

&

# Dermatologie & Venereologie

1 juni 2007

## Wetenschappelijke en Huishoudelijke Vergadering

**UMC St Radboud  
Nijmegen**

Gastredacteurs:

Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof

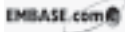
Dr. E.M.G.J. de Jong



cover II

adv Wyeth Enbrel fc

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



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

**HOOFDREDACTIE**

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

**REDACTIE**

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

**LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN**

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

**RUBRIEK REFERAAT**

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

**RUBRIEK VERENIGING**

Dr. D. de Hoop

**RUBRIEK VERBEELDING VAN DE HUID**

Dr. A.C. de Groot

**REDACTIEADRES**

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud  
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, T.el.: 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: Paul Emons  
Coördinatie: R. Zanderink, telefoon 0346-577289, telefax 0346-577925, e-mail: Rene.Zanderink@reedbusiness.nl

**ABONNEMENTEN**

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

**ADVERTENTIE-EXPLOITATIE**

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

**COPYRIGHT**

© 2007 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 gedeponereerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

**WET BESCHERMING PERSOONSGEGEVENS**

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

ISSN 0925-8604



**INHOUD**

**150 VOORWOORD**

**151 PROGRAMMA**

**153 Dermatologische dagbehandeling: inhoudelijke aspecten**  
*P.G.M. van der Valk, D.H. de Hoop*

**156 Methotrexaat: hepatotoxiciteit en het leverbiopt**  
*M.A.M. Berends, P.C.M. van de Kerkhof, M.G.H. van Oijen, J.P.H. Drenth, E.M.G.J. de Jong*

**162 'Biologicals' in de praktijk: prospectieve cohortmonitoring van 'high need' psoriasispatiënten**  
*R.J.B. Driessen, M.A.M. Berends, P.C.M. van de Kerkhof, E.M.G.J. de Jong*

**168 De nagelmatrix nader belicht**  
*J.E.M. Körver, M.C. Pasch*

**169 Een zeldzame subunguale tumor**  
*E.B.M. Kroft, E. Hanke, M. Pruszczyński, W.A.M. Blokx, M.C. Pasch*

**173 Uitgebreide paronychia bij gebruik van de epidermale groeifactorreceptor-inhibitor cetuximab**  
*W.H.P.M. Vissers, M.M. van Rossum, M.C. Pasch*

**175 Multipole congenitale arterioveneuze malformaties van de arm**  
*M.I.A.Koetsier, L. Schultze Kool, P.N.M.A. Rieu, C.J.M. van der Vleuten*

**178 Een zuigeling met erythrodermie en immuundeficiëntie**  
*E.B.M. Kroft, C.M.R. Weemaes, M.M.B. Seyger*

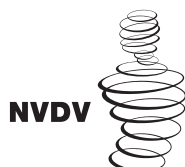
**181 Multipole superficiële basaalcelcarcinomen: een genetische predispositie voor maligniteiten?**  
*M.M. Kleinpenning, N. Hoogerbrugge, D. Wopereis, L.A.L.M. Kiemeneij, M.M. van Rossum*

**184 Fluorescentiediagnostiek (FDAP) bij psoriasis en squameuze (pre)maligniteiten van de huid: een update**  
*T. Smits, M.J.P. Gerritsen*

**186 Valkuilen bij de diagnostiek van melanoom: twee casus met atypische presentatie van (lentigo maligna) melanoom**  
*W.H.P.M. Vissers, M.E.J. Zeeuwen-Franssen, C. W. van Haselen, W.A.M. Blokx, M.J.P. Gerritsen*

**189 'En cuirasse' metastasen bij lobulair mammacarcinoom**  
*L.A.G. Sibelt, W.A.M. Blokx, T.J. Smilde, M.J.P. Gerritsen*

**192 BOEKBESPREKING**



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

## 50 jaar academische dermatologie te Nijmegen

Op 18 juni 1957 werd de Afdeling Dermatologie van het UMC St Radboud geopend door Mgr. Post en nog dezelfde middag hield de pas benoemde hoogleraar prof.dr. J.W.H. Mali zijn oratie. Gedurende 27 jaren Nijmeegse Academische Dermatologie werd zowel wetenschappelijk onderzoek als patiëntenzorg op hoog niveau bedreven. Van 1984 tot 1986 werd door prof.dr. J.P. Kuiper leiding gegeven aan de afdeling na meer dan twee decennia vorm te hebben gegeven aan de Nederlandse flebologie. Vervolgens was van 1986-1991 prof.dr. R. Happle hoofd van de Afdeling Dermatologie. Onder zijn leiding werden belangrijke aandachtsgebieden toegevoegd aan de afdeling zoals genodermatologie, immunodermatologie en operatieve dermatologie.

Vanaf 1992 geeft ondergetekende leiding aan de afdeling, waarbij het hem verheugt om dit te hebben mogen doen samen met een zeer gemotiveerde staf en een groep van zeer betrokken medewerkers. Zoals door de grond-

legger van de kliniek, prof.dr. J.W.H. Mali, werd bedoeld is de integrale gedachte van patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs uitgangspunt. Dit gezamenlijk optrekken is in het bijzonder ook mogelijk gemaakt door de ruimtelijke eenheid van patiëntenzorg en onderzoeksfaciliteiten op één locatie binnen de UMC-campus.

De organisatiestructuur van het UMC St Radboud is zeer gunstig geweest voor de Afdeling Dermatologie, waarbij de zorg voor onze patiënten, onze onderzoeksactiviteiten en onze onderwijs en opleidingsactiviteiten gegroeid zijn in kwaliteit en omvang.

Wij verheugen ons op een presentatie van enige kernactiviteiten van onze afdeling en doen dat graag volgens het gedurende meer dan een eeuw beproefde concept van de Wetenschappelijke Vergadering in combinatie met de huishoudelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

*Prof.dr. P.C.M. van de Kerkhof*

**PROGRAMMA**

**WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING EN HUISHOUELIJKE VERGADERING NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENERELOGIE**

50 JAAR ACADEMISCHE DERMATOLOGIE TE NIJMEGEN

VRIJDAG 1 JUNI 2007

**LOCATIE: AUDITORIUM UMC ST RADBOUD**

09.00 – 09.20 uur	ONTVANGST	
09.20 – 09.30 uur	WELKOM	Prof. dr D.J. Ruiter
<b>INFLAMMATOIRE DERMATOSEN</b>		
<b>Psoriasis en eczeem;</b> voorzitters dr. P.G.M. van der Valk en dr. E.M.G.J. de Jong		
09.30 – 09.35 uur	Psoriasis- en eczeembehandelingen van toen naar nu	Prof. dr P.C.M. van de Kerkhof
09.35 – 09.50 uur	Dermatologische dagbehandeling: inhoudelijke aspecten	dr. P.G.M. van der Valk
09.50 – 10.05 uur	Methotrexaat: hepatotoxiciteit en het leverbiopt	M.A.M. Berends
10.05 – 10.20 uur	‘Biologicals’ in de praktijk: prospectieve cohortmonitoring van ‘high need’ psoriasispatiënten	R.J.B. Driessen
<b>Inflammatoire Haar en Nagelziekten;</b> voorzitter dr. M.C. Pasch		
10.20 – 10.25 uur	Haar en nagelziekten introductie	dr. M.C. Pasch
10.25 – 10.35 uur	De nagelmatrix nader belicht	J.E.M. Körver
10.35 – 10.40 uur	Een zeldzame subunguale tumor	E.B.M. Kroft
10.40 – 10.45 uur	Uitgebreide paronychia bij gebruik van de epidermale groeifactorreceptor-inhibitor cetuximab	dr. W.H.P.M. Vissers
<b>Pathogenese van ontstekingsaandoeningen;</b> voorzitter dr. D. de Hoop		
10.45 – 11.00 uur	Veranderende inzichten	Prof. dr. J. Schalkwijk
11.00 – 11.45 uur	KOFFIE	
<b>KINDERDERMATOLOGIE/HECOVAN/(ONCO)GENETICA</b>		
voorzitters dr. M.M.B. Seyger, dr. C.J.M. van der Vleuten en dr. M.M. van Rossum		
11.45 – 11.50 uur	Genodermatologie van toen naar nu	Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof
11.50 – 12.00 uur	Multipele congenitale arterioveneuze malformaties van de arm	M.I.A.Koetsier
12.00 – 12.10 uur	Een zuigeling met erythrodermie en immuundeficiëntie	E.B.M. Kroft
12.10 – 12.20 uur	Multipele superficiële basaalcelcarcinomen: een genetische predispositie voor maligniteiten?	M.M. Kleinpenning
<b>DERMATO-ONCOLOGIE</b>		
voorzitters dr. M.J.P. Gerritsen en dr. M.C. Pasch		
12.20 – 12.25 uur	Dermato-oncologie van toen naar nu	Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof
12.25 – 12.35 uur	Fluorescentiediagnostiek (FDAP) bij psoriasis en squameuze (pre)maligniteiten van de huid: een update	T. Smits
12.35 – 12.45 uur	Valkuilen bij de diagnostiek van melanoom; twee casus met atypische presentatie van (lentigo maligna) melanoom	dr. W.H.P.M Vissers
12.45 – 12.55 uur	‘En cuirasse’ metastasen bij lobulair mammacarcinoom	L.A.G. Sibelt
12.55 – 13.00 uur	Dermato-oncologie in het Centrum voor Aangezichts chirurgie	dr. M.C. Pasch
13.00 uur	AFSLUITING	Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof
13.00 – 14.00 uur	LUNCH	
14.00 – 15.00 uur	HUISHOUELIJKE VERGADERING	



1. Drs. M.I.A. Koetsier, aios
2. Drs. J.L.M. van Houtum, aios
3. Drs. M.M. Kleinpenning, aios
4. Drs. E.B.M. Kroft, aios
5. Drs. A.J. de Vroede, aios
6. Dr. M.M. van Rossum, dermatoloog
7. Dr. M.M.B. Seyger, dermatoloog
8. Dr. M.J.P. Gerritsen, dermatoloog
9. Dr. E.M.G.J. de Jong, dermatoloog
10. Drs. B. Peters, aios
11. Drs. J.E.M. Körver, aios
12. Drs. L. A.G. Sibelt, aios
13. Drs. M. Kamsteeg, artsonderzoeker
14. Dr. W.H.P.M. Vissers, aios
15. Prof. dr. J. Schalkwijk, celbioloog
16. Dr. P.E.J. van Erp, celbioloog
17. Dr. M.C. Pasch, dermatoloog
18. Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof, dermatoloog
19. Drs. R.J.B. Driessen, artsonderzoeker
20. Drs. M.A.M. Berends, artsonderzoeker
21. Drs. R.G. van Lingen, artsonderzoeker
22. Dr. P.G.M. van der Valk, dermatoloog



*Niet op de foto:*

- Dr. C.J.M. van der Vleuten, dermatoloog  
 Ir. J.B.M. Boezeman, beheerder  
 Drs. P. Duller, psycholoog  
 Dr. A. Evers, psycholoog  
 Drs. T. Smits, aios  
 Drs. A. Erceg, aios  
 Dr. H.J. Bovenschen, aios  
 Dr. D. de Hoop, dermatoloog  
 Dr. M.E.J. Zeeuwen-Franssen, aios

# Dermatologische dagbehandeling: inhoudelijke aspecten

**P.G.M. van der Valk, D. de Hoop**

De behandeling van patiënten met chronische huidziekten is in de afgelopen decennia sterk veranderd en de laatste jaren in een stroomversnelling geraakt. Naast een zich relatief weinig uitbreidend arsenaal van topische middelen, is een steeds groter aanbod van systemische middelen beschikbaar.<sup>1-3</sup> Behandelafaciliteiten, zoals poliklinische dagbehandeling en klinische behandeling, dienen zich vanuit doelmatigheid, ook vanuit maatschappelijk perspectief, aan te passen aan de beschikbaarheid van deze nieuwe en effectieve therapeutische mogelijkheden.

Vanaf de jaren zestig van de vorige eeuw is de behoefte aan het aantal, voor dermatologische patiënten beschikbare, klinische bedden sterk afgenomen. Patiënten met een chronische huidziekte konden door de toegenomen therapeutische mogelijkheden, meer dan voorheen, poliklinisch worden behandeld. Een groep patiënten dreigde hierdoor echter tussen wal en schip te raken. Patiënten met een matig tot ernstige huidaanandoening benodigen meer aandacht en tijd dan doorgaans op een polikliniek beschikbaar is, terwijl de ernst niet zodanig is dat een klinische opname te verantwoorden is. Verschillende initiatieven in binnen- en buitenland zijn in de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw genomen om deze patiënten, die niet in aanmerking kwamen voor een klinische behandeling op een voor hen geschikte wijze zorg te verlenen.<sup>4,5</sup> Hoewel erg heterogeen in opzet, hadden deze initiatieven met elkaar gemeen dat aan de patiënt meer aandacht werd besteed en tegelijk medisch-specialistische zorg werd geleverd. De nadruk lag daarnaast op voorlichting met betrekking tot de aanandoening en behandeling. Aandacht werd ook geschonken aan psychosociale aspecten en lotgenotencontact.

In de laatste jaren zijn, met name door de komst van de 'biologicals', de therapeutische mogelijkheden wederom uitgebreid en het valt te verwachten dat de ontwikkeling van effectieve en veilige middelen in een hoger tempo dan voorheen zal plaatsvinden. De bestaande dermatologische behandelafaciliteiten zullen moeten inspelen op deze ontwikkelingen en zullen zich continu dienen te herijken.

Voor de dermatologische dagbehandeling leidt dit tot de vraag waar zij op dit moment staat en zal staan in de komende jaren.

## Samenvatting

Dagbehandeling van patiënten met chronische huidziekten op basis van externe therapie dient blijvend te zijn bestaansrecht te bewijzen ten opzichte van b.v. nieuwe systemische therapieën door patiëntvriendelijke, doelmatige zorgconcepten te ontwikkelen, aan te passen en te evalueren.

## Summary

Day care of patients with chronic skin disease, based on topical therapy, must continuously prove its benefit towards e.g. new systemic treatments by developing, adjusting and evaluating concepts of care.

## dermatologische dagbehandeling - doelmatigheid

### dermatological day care - cost-effectiveness

De huidige faciliteiten voor dermatologische dagbehandeling onderscheiden zich van dagbehandeling op een interne of chirurgische afdeling. De definitie van dagbehandeling van het CTG indertijd (code 190035) luidde "betreft een aantal uren durende vorm van verpleging, in het algemeen voorzienbaar en noodzakelijk in verband met het op dezelfde dag plaatsvinden van een onderzoek of behandeling door een medisch specialist".

Deze definitie sluit niet goed aan bij de dermatologische dagbehandeling, evenmin als bij veel dagbehandelingen door andere disciplines. Op een interne of chirurgische afdeling zal doorgaans een medische handeling plaatsvinden zoals b.v. het geven van intraveneuze therapie of een kleine ingreep. Op een dermatologische dagbehandeling ligt tot nu toe de nadruk op de uitwendige medisch-specialistische behandeling, op dermatologische zorg. Deze zorg bestrijkt veelal een periode van enkele maanden, waarin de patiënt intensief wordt vervolgd.

De verblijfsduur van de patiënt in de faciliteit wisselt sterk.

In het UMC St Radboud wordt de dermatologische dagbehandeling 'Arbeids- en Tijdsintensieve Behandeling' (ATB) genoemd. ATB betreft een vorm van zorg die een tijdspanne kan beslaan van 30 minuten tot een gehele dag, waarbij wordt getracht klinische behandelingen uit te voeren in een poliklinische setting. Het beoogt de lacune tussen de polikliniek en de kliniek te vullen. De doelgroep betreft patiënten met een matig-ernstige tot ernstige huidaanandoening, die onvoldoende met poliklinische zorg geneest en waarvoor een klinische behandeling te zwaar geschat zou zijn.

Hierbij wordt het bevorderen van zelfredzaamheid tot de primaire taakstelling gerekend. Dit gebeurt door uitleg te geven over de ziekte en behandelingsmogelijkheden. Wat zijn de oorzaken, wat zijn de symptomen, wat kan de patiënt zelf doen om de symptomen te verminderen of te voorkomen en hoe kan de patiënt omgaan met zijn ziekte? Welke 'copingstijl' geeft de meeste gezondheidswinst en hoe kunnen wij bij de patiënt een dergelijke stijl bevorderen?

De begeleiding is er veelal op gericht de uitwendige behandeling te optimaliseren en de patiënt bij de behandeling te betrekken, ook weer om de zelfredzaamheid te verhogen.

Mocht er sprake zijn van psychosociale problematiek, dan kan de psycholoog worden gevraagd om begeleiding. Te denken valt b.v. aan problemen bij de acceptatie van de huidziekte of problematisch krabgedrag. De psychosociale hulp kan individueel of in groepsverband worden verstrekt.

Wat zal de positie zijn van de dermatologische dagbehandeling in de komende jaren?

De patiënten met een matig tot ernstige chronische huidaandoening die kunnen worden behandeld in dagbehandeling betreffen grof weg vier categorieën:

1. patiënten met psoriasis en psoriatische dermatosen,
2. patiënten met eczematuze aandoeningen,
3. patiënten met hand- en voetdermatosen en
4. patiënten met ulcera cruris of lymfologische aandoeningen.

Met name voor de eerste groep gaan de ontwikkelingen in therapeutische mogelijkheden snel. Anno 2007 zijn verschillende 'biologicals' geregistreerd voor psoriasis. Patiënten dienen aan strenge criteria te voldoen voordat zij in aanmerking komen voor deze middelen en het valt niet te verwachten dat deze middelen de traditionele therapieën geheel zullen vervangen. Uitwendige behandeling en lichttherapie vormen vooralsnog effectieve en veilige modaliteiten voor patiënten met matig tot ernstige psoriasis. De 'biologicals' dienen te worden gereserveerd voor de therapieresistente patiënten. Voor de andere drie categorieën patiënten zijn op korte termijn geen behandelingen te verwachten die de dermatologische dagbehandeling overbodig maken.

Naast de huidige behandeling van chronische dermatosen kan de dagbehandeling ook nieuwe taken op zich

nemen. Zo kan het een facilitaire unit zijn, gelijk de chirurgische of internistische dagbehandeling. In de dagbehandelingscentra kunnen intraveneuze behandelingen en uitgebreide fotodynamische therapie gegeven worden of provocatietesten verricht met voedingsmiddelen of geneesmiddelen.

Om de gewenste kwaliteit van zorg te leveren, is het noodzakelijk dat een dagbehandelingscentrum kan beschikken over goed opgeleide dermatologisch verpleegkundigen en adequate medische supervisie.

Dermatologische dagbehandeling op basis van externe therapie dient blijvend haar bestaansrecht te bewijzen ten opzichte van nieuwe ontwikkelingen b.v. op het gebied van systemische therapieën door patiëntvriendelijke, doelmatige zorgconcepten te ontwikkelen, aan te passen en te evalueren.

Landelijke richtlijnen voor dermatologische dagbehandeling kunnen helpen bij het garanderen van de gewenste kwaliteit.

Aan deze kwaliteitsvoorwaarden kan alleen worden voldaan indien de centra een bepaalde minimale omvang hebben en over voldoende financieringsmogelijkheden beschikken. Onze inspanningen dienen hierop te zijn gericht, b.v. door het onderbouwen van aanvragen voor op dermatologische dagbehandeling toegespitste 'Diagnosebehandelcombinaties'.

Doelmatigheidsonderzoek kan hierbij van belang zijn.<sup>6</sup>

#### LITERATUUR

1. Bos WE, Thio HB, Neumann HA, van der Fits L, Prens EP. New systemic treatments for psoriasis: etanercept, infliximab, adalimumab, efalizumab and alefacept. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006;150:1065-70.
2. van de Kerkhof PC. Methotrexate in the treatment of psoriasis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131:2345-8.
3. Zonneveld IM, de Rie MA, Beljaards RC, van der Rhee HJ, Wuite J et al. The long term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatol* 1996;135:15-20.
4. Warin AP. Dermatology day care treatment centres. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:351-5.
5. de Hoop D. Over de behandeling van psoriasis en de rol van het psoriasisdagbehandelingscentrum. Thesis. Utrecht: Universiteit Utrecht, 1994.
6. Prins M. Dithranol in psoriasis day-care; the short contact principle. Thesis. Nijmegen: University Medical Center, 2002.



pag 155

adv Vichy Capital Soleil fc

# Methotrexaat: hepatotoxiciteit en het leverbiopt

**M.A.M. Berends<sup>1</sup>, P.C.M. van de Kerkhof<sup>1</sup>,  
M.G.H. van Oijen<sup>2</sup>, J.P.H. Drenth<sup>2</sup>, E.M.G.J. de Jong<sup>1</sup>**

## INLEIDING

Methotrexaat (MTX) is één van de meest voorgeschreven systemische middelen voor patiënten met een ernstige, chronische plaque psoriasis.<sup>1</sup> De reden hiervoor is dat het een relatief effectief en veilig middel is.<sup>2,3</sup> De meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten, zoals misselijkheid en diarree. De bijwerkingen waar wij ons echter het meest zorgen over maken is MTX-geïnduceerde hepatotoxiciteit. Deze zorg wordt veroorzaakt door het hoge aantal (met grote spreiding) van het aantal patiënten met leverfibrose en/of levercirrose in de literatuur, respectievelijk 1-50% en 0-20%.<sup>4</sup> Tot nu toe is het leverbiopt de gouden standaard om de aanwezigheid van leverschade aan te tonen.<sup>5</sup>

## RICHTLIJN MTX EN ENQUÊTE

De richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, die gebaseerd is op de richtlijn van de American Academy of Dermatology, adviseert bij elke 1-1,5 gram cumulatieve dosis MTX een leverbiopt te verrichten.<sup>3,6</sup> In geval van aanwezigheid van risicofactoren (alcoholgebruik, obesitas, hepatitis, positieve familieanamnese voor erfelijke leverziekten, diabetes mellitus en het gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen) wordt tevens een leverbiopt bij aanvang van de therapie geadviseerd. Het leverbiopt heeft een aantal nadelen. Het leverbiopt is belastend voor de patiënt. De kans op complicaties bedraagt 0,02-10% en de kans op mortaliteit ten gevolge van een leverbiopt bedraagt 0,01-0,1.<sup>5</sup> Het weefsel dat verkregen wordt tijdens een leverbiopt bevat slechts ongeveer 1/50.000 van het totale leverweefsel. Dit maakt dat er tevens een grote kans op 'sampling error' bestaat, die volgens de groep van Campbell et al. 20-30% zou bedragen.<sup>5,7-10</sup>

In 2005 werd er een enquête verstuurd vanuit de Afdeling Dermatologie van het UMC St Radboud naar alle Nederlandse dermatologen en dermatologen in opleiding. Doel van de enquête was het evalueren van de adherentie van de artsen aan de richtlijn 'Foto(chemo)therapie en

systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis' in het bijzonder methotrexaat. De respons bedroeg 50%. Uit de resultaten kwam naar voren dat 89% van de respondenten op de hoogte was van de richtlijn met betrekking tot methotrexaat maar dat 52% zich beperkt er aan hield. De drie meest genoemde redenen hiervoor waren: de noodzaak tot het verrichten van het leverbiopt, de frequente controles en ten slotte het gebrek aan overeenkomst in het beleid tussen de specialismen reumatologie, hepatologie en dermatologie.<sup>11</sup>

Naar aanleiding van de resultaten van deze enquête in combinatie met de wisselende cijfers in de literatuur over het voorkomen van leverfibrose en/of cirrose bij psoriasispatiënten met MTX en de nadelen van het leverbiopt rees bij ons de vraag in hoeverre er in onze populatie MTX-geïnduceerde leverschade voorkomt en of het leverbiopt gezien de frequentie van voorkomen echt noodzakelijk is.

## MTX-GEÏNDUCEERDE LEVERSCHADE BIJ PSORIASISPATIËNTEN

Er werd een database opgezet waarin alle patiënten met psoriasis, die behandeld werden met MTX en die tussen 1976 en eind 2005 een leverbiopt hadden ondergaan, werden opgenomen. Het doel van dit onderzoek was het evalueren van de prevalentie en ontwikkeling van MTX-geïnduceerde leverschade bij patiënten met psoriasis die behandeld werden met MTX. Er werden 125 patiënten geïncludeerd die in totaal 278 leverbiopten hadden ondergaan. De histologie van alle leverbiopten was ingedeeld volgens de Roenigk-classificatie waarbij R1=normaal weefsel, R2=steatose en inflammatie, R3a=milde fibrose, R3b=matig-ernstige fibrose en R4=cirrose. Uit de gegevens bleek dat er bij 15% van de patiënten sprake was van fibrose en/of cirrose (R3a, R3b en R4). Bij 1,6% van de patiënten was er sprake van matig-ernstige fibrose en bij 1,6% van de patiënten was er sprake van cirrose. De ontstane leverschade was slechts langzaam progressief en er werd geen relatie gevonden tussen de gevonden schade en de cumulatieve dosis MTX. Echter, als er leverschade ontstond dan vond dit met name plaats tussen 1500 en 6000 mg cumulatieve dosis MTX. De leverfunctietesten bleken slecht te correleren met het ontstaan van leverschade. Het gammaglutamyltranspeptidase (GGT) was hierop een uitzondering; dit was in 40% van de patiënten met leverschade verhoogd ten tijde van het

Afdeling Dermatologie<sup>1</sup> en Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten<sup>2</sup>,  
UMC St Radboud, Nijmegen.

Correspondentieadres:

M.A.M. Berends, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen,  
E-mail: M.Berends@derma.umcn.nl.

**Samenvatting**

Om methotrexaat (MTX)-geïnduceerde leverfibrose vroegtijdig op te sporen adviseert de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie een leverbiopt bij iedere 1-1,5 gram cumulatieve dosis MTX. In geval van risicofactoren wordt tevens geadviseerd een biopt bij aanvang van de behandeling te laten verrichten. Echter, door ons verricht onderzoek bij onze patiënten liet zien dat MTX-geïnduceerde leverfibrose relatief weinig voorkomt. Patiënten met diabetes mellitus en overgewicht bleken bij een significant lagere cumulatieve dosis MTX leverschade te ontwikkelen dan patiënten zonder deze risicofactoren. Uit een 'pilot-study' naar twee mogelijke alternatieven voor het leverbiopt, de Fibrotest en Fibroscan, bleek dat deze testen redelijk nauwkeurig in staat waren de aanwezigheid of afwezigheid van significante leverfibrose aan te tonen. Wij adviseren op basis van ons onderzoek en de beschikbare gegevens in de literatuur extra aandacht te besteden aan mogelijke leverschade bij patiënten met bovenstaande risicofactoren en controles door middel van de leverbiopten volgens de richtlijn bij deze categorie te verrichten. Voor patiënten zonder deze risicofactoren is het verantwoord de frequentie van de leverbiopten te verminderen en 'screening' in eerste instantie te verrichten door middel van, bovengenoemde en andere in de literatuur vermelde, non-invasieve, methoden. In geval van een positief resultaat zou dan alsnog een leverbiopt verricht dienen te worden.

**Summary**

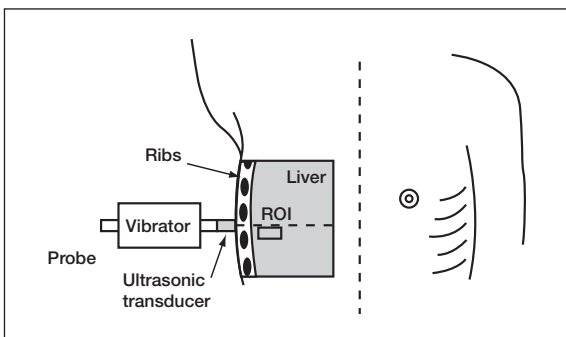
The Dutch Society of Dermatology and Venereology and the American Academy of Dermatology (AAD) recommend a liver biopsy every 1500 mg cumulative dose of methotrexate (MTX). In patients with risk factors a liver biopsy at or near the beginning of MTX therapy is advised. However, a retrospective chart study with 125 of our patients with psoriasis on low dose MTX treatment showed that MTX-induced liver fibrosis was relatively infrequent in this population. Diabetes and overweight were significantly correlated with liver injury. By means of a pilot-study we tried to evaluate the accuracy and feasibility of two novel non-invasive methods, the Fibroscan and Fibrotest, to assess MTX-induced hepatic fibrosis. Fibrotest accurately predicted the presence of significant liver fibrosis while Fibroscan accurately predicted the *absence* of significant liver fibrosis in our population. Based on our own research and data found in literature we advise to focus on patients with risk factors and continue monitoring liver injury in those patients by means of serial liver biopsies as suggested by the guidelines. In case of patients without risk factors less frequently performed liver biopsies would be justified. First of all, screening in these patients could be done by one of the above called or in literature described non-invasive methods. Second, if a test is positive, a liver biopsy can be performed.

**methotrexaat - hepatotoxiciteit - leverbiopt**

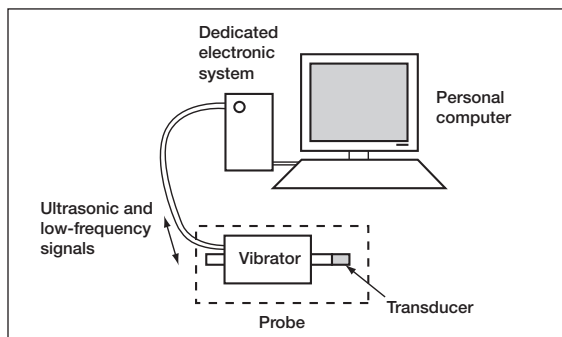
**methotrexate - hepatotoxicity - liver biopsy**

leverbiopt. Patiënten met diabetes mellitus en overgewicht, ten slotte, ontwikkelden leverschade bij een significant lagere cumulatieve dosis MTX dan patiënten zonder deze risicofactoren. Alcoholgebruik bleek geen risicofactor te zijn. Dit zou het gevolg kunnen zijn van onderrapportage. Concluderend kan er gezegd worden dat leverschade relatief weinig voorkomt in de onderzochte populatie vergeleken met de hoge prevalentie die wordt genoemd in de literatuur. Leverschade ontstaat

met name tussen de 1500-6000 mg cumulatieve MTX. Patiënten met diabetes mellitus en overgewicht hebben significant meer risico op het ontstaan van leverschade ten opzichte van patiënten zonder deze risicofactoren. Gezien de geringe betrouwbaarheid van de leverfunctietesten en het gebrek aan alternatieven werd op basis van deze studie geadviseerd de leverbiopten te vervolgen en zich te richten op patiënten met de risicofactoren diabetes mellitus en overgewicht.<sup>12</sup>



Figuur 1. De positie van de probe voor het meten van de leverstijfheid (Sandrin et al.).



Figuur 2. De Fibroscan bestaat uit een probe, een bijbehorend elektronisch systeem en een control unit (Sandrin et al.).

## TWEE MOGELIJKE ALTERNATIEVEN VOOR HET LEVERBIOPT

Aangezien het duidelijk werd dat de controle voor het ontstaan en de ontwikkeling van leverfibrose gecontinueerd diende te worden, werd een 'pilot-study' verricht met twee non-invasieve, mogelijke alternatieve methoden voor het leverbiopt, de Fibroscan en de Fibrotest. De methoden zijn weinig belastend voor de patiënt, veroorzaken weinig tot geen complicaties en nemen weinig tijd in beslag. De Fibroscan (Echosense, Parijs, Frankrijk) meet de stijfheid van de lever. Door middel van een probe, die ter hoogte van de rechter leverkwab tegen de ribbenboog wordt gezet, wordt een elastische golf gecreëerd. De snelheid waarmee deze golf zich voorplant door de lever wordt gemeten door hoog frequente echogolven. In aanwezigheid van fibrose en/of cirrose zal de lever stijver zijn en de elastische golf zich sneller door de lever voortplanten. De stijfheid wordt uitgedrukt in kPa (zie figuur 1 en 2).<sup>14</sup>

De fibrotest (Biopredictive, Parijs, Frankrijk) is een gepatenteerd 'artificial intelligence' algorithm. Een specialistisch computerprogramma genereert een berekening van de mate van fibrose gebruikmakend van vijf markers in het bloed, waarbij rekening gehouden wordt met leeftijd en geslacht van de patiënt. De vijf markers die gebruikt worden zijn:  $\alpha$ -2 macroglobuline, haptoglobuline, apolipoproteïne A1, totaal bilirubine, gamma-GT. Doel van deze studie was het evalueren van de nauwkeurigheid en de toepasbaarheid van deze twee methoden in de bepaling van leverfibrose. Beide testen zijn eerder toegepast bij hepatitis C-patiënten. Leverbiopten van hepatitis C-patiënten worden geïnclassificeerd volgens de Metavir-classificatie. Dit is een vijfpuntsschaal (F0-F4), waarbij F0=geen fibrose, F1=portale fibrose, F2=portale fibrose met enkele septa, F3=portale fibrose met meerdere septa maar geen tekenen van cirrose en F4=cirrose. Eind 2005 werden er 24 patiënten met psoriasis geïncludeerd, die behandeld werden met MTX en die in de afgelopen 18 maanden een leverbiopt hadden ondergaan. De leverbiopten, eerder geïnclassificeerd volgens de Roenigk-score, werden met behulp van een ervaren patholoog opnieuw geïnclassificeerd volgens de

Metavir-score. Alle patiënten werden eenmalig gezien, waarbij geïnformeerd werd naar risicofactoren. Lengte en gewicht werden bepaald, er werd bloed afgenomen en een Fibroscan verricht. Bij alle patiënten werd getracht minimaal 10 succesvolle scans te verrichten. De resultaten van de Fibrotest en de Fibroscan werden vergeleken met de gouden standaard histologie. Daarbij werd er gekeken naar de aan- of afwezigheid van leverfibrose (Metavir F $\geq$ 2). In het geval van 4 patiënten was het niet mogelijk een scan te verrichten. Deze patiënten hadden een BMI>30. Uit de resultaten bleek dat in geen van de drie testen (histologie, Fibroscan en Fibrotest) er een significante correlatie was tussen de aanwezigheid van leverfibrose en de cumulatieve dosis MTX. De sensitiviteit van de Fibrotest was 83% met een specificiteit van 61%. De Fibroscan daarentegen had een sensitiviteit van 50% met een specificiteit van 88%. Beide hadden een hoge negatief voorspellende waarde van respectievelijk 92% en 86% (zie tabel 1).

De resultaten van deze 'pilot-study' lieten zien dat de Fibrotest redelijk nauwkeurig in staat was de aanwezigheid van leverfibrose aan te tonen, terwijl de Fibroscan redelijk nauwkeurig in staat was de afwezigheid van leverfibrose aan te tonen. De betrouwbaarheid van de Fibroscan neemt af in geval van patiënten met overgewicht en/of ascites.<sup>15</sup>

## DE 'INTEROBSERVER'-BETROUWBAARHEID VAN DE ROENIGK-CLASSIFICATIE

Tijdens de herclassificatie van de leverbiopten rees de vraag of het opnieuw beoordelen van de leverbiopten volgens de Roenigk-classificatie dezelfde resultaten zou opleveren, met andere woorden; of de 'interobserver'-betrouwbaarheid van de Roenigk-classificatie voldoende is. Dit leek ons des te meer interessant daar we hier in de literatuur geen gegevens over konden vinden, vele studies en richtlijnen gebaseerd zijn op deze classificatie en er klinische consequenties verbonden worden aan de Roenigk-classificatie. Deze klinische consequenties bestaan eruit dat in geval van een R3a er geadviseerd wordt reeds na 6 maanden een leverbiopt te herhalen en in geval van een R3b en R4 de behandeling te staken. Om de 'interobserver'-betrouwbaarheid van de Roenigk-classificatie en de consequenties voor de klinische praktijk te bepalen werden daarom 160 leverbiopten opnieuw door een ervaren patholoog, die 'blind' was voor de klinische situatie van de patiënt, geanalyseerd en geïnclassificeerd volgens de Roenigk-classificatie. Het betrof alle leverbiopten van patiënten met psoriasis die behandeld werden met MTX die nog verkrijgbaar waren voor herbeoordeling; alle leverbiopten vanaf 1995 tot eind 2005. De resultaten werden geanalyseerd volgens kappa-statistiek, waarbij een kappa <0,4 'weinig overeenkomst' betekent, kappa 0,4-0,6 'matige overeenkomst' en een kappa >0,8 'zeer veel overeenkomst' betekent. Uit de resultaten bleek dat de overeenkomst tussen de

Tabel 1. De diagnostische waarde van de Fibrotest en Fibroscan voor het bepalen van de aanwezigheid van MTX-geïnduceerde klinisch significante leverfibrose bij patiënten met psoriasis.

	Fibrotest ≥ F2	Fibroscan ≥ F2
Optimale cut-off	0,31	7,1 kPa
Sensitiviteit (%)	83	50
Specificiteit (%)	61	88
Nauwkeurigheid (%)	67	70
Positief-voorspellende waarde (%)	42	33
Negatief-voorspellende waarde (%)	92	86

beoordelingen van de twee verschillende pathologen goed was met een kappa van 0,73 (95% CI: 0,63-0,83). Ook voor de biopten waar een klinische consequentie aan vast zou hangen (R3a, R3b en R4) was er sprake van een goede overeenkomst tussen de pathologen: kappa 0,71 (95% CI: 0,56-0,87). Er waren echter 14 biopten met R3a, R3b of R4 die door één van de pathologen anders gescoord werden. (zie figuur 3).

Uit het onderzoek werd geconcludeerd dat de 'inter-observer'-betrouwbaarheid van de Roenigk-classificatie goed is. Dit geldt ook voor de biopten met een klinische consequentie. Desondanks is het aan te bevelen voor de pathologen extra aandacht te besteden aan de biopten met R3a, R3b en R4.<sup>13</sup>

PIIINP

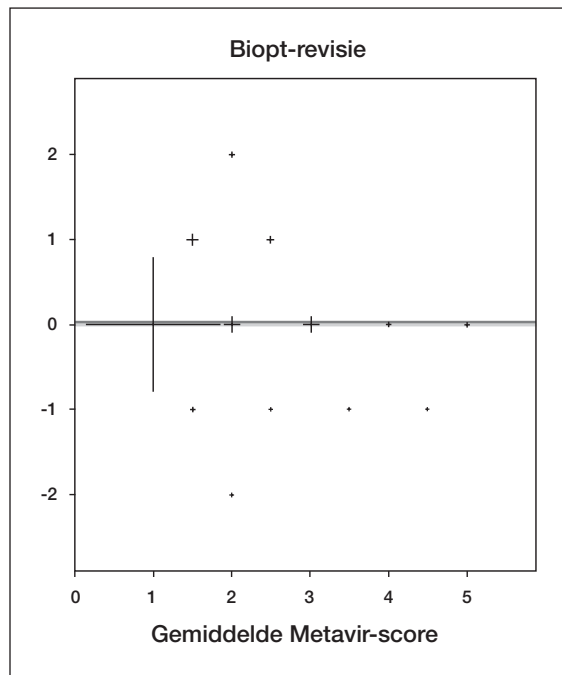
Een ander mogelijk alternatief voor het leverbiopt is bepaling van het PIIINP ('aminoterminal peptide of type III pro-collagen'). Het PIIINP is een maat voor de fibrogenese en zegt niets over reeds bestaande fibrose. In de literatuur wordt seriële bepaling van het PIIINP aanbevolen. Er zou geen leverbiopt verricht hoeven te worden in geval van continue normale PIIINP-waarden. Het PIIINP is niet orgaanspecifiek en kan ook verhoogd zijn bij kinderen of in geval van bijvoorbeeld artritis, sclerodermie en hyperthyroidie.<sup>4,10,16-19</sup>

SAMENVATTING EN CONCLUSIE

Samenvattend kunnen we zeggen dat wij retrospectief gezien hebben dat in onze populatie van patiënten met psoriasis die MTX gebruiken leverschade relatief weinig voorkomt en dat er geen relatie bestaat tussen de ontstane schade en de cumulatieve dosis MTX. Echter, als er leverschade ontstaat, gebeurt dit met name tussen de 1500 en 6000 mg cumulatieve MTX-dosis. Tevens is gebleken dat de leverfunctietesten weinig zinvol zijn in het detecteren van leverschade met uitzondering van het gamma-GT. De Fibrotest en de Fibroscan lijken

LITERATUUR

1. Boffa MJ. Methotrexate for psoriasis: current European practice. A postal survey. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005;19:196-202.
2. van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J, De BT, van de Kerkhof PC. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:204-10.
3. Spuls PI, Tuut MK, van Everdingen JJ, de Rie MA. [The practice guideline 'Photo(chemo)therapy and systemic therapy in severe chronic plaque-psoriasis']. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2121-5.
4. Zachariae H. Liver biopsies and methotrexate: a time for reconsideration? *J Am Acad Dermatol* 2000;42:531-4.
5. Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:249-59.



Figuur 3. Bland-en-Altman-curve: de grafiek laat het absolute verschil tussen de eerste en de tweede beoordeling (y-as) zien uitgezet tegen het gemiddelde van beide scores (x-as) voor elk biopt. De grootte van een kruis laat zien hoe vaak een combinatie van observaties gevonden werd. De rode lijn geeft het totale gemiddelde van het verschil tussen de twee beoordelingen weer (gemiddelde eerste beoordeling min gemiddelde revisiescore).

daarentegen wel nuttig in de screening van significante leverfibrose. Diabetes mellitus en overgewicht ten slotte blijken de grootste risicofactoren te zijn voor de ontwikkeling van leverschade bij patiënten met psoriasis, die behandeld worden met MTX.

Aanbevolen wordt extra aandacht te besteden aan de patiënten met bovenstaande risicofactoren en controles door middel van de leverbiopten volgens de richtlijn bij deze categorie te vervolgen. Voor patiënten zonder deze risicofactoren zou het mogelijk zijn de frequentie van de leverbiopten te verminderen en screening in eerste instantie te verrichten door middel van non-invasieve methoden. In geval van een positief resultaat zou dan alsnog een leverbiopt verricht kunnen worden.

6. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:478-85.
7. Blanc JF, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Desmouliere A. Investigation of liver fibrosis in clinical practice. *Hepatology* 2005;32:1-8.
8. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
9. Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1999;30:1529-30.
10. MacDonald A, Burden AD. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol* 2005;152:405-8.

11. Berends MA, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PC, Gerritsen MJ. Dermatologists' adherence to the guideline of the Dutch Society of Dermatology and Venereology with respect to the treatment with Methotrexate for severe chronic plaque psoriasis. Results from a Dutch Survey. *Dermatology* 2007, *in press*.
12. Berends MA, Snoek J, de Jong EMGJ et al. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:805-11.
13. Berends MA, van Oijen MG, Snoek J et al. The reliability of the Roenigk classification for liver damage after methotrexate for psoriasis. A clinicopathologic study of 160 liver biopsies. *Archives of Dermatology* 2007, *submitted*.
14. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-13.
15. Berends MA, Snoek J, de Jong EMGJ et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts presence and Fibroscan predicts absence of significant liver fibrosis. *Liver International* 2007, *in press*.
16. Boffa MJ, Smith A, Chalmers RJ et al. Serum type III procollagen aminopeptide for assessing liver damage in methotrexate-treated psoriatic patients. *Br J Dermatol* 1996;135:538-44.
17. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005;152:444-50.
18. Maurice PD, Maddox AJ, Green CA, Tatnall F, Schofield JK, Stott DJ. Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen. *Br J Dermatol* 2005;152:451-8.
19. Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of amino-terminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. *Br J Dermatol* 2001;144:100-3.

---

personeelsadvertentie

pag 161

adv Roche Possay Anthelios fc

# 'Biologicals' in de praktijk: prospectieve cohortmonitoring van 'high need' psoriasispatiënten

R.J.B. Driessen, M.A.M. Berends, P.C.M. van de Kerkhof, E.M.G.J. de Jong

## INLEIDING

In het verleden zijn diverse onderzoeken verricht naar de effectiviteit van een breed scala aan 'biologicals', zoals infliximab, efalizumab, adalimumab (monoklonale antilichamen), etanercept, oncercept en alefacept (fusieproteïnes) bij psoriasispatiënten. Van deze middelen zijn etanercept (Enbrel®), efalizumab (Raptiva®) en infliximab (Remicade®) op dit moment officieel door de Europese Unie geregistreerd voor de behandeling van psoriasis. Op de Afdeling Dermatologie van het UMC St Radboud in Nijmegen werd er in de periode van begin 2005 tot medio 2007 circa honderdmaal een behandeling met een 'biological' gestart.

In februari 2005 zijn wij begonnen met het prospectief vervolgen van de cohort zeer therapieresistente ('high need') psoriasispatiënten die poliklinisch behandeld wordt met 'biologicals'.

De gegevens die voortkomen uit dit onderzoek verschaffen naar verwachting inzicht in de effectiviteit, veiligheid en bijwerkingen van 'biologicals' in de poliklinische setting. Bovendien kunnen deze gegevens van belang zijn voor het formuleren van argumenten bij aanpassing van behandelingschema's, richtlijnen en protocollen.

## METHODE

### Behandeling

Patiënten komen in aanmerking voor de vergoeding van etanercept, efalizumab of infliximab wanneer zij in het verleden onvoldoende gereageerd hebben op lichttherapie, methotrexaat of cyclosporine, of wanneer er voor deze middelen een contra-indicatie of intolerantie bestaat. Tevens moeten patiënten een Psoriasis Area and Severity Index (PASI)<sup>1</sup>-score van tenminste 10 hebben op het moment van screening.

### Samenvatting

Sinds het begin van 2005 wordt er op de Afdeling Dermatologie van het UMC St Radboud een prospectief cohortonderzoek verricht naar alle psoriasispatiënten die in de poliklinische setting worden behandeld met 'biologicals'. Data-analyse in maart 2006 liet zien dat deze middelen op korte termijn effectief zijn en veilig gebruikt kunnen worden. Medio 2007 zal een nieuwe analyse van de gegevens plaatsvinden, waarbij extra aandacht zal zijn voor de invloed van diverse karakteristieken van patiënten bij aanvang van de behandeling.

### Summary

Since the beginning of 2005, a prospective cohort study is conducted at the UMC St Radboud department of dermatology in Nijmegen, The Netherlands, for all patients who have been treated with biologicals in the outpatient clinic. Data analysis in March 2006 showed a short-term efficacy and safety of these pharmaceuticals. In 2007, a new data analysis will be performed. Extra attention will be paid to the influence of different baseline characteristics of patients.

## 'Biologicals' - prospectief cohortonderzoek

### biological - prospective cohort study

Patiënten worden behandeld volgens de richtlijn 'biologicals' van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.<sup>2</sup> Er wordt getracht iedere 'biological' in de gebruikelijke dosering voor te schrijven. Het gelijktijdig gebruik van topische middelen is toegestaan. Over de veiligheid van combinaties van 'biologicals' met andere systemische middelen tegen psoriasis zijn tot op heden weinig gegevens.

### Cohortmonitoring

*Periode 1 februari 2005 – 1 maart 2006*

Tijdens ieder bezoek zijn relevante onderzoeksgegevens betreffende de patiënt ingevuld op een daarvoor speciaal ontwikkeld formulier. Op dit formulier zijn de volgende items vastgelegd: demografische gegevens, leeftijd, geslacht, datum van diagnose psoriasis, bestaan van artritis psoriatica, algemene voorgeschiedenis, behandelingsvoorgeschiedenis met betrekking tot psoriasis, aard van huidige therapie, co-medicatie, PASI-score en bijwerkingen. Tevens is bij ieder bezoek een uitgebreid bloed- en urineonderzoek verricht.

Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen.

Correspondentieadres:

Drs. R.J.B. Driessen, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen,

E-mail: R.Driessen@derma.umcn.nl.



*Periode na 1 maart 2006*

Gedurende de tweede periode zijn de onderzoeksgegevens van de eerste periode aangevuld met gegevens die genoteerd zijn tijdens de bezoeken na 1 maart 2006. Voor deze periode zijn er nieuwe items aan de formulieren toegevoegd, waarvan in de eerste periode is gebleken dat deze extra aandacht behoeven, namelijk roken en alcoholgebruik, familieanamnese, gedetailleerde medicatie-historie inclusief cumulatieve doseringen, voorgeschiedenis met betrekking tot ziekenhuisopnames voor psoriasis, lengte, gewicht, huidtype, Physician's Global Assessment (PGA), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)<sup>3</sup> en Visueel Analoge Schaal (VAS) van ziekteactiviteit.

**Analyse**

*Periode 1 februari 2005 – 1 maart 2006*

Alle gegevens, ingevuld op de formulieren, zijn getransporteerd naar een database.

In maart 2006 is de eerste data-analyse verricht. Het effect van de behandeling is hierbij geanalyseerd aan de hand van de percentuele reductie van de PASI-score ten opzichte van de uitgangswaarden, met een verbetering van 50 procent en 75 procent (respectievelijk PASI 50, PASI 75) als primaire eindpunten. Gedurende de eerste twaalf weken is deze analyse gedaan volgens het 'intention-to-treat' (ITT)-principe. Ontbrekende PASI-scores werden ingevuld met behulp van de 'last observation carried forward'-methode. Omdat er grote verschillen waren in de behandelingsperiode van patiënten, werd de effectiviteit van de volgende 12 weken vastgesteld met een 'per protocol analyse'.

Aanvullend werd onderzocht wat de invloed is op de effectiviteitscijfers van het protocollair onderbreken van de behandeling met 'biologicals' na 24 weken. Tevens is vastgesteld bij hoeveel patiënten er een aanvullende behandeling tegen psoriasis gestart werd naast de behandeling met een 'biological'.

Van iedere patiënt is de aard en het aantal gerapporteerde bijwerkingen vastgelegd. Het aantal onderbrekingen van de behandeling en de reden hiervan werd geanalyseerd. Daarnaast werd van iedere patiënt de therapiestatus op het moment van analyse vastgesteld.

*Vooruitblik analyse periode na 1 maart 2006*

In deze periode zal nagegaan worden of het behandelingseffect van de eerste periode behouden is gebleven en of zich nieuwe bijwerkingen hebben gemanifesteerd.

Gegevens worden wederom getransporteerd naar een database. Het behandelingseffect wordt geanalyseerd met als primaire eindpunten de PASI 50 en PASI 75, evenals de PASI 90 (90 procent reductie van de PASI-score ten opzichte van de uitgangswaarden). Secundaire eindpunten zijn het percentage patiënten dat een PGA van 0 of 1 bereikt, veranderingen in NAPSI en VAS, aantal en aard van bijwerkingen, en het aantal ziekenhuisopnames vóór en tijdens behandeling met 'biologicals'.

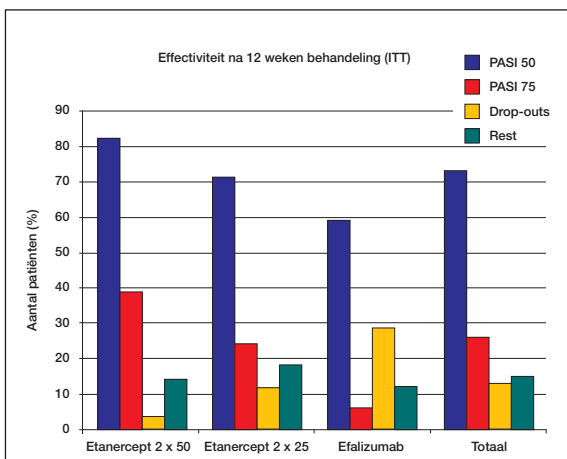
Er zal gepoogd worden na te gaan wat de invloed is van de 'Body Mass Index', roken en alcoholgebruik en de effectiviteits- en veiligheidsparameters. Tevens zal speciale aandacht gevestigd worden op het ontstaan van huidmaligniteiten tijdens behandeling met 'biologicals'. Bij de analyse van dit laatste zal ook de invloed van het huidtype en de hoeveelheid therapeutische belichting in de voorgeschiedenis meegewogen worden.

**RESULTATEN**

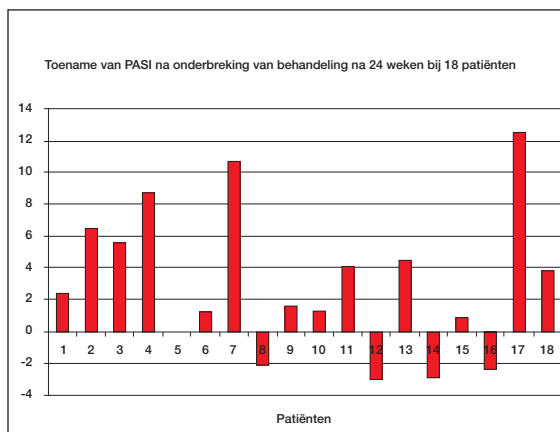
*Periode 1 februari 2005 – 1 maart 2006*

Tussen februari 2005 en maart 2006 werden 45 patiënten behandeld met etanercept en 17 met efalizumab. Infliximab werd in deze periode nog niet voorgeschreven. De cohort bestond uit een 'high need'-populatie, aangezien het aantal systemische therapieën voor psoriasis in de voorgeschiedenis gemiddeld 3,3 (range 1-10) bedroeg.

De effectiviteit van etanercept was vergelijkbaar met de resultaten van klinische trials.<sup>5-7</sup> In de eerste twaalf weken bereikte 82% van de patiënten behandeld met 2 x 50 mg etanercept per week en 71% van de patiënten behandeld met 2 x 25 mg etanercept per week een PASI 50. Op hetzelfde moment bereikten respectievelijk 39% en 24% van deze groep een PASI 75 (figuur 1). Na 24 weken bleef deze effectiviteit behouden (PASI 50: respectievelijk 71% en 79%, PASI 75: respectievelijk 50% en 57%).



Figuur 1. Effectiviteit na 12 weken behandeling (ITT).



Figuur 2. Toename van PASI na onderbreking van behandeling na 24 weken bij 18 patiënten.

Tabel 1. Algemene bijwerkingen.

Algemene bijwerkingen, no. (%)	Etanercept 2 x 50 (n=28)	Etanercept 2 x 25 (n=17)	Efalizumab (n=17)	Totaal (n=62)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Infecties</b>				
- Bovenste luchtweginfecties	13 (46)	6 (35)	2 (12)	21 (34)
- Onderste luchtweginfecties	2 (7)	2 (12)	1 (6)	5 (8)
- Huidinfecties*	2 (7)	5 (29)	2 (12)	9 (15)
- Ooginfecties	0 (0)	4 (24)	0 (0)	4 (6)
- Urineweginfecties	1 (4)	2 (12)	0 (0)	3 (5)
- Mondinfecties	0 (0)	1 (6)	0 (0)	1 (2)
<b>(Pre)maligniteiten</b>				
- Actinische keratose	1 (4)	1 (6)	1 (6)	3 (5)
- Plaveiselcelcarcinoom	2 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (3)
- Morbus Bowen	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
- Basaalcelcarcinoom	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
- Oesofaguscarcinoom	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
<b>Huidreacties</b>				
- Huidreacties*	4 (14)	2 (12)	0 (0)	6 (10)
- Pruritus	2 (7)	3 (18)	4 (24)	9 (15)
- Injection site reactions	5 (18)	1 (6)	1 (6)	7 (11)
- Oedeem	1 (4)	1 (6)	1 (6)	3 (5)
- Haaruitval	1 (4)	0 (0)	1 (6)	2 (3)
<b>Overige</b>				
- Griepachtige verschijnselen	5 (18)	4 (24)	6 (35)	15 (24)
- Gastrointestinale symptomen	5 (18)	4 (24)	5 (29)	14 (23)
- Artralgie	3 (11)	6 (35)	2 (12)	11 (18)
- Hoofdpijn	1 (4)	4 (24)	7 (41)	12 (19)
- Oorpijn	1 (4)	2 (12)	0 (0)	3 (5)
- Irritatie ogen	1 (4)	1 (6)	0 (0)	2 (3)
- Hypoglykemie	0 (0)	1 (6)	0 (0)	1 (2)
- Dyspnoe	0 (0)	0 (0)	1 (6)	1 (2)
- Epistaxis	0 (0)	0 (0)	1 (6)	1 (2)
<b>Ziekenhuisopnames</b>	0 (0)	1 (6)	4 (24)	5 (8)
<b>Aantal pt. met één of meer bijwerkingen</b>	23 (82)	17 (100)	14 (82)	54 (87)

\* Zie tabel 2

De behandeling met efalizumab was eveneens effectief, hoewel minder bevredigend dan de behandeling met etanercept. Na 12 weken bereikte 59% van de patiënten een PASI 50, maar slechts 6% bereikte een PASI 75 (figuur 1). Bovendien was het aantal drop-outs na 24 weken vanwege onvoldoende effectiviteit substantieel (8 van de 17 patiënten, 47%).

In totaal 32 patiënten ondergingen therapie met 'biologicals' langer dan 24 weken. Data van hen lieten een bereikte PASI 50 in 78 procent van de gevallen en een PASI 75 in 50 procent van de gevallen zien in week 24. Voor achttien patiënten uit de etanercept-groep en één patiënt uit de efalizumab-groep waren PASI-scores van na de vierentwintigste week beschikbaar. We onderzochten het effect van onderbreking van etanercepttherapie (na 24 weken of om andere redenen) op het verloop van de PASI-score in deze groep, en vonden dat 13 van de 18 patiënten tijdens de onderbreking een toename van de PASI-score doormaakte (figuur 2).

Ondanks een aanmerkelijke reductie van de ernst van de ziekte bij veel patiënten, was het resultaat van de 'biologicals' meerdere malen onbevredigend. In 89% van alle

gevallen was het gelijktijdig gebruik van topicale corticosteroiden of een vitamine-D-analoog noodzakelijk. Bij zeven patiënten werd aanvullend aan de behandeling met een 'biological' een meer agressieve dermatologische therapie gestart, namelijk ditranol, methotrexaat, acitretine of fumaarzuur.

De behandeling met etanercept en efalizumab werd over het algemeen goed verdragen. De meeste bijwerkingen waren mild van aard. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren bovenste luchtweginfecties, griepachtige verschijnselen en gastro-intestinale symptomen. Tuberculose werd niet gediagnosticeerd. Hiervoor werd bij alle patiënten vóór de start van de behandeling gescreend. In totaal werd 38 keer een infectie gerapporteerd of gediagnosticeerd. Dit waren bovenste en onderste luchtweginfecties, huidinfecties, ooginfecties, urineweginfecties en mondinfecties. Zes maal moest de behandeling vanwege een infectie onderbroken worden. Andere redenen voor interruptie van de behandeling waren griepachtige verschijnselen of een geplande operatie op korte termijn. Maligniteiten kwamen voor bij twee patiënten (tabel 1). Negenentwintig maal werd

Tabel 2. Dermatologische aandoeningen tijdens behandeling met 'biologicals'.

Aandoening, no. (%)	Etanercept 2 x 50 (n=28)	Etanercept 2 x 25 (n=17)	Efalizumab (n=17)	Totaal (n=62)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Infecties</b>	<b>2 (7)</b>	<b>5 (29)</b>	<b>2 (12)</b>	<b>9 (15)</b>
- Mycose	1 (4)	2 (12)	0 (0)	3(5)
- Erysipelas	0 (0)	1 (6)	1 (1)	2(3)
- Folliculitis	1 (4)	1 (6)	0 (0)	2(3)
- Mollusca contagiosa	0 (0)	1 (6)	0 (0)	1(2)
- Paronychia	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1(2)
<b>(Pre)maligniteiten</b>	<b>5 (18)</b>	<b>1 (6)</b>	<b>1 (6)</b>	<b>7 (11)</b>
- Actinische keratose	1 (4)	1 (6)	1 (6)	3(5)
- Plaveiselcelcarcinoom	2 (7)	0 (0)	0 (0)	2(3)
- Morbus Bowen	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1(2)
- Basaalcelcarcinoom	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1(2)
<b>Injection site reactions</b>	<b>5 (18)</b>	<b>1 (6)</b>	<b>1 (6)</b>	<b>7 (11)</b>
<b>Jeukende dermatitis</b> (niet nader omschreven)	<b>3 (11)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3(5)</b>
<b>Fotodermatose</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (6)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1(2)</b>
<b>Geneesmiddelenreactie</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (6)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1(2)</b>
<b>Eczeem</b>	<b>1 (4)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1(2)</b>
<b>Totaal</b>	<b>16 (57)</b>	<b>9 (53)</b>	<b>4 (24)</b>	<b>29 (47)</b>

er tijdens behandeling met 'biologicals' een dermatologische aandoening geconstateerd die anders was dan psoriasis. Deze aandoeningen waren over het algemeen weinig uitgebreid (tabel 2).

Laboratoriumonderzoek toonde een leukocytose bij twaalf met etanercept behandelde patiënten en 11 met efalizumab behandelde patiënten. Slechts zeven van deze patiënten vertoonde tegelijkertijd tekenen van infectie. Andere laboratoriumafwijkingen werden niet gevonden.

*Periode 1 maart 2006 – medio 2007*

Op dit moment vindt de verwerking plaats van de gegevens die voortkomen uit het prospectief onderzoek van de cohort psoriasispatiënten, behandeld met 'biologicals' na 1 maart 2006. Naar schatting zullen ruim 100 patiënten in de analyse meegenomen worden. De onderzoeksresultaten hiervan worden besproken op 1 juni 2007.

**BESPREKING**

Etanercept en efalizumab zijn effectief en veilig gebleken bij de poliklinische behandeling van patiënten met psoriasis gedurende 13 maanden, ook in de dagelijkse praktijk. Met etanercept was het mogelijk de behaalde klinische verbetering te behouden gedurende 24 weken, terwijl dit met efalizumab mogelijk was in 47% van de patiënten.

Bij de interpretatie van de effectiviteitscijfers moet rekening gehouden worden met het feit dat deze gegevens

zeer waarschijnlijk beïnvloed zijn door het gelijktijdig gebruik van andere middelen tegen psoriasis. Bijna 90% van alle patiënten heeft naast de 'biological' topicale corticosteroiden of een vitamine-D-analoog gebruikt. Bij 7 patiënten was een aanvullende systemische behandeling of een behandeling met ditranol noodzakelijk. Het is van belang om de effectiviteit en veiligheid van het combineren van 'biologicals' met andere dermatologische therapieën verder te onderzoeken.

Reeds eerder werden door de Groot et al. de effectiviteit en veiligheid van het routinematig behandelen van psoriasispatiënten met etanercept in Nederland gepubliceerd. In dit onderzoek bereikte 86% van de patiënten behandeld met 2 x 25 mg etanercept per week en 71% van de patiënten behandeld met 2 x 50 mg etanercept per week een PASI 50 na twaalf weken. Een PASI 75 werd gehaald door respectievelijk 21% en 23% van de patiënten.<sup>8</sup> Deze data komen redelijk overeen met de effectiviteitscijfers in ons onderzoek, hoewel het percentage patiënten dat na twaalf weken een PASI 75 bereikt in onze populatie wat groter is.<sup>4</sup>

Het abrupt staken van systemische behandelingen tegen psoriasis vlak vóór het starten van een 'biological' leek de effectiviteit van de behandeling met 'biologicals' nadelig te beïnvloeden. Evenzo werd het behaalde behandelingseffect deels tenietgedaan door de onderbreking van de behandeling met 'biologicals' na 24 weken. Het lijkt daarom zinvol om systemische therapieën langzaam af te bouwen alvorens een 'biological' wordt geïntroduceerd, of deels te laten overlappen met de 'biological'. Tevens zou het in het voordeel van de patiënt zijn om de behandeling met 'biologicals' na 24 weken te continueren.

Zowel etanercept als efalizumab werden door patiënten goed verdragen. Opvallend is het relatief grote aantal patiënten dat een bijwerking van dermatologische aard rapporteerde. Flendrie et al. rapporteerden dermatologische condities tijdens anti-TNF- $\alpha$ -therapie bij 289 patiënten met reumatoïde artritis, waarbij patiënten vergeleken werden met een anti-TNF- $\alpha$ -naïeve controlegroep. In dit onderzoek werden patiënten gevolgd gedurende een follow-up-periode van 911 patiëntjaren. De meest voorkomende bijwerkingen van dermatologi-

sche aard waren infecties (25,8%), eczeem (15,6%) en geneesmiddelenreacties (11,6%). Ook bij dit onderzoek werd gebruik gemaakt van een grote database met gegevens over de effectiviteit en bijwerkingen van 'biologicals' in de reumatologie.<sup>9</sup>

Prospectieve cohortmonitoring geeft belangrijke informatie over de toepassing van 'biologicals' in de poliklinische praktijk en verschaft een beter inzicht in de langetermijneffecten, hetgeen in de toekomst van belang kan zijn voor het aanpassen van behandelingschema's.

#### LITERATUUR

1. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-44.
2. Richtlijn: Het toepassen van biologicals in de behandeling van patiënten met plaque psoriasis. [www.huidziekten.nl/richtlijnen/nvdvbiologicals2005concept.doc](http://www.huidziekten.nl/richtlijnen/nvdvbiologicals2005concept.doc).
3. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:206-12.
4. BerendsMAM, DriessenRJB, LangewoutersAMG, Boezeman JB, Van de Kerkhof PCM, De Jong EMGJ. Etanercept and efalizumab treatment for high-need psoriasis. Effects and side effects in a prospective cohort study in outpatient clinical practice. *J Dermatolog Treat* april 2007; in press.
5. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:1627-32.
6. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.
7. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152:1304-12.
8. de Groot M, Appelman M, Spuls PI, de Rie MA, Bos JD. Initial experience with routine administration of etanercept in psoriasis. *Br J Dermatol* 2006;155:808-14.
9. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, de Jong EM, van de Kerkhof PC, van Riel PL. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R666-76.

2x bijsluiter

pag 167

adv Meda Pharma Betadine fc

# De nagelmatrix nader belicht

J.E.M. Körver, M.C. Pasch

De nagel beschermt het distale deel van de vinger tegen beschadigingen, dient als werktuig om bijvoorbeeld te krabben of fijne voorwerpen beet te pakken, speelt een rol in de sensoriek van de vingertop en heeft een belangrijke psychosociale functie. Afwijkingen in de groei en ontwikkeling van de nagel worden door deze combinatie van functies veelal als sterk storend ervaren. Deze afwijkingen kunnen een directe reflectie zijn van systemische aandoeningen, intoxicaties of externe factoren. Goede behandelingen voor nagelziekten zijn zeldzaam. De beschikbare behandelingen berusten veelal meer op 'trial-and-error' dan op inzicht in de nagelbiologie.

Het inzicht in de processen die nodig zijn voor een normale nagelontwikkeling en de regulatie hiervan is beperkt. De afgelopen jaren heeft het onderzoek naar de groei van de nagel zich vooral gericht op het keratinisatieproces van de nagel. Daarentegen is de vraag welk deel van het nagelapparaat verantwoordelijk is voor de productie van de nagel voor een belangrijk deel nog onopgehelderd; de meerderheid van de onderzoekers op dit gebied ziet de nagelmatrix als oorsprong van de nagel en beschouwt de rol van het nagelbed als niet of nauwelijks bijdragend.<sup>1</sup> Door middel van onderzoek in ons laboratorium hebben wij geprobeerd een bijdrage te leveren aan het antwoord op deze vraag. Hierbij hebben we ons gericht op het lokaliseren van de niche binnen het nagelapparaat waar de stamcel van de nagel zich bevindt en de herkenning van verdere uitrijpsstadia. In ieder proces van groei en differentiatie speelt de stamcel een essentiële rol. Deze stamcel wordt geacht in vrijwel alle zich vernieuwende weefsels aanwezig te zijn. Ondanks dat de stamcellen van de huid niet volledig omschreven zijn, zijn ze in tegenstelling tot bijvoorbeeld stamcellen uit het beenmerg relatief eenvoudig te verkrijgen en kunnen vervolgens gebruikt worden om bijvoorbeeld na kweek donorhuid te vormen voor de behandeling van chronische wonden. Volgens de huidige hypothesen bevindt de epidermale stamcel zich in de haarfollikel en verspreid in zogenaamde 'epidermale proliferatieve eenheden' in de interfolliculaire epidermis. Publicaties met onderzoek naar de stamcel van de nagel zijn echter zeldzaam. Het teruggroeien van een verwijderde nagel na een nagelextractie, de anatomische en

## Samenvatting

Hoewel de nagel vele belangrijke functies vervuld is, is de kennis met betrekking tot de groei en ontwikkeling van de nagel beperkt. Ons onderzoek heeft zich gericht op het lokaliseren van de stamcelniche binnen het nagelapparaat en het herkennen van de verdere uitrijpsstadia door middel van klassieke immunohistochemie en indirecte immunofluorescentie.

## Summary

The knowledge concerning the complex processes of growth and differentiation in the human nail is limited despite the important functions. We investigated the localization of the epidermal stem cell niche within the nail apparatus and described the further differentiation of these cells using classic immunohistochemistry and indirect immunofluorescence.

## nagelapparaat - epidermale stamcel

## nail apparatus - epidermal stem cell

biochemische overeenkomsten tussen het nagelapparaat en bijvoorbeeld de haarfollikel en enkele studies waarin na labeling met radioactief thymidine, label-behoudende cellen werden gevonden in de nagelmatrix, maken de aanwezigheid van stamcellen in het humane nagelapparaat waarschijnlijk.<sup>2,3</sup>

Wij zullen onze recente, nog ongepubliceerde, onderzoeksresultaten presenteren die tot doel hadden om cellen met stamceleigenschappen in het humane nagelapparaat te identificeren en te definiëren. Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van klassieke immunohistochemie en indirecte immunofluorescentie.

## LITERATUUR

1. de Berker D, Wojnarowska F, Sviland L, Westgate GE, Dawber RP, Leigh IM. Keratin expression in the normal nail unit: markers of regional differentiation. *Br J Dermatol* 2000;142:89-96.
2. de Berker D, Angus B. Proliferative compartments in the normal nail unit. *Br J Dermatol* 1996;135:555-9.
3. Norton LA. Incorporation of thymidine-methyl-H3 and glycine-2-H3 in the nail matrix and bed of humans. *J Invest Dermatol* 1971;56:61-8.

# Een zeldzame subunguale tumor

E.B.M. Kroft<sup>1</sup>, E. Haneke<sup>1</sup>, M. Pruszczynski<sup>2</sup>,  
W.A.M. Blokx<sup>2</sup>, M.C. Pasch<sup>1</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 39-jarige Nederlandse vrouw meldt zich in verband met een pijnloze verdikking van de linkerduim. Sinds anderhalf jaar is er een langzaam groeiende zwelling onder de nagel aanwezig. Anamnestic zijn er geen aanwijzingen voor een corpus alienum, trauma of een insectenbeet. Ze heeft een blanco medische voorgeschiedenis, behoudens pyrosisklachten, waarvoor zij zonodig pantoprazol gebruikt.

In haar familie komen geen huid-, nagel-, tand- of haarafwijkingen voor.

### Dermatologisch onderzoek

Aan de laterale zijde van de linkerduim bevindt zich een solitaire, scherp begrensde, licht erythemateuze elastische tumor. Deze heeft een doorsnede van circa 1 centimeter, een licht hyperkeratotisch oppervlak en is niet vrij beweeglijk ten opzichte van de huid of onderlaag. (figuur 1). Het laterale deel van de nagelplaat is verheven en wordt door de tumor naar mediaal verplaatst. Inspectie van overige nagels, huid, haren en gebit laat geen bijzonderheden zien. Locoregionale lymfeklieren zijn niet vergroot.

### Differentiële diagnose

- Subunguale exostose;
- Subunguaal fibroom;
- Maligniteit, primair of metastase.

### Aanvullend onderzoek

**X-dig I links** (figuur 2A; AP-opname en 2B; laterale opname): Geen exostose. Ter hoogte van de zwelling wordt een onregelmatigheid van de laterale zijde van de corona unguialis gezien. Deze is deels sclerotisch begrensd en slecht afgrensbaar. Het betreft hier een minimale inham.

### Histopathologisch onderzoek van incisiebiopt

In het dermale stroma niet-omkapselde matig cellrijke voornamelijk spoelcellige tumor. Geen duidelijke cytonucleaire atypie. Geen mitosen. Geen opvallende

## Samenvatting

Een 39-jarige Nederlandse vrouw presenteerde zich met een langzaam groeiende zwelling onder de linker duimnagel. Door middel van histopathologisch onderzoek met immunohistochemische kleuring kon de diagnose superficieel acraal fibromyxoom gesteld worden. Deze zeldzame weke delen-tumor wordt met name bij volwassen mannen gezien onder of rond de halluxnagel. De tumor kan recidiveren, indien deze niet in toto wordt geëxideerd. Maligne transformatie is niet beschreven. De differentiële diagnose bestaat uit benigne en maligne spoelcellige tumoren met een myxoïd stroma, zoals een scleroserend perineuriom, myxoïd neurofibroom, synoviaal sarcoom, superficieel angiomyxoom en verschillende laag-gradige sarcomen.

## Summary

A 39-year-old female visited our out-patient clinic with a slow growing tumour under her left thumb nail. Histopathological examination with immunohistochemical markers showed a superficial acral fibromyxoma. This is a recently recognized myxoid tumor that usually occurs on the fingers and toes of middle-aged men. Local excision is the treatment of choice, no malignant transformations have been reported. Differential diagnosis encompasses benign and malignant myxoid and spindle cells tumours such as sclerosing perineurioma, myxoid neurofibroma, synovial sarcoma, superficial angiomyxoma, and several low-grade sarcomas.

## superficieel acraal fibromyxoom - subunguaal

## superficial acral fibromyxoma - subungual

mestcellen. Myxoïd stroma. CD34-kleuring niet goed te beoordelen, spoelcellen zijn negatief voor actine, desmine, MART, pan-keratines en factor 13 A. MIB-1 lage groeifractie. Conclusie: reactieve spoelcellige laesie, mogelijk niet representatief voor de afwijking.

## Verloop

Contact werd gezocht met een oncologisch orthopeed. De ossale afwijkingen op de röntgenfoto kunnen veroorzaakt worden door chronische druk. In verband met het ontbreken van een zekere classificerende diagnose werd een excisiebioptie verricht met meenemen van de ossale laesie (figuur 3). Onder 'Oberst'-anesthesie werd de nagel naar mediaal weggekapt (3a). Daarna is de tumor inclusief de ossale laesie vrijgeprepareerd (3b) en geëxideerd, waarna de nagel werd teruggekapt en aan de huid wordt gefixeerd (3c). De tumor heeft kli-

Afdeling Dermatologie<sup>1</sup> en Afdeling Pathologie<sup>2</sup>, UMC St Radboud, Nijmegen.

Correspondentieadres:

E.B.M. Kroft, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen,

E-mail: I.Kroft@derma.umcn.nl.



Figuur 1. Klinische foto van de subunguale tumor.

nisch geen verbinding met het DIP-gewricht. Onder de volgende differentiële diagnose werd het materiaal aangeboden aan de Afdeling Pathologie: superficiael acraal myxofibroma/fibromyxoma, laaggradig fibromyxoidsaroom, laaggradig myxofibrosaroom, myxoid dermatofibrosarcoma protuberans, synoviaal saroom, myxoïd neurofibroom, scleroserende perineuriom of een superficiael angiomyxoom.

#### Histopathologisch onderzoek van het excisie-materiaal

Forse orthokeratose van de epidermis. Deels fibreus veranderde dermis met een dieper gelegen celrijke laesie. Het betreft een scherp afgrensbare, niet-omkapselde proliferatie van korte spoelvormige en stervormige cellen in een losmazig myxoïd stroma. In het stroma zijn veel capillaire bloedvatjes zichtbaar. Verspreid in het stroma worden enkele mestcellen gezien. Er wordt geen inflammatoir infiltraat gezien. Er is geen pleiomorfisme, mitotische activiteit of necrose in het preparaat zichtbaar (figuur 4a; 100x vergroot). De tumorcellen zijn vimentine- en CD34-positief. Actine is alleen in de vaten positief, de pankeratinines zijn negatief. De S100 en EMA (epithelial membrane antigen) zijn negatief. De MIB-1-kleuring is negatief. De laesie reikt tot het perioost. Er is geen botinvasie. Dit histologisch beeld past bij een superficiael acraal fibromyxoma (figuur 4b; 200 keer vergroot). Een tweede opinie van de Commissie voor Beentumoren te Leiden werd gevraagd. Onze diagnose van een superficiael acraal fibromyxoom werd bevestigd.

#### Diagnose

Superficiael acraal fibromyxoom.



Figuur 2A. AP-opname X-dig I links: onregelmatigheid van de laterale zijde van de corona unguialis; 2B. Laterale opname X-dig I links: sclerosse van de distale tuft.

#### Bespreking

Superficiële acrale fibromyxomen (SAFM), of ook wel acrale myxofibromen genoemd, zijn zeldzame weke delen-tumoren en werden voor het eerst beschreven door Fetsch in 2001.<sup>1</sup> SAFM komen vooral voor bij mannen, de gemiddelde leeftijd van ontstaan is 43 jaar (range 14-75 jaar). De grote teen is het frequentst aangedaan. Meestal bevinden de tumoren zich periunguaal of subunguaal. Deze tumoren presenteren zich als een solitair langzaam groeiende mesenchymale massa. De tumor recidiveert als de laesie niet in toto wordt geëxideerd. Er zijn geen casuïstieken gerapporteerd met een maligne transformatie. Histopathologisch is de tumor typisch gelokaliseerd in de dermis of subcutis en bestaat uit spoelcellen en stervormige cellen met fijnmazig, storiforme of fasciculaire groeiwijze. Rondom deze cellen is een myxoïd/collagene matrix zichtbaar. Soms is er een toename van mestcellen waarneembaar. Vaak zijn de capillaire vaten prominent aanwezig.

In de differentiële diagnose moeten enkele andere spoelcellige tumoren met een myxoïd stroma worden overwogen:

- Het laaggradig fibromyxoid saroom is een zeldzame diepe weke delen-tumor en werd voor het eerst beschreven door Evans in 1987.<sup>2</sup> Deze tumor komt met name bij jong volwassenen voor. Lokale recidivering is hoog en late metastasering is mogelijk. Histologisch worden spoelvormige cellen gezien zonder of met minimale mitosen. Een karakteristiek, maar niet-specifiek verschijnsel is de aanwezigheid van gebieden van myxoïd stroma afgewisseld met fibreuze gebieden. De tumor heeft geen immunoreactiviteit voor antistoffen tegen EMA, S100 en CD34.





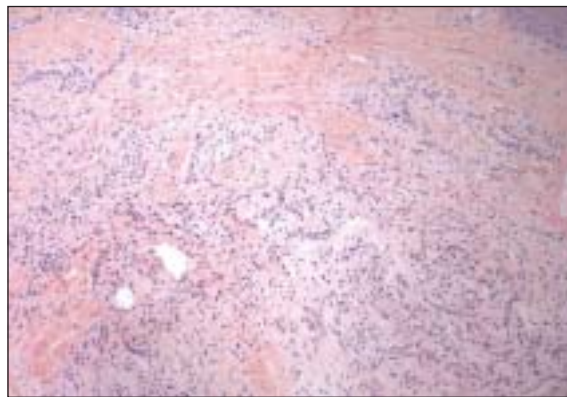
Figuur 3A. De nagel is naar mediaal weggeklapt.



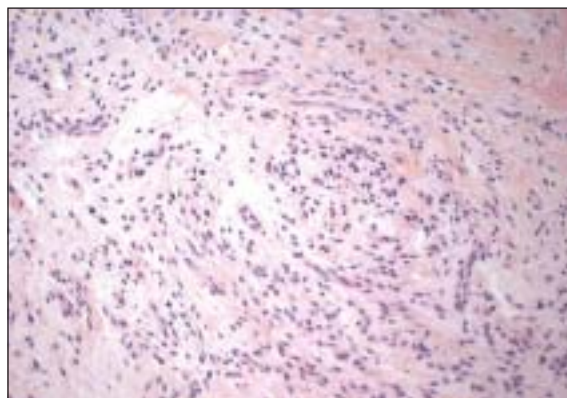
Figuur 3C. De nagel is teruggeklapt en aan de huid gefixeerd.



Figuur 3B. Vrijprepareren van de tumor.



Figuur 4A. HE-coupe, 100x vergroot.



Figuur 4B. HE-coupe, 200x vergroot.

- 10% Van alle maligne fibreuze histiocytomen zijn myxofibrosarcomen. Deze tumor komt met name bij volwassen vrouwen voor en is vooral gelokaliseerd op de extremiteiten of de romp. Het is zeer onwaarschijnlijk dat deze tumor op de acra voorkomt. De zwelling geeft nauwelijks klachten en kan centimeters groot worden. De laesie groeit vaak vanuit de subcutis of de diepe weke delen richting de dermis. Een dermale oorsprong wordt zelden gezien. Een myxofibrosaroom heeft een betere prognose dan andere maligne fibreuze histiocytomen. Histologisch heeft deze tumor een lobulair groeipatroon. De tumor bestaat uit ronde of langgerekte pleiomorfe cellen in een prominent myxoid stroma. Er worden frequent mitosen gezien. Er zijn veel dunwandige gekronkelde vaten, daarnaast worden vaak gevacuoliseerde alcian blue-positieve cellen gezien. Een myxofibrosaroom heeft een uniform myxoid stroma met meer cellulaire atypie in vergelijking met een SAFM.<sup>3</sup>
- Een dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is een lokaal invasieve, niet veel voorkomende tumor (2-6% van alle weke delen-sarcomen). De tumor komt evenveel voor bij mannen als bij vrouwen en ontstaat rond de derde of vierde decennium van het leven. De tumor komt met name voor op de romp. Aanvankelijk wordt een rode plaque gezien, waarbij de laesie langzaam

uitbreidt. Daarna ontstaan er noduli en uiteindelijk ontstaan er protuberende zwellingen. Later worden de laesies pijnlijk en kunnen er ulcera ontstaan. Lokale recidieven treden tot 60% van de gevallen op. De tumor vereist ruime excisie. Metastasering is zeldzaam. Histologisch zijn er in de dermis en subcutis bundels spoelvormige cellen te zien met weinig cytoplasma en verlengde hyperchromatische kernen zonder pleiomorfisme. Het heeft een storiform patroon met zeer frequent infiltratie in het subcutane vet. Het merendeel van de DFSP zijn CD34-positief. Een myxoid DFSP is extreem zeldzaam en komt zelden op de vingers of tenen voor.

- Synoviale sarcomen komen met name voor bij de grote gewrichten en bij jong volwassenen. Tot 10% van alle weke delen-tumoren zijn synoviale sarcomen. Het wordt gekarakteriseerd door een chromosomale translocatie, hetgeen resulteert in de expressie van SYT-SSX fusie-transcripten. De detectie van deze transcripties door middel van PCR is een waardevolle marker voor een synoviaal sarcoom. Het monofasische spoelcellige neoplasma lijkt op een acraal myxofibroma, echter het ontbreken van mitosen en de lage incidentie van deze monofasische variant verwerpt deze diagnose. Bovendien zijn deze tumorcellen positief voor EMA en pankeratines.
- Een myxoid neurofibroom kleurt positief aan met immunohistochemische markers voor S100 en laat geen toegenomen vasculariteit zien.<sup>4</sup>
- Perineuriomen zijn zeldzame circumscripte tumoren. Een scleroserend perineuriom komt met name voor bij jong volwassenen. Deze door Baran beschreven tumor is gesitueerd op de vingers en handpalmen en bestaat uit spoelvormige cellen in een uien-schilpatroon, waarbij de CD34- en S100-kleuringen negatief zijn.<sup>5</sup> Deze tumorcellen kleuren EMA en vimentine positief.
- Superficiële angiomyxomen zijn met name op het hoofd gesitueerd. De laesie heeft een lobulair patroon en is slecht afgrensbaar. Het bestaat uit spoelvormige en stervormige cellen met neutrofiële granulocyten in een myxoid stroma. De CD34 kleurt soms aan.

Een zwelling onder de nagel kan veroorzaakt worden door botafwijkingen, (epi)dermale afwijkingen of een weke delen-tumor. Denk bij een weke delen-massa ook aan een superficiael acraal fibromyxoom. Dit benigne fibroom wordt met name bij volwassen mannen gezien onder of rond de halluxnagel. Het is een scherp afgrensbare, niet-omkapselde proliferatie van spoelcellige en stervormige cellen in een losmazig myxoid stroma met prominente vasculatuur. De tumor recidiveert, als de laesie niet in toto wordt geëxideerd. Een maligne transformatie is niet beschreven.

*De auteurs willen de Commissie voor Beentumoren bedanken voor de consultatieve tweede opinie.*

#### LITERATUUR

1. Fetsch JF, Laskin WB, Miettinen M. Superficial acral fibromyxomas: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 37 cases of a distinctive soft tissue tumor with a predilection for the fingers and toes. *Hum Pathol* 2001;32:704-7141.
2. Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma: a report of two metastasizing neoplasms having a deceptively benign appearance. *Am J Clin Pathol* 1987;88:615-9.
3. André J, Theunis A, Richert B, de Saint-Aubain N. Superficial acral fibromyxoma: Clinical and pathologic features. *Am J Dermatopathol* 2004;26:472-4.
4. Baran R, Haneke E. Subungual myxoid neurofibroma on the thumb. *Acta Derm Venereol* 2001;81:210-11.
5. Baran R, Perrin C. Subungual perineurioma: a peculiar location. *Br J Dermatol* 2002;146:125-8.

# Uitgebreide paronychia bij gebruik van de epidermale groeifactorreceptor-inhibitor cetuximab

W.H.P.M. Vissers, M.M. van Rossum, M.C. Pasch

## INLEIDING

De behandeling van bepaalde vormen van kanker is de laatste jaren sterk verbeterd, ondermeer door de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen zoals de epidermale groeifactor receptor inhibitoren. Naast de zogenaamde 'biologics' bestaand uit monoclonale antilichamen zoals cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) en panitumumab (ABX-EGF<sup>®</sup>) voor de behandeling van gemetastaseerd coloncarcinoom bestaan er ook 'small molecules', zoals de tyrosinekinase-remmer erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>), geschikt voor de behandeling van gemetastaseerd kleincellig longcarcinoom, die allen de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) inhiberen.<sup>1</sup> Deze middelen hebben een anti-neoplastisch effect doordat EGFR, dat overmatig tot expressie komt in vele epitheliale maligniteiten, wordt gehinibeerd. Door inhibitie van EGFR worden celdifferentiatie, -proliferatie, -migratie, angiogenese en apoptose beïnvloed.<sup>2,3</sup> Helaas hebben EGFR-inhibitoren naast hun gewenste werkzaamheid een toxisch effect op nagels en huid, hetgeen de kwaliteit van leven en therapietrouw van oncologische patiënten sterk kan verminderen.<sup>4</sup> In de onderstaande casus wordt ingegaan op de toxische effecten van de EGFR-inhibitor cetuximab op nagels en huid en de behandeling van deze bijwerkingen.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Op ons spreekuur voor haar- en nagelziekten zagen wij een 64 jarige man met sinds ongeveer 4 weken een rood gezwollen proximale en laterale nagelriem van beide grote tenen. Door de nagelafwijkingen had patiënt veel pijn bij het lopen. Patiënt gebruikte sinds 14 weken cetuximab vanwege een gemetastaseerd rectumcarcinoom en werd door de medisch oncoloog verwezen vanwege deze nagelafwijkingen. Eerdere behandeling van de nagels bestond uit het toepassen van soda badjes, hetgeen helaas niet succesvol was. De voorgeschiedenis

### Samenvatting

De behandeling van bepaalde vormen van kanker is de laatste jaren sterk verbeterd ondermeer door de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen zoals de epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-inhibitoren. Helaas hebben EGFR-inhibitoren naast hun gewenste werkzaamheid een toxisch effect op nagels en huid, hetgeen de kwaliteit van leven en therapietrouw van oncologische patiënten sterk kan verminderen. In de onderstaande casus wordt ingegaan op de toxische effecten van de EGFR-inhibitor, cetuximab, op nagels en huid van een patiënt met gemetastaseerd rectumcarcinoom en de behandeling ervan met topische en systemische middelen.

### Summary

The treatment of malignancies has been ameliorated by the development of epidermal growth factor receptor (EGFR)-inhibitors. Unfortunately, EGFR-inhibitors may also induce nail and skin abnormalities, which lower the quality of life and compliance of patients. Toxic effects of cetuximab on nail and skin are described in the following case. Furthermore treatment options for these abnormalities are discussed.

**epidermale groeifactorreceptor-inhibitor,  
paronychia, geneesmiddelreactie**

**epidermal growth factor receptor-inhibitor,  
paronychia, drug eruption**

van patiënt was verder blanco. Patiënt had nooit eerder nagelafwijkingen gehad en was niet bekend met huidziekten in het verleden. Er waren anamnestiche geen irritatieve factoren aan te wijzen die de nagel zouden kunnen beschadigen en patiënt manipuleerde de nagels niet. De familie anamnese vermeldde geen huidziekten of nagelaandoeningen.

### Dermatologisch onderzoek

Er was sprake van periunguaal erytheem en zwelling van de eerste straal van de linker en rechter voet met vorming van crustae en granulatie weefsel ter plaatse van de laterale nagelriemen (figuur 1). De nagels lieten enige leuconychia zien met in lichte mate trachonychia. Voor het overige waren er bij in toto inspectie van de huid geen aanwijzingen voor andere huidziekten die de nagelafwijkingen zouden kunnen verklaren. Patiënt had verder hyperkeratose met rhagadevorming aan de linker hiel.

Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen.

Correspondentieadres:

Dr. W.H.P.M. Vissers, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

E-mail: W.Vissers@derma.umcn.nl

### Klinische differentiële diagnose

Paronychia op basis van gebruik van cetuximab, een epidermale groeifactor receptor inhibitor, danwel paronychia op basis van bacteriële of mycotische infectie of ingegroeide teennagel.

### Aanvullend onderzoek

Algemeen bacteriologisch onderzoek van de nagelbasis toonde *Staphylococcus aureus* (3+) aan.

### Conclusie

Door de tijdsrelatie tussen de start van het geneesmiddel cetuximab en het optreden van nagelafwijkingen, werd de diagnose gesteld van paronychia op basis van gebruik van cetuximab.

### Therapie en beloop

Op geleide van de kweek werd gestart met doxycycline, waarna er na 4 weken enige verbetering optrad van de paronychia. Later breidde de hyperkeratose met rhagadevorming zich uit naar de handen en ontwikkelde patiënt pustels en papels in het gelaat. In verband met deze door cetuximab veroorzaakte acneïforme dermatose werd toen gestart met minocycline gedurende 6 weken. Dit gaf een redelijke verbetering van het folliculitisbeeld. Voor de resterend afwijkingen aan zijn nagels werd een lokaal beleid afgesproken met tweemaal daags afspoelen met de douche van de aangedane nagels, gevolgd door 5 minuten weken in een chloorhexidine badje en 4 dagen per week het aanbrengen van betamethason/salicylzuurzalf (Diprosalic®). De rhagaden aan handen en voeten werden behandeld met vaseline. Met het ingestelde beleid verminderde de klachten weliswaar, maar had patiënt toch nog aanzienlijke last van de nagels. Recentelijk werd het granulatieweefsel van de nagels behandeld met zilvernitraat, hetgeen enige verbetering van de onychocryptosis gaf.

## BESPREKING

Huidafwijkingen treden zeer frequent op bij patiënten die behandeld worden met EGFR-inhibitoren. Acneïforme huidafwijkingen worden het vaakst gezien, maar ook palmoplantaire hyperkeratose en nagelafwijkingen treden frequent op. Nagelafwijkingen, waaronder paronychia, komen voor bij 10-15% van de patiënten die EGFR-inhibitoren, zoals cetuximab gebruiken.<sup>1,5,6</sup> Meestal treedt nagelpathologie na ongeveer 4 weken gebruik van een EGFR inhibitor op en zijn meestal nagels van de eerste straal van handen en voeten aangedaan.<sup>7</sup> De pathogenese van EGFR-inhibitor geïnduceerde paronychia is niet precies bekend. Een hypothese is dat paronychia secundair ontstaat door fragiliteit van de huid, hetgeen onychocryptosis kan veroorzaken en op deze wijze periunguale inflammatie.<sup>8</sup>



Figuur 1. Periunguaal erytheem en zwelling van de eerste straal van de linker en rechter voet met vorming van crustae en granulatieweefsel met leuconychia en trachonychia van beide nagels.

Behandeling van de inflammatie en een eventuele bijkomende infectie als mede het nemen van preventieve maatregelen ter voorkoming van een recidief zijn belangrijk. In de eerste plaats moet frictie en druk op de cuticulus van de nagels voorkomen worden. Topicale behandeling met corticosteroiden kan de inflammatie verminderen. Hoewel de meeste gevallen van EGFR-inhibitor geïnduceerde paronychia niet primair infectieus van aard zijn, kunnen topicale antimicrobiële middelen zoals mupirocine zalf, chloorhexidine creme en nystatine zalf toch effectief zijn.<sup>5</sup> Systemische behandeling met doxycycline 100 mg tweemaal daags een tablet gedurende 6 weken in combinatie met stoppen van de EGFR-inhibitor was zeer effectief in een eerder beschreven casus.<sup>8</sup> Meest waarschijnlijk spelen hierbij niet de antimicrobiële eigenschappen maar de anti-inflammatoire eigenschappen van doxycycline een rol, die de effectiviteit kunnen verklaren. Wanneer er sprake is van unguis incarnatus kan een partiele nagelavulsie met tijdelijke stop van de EGFR-inhibitor werkzaam zijn.<sup>9</sup> Bij periunguale hypergranulatie is zilvernitraat of de combinatie van desinfectie met topicale corticosteroiden werkzaam.<sup>10</sup> Uitgebreide hypergranulatie kan gecorrigeerd worden met behulp van electrocoagulatie. Paronychia die zich presenteert met abcesvorming kan succesvol behandeld worden met minocycline therapie met gelijktijdige onderbreking van gebruik van de EGFR-inhibitor.<sup>11</sup> Bij de meeste beschreven casus werd een tetracyclinederivaat gegeven. Ondanks het feit dat vrijwel altijd ook de EGFR-inhibitor gestopt werd, wordt vermoed dat de tetracyclines toch een additief positief effect hebben.

De bijwerkingen op huid en nagels van EGFR-inhibitoren zijn nadelig voor de therapietrouw van patiënten en de kwaliteit van leven. Er zijn aanwijzingen dat de toxiciteit op huid en nagels correleert met de anti-tumor activiteit, hetgeen de mogelijkheid biedt om de dosis individueel te titreren.<sup>12</sup>

(Vervolg op pagina 179.)

# Multipele congenitale arterioveneuze malformaties van de arm

M.I.A. Koetsier<sup>1</sup>, L. Schultze Kool<sup>2</sup>, P.N.M.A. Rieu<sup>3</sup>,  
C.J.M. van der Vleuten<sup>1</sup>

## INLEIDING

In 1991 werd in het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen de multidisciplinaire werkgroep Hemangiomen en Congenitale Vaatanomalieën Nijmegen (HECOVAN) opgericht. De betrokken specialismen zijn: kinderchirurgie, plastische chirurgie, dermatologie, vaatchirurgie, (interventie)radiologie, mondkaakchirurgie, orthopedische chirurgie, oogheelkunde en keel-, neus- en oorheelkunde. Patiënten worden op gecombineerde spreekuren gezien en in multidisciplinair overleg besproken ten einde de diagnostiek te optimaliseren en zorg te dragen voor optimale behandeling en begeleiding. Ook het verrichten van wetenschappelijk onderzoek behoort tot de doelstellingen. Om de diagnostiek toegankelijker te maken heeft de werkgroep diagnostische richtlijnen ontwikkeld.<sup>1</sup> Deze richtlijnen zijn gebaseerd op de classificatie van Mulliken en Glowacki uit 1982.

De casus die hier beschreven zal worden werd reeds uitgebreid binnen de HECOVAN-werkgroep besproken en op het ISSVA-congres in Milaan (2006) gepresenteerd. Aangezien alle bevindingen tot op heden nog niet onder één diagnose geplaatst konden worden, zullen de differentiaaldiagnostische overwegingen met u worden doorgenomen. Hiermee wordt tevens een indruk gegeven van een deel van het spectrum van aandoeningen waar de werkgroep zich mee bezighoudt.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 38-jarige man presenteerde zich op onze polikliniek met sedert de geboorte bestaande vaatverwijdingen op zijn rechterflank, -schouder, -arm en -hand. Met name de laesies op de handrug waren sinds enige tijd wat gaan zwellen. Bij stoten gingen ze soms open, hetgeen aanleiding was tot bloedingen. Verder had de patiënt eigenlijk

### Samenvatting

Besproken wordt de casus van een 38-jarige man met multipele congenitale superficiële arterioveneuze malformaties van de rechterarm, -schouder en -flank. Differentiaaldiagnostische overwegingen worden hier besproken, maar een classificerende diagnose blijft ondanks uitgebreide diagnostiek en literatuurstudie uit.

### Summary

Presentation of a 38-year-old male with multiple congenital superficial arteriovenous malformations of the right arm, shoulder and chest. Differential diagnostic considerations will be discussed here, but no classifying diagnosis has been found, despite broad investigation and literature study.

**multipele arterioveneuze malformaties - arm - differentiële diagnose - casus pro diagnosi**

**multiple arterialvenous malformations - arm - differential diagnosis -no classifying diagnosis**

weinig klachten hiervan, met name geen tromboflebitis of ulceratie. Hij had over het algemeen geen verhoogde bloedingsneiging. Ook was hij niet beperkt in zijn dagelijks leven door deze afwijkingen. De vaatafwijkingen werden in het verleden gediagnosticeerd als passend bij het syndroom van Klippel-Trenaunay. De overige medische voorgeschiedenis was blanco en de patiënt gebruikte geen medicatie. De familieanamnese was negatief voor vaatziekten of huidziekten.

### Dermatologisch onderzoek

In de rechterflank, op de rechterschouder en -arm multipele vaatectasieën (figuur 1). Op de rechter handrug een tweetal rode gladde, vast aanvoelende tumoren (figuur 2). Er is geen hyperkeratose en er wordt geen thrill gevoeld of soufflé gehoord. De omtrek van de rechterarm is 1,5 centimeter groter dan de omtrek van de linkerarm. Er is geen armlengte verschil. Er is geen capillaire malformatie en er zijn geen varices zichtbaar.

### Aanvullend onderzoek

Bij dopplersonderzoek werden pulsaties gehoord over alle zichtbare en palpabele laesies. Duplexonderzoek van de tumoren op de rechter handrug toonde zowel een arterieel als veneus signaal. Ter plaatse van de vlakke laesies op rechter onder- en bovenarm werden geen vasculaire massa's gezien.

Afdeling Dermatologie<sup>1</sup>, Afdeling Radiologie<sup>2</sup> en Afdeling Kinderchirurgie<sup>3</sup>, UMC St Radboud, Nijmegen.

Correspondentieadres:

Dr. C.J.M. van der Vleuten, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, E-mail: C.vanderVleuten@derma.umcn.nl.



Figuur 1. Multipele vaatectasieën op de rechterarm, -schouder en -flank.



Figuur 2. Tumoren op de rechter handrug.

Röntgendiagnostiek van de rechterarm toonde geen ossale afwijkingen en geen weke delen-verkalkingen, met name geen flebolieten.

Angiografie van de rechterarm liet zowel in de bovenals onderarm en handrug zeer veel kleine arterioveneuze malformaties zien met beperkte veneuze shunting; deels oppervlakkig en deels dieper gelegen (figuur 3 en 4).

In het aanvullende laboratoriumonderzoek waren de d-dimeren en het fibrinogeen niet afwijkend.

Een excisiepreparaat van de zwellingen op de handrug rechts liet een beeld zien waarbij de epidermis werd bekleed door hyperkeratotisch verhoornend meerlagig plaveiselepitheel met in de basale laag geringe pigmentatie. In de dermis clusters van kleine en grotere dikwandige venen tot aan de capillairen (figuur 5). Diep dermaal opvallend dikwandige musculaire vaten met uitgebreide bindweefselafzettingen zonder duidelijke lamina elastica ('arterialisatie'). Het lumen van deze vaten was vrijwel geoblitereerd. Focaal een enkele arterietak. De Glut 1-kleuring is negatief.

### Conclusie

Multipele congenitale superficiële arterioveneuze malformaties van de rechterarm, -schouder en -flank. Er is slechts beperkte hypertrofie van de aangedane extremiteit. Varices en capillaire malformaties zijn afwezig.

### Differentiële diagnose

- Klippel-Trenaunay-syndroom
- Parkes-Weber-syndroom
- Segmentaal angiokeratoom
- Maffucci-syndroom (segmentaal).

## BESPREKING

Het staat ter discussie of de gevonden malformaties uit deze casus arterioveneus of toch capillair-veneus genoemd moeten worden, gezien de beperkte veneuze shunting. Bij duidelijke arterioveneuze malformaties is de veneuze afvoer vaak meer opvallend. Echter het klinisch beeld wordt gekenmerkt door bij Doppler-onderzoek duidelijk pulserende vaatafwijkingen. Vandaar dat gekozen werd voor superficiële arterioveneuze malformaties.

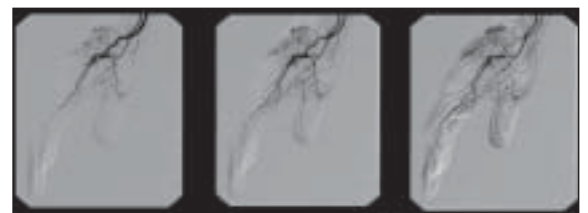
In het verleden werd bij de hiervoor besproken patiënt de diagnose Klippel-Trenaunay-syndroom gesteld. Dit syndroom omvat de trias van een cutane capillaire, veneuze of lymfatische malformatie, varicositas en hypertrofie van het bot of de weke delen. Bij 95% van de patiënten betreft dit de onderste extremiteiten, in de overige 5% gaat het om de bovenste extremiteiten.<sup>2</sup> Het Parkes-Weber-syndroom omvat een vergelijkbare trias, echter bij deze capillaire, veneuze of arteriële malformatie is er sprake van zogenaamde 'fast-flow' in tegenstelling tot het Klippel-Trenaunay-syndroom, waarbij sprake is van 'slow-flow'. Bij het Parkes-Weber-syndroom is vaker de bovenste extremiteit aangedaan (23%) en is er een arm- of beenlengte verschil in plaats van hypertrofie.<sup>2</sup>

In de hier gepresenteerde patiënt werd geen capillaire malformatie of varicositas aangetroffen. Het ontbreken van een capillaire malformatie en varicositas en de aanwezigheid van een arteriële component in de vasculaire malformatie pleit tegen de diagnose van het Klippel-Trenaunay-syndroom. Het ontbreken van een capillaire malformatie en een armlengteverschil pleit tegen de diagnose Parkes-Weber-syndroom.

Angiokeratomen zijn verwijde dermale bloedvaten in combinatie met hyperkeratose, waarvan verschillende varianten beschreven zijn. Deze zeldzaam voorkomende



Figuur 3. Oppervlakkig en dieper gelegen arterioveneuze malformaties van de rechter bovenarm bij angiografie.



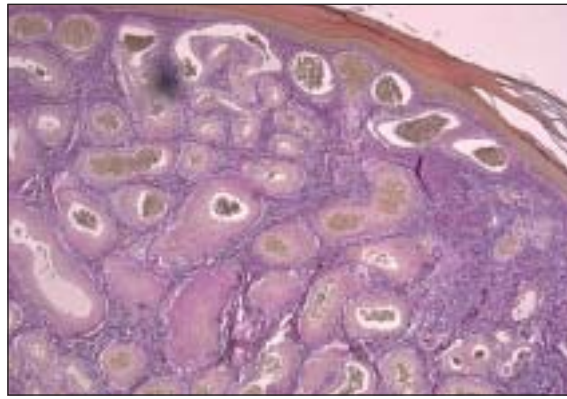
Figuur 4. Oppervlakkig en dieper gelegen arterioveneuze malformaties van de rechterhand bij angiografie.

verruceuze vasculaire tumoren met onbekende etiologie kunnen solitair of multipel voorkomen. In het histopathologisch onderzoek wordt dilatatie van de papillaire capillairen gezien met epidermaal vaak hyperkeratose en acanthose.<sup>3</sup> De ‘arterialisatie’ van de venen zoals beschreven in het histologisch onderzoek van onze casus past hier echter niet bij. Bij het angiokeratoom lijkt er sprake te zijn van zogenaamde ‘slow flow’ in tegenstelling tot de vasculaire malformaties uit de casus. In de literatuur is niet eerder melding gemaakt van een segmentale distributie van multipele angiokeratomen.

Het klinische beeld deed op het eerste gezicht denken aan het zeldzaam voorkomende Maffucci-syndroom, dat gekenmerkt wordt door vasculaire malformaties en enchondromen (kraakbeentumoren in de metafyse en diafyse van het bot).<sup>4</sup> Het is een congenitale aandoening waarbij de afwijkingen diffuus over het lichaam of in een mozaïekpatroon kunnen voorkomen.<sup>5</sup> De vasculaire malformaties zijn veneus of veneus lymfatisch.<sup>6</sup> Dit komt niet overeen met de vasculaire malformaties uit de casus. Enchondromen zouden op conventionele röntgendiagnostiek zichtbaar moeten zijn, wat bij onze casus ook niet het geval was.

Concluderend kunnen we stellen dat boven beschreven casus met multipele congenitale superficiele arterioveneuze malformaties van de arm niet goed binnen een van de beschreven of bekende syndromen past. Ook discussie binnen het forum van de ISSVA leverde geen nadere classificering op.

Derhalve hebben wij nog immer te maken met een casus pro diagnosi waarvan wij door middel van deze beschrijving hopen op uw reactie bij herkenning van dit beeld of aanvullingen die wellicht kunnen leiden tot nadere classificering.



Figuur 5. Clusters van kleine en grotere dikwandige venen bij histologisch onderzoek. HE-coupe, 50x vergroot.

LITERATUUR

1. Zweep HP, Rieu PNMA, Van Die CE, Boll APM, Steijlen PM, Spauwen PHM. Hemangiomen en congenitale vasculaire malformaties; classificatie en diagnostiek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1072-7.
2. Cohen M. Vascular Update: morphogenesis, tumors, malformations, and molecular dimensions. *Am J Med Genet* 2006, Part A 140A:2014-38.
3. Mittal R, Aggarwal A and Srivastava G. Angiokeratoma circumscriptum: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2005;44:1031-4.
4. Noel G, Feuvret L, Calugaru V, Hadadi K, Baillet F, Mazon JJ et al. Chondrosarcomas of the base of the skull in Ollier's disease of Maffucci's syndrome. *Acta Oncologica* 2004;43:705-10.
5. Steijlen PM, van Steensel MAM, Rieu PNMA in Neumann HAM, Tazelaar DJ. Leerboek Flebologie. Utrecht: Lemma, 2003.
6. Spitz JL. Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

(Vervolg van pagina 176.)

LITERATUUR

1. Segært S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33.
2. Klapper LN, Kirschbaum MH, Sela M, Yarden Y. Biochemical and clinical implications of the ErbB/HER signaling network of growth factor receptors. *Adv Cancer Res* 2000;77:25-79.
3. Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001;7:2958-70.
4. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:657-70.
5. Boucher KW, Davidson K, Mirakhur B, Goldberg J, Heymann WR. Paronychia induced by cetuximab, an anti-epidermal growth factor receptor antibody. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:632-3.
6. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8.

7. Gutzmer R, Werfel T, Kapp A, Elsner J. [Cutaneous side effects of EGF-receptor inhibition and their management]. *Hautarzt* 2006;57:509-13.
8. Shu KY, Kindler HL, Medenica M, Lacouture M. Doxycycline for the treatment of paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Br J Dermatol* 2006;154:191-2.
9. Lee MW, Seo CW, Kim SW et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol* 2004;84:23-6.
10. Dainichi T, Tanaka M, Tsuruta N, Furue M, Noda K. Development of multiple paronychia and periungual granulation in patients treated with gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor. *Dermatology* 2003;207:324-5.
11. Chang GC, Yang TY, Chen KC, Yin MC, Wang RC, Lin YC. Complications of therapy in cancer patients: Case 1. Paronychia and skin hyperpigmentation induced by gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4646-8.
12. Segært S, Tabernero J, Chosidow O et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:599-606.

# Een zuigeling met erythrodermie en immunodeficiëntie

E.B.M. Kroft<sup>1</sup>, C.M.R. Weemaes<sup>2</sup>, M.M.B. Seyger<sup>1</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Hetero-anamnese

Een zuigeling van 2 maanden oud werd gezien op onze polikliniek in verband met een rode schilferende huid sinds 6 weken. Hij was kort ervoor elders opgenomen met gewichtsverlies, diarree en een rode huid. De huidafwijkingen waren progressief en gingen gepaard met uitgebreide schilfering.

Er waren geen problemen in de prenatale periode en de bevalling verliep ongecompliceerd. Hij heeft nooit een bloedtransfusie gehad, geen medicatie toegediend gekregen en geen infecties doorgemaakt. Patiënt is de tweede zoon van niet-consanguine ouders. In de familie komen geen huidziekten voor en de atopie-anamnese is negatief.

### Dermatologisch onderzoek

Erythroderme zuigeling. Over het gehele lichaam is uitgebreide schilfering te zien (Figuren 1 en 2). Geen fenotypische abnormaliteiten.

### Lichamelijk onderzoek

Gewicht 4385 gram (-1,5 SD). Geen hyper/hypothermie. Niet acuut ziek uitziende, huilende zuigeling. Geen lymfeklieren palpabel. Hart/longen geen bijzonderheden. Lever 1 cm palpabel, geen splenomegalie.

### Differentiële diagnose

Erythrodermie ten gevolge van:

1. (congenitale) ichthyosis (Netherton-syndroom, non-bulleuze ichthyosiforme erythrodermie);
2. immuundeficiëntie (graft-versus-host disease, Omenn-syndroom);
3. infectie, zoals staphylococcal scalded-skin syndrome;
4. metabole oorzaak, zoals een biotine-metabolismestoornis;
5. anders, zoals psoriasis, gegeneraliseerde mastocytose, etc.

### Aanvullend onderzoek

- *Haaronderzoek wenkbrauw en hoofdhuid*: geen aanwezig trichorrhixis invaginata.

## Samenvatting

De ziektegeschiedenis wordt beschreven van een 2 maanden oude zuigeling met erythrodermie, gewichtsverlies en diarree. Bij bloedonderzoek werd een ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (SCID) vastgesteld. Er waren geen B-cellen aantoonbaar. Het aantal NK-cellen was verlaagd. De T-cellen functioneerden niet goed. De diagnose Omenn-syndroom werd gesteld. Het Omenn-syndroom is een zeldzame autosomale recessieve vorm van een SCID gekarakteriseerd door een erythrodermie, alopecie, diffuse lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, diarree en een verhoogde kans op infecties. Er is sprake van leukocytose met eosinofilie en een verhoogd immuunglobuline E. Niet al deze kenmerken hoeven bij iedere patiënt aanwezig te zijn.

## Summary

A 2-month-old boy is described with erythroderma, diarrhea, and failure to thrive. The immunological investigations revealed an absence of circulating B-lymphocytes and marked depression of T-cell function. The clinical, immunological and histological findings were consistent with Omenn-syndrome. Omenn-syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by erythroderma, alopecia, hepatosplenomegaly, diarrhea, lymphadenopathy, failure to thrive and leukocytosis with marked eosinophilia and elevated serum IgE. Omenn-syndrome is a form of severe combined immunodeficiency. Some patients present with a milder phenotype consisting of some, but not all, of the clinical features.

## erythrodermie - gecombineerde immuundeficiëntie - Omenn-syndroom

## erythroderma - combined immunodeficiency - Omenn-syndrome

- De resultaten van de histopathologie, het immunofluorescentieonderzoek en het moleculair biologisch onderzoek zullen tijdens de landelijke dag getoond worden (niet afgedrukt i.v.m. een toekomstige internationale publicatie).
- *Laboratoriumonderzoek*: normaal hemoglobinegehalte en trombocytentelling. Geringe leukocytose ( $15,2 \times 10^9/l$ ) met in de differentiatie een sterk verhoogd aantal eosinofielen. Totaal eosinofielen  $5,42 \times 10^6/l$  ( $\uparrow\uparrow$ ). Normale mineralen en nierfunctieparameters. Normale leverfuncties, met uitzondering van een sterk verhoogd LDH (1646 U/l). Normaal fosfaat en (gecorrigeerd) calcium. Albumine 23 g/l ( $\downarrow$ ). RAST-voedingsallergenen en inhalatieallergenen: negatief. Normaal biotine en vrije vetzuren.

Afdeling Dermatologie<sup>1</sup> en Afdeling Kindergeneeskunde<sup>2</sup>, UMC St Radboud, Nijmegen.

Correspondentieadres:

E.B.M. Kroft, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen,

E-mail: I.Kroft@derma.umcn.nl.



IgG 1,27 g/l (↓) IgA <0,07 g/l (↓), IgM <0,07 g/l (↓↓), IgD <1 U/ml, IgE <2 U/ml. Geen B-cellen aantoonbaar. Het aantal NK-cellen is verlaagd (0,07 x 10<sup>9</sup>/l).

CD3 3,44 x 10<sup>9</sup>/l, CD4 3,13 x 10<sup>9</sup>/l, CD8 0,10 x 10<sup>9</sup>/l (↓↓), CD4/CD8 ratio 30,3 (↑↑), CD4CD45Ra<sup>+</sup>-cellen 0,06 x 10<sup>9</sup>/l (↓↓), CD4CD45Ro<sup>+</sup>-cellen 2,97 x 10<sup>9</sup>/l (↑↑), CD8CD45Ra<sup>+</sup>-cellen 0,03 x 10<sup>9</sup>/l (↓↓), CD8CD45Ro<sup>+</sup>-cellen 0,06 x 10<sup>9</sup>/l (↓↓).

Er worden geen XX (maternale) T-cellen aangetoond, hetgeen een graft-versus-host disease bij een SCID uitsluit.

- *Microbiologie*: bloedkweken: geen groei.
- *Gendiagnostiek*: geen *RAG1*- of *RAG2*-mutaties aantoonbaar. Geen mutaties in het *IL7RA*- of *Artemis*-gen. Normale adenosinedeaminase-activiteit (ADA). Geen purine nucleosidefosfatase-deficiëntie aantoonbaar.

**Diagnose**

Severe Combined Immunodeficiency Syndrome in het kader van een Omenn-syndroom.

**Beloop**

Eén maand na overname vond een allogene beenmergtransplantatie plaats met beenmerg van zijn HLA-identieke broer. De patiënt werd voorbereid met anti-thymocytoglobuline. Na deze beenmergtransplantatie vond een hematologisch herstel van de T- en B-cellen plaats. De huid verbeterde aanzienlijk.

Enkele maanden na de beenmergtransplantatie kreeg hij waterdunne diarree en een rode schilferende huid door een zich ontwikkelende graft-versus-host disease (GVHD). Hij reageerde goed op behandeling met prednison en ciclosporine.

**BESPREKING**

Omenn-syndroom is voor het eerst beschreven in 1965 als een zeldzame autosomale recessieve vorm van een SCID gekarakteriseerd door een erythrodermie, alopecie, diffuse lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, diarree en een verhoogde kans op infecties.<sup>1</sup> Er is sprake van leukocytose met eosinofilie en een verhoogd immuunglobuline E (IgE). Intussen is duidelijk geworden dat niet al deze kenmerken bij iedere patiënt aanwezig hoeven te zijn.<sup>2</sup> Er zijn mutaties in de recombination activating genes (*RAG1* en *RAG2*) en het *Artemis*-gen bij kinderen met een OMENN-syndroom beschreven. Deze mutaties leiden tot een partiële recombinante activiteit in precursor B- en T- cellen. Het is nu mogelijk genetisch onderzoek te verrichten, om de klinische diagnose te bevestigen en om eventueel prenatale diagnostiek uit te voeren, echter niet alle patiënten met een Omenn hebben mutaties in een *RAG*- of *Artemis*-gen.<sup>3</sup>

Een SCID is een gecombineerde afweerstoornis. De T-lymfocyttaire afweer en de antistofvorming zijn gestoord.



Figuur 1. Klinische foto bij binnenkomst op de poli dermatologie. Er is een uitgebreide exfoliatieve erythrodermie zichtbaar.



Figuur 2. Detailopname.

Een 'klassieke' SCID (hierbij ontbreken de T-lymfocyten) komt bij ongeveer 1:50.000 tot 1:75.000 levendgeborenen voor. SCID uit zich bij kinderen meestal als 'niet gedijen'. De groei buigt vaak al af vanaf de leeftijd van 2-3 maanden. Soms is een ernstig verlopende virus- of schimmelinfectie het eerste symptoom. Het kan ook zijn dat de reguliere behandeling van een infectieuze aandoening niet tot de verwachte verbetering leidt. De eerste levensmaanden kunnen nog relatief symptoomloos verlopen, onder andere door de aanwezigheid van moederlijk IgG en door de nog beperkte contacten met andere kinderen. Bij 40-50% van de kinderen met een SCID zijn slecht functionerende B-lymfocyten aanwezig, terwijl T-lymfocyten en NK-cellen ontbreken (T-B<sup>+</sup>NK<sup>-</sup> SCID). Bij 25% van de kinderen ontbreken de B-lymfocyten, maar niet de NK-cellen: T-B-NK<sup>+</sup> SCID. Het Omenn-syndroom is geen klassieke SCID; want er zijn oligoclonale T-cellen aanwezig, die niet goed functioneren.

De differentiële diagnose van erythroderme kinderen met afwijkingen in de serum immunoglobulines betreffen een graft-versus-host disease (GVHD), het Omenn-syndroom en het Netherton-syndroom. Een GVHD kan gezien worden bij kinderen met een SCID die een foetomaternal transfusie of een bloedtransfusie hebben gehad. In bovenstaande casus werd een foetomaternal transfusie uitgesloten.

Het Netherton-syndroom is een zeldzame autosomaal recessieve ichthyosiforme dermatose met variabele kli-

nische verschijnselen. Klassiek wordt de volgende trias gezien: ichthyosiforme erythrodermie, haarafwijkingen en een atopische diathese. De zuigelingen hebben vaak een 'failure to thrive', een hypernatriëmie, hypothermie en recidiverende infecties. Hoewel een trichorrhix invaginata pathognomonisch is, worden deze haarafwijkingen bij een zuigeling vaak niet ontdekt; de trefkans is het hoogst in de wenkbrauwharen. Bij deze patiënten vindt men een verhoogd totaal en specifiek IgE. Ook zuigelingen met een zeer ernstig constitutioneel eczeem kunnen een verlies van albumine en IgG via de huid hebben (eigen waarneming). Het IgA en IgM zijn dan wel normaal aantoonbaar, daar men deze serum immunoglobulines niet via een erythroderme huid kan verliezen.

Denk bij erythroderme zuigelingen ook aan een immunologische oorzaak! Het vroeg herkennen van een SCID is de redding geweest voor deze patiënt. De meeste kinderen met een Omenn-syndroom overlijden door opportunistische infecties op jonge leeftijd.

#### LITERATUUR

1. Omenn GS. Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia. *N Engl J Med* 1965;273:427-32.
2. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunologic disorders in infants & children. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004;5:458-60.
3. Gennery AR, Hodges E, Williams AP et al. Omenn's syndrome occurring in patients without mutations in recombination activating genes. *Clin Immunol* 2005;116:246-56.

# Multipale superficiële basaalcelcarcinomen: een genetische predispositie voor maligniteiten?

M.M. Kleinpenning<sup>1</sup>, N. Hoogerbrugge<sup>2</sup>, D. Wopereis<sup>3</sup>,  
L.A.L.M. Kiemeny<sup>3,4</sup>, M.M. van Rossum<sup>1</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 34-jarige vrouw presenteerde zich in augustus 2005 op onze polikliniek met een rood plekje, dat sinds enkele weken aanwezig was op de rechter bovenarm. Af en toe kwam er een korstje op, maar verder gaf de afwijking geen klachten. De dermatologische voorgeschiedenis vermeldde mollusca contagiosa en verrucae vulgares. De algemene voorgeschiedenis bestond uit een (extra-)ovariële cyste, RSI- en rugklachten. De patiënte gebruikte geen medicatie. In de familie kwamen geen huidproblemen voor, wel was er sprake van familiale cystenieren.

### Dermatologisch onderzoek

Bij onderzoek werd op de rechter bovenarm een scherp omschreven, licht verheven, erythemateuze en licht glanzende afwijking met opgeworpen rand gezien die een doorsnede had van zeven millimeter (figuur 1).

### Histologisch onderzoek

Microscopisch werd een afgeplatte epidermis met multifocaal hiervan uitgaande nodulaire structuren bestaande uit atypische basaloïde cellen met perifere palissadering gezien (figuur 2).

### Diagnose

Superficieel basaalcelcarcinoom.

### Beloop

De laesie werd radicaal geëxideerd. Echter in de daarop volgende 15 maanden ontwikkelde de patiënte nog 21 soortgelijke afwijkingen aan de onderste extremiteiten, waarbij op grond van histopathologisch onderzoek telkens de diagnose superficieel BCC werd gesteld. Eenmalig werd in een biopsie van een laesie op de rechter enkel een histopathologisch beeld gezien, dat moest worden beschouwd als een plaveiselcarcinoom. De laesies werden behandeld middels excisie danwel fotodynamische therapie. Eén laesie werd behandeld met imiquimod zonder enig effect.

## Samenvatting

Klinische observaties, betreffende de associatie van huid- en viscerale maligniteiten, hebben geleid tot een pilotstudie naar familiale clustering van BCC en viscerale maligniteiten. Van 249 BCC-patiënten werden gegevens verkregen omtrent hun BCC's, maligniteiten bij eerstegraads familieleden en risicofactoren voor het ontwikkelen van maligniteiten. Hieruit bleek dat de cumulatieve incidentie van een aantal viscerale maligniteiten bij eerstegraads familieleden van BCC-patiënten verhoogd was. Dit duidt mogelijk op een gezamenlijke genetische predispositie voor huid- en viscerale maligniteiten. Meer onderzoek naar deze mogelijk geassocieerde maligniteiten is nodig. Tevens wordt een patiënt met vele basaliomen op relatief jonge leeftijd gepresenteerd.

## Summary

Clinical observations demonstrated a possible association between skin cancer and visceral malignancies. This case report in combination with these clinical observations resulted in a pilot study on familial clustering of BCC and visceral malignancies. Data were obtained from 249 BCC patients about their BCCs, malignancies in first-degree relatives and carcinogenic risk factors. It turned out that the cumulative incidence of some visceral malignancies in first-degree relatives of BCC patients was increased. This may point at a possible genetic predisposition to BCCs and visceral malignancies. However, more studies on these possibly associated tumours are needed. A patient with many BCCs at a relatively young age will be presented.

## Multipale basaalcelcarcinomen - erfelijkheid

### Multiple basal cell carcinomas - heredity

mische therapie. Eén laesie werd behandeld met imiquimod zonder enig effect.

De patiënte had, behoudens de BCC's, geen afwijkingen passend bij het basaalcelnaevussyndroom en werd verwezen naar de afdeling klinische genetica. Röntgenfoto's van wervelkolom, thorax en schedel waren niet afwijkend en DNA-onderzoek liet geen mutaties in het PTCH1-gen (tumorsuppressorgen op chromosoom 9) zien. Hierop werd geconcludeerd dat er bij deze patiënte geen sprake is van het basaalcelnaevussyndroom. BCC's kunnen ook voorkomen in het kader van het Muir-Torre-syndroom (talglklierneoplasmata in combinatie met maligniteiten van met name tractus digestivus, tractus urogenitalis en

Afdeling Dermatologie<sup>1</sup>, Afdelingen Klinische Genetica en Medische Oncologie<sup>2</sup>, Afdeling Epidemiologie en Biostatistiek<sup>3</sup> en Afdeling Urologie<sup>4</sup>, UMC St Radboud, Nijmegen.

Correspondentieadres:

Dr. M.M. van Rossum, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen,  
E-mail: M.vanRossum@derma.umcn.nl.

endometrium), Rombo-syndroom (trichoepitheliomen, atrophoderma vermiculatum, milia, hypotrichosis, teleangiëctasieën, perifere vasodilatatie met cyanose) en het Bazex-syndroom (hypotrichosis en folliculaire atrophoderma).<sup>1</sup> Bij patiënte waren hiervoor anamnestic en klinisch geen aanwijzingen, zodat een genodermatose bij patiënte niet waarschijnlijk leek.

### Conclusie

Multipele superficiële BCC's bij een jonge vrouw zonder kenmerken van een genodermatose en zonder oncologische risicofactoren.

## BESPREKING

Huidkanker is één van de meest voorkomende soorten kanker bij blanke populaties. Per jaar wordt bij meer dan 25.000 patiënten in Nederland de diagnose non-melanoma skin cancer gesteld. Ongeveer 75% van deze diagnoses bedraagt een BCC. De afgelopen jaren is er sprake van een stijgende incidentie, met name bij jonge vrouwen.<sup>2</sup> Een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van huidkanker is blootstelling aan zonlicht.<sup>3,4</sup> Daarnaast zijn er verschillende aanwijzingen dat genetische factoren een rol spelen bij het ontstaan van BCC's: zo is er een verhoogd risico op multipele BCC's voor patiënten bij wie BCC's bij familieleden voorkomen.<sup>5</sup> Daarnaast werd in eerder onderzoek een significant lagere DNA-repair-capaciteit bij jonge BCC-patiënten gevonden vergeleken met leeftijdsgenoten.<sup>6</sup> Ten slotte zijn er families beschreven waarbij multipele BCC's voorkomen in verschillende generaties en zijn er patiënten bekend met unilaterale multipele BCC's.<sup>7</sup>

Uit klinische observaties op de Afdeling Klinische genetica van het UMC St Radboud leek de incidentie van BCC's bij patiënten behorend tot families met hereditaire non-polyposis colorectale kanker (HNPCC) verhoogd te zijn. Daarnaast bleken in epidemiologisch

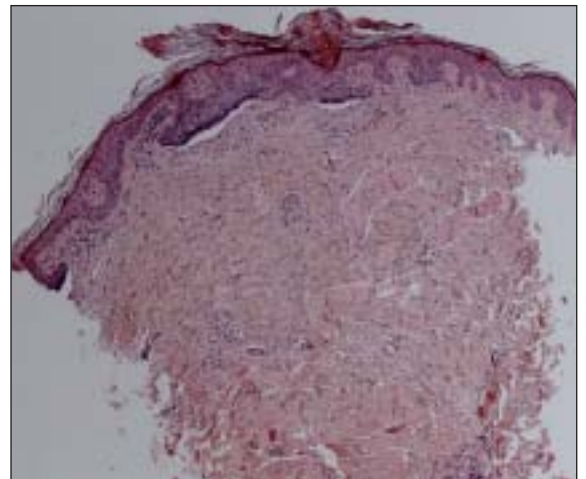


Figuur 1. Scherp omschreven, erythemateuze, licht glanzende afwijking met opgeworpen rand.

pilotonderzoek meer tractus digestivus maligniteiten voor te komen dan verwacht bij eerstegraads familieleden van patiënten met huidafwijkingen. Deze gegevens en de toenemende incidentie van multiple BCC's bij jonge patiënten hebben geleid tot een pilotonderzoek naar familiale clustering van BCC's met andere tumoren.

Voor dit onderzoek zijn vragenlijsten gestuurd naar 249 BCC-patiënten. Behandeling van dit BCC vond plaats tussen 1993 en 1998 op de Afdeling Dermatologie en/of de Afdeling Plastische chirurgie. De vragenlijsten hadden betrekking op de BCC's, eventuele maligniteiten bij eerstegraads familieleden en risicofactoren voor het ontwikkelen van maligniteiten. Ruim 60% van de vragenlijsten werden geretourneerd (157 patiënten met 1272 eerstegraads familieleden en 263 maligniteiten). De BCC-patiënten werden verdeeld in twee groepen: één met een eerste BCC vóór of op de leeftijd van 50 jaar ('jonge BCC-patiënten') en de ander met een eerste BCC na de leeftijd van 50 jaar ('oude BCC-patiënten').

Bij familieleden van jonge BCC-patiënten werden meer maligniteiten van bot en weke delen, huid en tractus digestivus gevonden ten opzichte van de verwachte incidentie-cijfers (Nederlandse Kankerregistratie, Incidentie 2003 voor lokalisatie en geslacht, [www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl)) (tabel wordt niet weergegeven maar zal gepresenteerd worden tijdens de wetenschappelijke vergadering in verband met een internationale publicatie). Bij familieleden van oude BCC-patiënten werden alleen statistisch significant meer tractus digestivus maligniteiten gezien. In beide groepen BCC-patiënten werden minder maligniteiten van de tractus urogenitalis bij mannelijke familieleden gezien (O/E 0,29 (95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI) 0,07-0,78) resp. O/E 0,47 (95% BI 0,23-0,87)). Aangezien de classificatie van de maligniteiten berust op de hetero-anamnese bij familieleden, is het mogelijk dat er sprake is van misclassificatie: dit geldt met name voor de bot- en weke delen- en levermaligniteiten, die waarschijnlijk metastasen in plaats van primaire maligniteiten zijn. Indien wordt gekeken naar tractus digestivus



Figuur 2. Afgeplatte epidermis met multifocaal hiervan uitgaande nodulaire structuren bestaande uit atypische basaloïde cellen met perifere palissadering. HE-coupe, 50x vergroot.

Tabel 1. Soorten kanker bij familieleden.

	Groep 1 (n=583)					Groep 2 (n=689)				
	Obs	Exp	O/E	95% BI		Obs	Exp	O/E	95% BI	
				Laag	Hoog				Laag	Hoog
Alle tumoren	111	95,23	1,17	0,96	1,40	166	163,15	1,02	0,87	1,18
- Bloed, beenmerg en lymfeklieren	8	7,43	1,08	0,50	2,05	6	12,12	0,50	0,20	1,03
- Borst	20	15,99	1,25	0,79	1,90	28	25,43	1,10	0,75	1,57
- Bot- en weke delen	5	1,28	3,91	1,43	8,66	2	1,94	1,03	0,17	3,41
- Centraal zenuwstelsel	2	1,67	1,20	0,20	3,96	6	2,54	2,36	0,96	4,91
- Endocriene klieren	2	0,69	2,90	0,49	9,58	2	1,02	1,96	0,33	6,48
- Hoofd- en halsregio	3	3,39	0,89	0,23	2,41	4	5,66	0,71	0,22	1,71
- Huid	18	8,47	2,13	1,30	3,29	18	14,32	1,26	0,77	1,95
- Trachea, longen en mesothelium	12	12,45	,96	0,52	1,64	25	22,17	1,13	0,75	1,64
- Tractus digestivus	31	19,47	1,59	1,10	2,23	50	34,65	1,44	1,08	1,89
Colorectaal	18	12,04	1,50	0,91	2,32	22	21,46	1,03	0,66	1,53
Maag	2	2,60	0,77	0,13	2,54	5	4,67	1,07	0,39	2,37
Lever	4	0,42	9,52	3,03	22,97	11	0,72	15,28	8,03	26,55
Oesofagus	1	1,68	0,60	0,03	2,94	2	2,95	0,68	0,11	2,24
Pancreas	3	1,85	1,62	0,41	4,41	4	3,28	1,22	0,39	2,94
Tractus digestivus zonder lever	27	19,05	1,42	0,95	2,03	39	33,93	1,15	0,85	1,60
Urinewegen	2	5,37	0,37	0,06	1,23	5	9,64	0,52	0,19	1,15
Vrouwelijke genitalia	4	4,89	0,82	0,26	1,97	8	7,99	1,00	0,47	1,90
Mannelijke genitalia	3	10,41	0,29	0,07	0,78	9	19,06	0,47	0,23	0,87

maligniteiten zonder ‘levermaligniteiten’, is er alleen bij familieleden van jonge BCC-patiënten sprake van een, net niet significant, verhoogd voorkomen (O/E 1,42 (95% BI 0,95-2,03)). Bij het specificeren naar mannelijke of vrouwelijke familieleden blijken de resultaten niet consistent: bot- en weke delenmaligniteiten komen alleen meer voor bij mannelijke familieleden van jonge BCC-patiënten, terwijl alleen bij vrouwelijke familieleden van jonge BCC-patiënten het aantal huidmaligniteiten verhoogd. Dit verschil in resultaten tussen mannen en vrouwen kan niet direct biologisch worden verklaard. Om een meer gefundeerde uitspraak te doen omtrent een mogelijke associatie tussen huid- en viscerale maligniteiten is het dan ook nodig om de in het onderzoek gemelde viscerale maligniteiten te verifiëren. Daarnaast zullen vervolgonderzoeken op het gebied van de associatie tussen huid- en viscerale maligniteiten zich gaan richten op (familieleden van) jonge BCC-patiënten met multipale BCC’s.

LITERATUUR

1. Database OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man, Search criteria: multiple basal cell carcinoma.
2. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA* 2005;294:681-90.
3. Tilli CMLJ, Steensel MAM van, Krekels GAM, Neumann HAM, Ramaekers FCS. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005;152:1108-24.
4. Vries E de, Poll-Frande LV van de, Louwman WJ, Gruijil FR de, Coebergh JWW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005;152:481-8.
5. Wallberg P, Kaaman T, Lindberg M. Multiple basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 1998;78:127-9.
6. Matta JL, Villa JL, Ramos JM, Sanchez J, Chompré, Ruiz A, Grossman L. DNA repair and nonmelanoma skin cancer in Puerto Rican populations. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:433-9.
7. Happle R. Nonsyndromic type of hereditary multiple basal cell carcinoma. *Am J Med Genetics* 2000;95:161-3.

# Fluorescentiediagnostiek (FDAP) bij psoriasis en squameuze (pre)maligniteiten van de huid: een update

T. Smits, M.J.P. Gerritsen

## INLEIDING

Fluorescentiediagnostiek (FDAP: fluorescence diagnosis with aminolevulinic acid-induced porphyrins) is een van fotodynamische therapie (PDT) afgeleide techniek, waarmee wordt beoogd verschillende typen weefsel van elkaar te onderscheiden op grond van verschillen in fluorescentie-intensiteit en -patroon. Omdat topicale applicatie van een precursor van protoporphyrine-IX (PpIX), 5-aminolevulinezuur (5-ALA) of diens methylester (MAL, Metvix®) met name in laesioneel weefsel leidt tot accumulatie van de endogene fotosensitizer PpIX en deze rood licht uitzendt als deze aangestraald wordt door blauw licht (400-420 nm), kunnen PpIX-accumulerende weefsels zichtbaar worden gemaakt. Een denkbare klinische toepassing zou het demarceren en detecteren van non-melanoma huidtumoren kunnen zijn. Door deze non-invasieve techniek zouden bijvoorbeeld (onnodige) biopsies kunnen worden voorkomen. De vraag is of FDAP deze ondersteuning zou kunnen bieden. Daartoe is het belangrijk de pathofysiologische mechanismen achter de preferentiële accumulatie van PpIX in verschillende weefsels en de factoren die dit en de FDAP-procedure kunnen beïnvloeden te weten. De porfyrieffluorescentie is namelijk niet helemaal specifiek; ook de omgevende of ontstoken huid kan meefluoresceren. Het exacte mechanisme van preferentiële PpIX-accumulatie is niet goed bekend en de procedure van FDAP is nog niet gestandaardiseerd. De karakteristieken van de verschillende huidaandoeningen zijn wisselend, zoals de aard en de mate van hyperkeratose. De penetratie van de 5-ALA en het licht is wisselend en de gebruikte concentraties en incubatietijd van 5-ALA variëren in de verschillende studies. Daarnaast treedt er een bepaalde mate van photobleaching (fotodegradatie, waarbij PpIX wordt opgebruikt) op. Al met al moet er dus nog veel onderzoek gebeuren om de exacte waarde van FDAP te bepalen. Eerdere studies van onze afdeling hebben het volgende laten zien; in eerdere artikelen van ons in dit blad is hier reeds dieper op ingegaan.<sup>1,2</sup>

## Samenvatting

Fluorescentiediagnostiek (fluorescence diagnosis with ALA-induced porphyrins, FDAP) is een nieuwe van de fotodynamische therapie (PDT) afgeleide techniek die mogelijk verschillende typen weefsel op grond van verschil in fluorescentie-intensiteit van elkaar zou kunnen onderscheiden. Hierbij wordt 5-aminolevulinezuur (5-ALA), een precursor van de endogene fotosensitizer protoporphyrine IX (PpIX), lokaal op de huid aangebracht. Doordat PpIX, als het wordt aangestraald met blauw licht, rood licht uitzendt, kunnen PpIX-accumulerende cellen zichtbaar worden gemaakt. Aangezien vele factoren van invloed kunnen zijn op de fluorescentie, dient de procedure nauwkeurig en gestandaardiseerd uitgevoerd te worden. Ook is interpretatie van de gegevens moeilijk omdat de exacte mechanismen betrokken bij PpIX-accumulatie en fluorescentie-intensiteit belemmerende factoren nog grotendeels onbekend zijn. Op de Afdeling Dermatologie van het UMC St Radboud in Nijmegen wordt sinds enkele jaren onderzoek gedaan naar PpIX-accumulatie in psoriasis en squameuze cutane (pre)maligniteiten en de klinische toepasbaarheid van FDAP. In dit artikel wordt een update gegeven van enkele studies hieromtrent.

## Summary

Fluorescence diagnosis (fluorescence diagnosis with ALA-induced porphyrins, FDAP) is a novel technique which may help to differentiate between different tissue types based on differences in fluorescence intensity. In this technique a precursor of the endogenous photosensitizer protoporphyrin IX (PpIX), 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is used, which is topically applied to the skin. As PpIX emits red light when excited with blue light, PpIX accumulating cells can be visualized with this method. Because numerous factors can influence fluorescence detection, the procedure has to be well standardized and performed very accurately. The interpretation of the fluorescence data is also very difficult since the exact mechanisms involved in PpIX accumulation have not been elucidated yet. Over the last few years, studies on PpIX accumulation and the clinical applicability of FDAP have been performed at the Department of Dermatology of the Radboud University Nijmegen Medical Centre. In this article an update on some results of these studies is given.

Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud Nijmegen.

Correspondentieadres:

T. Smits, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen,

E-mail: T.Smits@derma.umcn.nl.

**fluorescentiediagnostiek -  
5-aminolevulinezuur - porphyries**

**fluorescence diagnosis - 5-aminolevulinic  
acid - porphyrins**

*De macroscopische fluorescentie-intensiteit, zoals gemeten wordt met FDAP, is gecorreleerd met de hoeveelheid PpIX in de huid*

Van patienten met psoriasis en actinische keratosen werden biopten genomen van laesionale en niet-laesionale huid na incubatie met 20% 5-ALA (3 uur). Hieruit werden porfyrienes geëxtraheerd en gekwantificeerd. Het PpIX-gehalte in laesionale huid was significant hoger dan in niet-laesionale huid. Dit was meer uitgesproken in psoriasis dan bij actinische keratosen. Wanneer het PpIX-gehalte in de huid werd vergeleken met de bijpassende fluorescentiewaarde van de huid bleken beide waarden redelijk goed gecorreleerd. Fluorescentiediagnostiek lijkt dus een goed beeld te geven van het porfyriengehalte in de huid.<sup>3</sup>

*Heterogene fluorescentie bij chronische plaque psoriasis wordt veroorzaakt door verschillen in de dikte van het stratum corneum*

Een lastig probleem bij FDAP is de heterogene fluorescentie, waarbij delen van een laesie wel en delen van een laesie geen fluorescentie laten zien. Bij verschillende aandoeningen, zoals bij psoriasis en voorstadiën van het plaveiselcelcarcinoom, kan ondanks het feit dat er klinisch een homogeen beeld wordt gezien en afdoende voorbehandeld is met keratolytica, toch een heterogeen fluorescentiebeeld gezien worden. Uit ons onderzoek in de stabiele psoriasisplaque bij 14 patiënten is gebleken dat dit niet veroorzaakt lijkt te worden door wisselende activiteit van de ziekte in de huid, maar puur en alleen door de barrière van het stratum corneum.<sup>4</sup>

*Er lijkt geen correlatie te zijn tussen de fluorescentie-intensiteit gemeten met FDAP, de mate van proliferatie en de KIN-graad*

In een recent door ons uitgevoerd, maar nog niet gepubliceerd, onderzoek bij 14 patiënten met actinische keratosen werden geen significante verschillen gevonden tussen de mate van fluorescentie bij de verschillende KIN-stadia (keratinocytische intraepidermale neoplasieën van de huid), hoewel er wel een tendens bleek te bestaan dat laesionaal weefsel in M. Bowen (en mogelijk ook het plaveiselcelcarcinoom) een hogere fluorescentie-intensiteit heeft dan in actinische keratosen. Ook de delingsactiviteit (Ki-67-positieve kernen in de epidermis) was niet gerelateerd aan de mate van fluorescentie.<sup>5</sup>

*Het stratum corneum lijkt van grote invloed bij de verschillen in fluorescentie-intensiteit en de intrinsieke PpIX-accumulatiecapaciteit in mindere mate*

Om te onderzoeken of verschillen in PpIX-accumulatie veroorzaakt worden door verschillen in de intrinsieke capaciteit van de verschillende weefsels om PpIX te accumuleren werden laesionale en niet-laesionale biopten van patienten met psoriasis en actinische keratosen afgenomen, die *ex vivo* 16 uur werden geïncubeerd in

een 0,1 mM 5-ALA-oplossing onder kweekcondities. Vervolgens werd uit deze biopten PpIX geëxtraheerd en gemeten middels spectrofluorometrie. Als controle werd normale huid genomen. Hoewel psoriasis-huid, zowel laesionaal als niet-laesionaal, per biopt meer PpIX accumuleerde dan actinische keratose, bleek na correctie voor de hoeveelheid weefsel (door middel van dsDNA als epidermale referentie) dat er geen significante verschillen meer waren tussen de vier typen weefsels (laesionaal en niet-laesionaal weefsel in psoriasis en actinische keratosen). Door middel van fluorescentiemicroscopie op vriescoupes werd bevestigd dat de PpIX-accumulatie homogeen was door het gehele biopt en penetratie van 5-ALA dus geen factor van invloed was. Het lijkt er dus op dat penetratie van 5-ALA door de huid een grote rol speelt in de verschillen in fluorescentie-intensiteit tussen de verschillende typen weefsels. Aangezien er geen meetbare verschillen waren in de hoeveelheid PpIX in de verschillende typen weefsels, lijkt de intrinsieke PpIX-accumulatiecapaciteit van deze weefsels dus weinig te verschillen. Men kan hieruit concluderen dat goede ontschilfermethoden cruciaal zijn voor optimale accumulatie van PpIX. Dit is relevant voor zowel PDT alsmede FDAP.

## CONCLUSIE

Concluderend kan worden gesteld dat diagnostiek middels FDAP nog experimenteel is. De resultaten van onderzoek tot nu toe laten zien dat de diagnostiek nog geen weefselspecifieke resultaten oplevert. Het stratum corneum lijkt een belangrijke rol te spelen zowel in intrasels interlaesionale verschillen in fluorescentie-intensiteit. Verder onderzoek moet ons de waarde van de FDAP leren.

## LITERATUUR

1. Kleinpenning MM., Smits T, Gerritsen MJP. Fluorescentiediagnostiek (FDAP) en fotodynamische therapie bij voorstadiën van het plaveiselcarcinoom. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie & Venereologie* 2006;16:410-3.
2. Smits T, Gerritsen MJP. Fluorescentiediagnostiek in de dermatologie. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie & Venereologie* 2005;15:201-3.
3. Smits T, Robles CA, van Erp PEJ, van de Kerkhof PCM, Gerritsen MJP. Correlation between macroscopic fluorescence and protoporphyrin IX content in psoriasis and actinic keratosis following application of aminolevulinic acid. *J Invest Dermatol* 2005;125:833-9.
4. Kleinpenning MM, Smits T, Ewalds E, van Erp PEJ, van de Kerkhof PCM, Gerritsen MJP. Heterogeneity of fluorescence in psoriasis after application of 5-aminolaevulinic acid: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 2006;155:539-45.
5. Smits T, Kleinpenning MM, Blokk WAM, van de Kerkhof PCM, van Erp PEJ, Gerritsen MJP. Fluorescence diagnosis in keratinocytic intraepidermal neoplasias. *J Am Acad Dermatol*, in press.

# Valkuilen bij de diagnostiek van melanoom: twee casus met atypische presentatie van (lentigo maligna) melanoom

W.H.P.M. Vissers<sup>1</sup>, M.E.J. Zeeuwen-Franssen<sup>1</sup>,  
C.W. van Haselen,<sup>2</sup> W.A.M. Blokkx<sup>3</sup>, M.J.P. Gerritsen<sup>1</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

### Patiënt 1

#### Anamnese

Een 60-jarige patiënte presenteerde zich met een sedert ongeveer 5 jaar bestaande donkere plek op de neuspunt. De plek breidde langzaam uit in grootte en werd donkerder. Differentiaaldiagnostisch werd toen gedacht aan lentigo senilis/ solaris, verruca seborrhoeica, lentigo maligna of gepigmenteerde actinische keratose. Er werd reeds tweemaal een biopt afgenomen. Het histopathologisch onderzoek had respectievelijk een fibreuze papel en postinflammatoire hyperpigmentatie laten zien. Hierbij waren histologisch geen aanwijzingen voor lentigo maligna (melanoom) of melanoom. In verband met de discrepantie tussen het klinisch beeld en de histopatho-



Figuur 1. Onscherp begrensde macula met wisselende pigmentatie op de neuspunt.

### Samenvatting

Twee casus worden beschreven waarin een atypische presentatie optrad van respectievelijk een lentigo maligna melanoom en een superficieel spreidend melanoom. Discrepantie tussen het klinisch beeld en histopathologische bevindingen die in beide gevallen aanwezig was maakte aanvullend onderzoek in de vorm van nieuwe biopsies noodzakelijk en leidde tot de correcte diagnose. Alertheid is belangrijk bij atypische presentatie van gepigmenteerde laesie in het gelaat en bij klinisch-histopathologische discrepantie.

### Summary

Two cases with atypical presentation of lentigo maligna melanoma and superficial spreading melanoma are described. Discrepancy in clinical presentation and histopathology demanded new skin biopsies leading eventually to the correct diagnosis. It is important to be alert when a patient presents with atypical pigmented lesions of the face and there is a difference in clinical presentation and histopathology.

logische bevindingen werd de patiënte naar ons centrum verwezen. Onder de werkdiagnose lentigo solaris werd geadviseerd de patiënte te behandelen met cryotherapie; echter, dit leidde niet tot het gewenste effect. Omdat de klinische verdenking op een lentigo maligna groeide, werd patiënte wederom naar ons centrum verwezen.

#### Dermatologisch onderzoek

Op de neuspunt werd een onscherp begrensde macula gezien, met wisselende pigmentatie waaronder licht- en donkerbruine tot bijna zwarte partijen met een doorsnede van 3 x 3,5 cm (figuur 1).

#### Histopathologisch onderzoek

In een nieuw afgenomen biopt werd een onregelmatige brede, adnexvoerende epidermis gezien. Basaal in de epidermis werden in nesten gelegen spoelvormige atypische melanocytair cellen gezien met deels hyperchromatische kernen en met nucleoli. Er was een korrelige pigmentatie. Onderliggend vele melanofagen. Er was geen opstijging. Geen overtuigende dermale component. Immunopathologie: HMB-45 en S100: uitgebreide aankleuring van de epidermale spoelvormige component. Daarnaast toch enkele nestjes tumorcellen in de dermis.

Conclusie: melanoom, waarschijnlijk lentigo maligna melanoom, Clark level 2 en Breslow-dikte 0,42 mm.



Histologische revisie van het eerdere materiaal toonde in beide biopten behoudens basale hyperpigmentatie geen duidelijke afwijkingen. Geen aanwijzingen voor lentigo maligna of melanoom.

#### *Diagnose*

Lentigo maligna melanoma.

#### *Therapie en beloop*

Excisie volgde door de oncologisch chirurg en reconstructie door de plastisch chirurg met een musculocutane transpositielap. Het histopathologisch beeld toonde, zoals boven vermeld, een rest van het eerder gediagnosticeerde beeld met een totale Breslow-dikte van 0,5 mm zonder ulceratie of satellieten. Een jaar na de diagnose zijn er geen aanwijzingen voor recidieven of metastasen.

### **Patiënt 2**

#### *Anamnese*

Wij zagen een 62-jarige man met een, sinds ongeveer 6 jaar bestaande, rode plek op het voorhoofd. Enkele jaren geleden was histopathologisch onderzoek van een biopt verricht; dit had niets bijzonders opgeleverd. In verband met verdenking op actinische keratose en lentigo solaris was patiënt in het verleden gedurende enkele jaren meerdere malen met cryotherapie en Intense Pulsed Light therapie (tot zevenmaal toe) behandeld, maar dit had niet het gewenste effect gehad.

#### *Dermatologisch onderzoek*

Op het voorhoofd werd een relatief scherp omschreven erythemateuze plaque met centraal atrofie, hyper- en depigmentatie gezien met een doorsnede van 1,5 cm gezien (figuur 2).

#### *Histopathologisch onderzoek*

Er was atypie van basale en parabasale cellen, wisselend wat sterker op plaatsen van ontsteking maar ook duidelijk aanwezig op die plaatsen waar de ontsteking ontbreekt. Er is een beperkt lymfocytair ontstekingsinfiltraat hoogdermaal. Conclusie: actinische keratose KIN I.

In verband met discrepantie kliniek/histopathologie (o.a. grootte, recidiverend karakter) werd het biopt ver-

der doorgesneden. Het biopt toonde bij dieper doorsnijden wat wisselend in grootte nestjes van melanocyten die deels wat conflueerden met toegenomen grensvlakactiviteit. Er werd brugvorming waargenomen. Er werd ook enige cytonucleaire atypie gezien. Er was verdenking op tenminste een dysplastische naevus met matige tot sterke atypie. Hierop werd de laesie in toto geexcideerd waarbij wederom histopathologisch onderzoek werd verricht. Dit liet een beeld zien van een niet verbrede epidermis. In de epidermis bestond een basaal gelegen proliferatie van sterk atypische naevuscellen, deze cellen waren vaak spoelvormig en deels in onregelmatige nesten gelegen, deels continue grensvlakactiviteit tonend. Daarnaast uitgebreide opstijging tot in het stratum granulosum. Plaatselijk werden hoog dermale groepjes gezien van eveneens atypische naevuscellen, Mart-1 en HMB-45 positief, omgeven door wat oedeem.

#### *Diagnose*

Superficieel spreidend melanoom, Clark-level 2, Breslow-dikte 0,22 mm.

#### *Therapie en beloop*

Re-excisie volgde waarbij geen resttumor kon worden aangetroffen. Er zijn 1½ jaar na de diagnose geen aanwijzingen voor recidief of metastasen.

## BESPREKING

De differentiële diagnose van grote gepigmenteerde afwijkingen op de aan zon blootgestelde huid van de oudere patiënt, zoals het gelaat, bestaat uit lentigo maligna, lentigo maligna-melanoom, lentigo senilis/solaris, melanocytair naevus, verruca seborrhoeica, gepigmenteerd basaalcelcarcinoom, morbus Bowen, actinische keratose (spreading pigmented actinic keratosis) en postinflammatoire hyperpigmentatie. Deze aandoeningen zijn klinisch en histopathologisch meestal goed van elkaar te onderscheiden. Echter, soms wordt de differentiatie bemoeilijkt: melanomen kunnen nu en dan zelfs vergezeld gaan van actinische keratosen of lentigo solaris.<sup>1-3</sup>

De diagnose van actinische keratose is meestal gebaseerd op de typische klinische verschijning van circumscripate, ruwe, schilferige, huidkleurige tot erythemateuze papels of plaques. Als de actinische keratose gepigmenteerd is kan de klinische differentiatie van melanoom moeilijk zijn, zeker indien het een lentigo maligna betreft die ook vaker op actinisch beschadigde huid wordt gezien. De dermatoscoop zou hierbij een hulpmiddel kunnen zijn; echter, er is weinig bekend over de dermatoscopische criteria voor gepigmenteerde actinische keratose.<sup>4</sup> Daarbij komt dat bij de gepigmenteerde actinische keratose het melanine met name gelegen is in macrofagen in het bovenste deel van de dermis, net als bij de vroege lentigo maligna. Rhomboïdale en annulaire-granulaire structuren, typisch voor lentigo maligna, zijn bij dermatoscopie ook



Figuur 2. Roodschilferende afwijking met hyper- en depigmentatie op het voorhoofd.

gerapporteerd bij gepigmenteerde actinische keratose. Bij de gepigmenteerde actinische keratose wordt vaker een superficieel, prominent, onderbroken pseudonetwerk gezien, hetgeen normaal gesproken niet bij lentigo maligna of verrucae seborrhoica wordt gezien.

Dermatoscopisch onderscheidt het faciale melanoom zich van een lentigo solaris door de aanwezigheid van asymmetrische gepigmenteerde follikels, annulaire-granulaire patronen en rhomboïdale structuren. Al met al kan het differentiëren middels de dermatoscoop dus erg lastig zijn.

Microscopisch is het onderscheid lentigo maligna en actinische keratose lastig omdat in actinisch beschadigde huid ook wel eens melanocytair atypie wordt gezien. Ook wordt in beide gevallen in het bovenste deel van de dermis vaak (solaire) degeneratie van collageen gezien. Opgestegen melanocyten zijn bovendien lastig te onderscheiden van melanine-bevattende keratinocyten.

Pseudomelanomen kunnen ontstaan na cryotherapie of andere vorm van therapie (bijvoorbeeld excisie). Een belangrijk kenmerk van het pseudomelanoom is het ontstaan van atypische cellen boven het niveau van de eerder gegeven therapie, zoals cryotherapie. De belangrijke histopathologische verschillen die het pseudomelanoom van het superficieel spreidend melanoom onderscheiden zijn de scherpe circumscripate proliferatie van intraepidermale melanocyten in het littekengebied zonder laterale verspreiding van melanocyten; de afwezigheid van een continue laag melanocyten langs

de basaalmembraan; de afwezigheid van prominente lukraak verspreide melanocyten in de epidermis; minder geprononceerde cytologische atypie vergeleken met melanoom; de aanwezigheid van littekenweefsel en de afwezigheid van een lichenoïde gastheerrespons, zoals gezien wordt bij melanoom.<sup>5</sup>

Bij bovenstaande casus waren eerder biopsies afgenomen die ook bij revisie geen melanoom lieten zien. Zeker het klinisch beeld van patiënt 2 was niet typisch voor melanoom; echter, de vele therapieën die gegeven waren kunnen het aspect van het klinisch beeld wel beïnvloeden. De beide casus illustreren dat het 'niet pluis'-gevoel terecht was. In deze gevallen blijft het belangrijk – indien de erupties niet reageren op therapie – opnieuw biopsies af te nemen.

#### LITERATUUR

1. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:4-7.
2. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000;42:11-7.
3. Dalton SR, Gardner TL, Libow LF, Elston DM. Contiguous lesions in lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:859-62.
4. Zalaudek I, Ferrara G, Leinweber B, Mercogliano A, D'Ambrosio A, Argenziano G. Pitfalls in the clinical and dermoscopic diagnosis of pigmented actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1071-4.
5. Lee HW, Ahn SJ, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Pseudomelanoma following laser therapy. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006;20:342-4.

---

2x bijsluiter

# ‘En cuirasse’ metastasen bij lobulair mammacarcinoom

L.A.G. Sibelt<sup>1</sup>, W.A.M. Blokx<sup>2</sup>, T.J. Smilde<sup>3</sup>,  
M.J.P. Gerritsen<sup>1</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 85-jarige vrouw presenteerde zich op onze polikliniek met zwellingen in haar hals en het gelaat. De klachten waren 14 maanden tevoren begonnen achter het linkeroor. Sindsdien was er sprake van progressie met verharding van de huid. Door zwelling van de lippen bestonden er problemen met eten en drinken. Ook was het zicht beperkt door zwelling van de oogleden. Patiënte is geboren in Indonesië, maar was vijf jaar tevoren voor het laatst in haar geboorteland geweest.

Haar voorgeschiedenis vermeldt een dubbelzijdige mamma-amputatie in augustus 1999 in verband met invasief groeiende lobulair mammacarcinomen beiderzijds. In de okselklieren werd destijds geen tumorlokalisatie gevonden en er werd geen adjuvante therapie gegeven. De overige voorgeschiedenis vermeldt cholecystectomie, uterusextirpatie en hypertensie.

Vanwege de klachten van de zwelling in de hals en het gelaat was reeds uitgebreide diagnostiek verricht door verschillende KNO-artsen. Aanvankelijk werd gedacht aan een zwelling van de linker glandula parotis. Histopathologisch onderzoek hiervan toonde een chronische fibroserende ontsteking met vervetting, zonder tekenen van maligniteit. Histopathologisch onderzoek van een lipbiopt liet oedeem zien zonder verdere specifieke kenmerken.

### Onderzoek

Er werd een niet-zieke vrouw gezien. Het gehele gelaat en hals, inclusief de lippen en de ogen, gaven een gezwollen indruk (figuur 1). Bij palpatie was de huid geïndureerd. De verharding van de huid in de nek was goed afgrensbaar met een ‘peau d’orange’ aspect (figuur 2). Er waren geen palpabele lymfeklieren.

### Histopathologisch onderzoek

Na een eerder niet-representatief en onvoldoende diep biopt liet histologie van een tweede 6 mm biopt van de geïndureerde huid van de nek een normale epidermis

### Samenvatting

Een 85-jarige patiënte met harde zwellingen in haar gelaat en hals wordt beschreven. Haar voorgeschiedenis vermeldt een dubbelzijdig lobulair mammacarcinoom. Het histopathologisch onderzoek kon de klinische diagnose ‘en cuirasse’ metastasen bij mammacarcinoom bevestigen. Dit is een zeldzame vorm van metastasering naar de huid. Behandeling met aromataseremmers en dexamethason gaf een zeer goede verbetering van haar klachten.

### Summary

A 85-year-old patient with progressive induration in face and neck is described. She has a history of breast cancer on both sides. Histopathology confirmed the clinical diagnosis of ‘en cuirasse’ metastases. This is a rare type of cutaneous metastasising. Treatment with aromatase inhibitors and dexamethasone gave a very good improvement.

## mammacarcinoom - ‘en cuirasse’ metastasen

## mammacarcinoma - ‘en cuirasse’ metastases

met in de dermis tussen het collageen in strengen gelegen atypische epitheloïde cellen zien (figuur 3). Deze cellen toonden deels alcian blue-positieve intracytoplasmatische vacuolen. De cellen bleken sterk positief voor de epitheliale marker CAM5.2, en zowel de oestrogeenreceptor als progesteronreceptor toonden positiviteit in meer dan 90% van de tumorcellen (figuur 4). HER 2 was negatief.

### Diagnose

‘En cuirasse’ metastasen bij lobulair mammacarcinoom.

### Beloop en beleid

Een CT van de thorax en hals werd verricht waarop pleurvocht en lymfomen in de hals zichtbaar waren. Een aanvullende echogelegeide punctie van een lymfeklier mislukte. Door de medisch oncoloog werd besloten om te starten met hormonale behandeling met een aromata-seremmer (anastrozol) en dexamethason. Daarop verbeterde het klinische beeld snel. Anderhalf jaar na bovenstaande diagnose is patiënte nog steeds klachten vrij.

## BESPREKING

Het mammacarcinoom is een veel voorkomende vorm van kanker bij de vrouw. Bij 23,9 % van de vrouwen met deze vorm van kanker worden cutane metastasen gezien.

Afdelingen Dermatologie<sup>1</sup> en Pathologie<sup>2</sup>, UMC St Radboud, Nijmegen  
Afdeling Interne Geneeskunde<sup>3</sup>, Jeroen Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch.  
Correspondentieadres:  
Mw. L.A.G. Sibelt, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen,  
E-mail: L.Sibelt@derma.umcn.nl.

Tabel 1. Verschillende typen cutane metastasering bij mammacarcinoom.

Type cutane metastasering	Klinisch beeld
Inflammatoir 'En cuirasse'	Erythemateuze laesie met een actieve rand gelijkend op erysipelas
Teleangiëctatisch	Diffuse morfea-achtige induratie
Nodulair	Paarse papulovesikels
Alopecia neoplastica	Gladde papels of nodi, soms met ulceratie
Morbus Paget	Kale plekken met een rood-roze glad oppervlak
Metastasen van de submammaine plooien	Goed omschreven laesie met erytheem en schilfering op tepel of areola
Ooglidmetastasen	Exofytisch groeiend nodus klinisch gelijkend op basaloom, plaveiselcelcarcinoom of intertrigineuze dermatitis. Ooglidzwellling met induratie of een nodus

Driekwart van alle cutane metastasen bij de vrouw zijn afkomstig van het mammacarcinoom.<sup>1,2,3</sup> Bij 3,5% is een cutane metastase het eerste teken van het mammacarcinoom.<sup>4</sup> Cutane metastasering gaat vaak gepaard met metastasering naar lymfeklieren en lever. De prognose bij metastasering naar de huid is slecht.<sup>1,2</sup>

Er zijn acht verschillende types van cutane metastasering bij mammacarcinoma (zie tabel).<sup>1,3,5</sup>

'En cuirasse' metastasering is een zeldzame vorm van cutane metastasering. Deze vorm wordt met name bij het mammacarcinoom gezien, maar ook bij andere maligniteiten waaronder gastrointestinale en longtumoren. 'En cuirasse', ook wel 'encasement in armor', verwijst naar de metalen borstplaat van de soldaten tijdens de Franse revolutie, en duidt op het karakteristieke klinische kenmerk van diffuse morfea-achtige induratie van de huid. Aanvankelijk worden lenticulaire papels en noduli op een

erythemateus tot rood-blauw glanzend oppervlak gezien. Deze papels en noduli gaan later over in sclerodermiforme plaques zonder tekenen van inflammatie. 'En cuirasse' metastasering is een gevolg van lymfogene verspreiding.

Bij het inflammatoire metastatische carcinoom worden de huidafwijkingen gekarakteriseerd door erythemateuze plaques met een actieve rand gelijkend op erysipelas, meestal gelokaliseerd op of nabij de mammae.

Teleangiëctatische metastatische carcinomen worden gekenmerkt door paarse papulovesikels en lijkt klinisch op lymphangioma circumscriptum.

Bij het nodulair metastatische carcinoom worden meestal meerdere papels en nodi gezien, soms met ulceratie, bullae of pigmentatie.

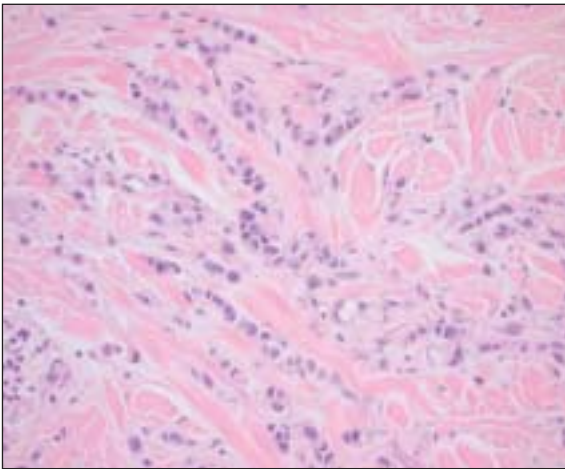
Bij alopecia neoplastica ziet men kale plekken met een rood-roze glad oppervlak. Differentiaaldiagnostisch wordt dan ook vaak gedacht aan een alopecia are-



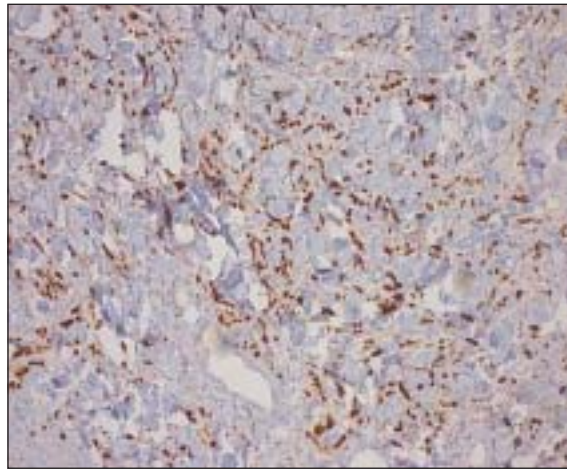
Figuur 1. Het gehele laat gaf een gezwollen indruk.



Figuur 2. Goed afgrensbare verharding van de huid met een 'peau d'orange' aspect in de nek.



Figuur 3. In strengen gelegen atypische tumorcellen tussen collagege vezels in de dermis. HE-coupe, 400x vergroot.



Figuur 4. Zowel oestrogeenreceptor als progesteronreceptor toonden positiviteit in meer dan 90% van de tumorcellen. HE-coupe, 200x vergroot.

ata. Indien deze arealen plaques vertonen kan het beeld lijken op CDLE, lichen planopilaris, pseudopelade van Brocq of op een basaalcelcarcinoom.

De ziekte van Paget wordt gekenmerkt door een scherp omschreven plaque van erytheem en schilfering van de areola of tepel, veroorzaakt door cutane infiltratie vanuit de mamma. De ziekte van Paget wordt hierbij ook tot de metastasen gerekend, alhoewel sommige auteurs deze aandoening beschouwen als een onafhankelijk carcinoma in situ.<sup>6</sup>

Metastasen van de submamtaire plooiën (exofytisch groeiende nod(ul)i) en ooglidmetastasen (ooglidzwellling met induratie of soms noduli) zijn zeer zeldzame vormen.

De medisch oncoloog behandelde onze patiënte met een aromataseremmer en dexamethason. Aromataseremmers remmen competitief het aromatasenzym, waardoor de vorming van oestrogenen uit androgene precursors wordt verminderd. Aromataseremmers

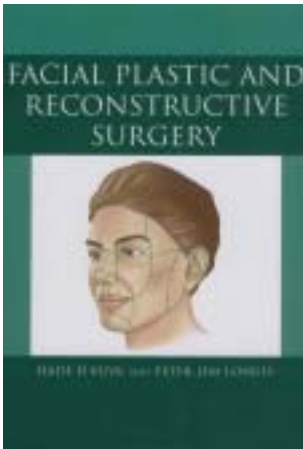
zijn nooit eerder in de literatuur genoemd als behandeling voor 'en cuirasse' metastasering. Onze patiënte reageerde succesvol op de behandeling van anastrozol in combinatie met dexamethason.

#### LITERATUUR

1. Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:161-82.
2. Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. *Cutis* 1987;39:119-21.
3. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:228-36.
4. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:19-26.
5. Resnik KS, DiLeonardo M, Gibbons G. Clinically occult cutaneous metastases. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:1044-7.
6. Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer* 2006;107:1448-58.

## BOEKBESPREKING

## Facial Plastic and Reconstructive surgery



*Facial Plastic and Reconstructive surgery*  
 Uitgever: Londen: Hodder Arnold, 2006  
 Redactie: Hadé D. Vuyk en Peter J.F.M. Lohuis  
 Prijs: 272,30 euro  
 ISBN-13 987 0 340 80901 3

Dit boek is geredigeerd door twee Nederlands KNO-artsen met als aandachtsgebied faciale plastische reconstructieve chirurgie.

Het is een didactisch en praktisch geschreven standaardwerk over faciale chirurgische procedures waarbij zowel

de esthetische als de reconstructieve aspecten aan bod komen.

Het boek bevat excellente illustraties en kleurenfoto's die de bruikbaarheid van het boek sterk vergroten. Meerdere vooraanstaande Nederlandse dermatologen zoals dr. M.A. de Rie, prof.dr. H.A.M. Neumann en dr. N.W.J. Smeets hebben een bijdrage aan dit standaardwerk geleverd.

Het boek bestaat uit vijf delen, te weten: basisprinci-

pes, faciale huidveroudering, rinoplastieken, otoplastieken en reconstructieve chirurgie, onderverdeeld in 43 hoofdstukken. Veel aandacht wordt besteed aan de faciale anatomie, waarbij de tekst wordt ondersteund door didactische illustraties.

Het deel over faciale huidveroudering bevat goed geschreven hoofdstukken over chemische 'peelings', 'skin resurfacing', behandeling met 'injectables' en botulinetoxine A.

Het deel over reconstructieve chirurgie begint met een hoofdstuk over cutane maligniteiten van de hoofd/nek-regio. Ook de Mohs' micrografische chirurgie komt uitgebreid aan bod. Daarna volgt een aantal hoofdstukken over reconstructieve chirurgie van het voorhoofd, de temporale regio, het behaarde hoofd, de oogleden, de neus, de wangen en de lippen. Elk hoofdstuk heeft dezelfde systematische opbouw, wat de leesbaarheid verhoogt.

Samenvattend is dit een boek een aanrader voor de dermatoloog met als interessegebied esthetische chirurgie, dermatochirurgie, dermato-oncologie en cosmetiek.

*Marinus C.G. van Praag*

cover III

adv Meda Pharma Aldara fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc