedieerde pathologie van psoriasis zijn klinisch bijzonder effectief gebleken. Ze bevestigen de rol van het immuunsysteem in psoriasis ofwel op niveau van de aangedane huid ofwel in perifeer bloed (PB). Veelal wordt gespeculeerd dat er dynamiek in T-cel-subsets zou bestaan tussen de compartimenten maar gelijktijdige analyses zijn niet uitgevoerd ter ondersteuning of verwerping hiervan. In deze studie wordt onderzocht wat de rol van T-cel-subset-compartmentalisatie is in respons op anti-psoriatische therapie en of het kwantificeren van T-cel-subsets in de diverse compartimenten kan fungeren als een prognostische marker voor klinische effectiviteit.

Methode. Gedurende 12 weken werden 26 psoriasispatiënten behandeld met ofwel etanercept (9), efalizumab (9), adalimumab (4) of methotrexaat (4). Immunohistochemische typering van T-cel-subsets (CD3, CD4, CD8, CD25, CD45RA, CD45RO, CD94, CD161) werden verricht op psoriatische huidcoupes en tegelijkertijd werden door middel van flowcytometrie dezelfde T-cel-subsets geïsoleerd uit het PB van de patiënten.

Resultaten. De PASI-score verminderde significant na 12 weken voor alle therapieën behalve efalizumab. Na behandeling met efalizumab namen alle onderzochte T-cel-subsets significant af in de dermis, terwijl in de epidermis CD4+, CD8+, CD25+, CD45RO+ en CD161+ T-cel-subsets afnamen. Met betrekking tot etanerceptbehandeling waren maar weinig significante veranderingen waarneembaar in de diverse compartimenten. Het percentage lymfocyten in het PB was significant verhoogd na efalizumabbehandeling, onafhankelijk van de respons op therapie.

Discussie. Efalizumab kan succesvol recompartimentalisatie van T-cel-subsets bewerkstelligen in combinatie met een modeste klinische effectiviteit, terwijl bij etanercept een goede klinische respons geen garantie bleek voor significante veranderingen in T-cel-subsets in de diverse compartimenten. Daarnaast induceert efalizumab een lymfocytose los van klinische respons. Afname in T-cel-subsets bleek geen conditio sine qua non voor klinische effectiviteit.

P9. DIAGNOSTISCHE CRITERIA VOOR ATOPISCH ECZEEM: EEN SYSTEMATISCHE REVIEW

E.E.A. Brennkmeijer¹, M.E. Schram¹, M.M.G. Leeftang^{2,3}, J.D. Bos¹, Ph.I. Spuls^{1,3}. *Afdelingen*¹*Dermatologie,* ²*Klinische Epidemiologie, Biostatistiek en Bio-informatica en* ³*Dutch Cochrane Centrum, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.*

Atopisch eczeem heeft een breed spectrum aan dermatologische manifestaties. Ondanks dat er verschillende sets van diagnostische criteria zijn ontwikkeld bestaat er geen consensus in de definitie. Goed gevalideerde diagnostische criteria zijn nodig voor het uitvoeren van klinische trials. Deze review werd uitgevoerd om de gevalideerde diagnostische criteria samen te vatten.

Methoden. Relevante studies werden met behulp van Medline, EMBase and Cochrane-databases systematisch gezocht. De methodologische kwaliteit werd beoordeeld met de Quality Assessment of Diagnostic Accuracy (QUADAS).

Resultaten. Uit de 20 artikelen die voldeden aan de inclusie criteria werden 27 validatiestudies geïdentificeerd. 14 studies werden uitgevoerd in een ziekenhuis setting en 13 studies in een populatie setting. Van de Hanifin en Rajka, Schultz-Larsen, Diepgen en Kang en Tian-criteria, werden de U.K.-criteria het meest (19x) gevalideerd. De methodologische kwaliteit beoordeeld met QUADAS en de validiteit van de verschillende gevalideerde diagnostische criteria varieerde substantieel.

Discussie. De U.K.-criteria zijn het best gevalideerd en zouden dan ook gebruikt moeten worden in klinische trials. Naast verbetering van methodologische kwaliteit van validatiestudies is er uniformiteit van goed gevalideerde en toepasbare diagnostische criteria nodig om toekomstige studies te verbeteren en studie-resultaten te kunnen vergelijken.

P10. KLINISCHE VERSCHILLEN TUSSEN ATOPISCH EN ATOPIFORM ECZEEM

E.E.A. Brennkmeijer¹, Ph.I. Spuls^{1,2}, R. Lindeboom³, J.H. Sillevs Smitt¹, J.D. Bos¹. *Afdelingen*¹*Dermatologie,* ²*Dutch Cochrane Centrum en* ³*Klinische Epidemiologie, Biostatistiek en Bioinformatica, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.*

Atopisch eczeem (AE) kan worden onderverdeeld in het "intrinsieke" en het "extrinsieke" type, waarin het "intrinsieke" type wordt gekenmerkt door afwezigheid van allergeenspecifiek IgE. Er is geen consensus of dit type, dat wij atopiform eczeem (AFE) noemen, een subgroup is van atopisch eczeem. Doel van deze studie is om de kenmerken van AFE te beschrijven en de klinische verschillen tussen AE en AFE te evalueren.

Methoden. Op basis van de uitkomsten van een Phadiatop en een priktest werden patiënten en controles geselecteerd. Evaluatie bestond uit atopische anamnese, ernst van eczeem en diagnostische kenmerken van de Hanifin and Rajka-, U.K.- en Millennium-criteria.

Resultaten. In 9% van de patiënten met de klinische diagnose AE werd de diagnose AFE bevestigd. Atopische aandoeningen waren significant minder aanwezig in AFE ($p < 0,001$). Als klinisch kenmerk was de Dennie-Morgan meer aanwezig in AFE ($p < 0,05$). Er werd minder pityriasis alba ($p < 0,01$), palmaire hyperlineairiteit ($p < 0,01$) en keratosis pilaris ($p < 0,05$) gezien in AFE-patiënten. Invloed van stress werd minder gerapporteerd door AFE-patiënten.

Discussie. Naast de afwezigheid van allergeenspecifiek IgE, vonden wij aanwijzingen dat AFE een aparte entiteit is. Onderscheid tussen AE en AFE is van belang voor diagnostische processen, preventieve en therapeutische adviezen en toekomstig onderzoek.

P11. FOTODYNAMISCHE BEHANDELING VAN DE DERMATOPHYT TRICHOPHYTON RUBRUM MET BEHULP VAN EEN POSITIEF GELADEN PORFYRINE FOTOSENSIBILISATOR

T.G.M. Smijs¹, J.A. Bouwstra², M. Talebi¹ and S. Pavel¹. *¹Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden en ²Universiteit van Leiden, 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 dermatofyten *Trichophyton rubrum in vitro* uitstekend te behandelen is met fotodynamische therapie (PDT). Met één enkele behandeling werd een 100% fungicidal effect verkregen met een positief geladen fotosensibilisator, Sylsens B. De huidige studie heeft tot doel om de fotodynamische activiteit van Sylsens B te onderzoeken ten opzichte van *T. rubrum* als functie van de incubatie pH en het schimmelgroei stadium.

Methoden. Er werd gebruik gemaakt van een *ex vivo* model met humaan stratum corneum (SC). Voor de PDT werd gebruik gemaakt van schimmelgroei stadium corresponderend met 17, 48 en 72 uur na enting van microconidia op SC in het *ex vivo* model van een water medium van verschillende pH. Visualisatie van het PDT effect vond plaats met behulp van scanning elektronmicroscopie.

Resultaten. Het PDT effect van Sylsens B blijkt binnen één groei stadium beïnvloed te worden door de pH. Een lage pH ($< 5,5$) geeft een beter effect. Binnen één gekozen pH blijkt tevens het groei stadium van invloed op het PDT effect. De sporen blijken gevoeliger voor de behandeling dan het mycelium. Een letale PDT blijkt verschillende morfologische veranderingen te veroorzaken, zoals het verlies van de karakteristieke vezelachtige structuur van de wand van mycelium en sporen.

Discussie. Bij gebruik van Sylsens B in een watermedium van pH 5,2 werd in alle geteste groei stadium volledige kill verkregen. Bij 72 uur na enting (mycelium stadium) blijkt dit het geval te zijn in 80-90% van de gevallen. Een afwijkende morfologie aan de groeitoppen in dit stadium zou hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn.

P12. HOGERE SOCIAAL-ECONOMISCHE STATUS STEEDS FREQUENTER VOORKOMEND BINNEN DE POPULATIE BASAALCEL CARCINOOMPATIËNTEN

S. van Hattem¹, T. Nijsten², M. Louwman³, E. De Vries⁴. *¹Afdeling Dermatologie, Amphia Ziekenhuis, Breda, ²Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, ³Integraal Kankercentrum Zuid, ⁴Afdeling Maatschappelijke Gezondheids Zorg, Erasmus MC, Rotterdam.*

Basaalcelcarcinomen (BCCs) vormen de meest voorkomende en nog steeds in frequentie toenemende huidmaligniteit bij mensen met een blanke huid in Nederland. Uit de literatuur is bekend dat bepaalde huidmaligniteiten frequenter voorkomen bij mensen met een bepaalde Sociaal-Economische Status (SES). Het doel van dit onderzoek is het vaststellen hoe de verdeling van de SES is binnen de groep patiënten met een BCC.

Methoden. Data van het Integraal Kankercentrum Zuid in Zuidwest-Nederland zijn gebruikt, waarbij alle nieuw gediagnosticeerde BCC-patiënten van 1988-2004 geïncludeerd werden. Een indicator voor SES, gebaseerd op individuele fiscale data van 2000, werd door het CBS ontwikkeld. BCC-patiënten werden gestratificeerd naar SES categorie, periode, leeftijdsgroepen (≤ 65 en > 65 jaar) en lokalisatie. Geslachtsspecifieke incidentie rates (naar leeftijd gestandaardiseerd) werden berekend voor 1988-2005.

Resultaten. Tussen 1988-2004 werden 29.926 patiënten gediagnosticeerd met een eerste primaire BCC. De gemiddelde leeftijd was 64,3 jaar voor mannen (SD 13,02) en 64,0 jr. voor vrouwen (SD15,01) en 50,8% was vrouw. Voor zowel mannen als vrouwen in de leeftijdscategorie ≤ 65 en > 65 jaar werd een significante stijging geconstateerd van het percentage BCC-patiënten in de hoogste SES-categorie en een significante daling van de proportie BCC-patiënten in de laagste SES-categorie. Voor de BCC-patiënten van wie de SES gegevens misten, werd geen significante fluctuatie gezien van het percentage BCC-patiënten.

Discussie. In deze studie vinden we een met de tijd toenemend percentage BCC-patiënten in de hoogste SES-categorie. Een mogelijke verklaring is dat patiënten in de hoogste SES-categorie frequenter naar (sub)tropische bestemmingen kunnen gaan en derhalve frequenter intermitterend zonblootstelling hebben. Mogelijk zal het verschil in trend tussen de hogere en lagere SES-categorie in de tijd afnemen, omdat zonvakanties goedkoper geworden zijn en daarmee toegankelijk werden voor lagere inkomensklassen, en dankzij de campagnes over het belang van zonprotectie.

VERBEELDING VAN DE HUID

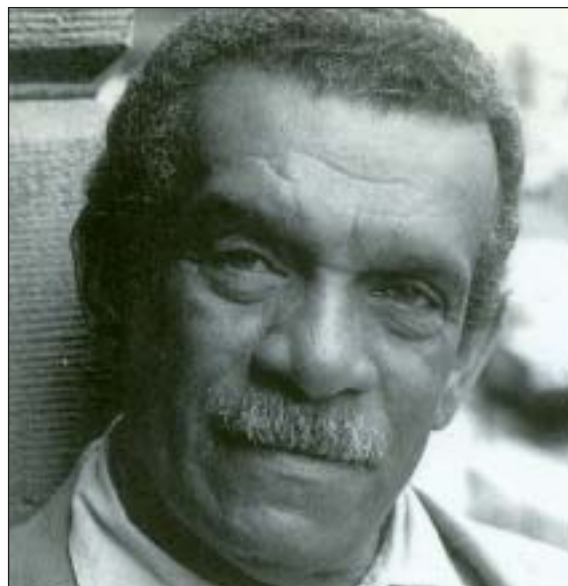
Wild vlees

Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

Nietsvermoedend liep Philoctetes de heilige grot binnen. Een vervaarlijke waterslang beet hem, waardoor hij een wond kreeg die niet wilde helen en zo vreselijk stonk dat de Grieken, op weg naar Troje, hem op het eiland Lemnos achterlieten. Veel meer zegt Homerus eigenlijk niet over Philoctetes. Maar de Griekse tragedieschrijvers Euripides, Aeschylus en Sophocles plaatsten een vergrootglas op dit detail en gaven de wond van Philoctetes meer aandacht. De Grieken moesten Philoctetes wel achterlaten, schrijft Sophocles, want ze hadden geen moment rust met de man. Hij schreeuwde de hele dag van de pijn, rondstropelend met zwart geronnen bloed en wild vlees aan zijn voet. In de verbanning naar Lemnos zagen sommigen hun stelling bevestigd dat ziekte een vorm van ballingschap is¹, een ballingschap die versterkt werd door gesmeek om medelijden. Zo laat Sophocles de arme Philoctetes zeggen: 'Heb erbarmen met mij; spreek tot mij; spreek, spreek, als gij vrienden zijt. Nee - antwoord mij.'² Het is daarnaast juist deze wond die, gedurende de negen jaren ballingschap, de identiteit van Philoctetes bepaalde.³ Maar als ziekte inderdaad een vorm ballingschap is, dan is genezing uitsluitend mogelijk door de patiënt terug te halen binnen de samenleving. Dat gebeurde. Zonder Philoctetes zou Troje niet vallen, zo beseften de Grieken, en ze haalden hem van het eiland.

VERHALENWEEFSEL

Via deze klassieke tragedies werd het personage Philoctetes definitief opgenomen in de canon van de literatuur. Tot in de twintigste eeuw, al treedt hij niet op in de meest bekende verwerking van de *Odyssee*, Joyce's *Ulysses* (tenzij ons geheugen ons bedriegt). In het werk van Nobelprijswinnaar Derek Walcott krijgt Philoctetes zelfs een vooraanstaande plek toebedeeld. Walcott's *Omeros* bestaat uit maar liefst 8.000 regels.⁴ Het is een lyrisch gedicht over het eiland St. Lucia met een overvloed aan krachtige beelden. Zinnen als 'rook

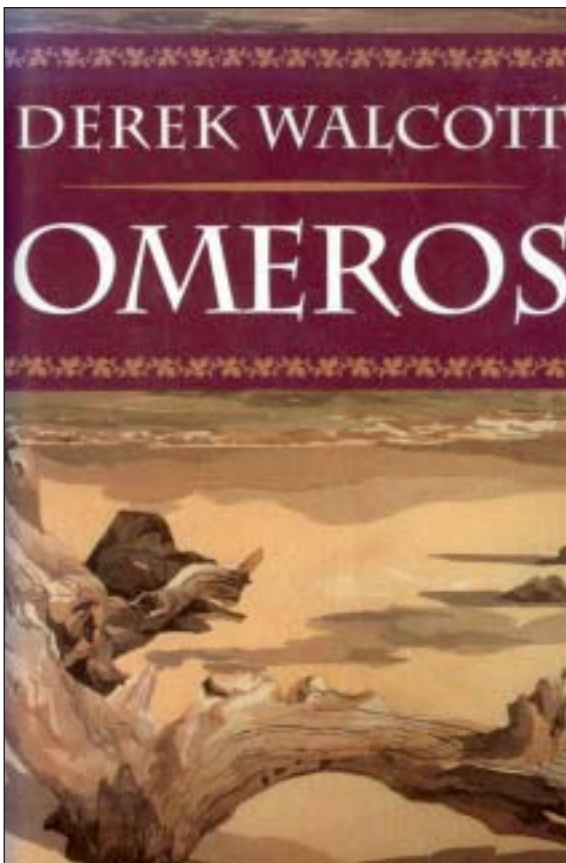


Figuur 1. Derek Walcott won de Nobelprijs voor Literatuur in 1992.

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: f.meulenberg@erasmusmc.nl



Figuur 2. Cover Derek Walcott's Omeros.

laat geen handtekening na op zijn bladzij van zand' zijn geen uitzondering; metaforen als 'de castagnetten van de golven' zijn gewoon.

Het gedicht is een weefsel van verschillende verhalen. Allereerst verhaalt het over twee vissers wier vriendschap wordt verstoord door de liefde voor dezelfde vrouw (Helena). Parallel daaraan loopt de levensgeschiedenis van het Engelse echtpaar Plunkett. Hij is varkensfokker, zij bloemenweekster. Plunkett beschrijft in zijn vrije tijd de geschiedenis van het eiland, inclusief kolonisatie en slavernij. Bovendien geeft Walcott via het personage Plunkett doorkijkjes op de moderne toeristenindustrie. Ten slotte is er nog de auteur zelf die, afkomstig van het eiland maar docerend in Boston, het verhaal regelmatig onderbreekt. Tijden, plaatsen en personen schuiven voortdurend ineen.

HELDENSCHADUW

De schaduw van de klassieke helden is zichtbaar, als 'maakte de mythe per eeuw een steeds wijdere kring'. Zo leven een blinde zanger Omeros en vissers met de namen Achilles en Hector op het eiland. Het meest felle licht komt van Helena - de spijzswam van hun vriendschap - met een huid gemaakt uit marmer én ebbenhout. Steeds wanneer Helena voorbij kwam 'trilde de lucht, gespleten door haar echo, die beefde als een riet'. In het

epos verdraagt de visser Philoctetes 'zo geduldig als God hem toestond' de pijn van een etterende wond 'gerimpeld als de kroon van een zee-egel'. Een roestig anker veroorzaakte de wond, maar Philoctetes is ervan overtuigd dat hij het merkteken draagt van de door kettingen gewonde enkels van zijn voorgelacht. Daarom toont hij trots, voor wat extra geld, zijn wond aan toeristen en licht ze *en passant* op. Hij glimlacht zelfs naar hen die 'zijn ziel willen vangen met hun camera's'. Maar ook de twintigste-eeuwse Philoctetes wordt door zijn vrienden in de steek gelaten. De stank van de wond is ondraaglijk:

*De zweer op zijn scheenbeen,
nog niet genezen, als een stralende anemoon. Het kwam
van een schrapend, roestig anker. Het gevorkte ijzer
stroopte de huid in een boeggolf. Hij boog naar het schuim,
besprenkelde hem met sissend zout. Al gauw zou hij
weghobbelen naar de waardeloze schaduw van een
amandelboom,
tanden opeengeklemd, ze wegwuivend van de schaamte
van zijn stank, en weer zouden ze hem alleen laten
onder het luipaard-licht. Deze zonsopgang gebeurde er weer
hetzelfde. Hij voelde de zweer aan haar draden trekken
tot in zijn liezen. Met zijn kreuple hink-stap-sprong,
één knie in de hand, verliet hij het strand om de
vroege straat op te gaan naar de kroeg van Ma Kilman.*

KWALLENBLAAR

Ma Kilman, uitbaatster van café 'Geen Centje Pijn', 'obeah-vrouw', genezeres en waarzegster wacht altijd op hem en staat klaar met het gebruikelijke medicijn: een fles witte cachou, een pot gele vaseline en een emailen teiltje met ijs. Hiermee smeert hij zelf de zweer in.

*De jeuk in de zweer
tintelt als de tentakels van de zeeanemoon,
als de gezwollen blaar van een kwal.
Want hij geloofde dat het gezwel kwam van de
geketende enkels
van zijn grootvaders. Waarom genas het anders niet?
Dat het kruis dat hij droeg niet alleen dat van het anker
maar dat van zijn ras was, voor een dorp zwart en arm
als de varkens die wroetten in zijn brandende afval,
dan werden gehaakt aan de ankers van het abattoir.*

De zelf helpt niet, maar Ma Kilman ontdekt een uit Afrika afkomstig kruid:

*Een zeezwaluw had het sterke zaad meegebracht
in haar maag,
eeuwen geleden, van de antipodische kust, scherend
over de zeetroggen, visarenden te vlug af (...)
(...) de wingerd kreeg zelf vleugels, klom uit de
oceaan als de mieren, de voorouders van Achilles,
de vrouwen die kolen torsten nadat de donkere deur
van het ruim was geschoven.*

ZALVEND EFFECT

Philoctetes' wond geneest door dit kruid⁵ of doordat Ma Kilman de wond insmeert met het vuil uit haar eigen haardos, of doordat zij bidt in de taal van de mieren en haar grootmoeder 'om de bloem op Philoctetes' rotte scheen van zijn wortels te rukken'. Maar de finale genezing vindt plaats wanneer Achilles hem bezoekt, zijn bewondering voor hem uitspreekt en hem zo als het ware weer opneemt in de vriendenkring. Wanneer Philoctetes vervolgens opspringt, voelt hij de pijn weg-ebben 'zoals branding door het zand zakt'. Wat de genezing nou precies bewerkstelligt, blijft onduidelijk, maar het lijkt erop dat de wond haar eigen kuur vond.⁶ Aan het slot vergelijkt Walcott de wond van Philoctetes met de kwelling van de schrijver: 'Wij deelden een wond, een zelfde genezing'. Schrijven heeft voor de auteur een zalvend effect. En de bescheiden plek van Philoctetes' huidziekte in Homerus' kosmos wordt, via het epos Omeros, in schaal uitvergroot tot een *raison d'être* voor de schrijver Walcott. Eens te meer blijkt dat wat verhalen verbindt niet de historische realiteit is, maar een amalgaam van verschillende tijden, gebeurtenissen en culturen.⁷ Het heden is een soort opperhuid met diepe wortels in het onderhuidse weefsel van tijd, waarbij verhalen, herinneringen, beelden, klanken, woorden, brieven en verlangens, om beurten, haasje-over of tikkertje-met-verlos spelen. Gangreen overbrugt bij Walcott eeuwen, van het klas-

LITERATUUR

1. Leder D. Illness and exile: Sophocles' Philoctetes. *Literature and Medicine* 1990;9:1-11.
2. Sophocles. Philoctetes. In: The complete Greek Tragedies. Grene D, Lattimore R [Eds]. Chicago: University of Chicago Press, 1959.
3. Parham SF. Philoctetes' wound. *Literature and Medicine* 1990;9:12-20.
4. Walcott D. Omeros. Vertaling: Jan Eijkelboom. Amsterdam: De Arbeiderspers, 1990.
5. Kusters O. Tijdelijk verblijf: Derek Walcott, Omeros. *Raster* 1995;70:61-9.
6. Hammer RD [Ed.]. *Critical perspectives on Derek Walcott*. Washington: The Continental Press, 1993.
7. Jenkyns R. But is it true? *New York Review of Books*, 19-12-1996:15-8.



Figuur 3. Philoctetes.

sieke Griekenland via de slavernij tot het hedendaagse toerisme op de Caraïben. Gangreen als reisgids voor de geschiedenis.

cover III

3 x bijsluiter

cover IV

adv Astellas Protopic fc