

&

# Dermatologie & Venereologie

23 juni 2006

**311<sup>de</sup> Wetenschappelijke en  
Huishoudelijke Vergadering**

**La Bonbonnière  
Maastricht**

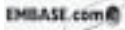
**Stichting Nederlandstalige Nascholing voor  
Dermatologie en Venereologie**



cover II

adv Roche Possay Cicaplast 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

**REDACTIE**

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

**REDACTIE RUBRIEKEN EN NASCHOLING**

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

**REDACTIEADRES**

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

**INZENDING VAN KOPIJ**

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



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

Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is een uitgave van Elsevier Gezondheidszorg, onderdeel van Reed Business Information bv.

Postbus 1110, 3600 BC MAARSSSEN

Uitgever: M. van Mierle

Coördinatie: R. Zanderink, telefoon 0346-577289, telefax 0346-577925, e-mail: Rene.Zanderink@reedbusiness.nl

**ABONNEMENTEN**

Aanmelding, opzegging en adreswijziging van abonnementen: Reed Business Information bv, Klantenservice, Postbus 4, 7000 BA Doetinchem, tel. 0314-358358, e-mail: klantenservice@reedbusiness.nl. € 138,- per jaar voor specialisten. € 67,50 per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 170,- per jaar voor instellingen. Losse nummers € 13,25. Prijzen incl. BTW.

**ADVERTENTIE-EXPLOITATIE**

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

**COPYRIGHT**

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

**AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID**

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

**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 bv zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponceerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

**WET BESCHERMING PERSOONSgegevens**

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

ISSN 0925-8604



**INHOUD**

**186 VOORWOORD**

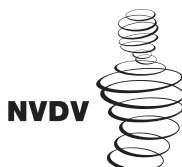
**187 PROGRAMMA**

**ARTIKELEN**

- 188 Neutrofiele dermatose van de handruggen**  
*C.A.C.B. Thissen, E.J.H. Collaris, J. Frank, F.J.M.A. van Neer*
- 190 'T-cell large granular lymphocyte' leukemie zich presenterend als unilaterale tumor op de wang**  
*J.G.E. Smeets, E.A. de Zwart, M. Van Gelder, M.A.M. Van Steensel*
- 192 Dentogene fistels: een klinische uitdaging**  
*K. Mosterd, F. van Neer, P. Poblete-Gutiérrez*
- 194 Bleomycine-geïnduceerde 'flagellate' dermatitis**  
*A.M. van Tuyl van Serooskerken, J.D.D. Vuerstaek, A.H.M. Vermeulen, F. van Neer, P. Poblete-Gutiérrez*
- 196 ZonMW Foam-studie: 'stripping' versus duplex-geleide foamsclerose als behandeling voor een primair insufficiënte vena saphena magna**  
*R.P.M. Ceulen, N. Shadid, A. Sommer*
- 198 Scrotale extramammaire morbus Paget**  
*E.J.H. Collaris, A. Sommer, M.R.T.M. Thissen, J.A. Frank, A.H.M. Vermeulen, D.A.E. Heylen*
- 202 Merkelcelcarcinoom**  
*D.I.M. Kuijpers, R.J.H.M. Kloos, M.R.T.M. Thissen*
- 205 Palmoplantaire keratodermie areata et striata**  
*M. Kucháreková, M. van Geel, B. Stoutenbeek, R.J. Damstra, P.M. Steijlen, M.A.M. van Steensel*
- 208 Hutchinson-Gilford progeria**  
*V.L.R.M. Verstraeten, P.M. Steijlen, A. van den Wijngaard, R.C.M. Hennekam, C.L.M. Marcelis, M.A.M. van Steensel*
- 212 Oculo-dento-digitale dysplasie met huidafwijkingen door een deletie in het GJA1-gen**  
*R.G.L. Nellen, M. van Geel, M.A.M. van Steensel*
- 216 Twee broers met bultjes in het gelaat**  
*S. Badeloe, V.L.R.M. Verstraeten, M.A.M. van Steensel*

**VERENIGINGSNIEUWS**

- 220 Oratie: Het dynamische huidnetwerk**  
*E. Prens*



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

## VOORWOORD

De dermatologie heeft zich in de afgelopen decennia ontwikkeld van een zuiver beschouwend klinisch vak naar een breed medisch specialisme waarin ook operatief ingrijpen een belangrijke plaats inneemt. Het wetenschappelijk onderzoek heeft een parallelle groei gekend, waarin moleculaire genetica en celbiologie de morfologie toenemend aanvullen. Waar Siemens pionierde met links-rechts vergelijkend onderzoek, kan de moderne dermatoloog beschikken over een snel groeiend arsenaal van op individuele moleculen gerichte 'biologicals'.

In Maastricht doet de gemiddelde arts bijvoorbeeld 's ochtends een algemene poli, in de middag een verrichtingspreekuur en eventueel tegen de avond moleculaire analyse met PCR en 'sequencing' van erfelijke huidziekten. Optimale geneeskunde is immers alleen mogelijk met een diepgaand begrip van de pathofysiologie. Zo beoefenen wij de dermatologie in de volle breedte, met bijzondere aandacht voor de operationele en de moleculaire kanten.

Wetenschap in de geneeskunde wordt bedreven bij de gratie van een goed lopend klinisch bedrijf. Aansluitend op de missie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht, vernieuwend te zijn in zorg en leren, proberen wij voorop te lopen in innovaties in kliniek en laboratorium, waarbij wij onze eigen werkplek niet uit het oog verliezen. Daarom werken wij zonder wachtlijsten, waarbij ook de sfeer voor medewerkers en patiënten aandacht krijgt in de vorm van een klantgerichtheidproject. Om het teamgevoel nog beter te maken werken wij nu ook zonder muren op een flexplek. De openheid en transparantie die wij daarmee uitdragen strekt zich uit tot voorbij de afdeling, waardoor wij profiteren van goede samenwerking met diverse andere afdelingen in het ziekenhuis. Het internationale karakter van de universiteit wordt weerspiegeld in de samenstelling van onze staf en assistenten, maar ook in onze samenwerkingsverbanden met verschillende instituten in het buitenland.

Onze toekomst ligt bij onze studenten. Daarom hebben wij ervoor gekozen om het aantal co-assistenten uit te breiden van vier naar dertig. Het strakke navigatieplan met goed georganiseerde patiëntencontacten, laboratoriumstages en innovaties als computergestuurd onderwijs dragen alle ertoe bij dat de 'high potentials' kiezen voor de dermatologie.

Wij willen graag ons veelkleurig palet aan u voorleggen met enige presentaties en wij proberen er een feestelijke dag voor u van te maken.

Namens de staf en de assistenten in opleiding,

Prof.dr. P.M. Steijlen  
Juni 2006



Zittend van links naar rechts:

1. Drs. R.G.I. Nellen, aios
2. Drs. P. Poblete Gutiérrez, dermatoloog
3. Dr. M. Kucháreková, aios
4. Prof. Dr. P.M. Steijlen, dermatoloog
5. Drs. C.A.C.B. Thissen, aios
6. Drs. E.J.H. Collaris, aios
7. Drs. N.H. Shadid, aios
8. Drs. C.J.M. Henquet, dermatoloog
9. Drs. E.A. de Zwart, aios

Staan van links naar rechts:

1. Dr. M.R.T.M. Thissen, dermatoloog
2. Drs. K. Mosterd, aios
3. Drs. R.P.M. Ceulen, aios
4. Drs. A.M. van Tuyll van Serooskerken, aios
5. Drs. S. Badeloe, aios (zittend op leuning bank)
6. Drs. V.L.R.M. Verstraeten, aios
7. Dr. N.W.J. Kelleners-Smeets, dermatoloog
8. Drs. D.I.M. Kuijpers, aios (zittend op leuning bank)
9. Dr. M. van Geel, moleculair bioloog
10. Drs. J.U. Ostertag, dermatoloog
11. Dr. M.A.M. van Steensel, dermatoloog
12. Prof. Dr. J.A. Frank, dermatoloog
13. Dr. J.C.J.M. Veraart, dermatoloog
14. Drs. M.V. Heitink, aios

Ontbreken nog op de foto:

Dermatologen: Dr. A. Sommer, Drs. F.J.M.A. van Neer,  
Drs. A.J. van Geest  
Aios: Drs. P.J.F. Quaedyvlieg, Drs. J. van der Velden

**PROGRAMMA**

**31<sup>1</sup>DE WETENSCHAPPELIJKE EN HUISHOUDELIJKE VERGADERING  
NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE  
MAASTRICHT, 23 JUNI 2006**

**LOCATIE:** La Bonbonnière, Achter de Comedie 1, 6211 GZ Maastricht  
www.bonbonniere.nl; info@bonbonniere.nl

09.30 – 10.00 uur	ONTVANGST MET KOFFIE EN MAASTRICHTER VLAAI	
10.00 – 10.05 uur	Welkomstwoord	
10.05 – 11.15 uur	Patiëntenbespreking <b>THEMA ALGEMEEN</b> Neutrofiele dermatose van de handruggen 'T-cell large granular lymphocyte' leukemie presenterend als unilaterale tumor op de wang Cutaneous and retinal cholesterol emboli ( <i>niet beschreven in het NTDV</i> ) Dentogene fistels: een klinische uitdaging Bleomycine-geïnduceerde 'flagellate' dermatitis	C. Thissen E. de Zwart M. Heitink K. Mosterd A. van Tuyll van Serooskerken
	<b>THEMA FLEBOLOGIE</b> ZonMW Foam-studie: 'stripping' versus duplex-geleide foamsclerose als behandeling voor een primair insufficiënte vena saphena magna Varicositas en lymfoedeem ( <i>niet beschreven in het NTDV</i> )	R. Ceulen N. Shadid
11.15 – 11.45 uur	KOFFIE	
11.45 – 13.00 uur	Patiëntenbespreking <b>THEMA ONCOLOGIE</b> Histopathologische kenmerken van gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom ( <i>niet beschreven in het NTDV</i> ) Scrotale extramammaire morbus Paget Merkelcelcarcinoom	P. Quaedvlieg E. Collaris D. Kuijpers
	<b>THEMA GENODERMATOLOGIE</b> Keratosis palmoplantaris areata et striata Hutchinson-Gilford progeria Oculo-dento-digitale dysplasie met huidafwijkingen door een deletie in het GJA1-gen Twee broers met bultjes in het gelaat	M. Kucháreková V. Verstraeten R. Nellen S. Badeloe
13.00 – 14.00 uur	LUNCH	
14.00 – 15.30 uur	Huishoudelijke Vergadering NVDV	
15.30 uur	AFSLUITENDE BORREL	

**SPONSORS JAARVERGADERING**

3 M Pharma	La Roche-Posay	Sigma Tau BV
Abbott BV	Leo Pharma BV	Valeant Pharmaceuticals
Astellas BV	Medi Nederland BV	Varitex NV
Coloplast BV	Medireva	Varodem BV
Galderma	Novartis Pharma BV	Wyeth Pharmaceuticals BV
GlaxoSmithKline BV	Pie Medical Benelux	
Johnson & Johnson Medical BV	Roche Nederland BV	

# Neutrofiele dermatose van de handruggen

C.A.C.B. Thissen, E.J.H.Collaris, J. Frank,  
F.J.M.A. van Neer

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Wij zagen een 64-jarige man met pijnlijke huidrupties op de handruggen, die aanvankelijk eenzijdig voorkwamen en ontstonden kortdurend na een trauma aan prikkelraad. Er waren geen systemische ziekteverschijnselen als algehele malaise of koorts. Zijn voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden.

### Dermatologisch onderzoek

Op beide handruggen erythemateuze en livide gekleurde noduli, plaques en bullae met ulceratie en purulentie (figuur 1 en 2). Elders op de huid en slijmvliezen waren geen huidafwijkingen aanwezig.

### Aanvullend onderzoek

Algemeen laboratoriumonderzoek: niet afwijkend. (Herhaalde) bacteriële, mycobacteriële en schimmelskweken: geen groei.

Onderzoek op herpes simplex, pokken- en parapokvirusen middels kweek, PCR en/of elektronenmicroscopie: negatief.

Histologisch onderzoek: dermaal een dicht neutrofiel infiltraat met vasculaire fibrinoïde necrose zonder tekenen van een ware vasculitis of infectie (figuur 3).

### Diagnose

Neutrofiele dermatose van de handruggen.



Figuur 1. Huidafwijkingen bij patiënt.

## Samenvatting

Neutrofiele dermatose van de handruggen wordt voornamelijk gezien als een subentiteit in het spectrum van de neutrofiele dermatosen. Het typische klinisch beeld bestaat uit pijnlijke ulcererende erythemateuze noduli, plaques en bullae, symmetrisch gelokaliseerd op de handruggen. Histologisch bestaat er een dicht neutrofiel infiltraat met of zonder vasculaire fibrinoïde necrose of een ware vasculitis. De eruptie reageert goed op orale corticosteroiden en dapsone.

## Summary

Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands represents a distinctive presentation in the spectrum of neutrophilic dermatoses. The typical clinical picture is that of painful erythematous nodules, plaques, and bullae with ulceration symmetrically located on the dorsal aspects of the hands. Histologically, the condition reveals a dense neutrophilic infiltrate with or without vascular fibrinoid necrosis or true vasculitis. The eruption responds well to oral corticosteroids and dapsone.

## neutrofiele dermatose van de handruggen - pustuleuze vasculitis - differentiële diagnose

## neutrophilic dermatosis of the dorsal hands - pustular vasculitis - differential diagnosis

## THERAPIE EN BELOOP

Aanvankelijk stond bacteriële infectie hoog in onze waarschijnlijkheidsdiagnose. Daarom werd zij behandeld met diverse orale antibiotica, die echter niet het gewenste effect hadden. Eveneens werd gedacht aan virale infecties, zoals orf en herpes simplex. Aanvullend onderzoek werd hierop ingezet.

Het klinisch beeld ging gepaard met remissies en exacerbaties. Op het moment van stellen van de diagnose was een spontane remissie opgetreden, waardoor therapie niet meer nodig was.

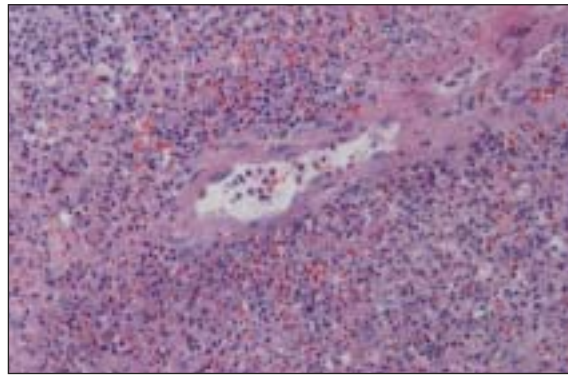
## BESPREKING

In 1995 werd door Strutton et al. 'pustuleuze vasculitis van de handruggen' beschreven, een huidbeeld dat overeenkomsten had met m. Sweet maar beperkt bleef tot de handruggen en waarbij histologisch tevens een leukocytoclastische vasculitis werd gezien.<sup>1</sup>





Figuur 2. Huidafwijkingen bij patiënt.



Figuur 3. Dermaal neutrofiel infiltraat met vasculaire fibrinoïde necrose.

Later werden diverse casuïstieken beschreven zonder histologische tekenen van leukocytoclastische vasculitis. De term neutrofiële dermatose van de handruggen werd daarom geïntroduceerd.<sup>2</sup>

Patiënten presenteren zich met pijnlijke erythematuze tot livide gekleurde papels en plaques, die vaak confluëren tot weke blaren of oppervlakkige necrotische ulceraties. Hoewel het beeld zich typisch manifesteert op de handruggen, is laterale en palmaire betrokkenheid beschreven.

Zoals bij onze patiënt kunnen de huidafwijkingen worden voorafgegaan door gering trauma. In tegenstelling tot Sweet-syndroom ontbreken meestal systemische symptomen als koorts, malaise en neutrofilie in het perifere bloed.

Weenig et al. hebben recentelijk de literatuur betreffende het onderwerp gereviseerd en vonden een gemiddelde leeftijd op het tijdstip van diagnose van 61 jaar met een lichte voorkeur voor het vrouwelijk geslacht.<sup>3</sup>

Hoewel de meeste auteurs de aandoening beschouwen als een variant van het Sweet-syndroom, zien anderen het liever als een subtype van erythema elevatum diutinum.

Differentieel-diagnostisch moet het beeld onderscheiden worden van orf, herpes simplex, vasculitis, pyoderma gangrenosum, pustuleuze geneesmiddelenreactie, coagulopathieën, zoals het antifosfolipidensyndroom, en primaire of secundaire huidmaligniteiten.<sup>3</sup> Deze aandoeningen moeten worden uitgesloten om onnodige lokale, systemische en invasieve therapie te voorkomen.

Histologisch wordt de aandoening gekarakteriseerd door een dicht dermaal infiltraat van neutrofiële granulocyten met of zonder fibrinoïde vasculaire necrose of een ware leukocytoclastische vasculitis. De aan- of afwezigheid van de laatste twee bevindingen hangt waarschijnlijk af van de fase van de evolutie van de huidlaesies. Er zijn verschillende aandoeningen gerapporteerd die geassocieerd zouden zijn met het beeld, waaronder myelodysplasie/preleukemie, inflammatoire darmziekten, seropositieve artritis en verschillende carcinomen.<sup>3</sup>

Neutrofiële dermatose van de handruggen reageert goed op therapieën die gebruikelijk zijn voor de behandeling van Sweet-syndroom. Behandeling van de acute fase met orale corticosteroiden en dapsone als onderhoudsbehandeling zijn succesvol gebleken. Indien er een contra-indicatie voor deze middelen bestaat, bijvoorbeeld bij patiënten met een maligniteit of myelodysplasie, kunnen colchicine, sulfapyridine, lokale corticosteroiden of tacrolimus gebruikt worden.<sup>3</sup> Het is van belang te beseffen dat het ziektebeeld kan recidiveren.

#### LITERATUUR

1. Strutton G, Weedon D, Robertson I. Pustular vasculitis of the hands. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:192-8.
2. Galaria NA, Junkins-Hopkins JM, Kligman D, et al. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands: pustular vasculitis revisited. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:870-4.
3. Weenig RH, Bruce AJ, McEvoy MT, et al. Neutrophilic dermatosis of the hands: four new cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004;43:95-102.

# 'T-cell large granular lymphocyte' leukemie zich presenterend als unilaterale tumor op de wang

J.G.E. Smeets, E.A. de Zwart, M. Van Gelder\*,  
M.A.M. Van Steensel

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese en voorgeschiedenis

Een 39-jarige man werd verwezen i.v.m. erosies van het mondslijmvlies. Deze laesies waren enkele weken voor het polikliniekbezoek ontstaan en waren reeds gebiopteerd door de kno-arts (onder de differentiële diagnose: candidiasis, blaarziekte). Bij navraag bleek dat de patiënt zich al een tijd lang niet goed voelde. Hij was 15 kg afgevallen in 3 weken en had de laatste paar maanden recidiverende luchtweginfecties gehad. Daarbij had hij last van nachtelijk zweten. Sinds 2 maanden was er ook sprake van een langzaam groeiende huidafwijking op de wang.

### Dermatologisch onderzoek

Op de rechterwang was een vaste roodpaarse geïndureerde nodus met een diameter van ongeveer 3 cm zichtbaar (figuur 1).

### Lichamelijk onderzoek

Splenomegalie, verder geen afwijkingen.

### Histopathologisch onderzoek

Biopt uit de mondholte: aspecifiek ontstekingsinfiltraat met oppervlakkige erosies en granulatiweefsel. Huidbiopt uit de nodus: interadnexaal infiltraat van atypische lymfoïde cellen (figuur 2). Immunohistochemisch onderzoek atypische cellen in de nodus: CD3, CD5 en CD56 negatief, omgevende infiltraat CD3 en CD5 positief.

### Laboratoriumonderzoek

BSE 40 mm, leukocyten  $5,8 \times 10^9/l$ , differentiatie: lymfocyten 73%, monocytën 25%, neutrofielen 0% en trombocyten  $170 \times 10^9/l$ . Handmatige differentiële leukocytentelling: meerdere 'large granular lymfocyten'. ANF negatief, totaal eiwit 75,7 g/l, globuline 20,36 g/l. Immunohistochemisch onderzoek van het bloed op een aantal T-cell markers toonde: CD1+, CD2+, CD7+,

## Samenvatting

Beschrijving van een casus van een 39-jarige man met 'T-cell large granular lymphocyte' leukemie met als presenterend symptoom een unilaterale tumor op de wang.

## Summary

We present a case of a 39-year-old man with a unilateral cheek tumor as the presenting symptom of T-cell large granular lymphocyte leukemia.

## leukemie - 'T-cell large granular cell'

## leukemia - T-cell large granular cell

CD16+, CD5-, CD4-, CD8-, CD3-, cytoplasmic Tdt-, CD56-, CD34- immunofenotype. PCR op Epstein-Barr virus (EBV): negatief.

### Beeldvormend onderzoek

CT-scan van schedel, buik en thorax: een tumor bij de rechter m. masseter, splenomegalie, geen vergrote lymfeklieren.

### Diagnose

'T-cell Large Granular Lymphocyte' leukemie (T-LGL leukemie).

## THERAPIE EN BELOOP

Aanvankelijk werd de patiënt, na overleg met de hematoloog, behandeld met methotrexaat in doseringen tot 20 mg/week. Na 3 maanden methotrexaat was er nog geen hematologische verbetering. Daarom werd cyclosporine gestart, waarop patiënt binnen enkele weken goed reageerde. De neutrofielen namen toe tot  $1,7 \times 10^9/l$  en de klachten van de mond verdwenen volledig. Er ontwikkelden zich geen nieuwe huidlaesies. Tot op heden is patiënt klachtenvrij.

## BESPREKING

Wij beschrijven een 39-jarige man met een groeiende huidafwijking, die bleek te berusten op een T-LGL-leukemie. Deze ziekte komt vooral voor bij ouderen,

\* Afdeling Interne Geneeskunde, Werkgroep Haematologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Correspondentie-adres: Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht.





Figuur 1a. Nodus op de wang.

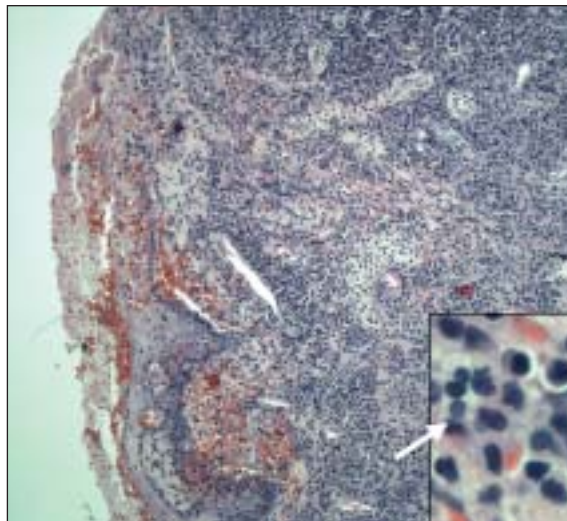


Figuur 1b. Nodus op de wang.

met een mediane leeftijd ten tijde van het stellen van de diagnose van 60 jaar. Mannen en vrouwen zijn even vaak aangedaan. De gemiddelde overlevingsduur na het stellen van de diagnose is 10 jaar. Patiënten presenteren zich met recidiverende infecties of vermoeidheid door immuungemedieerde neutropenie en anemie; trombocytopenie is zeldzaam. Antinucleaire antistoffen en hypo- of hypergammaglobulinemie kunnen aanwezig zijn, evenals een lymfocytose. Andere symptomen, zoals vermoeidheid en B-symptomen (gewichtverlies, koorts, nachtzweeten) zijn zeer zeldzaam. Bij onderzoek wordt vaak een splenomegalie gevonden.<sup>1</sup> De criteria om de diagnose T-LGL-leukemie te stellen zijn: de aanwezigheid van cytopenie van één of meerdere cellijnen met het bewijs van een clonale T-cel populatie door PCR of Southern blotanalyse en uiteraard de aanwezigheid van LGL-cellen.

De etiologie van T-LGL-leukemie is nog niet bekend. Het fenotype van de maligne cellen van het auto-immuun lymfoproliferatief syndroom, veroorzaakt door mutaties in o.a. Fas en Fas-ligand gen, lijkt op dat van T-LGL-leukemie.<sup>2</sup> In T-LGL-cellen kunnen grote hoeveelheden Fas en Fas-ligand tot expressie komen en de cellen zijn resistent tegen Fas/FasL-geïnduceerde apoptose. Mogelijk wordt de cytopenie veroorzaakt door de expressie van Fas door de LGL's. EBV is bij sommige patiënten gevonden in de LGL-cellen, hetgeen op een virale oorzaak zou kunnen wijzen.<sup>3</sup> Daarnaast werd gesuggereerd dat CD8<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> LGL leukemien directe cytotoxische activiteit van de maligne cellen bezitten door expressie van het inhibitorische Killer Immunoglobulin-like Receptor (KIR), waar de patiënt geen ligand voor heeft.<sup>4</sup> Wij konden de LGL-cellen van de patiënt niet onderzoeken op afwezigheid van KIR-ligand, omdat bij het laatste bloedonderzoek geen LGL-cellen meer aanwezig waren.

Niet alle vormen van T-LGL-leukemie hebben een maligne verloop. Benigne proliferaties worden gezien bij patiënten met splenectomie, HIV-infectie, na allogene stamceltransplantatie en na orgaantransplantatie. De meeste patiënten blijven lang asymptomatisch. Zeldzame spontane remissies zijn gerapporteerd. Wanneer behandeling van de leukemie geïndiceerd is, zijn medicamenten die de functie van de maligne T-cellen onderdrukken aangewezen. Immunosuppressiva (methotrexaat, cyclo-



Figuur 2. Polymorf infiltraat tussen de adnexen van a-typische lymfoïde cellen.

fosfamide en cyclosporine) zijn succesvol in patiënten met neutropenie en anemie. Combinaties van immunosuppressiva met prednison zijn beschreven.<sup>5</sup> In een recente studie van 25 patiënten met T-LGL-leukemie en cytopenie hadden 13 patiënten een low-dose onderhoudsbehandeling met cyclosporine in een dosering van 10 mg/kg/dag nodig om klachtenvrij te blijven.<sup>6</sup>

#### LITERATUUR

1. Dhodapkar MV, Li CY, Lust JA, et al. Clinical spectrum of clonal proliferations of T-large granular lymphocytes: a T-cell clonopathy of undetermined significance? *Blood* 1994;84:1620-7.
2. Drappa J, Vaishnav AK, Sullivan KW, et al. Fas gene mutations in the Canale-Smith syndrome, an inherited lymphoproliferative disorder associated with autoimmunity. *N Engl J Med* 1996;335:1643-9.
3. Lessin SR, Vowels BR, Rook AH. Retroviruses and cutaneous T-cell lymphoma. *Dermat Clin* 1994;4:211-22.
4. Nanan R, Strobel P, Haas JP, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with severe humoral immunodeficiency and monoclonal gammopathy. *Ann Hematol* 2002;100:1449-53.
5. Rose MG, Berliner N. T-cell large granular lymphocyte leukemia and related disorders. *Oncologist* 2004; 9:247-58.
6. Kawai T, et al. Interferon-alpha induction through Toll-like receptors involves a direct interaction of IRF7 with MyD88 and TRAF6. *Nat Immunol* 2004;5:1061-8.

# Dentogene fistels: een klinische uitdaging

K. Mosterd, F. van Neer, P. Poblete-Gutiérrez

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 32-jarige man presenteerde zich met een sinds 2 jaar recidiverende pijnlijke purulente erythemateuze nodus onder de kin. De patiënt werd aanvankelijk door de huisarts naar de afdeling oncologie verwezen in verband met palpabele lymfklieren in de hals. Nadat maligniteit en Epstein-Barr-virusinfectie waren uitgesloten, werd hij doorverwezen naar de Polikliniek KNO onder de diagnose 'zwelling glandula submandibularis'.

De behandelende kno-arts stelde vast dat er geen sprake was van zwelling van de glandula submandibularis en onder verdenking van speekselklierstenen werden overzichtsröntgenopnames gemaakt van de mondbodem. De beelden vertoonden geen bijzonderheden. Bloedonderzoek naar diverse verwekkers van lymfadenitis bleef negatief evenals een tweemaal verrichte TBC-test, verricht naar aanleiding van een recent bezoek aan China. De patiënt werd uiteindelijk doorverwezen naar onze polikliniek met het verzoek om de laesie te exciseren.

### Dermatologisch onderzoek

Links submentaal-submandibulair was er sprake van een nodus, die bij palpatie vast elastisch aanvoelde en vast aan de onderlaag zat.

## BELOOP

Onder de diagnose atheroomcyste werd de laesie poliklinisch geëxcideerd. Tijdens de ingreep bleek er sprake van strengvormige fibrosering die in de richting van de kaakhoek doorliep. De streng werd ver in de diepte doorgenomen, waarna het defect primair gesloten werd met subcutane en transcutane knoophechtingen. Histopathologisch onderzoek toonde een kleine ulceratie en een gemengd ontstekingsinfiltraat van lymfocyten, plasmacellen en vele neutrofiële granulocyten. Een cyste of fistelgang werd niet gezien.

Bij verwijderen van de hechtingen na een week was de patiënt tevreden over het resultaat en vrij van klachten. Ruim een maand later meldde hij zich echter opnieuw op de polikliniek met vergelijkbare klachten van uitvloed uit het litteken (figuur 1 en 2).

Naar aanleiding van het peroperatieve beeld, rees het vermoeden van een dentale fistel. Bij nauwkeurige

### Samenvatting

Een dentale fistel is een veel voorkomende aandoening die vaak niet herkend wordt, wat leidt tot veel overbodige diagnostiek. De fistel ontstaat meestal uit een periapicaal abces en presenteert zich als een chronisch purulente zwelling in de nek- en kaakregio. We beschrijven een casus van een 33-jarige man bij wie een dentale fistel pas na 2 jaar gediagnosticeerd werd.

### Summary

A cutaneous draining sinus tract is a frequently occurring disorder, which is often misdiagnosed. This sometimes leads to redundant diagnostics and wrong therapy. The sinus usually originates from a periapical abscess and presents itself as a chronic submental purulent node. Here we present a case of a 33-year-old man that was only correctly diagnosed after a couple of years.

### dentogene fistel - dentale fistel - fistula dentis

### cutaneous dental sinus tract - cutaneous draining sinus tract - extra oral sinus

navraag bleek er een episode van hevige kiespijn te zijn geweest vóór de klachten waren begonnen. Verder bleek de peroperatief waargenomen fibrose bij palpatie als een onder de huid lopende, strengvormige structuur tot aan de kaakhoek palpabel.

Vanwege het vermoeden op de aanwezigheid van een dentale fistel werd een fistulogram verricht, waarbij er via de cutane nodus röntgencontrastmiddel kon worden opgespoten tot aan de meest distale kies mandibulair. Op een orthopantomogram (figuur 3) werd een opheldering aangetoond onder de wortel van de meest distale kies links.



Figuur 1. Het klinisch beeld enkele weken na operatie.



Figuur 2. Detail van figuur 1.

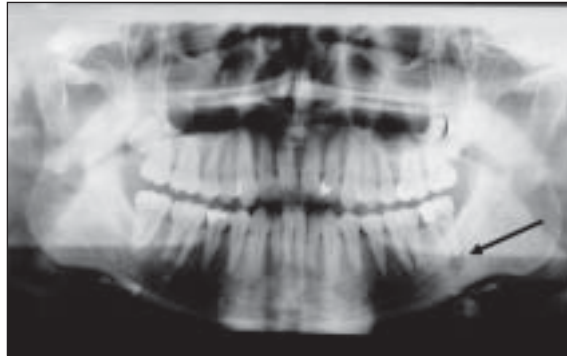
De diagnose ‘absces van de achterste kies met cutane fisteling’ werd gesteld. Wij verwezen de patiënt door naar de kaakchirurg, waarna wortelkanaalbehandeling van kies 37 werd verricht.

## DISCUSSIE

Het ontstaan van een dentale fistel wordt voorafgegaan door het optreden van een ontstekingsproces aan een tand. De meest voorkomende oorzaak is een infectie ten gevolge van cariës, hetgeen leidt tot degeneratie van de pulpa en doorbraak door het periodontale membraan. Ondanks het uitblijven van klachten kan zich een absces vormen in het merg van de kaak, waarbij de ontsteking zich perifeer kan verspreiden tot de cortex van het kaakbot verwoest is en er een subperiostaal absces gevormd is. Wanneer dit absces langer bestaat, zal het draineren volgens de weg met de minste weerstand. Er kan zowel intraorale als cutane drainage plaatsvinden, waarbij de plaats van drainage vooral afhangt van de relatie tot de spieraanhechtingen van de m. mylohyoidius en de mm. buccinatores bij de posteriore tanden en de mimische musculatuur bij de anteriore tanden.<sup>1</sup>

Bij het vermoeden van een dentogene oorzaak is een uitvoerige tandheelkundige anamnese belangrijk maar onvoldoende sensitief, aangezien 50% van de infecties asymptomatisch verloopt.<sup>2</sup>

Van groot belang is de status localis, waarbij er gelet dient te worden op ‘dimpling’ ten gevolge van fixatie van de fistel aan het onderliggende weefsel. Verder dient er gepalpeerd te worden naar een strengvormige structuur in de omliggende huid.<sup>3</sup> Bij intraorale inspectie zal



Figuur 3. Orthopantomogram met een opheldering aan de basis van de meest distale kies links mandibulair, zeer verdacht voor een periapicaal absces.

de staat van het gebit een aanwijzing geven en natuurlijk behoort palpatie van lymfeklieren niet achterwege te blijven. Soms is het mogelijk vocht uit het kanaal te drukken, waarna dit verder onderzocht dient te worden op infectieuze verwekkers.

Het belangrijkste aanvullende diagnosticum is röntgenologisch onderzoek d.m.v. intraorale opnamen.<sup>3</sup> Bij verdenking van een fistel kan een sonde in het kanaal worden opgevoerd, waarbij dit onder doorlichting al dan niet met behulp van contrastvloeistof kan worden gevisualiseerd.

Differentieeldiagnostisch dient er gedacht te worden aan een furunkel, folliculitis, neoplasie (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom), infectieuze oorzaken (osteomyelitis, actinomycosis, tuberculosis en gummata bij tertiaire syfilis), aanlegstoornissen (ductus thyroglossus cyste, kieuwboogcyste), speekselklierfistels, lymfadenitis suppurativa en orocutane fisteling.<sup>3</sup>

Wortelkanaalbehandeling is de meest optimale behandeling. Wanneer de aandoening laat behandeld wordt, zal er uitgebreide onherstelbare destructie van de tand optreden en is extractie de enige mogelijke behandeling. Langdurig onbehandelde fistels geven een cosmetisch minder fraai resultaat.

## LITERATUUR

1. Cioffi GA, Terezhalmay GT, Parlette HL. Cutaneous draining sinus tract: an odontogenic etiology. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:94-100.
2. Kotecha M, Browne MK. Mandibular sinuses of dental origin. *Practitioner* 1981;225:910-5.
3. Mittal, Gupta. Management of extraoral sinus cases: a clinical dilemma. *J Endodontics* 2004;30:541-7.

# Bleomycine-geïnduceerde 'flagellate' dermatitis

A.M. van Tuyl van Serooskerken, J.D.D. Vuerstaek<sup>1</sup>,  
A.H.M. Vermeulen<sup>2</sup>, F. van Neer, P. Poblete-Gutiérrez

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 62-jarige man, bekend met een gemengdcellig kiemceltestiscarcinoom met lymfadenopathie en longmetastasen presenteerde zich op onze polikliniek met klachtenvrije huidafwijkingen op de romp en extremiteiten. Deze laesies waren 1 week na aanvang van een tweede intraveneuze kuur met bleomycine, etoposide en cisplatine (BEP-kuur) ontstaan. Op dat moment was er sprake van een cumulatieve dosis van 120 mg bleomycine.

De verdere voorgeschiedenis vermeldde nachtelijke apneu, een longembolie en psychische klachten. De overige medicatie bestond uit venlafaxine 250 mg eenmaaldaags en salmeterol/fluticason zonodig. Patiënt vermeldde geen aan de huidafwijkingen voorafgaande traumata, noch had hij gekrabd. De dermatologische voorgeschiedenis was blanco.

### Dermatologisch onderzoek

Op de romp, flanken en proximaal op de extremiteiten was er sprake van geïnduceerde, lineaire, erythemateuze, papuleuze en urticariële ogende plaques (figuur 1). Elders op de huid, de nagels en de mucosa werden geen afwijkingen gevonden. Dermografisme was negatief.

### Histopathologisch onderzoek

Histopathologisch onderzoek toonde een beeld van een oppervlakkige erosie met eosinofielen in de omgeving en spongiose. Zowel in de papillaire als oppervlakkige reticulaire dermis werden, deels perivascular gelege lymfocytair ontstekingsinfiltraten gezien met daarbij talrijke eosinofielen. In de diepere dermis en subcutis werden geen bijzonderheden waargenomen (figuur 2).

### Diagnose

Bleomycine geïnduceerde 'flagellate' dermatitis.

## THERAPIE EN BELOOP

De behandeling met bleomycine werd na overleg met de behandelende internist gediscontinueerd en voortgezet in de vorm van kuren bestaande uit etoposide en

### Samenvatting

Beschreven wordt een 62-jarige man met een testis carcinoom waarvoor hij behandeld werd met bleomycine. Hierop ontwikkelde patiënt lineaire, niet jeukende, erythemateuze en urticariële laesies op romp en extremiteiten. Deze huidafwijkingen staan bekend als een 'flagellate' dermatitis en zijn specifiek voor bleomycine.

### Summary

This case report describes a 62-year-old man with testicular cancer treated with bleomycin. The patient developed markedly linear, non-pruritic, erythematous and urticarial skin lesions on the trunk and his upper and lower extremities. This 'flagellate' dermatitis is specific for bleomycin and shall be further discussed in this article.

**bleomycine - cutane bijwerkingen - 'flagellate' dermatitis**

**bleomycin - cutaneous side effects - flagellate dermatitis**

cisplatine als adequaat alternatief. Binnen enkele weken veranderden de laesies in gehyperpigmenteerde lineaire maculae (figuur 3), die na enkele maanden zonder restlaesies verdwenen.

## BESPREKING

Bleomycine is een oncolytisch antibioticum, geïsoleerd uit *Streptomyces verticillus*.<sup>1</sup> In lage concentraties inhibeert het de mitose, in hogere concentraties splitst het DNA en remt het de DNA-synthese.<sup>1</sup> Indicaties voor het gebruik van dit in 1960 ontwikkelde antibioticum zijn, voornamelijk in combinatie met andere cytostatica, plaveiselcelcarcinomen, maligne lymfomen en testiscarcinomen.<sup>1</sup>

De in de literatuur beschreven bijwerkingen van bleomycine zijn voornamelijk pulmonaal en in de huid gesitueerd, met als verklaring de gedeeltelijke inactivatie van bleomycine door het enzym hydrolase dat in alle organen aanwezig is, behalve in de huid en longen.<sup>1,2</sup> Als bijwerking kan een breed scala aan cutane afwijkingen genoemd worden waaronder alopecia, necrose, ulceraties, nagelafwijkingen, pijnlijke acrale nodi, dermale sclerose en hyperpigmentaties.<sup>1</sup>

De hyperpigmentatie kan diffuus zijn, maar ook lineair verlopen, zoals bij onze patiënt. Deze lineaire vorm of zogeheten 'flagellate' dermatitis kan de novo ontstaan,

<sup>1</sup> DermaClinic, Collegelaan 10, B-3600 Genk, België

<sup>2</sup> Afdeling Pathologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht





Figuur 1. Huidafwijkingen zoals bij eerste polibezoek.

of na erythemateuze, papuleuze, pustuleuze of urticariële laesies.<sup>1,3</sup>

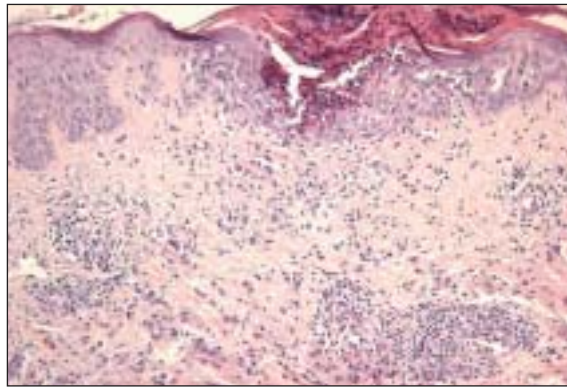
'Flagellate' dermatitis is een voor bleomycine specifieke dermatose en gaat vaak gepaard met jeuk.<sup>1</sup> Voorkeurslokalisaties zijn romp en proximale ledematen.<sup>2</sup> Het unieke patroon ontstaat 1 dag tot 9 weken na toediening van de medicatie bij doorgaans een cumulatieve dosis van 90 tot 285 mg, al zijn deze huidafwijkingen ook bij lagere cumulatieve doses (15 mg parenteraal, 30 mg intrapleuraal) beschreven.<sup>1,2,3</sup>

Uit de literatuur blijkt dat in de acute fase histopathologisch o.a. aspecifieke spongiose, acantholyse en superficiële perivasculaire inflammatoire infiltraten gezien kunnen worden, als ook overeenkomsten met een beeld passend bij een 'fixed drug eruption'. Er is geen eenduidigheid over de histopathologie en de diagnose kan histologisch derhalve niet worden bevestigd.<sup>2,3,4</sup> In latere stadia worden enkel nog postinflammatoire kenmerken gezien.<sup>2,4</sup>

'Flagellate' dermatitis is beschreven bij 8% tot 20% van de patiënten die systemisch met bleomycine behandeld worden.<sup>3,4,5</sup> De dermatoloog zal dit echter beduidend minder vaak zien, gezien het 'self-limiting' beloop en de vaak duidelijke herkomst van de laesies.

Het exacte mechanisme achter het ontstaan van deze huidafwijkingen is tot dusver niet opgehelderd. Een variëteit aan hypothesen is geopperd, zoals het idee dat de lokale accumulatie van bleomycine op grond van vasodilatatie door krabben leidt tot toxische effecten op keratinocyten en melanocyten.<sup>3,4</sup> Ook hypothesen dat 'flagellate' dermatitis een fixed drug eruption is of dat er sprake is van inflammatoire oncotaxis, een mechanisme waarbij tumorcellen aangetrokken worden door een inflammatoire focus (accumulatie van bleomycine in de huid, mechanisch trauma), zijn genoemd.<sup>1,2,3</sup>

Er is, behoudens het staken van de therapie met bleo-



Figuur 2. Histopathologie.



Figuur 3. Huidafwijkingen enkele weken na staken van bleomycine.

mycine, geen duidelijk aangewezen behandeling voor deze huidafwijkingen, die meestal binnen 6 tot 8 maanden na het staken van bleomycine verdwijnen en bij nieuwe expositie aan bleomycine kunnen recidiveren.<sup>2</sup> Het lijkt ons voornamelijk belangrijk dergelijke huidafwijkingen tijdig te herkennen, zodat de patiënt gerustgesteld kan worden.

#### LITERATUUR

1. Cortina P, Garrido JA, Tomas JF, et al. Flagellate erythema from bleomycin. *Dermatologica* 1990;180:106-9.
2. Mowad CM, Nguyen TV, Elenitsas R, et al. Bleomycin-induced flagellate dermatitis: a clinical and histopathological review. *Br J Dermatol* 1994;131:700-2.
3. Rubeiz NG, Salem Z, Dibbs R, et al. Bleomycin-induced urticarial flagellate drug hypersensitivity reaction. *Int J Dermatol* 1999 feb;38:140-1.
4. Miori L, Vignini M, Rabbiosi G. Flagellate dermatitis after bleomycin: a histological and immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 1990;12:598-602.
5. Nayak N, Friedmann PS, Healy E. Clinicopathological cases. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:105-6.

# ZonMW Foam-studie: ‘stripping’ versus duplex-geleide foamsclerose als behandeling voor een primair insufficiënte vena saphena magna

R.P.M. Ceulen, N. Shadid, A. Sommer

## PROBLEEMSTELLING

In Nederland wordt jaarlijks 274 miljoen euro gespendeerd aan de behandeling van veneuze ziekten. Dit is 6% van de totale uitgaven in de gezondheidszorg.<sup>1</sup> Behandelmogelijkheden zoals echosclerose en chirurgie zijn beide ingeburgerd en worden toegepast afhankelijk van het verwijsbeleid van de huisarts. Literatuurgegevens betreffende vergelijking van effectiviteit van beide behandelingen tonen echter uiteenlopende resultaten. Het vergelijken van de diverse beschreven studies wordt bemoeilijkt door het toepassen van verschillende definities van recidief, verschil in follow-up-tijd en gebrek aan adequate statistische analyse van de onderzoeksresultaten. Er werd in het verleden nooit eerder een kostenanalyse en een patiëntpreferentiestudie verricht. Een patiëntpreferentiestudie meet welke methode van behandeling door een patiënt wordt verkozen. Dit zijn belangrijke redenen waarom er behoefte is een prospectief gerandomiseerde studie. Gezien het maatschappelijk belang en de theoretisch grote besparingen in de gezondheidszorg die kunnen volgen uit deze studie, heeft ZonMW voor doelmatigheidsonderzoek ter ondersteuning van dit project een subsidie van € 400.000 toegekend aan de Vakgroep Dermatologie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht.

## MOTIVATIE VOOR GEKOZEN INTERVENTIE

Sclerocompressietherapie onder echoleiding is een alternatief voor de chirurgische interventie bij de behandeling van stamvarices. De behandeling is mogelijk goedkoper, pijnloos en waarschijnlijk door het minimale invasieve karakter en door de mogelijkheid van poliklinische behandeling ook patiëntvriendelijker. In het geval van een recidief is herbehandeling eenvoudig uit te voeren, omdat de interventie niet bemoeilijkt wordt door verlittekening, wat bij de chirurgische variant wel het geval is. Het recidiefpercentage na echosclerose en daarmee het aantal herbehandelingen, zou hoger kunnen zijn.

## Samenvatting

Varices komen frequent voor en kunnen vervelende klachten veroorzaken. Stamvarices kunnen behandeld worden zowel middels chirurgie als middels duplex-geleide sclerocompressietherapie. Deze twee technieken worden als gelijkwaardig beschouwd en worden voor dezelfde patiëntenpopulatie toegepast. De behandeling wordt vaak door de keuze van verwijzing van de huisarts bepaald. Tot nu toe zijn er nog geen data bekend welke methode het meest kosteneffectief is. De hier gepresenteerde studieopzet heeft als doel om de effecten, de kosten en patiëntenpreferentie tussen de twee behandelingen voor een insufficiënte vena saphena magna met elkaar te vergelijken. De primaire uitkomstmaat is de cumulatieve kans op recidief varicositas binnen 24 maanden na behandeling. Secundaire uitkomstmaten zijn kwaliteit van leven, patiëntenvoorkeur en kosten gemeten middels gestandaardiseerde vragenlijsten.

## Summary

Varicose vein disease is a common health problem, which causes much discomfort to the patients. Nowadays treatment modalities for the saphenous veins include surgery and duplex guided foam sclerotherapy. These are two equally accepted and applied treatments for the same patient population. Choice of treatment often depends on the referral preference of the general practitioner. Until now data are missing which treatment is more cost effective. The current proposal aims at comparing the effects, costs, and patient preferences between duplex guided foam sclerotherapy and surgery in the treatment of greater varicose veins. The primary outcome measure is the cumulative probability of recurrent varicose vein within 24 months after treatment. Secondary outcome measures are quality of life, patient preferences, and costs all measured by standardized questionnaires.

## POTENTIEEL EFFECT OP DE KOSTEN

Verondersteld wordt dat het verschil in recidief tussen de beide behandelingen ten hoogste 10% is, en dat deze patiënten met recidief direct herbehandeld worden. Dan zijn de potentiële effecten op de behandelkosten en

Correspondentie-adres:  
Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht.



productiviteitsverlies als volgt: de kostprijs van echosclerose in het Academisch Ziekenhuis Maastricht bedraagt € 224, de kostprijs van de strip € 1.312. Het verlies aan productiviteit na echosclerose bedraagt 0 en na operatie 7 dagen, gebaseerd op de algemene adviezen 7-10 dagen rust te nemen na een korte strip-operatie. Tachtig procent van de patiënten maakt qua leeftijd deel uit van de beroepsbevolking en daarvan wordt geschat dat 65% betaald werk heeft (CBS Statline, 10 augustus 2004).<sup>2</sup> Het productiviteitsverlies gebaseerd op de gemiddelde frictiekosten van mannen en vrouwen in de leeftijd van 40-44 jaar is dan € 413. Bij een recidiefpercentage na 2 jaar van 30% na operatie en 41% na echosclerose bedragen de gemiddelde kosten voor chirurgie € 2.243 en € 315 voor echosclerose, een verschil van € 1.928 per patiënt. Voor de populatie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht zal dat een jaarlijkse besparing opleveren van € 340.000.

## PLAN VAN AANPAK

In deze gerandomiseerde gecontroleerde 'multicenter'-studie (RCT) worden 460 patiënten met een primaire insufficiënte vena saphena magna geïncludeerd. De helft ondergaat echosclerose en de andere helft een korte strip-operatie. De primaire uitkomstmaat is de cumulatieve kans op recidief 24 maanden na behandeling. De omschrijving van recidief wordt gedefinieerd als het aanwezig zijn van tenminste één van de klinische symptomen karakteristiek voor chronische veneuze insufficiëntie zoals pijn, kramp, zwaar gevoel of huidveranderingen in combinatie met reflux in het behandelde vat >1 seconde geobjectiveerd middels duplex. Het vervaardigen van de duplexscan wordt gedaan door een onafhankelijke vaatlaborant. De secundaire uitkomstmaat wordt gevormd door de 'kwaliteit van leven' (patiëntpreferenties) en de maatschappelijke kosten, alle gemeten met gestandaardiseerde vragenlijsten.

## POWER-ANALYSE

Het recidiefpercentage na echosclerose wordt geschat op 35% en na operatie 25% op basis van de enige gerandomiseerde gecontroleerde studie die in het verleden is gepubliceerd.<sup>3</sup> Met behulp van deze gegevens kunnen wij de benodigde omvang van de onderzoekspopulatie voor een non-inferiority study berekenen. De 'sample-size' berekening is gebaseerd op de formule van Blackwelder et al. waarbij wordt uitgegaan van een eenzijdige type I

fout (veel toegepast in non-inferiority studies) van 5% en een power van 80%.<sup>4,5</sup> Bij een 'failure' percentage van 30% is er een totaal aantal patiënten van 460 nodig om een verschil aan te tonen van 10% tussen de groep die geopereerd wordt en de groep waarbij echosclerose plaatsvindt.

## DATA-ANALYSE

De cumulatieve kans op recidivering na 24 maanden wordt berekend door de Kaplan-Meier 'survival'-analyse toe te passen. Kaplan-Meier 'survival curves' worden bepaald voor beide interventies en de twee groepen worden statistisch vergeleken door een 'log rank test'.

## BESLUIT

De resultaten van deze studie zullen mogelijkere wijs hun bijdrage kunnen leveren aan het standaardiseren van de behandeling van stamvarices. Voor het ontwikkelen van de richtlijn 'behandeling van stamvarices' is het van belang dat de meest kosteneffectieve behandelingsmethode zal worden aanbevolen. Indien echosclerose met schuim de behandeling van eerste keus zal worden zou volledige implementatie als monotherapie kunnen resulteren in een substantiële verlaging van de ziektekosten en de maatschappelijke kosten. Daarnaast zou het dynamische karakter van de behandeling de lengte van de wachtlijsten kunnen verkorten, hetgeen momenteel een serieus probleem vormt binnen de Nederlandse gezondheidszorg. Afgezien van het kostenaspect geeft deze studie ook aandacht aan de voorkeur van de patiënt voor een van beide afzonderlijke behandelingsmodaliteiten.

## LITERATUUR

1. Velden van de J, Bakker DHD, Claessens AAM. Een nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk (basisrapport). Utrecht: NIVEL, 1991.
2. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek; methoden en richtlijnprestaties voor economische evaluatie in de gezondheidszorg. Amstelveen: IMTA/CvZ, 2000.
3. Belaro G, Cesaone MR, Di Renzo A, et al. Foam-sclerotherapy, surgery, sclerotherapy, and combined treatment for varicose veins: a 10-year, prospective, randomized, controlled, trial (VEDICO trial). *Angiology* 2003;54:307-15.
4. Blackwelder WC. Proving the null hypothesis in clinical trials. *Clin Control Trials* 1982;3:345-53.
5. Blackwelder WC, Chang MA. Sample size graphs for proving the null hypothesis. *Clin Control Trials* 1984;5:97-105.

# Scrotale extramammaire morbus Paget

E.J.H. Collaris, A. Sommer, M.R.T.M. Thissen, J.A. Frank, A.H.M. Vermeulen, D.A.E. Heylen

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Op onze polikliniek zagen we een 65-jarige man van Indische origine met sinds 4 maanden een tweetal rode en schilferende plekken op de linkerkant van zijn scrotum waar hij geen klachten van ondervond (figuur 1). De patiënt had een blanco medische voorgeschiedenis met betrekking tot dermatologische aandoeningen, maligniteiten, hematurie, dysurie, rectaal bloedverlies of gewichtsverlies. Hij gebruikte geen medicatie. Voorafgaande behandeling met lokale corticosteroïden klasse III had geen bevredigend resultaat; een uitbreiding van de afwijkingen werd geconstateerd.

### Dermatologisch onderzoek

Op de linkerkant van het scrotum werd een tweetal matig scherpbegrensd erythematosquameuze plaques gezien. De overige huid was zonder afwijkingen. Lymfeklieren waren niet palpabel.

### Histopathologisch onderzoek

In de haematoxylin en eosin (HE)-kleuring werden solitaire en geclusterde ronde tot ovale Paget-cellen met vesiculaire hyperchromatische nucleoli en een toegenomen hoeveelheid cytoplasma waargenomen in de epidermis (figuur 2). Deze atypische epidermale celpopulatie kleurde positief aan met immunohistochemische markers voor cytokeratine 7, carcinoembryonisch antigeen (CEA), epitheliale membraan antigeen (EMA), maar negatief voor S100. Er was geen invasie in de dermis (figuur 3 en 4).

### Diagnose

Op basis van bovengenoemde bevindingen kon de diagnose extramammaire morbus Paget (EMPD) van het scrotum worden gesteld.

## THERAPIE EN VERDER BELEID

Bij lichamelijk en laboratoriumonderzoek werden geen aanwijzingen gevonden voor onderliggende maligniteit of lokale lymfogene metastasen.

## Samenvatting

Een 65-jarige man presenteerde zich op onze polikliniek met sinds 4 maanden bestaande asymptomatische erythematosquameuze plaques op het scrotum. Door middel van histopathologisch onderzoek met immunohistochemische kleuring kon de diagnose extramammaire morbus Paget (EMPD) worden gesteld. EMPD is een zeldzaam neoplasma van de apocriene klieren, dat in ruim 20% van de gevallen gepaard gaat met een onderliggende maligniteit van de tractus urogenitalis of tractus digestivus. Lymfogene metastasering is zeldzaam. De huidige voorkeursbehandeling is ruime excisie (marge 1-5 cm). Langdurige follow-up dient plaats te vinden in verband met het hoge recidief risico.

## Summary

In our outpatient clinic we saw a 65-year-old male, who had asymptomatic erythematosquamous plaques on his scrotum since 4 months. Histopathological examination with immunohistochemical markers revealed the diagnosis of extramammary morbus Paget's disease (EMPD). EMPD is an uncommon neoplasm of the apocrine gland bearing skin, with associated malignancies being encountered in about 22% of the patients. Metastatic lymphadenopathy is rare. The most recommended therapeutic mode is wide excision (margin 1-5 cm). Because of the high recurrence rate, long-term follow up is recommended.

## extramammaire m. Paget - scrotaal

## extramammary m. Paget - scrotal

Een intercollegaal urologisch consult vond plaats. PSA-bepaling, urethrocystoscopie en cytologie waren niet afwijkend. Tijdens colonoscopie, uitgevoerd als onderdeel van de gastrointestinale screening, werd een tweetal kleine poliepen uit de distale colon verwijderd. De afwijkingen voldeden niet aan de histologische criteria voor maligniteit.

Aansluitend werden de tumoren ruim geëxideerd met een marge van 2 cm, waarna de defecten nog primair gesloten konden worden.

## BESPREKING

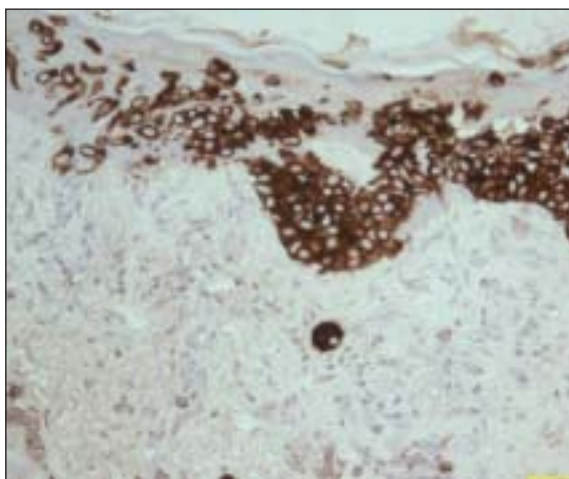
EMPD is een zeldzaam neoplasma van de huid op plaatsen waar apocriene klieren gelokaliseerd zijn. Het ziektebeeld werd voor het eerst beschreven door Sir James Paget.<sup>1</sup> EMPD komt het meest frequent voor

pag 199

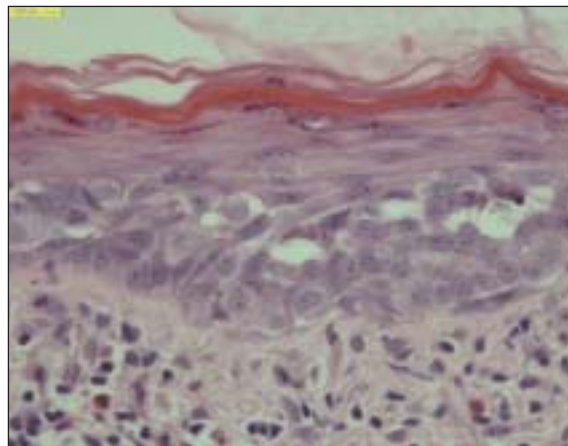
adv Wyeth corporate fc



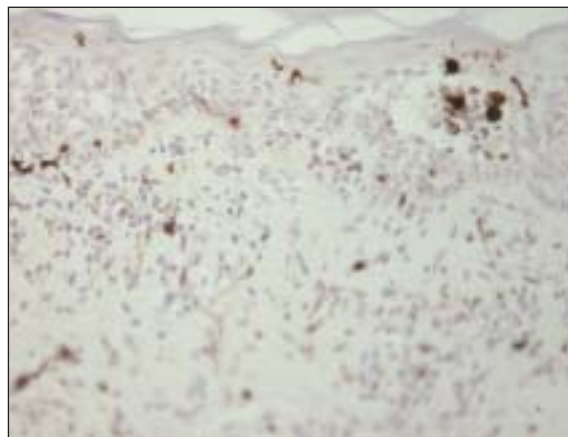
Figuur 1. Twee onscherp begrensde erythemasquameuze plaques linkszijdig op het scrotum.



Figuur 3. EMA-kleuring: positieve aankleuring van het cytoplasma en de celmembranen van de Pagetcellen.



Figuur 2. HE-kleuring: solitaire en geclusterde ronde tot ovale cellen met vesiculaire hyperchromatische nucleoli en een toegenomen hoeveelheid cytoplasma in de epidermis (Pagetcellen).



Figuur 4. S100-kleuring: negatieve aankleuring van de Pagetcellen.

ter plaatse van de huid van de vrouwelijke genitale regio. Minder frequent wordt het aangetroffen ter plaatse van de mannelijke genitalia, periaanaal en axillair.<sup>1</sup>

Bij mannen komt EMPD meestal in de penoscrotale regio voor, waarbij hoofdzakelijk individuen tussen het 50ste en 80ste levensjaar aangedaan zijn.<sup>1,2</sup> Gewoonlijk presenteren de patiënten zich met één of meerdere symptomen van atypische dermatitis, zoals erythematuze laesies, pruritus, irritatie, branderigheid, gevoeligheid en pijn.<sup>1-4</sup>

In tegenstelling tot de mammaire variant van m. Paget, waarbij een bijkomend intraductaal mammacarcinoom kan worden aangetroffen, wordt bij EMPD slechts bij één op de vijf patiënten een geassocieerde maligniteit gevonden die veelal gelokaliseerd is in anatomisch nabij gelegen organen.<sup>2,5</sup> Het meest frequent is de urogenitale tractus aangedaan, waarbij dan sprake is van adenocarcinoma van de urethra of de blaas en, in zeldzame gevallen, de prostaat.<sup>2,4</sup> Derhalve dient een screenend onderzoek naar maligniteiten in de urogenitale tractus plaats te vinden, alsook zorgvuldig onderzoek van de

regionale lymfeklieren in verband met de mogelijkheid tot lymfogene metastasering.<sup>3,6</sup>

Noodzaak tot evaluatie van de gastrointestinale tractus dient per individuele casus bepaald te worden, afhankelijk van de anatomische lokalisatie.<sup>2</sup>

De differentiële diagnose van EMPD is contact dermatitis, dermatomycose, psoriasis vulgaris, lichen sclerosus et atrophicus, histiocytose, andere epitheliale neoplasmaten zoals m. Bowen of basaalcelcarcinoom, en mycosis fungoides.

De diagnose EMPD wordt gesteld door middel van histopathologisch onderzoek van een huidbiopt, inclusief immunohistochemische kleuringen op cytokeratine 7, CEA en S100 om het te kunnen onderscheiden van morbus Bowen en superficieel-spreidend maligne melanoom.<sup>1,6</sup>

Bij HE-kleuring zijn in de epidermis cellen zichtbaar met vesiculaire hyperchromatische nucleoli en een toegenomen hoeveelheid cytoplasma, de Pagetcellen. Het cytokeratineskelet van de nucleoli van deze Pagetcellen is positief voor cytokeratine 7. De Pagetcellen zijn positief voor CEA, maar negatief voor S100.

Tot op heden is de pathogenese van EMPD niet bekend. Een van de huidige hypothesen stelt dat deze tumor ontstaat door maligne ontaarding van pluripotente stamcellen in de epidermis, tijdens het differentiëren tot apocriene klieren.<sup>2</sup>

Ten gevolge van het specifieke klinische beeld en de zeldzaamheid van EMPD is de gemiddelde vertraging tussen aanvang van de klinische symptomen en het stellen van de definitieve diagnose door middel van biopsie een jaar.<sup>3</sup> In enkele studies wordt beweerd dat er een correlatie bestaat tussen invasie van de dermis, recidiveren na excisie, inwendige maligniteit en metastasering.<sup>1,6</sup> Volgens deze auteurs veroorzaakt de lange duur tot het stellen van de diagnose tumorgroei, waardoor de kans op problemen bij eventuele reconstructie en mogelijke metastasering toeneemt. Andere studies bestrijden het bestaan van deze correlatie.<sup>3</sup>

De meest aanbevolen therapeutische optie is ruime excisie van huid en subcutis met excisiemarges variërend van 1 tot 5 cm.<sup>2-4</sup> Het recidief risico na behandeling varieert van 33 tot 60%. Het lijkt er op dat het recidief risico verlaagd kan worden door vriescoupeonderzoek tijdens de excisie, waarbij vrije resectieranden kunnen worden bevestigd.<sup>3</sup> Derhalve adviseren sommige auteurs de toepassing van Mohs' micrografische chirurgie (MMS) als voorkeurbehandeling. Ten gevolge van het verschil in studieopzet zijn de recidief risico's van MMS en lokale ruime excisie echter niet vergelijkbaar.

Andere therapieën zoals radiotherapie, topische chemotherapie en lasertherapie kunnen toegepast worden wanneer chirurgie niet mogelijk is.<sup>1,2</sup> Topische chemotherapie, zoals 5-fluorouracil, kan gebruikt worden voor reductie van het aantal maligne cellen en daardoor het

gemakkelijker afbakenen van het te behandelen gebied. Enkele casuïstieken beschrijven de effectiviteit van systemische chemotherapie.<sup>1</sup>

Gecombineerde therapieën zoals chirurgie in combinatie met peroperatieve 'tumormapping' door middel van (fotodynamische) fluorescentie-diagnostiek zouden het recidief risico kunnen reduceren en betere cosmetische resultaten kunnen geven.<sup>1</sup>

Alle gepubliceerde therapieresultaten hebben echter hoge recidief risico's, tot zelfs 30 maanden na behandeling van de primaire tumor. Derhalve is een goede lange termijn follow-up aan te bevelen.<sup>2</sup>

Concluderend dient men bij alle specifieke eczematuze laesies op het scrotum, die niet reageren op de initiële topische therapie, bedacht te zijn op scrotale EMPD en dient een huidbiopt te worden genomen.<sup>3,6</sup>

#### LITERATUUR

1. Zollo JD, Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2000;142:59-65.
2. Lai YL, Yang WG, Tsay PK, et al. Penoscrotal extramammary Paget's disease: a review of 33 cases in a 2-year experience. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:1017-23.
3. Park S, Grossfeld GD, McAninch JW, et al. Extramammary Paget's disease of the penis and scrotum: excision, reconstruction and evaluation of occult malignancy. *J Urol* 2001;166:2112-6: discussion 2117.
4. Won JY, Dong SK, Young DI, et al. Extramammary Paget's disease of the penis and scrotum. *Urology* 2005;65:972-5.
5. Allan SJR, McLaren K, Aldridge RD. Paget's disease of the scrotum: a case exhibiting positive prostate-specific antigen staining and associated prostatic adenocarcinoma. *Br J Dermatol* 1998;138:689-91.
6. Kuan SF, Montag AG, Hart J, et al. Differential expression of mucin genes in mammary and extramammary Paget's disease. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1469-77.



# Merkelcelcarcinoom

D.I.M. Kuijpers, R.J.H.M. Kloos<sup>1</sup>, M.R.T.M. Thissen

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Het Merkelcelcarcinoom (MCC) is een zeldzame huidmaligniteit met een zeer agressief karakter waarvoor tot op heden geen consensus bestaat wat betreft behandeling. In de periode 1997 tot 2006 werden in het Academisch Ziekenhuis Maastricht 20 patiënten met Merkelcelcarcinoom gezien. Van deze 20 patiënten werden 12 patiënten (mede)gezien door de dermatoloog. In de meeste gevallen werden de patiënten besproken in een multidisciplinair team. Een interessante selectie van deze patiënten treft u aan in tabel 1.

Merkelcellen werden voor het eerst beschreven in 1875 door Friedrich Merkel en worden verondersteld receptoren voor druk en haarbeweging te zijn en zijn gelegen in de basale laag.<sup>1</sup> De cellen zijn van neuro-endocriene herkomst en migreren tijdens de embryogenese van de neurale buis naar de huid, waar ze differentiëren tot volwassen Merkelcellen.

Andere benamingen voor het Merkelcelcarcinoom zijn o.a. neuro-endocriencarcinoom en primair kleincellig carcinoom van de huid.

De incidentie van het MCC wordt geschat op 0,23 tot 0,42 per 100.000 binnen de blanke populatie.<sup>2,3</sup> De gemiddelde leeftijd bij presentatie is 69 jaar, de man/vrouw-ratio is nagenoeg gelijk.

De belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van MCC lijkt zonlicht te zijn, hetgeen correleert met de voorkeurslokalisaties hoofd-halsgebied (voornamelijk periorbitaal; 50%) en de extremiteiten (40%). Ook blootstelling aan arseen, methoxsaleen en PUVA-behandeling zijn beschreven als causale factoren. Andere associaties met MCC zijn immunosuppressie en verschillende genodermatosen, zoals congenitale ectodermale neoplasie en de ziekte van Cowden.

Het MCC presenteert zich typisch als een erythematuze of livide, glanzende nodus, vaak met teleangiëctasieën, enkele millimeters tot centimeters groot. Klinisch kan differentieel-diagnostisch gedacht worden aan basaalcelcarcinoom, amelanotisch melanoom en cutaan lymfoom. Het MCC kan zich via het dermale lymf-systeem verspreiden en resulteren in satellietlaesies. Het risico van hematogene metastasering wordt geschat op 50%. Naast de huid en lymfeklieren, kunnen lever (13%), bot (10%) en hersenen (6%) aangedaan zijn. Spontane regressie van MCC is beschreven.

## Samenvatting

Het Merkelcelcarcinoom is een zeldzame huidmaligniteit met een agressieve groeiwijze en een grote kans op lokaal recidief en metastasen en een hoge mate van morbiditeit en mortaliteit. De patiënt is gebaat met een snelle diagnose en behandeling, bij voorkeur opgesteld en uitgevoerd in multidisciplinair verband.

## Summary

Merkel cell carcinoma is a rare and aggressive skin malignancy with a high risk for recurrence and metastasis and with high rate of mortality and morbidity. After early diagnosis, the patient is best treated within a multidisciplinary team.

## merkelcelcarcinoom - behandeling - prognose

## merkel cell carcinoma - treatment - prognosis

Histopathologisch worden dermaal kleine, ovale, basofiele cellen gezien met weinig cytoplasma, blazige kernen en kleine of afwezige nucleoli (figuur 1). Talrijke mitosefiguren worden vaak gezien. Differentieel-diagnostisch wordt vaak gedacht aan (cutane metastase van) andere, slecht gedifferentieerde, kleincellige tumoren zoals kleincellig longcarcinoom, lymfoom, neuroblastoom, Ewing-sarcoom of aan basaalcelcarcinoom of melanoom. Immunohistochemische kleuringen helpen een onderscheid te maken tussen deze tumoren. Het MCC kleurt zowel neuro-endocriene markers, o.a. synaptofysine en neuron-specifiek enolase (figuur 1b), als cytokeratine markers (CK20, CAM5.2; figuur 1c) aan en is negatief voor S100 en leukocyt common antigen (LCA). Belangrijke onderscheidende kleuringen voor het kleincellig longcarcinoom zijn CK7 en TTF-1, die daarvoor positief aankleuren, in tegenstelling tot bij het MCC (figuur 1d). Positieve Ki67-kleuring is geassocieerd met sterk proliferatieve MCC en afwezigheid van ontstekingsinfiltraat.<sup>4</sup> Bij elektronenmicroscopie kunnen in het cytoplasma neurosecretoire granulae en paranucleaire aggregaten van keratine en neurofilamenten worden gezien.








Chromosomale afwijkingen zijn beschreven, voornamelijk op chromosoom 1, 6, 11 en 13, waardoor een genetische predispositie wordt vermoed. Ook zijn mutaties in het bcl-2- en p53-gen beschreven in MCC.

Er bestaat geen stageringssysteem dat specifiek is voor MCC, maar in de Engelstalige literatuur worden de patiënten ingedeeld in drie groepen aan de hand van de uitbreiding van de ziekte (tabel 2).<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Afdeling Oogheelkunde, Academisch Ziekenhuis Maastricht



**Tabel 1. Gegevens en beloop enkele patiënten met MCC.**

Patiënt	Klinisch beeld	Classificatie	Behandeling	Beloop	Follow-up	Bijzonderheid
V, 78 BCC: interferon M.Bowen		T2N0M0 IB	E irradicaal + reconstructie, R lokaal	6 mnd recidief + regionale LK: C 3 mnd na # C meta huid: E, R, C	22 mnd, C	Snelle groei, snel recidief na C
V, 80		T1N0M0 IA	E 1 cm + reconstructie R locoregionaal	Secundair defect ooglid na behandeling	Enkele mnd	Morbiditeit 
M, 78 UVB, arseen		T2N1M0 II	Amputatie krap, Electief LKT	Littekencorrectie	3 jr, overleden niet MCC gerelateerd	Doktersdelay
M, 72 Zon+ PCC, BCC, M.Bowen		T1N0M0 IB	E 3 cm, R	Ongecompliceerd	2 jr elders, overleden niet MCC gerelateerd	
M, 56 Zon+	Re wang Geen foto preoperatief	T1N0M0 IB	2* E 1 cm + reconstructie, R locoregionaal	Drainage hematoom, n.facialis parese	4 mnd	Hoge morbiditeit
V, 80 BCC	 	T1N0M0 IA	E 2 cm marge, R	Pijnlijk litteken	4 mnd	Klinisch niet verdacht

V = vrouw; M = man; T1 = tumor <2 cm; T2 = tumor >2 cm; N0 = geen lymfekliermetastasen; N1 = lymfekliermetastasen; M0 = geen metastasen op afstand; M1 = metastasen op afstand; E = chirurgische excisie; R = radiotherapie; C = chemotherapie; LKT = lymfekliertoilet; LK = lymfeklieren.

Lokale recidieven treden op in 20-75% van de patiënten, meestal al na enkele maanden.<sup>3</sup> De prognose van de patiënt met MCC wordt vooral bepaald door het al dan niet hebben van positieve lymfeklieren. Naast zorgvuldig lichamelijk onderzoek, wordt CT-scanning geadviseerd van de relevante lymfeklierstations alsook van de thorax en lever om metastasen uit te sluiten.

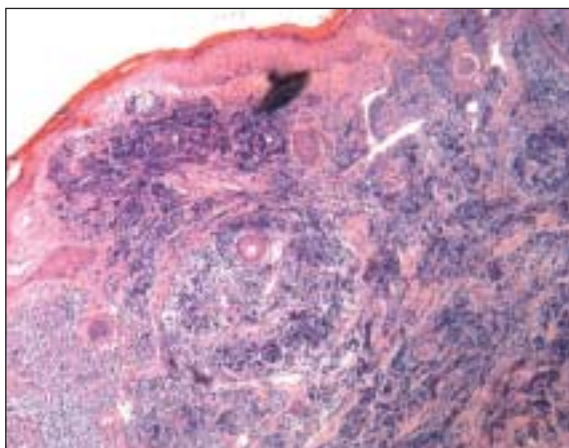
De behandeling bestaat uit excisie met aanvullende radiotherapie van het operatiegebied.<sup>4</sup> Radiotherapie wordt geadviseerd zo snel mogelijk te starten, gezien de snelle groei van de tumorcellen. Sentinel node-biopsie met electieve lymfeklierdissectie of radiotherapie kan overwogen worden om recidieven en regionale metastasen te voorkomen. Echter, van zowel aanvullende radiotherapie als profylactische lymfeklierbehandeling is geen

**Tabel 2. Staging MCC, voorkomen en prognose.**

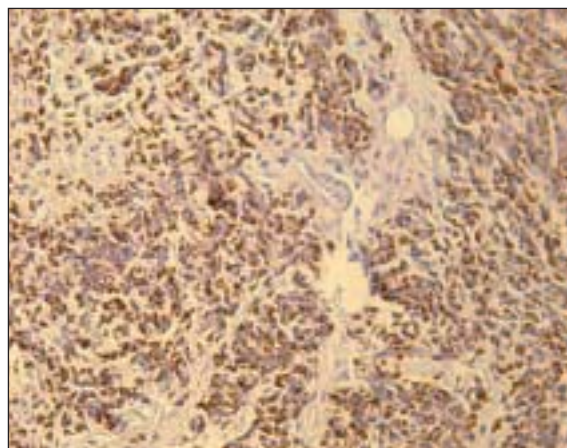
Stadium	Beschrijving	Voorkomen bij diagnose	Overleving
IA	≤ 2 cm	70-80%	5 jrs: 64%
IB	> 2 cm		
II	Regionale LK metastasen	10-30%	5 jrs: 47%
III	Metastasen	1-4%	gemiddeld 9 mnd

verbetering van de overleving aangetoond. Wel verlengt radiotherapie de recidiefvrije periode.<sup>3,6</sup>

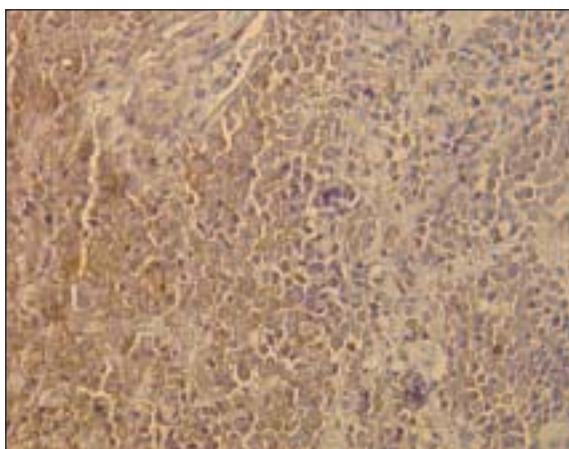
Er bestaat geen consensus over de te nemen marges bij excisie, maar aanbevelingen van 2,5 tot 3 cm worden



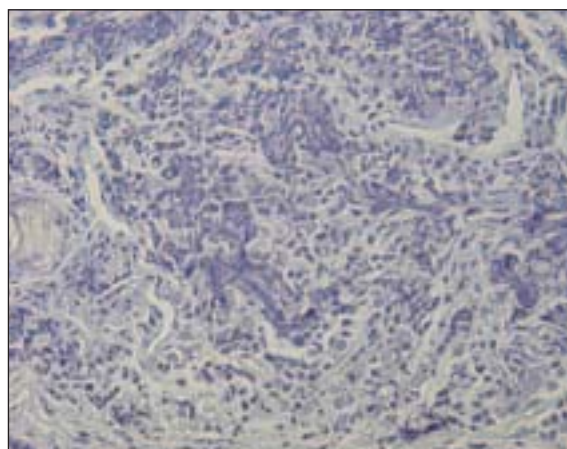
Figuur 1a. HE-kleuring Merkelcelcarcinoom, 50x.



Figuur 1b. Positieve aankleuring op CK20, 200x.



Figuur 1c. Positieve aankleuring op synaptofysine, 200x.



Figuur 1d. Negatieve aankleuring op CK7, 200x.

frequent gedaan. De tumoren treden vaak op in gebieden die het nemen van een adequate marge voor excisie en radiotherapie bemoeilijken. Uiteraard, wanneer nabestraling plaatsvindt, wordt het belang van de excisiemarge kleiner. Ook Mohs' micrografische chirurgie wordt beschreven als behandeling voor MCC.

Adjuvante chemotherapie met etoposide, cisplatine,

cyclofosfamide, doxorubicine of epirubicine kan in dit stadium zeker worden overwogen, hoewel ook hiervan geen gunstig effect op de overleving is bewezen. Reactie op chemotherapie is meestal slechts van korte duur. Radiotherapie kan palliatief worden toegepast om klachten van bot- of hersenmetastasen te verminderen.

#### LITERATUUR

1. Halata Z, Grim M, Bauman KL. Friedrich Sigmund Merkel and his "Merkel cell", morphology, development, and physiology: review and new results. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003;271:225-39.
2. Poulsen M. Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol* 2004;5:593-9.
3. Pan D, Narayan D, Ariyan S. Merkel cell carcinoma: five case reports using sentinel lymph node biopsy and a review of 110 new cases. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:1259-65.
4. Llombart B, Monteagudo C, Lopez-Guerrero JA, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology* 2005;46:622-34.
5. Goessling W, McKee PH, Mayer RJ. Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:588-98.
6. Meeuwissen JA, Bourne RG, Kearsley JH. The importance of postoperative radiation therapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:325-31.

# Palmoplantaire keratodermie areata et striata

M. Kucháreková, M. van Geel, B. Stoutenbeek,  
R.J. Damstra<sup>1</sup>, P.M. Steijlen, M.A.M. van Steensel

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 40-jarige man werd doorverwezen vanwege sedert de vroege jeugd bestaande overmatige eeltvorming op handpalmen en voetzolen. Hij ondervond hiervan veel hinder in het dagelijkse leven, onder andere door pijnlijke kloven. Behandeling elders met locale corticosteroiden, teerhoudende preparaten en acitretine gaf onvoldoende verbetering. De algemene anamnese leverde geen bijzonderheden op. De patiënt was gezond en gebruikte geen geneesmiddelen. De familieanamnese was negatief voor huidaandoeningen.

### Dermatologisch onderzoek

Aan beide handpalmen zagen wij diffuse, gele, niet-transgradiënte hyperkeratosen (figuur 1). Aan de palmaire zijde van de vingers had de hyperkeratose een lineair karakter (figuur 2). Fissuren of rhagaden waren er niet. De nagels toonden geen afwijkingen. Op de beide voetzolen bevonden zich op de drukpunten symmetrische, nummulaire gele hyperkeratosen zonder fissuurvorming. Bij het overige lichamelijke onderzoek vonden wij geen afwijkingen.

### Histologisch onderzoek

Het microscopisch onderzoek toonde hyperkeratose met matige papillomatose zonder evidente acantholyse. Er was enige focale parakeratose.

### Klinische diagnose

Palmoplantaire keratodermie areata et striata, differentieel diagnostisch werd gedacht aan focale niet-epidermolytische palmoplantaire keratodermie.

### Aanvullend onderzoek

Mutatieanalyse: De coderende exonen 1 en 7 van het keratine 1 (KRT1)-gen, inclusief hun intron-exonovergangen, werden geamplificeerd met PCR en vervolgens direct gesequenced. In exon 7 vonden wij een heterozygote T-naar-C-transitie (1436T>C), resulterend in een substitutie van een isoleucine door een threonine (I479T). De mutatie bevindt zich in het 2B eiwitdomein, slechts twee aminozuren vóór het geconserveerde helix-terminatiemotief.

## Samenvatting

Palmoplantaire keratodermie areata et striata (PPKS) is genetisch heterogeen. De kliniek is vrij uniform, maar de genetische basis niet. PPKS kan het gevolg zijn van mutaties in de genen voor desmoplakine 1, desmogleïne 1 en keratine 1 (MIM #148700, #125670 en #607654). Voor een nauwkeurige classificatie van PPKS is derhalve moleculaire analyse noodzakelijk en wij verwachten dat dit in de toekomst voor alle palmoplantaire keratodermieën zal gaan gelden. Hier beschrijven wij een patiënt met een PPKS bij wie wij een mutatie in het gen voor keratine 1 vonden.

## Summary

The striate palmoplantar keratodermas (SPPK) are autosomal dominant disorders that affect the skin of the palms and soles. They are genetically heterogeneous and can be caused by mutations in desmoplakin 1, desmoglein 1, and keratin 1 (MIM #148700, #125670 and #607654, respectively). Thus, DNA analysis is necessary for an accurate diagnosis of striate keratodermas. Here, we report a patient with a clinical diagnosis of SPPK. We identified a mutation in the keratin 1 gene, which specifies this SPPK as a type III.

**palmoplantaire keratodermie - keratine 1 -  
genodermatosen**

**palmoplantar keratoderma - keratin 1 -  
genodermatology**

## Definitieve diagnose

Palmoplantaire keratodermie areata et striata type III door een mutatie in KRT1.

## BESPREKING

Bij onze patiënt stelden wij op klinische gronden de diagnose PPK areata et striata. Deze keratodermie kent een grote fenotypische variatie. Palmaire keratosen kunnen nummulaire of lineair zijn. Rhagadevorming komt vaak voor. Periunguale uitbreiding is ook beschreven. De eeltvorming op de voetzolen is doorgaans nummulaire, vaak gelokaliseerd op een drukpunt. De laesies manifesteren zich voor het eerst op de voetzolen in de leeftijd van 1-2 jaar, later gevolgd door de handpalmen. Differentieel diagnostisch moet vooral onderscheid gemaakt worden met een focale niet-epidermolytische PPK. Deze wordt veroorzaakt door mutaties in het gen voor keratine 16 en

<sup>1</sup> Drs. R.J. Damstra is dermatoloog in het ziekenhuis Nij Smellinghe te Drachten. Overige auteurs Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht.



Figuur 1. Diffuse hyperkeratose van de handpalm.

is strikt genomen een vorm van pachyonychia congenita (type 1, Jadassohn-Lewandowsky).

Palmoplantaire keratodermie areata et striata is voor het eerst beschreven door Fuchs (1924) en later nog door Von Brunauer (1925) en Von Siemens (1929). Hij zag beide vormen in één familie en beschouwde deze dan ook als manifestaties van een enkel ziektebeeld.

Op basis van moleculaire bevindingen worden tegenwoordig ten minste drie vormen onderscheiden. PPKS type I wordt veroorzaakt door mutaties in het desmogleïne 1 (DSG1)-gen. Mutaties in het desmoplakine 1 (DSP1)-gen geven type II PPKS. Beide producten van deze genen zijn componenten van de desmosomen. Type III PPKS ten slotte is geassocieerd met mutaties in KRT1, dat codeert voor het cytoskeleteiwit keratine 1.<sup>1</sup> Voor ons begrip van huidbiologie is een goede moleculaire nosologie van evident belang. Ook voor de genetische counseling is mutatieanalyse echter noodzakelijk. Waar bijvoorbeeld heterozygote mutaties in DSP1 leiden tot een PPK, geven homozygote aanleiding tot het Carvajal-Huerta-syndroom, waarbij een gedilateerde cardiomyopathie het beeld compliceert.<sup>2</sup> Op grond van het klinisch beeld bij onze patiënt kwamen alle genoemde genen als kandidaat in aanmerking voor mutatieanalyse. Omdat bij mutaties in desmosomale eiwitten de hyperkeratosen vaak sterk neigen tot rhagadevorming en daarvan bij patiënt niet duidelijk sprake was, onderzochten wij het KRT1-gen als eerste. Aangezien de meeste mutaties



Figuur 2. Lineaire hyperkeratose aan de palmaire zijde van de vingers.

in dit gen voorkomen in het helixinitiatie- of terminatiemotief, analyseerden wij eerst deze gebieden. Onze patiënt had een heterozygote missense-mutatie in het 2B-domein van KRT1. Deze is eerder beschreven bij een epidermolytische hyperkeratose (EHK), EHK met cyclische ichthyosis en EHK met polycyclische psoriasiforme plaques.<sup>3</sup> Wij laten nu zien dat ook palmoplantaire keratodermie areata et striata veroorzaakt kan worden door deze specifieke mutatie in het keratine 1-gen. Hoe een identieke mutatie in één gen verschillende ziektebeelden kan veroorzaken, is nog onduidelijk.

## CONCLUSIE

Palmoplantaire keratodermieën (PPK) vormen een relatief vaak voorkomende, heterogene groep van genodermatosen gekenmerkt door hyperkeratose van handpalmen en voetzolen. Tot op heden is de indeling van deze groep gebaseerd op het systeem van Greiter, zoals aangepast getoond in tabel 1.<sup>1</sup> Morfologie, histologische bevindingen, het patroon van overerving, age of onset en geassocieerde ziekten/malformaties bepalen hoe de PPK's worden geclassificeerd. Uit het voorbeeld van onze patiënt blijkt al dat de klinische onderverdeling vaak tekortschiet voor een exacte etiologische diagnose.



**Tabel 1. Klinische indeling.**

Morfologie		Geïsoleerd voorkomend	Onderdeel van een syndroom
Diffuus	AD	Vörner	PPK met doofheid PPK met sclerodactylie (Huriez) KID syndroom Howel-Evans Vohwinkel Bart-Pumphrey Olmsted
	AR	Mal de Meleda	Papillon-Lefèvre HOPP
Focaal (nummulair, lineair)	AD	PPK areata et striata Focale NEPPK	Pachyonychia congenita I/II
	AR		Richner-Hanhart
Papuleus	AD	Focale acrale hyperkeratose Acrokeratoelastoidosis	
	AR		Schöpf-Schulz-Passarge

**Tabel 2. Moleculaire basis van PPK's.**

Moleculair defect	Eiwitten-groep	Geassocieerde palmoplantaire keratodermieën
1. Celskeleteiwitten	cytokeratin	PPK striata et areata
2. Cornified envelope	loricrin, transglutaminase	Loricrin keratoderma (Camisin)
3. Intercellulaire adhesie	desmosomen	Naxos-ziekte
4. Cel-celcommunicatie	gap junctions	Vohwinkel-syndroom
5. Transmembraan signaaltransductie	cathepsin-C	Papillon-Lefèvre-syndroom
6. Ontsteking- en neuronale regulatie	SLURP-1	Mal de Meleda

De moleculaire basis van PPK's omvat een groot spectrum aan mutaties in de genen betrokken bij epidermale differentiatie en formatie van de 'cornified cell envelope'. Op basis van het moleculair defect kunnen PPK's momenteel ingedeeld worden in verschillende functionele subgroepen (een voorbeeld van een dergelijke indeling staat in tabel 2).<sup>2</sup>

De nosologie is gebaseerd op gendefecten en zal in de komende jaren toenemend de plaats innemen van de traditionele klinische nosologie. De moleculaire indeling is nauwkeuriger, helpt bij het begrijpen van de pathobiologie en zal waarschijnlijk richtinggevend gaan worden voor de therapie.

LITERATUUR

1. Steensel van MAM, Steijlen PM. Palmoplantarkeratosen. In: Traupe H, Hamm H. Pädiatrische Dermatologie. 2<sup>de</sup> Ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006:59-77.
2. Itin PH, Fistarol SK. Palmoplantar keratodermas. *Clin Dermatol* 2005;23:15-22.
3. Sybert VP, Francis JS, Corden LD, et al. Cyclic ichthyosis with epidermolytic hyperkeratosis: a phenotype conferred by mutations in the 2B domain of keratin K1. *Am J Hum Genet* 1999;64:732-8.

# Hutchinson-Gilford progeria

V.L.R.M. Verstraeten, P.M. Steijlen,  
A. van den Wijngaard<sup>1</sup>, R.C.M. Hennekam<sup>2,3</sup>,  
C.L.M. Marcelis<sup>4</sup>, M.A.M. van Steensel

## INTRODUCTIE

Hutchinson-Gilford progeria syndroom (HGPS) is een zeldzame genetische aandoening gekenmerkt door vroegtijdige veroudering en sterfte in de tienerjaren als gevolg van hartfalen door atherosclerose. Het fenotype kenmerkt zich door een kleine gestalte, een strak gespannen doorschijnende tot sclerodermiform veranderde huid met afwezigheid van subcutaan vet, craniofaciale dysmorfie, alopecie en osteoporose. Kinderen met HGPS zien er normaal uit bij de geboorte maar ontwikkelen binnen het eerste levensjaar 'failure to thrive' met groeiachterstand en kaalheid. In 2003 werd een *de novo* heterozygote mutatie (c.1824C>T, p.G608G) in het *LMNA*-gen vastgesteld bij een twintigtal patiënten met klassieke HGPS.<sup>1</sup> Het *LMNA*-gen codeert voor A-type lamines. Dit zijn nucleaire intermediaire filamenten die tot een netwerk polymeriseren, gelegen onder de binnenste kernmembraan evenals doorheen het nucleoplasma, waar zij een netwerk vormen waarvan de structuur nog niet nader is bepaald, maar dat als 'veil-structure' of 'scaffold' wordt omschreven. Lamines zijn belangrijk voor de structurele integriteit van de kern en zijn onder meer betrokken bij DNA-synthese en regulatie van gen-expressie.<sup>2</sup> Mutaties in A-type lamines geven aanleiding tot zeer diverse maar verwante ziektebeelden, de laminopathieën, waaronder HGPS en mandibuloacrale dysplasie (MAD). Deze laatste aandoening lijkt veel op HGPS maar onderscheidt zich door zijn trager ziektebeloop, het ontbreken van uitgesproken kaalheid en lipodystrofie, en de aanwezigheid van duidelijke osteolyse van distale falangen, mandibula en claviculae. Andere ziekten, die worden veroorzaakt door mutaties in *LMNA*, zijn Emery-Dreifuss spierdystrofie type 2, lendengordel-spierdystrofie type 1b, gedilateerde cardiomyopathie type 1a, Dunnigan-type familiale partiële lipodystrofie, Charcot-Marie-Tooth neuropathie type 2b en restrictieve dermopathie.

HGPS en erop gelijkende vroegouderdomsziekten, ook wel progeroïde ziekten genoemd, zijn uiterst zeldzaam. Huidafwijkingen komen er vaak bij voor en kun-

## Samenvatting

Hutchinson-Gilford-progeria-syndroom (HGPS) is een zeldzame ziekte die wordt gekenmerkt door vroegtijdige veroudering. Zij wordt veroorzaakt door mutaties in het *LMNA*-gen dat codeert voor A-type lamines, intermediaire filamenten gelegen onder de binnenste kernmembraan. De overerving van HGPS is waarschijnlijk autosomaal dominant, maar sommige laminopathieën die op HGPS lijken zijn recessief. Mutatieanalyse is dan de enige manier om hier klaarheid in te brengen. Wij beschrijven een jongen van twee jaar oud met HGPS. Wij bespreken hoe de dermatoloog kan bijdragen aan de differentiële diagnose van vroegtijdige veroudering.

## Summary

Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) is a rare disease characterised by premature aging. The disease is caused by mutations in the *LMNA* gene, encoding the nuclear intermediate filament proteins lamins A and C. The mode of inheritance is believed to be autosomal dominant, although some HGPS-like phenotypes were found to be associated with recessive mutations in *LMNA*. Mutation analysis is needed to resolve this question for the individual patient. Here, we describe a 2-year-old boy with HGPS. We discuss the differential diagnosis of premature aging and the relevant skin changes.

**laminopathie - LMNA - progeria**

**laminopathy - LMNA - progeria**

nen in een aantal gevallen bijdragen tot de differentiële diagnose. Wij beschrijven hier een jongen van twee jaar oud met progeria. Wij bespreken de kliniek, het beleid en de diagnostiek.

## CASUS

De gezonde ouders van een twee jaar oude jongen consulteerden de afdelingen klinische genetica en dermatologie in verband met een achtergebleven ontwikkeling en kaalheid bij hun zoon. De jongen (figuur 1) werd geboren met een normaal geboortegewicht (3120 g) na een ongecompliceerde zwangerschap. Hij ontwikkelde zich normaal tot op de leeftijd van 1 jaar waarna zich een 'failure to thrive' met haarverlies manifesteerde. Op de leeftijd van twee jaar was de groei significant afgenomen (lengte -4 SD, gewicht -2.5 SD, hoofdomtrek

<sup>1</sup> Afdeling Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis Maastricht

<sup>2</sup> Institute of Child Health, University College London, Engeland

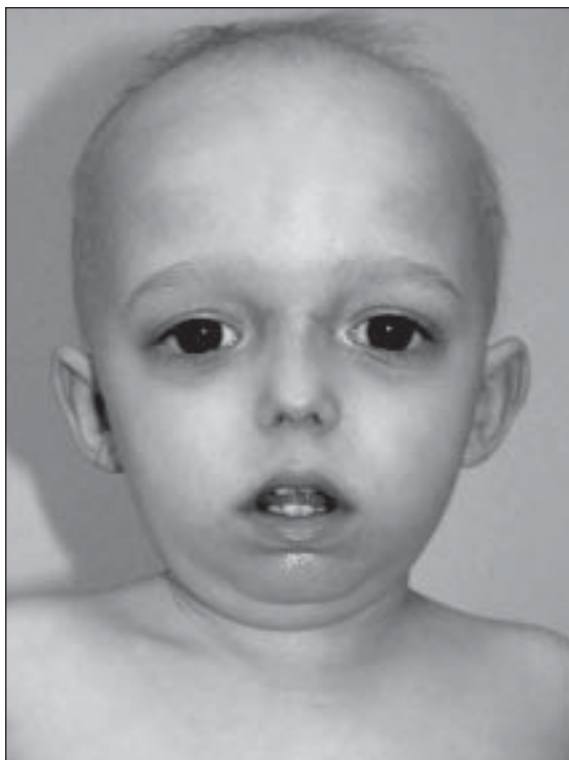
<sup>3</sup> Afdeling Pediatrie, Academisch Medisch Centrum, UvA, Amsterdam

<sup>4</sup> Afdeling Klinische Genetica, Radboud Universiteit Medisch Centrum, Nijmegen



pag 209

adv Leo Daivonex fc



Figuur 1. Klinische karakteristieken van de twee jaar oude patiënt. Prominent voorhoofd, diep gelegen ogen met dunne wenkbrauwen en wimpers, een spits neusje met een prominente vene bovenop en een kleine mond. Er is sprake van een kleine ietwat naar achter staande mandibula (retromicrognathie). De schedelhuid is strak gespannen met prominente venentekening. Er is weinig hoofdhaar.



Figuur 2. Linkerhand van de patiënt. Verkorte en verbrede distale falangen. De bovenliggende huid is sclerotisch en erythmateus.

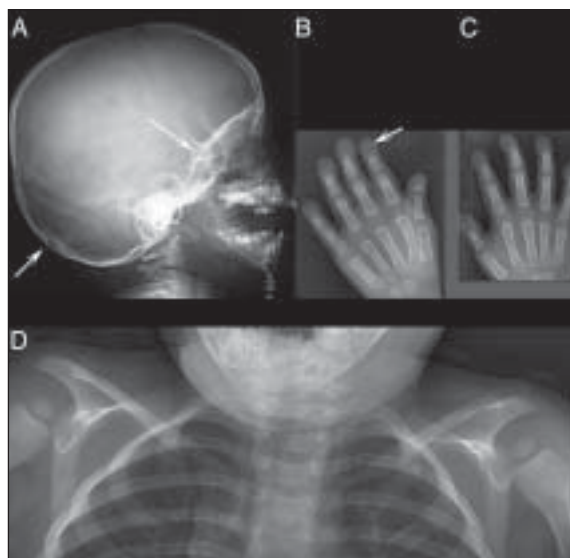
-2 SD). Hij vertoonde de klassieke kenmerken van een Hutchinson-Gilford progeria syndroom: uitgebreide alopecia doch enige haargroei occipitaal, prominente venen, prominent voorhoofd, milde proptosis, smalle neusbrug met een duidelijk zichtbare vene bovenop en een kleine mond (figuur 1). Wij zagen een milde lipodystrofie, prominente grote gewrichten en sclerose van de huid ter hoogte van de distale falangen (figuur 2).

Radiografie toonde een verticale schedelbasis en wormian bones (extra schedelbeenderen als gevolg van additionele suturen) (figuur 3a), uitgesproken acro-osteolyse (figuur 3b & 3c) en osteoresorptie van het distale uiteinde van de claviculae (figuur 3d).

Wij hebben moleculaire en celbiologische analyse ingezet om de diagnose te bevestigen.

## DISCUSSIE

Hoe mutaties in kernvelopewitten tot ziekte leiden, is tot op heden onbekend. Hutchinson-Gilford progeria is, op de restrictieve dermatopathie met sterfte in de perinatale periode na, de meest uitgesproken laminopathie. Op jonge leeftijd is het moeilijk om een duidelijk onderscheid te maken tussen HGPS en MAD. Onze patiënt vertoonde reeds een duidelijke 'failure to thrive' en alo-



Figuur 3. Radiografie bij de twee jaar oude patiënt: a) Schedel: verticale schedelbasis (pijl) en wormian bones (additionele schedelbeenderen als gevolg van extra suturen bij de aanleg van de schedel) in de occipitale regio (pijl); b en c) Handen: afgenomen botdensiteit en verkorting van de distale falangen, passend bij acro-osteolyse (pijl); d) Thorax: het distale uiteinde van de claviculae is geresorbeerd.

pecia in het tweede levensjaar, waar bij MAD de klinische symptomen pas rond het derde tot en met vijfde levensjaar manifest worden. Bij MAD is er sprake van een sterk uitgesproken osteolyse van de acra, claviculae en mandibula. De uitgebreide acro-osteolyse die we bij

deze jongen vaststelden, geeft een duidelijke klinische overlap aan met MAD. De venentekening bovenop de neusbrug evenals de prominente kniegewrichten zijn wel karakteristiek voor HGPS. Zodra de oorzakelijke mutatie bekend is, kan een verfijnde diagnostiek plaatsvinden. Wij verwachten bij deze patiënt een mutatie in het *LMNA*-gen te vinden.

Er zijn meerdere progeroïde syndromen die bij de geboorte tot uiting komen. Het opstellen van een goede klinische differentiële diagnose is richtinggevend voor moleculaire analyse en daarom onontbeerlijk. De dermatoloog kan met deze ziektebeelden worden geconfronteerd omdat er nogal eens huidafwijkingen bij voorkomen. Deze zijn vaak syndroomspecifiek en kunnen daarom behulpzaam zijn bij het stellen van de diagnose. HGPS gaat vaak gepaard met sclerodermiforme huidafwijkingen, die bij MAD minder duidelijk aanwezig zijn. Vaak wordt MAD verward met het Werner-syndroom, een ziekte met een totaal andere moleculaire achtergrond en een heel andere prognose. Het huidfenotype kenmerkt zich bij Werner met name door een verlies aan subcutaan vet, poikilodermie en ulceraties. Het Werner-syndroom draagt in tegenstelling tot MAD een verhoogd risico in zich op het ontwikkelen van solide maligniteiten, waaronder sarcomen en meningiomen. Het autosomaal recessieve Wiedemann-Rautenstrauch syndroom kan eveneens sterk op progeria lijken, maar gaat niet gepaard met veranderingen van de huid zelf. De hypoplastische aangezichtsbeenderen samen met prominentie van het voorhoofd leiden tot een driehoekige gezichtsvorm met een schijnbaar groot hoofd. Net zoals bij HGPS is er verlies aan subcutaan vet met uitgesproken venentekening tot gevolg. Bij HGPS is de lipodystrofie echter niet aangeboren. Omdat bij Wiedemann-Rautenstrauch syndroom de wenkbrauwen vaak geprononceerd zijn en de ogen de indruk wekken opengesperd te zijn, zien de kinderen eruit alsof ze boos zijn. Dit typische uiterlijk en de mentale retardatie maken het verschil met HGPS doorgaans vrij duidelijk. Ook het Hallermann-Streiff-François syndroom heeft een fenotypische overlap met progeria in de zin dat er sprake is van postnatale groei-

deficiëntie, vertraagde sluiting van de suturen, wormian bones, 'frontal bossing', micrognathie en hypotrichosis. In tegenstelling tot HGPS vertonen deze patiënten bilaterale microftalmie en dubbelzijdige doofheid. Bij de geboorte zijn vaak tanden aanwezig. Huidafwijkingen zijn er echter niet. Tot slot hoort ook het De Barsy syndroom thuis in de differentiële diagnose. Dit progeroïde syndroom kan goed worden afgegrensd op grond van de aanwezige cutis laxa. Daarbij komen corneadegeneratie en mentale retardatie, die we niet aantreffen bij HGPS.

Hoe mutaties in het *LMNA*-gen kunnen leiden tot HGPS is nog onduidelijk. De mutatie die progeria veroorzaakt leidt tot de productie van een abnormaal lamine-eiwit, het progerine. Dit eiwit verstoort het laminenetwerk met verlies aan structurele integriteit van de kern en een aberrante genexpressie tot gevolg.<sup>3</sup> Het verstoorde genexpressieprofiel is onder meer een gevolg van de structurele rol die lamines uitoefenen bij de organisatie van chromatine en hun rol in processen zoals DNA-synthese en -transcriptie. Een destabilisatie van het laminenetwerk ten gevolge van *LMNA*-mutaties maakt de kern fragieler, wat zou kunnen leiden tot vroegtijdige dood van de aangedane cellen. Om de diagnose progeria te bevestigen hebben wij mutatie-analyse van het *LMNA*-gen ingezet. In analogie met de bevindingen bij klassieke HGPS verwachten wij ook bij onze patiënt een mutatie die de polymerisatie van lamines ernstig verstoort. Het feit dat beide ouders gezond zijn doet een de novo mutatie vermoeden.

#### LITERATUUR

1. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin. A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2003;423:293-8.
2. Goldman RD, Gruenbaum Y, Moir RD, et al. Nuclear lamins: building blocks of nuclear architecture. *Genes Dev* 2002;16:533-47.
3. Scaffidi P, Misteli T. Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Med* 2005;11:440-5.

# Oculo-dento-digitale dysplasie met huidafwijkingen door een deletie in het GJA1-gen

R.G.L. Nellen, M. van Geel, M.A.M. van Steensel

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 36-jarige Nederlandse vrouw werd doorverwezen naar onze polikliniek voor diagnostiek van een syndroom met palmoplantaire hyperkeratose. Zij had syndactylie aan de tenen en cariës. Haar vierjarige zoon en tweejarige dochter hadden ook syndactylieën van de tenen. De zoon had tevens palmoplantaire hyperkeratose, hoewel in mindere mate dan zijn moeder. Een kinderarts, geconsulteerd voor groeivertraging bij de dochter, bemerkte bij haar eerder een opvallend gelaat met hypotelorisme. De maternale grootmoeder zou gestorven zijn aan multiple sclerose en syndactylieën aan de tenen hebben gehad. De maternale overgrootvader zou eveneens syndactylieën hebben gehad.



Figuur 1. Fenotype van de moeder met hypoplasie van de alae nasi, nauwe ooglidspleet, geprononceerde jukbeenderen, alsmede multipale ephelides en verminderde inplant van de wenkbrauwen (helaas niet geheel op foto zichtbaar).

### Samenvatting

Oculo-dento-digitale dysplasie (ODDD, MIM #164210) wordt gekenmerkt door oogafwijkingen, hypoplasie van de alae nasi, stoornissen in de aanmaak van tandglazuur en cutane syndactylie van vingers en tenen, evenals neurologische en skeletale afwijkingen. De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het GJA1-gen, coderend voor het 'gap junction'-eiwit connexine 43. Bij ODDD zijn niet eerder huidafwijkingen beschreven. Wij vonden een familie met ODDD en palmoplantaire hyperkeratose, veroorzaakt door een niet eerder beschreven mutatie in GJA1. Deze verklaart mogelijk het optreden van huidafwijkingen bij deze patiënten en verheldert de interactie tussen verschillende connexinen in andere 'gap junction'-gerelateerde huidziekten.

### Summary

Oculo-dental-digital dysplasia (ODDD, MIM #164210) is characterized mainly by ocular anomalies, hypoplasia of the alae nasi, varying degrees of finger and toe syndactyly and enamel defects as well as neurological symptoms and skeletal abnormalities. It is caused by 'missense' mutations in the gene coding for the gap junction protein connexin 43 or GJA1. No skin disorders have been previously reported in association with ODDD. Here we describe a Dutch kindred with ODDD showing a new symptom, palmoplantar keratoderma, which is associated with a novel 2 bp-deletion mutation of GJA1. This novel mutation may explain the presence of skin symptoms and helps us understand the interaction between different connexins in other gap-junction related skin disorders.

**connexine - keratoderma -  
oculo-dento-digitale dysplasie**

**connexin - keratoderma -  
oculo-dento-digital dysplasia**

### Lichamelijk onderzoek

Aan handen en voeten van patiënte zagen wij een diffuse oranje-gele hyperkeratose. Voorts had zij een smalle neusbrug, hypoplasie van de alae nasi en talrijke ephelides (figuur 1 en 2). Verscheidene gebitselementen waren gesaneerd en bruin verkleurd. Twee molaren waren reeds getrokken. Aan de handen zagen wij verkorting van de mediale falangen van digg. V beiderzijds met camptodactylie (flexiecontractuur proximale interfalan-

pag 213

adv 3M Pharma Aldara fc



Figuur 2a. Diffuse hyperkeratose aan de handpalmen van dezelfde patiënt; hypoplasie van de middelste falanx van dig. V.

geale gewrichten). Aan de voeten was er cutane syndactylie van digg. II en III. Het gelaat van de zoon toonde hypotelorisme, dunne alae nasi, nauwe ooglidspalten en een epicanthusplooï beiderzijds. Aan de handen had hij milde palmaire hyperkeratose en hypoplasie van de mediale falangen van digg. V beiderzijds, leidend tot camptodactylie. Plantaire hyperkeratose was wat meer uitgesproken. Aan de voeten was er cutane syndactylie beiderzijds van digg. II, III en IV (figuur 3a).

De dochter had vergelijkbare afwijkingen in het gelaat, bestaande uit hypotelorisme, nauwe ooglidspalten, epicanthusplooïen en een kleine neusbrug. Aan de handen had zij bilateraal clinodactylie van digg. V, aan de voeten bilaterale syndactylie van digg. II-IV (figuur 3b).

Het intelligentieniveau van de patiënte en haar kinderen was normaal. Bij onderzoek werden geen neurologische afwijkingen gevonden. Wij stelden de diagnose oculo-dento-digitale dysplasie (ODDD).



Figuur 3a. Camptodactylie bij de zoon.



Figuur 2b. Bilaterale cutane syndactylie van digg. II en III.

### Aanvullend onderzoek

#### *Mutatieanalyse*

Wij vonden bij de patiënte en haar kinderen een dinucleotidedeletie (780\_781delTG) in GJA1. De mutatie leidt tot een frameshift en premature STOP na incorporatie van 46 afwijkende aminozuren in de C-terminus van connexine 43 (C260fsX307).

#### *Immunofluorescentie*

Middels immunofluorescentie op een huidbiopt analyseerden wij de verdeling van connexine 43 met een antilichaam tegen de N-terminus. Normaliter is connexine 43 in de celmembraan te vinden. Bij patiënte echter bleek het cytoplasmatisch opgehoopt te zijn.



Figuur 3b. Fenotype van de dochter met bilaterale epicanthusplooïen, nauwe ooglidspalte en een kleine neusbrug; de wenkbrauwen en wimpers lijken normaal.



---

## BESPREKING

ODDD is een autosomaal dominant overervende aandoening veroorzaakt door mutaties in het GJA1-gen, coderend voor connexine 43. Connexines vormen 'gap junctions', intercellulaire communicatiekanalen die uitwisseling van moleculen tot 1 kDa mogelijk maken. Ze komen in het gehele lichaam tot expressie. Het fenotype van ODDD is variabel. De kernsymptomen zijn hypotelorisme, hypoplasie van de alae nasi, syndactylie, camptodactylie en clinodactylie (abnormale stand van de vingers) en abnormale aanleg van het tandglazuur. Skeletafwijkingen zoals hypo- of aplasia van falangen komen ook voor. Neurologische afwijkingen zoals leukodystrofie, leidend tot spastische parese, visusklachten, ataxie, spierzwakte en paresthesieën ontstaan op latere leeftijd. De variabiliteit van het fenotype, in tegenstelling tot andere connexine-gerelateerde ziektebeelden, wordt toegeschreven aan de wijd verbreide expressie van connexine 43, zowel in volwassen als embryonale weefsels.<sup>1</sup> Huidafwijkingen zijn echter niet eerder gemeld.

Hoewel de associatie tussen ODDD en de beschreven huidafwijkingen aan handpalmen en voetzolen op toeval kan berusten, spreekt ons inziens het voorkomen bij zowel moeder als zoon tegen deze verklaring. Het is nog onduidelijk waarom ODDD veroorzaakt door 'missense' mutaties niet tot huidafwijkingen leidt, maar het feit dat GJA1 in de huid sterk tot expressie komt is consistent met onze bevindingen. Bij onze patiënt is connexine 43 niet langer in de celmembraan van de keratinocyten te vinden. 'Missense' mutaties beïnvloeden de lokalisatie echter niet. Men vermoedt dat in dat geval de verminderde functie van GJA1 kan worden opgevangen door GJB5, een ander connexine dat in de huid voorkomt (M. Hodgins, persoonlijke mededeling). Nadere functionele analyse van mutant GJA1 zal klaarheid moeten brengen.

## LITERATUUR

1. Steensel van MAM, Spruijt L, Burgt van der I, et al. A 2-bp deletion in the GJA1 gene is associated with oculo-dento-digital dysplasia with palmoplantar keratoderma. *Am J Med Genet A* 2005;132:171-4.

---

2x bijsluiter

# Twee broers met bultjes in het gelaat

S. Badeloe, V.L.R.M. Verstraeten, M.A.M. van Steensel

Het Birt-Hogg-Dubé (BHD)-syndroom is een autosomaal dominant overervende genodermatose, gekenmerkt door de aanwezigheid van meerdere goedaardige haarfollikeltumoren (fibrofolliculomen). Het is geassocieerd met een verhoogde kans op niertumoren en spontane pneumothorax.<sup>1</sup> Wij beschrijven hier twee broers met meerdere fibrofolliculomen in het gelaat. Bij mutatieanalyse vonden wij bij beiden een mutatie in het BHD-gen en bevestigden daardoor de diagnose BHD-syndroom. Deze casus illustreert dat men bij een uitgebreide papuleuze eruptie in het gelaat met een familiair karakter bedacht moet zijn op een kanker-gerelateerd syndroom. Zorgvuldige diagnostiek is nodig, zodat adequate preventieve follow-up kan plaatsvinden.

## CASUS

Een 42-jarige man bezocht onze polikliniek in verband met meerdere asymptomatische 'puistjes' in het gelaat, die 6 jaar geleden zouden zijn ontstaan. Eerder was de diagnose acne vulgaris gesteld en werd de patiënt behandeld met isotretinoïne. De voorgeschiedenis vermeldt behoudens een nefrolithiasis geen bijzonderheden. Er was geen sprake van spontane pneumothorax of niertumoren. De familieanamnese was in eerste instantie negatief. Het lichamenlijk onderzoek toonde meerdere huidkleurige tot gele miliaire papels in het gelaat, met



Figuur 1. Meerdere huidskleurige tot gelige miliaire papels in het gelaat.

## Samenvatting

Wij beschrijven twee broers met meerdere asymptomatische fibrofolliculomen in het gelaat. Wij stelden de diagnose Birt-Hogg-Dubé-syndroom en bevestigden deze door middel van een mutatieanalyse in het BHD-gen. Door het stellen van de juiste diagnose konden wij de patiënten een passende follow-up aanbieden. De aanwezigheid van haarfollikeltumoren in het gelaat moet doen denken aan de mogelijkheid van een erfelijk kankersyndroom.

## Summary

In this case report we describe two brothers with multiple facial fibrofolliculomas. Mutation analysis confirmed the diagnosis of Birt-Hogg-Dubé syndrome. The diagnosis of this cancer-prone syndrome with an increased risk of renal neoplasia, necessitates adequate screening and follow up of these patients. The presence of facial hair follicle tumors should trigger the dermatologist to think of hereditary cancer syndromes.

**Birt-Hogg-Dubé-syndroom -  
fibrofolliculoom/trichodiscoom -  
niertumoren**

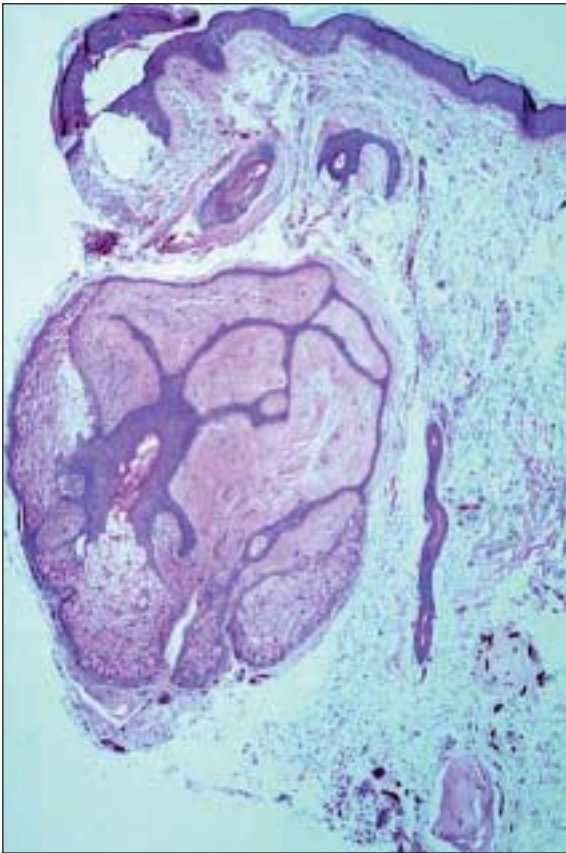
**Birt-Hogg-Dubé syndrome -  
fibrofolliculomas/trichodiscosomas -  
renal neoplasia**

name op voorhoofd en wangen (figuur 1). Histologisch onderzoek liet het beeld van een fibrofolliculoom zien (figuur 2). Omdat deze goedaardige haarfollikeltumor zelden geïsoleerd voorkomt, overwogen wij de mogelijkheid van het BHD-syndroom. Mutatieanalyse van het BHD-gen toonde een deletie van 11 basenparen in exon 12. Het betreft hier een niet eerder beschreven mutatie. Wij stelden de diagnose BHD-syndroom. Een screenende CT-scan van het abdomen en een röntgenfoto van de thorax lieten geen afwijkingen zien. In verband met de verhoogde kans op niertumoren wordt jaarlijks een urinesediment bepaald en een echo van het abdomen verricht.

Enkele maanden later kwam de 50-jarige broer van deze man met soortgelijke bultjes in het gelaat, die vanaf het 35ste jaar zouden zijn ontstaan. De voorgeschiedenis vermeldde hier evenmin pneumothorax of niertumoren. In het gelaat en de hals werden meerdere miliaire gele tot witte folliculair gebonden papels gezien (figuur 3). Histologisch onderzoek toonde opnieuw het beeld van een fibrofolliculoom. De screening op niertumoren was negatief. Bij analyse van het BHD-gen vonden wij dezelfde mutatie als bij zijn broer.

Correspondentie-adres:

Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht.



Figuur 2. Fibrofolliculoom gekenmerkt door een hyperplastisch infundibulum met sponsachtige epitheliale proliferaties in een toegenomen perifolliculair bindweefsel.

## BESPREKING

Het BHD-syndroom (OMIM 135150) werd in 1977 voor het eerst beschreven als een autosomaal dominant overervende ziekte, gekenmerkt door de trias van fibrofolliculomen, pneumothorax en niertumoren. Histologisch wordt het fibrofolliculoom gekenmerkt door een hyperplastisch infundibulum met sponsachtige epitheliale proliferaties in een toegenomen perifolliculair bindweefsel. De huidlaesies ontstaan vaak in het derde en/of vierde decennium.

Een uitgebreide risicoschatting met 152 patiënten toonde aan dat mensen met het BHD-syndroom een gemiddeld zevenmaal grotere kans hebben op het ontwikkelen van niertumoren. Patiënten met het BHD-syndroom kunnen niet één maar verscheidende histologische typen niertumoren ontwikkelen, waaronder chromofobe niercelcarcinomen, renale oncocytomen, 'clear cell' niertumoren en papillaire nierceltumoren. Vanaf het 40ste jaar neemt het risico op niertumoren toe. Mannelijke BHD-patiënten hebben een 2,5-maal grotere kans dan vrouwelijke.<sup>2</sup> Een hoog percentage (83%) van de mensen met BHD ontwikkelt longcysten en heeft een daardoor een 50-maal groter risico op het ontwikkelen van spontane pneumothorax. Dit symptoom wordt vooral vóór de leeftijd van 35 jaar gezien.



Figuur 3. Multipole miliaire gele tot witte folliculair gebonden papels.

Meerdere auteurs hebben gesuggereerd dat het risico op darmkanker ook verhoogd kan zijn bij BHD. In de eerder genoemde studie werd echter geen enkel geval van darmkanker gevonden.

Het BHD-gen werd pas in 2002 ontdekt. Het is gelegen op chromosoom 17p11.2. Het codeert voor folliculine (FCLN). Dit is een eiwit met een grootte van 579 aminozuren (64 kDa), waarvan de functie nog steeds niet is opgehelderd. Het BHD-gen bestaat uit 14 exonen, waarvan de eerste 3 niet coderend zijn en dus niet bijdragen aan de structuur voor folliculine. Waarschijnlijk zijn deze exonen betrokken bij de regulatie van de transcriptie of translatie. Alle tot dusverre bij de mens beschreven mutaties zijn nonsense mutaties, deleties of splice-site mutaties, over de gehele lengte van het BHD-gen, in 9 van de 11 coderende exonen. De C(8)-keten in exon 11 blijkt een mutatie 'hot spot'.<sup>3</sup> Omdat alle gevonden veranderingen leiden tot productie van een verkort eiwit of afbraak van het mRNA, denkt men dat het folliculine fungeert als een klassieke tumorsuppressor. Tot op heden is er echter bij de met BHD geassocieerde tumoren zelden 'loss of heterozygosity' (LOH) gevonden. Als mensen een mutatie hebben in één kopie van een tumorsuppressorgen (en heterozygoot zijn), dan kan door een deletie of andere processen (de 'second hit' van Knudsen) de andere, gezonde kopie verloren gaan. Dit is dan verlies van heterozygotie. Veel vaker echter blijkt er bij BHD een somatische 'second hit'-mutatie in het andere allel aanwezig te zijn. Dit maakt het wel aannemelijk dat verlies van FCLN-expressie leidt tot het ontstaan van nierkanker. Voor de huid is het nog niet zeker of fibrofolliculomen pas ontstaan als FCLN verdwenen is.

Onze patiënten met deze nieuwe mutatie in het BHD-gen hebben voorsnog alleen huidsymptomen. We weten niet hoe groot hun risico op niertumoren precies is, omdat ze een niet eerder beschreven mutatie hebben. Patiënten met een insertie in de C(8)-keten lijken een wat hoger risico op het ontwikkelen van niertumoren te hebben.

Mensen met BHD moeten minstens elke 3 jaar een abdominale echo ondergaan na een baseline onderzoek met behulp van CT of MRI. Bij familieleden at risk van

onder de 35 jaar kan een mutatieanalyse verricht worden. Indien dit niet gewenst is, kunnen ze vanaf 25 jaar jaarlijks worden onderzocht conform de protocollen voor erfelijke kankersyndromen. Wij hebben onze patiënten een screening aangeboden.

---

## CONCLUSIE

Als een patiënt komt met meerdere haarfollikeltumoren in het gelaat, moet de dermatoloog de mogelijkheid van een kankersyndroom overwegen. Dit kan het BHD-syndroom zijn. Minder zeldzame aandoeningen zoals het syndroom van Cowden en familiale leiomy-

omatosis kunnen ook haarfollikeltumoren veroorzaken. Analyse in een gespecialiseerd centrum is aangewezen als er verdenking bestaat op de aanwezigheid van een dergelijke ziekte.

## LITERATUUR

1. Schmidt LS. Birt-Hogg-Dubé syndrome, a genodermatosis that increases risk for renal carcinoma. *Curr Mol Med* 2004;4:877-85.
2. Zbar B, Alvord WG, Glenn G, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:393-400.
3. Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB, et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;76:1023-33.

---

2x bijsluiter

pag 219

adv Smith & Nephew fc



# Oratie: Het dynamische huidnetwerk

E. Prens

---

## INLEIDING

De dermatologie wordt als klinische discipline vaak tot de 'kleine vakken' gerekend. In klinisch opzicht heeft de dermatologie in de meeste ziekenhuizen in Nederland de overgang gemaakt van een beschouwend, receptenvoorschrijvend vak naar een 'doevak', een snijdend specialisme. De dermatoloog maakt daarbij gebruik van de meest up-to-date technieken zoals diverse soorten lasers, ultrageluiddiagnostiek, fotodynamische therapie en natuurlijk het mes. In het dermatologische onderzoek hebben de afgelopen jaren dynamische ontwikkelingen plaatsgevonden in de richting van de basale celbiologie en immunologie. Een onoverbrugbare kloof dreigde te ontstaan tussen enerzijds basale wetenschappers en anderzijds de klinici. Die kloof tussen laboratorium en kliniek diende overbrugd te worden. Ik beschouw het als mijn taak als hoogleraar experimentele dermatologie een brugfunctie te vervullen tussen de basale wetenschappers, researchanalisten, researchverpleegkundigen, arts-onderzoekers en specialisten binnen en buiten de eigen afdeling.

---

## DE EXPERIMENTELE DERMATOLOGIE

De experimentele dermatologie wil door middel van patiëntgebonden onderzoek en door laboratoriumonderzoek een beter inzicht verwerven in de ontstaanswijze van huidziekten. Het opstellen van hypothesen daarvoor is maar het halve werk. Het bewijzen, ontcrachten of verwerpen van die hypothesen op basis van valide experimenten, dáár gaat het om. Daarom werkt de experimentele dermatologie 'hypothesis driven'. De experimentele dermatologie wil daarmee een belangrijke bijdrage leveren aan de zogenoemde 'evidence-based medicine'.

benadering van de dermatologie. Dat wil zeggen dat de klinische beslissingen gebaseerd zijn op correcte onderzoeksgegevens.

Beter inzicht in de ontstaanswijze is een basisvoorwaarde voor de ontwikkeling van betere therapieën, met langdurige remissies voor patiënten met chronische huidziekten. De recente succesvolle toepassing in de kliniek van de nieuwe generatie 'immune response modifiers' of zogenoemde 'biologicals' is een fraaie illustratie waartoe gecombineerd patiëntgebonden en basaalwetenschappelijk onderzoek kan leiden. De klinische toepassing van dit soort geneesmiddelen berust immers op uitvoerig in vitro en ex vivo laboratoriumonderzoek dat heeft aangetoond dat groeifactoren, cytokinen en adhesiemoleculen potentiële targetmoleculen zijn voor de remming van ontsteking.

In deze oratie zal ik:

1. aan de hand van de huidziekte psoriasis uiteenzetten de functie van de huid als onderdeel van een dynamisch netwerk bestaande uit celtypen en mediators van diverse pluimage; en
2. de richting aangeven waarheen de experimentele dermatologie in het Erasmus MC zich graag wil ontwikkelen.

---

## DE ONTSTAANSWIJZE VAN PSORIASIS

De chronische huidziekte psoriasis behoort tot de zogenoemde complexe ziekten. Dit betekent dat meerdere genafwijkingen en omgevingsfactoren bijdragen tot de ziekte. Door de stoornis in het communicatienetwerk tussen (NK)T lymfocyten, antigeen presenterende cellen en keratinocyten, ten gevolge van erfelijke en omgevingsfactoren, geeft de huid al bij het minste of geringste groot alarm. Van het complexe samenspel van de verschillende betrokken cellen is helaas nog onvoldoende bekend. Het is daarom voor ons een belangrijk terrein van onderzoek.

De meest typerende afwijkingen van psoriasis op microscopisch niveau zijn terug te voeren op toegenomen proliferatie en abnormale differentiatie van keratinocyten. Zoals eerder gezegd, speelt de erfelijke aanleg een belangrijke rol bij het krijgen van psoriasis. In familieonderzoek naar de betrokkenheid van erfelijke factoren bij psoriasis zijn ruim 20 chromosoomlocaties ontdekt: de zogenoemde susceptibility loci. De sterkste

---

Correspondentieadres:

E. Prens, Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010-4087015, fax.: 010-181418785, E-mail: e.prens@erasmusmc.nl.

Vrijdag 25 november 2005 sprak prof.dr. Errol Prens zijn oratie 'Het dynamische huidnetwerk' uit bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de experimentele dermatologie aan het Erasmus MC. De redactie feliciteert collega Prens van harte en wenst hem veel succes in zijn nieuwe functie. Hier volgt een samenvatting van zijn rede.



associatie is aangetoond voor de z.g. PSORS1-regio op chromosoom 6. Dit locus komt voor bij de circa de helft van de psoriasispatiënten en nog vaker bij juveniele (type I) psoriasis. De ernst van psoriasis is daarentegen geassocieerd met bepaalde polymorfismen in het TNF- gen.

### HOE KUNNEN WE HET ONTSTAAN VAN PSORIASIS NU VERKLAREN?

Psoriasis ontstaat door een samenspel van erfelijke factoren en omgevingsfactoren zoals reacties op geneesmiddelen, stress, trauma's en infecties met bepaalde bacteriën (streptokokken) en virussen. Door deze combinatie van factoren kan een ontstekingsreactie in de huid:

1. te gemakkelijk ontstaan en/of te heftig verlopen; er is dan sprake van een te lage prikkelrempel van de keratinocyten en de T-cellen in de huid, of 'een te scherp afgesteld alarm' ofwel 'as being on a hair trigger'; en/of
2. het niet spontaan uitdoven van de ontstekingsreactie.

Bij het ontstaan van psoriasis vervullen T-lymfocyten een centrale rol. Wij hebben ruim 15 jaar geleden als een der eersten aangetoond dat in chronische psoriasisplekken T-lymfocyten voortdurend door Langerhanscellen gestimuleerd en geactiveerd worden.<sup>1</sup> Een aan deze stimulatie gerelateerd antigeen hebben wij en anderen echter nooit kunnen aantonen. De geactiveerde T-lymfocyten dringen de opperhuid binnen en verstoren daar

de normale opbouw. Deze verstoring brengt een wondgenezingsreactie teweeg van opperhuidcellen bestaande uit een vergrote celdeling en een abnormale uitrijping vergeleken met de normale situatie in de huid. Door beide mechanismen kan een chronische ontsteking in de dermis ontstaan met een micromilieu dat sterk lijkt op dat van de lymfeklier. De psoriasisplaque is dus veranderd in een pseudolymfeklier, met een vergelijkbare permanente T-celactiverende functie van de antigeen presenterende cellen.<sup>2</sup> Het proinflammatoire milieu in psoriasisplekken wordt gekenmerkt door zogenoemde type 1 cytokinen zoals interferon- (IFN- ), TNF- , IL-2, IL-12 en IL-23. Deze cytokinen hebben direct invloed op het biologisch gedrag van keratinocyten in de opperhuid, onder andere omdat psoriasis-keratinocyten verhoogd prikkelbaar zijn voor deze proinflammatoire cytokinen. Dit betekent dat keratinocyten gemakkelijk geactiveerd raken, meer keratinocyten gaan delen, abnormale uitrijping vertonen en verhoogde hoeveelheden cytokinen, chemokinen en groeifactoren maken, zoals IL-1, IL-6, IL-8, vascular endothelial growth factor (VEGF) en transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ). Deze moleculen stimuleren de expressie van adhesiemoleculen op endotheelcellen, wat leidt tot versterking en instandhouding van de ontstekingsreactie.

De hoofdrol van T-cellen in de pathogenese van psoriasis is recentelijk door proefdierexperimenten nogmaals overtuigend aangetoond. Bij deze experimenten werd niet-aangedane huid van psoriasispatiënten getransplanteerd op een speciaal type muis (AGR-muis). In dit stukje huid ontstaat dan spontaan een Th1-ontstekingsreactie, waardoor het stukje normale huid van een psoriasispa-

tiënt na circa 3 weken in een typische psoriasisplek is veranderd.<sup>3</sup> Deze spontante ontwikkeling van een psoriasisplek is in dit model te voorkomen door TNF- of IFN- of T-cellen te blokkeren (anti-CD3).

---

## PSORIASIS: DE ZIEKTELAST

Psoriasis veroorzaakt een lichamelijke en psychische ziekte (gemeten in de afname in de kwaliteit van leven), die vergelijkbaar is met ziekten als kanker, artritis, hypertensie, diabetes en depressie.<sup>4</sup> Het is tevens bekend dat 30% tot 50% van de patiënten met psoriasis last heeft van minderwaardigheidsgevoelens, seksueel disfunctioneren, angststoornissen en dat 7 tot 10% van de patiënten op enig moment in hun leven suïcidaal is.<sup>5,6</sup> Uit recent onderzoek wordt langzamerhand steeds duidelijker dat het hebben van psoriasis een verhoogd risico met zich meebrengt voor diabetes, obesitas, dyslipidemie, hypertensie, hartfalen en inflammatoire darmziekte.<sup>7</sup> Dit pleit ervoor om psoriasis als een systemische aandoening te beschouwen en te benaderen.

Naast de psychosociale belasting brengen chronische huidziekten ook een economische schadepost voor de maatschappij met zich mee.<sup>8</sup> In de Verenigde Staten is dat geschat op ongeveer \$36 miljard per jaar (peil 1997). Ondanks de juist vermelde psychosociale impact, de economische schade en het feit dat psoriasis als een systeemziekte beschouwd moet worden, komt psoriasis en ook geen enkele andere huidziekte, voor op de meest recente prioriteitenlijst van ziekten van de WHO.<sup>9</sup> Kortom, waar patiënten met huidziekten in vroegere tijden om allerlei misvattingen buiten de maatschappij werden geplaatst, dreigt nu de ziekte waaraan zij lijden in de achterste rijen te belanden als het om gezondheidszorgprioriteiten gaat.

---

## EXPERIMENTELE DERMATOLOGIE IN ROTTERDAM: WAAR KOMEN WE VANDAAN, WAAR GAAN WE HEEN?

Binnen de Rotterdamse afdeling dermatologie en venereologie heeft het accent zowel op het gebied van de patiëntenzorg als het onderzoek jarenlang gelegen bij de geslachtsziekten. Rotterdam kan dus niet bogen op een jarenlange onderzoekstraditie op het gebied van de experimentele dermatologie. Sinds het einde van de jaren tachtig functioneert er een kleine onderzoeksgroep op dit gebied binnen de afdeling immunologie van prof. Benner. Deze groep is inmiddels deel gaan uitmaken van de afdeling dermatologie, en zal zich blijven richten op de immunologische mechanismen die ten grondslag liggen aan chronische huidziekten. Psoriasis dient als modelziekte voor de bestudering van chronische ontstekingsprocessen. In de afgelopen jaren hebben wij de functie onderzocht van specifieke cytokinen en che-

mokinen, en hun disregulatie bij chronische ontsteking in de huid. In dit onderzoek hebben wij o.a. gebruik gemaakt van een door onze groep ontwikkeld ex vivo huidkweekmodel, gekweekte fibroblasten, keratinocyten en keratinocyten-cellijnen.<sup>10</sup> Met dit onderzoek hebben wij een herkenbare bijdrage kunnen leveren aan de functie van het IL-1-systeem en van de type I interferonen in psoriasis.<sup>11</sup> Ons onderzoek is solide gebleken, omdat het door andere onderzoeksgroepen nagevolgd werd en wordt.<sup>3</sup> Ook bij gebruik van meer geavanceerde technieken en benaderingen kwamen de door ons gerapporteerde bevindingen steeds naar voren als belangrijk voor het ontstaan van psoriasis.

---

## NETWERKEN

Jarenlang was de dermatologie en venereologie in Rotterdam zowel letterlijk als figuurlijk aan de periferie van het Erasmus MC gepositioneerd. Wij maken de strategische keuze voor een fysieke en figuurlijke plaatsing centraal in het Erasmus MC. De fysieke allocatie van het researchlab op de afdeling immunologie is daar onderdeel van. Zoals gezegd spelen zich bij chronische ontstekingen in de huid processen af die vergelijkbaar zijn met die bij de chronische ziekten multiple sclerose, de ziekte van Crohn en reuma. Gezien deze parallellen, is het bijna vanzelfsprekend dat wij intensief samenwerken, en om de titel van mijn oratie te gebruiken "te netwerken", met onderzoeksgroepen op deze gebieden. Dit netwerk willen wij graag versterken en waar nodig uitbreiden.

---

## DE TOEKOMST: DIERMODELLEN

"Een muis is geen mens", was steevast mijn antwoord als mij in het verleden gevraagd werd waarom ik in mijn onderzoek geen gebruik maakte van muismodellen. Inmiddels maken wij wel degelijk gebruik van muismodellen, van 'gehumaniseerde' muismodellen. Dit zijn muizen waarin de functie van het menselijke afweersysteem kan worden bestudeerd door transplantatie van menselijke lymfocyten en waarop huid van patiënten getransplanteerd kan worden. Onze belangstelling gaat hierbij vooral uit naar de functie van subpopulaties T-cellen en dendritische cellen in dit model.

Het gehumaniseerde psoriasis-muismodel biedt ook mogelijkheden om nieuwe kandidaat geneesmiddelen tegen psoriasis te testen. Hiermee kan contractresearch gedaan worden voor de farmaceutische industrie. Dit type onderzoek kan leiden tot patenteerbare vindingen, waar wij nadrukkelijk een open oog voor zullen hebben. Verder kan dit type onderzoek in combinatie met klinische trials bij patiënten, en ondersteund door farmacogenomics gegevens, inzicht geven of een individuele patiënt: gevoelig, ongevoelig of misschien zelfs overgevoelig is voor een bepaald geneesmiddel. Zulke samen-

werking tussen een universitair medisch centrum en de industrie levert een win-win-situatie op voor onderzoeker en opdrachtgever, maar vooral voor de patiënt.

#### *Uitdoving, demping van immuunresponsen*

Zoals eerder in deze oratie aangegeven, is onderzoek naar de mechanismen die ten grondslag liggen aan spontane regressie en/of uitdoving van ontsteking bij psoriasis nogal achtergebleven. Dergelijk onderzoek is echter van het grootste belang voor het ontwikkelen van adequate behandelingsmethoden voor psoriasis. Daarom is dit één van de gebieden waarop ons onderzoek zich zal richten. Ook hierbij zullen wij gebruik maken van het gehumaniseerde psoriasis-muismodel. Dit thema is plotse-ling zeer actueel met de editorial gewijd aan 'dampening of inflammation' in de uitgave van december 2005 van Nature Immunology.

#### *Huidkankeronderzoek*

De klinische taken van de afdeling dermatologie en venereologie zijn natuurlijk veel breder dan alleen psoriasis. Onder andere vervult de afdeling op het gebied van nonmelanoma-huidkanker een belangrijke topreferentiefunctie. Gezien de grote patiëntengroep en de ziekte-last voor de patiënten met nonmelanoma-huidkanker, is onderzoek op dit terrein voor onze afdeling een 'must'. Wij zullen ons richten op analyse en optimalisatie van de immunologische antitumorrespons bij deze vormen van huidkanker. Deze antitumorrespons vertoont grote gelijkens met de Th1-ontstekingsreactie bij psoriasis en sluit daarom goed aan bij de psoriasis-onderzoekslijn.

#### *Tissue-engineering*

Om het werk van onze onderzoeksgroep ook direct enig economisch nut (valorisatie) te geven, en omdat het als spin-off van ons onderzoek direct binnen handbereik ligt, werken we tevens aan een wondbehandelmethode, die is gebaseerd op toepassing van in vitro gereconstrueerde huid bestaande uit lederhuid en opperhuid. In de laatste jaren is het mogelijk gebleken, door de verbeterde in vitro huidkweektechnieken uit minuscule huidbiopsieën grotere stukken complete (epidermis en dermis omvat-ende) menselijke huid te kweken. 'Pilot' experimenten elders hebben aangetoond dat op deze manier snelle wondgenezing haalbaar is, zelfs bij langdurig bestaande wonden.

## DE FINANCIERING VAN ONDERZOEK

Ik vertrouw erop dat u na het voorgaande begrijpt waarom ik zo enthousiast ben over mijn vak. Het aantal moeilijk behandelbare ziekten in de dermatologie is nog groot. Voor de realisatie van onze ambities is veel geld nodig. En onderzoekers komen, net als studenten, altijd geld tekort. De omvang van de financiële middelen voor onderzoek is direct gerelateerd aan het veld van onderzoek waarin men actief is. Zoals eerder vermeld, ik refe-

reer naar de lijst met prioriteiten van de WHO, behoort huidonderzoek landelijk en internationaal niet tot de prioriteiten. Dit gegeven vormt een ernstige belemmering voor de verdere ontwikkeling van de dermatologie. In de VS werkt slechts 6 tot 8% van de dermatologen in een academisch centrum. In Nederland is dat gelukkig nog ongeveer 20%. Volgens de American Academy of Dermatology zijn de beperkte mogelijkheden voor een uitdagende carrière, door het verschil in salaris, de geringe fondsen voor dermatologisch wetenschappelijk onderzoek en het gebrek aan tijd door de forse patiëntenzorgtaak de belangrijkste redenen om niet voor een academische carrière te kiezen. Dat zal in Nederland weinig anders zijn.

Tegelijkertijd is het een uitdaging om het huidonderzoek in Rotterdam succesvol te laten zijn. Er is veel te winnen met 'state-of-the-art'-huidonderzoek, zeker als men inspeelt op de mogelijkheden van valorisatie van het onderzoek. Ik ben overtuigd van de waarde van die benadering in academisch medische centra.

## ONDERWIJS EN OPLEIDING

Het onderwijs in de experimentele dermatologie is verweven met dat van de dermatologie en de immunologie. Het vaardigheidsonderwijs Immunologie voor tweedejaars studenten geneeskunde heeft al sinds vele jaren een dermatologisch accent door het verrichten van allergietesten door en bij de studenten. In het nieuwe curriculum 'Erasmus Arts 2007', in het thema infectie- en immuunziekten is er ruime aandacht voor de immunodermatologie, door zelfstudie opdrachten en colleges. Belangrijk zijn ook de mogelijkheden voor keuzeonderwijs en keuzeonderzoek op het gebied van de immunodermatologie. De bijdrage van de experimentele dermatologie aan het inzicht in de pathogenese van huidziekten zal nadrukkelijk in de verschillende onderwijsvormen aan de orde komen. Door het zichtbaar maken van de vele raakvlakken met andere preklinische (celbiologie, immunologie en genetica) en klinische vakken zal de experimentele dermatologie zich binnen de geneeskundestudie verder profileren, en veel studenten ongetwijfeld enthousiast maken voor dit dynamische vak.

Essentieel voor de verdere ontwikkeling van onze afdeling is, naast een duidelijke inbreng in het plaatselijke cursorische onderwijs voor klinische assistenten in opleiding tot dermatoloog (AIOS), het realiseren van een fulltime onderzoeksstage van circa 6 maanden voor deze groep. Door het experimentele onderzoek van binnenuit te verkennen, zullen de AIOS sterker gericht worden op de wetenschappelijke ontwikkelingen van hun vakgebied. Hierdoor zal in de toekomst de brug over de kloof tussen laboratorium en kliniek door meerdere menselijke peilers gedragen worden. Dit is een belangrijke voorwaarde om de kliniek en de polikliniek dermatologie te laten uitgroeien tot een dynamisch, swingend team van dermatologen, assistenten in opleiding tot dermatoloog

en dermatologisch assistenten en verpleegkundigen. Patiëntenzorg en patiëntgebonden onderzoek zullen daarbij als vanzelfsprekend hand in hand gaan.

---

## TEN SLOTTE

Wat is een onderzoeker zonder meewerkende patiënten? Ik wil hierbij alle Zeeuwse en Rotterdamse psoriasispatiënten bedanken die in de afgelopen jaren belangeloos bloed en/of huidbiopten hebben afgestaan, of op een andere manier meegewerkt hebben aan ons onderzoek. Patiënten met psoriasis weigeren zelden om mee te doen aan een onderzoek, hoewel men zich goed realiseert dat afname van huidbiopsieën soms litttekens achterlaat. Ik heb daar een groot respect voor: hulde!

## LITERATUUR

1. Prens EP, Benne K, Van Joost Th, Benner R. The autologous mixed epidermal cell - T lymphocyte reaction is elevated in psoriasis: a crucial role for epidermal HLA-DR+/CD1a- antigen-presenting cells. *J Invest Dermatol* 1991;96:880-7.
2. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression. *Trends Immunol* 2004;25:295-305.
3. Nestle FO, Conrad C, Tun Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, Burg G, Liu Y-J, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005;202:135-43.
4. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401-7.
5. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:846-50.
6. Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological comorbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:833-42.
7. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, Bruni PL, Ingordo V, Lo Scocco G, Solaroli C, Schena D, Barba A, Di Landro A, Pezzarossa E, Arcangeli F, Gianni C, Betti R, Carli P, Farris A, Barabino GF, La Vecchia C. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005;125:61-7.
8. Dehkharghani S, Bible J, Chen JG, Feldman SR, Fleischer AB Jr. The economic burden of skin disease in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:592-9.
9. Kaplan W, Laing R. Priority Medicines for Europe and the World. New York: World Health Organization, Department of Essential Drugs and Medicines Policy, 2004. (<http://mednet3.who.int/prioritymeds/report/index.htm>).
10. Companjen AR, van der Wel LI, Wei L, Laman JD, Prens EP. A modified ex vivo skin organ culture system for functional studies. *Arch Dermatol Res* 2001;293:184-90.
11. Van der Fits L, van der Wel LI, Laman JD, Prens EP, Verschuren MC. In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered. *J Invest Dermatol* 2004;122:51-60.



cover III

adv Glaxo Zelitrex fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc