

&

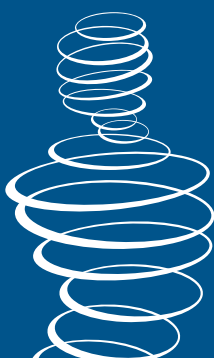
Dermatologie & Venereologie

28 november 2008

**317^e Wetenschappelijke en
Huishoudelijke Vergadering**

**Universitair Medisch Centrum
Groningen**

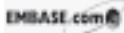
Gastredacteur:
Drs. Marie-Louise Schuttelaar



cover II

adv. Wyeth Enbrel fc

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



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

HOOFDREDACTIE

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

RUBRIEK 'ARTIKELN'

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

RUBRIEK 'LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN'

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

RUBRIEK 'REFERATEN'

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

RUBRIEK 'VERENIGING'

Dr. D. de Hoop

RUBRIEK 'VERBEELDING VAN DE HUID'

Dr. A.C. de Groot

RUBRIEK 'QUIZ'

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK 'DERMATOLOGIE IN BEELD'

Dr. R.I.F. van der Waal

REDACTIEADRES

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

INZENDING VAN KOPIJ

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



www.elseviergezondheidszorg.nl

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

ABONNEMENTEN

Aanmelding, opzegging en adreswijziging van abonnementen: Reed Business Information bv, Klantenservice, Postbus 4, 7000 BA Doetinchem, tel. 0314-358358, e-mail: klantenservice@reedbusiness.nl € 146,75 per jaar voor specialisten. € 71,50 per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 180,25 per jaar voor instellingen. Losse nummers € 14,00. Prijzen incl. BTW.

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

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

COPYRIGHT

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden 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 gedeponneerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

WET BESCHERMING PERSOONSGEGEVENS

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

ISSN 0925-8604



INHOUD

330 VOORWOORD

331 PROGRAMMA

BULLEUZE DERMATOSEN DEEL I

333 Voordracht I. Huid en hart, une liaison dangereuse

M.C. Bolling, M.F. Jonkman

335 1. Pretibiale dystrofische epidermolysis bullosa lijkend op bulleuze lichen planus

B.M. Stoutenbeek, P.C. van den Akker, M.F. Jonkman

339 2. Anti-laminine-332 slijmvliespempfigoïd

J.B. Terra, F.G. Dikkers, J.A. Snelleman, M.F. Jonkman

343 3. Lineaire IgA dermatose lijkend op bulleuze dermatitis artefacta

N. Molders, M.F. Jonkman

346 4. Gelokaliseerde pemphigus vulgaris van de neus

G. van der Wier, H.H. Pas, M.F. Jonkman

BULLEUZE DERMATOSEN DEEL II

348 Voordracht II. De ultrastructuur van acantholyse bij pemphigus vulgaris

G.F.H. Diercks, H.H. Pas, M.F. Jonkman

350 Voordracht III. De pathogenese van pemphigus

H.H. Pas

ECZEMEN EN CONTACTALLERGIEEN

352 Voordracht IV. Filaggrine genmutaties in de Nederlandse populatie

M-L.A. Schuttelaar, M. Kerkhof, M.F. Jonkman, G.H. Koppelman, B. Brunekreef, J.C. de Jongste, A. Wijga, W.H.I. McLean, D.S. Postma

354 Voordracht V. Alitretinoïne bij handeczeem

P.J. Coenraads

355 Voordracht VI. Contactallergie voor parfumgrondstoffen

E.J. van Oosten, M-L.A. Schuttelaar, P.J. Coenraads

357 5. Anafylaxie door zonnebrandcrème

G.T. Spijker, M-L.A. Schuttelaar

BIJWERKINGEN VAN GENEESMIDDELEN EN VARIA

361 Toxicodermie

S.H. Kardaun

363 6. Subacute cutane lupus erythematoses door hydrochloorthiazide

K.F. van Duinen, S.H. Kardaun

368 7. Flare-up plakproef co-trimoxazol tijdens orale desensibilisatie

M.M. de Waard, J.G.R. de Monchy, S.H. Kardaun

371 8. Benigne proliferatieve nodi in een 'reuzen'-congenitale naevus naevocellularis

A.H. van Houten, M.C.R.F. van Dijk, M-L.A. Schuttelaar

374 9. Solitair myofibrooom op de neus

C.C.W. Theunissen, A.J.H. Suurmeijer, F.W.J. Leeman

376 10. Lymfomatoid CD30+ atopisch eczeem

J.J.A. Buijsrogge, Ph.M. Kluin, P.C. van Voorst Vader

380 11. Een zeldzame presentatie van alfa-1-antitrypsinedeficiëntie: panniculitis en generaliseerd oedeem

A. Fongers, B. Horváth



NVDV

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

VOORWOORD

Met veel plezier wil ik u, namens alle medewerkers van de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen, welkom heten in Groningen.

Tijdens de 317e Wetenschappelijke Vergadering, die wij voor de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie hebben georganiseerd, komen met name de thema's naar voren waarin wij topreferente zorg aanbieden: blaarziekten, eczemen en arbeidsdermatologie en toxicodermie. De algemene dermatologie, de 'bread and butter' voor een opleidingskliniek, wordt echter niet vergeten. De opleiding in de Groningse kliniek is breed: dermatologen in opleiding kunnen er alle stages doorlopen, van immunodermatologie tot proctologie en vele behandelingen leren van Mohs' chirurgie tot biologics. De opleidingsassistenten zullen ieder een ziektegeschiedenis in de klassieke vorm aan u presenteren met korte discussie na iedere casus. In de lunchpauze

staan zij klaar om u rond te leiden over de nieuwe polikliniek en het behandelcentrum/opnameafdeling die dit jaar werden geopend. Laat de indrukken u inspireren.

Deze dag werd mogelijk gemaakt door een subsidie van de NVDV zonder industriële sponsoring. Voor de organisatie tekenden Anneke Hoekstra en het stafflid drs. Marie-Louise Schuttelaar. Laatst heeft het programma samengesteld, en fungeerde als gastredacteur voor deze aflevering van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie. Tussen de nuchtere en bescheiden noorderlingen gooi ik het er nog maar eens uit: er gaat niets boven Groningen! Uw inspanning om de tocht naar het noorden te ondernemen zal vandaag ongetwijfeld beloond worden.

*Prof. dr. Marcel F. Jonkman,
November 2008*



1. Geert Spijker
2. Marie-Louise Schuttelaar
3. Gilles Diercks
4. Julia Spoo
5. Annemarie van Houten
6. Simone van Hattem
7. Berend Stoutenbeek
8. Barbara Horváth
9. Marieke Bolling
10. Sylvia Kardaun
11. Jacqueline Buijsrogge
12. Pieter van Voorst Vader
13. Nynke Molders

14. Jaap Leeman
15. Prof. Marcel Jonkman
16. Gerda van der Wier
17. Annemieke Fongers
18. Hendri Pas
19. Marieke de Waard
20. Prof. Pieter-Jan Coenraads
21. Chantal Theunissen
22. Kirsten van Duinen
23. Jorrit Terra
24. Noor van Oosten
25. Hans Bolling

 PROGRAMMA**317E WETENSCHAPPELIJKE EN HUISHOUDELIJKE VERGADERING VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE**

GRONINGEN, 28 NOVEMBER 2008

**LOCATIE: UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM GRONINGEN, BLAUWE ZAAL
HANZEPLEIN 1, 9713 GZ GRONINGEN**

09.30 - 10.00 uur	ONTVANGST MET KOFFIE EN THEE
10.00 - 10.15 uur	OPENING EN WELKOMSTWOORD <i>M.F. Jonkman</i>
10.15 - 11.15 uur	Blok bulleuze dermatosen deel I <i>voorzitter M.F. Jonkman</i> Voordracht I en bespreking van ziektegeschiedenis 1 t/m 4.
11.15 - 11.45 uur	PAUZE
11.45 - 12.10 uur	Blok bulleuze dermatosen deel II <i>voorzitter M.F. Jonkman</i> Voordracht II en III.
12.10 - 13.10 uur	HUISHOUDELIJKE VERGADERING NVDV
13.10 - 14.00 uur	LUNCH
14.00 - 15.00 uur	Blok eczemen en contactallergieën <i>voorzitter P.J. Coenraads</i> Voordracht IV t/m VI en bespreking van ziektegeschiedenis 5.
15.00 - 16.00 uur	Blok bijwerkingen van geneesmiddelen en varia <i>voorzitter S.H. Kardaan</i> Bespreking van ziektegeschiedenis 6 t/m 11.
16.00 - 17.00 uur	BORREL

pag 332

adv. Meda Pharma Aldara fc

Huid en hart: une liaison dangereuse

M.C. Bolling, M.F. Jonkman

De overeenkomst tussen huid en hart is groter dan men in eerste instantie zou verwachten. Beide organen kennen een hoge mechanische belasting en dienen daarom met behoud van flexibiliteit 'stress resistent' te zijn. De intercellulaire verbindingstructuren in hart en huid die mede voor deze dynamische resistentie zorgen, de desmosomen, vertonen een opvallende gelijkenis. Van de eiwitten waaruit desmosomen zijn opgebouwd 'delen' epidermis en hartspier verscheidene componenten, onder andere desmoplakine en plakoglobine (voor review zie Garrod and Chidgey, 2008).¹ Mutaties in de genen, die coderen voor deze eiwitten, leiden tot fenotypes met zowel cutane, als cardiale kenmerken, de zogenaamde desmosomale cardiocutane syndromen. De tot op heden bekende desmosomale cardiocutane syndromen zijn Carvajal syndroom, Naxos syndroom en Naxos-like syndroom. Het autosomaal recessieve Carvajal syndroom wordt gekenmerkt door een (met name linkszijdige) dilaterende cardiomyopathie (DCM) gecombineerd met wollig haar ('woolly hair') en een striate palmoplantaire keratoderma (PPK) en wordt veroorzaakt door een homozygote mutatie in het gen dat codeert voor desmoplakine, *DSP*.^{2,3} Het fenotype bij Naxos syndroom bestaat uit de combinatie 'woolly hair', aritmogene rechter ventrikel cardiomyopathie (ARVC) en een milde diffuse epidermolytische PPK. Naxos syndroom heeft homozygote mutaties in plakoglobine (gen: *JUP*) als onderliggend lijden.^{4,5} Naxos-like syndroom is beschreven in een drietal families met verschillende autosomaal recessieve *DSP* mutaties. Deze families vertoonden naast op Naxos syndroom gelijkende ARVC en diffuse PPK ook een fragiele huid. Erfelijke DCM en ARVC kunnen zonder voorafgaande waarschuwingssymptomen leiden tot acute harddood.⁶⁻⁸ Recent hebben wij het arsenaal aan desmosomale genen dat geassocieerd is met een cardiocutaan syndroom kunnen uitbreiden met het gen *PLEC1*. *PLEC1* codeert voor het plakine-eiwit plectine dat eveneens onderdeel uitmaakt van het desmosoom in zowel huid, hart, als dwarsgestreept spierweefsel.⁹ De gevonden *PLEC1*-mutaties waren geassocieerd met een langzaam progressieve dilaterende cardiomyopathie vanaf de leeftijd van 27 jaar bij een patiënt met milde congenitale

Summary

Skin and heart show highly similar intercellular binding structures: the desmosomes. Mutations in the desmosomal proteins desmoplakin and plakoglobin cause the desmosomal cardiocutaneous syndromes Naxos disease, Naxos-like disease and Carvajal syndrome. We recently added plectin to the list as a third desmosomal protein involved in a cardiocutaneous syndrome. The cardiac features in these syndromes comprise dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and cause considerable morbidity and mortality. The dermatological features consist of skin fragility, palmoplantar keratoderma, nail abnormalities and woolly hair, and these may warn for the presence of cardiac disease. Early recognition of cardiocutaneous syndromes and the gene involved is important as early treatment can improve prognosis and may even be life saving.

cardiocutane syndromen - desmosoom - plectine - desmoplakine - plakoglobine

cardiocutaneous syndromes - desmosome - plectin - desmoplakin - plakoglobin

blaarvorming na triviaal trauma (epidermolysis bullosa simplex), onychodystrofie en tevens een late-onset spierdystrofie. De cutane symptomen (krullend haar, dikke kromme nagel, overmatig eelt op handpalmen en voetzolen, blaren op de huid) van de cardiocutane syndromen kunnen zeer subtiel zijn en daarom gemist worden. Verder kunnen de cutane symptomen grote gelijkenis vertonen met de symptomen van andere genodermatosen en daarmee verward worden. Tijdige herkenning van een dergelijk syndroom is van belang aangezien door behandeling (vermindering belasting, ACE-remmer, intra-cardiac device) de prognose verbeterd wordt. De dermatoloog heeft de kans om op basis van de dermatologische bevindingen de diagnose te stellen en tijdig de cardioloog in te schakelen.

LITERATUUR

1. Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. *Biochem Biophys Acta* 2008;1778:572-87.
2. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:418-21.
3. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet* 2000;9:2761-6.

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:

Dr. M.C. Bolling, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, E-mail: m.c.bolling@derm.umcg.nl.

4. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;355:2119-24.
5. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, et al. Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Br Heart J* 1986;56:321-6.
6. Uzumcu A, Norgett EE, Dindar A, et al. Loss of desmoplakin I isoform causes early onset cardiomyopathy and heart failures in a Naxos-like syndrome. *J Med Genet* 2006;43:e5.
7. Alcalai R, Metzger S, Rosenheck S, Meiner V, and Chajek-Shaul T. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder and woolly hair. *J Am Acad Dermatol* 2003;42:319-27.
8. Norgett EE, Lucke TW, Bowers B, Munro CS, Leigh IM, Kelsell DP. Early death from cardiomyopathy in a family with autosomal dominant striate palmoplantar keratoderma and woolly hair associated with a novel insertion mutation in desmoplakin. *J Invest Dermatol* 2006;126:1651-4.
9. Wiche G, Krepler R, Artlieb U, Pytela, R, and Denk H. Occurrence and immunolocalization of plectin in tissues. *J Cell Biol* 1983;97:887-901.

Pretibiale dystrofische epidermolysis bullosa lijkend op bulleuze lichen planus

B.M. Stoutenbeek¹, P.C. van den Akker², M.F. Jonkman¹

ANAMNESE

Een 47-jarige man had sinds 25 jaar blaren op de scheenbenen optredend na stoten. De blaren genezen heel langzaam en met littekens. Op de rest van het lichaam en slijmvliezen is er geen blaarvorming. Histologisch onderzoek bij de perifere dermatoloog was reeds verricht en hierop werd de diagnose bulleuze lichen planus gesteld. De plekken op de onderbenen werden gedurende 10 jaar met clobetasolcrème ingesmeerd.

FAMILIEANAMNESE

Andere familieleden hadden geen blaarvorming, maar wel waren de teennagels bij hen aangedaan (zie stamboom, figuur 1).

Dermatologisch onderzoek

Pretibiaal beiderzijds scherp begrensd ovaal erytheem met ter plaatse atrofie (figuur 2). Hyperkeratosen op de hak en aan de onderzijde van de grote teen, op de ellebogen en de knieën. Op de nagel van de grote teen zagen we subunguaal splinterbloedinkjes, het olievlékfenomeen en distale onycholyse (figuur 3).

Histologisch onderzoek

Oppervlakkig perivasculair en interstitiële, gering lichenoid, lymfocytaire ontsteking met uitgebreide pigmentincontinentie.

Immunodermatologisch onderzoek

Bij directe IF werden focaal rafelig fibrine deposities 2+ langs de epidermale basaalmembraanzone gezien. De kleuring voor type VII collageen met antilichamen LH7:2 (aminoterminaal), polyclonaal van Calbiochem (hele molecuul), en 2Q633 (carboxyterminaal) was toegenomen (4+) ten opzichte van de gezonde huid (3+). In de hoog papillaire dermis worden tevens veel losse

Samenvatting

Bij een 47-jarige man met jarenlang aanwezige blaarvorming op de schenen, voorheen geduid als bulleuze lichen planus werd door middel van DNA-analyse de diagnose dystrofische epidermolysis bullosa, pretibiale type (DEB-Pt) gesteld. Het betreft de missense mutatie c.4585C>T, p.Arg1529Cys in het gen COL7A1 dat codeert voor type VII collageen, het bestanddeel van de ankerfibrillen in de sublamina densa zone van de epidermale basale membraan.

Summary

A 47-year-old man with blistering on the shins for many years, previously attributed to bullous lichen planus was diagnosed as a dystrophic epidermolysis bullosa, pretibial type (DEB-pt) by DNA analysis. The analysis showed the mutation c.4585C>T, p.Arg1529Cys in the COL7A1 gene which encodes for type VII collagen, the component of the anchor fibrils in the sublamina densa zone of the epidermal basal membrane.

dystrofische epidermolysis bullosa - blaarziekten - type VII collageen

dystrophic epidermolysis bullosa - bullous diseases - type VII collagen

flarden type VII collageen positieve basale membraan aangevonden. Indirecte IF en immunoblot waren negatief.

Laboratoriumonderzoek

Eosinofiele granulocyten $0,08 \times 10^9/l$ en IgE 98,1 kU/l (normaal).

Mycologisch onderzoek

Nagel: KOH-preparaat en kweek negatief.

DNA-analyse (dr. H. Scheffer, Medische Genetica, Nijmegen)

Heterozygote C- naar T-transitie van nucleotide 4585 in exon 45 van COL7A1 (c.4585C>T). Dit leidt tot een aminozuursubstitutie van arginine naar cystine op codon 1529 van type VII collageen (p.Arg1529Cys). Er werden geen pathogene mutaties aangetoond in de overige coderende exonen.

Diagnose

Pretibiale dominante dystrofische epidermolysis bullosa.

Afdelingen ¹Dermatologie en ²Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:

Drs. B.M. Stoutenbeek, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen,
E-mail: b.m.stoutenbeek@derm.umcg.nl.

Therapie en beloop

Het advies werd gegeven om de huid te beschermen tegen trauma met schuimverband (Mepilex®). Bij forse geïnfecteerde blaren werd lokaal triamcinolonacetonide 0,1%, tetracycline 3% crème FNA voorgeschreven.

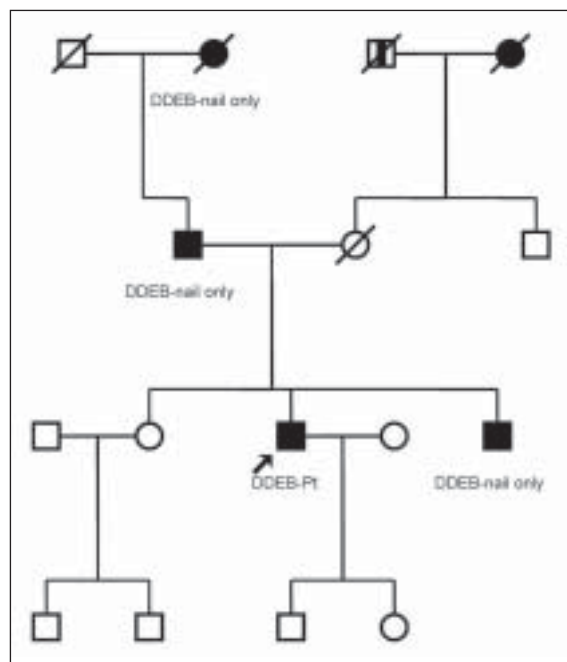
BESPREKING

Epidermolysis bullosa (EB) is een erfelijke blaarvormende huidziekte. Er worden drie verschillende vormen onderscheiden: EB simplex, junctionele EB en dystrofische EB. Bij deze laatste vorm ontstaat blaarvorming in de sublamina densa zone hoog in de papillaire dermis door structurele en numerieke afwijkingen van de ankerfibrillen.¹ Ankerfibrillen zijn de boogvormige vezels bestaande uit type VII collageen die vanuit de lamina densa vervlechten met dermale type I en III collageen fibrillen en aldus de verbinding tussen epidermis en dermis versterken.² Type VII collageen bestaat uit drie homogene pro-alpha-1-polypeptide ketens.³ Het *COL7A1*-gen (op chromosoom 3p21) bevat 118 exonen en er zijn al meer dan 300 pathogene varianten in dit gen bij verschillende vormen van dystrofische EB gevonden (DEB).⁴

Wanneer er een mutatie in het corresponderende gen *COL7A1* ontstaat, zal dit leiden tot de dystrofische vorm van EB. Een mutatie kan autosomaal dominant of recessief overerven. De dominante vorm is vaak mild, terwijl de recessieve vorm ernstig kan verlopen. Dominante dystrofische EB (DDEB) wordt onderverdeeld in vier



Figuur 2. Klinische symptomen van DDEB-patiënt. Pretibiaal ovale erythemateuze atrofie en verlittekening. Centraal links is de plaats afgetekend waar een huidbiopt is afgenomen.



Figuur 1. Stamboom van patiënt. Andere familieleden hebben wel nagelafwijkingen, maar geen blaarvorming.

typen. Ten eerste de gelokaliseerde vorm (DEB-I, voorheen type Cockayne-Touraine/Pasini) die voornamelijk acraal is gelokaliseerd, ten tweede de prurigineuze vorm, DEB-pruriginosa (DDEB-Pr), waarbij ernstige pruritus en nodulaire gelichenificeerde huidafwijkingen aanwezig zijn, men name op de onderarmen en onderbenen. De derde vorm is pretibiale DEB (DDEB-Pt, voorheen



Figuur 3. De teennagel van dig 1 toont splinterbloedingen, distale onycholyse en olievlékfenomeen.

type Kuske-Portugal) met mechanobulleuze blaarvorming met atrofie beperkt tot de scheenbenen. De vierde vorm is de nagel DDEB, waarbij slechts enkele teennagels dystrofisch zijn.⁵

Bij DDEB-Pt beginnen de symptomen op de leeftijd tussen de drie en 25 jaar. Alle patiënten met DDEB hebben nageldystrofie van minstens een grote teen. Voor een stevige nagel is normaal functionerend type VII collageen blijkbaar nodig.

In deze casus was de diagnose bulleuze lichen planus op basis van histologie en klinisch beeld al jaren geleden gesteld en werd de aandoening als zodanig behandeld met lokale corticosteroiden. De lokaliteit en het mechanobulleuze karakter van de blaarvorming deden ons aan pretibiale DEB denken. De diagnose werd met het vinden van de missense mutatie p.Arg1529Cys met DNA-onderzoek bevestigd. Er zijn reeds vele mutaties in *COL7A1* beschreven⁶, voornamelijk geclusterd in exon 73, echter deze mutatie is niet eerder beschreven in de literatuur. De aanwezigheid van nagelafwijkingen bij andere familieleden wijst op dat de dominante mutatie in *COL7A1* mogelijk in de familie samengaat (segregeert). Hypothetisch kan de patiënt lichen ruber hebben dat past bij het lichenoid infiltraat en de rafelige fibrinedeposities langs de epidermale basale membraan op de scheenbenen en tevens een erfelijke *COL7A1* mutatie welke alleen bij hem maar niet bij de andere familieleden het pretibiale DEB-fenotype induceert.

Opvallend was dat bij immunofluorescentieonderzoek er een toegenomen expressie van type VII collageen wordt gezien in het biopt van een scheenbeen. Wij hadden een normale of verminderde expressie van type VII collageen verwacht. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat er terugkoppeling zou kunnen bestaan van

structureel veranderd type VII collageen dat de aanmaak autocrien stimuleert. Ook kan de toename berusten op verminderde activiteit van matrix metalloprotease-1, dat type VII collageen afbreekt. Recent werd aangetoond dat het fenotype binnen leden van een recessieve DEB-familie kan variëren door een functionele 'single nucleotide polymorphism' (SNP) in de promotor regio (1G/2G allelen) van het *metalloprotease-1* (*MMP1*) gen.⁷ Recessieve DEB-patiënten met het 2G allel bleken ernstiger te zijn aangedaan. Onderzoek naar het *MMP1*-gen bij deze patiënt zal in Groningen (promotieonderzoek drs. P.C. van den Akker) worden uitgevoerd.

LITERATUUR

1. Kon A, Pulkkinen L, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto I, Uitto J. Novel *COL7A1* mutations in dystrophic forms of epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1998;111:534-7.
2. Jonkman MF, Rulo HFC, Duipmans JC. Van gen naar ziekte; epidermolysis bullosa door mutaties in eiwitten in of rond het hemidesmosoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1108-13.
3. Gardella R, Castiglia D, Posteraro P, et al. Genotype-phenotype correlation in Italian patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2002;119:1456-62.
4. Dang N, Klingberg S, Marr P, Murrell DF. Review of collagen VII sequence variants found in Australasian patients with dystrophic epidermolysis bullosa reveals nine novel *COL7A1* variants. *J Derm Science* 2007;46:169-178.
5. Van Coevorden AM, Lemmink HH, Jonkman MF. Nagelafwijkingen als enige uiting van dystrofische epidermolysis bullosa. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2004;14:20-1.
6. Dang N, Murrell DF. Mutation analysis and characterization of *COL7A1* mutations in dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol* 2008;17:553-68.
7. Titeux M, Pendaries V, Tonasso L, Décha A, Bodemer C, Hovnanian A. A frequent functional SNP in the *MMP1* promoter is associated with higher disease severity in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Hum Mutat* 2008;29:267-76.

pag 338

adv. Meda Pharma Betadine fc

Anti-laminine-332-slijmvliespemfigoïd

J.B. Terra¹, F.G. Dikkers², J.A. Snelleman², M.F. Jonkman¹

ANAMNESE

Een 42-jarige patiënte had sinds 1 jaar erosieve afwijkingen in de mond gecombineerd met crustae in de neus. De laatste maanden trad er ook heesheid op. Op de huid had zij geen laesies.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie van de mondholte zagen wij erosies op het wanglijmvlies beiderzijds en gingivitis. Op de neusbodem waren er crustae. De huid toonde geen bijzonderheden.

Histologisch onderzoek

Biopt wanglijmvlies, witte plaque: niet-specifieke ulcererende en granulerende ontsteking.

Immunodermatologisch onderzoek

Direct immunofluorescentieonderzoek van een biopt buccale mucosa toonde lineaire deposities van IgG en C3c langs de epidermale basaalmembraanzone in een n-geserreerd patroon. Indirect immunofluorescentieonderzoek op apenoesofagus toonde IgG-autoantistoffen langs de epidermale basaalmembraanzone (titer 1:10). Indirect immunofluorescentie onderzoek op 1M NaCl-gespleten huid toonde IgG 2+ in de bodem van de blaar. Met immunoblotting op epidermisextract konden geen autoantilichamen worden aangetoond. ELISA-onderzoek van IgG op LM-332-substraat was positief.*

Diagnose

Anti-laminine-332 slijmvliespemfigoïd.

Therapie en beloop

Bij oogheelkundig onderzoek werd trichiasis met symblefaron OD aangetroffen als uiting van oculair pemfigoïd (figuur 1). Daarvoor kreeg zij hypromellose-oogdruppels (0,3%) voorgeschreven. Screening op maligniteit door de internist (gastroduodenoscopie en CT-thorax abdomen) toonde geen relevante afwijkingen.

Samenvatting

Anti-laminine-332-slijmvliespemfigoïd is een chronische subepidermale auto-immuun bulleuze dermatose met autoantilichamen tegen laminine-332 (anti-LM-332, voorheen laminine-5 of epiligrine). Bij anti-LM-332-slijmvliespemfigoïd bestaat er meer kans op ernstige betrokkenheid van de larynx dan bij andere vormen van slijmvliespemfigoïd. De diagnose kan met immunofluorescentiebiopsie en onderzoek van het serum worden aangetoond. Patiënten met anti-LM-332-slijmvliespemfigoïd hebben een verhoogde kans op maligniteiten.

Summary

Anti-laminin-332 mucous membrane pemphigoid is a chronic, subepidermal autoimmune blistering disease with auto-antibodies against laminin-332. Anti-LM-332 mucous membrane pemphigoid has an increased chance of severe involvement of the larynx compared to other forms of mucous membrane pemphigoid. Immunofluorescence biopsy and serum investigations can lead to the correct diagnosis. Patients with anti-LM-332 mucous membrane pemphigoid have an increased risk of malignancy.

parapemphigus - pemfigoïd - laminine-332 - maligniteiten

cicatricial pemphigoid - laminin-332 - malignancy

Behandeling werd begonnen met 60 mg prednisolon per dag in afbouwschema in combinatie met azathioprine drie mg per kg per dag. Wegens misselijkheid en smaakverlies door azathioprine werd dit na twee maanden vervangen door mycofenolzuur (Myfortic[®]) tweemaal daags tweemaal 360 mg. Er trad geleidelijk verslechter-



Figuur 1. Symblefaron van rechteroog.

Afdelingen ¹Dermatologie en ²KNO, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:

Drs. J.B. Terra, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, E-mail: j.b.terra@derm.umcg.nl.

* Met dank aan prof. Hertl, Marburg (verrichte ELISA-onderzoek van IgG op LM-332-substraat).

ring op van de stemfunctie en zij werd kortademig bij inspanning. Bij indirecte laryngoscopie werd supraglottische stenosing gezien door verlittekening van de aryepiglottische plooien en wit beslag ter hoogte van de valse stemplooien en de basis van de epiglottis. Ter hoogte van de glottis alsook juist caudaal daarvan werd webvorming gezien in de voorste commissuur (figuur 2). Longfunctieonderzoek toonde dalende inspiratoire en expiratoire piek volumina. Daarop werd patiënte met een dexamethasonpulsuur 200 mg intraveneus op drie achtereenvolgende dagen behandeld. Twee weken na de pulsuur werd er bij flexibele laryngoscopie weinig verbetering gezien. Het mycofenolzuur werd vervangen door cyclofosfamide oraal drie mg per kg per dag. Hierop trad verbetering op van de stemfunctie.

BESPREKING

In 1992 beschreven Domloge-Hultsch *et al.* een vorm van slijmvliespemfigoïd met autoantilichamen tegen een autoantigeen dat zij epiligrine noemden ('anti-epiligrin cicatricial pemphigoid'). Epiligrine bleek hetzelfde als laminine-5 te zijn. In een nieuwe consensus kreeg deze laminine de naam laminine-332 (LM-332).² LM-332 is een heterotrimeer ($\alpha\beta\gamma$)-adhesiemolecuul die alleen in de basaalmembran van huid en slijmvliezen voorkomt. Het verbindt integrine- $\alpha 6\beta 4$ in het hemidesmosoom met type VII collageen in de ankerfibrillen.

Patiënten met anti-LM-332 slijmvliespemfigoïd hebben slijmvliesafwijkingen die meer de larynx aandoen dan andere vormen van slijmvliespemfigoïd. De afwijkingen in de mondholte bestaan uit pijnlijke erosies met destructie van de gingiva en mogelijk zelfs verlies van tanden. In de ogen kan verlittekening van de conjunctiva resulteren in symblefaron, entropion, destructie van de traanbuis en uiteindelijk pannusformatie (bindweefselvorming cornea) en blindheid. Deelname van het neusslijmvlies leidt tot epistaxis en chronische sinusitis. In de larynx zal deelname van de stembanden en de regio supraglottis leiden tot heesheid. Stridor kan zelfs tracheotomie noodzakelijk maken. Door stricturen van de oesofagus kunnen voedselpassagestoornissen ontstaan. Ook kan hierdoor aspiratie of reflux veroorzaakt worden.^{3,4} Op de huid kunnen blaren ontstaan, en in zeldzame gevallen staan die op zichzelf zonder slijmvliesafwijkingen.⁵ De huid van de scalp, het gelaat en het coeür zijn de voorkeurslokalisaties.

Anti-LM-332-slijmvliespemfigoïd omvat ongeveer 5-20% van alle vormen van slijmvliespemfigoïd.^{6,7} Mannen en vrouwen zijn even vaak aangedaan en de gemiddelde leeftijd van aanvang is ongeveer 65 jaar. Differentiaal-diagnostisch kan gedacht worden aan andere vormen van slijmvliespemfigoïd, bulleus pemfigoïd, mucosale pemphigus vulgaris, epidermolysis bullosa acquisita, ziekte van Wegener, chronische ulceratieve stomatitis of erosieve lichen planus.

Anti-LM-332-slijmvliespemfigoïd heeft net als andere vormen van slijmvliespemfigoïd een n-geserreerd patroon



Figuur 2. Boven: normale vrouwelijke larynx tijdens respiratie (links) en fonatie (rechts).

Onder: larynx van patiënte tijdens respiratie en fonatie. Door verlittekening van de aryepiglottische plooien en het weefsel tussen de arytenoïden is er een duidelijke supraglottische vernauwing van de luchtweg, die bovendien aanzuigt bij inspiratie. Craniaal van de voorste commissuur, aan de basis van de epiglottis bevindt zich onregelmatig weefsel, caudaal van de voorste commissuur fibrineus beslag.

bij directe immunofluorescentie, in tegenstelling tot epidermolysis bullosa acquisita waarbij een u-serratiepatoon wordt aangetroffen.⁸ Bij indirect immunofluorescentieonderzoek op 1M NaCl gespleten huid zal IgG bij anti-LM-332 slijmvliespemfigoïd aan de bodem van de blaar binden, terwijl dit bij andere vormen van slijmvliespemfigoïd aan het dak van de blaar bindt.

Bij immunoprecipitatie-onderzoek is IgG aantoonbaar, dat het LM-332-complex bindt. In een minderheid van de gevallen is het mogelijk met immunoblot IgG-autoantistoffen aan te tonen. Meestal is dat tegen de laminine $\alpha 3$ -keten, maar soms tegen de $\beta 3$ - of $\gamma 2$ -keten.^{9,10}

Therapeutische opties zijn systemische steroïden in combinatie met een adjuvans (azathioprine, mycofenolaat mofetil of mycofenolzuur, cyclofosfamide, dapsone). Andere mogelijkheden zijn humane intraveneuze immuunglobulinen of rituximab. De aandoening reageert soms niet op de behandeling.

Een multidisciplinaire benadering is van het begin af aan van belang. Wegens de noodzaak om de larynx te onderzoeken dient de KNO-arts betrokken te worden ter beoordeling en vervolg van lokale reacties. De internist dient in het overleg te worden betrokken wegens de verhoogde kans (tot 25%) op een onderliggende maligniteit bij anti-LM-332-slijmvliespemfigoïd.^{11,12,13} Mogelijk is de auto-immuunziekte een gevolg van verhoogde expressie van LM-332 in carcinoomcellen. Anderzijds kan de carcinoomcel *in situ* mogelijk eerder metastaseren als LM-332 defect is. Beschreven maligniteiten betreffen onder andere maag-, long-, endometrium- en coloncarcinomen. Screening op maligniteiten bij anti-LM-332-slijmvliespemfigoïd is derhalve geïndiceerd.

Concluderend is anti-LM-332-slijmvliespemfigoïd een invaliderende ziekte, waarbij een multidisciplinaire begeleiding van groot belang is.

LITERATUUR

1. Domloge-Hultsch N, Gammon WR, Briggaman RA, Gil SG, Carter WG, Yancey KB. Epiligrin, the major human keratinocyte integrin ligand, is a target in both an acquired autoimmune and an inherited subepidermal blistering skin disease. *J Clin Invest* 1992;90:1628-33.
2. Aumailley M, Bruckner-Tuderman L, Carter WG, et al. A simplified laminin nomenclature. *Matrix Biol* 2005;24:326-32.
3. Yancey K. Cicatricial pemphigoid. In: *Dermatology in general medicine*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999, 674-9.
4. Allbritton JI, Nousari HC, Anhalt GJ. Anti-epiligrin (laminin 5) cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1997;137:992-1.
5. Buijsrogge JJA, Pas HH, Jonkman MF. Antiepiligrin cicatricial pemphigoid without mucous membrane involvement. *Br J Dermatol* 2005;153:1080-1.
6. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid: clinical findings, immunopathogenesis, and significant associations. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:177-86.
7. Leverkus M, Schmidt E, Lazarova Z, Bröckner EB, Yancey KB, Zillikens D. Antiepiligrin cicatricial pemphigoid: an underdiagnosed entity within the spectrum of scarring autoimmune subepidermal bullous diseases? *Arch Dermatol* 1999;135:1091-8.
8. Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, de Jong MC. U-serated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 2004;151:112-8.
9. Dainichi T, Takeshita H, Moroi Y, et al. Cicatricial pemphigoid with autoantibodies against the laminin 5 gamma 2 subunit. *Eur J Dermatol* 2005;15:189-93.
10. Jonkman MF, Schuur J, Dijk F, et al. Inflammatory variant of epidermolysis bullosa acquisita with IgG autoantibodies against type VII collagen and laminin alpha3. *Arch Dermatol* 2000;136:227-31.
11. Sadler E, Lazarova Z, Sarasombath P, Yancey KB. A widening perspective regarding the relationship between anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and cancer. *J Dermatol Sci* 2007;47:1-7.
12. Matsushima S, Horiguchi Y, Honda T, et al. A case of anti-epiligrin cicatricial pemphigoid associated with lung carcinoma and severe laryngeal stenosis: review of Japanese cases and evaluation of risk for internal malignancy. *J Dermatol* 2004;31:10-5.
13. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Coté T, Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet* 2001;357:1850-1.

pag 342

adv. Roche Effaclar fc

Lineaire IgA-dermatose lijkend op bulleuze dermatitis artefacta

N. Molders, M.F. Jonkman

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een huisarts in Zuid-Holland verwees ons een 58-jarige vrouwelijke patiënte die vanaf haar puberteit klachten had van jeukende blaasjes, die sinds 10 jaar zich presenteren als pijnlijke huidverdichtingen die week worden en dan zonder blaasjesfase overgaan in ronde erosies met korsten. De afwijkingen genezen met een litteken. Daarnaast heeft zij makkelijk bloedend rood tandvlees, enkele malen per jaar blaasjes in de mondholte en gemiddeld zes keer per jaar een conjunctivitis. In de loop van de jaren consulteerde zij achtereenvolgens drie perifere dermatologen die de diagnose dermatitis artefacta (DA) stelden. Ook haar echtgenoot denkt dat ze zelf de oorzaak is van haar huidprobleem omdat ze er niet van af kan blijven. Een psychologisch onderzoek leverde destijds niet meer op dan "een lichte concentratie- en aandachtsstoornis bij een overbezorgde vrouw die bij psychische spanningen de neiging heeft deze op somatische en psychoneurotische wijze te uiten."

Dermatologisch onderzoek

Verspreid over het lichaam 15 geïnfilteerde noduli en nodi met crusteus of erosief oppervlak en erythemateuze hof van ongeveer één cm doorsnede gepaard gaande met hypo- en hyperpigmentatie. Op de kuit en in de hals ovale en lineaire ulcera met gele bodem en een rode geïndureerde rand (figuur 1A). Geen evidente bullae of vesikels. Op het mondslijmvlies zagen wij een erosie. Het teken van Nikolsky was negatief.

Histologisch onderzoek

Loslating van het stratum corneum met fibrinevorming en oppervlakkige ulceratie. Er is een normaal brede basaalmembraan zonder subepidermale splijting. In de oppervlakkige dermis is er sprake van matig perivasculair lymfocytair infiltraat. Geen classificerende diagnose kon worden gesteld.

Samenvatting

Lineaire IgA-dermatose (LAD) is een verworven subepidermale blaarziekte gekarakteriseerd door arciform urticarueel erytheem met circinair gerangschikte vesikels. Er zijn twee vormen: de juveniele vorm bij kinderen tussen de twee en vijf jaar en de adulte vorm die bij ouderen voorkomt. De diagnose wordt met direct immunofluorescentie onderzoek gesteld, waarbij lineaire IgA-deposities met of zonder complement worden aangetroffen langs de epidermale basaalmembraanzone. De auto-antigenen zijn het afgestoten 97/120-kDa ectodomein (LAD-1) van BP180 en in mindere mate type VII collageen (LAD-2). Dapson is het geneesmiddel van eerste keuze bij LAD. In deze casus leek de klinische presentatie op die van bulleuze dermatitis artefacta (DA) en daarom werd de diagnose door meerdere dermatologen gemist.

Summary

Linear IgA-dermatosis (LAD) is an acquired subepidermal blistering disease characterized by arciform urticarial erythema with circinate organized vesicles. There are two subtypes: the juvenile type in infants between two and five years of age and the adult type which occurs in elderly. The diagnosis will be found by direct immunofluorescence, which demonstrates linear IgA deposits with or without complement along the epidermal basement membrane zone. The auto antigens are the shedded 97/120-kDa ectodomain (LAD-1) of BP-180 and in minority of cases type VII collagen (LAD-2). Dapson is the first drug of choice for LAD. In this case report the clinical presentation mimics bullous dermatitis artefacta (DA), which was the reason that the diagnosis was missed by several dermatologists.

lineaire IgA-dermatose - dermatitis artefacta - immunofluorescentie

linear IgA-dermatosis - dermatitis artefacta - immunofluorescence

Immunodermatologisch onderzoek

Directe immunofluorescentie van gezonde huid toont lineaire IgA-deposities (2+) langs de epidermale basaalmembraanzone in een n-geserreerd patroon. Indirecte immunofluorescentie op apenesophagus was negatief. Dit gold tevens voor immunofluorescentie op zoutsplit en voor immunoblotonderzoek.

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:

Dr. N. Molders, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, E-mail: n.molders@derm.umcg.nl.

Laboratoriumonderzoek

Porfyryneprofiel: normaal.

Diagnose

Lineaire IgA-dermatose met secundaire efflorescenties door krabben.

Therapie en beloop

Toen de patiënt de diagnose vernam was ze erg opgelucht omdat bevestigd werd dat ze zelf niet de oorzaak van de afwijkingen was. Wel wezen wij haar er op dat krabben tot vergroting en verdieping van de huidontstekingen leidt. Met dapson 50 mg per dag en na drie weken 100 mg per dag genazen de plekken (figuur 1B). Er ontstonden nog twee nieuwe laesies. Daarna heeft zij twee maanden lang geen nieuwe huidafwijkingen en/of slijmvlieslaesies ontwikkeld. Een recente nieuwe plek behandelt patiënte met clobetasolcrème. In verband met methemoglobinemie werd cimetidine 400 mg tweemaal daags toegevoegd aan de medicatie.

BESPREKING

Lineaire IgA-dermatose (LAD) is een subepidermale auto-immuun bulleuze dermatose, die zich klinisch uit in erythemateuze papels, urticariële plaques en vesiculobulleuze erupties. In 1979 werd deze aandoening voor het eerst door Chorzelski *et al.* als aparte entiteit beschreven. De incidentie varieert van 0,22 tot 0,5 per 1 miljoen met een lichte voorkeur voor het vrouwelijke geslacht.^{1,2,5} Bij volwassenen ontstaan deze jeukende huidafwijkingen meestal na het 60^{ste} levensjaar, waarbij pral gespannen blaren en vesikels gezien worden op de romp en extremiteiten zoals bij bulleus pemfigoïd, of gegroepede papulovesikels op strekzijden lijkend op dermatitis herpetiformis. Bij 60-80% van de patiënten worden mucosale ulcera en erosies beschreven.^{1,2} Erosieve gingivitis komt voor en bij 50% van de patiënten ontwikkelt zich een langzaam progressieve cicatriciële conjunctivitis. Dit laatste kan ook voorkomen zonder huidafwijkingen.^{3,4} 10-60% van de volwassenen ervaren een spontane remis-



Figuur 1A. Huidafwijkingen bij dermatologisch onderzoek. Vóór behandeling met dapson.

sie na gemiddeld drie tot zes jaar, of indien uitgelokt door een medicament, meestal vancomycine, penicilline, cefalosporine en captopril, na het staken. Karakteristiek op kinderleeftijd zijn de circinair gerangschikte vesikels waardoor figuraties ontstaan zoals de 'crown of jewels' en 'string of pearls'. Predilectieplaatsen zijn de liezen, dijen en het perineum. Deze 'chronic bullous disease of childhood (CBDC)' heeft een piekincidentie in het vijfde levensjaar met een gemiddelde duur van vier jaar.

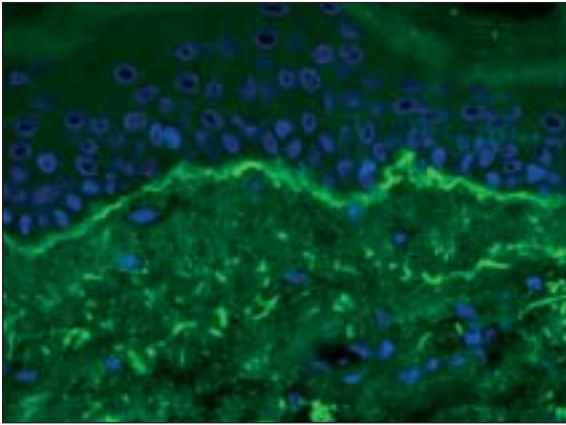
Histopathologie toont subepidermale bullae en/of splijting met vacuolisatie van basale cellen en een overwegend neutrofiel ontstekingsinfiltraat in de papillaire dermis. De gouden standaard is directe immunofluorescentie. Karakteristiek zijn de lineaire IgA-deposities langs de epidermale basaalembraanzone in de perilesionale huid, soms ook afzetting van complement (C3) (figuur 2). Indien er tevens IgG- of IgM-afzettingen bestaan spreken wij liever van gemengd IgA/IgG-pemfigoïd. Bij indirecte immunofluorescentie binden circulerende IgA-autoantilichamen aan het dak van de zout gespleten huid. Bij immunoblot blijken deze IgA-antilichamen gericht te zijn tegen een 97/120-kDa LAD-1-polyptide dat het afgescheiden ectodomein is van BP180. Minder vaak is er binding van IgA aan de blaarbodem, dat wijst op binding aan type VII collageen (LAD-2).^{1,2,6}

Eerste keus in de behandeling van LAD is dapson in opklimmende dosis van 25 mg tot 100 eventueel 200 mg per dag. Bekende bijwerkingen zijn hemolytische anemie, vooral bij patiënten met G6PD-deficiëntie, methemoglobinemie met symptomen als hoofdpijn, dyspnoe, tachycardie en cyanose, en het dapsonhypersensitiviteitssyndroom, meestal twee tot twaalf weken na het starten van de therapie, gekenmerkt door aplastische anemie, lymfadenopathie en hepatitis.^{1,2} Additief cimetidine remt methemoglobinemie en verhoogt de dapsonplasmawaarden.⁷ Soms is een oraal corticosteroid als adjuvans noodzakelijk voor het bereiken van een remissie. Goede alternatieven zijn erythromycine of tetracycline met nicotinamide.^{1,2}

LAD is in geringe mate geassocieerd met verschillende maligniteiten (blaas, oesophagus, mamma, uterus, colon en thyroid, lymfomen, chronische lymfatische leukemie en ziekte van Hodgkin), ulceratieve colitis, ziekte



Figuur 1B. Twee maanden na behandeling met dapson.



Figuur 2. Directe IF: Lineaire IgA-deposities langs de epidermale basaalmembraanzone in een n-geserreerd patroon.

van Crohn, multiple sclerose, en bindweefselziekten zoals reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses en dermatomyositis.^{1,2,4} Deze associaties waren bij onze patiënte niet aanwezig.

Differentiaaldiagnostisch kan gedacht worden aan bulleus pemfigoïd, dermatitis herpetiformis, epidermolysis bullosa acquisita, bulleuze impetigo, bulleuze toxicodermie, (pseudo)porfyrie, bullae diabeticorum, maar ook aan een bulleuze vorm van DA. Bij DA wordt een gevarieerd beeld van afwijkingen gezien aan huid, nagels, haren en slijmvliezen die de patiënt zichzelf welbewust toebrengt, terwijl het tegenover de behandelaar wordt ontkend. De bulleuze, erosieve of crusteuze artefacten zijn te herkennen aan de ovale of lineaire vorm met regelmatige distributie op lokalisaties waar de patiënt gemakkelijk bij kan. De diagnose bulleuze DA door wrijving is eenvoudig vast te stellen met histologisch onderzoek dat intra-epidermale blaarvorming toont onder het stratum

granulosum.⁹ Het is belangrijk om bij verdenking op bulleuze DA, een auto-immuun of genetische bulleuze dermatose uit te sluiten met een huidbiopt voor immunofluorescentie. Zo kan veel leed bij een patiënt voorkomen worden. Onze patiënte wreef de huid direct stuk bij elk nieuwe jeukende LAD-efflorescentie. Er speelt dus wel een artificiële component mee, maar deze was niet de oorzaak van de huidaandoening. DA-patiënten ontkenen willens en wetens elke vorm van manipulatie.⁸ Dit deed onze patiënte niet. Bij dermatitis herpetiformis worden de vesikels vaak onmiddellijk kapot gekrabd. De LAD bij onze patiënt toonde in dat opzicht gelijkenis met deze aandoening.

LITERATUUR

1. Guide SV, Marinkovich MP. Linear IgA bullous dermatosis. *Clin Dermatol* 2001;19:719-26.
2. Egan CA, Zone JJ. Linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol* 1999;38:818-27.
3. Smith JR, Kupa A, Coster DJ. Linear IgA disease. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:443-6.
4. Letko E, Bhol K, Foster CS, Ahmed AR. Linear IgA bullous disease limited to the eye: A diagnostic dilemma: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Ophthalmology* 2000;107:1524-8.
5. Kolanko E, Bickle K, Keehn C, Glass LF. Subepidermal blistering disorders: a clinical and histopathologic review. *Semin Cutan Med Surg* 2004;23:10-18.
6. Pas HH, Kloosterhuis GJ, Heeres K, van der Meer JB, Jonkman MF. Bullous pemphigoid and linear IgA Dermatitis sera recognize a similar 120-kDa keratinocyte collagenous glycoprotein with antigenic cross-reactivity to BP180. *J Invest Dermatol* 1997;108:423-9.
7. Rhodes LE, Tingle MD, Park BK, Chu P, Verbov JL, Friedmann PS. Cimetidine improves the therapeutic/toxic ratio of dapsone in patients on chronic dapsone therapy. *Br J Dermatol* 1995;132:257-62.
8. Van Rijssen A, Molier L, Vrijlandt AJ, Jonkman MF. Bulleuze dermatitis artefacta. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(31):1465-9.

Gelocaliseerde pemphigus vulgaris van de neus

G. van der Wier, H.H. Pas, M.F. Jonkman

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 47-jarige man presenteerde zich met sinds één jaar erosies en bullae op de neus. De aandoening begon met pustels op de linker neusvleugel; na enkele maanden ontstonden bullae ter plaatse. Wassen van het gelaat veroorzaakte snel nieuwe erosies. Zeven jaar eerder had de patiënt een zonverbranding van de neus gehad, die ook gepaard ging met bullae. Van de overige huid en de slijmvliezen heeft hij nooit klachten gehad. Clobetasolcrème tweemaal daags gaf enige verbetering.

Dermatologisch onderzoek

Op de linker ala nasi en op de neuspunt bestaan erosies omzoomd door crustae (figuur 1). De tekenen van Nikolsky zijn vanuit een laesie (marginale Nikolsky) positief en op de gezonde huid (directe Nikolsky) negatief. Het mondslijmvlies toont geen afwijkingen.

Histologisch onderzoek

Suprabasale blaarvorming met acantholyse.

Immunodermatologisch onderzoek

Directe IF van perilesionale huid toonde intercellulaire deposities van IgG en C3c in de epidermis. In het serum



Figuur 1. Patiënt 1 met erosies en hemorragische crustae op de linker ala nasi en neuspunt.

Samenvatting

Twee patiënten presenteerden zich met op de neus gelocaliseerde pemphigus vulgaris (PV). Beiden bleken uitsluitend autoantilichamen tegen desmogleïne 3 (Dsg3) te hebben. Op grond van de compensatiehypothese zou men verwachten dat bij aanwezigheid van uitsluitend Dsg3 antilichamen alleen de slijmvliezen aangedaan zouden zijn. Een verklaring voor de locatie van PV beperkt tot de neus is mogelijk blootstelling aan zonlicht. Gelocaliseerde PV kan generaliseren.

Summary

Two patients presented with pemphigus vulgaris (PV) localised to the nose. Both of them appeared only to have autoantibodies against desmoglein 3 (Dsg3). According to the compensation hypothesis one would expect only mucosal involvement in case of exclusive Dsg3 antibodies. An explanation for the localization to the nose of PV is possibly exposure to sunlight. Localized pemphigus can generalize.

gelocaliseerde - pemphigus - vulgaris

localized - pemphigus - vulgaris

werden met indirecte IF anti-ICS IgG-autoantistoffen aangetoond. Met ELISA werd anti-Dsg3-IgG met een titer van 108 U/ml gevonden, terwijl de anti-Dsg1-IgG-titer negatief was.

Diagnose

Gelocaliseerde pemphigus vulgaris van de neus.

Behandeling en beloop

Topicaal clobetasolcrème tweemaal daags. Na zes weken trad verbetering op en de lokale therapie kon na vier maanden afgebouwd worden.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Een 66-jarige man werd onderzocht vanwege sinds vijf maanden bestaande erosies en crustae op de neus. De klachten waren begonnen na een beschadiging door een metaalsplinter in de neus.

Dermatologisch onderzoek

Op de neusvleugels bestaan erosies en crustae (Figuur 2). In de neus en de mondholte zijn geen afwijkingen aanwezig.

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:

Drs G. van der Wier, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30001, 9700RB Groningen, E-mail: g.van.der.wier@derm.umcg.nl.

Histologisch onderzoek

Suprabasale blaarvorming met acantholyse.

Immunodermatologisch onderzoek

Directe IF van perilesionale huid toonde intercellulaire afzetting van IgG en C3c in de epidermis. In het serum werden met indirecte IF, anti-ICS-IgG-autoantistoffen aangetoond. ELISA toonde anti-Dsg3-IgG met een titer van 101 U/ml (evident positief) en anti-Dsg1-IgG met een titer van 21 U/ml (marginaal positief).

Diagnose

Gelokaliseerde pemphigus vulgaris van de neus.

Behandeling en beloop

Topicaal clobetasolcrème tweemaal daags was onvoldoende maar bleef gecontinueerd. Tevens werd systemische behandeling gegeven met 80 mg prednisolon en 250 mg azathioprine per dag. Ter preventie van osteoporose werd etidroninezuur en calciumcarbonaat gestart en ter preventie van maagklachten werd ranitidine voorgeschreven.

De dosering prednisolon werd afgebouwd in zes maanden en de azathioprine gecontinueerd. Na een jaar waren de klachten nog niet volledig verdwenen. De anti-Dsg3-IgG-titer daalde in deze periode tot onder de normaalwaarde (<20 U/ml) en het anti-Dsg1-IgG verdween geheel.

BESPREKING

Pemphigus vulgaris (PV) en pemphigus foliaceus (PF) zijn auto-immuunblaarziekten die gekenmerkt worden door antilichamen tegen de desmosomale cadherines Dsg3 en Dsg1. Bij PF vindt men uitsluitend blaren op de huid. Het IgG is exclusief gericht tegen Dsg1 en de blaarvorming is superficiael ter hoogte van het stratum granulosum. Bij puur mucosale PV is het IgG gericht tegen Dsg3 en het niveau van de blaarvorming is suprabasaal. Bij mucocutane PV, waarbij huid en slijmvliezen zijn aangedaan, is het IgG gericht tegen beide desmogleïnes en is het niveau van de blaarvorming ook suprabasaal.¹



Figuur 2. Patiënt 2 met erosies en crustae op de linker ala nasi.

Volgens de compensatiehypothese¹ kunnen de niveaus van blaarvorming in PV en PF verklaard worden door het verschil in verdeling van beide desmogleïnes in de epidermis en omdat ze voor elkaar kunnen compenseren. Dsg1 komt in de huid door de hele epidermis voor met een piek in het midden van het stratum spinosum. Dsg3 komt alleen in de basale lagen voor en ontbreekt in de bovenste epidermislagen. In de slijmvliezen ontbreekt Dsg1 in de basale lagen, terwijl Dsg3 in alle lagen voorkomt. Dus de blaar bij PF door anti-Dsg1 IgG ontstaat waar Dsg3 onvoldoende kan compenseren, en dat is in de oppervlakkige lagen van de epidermis van de huid. De blaar bij mucosale PV met alleen anti-Dsg3 IgG ontstaat waar Dsg1 ontbreekt: in de suprabasale laag van de slijmvliezen. Als er auto-antilichamen vormen tegen zowel Dsg1 als Dsg3 zullen zowel huid als slijmvliezen aangedaan zijn, leidend tot mucocutane PV.¹ Het is bijzonder dat bij de twee patiënten met vrijwel alleen antilichamen tegen Dsg3 geen slijmvliesklachten bestonden, maar slechts huidafwijkingen, ook al waren deze gelokaliseerd. De desmogleïne-compensatiehypothese bij pemphigus gaat dus niet altijd op.

Hoewel gelokaliseerde cutane PV met autoantilichamen tegen exclusief Dsg3 zeer zeldzaam is, zijn in de literatuur vergelijkbare casus te vinden, waarbij het opvalt dat de neus een voorkeurslokalisatie is,² hoewel ook andere predilectieplaatsen zijn beschreven.^{3,4} Baykal *et al.* beschrijven vier patiënten met gelokaliseerde pemphigus vulgaris van de neus waarvan bij één patiënt tevens de wangen aangedaan waren. Bij geen van hen was er sprake van mucosale lesies². Mogelijk wordt deze vorm van PV uitgelokt door blootstelling aan zonlicht.² Gelokaliseerde pemphigus is ook beschreven op littekens na chirurgie en in bestraalde huid.^{5,6,7}

Disseminatie van gelokaliseerde pemphigus kan soms na jaren nog ontstaan, maar hoeft niet op te treden.^{2,5,6} Bij slechts één beschreven casus van gelokaliseerde nasale PV ontstonden na zeven maanden laesies van orale mucosa en huid.⁸

LITERATUUR

1. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagay M, Stanley JR. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 1999;103:1303-8.
2. Baykal C, Azizlerli G, Thoma-Uszynski S, Hertl M. Pemphigus vulgaris localized to the nose and cheeks. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:875-80.
3. Lapiere K, Caers S, Lambert J. A case of long-lasting localized pemphigus vulgaris of the scalp. *Dermatology* 2004;209:162-3.
4. Okuda C, Fujiwara H, Ito M, Hashimoto T. A unique case of localized pemphigus vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1999;79(6): 483-4.
5. Hasson A, Requena L, Arias D, Martin L, DeCastro A. Linear pemphigus vulgaris along a surgical scar. *Dermatologica* 1991;182:191-2.
6. Mehregan DR, Roenigk RK, Gibson LE. Postsurgical pemphigus. *Arch Dermatol* 1992; 128:414-5.
7. Orion E, Matz H, Wolf R. Pemphigus vulgaris induced by radiotherapy. *JEADV* 2004;18: 508-9.
8. Taylor J, Westfried M, Lynfield YL. Pemphigus vulgaris localized to the nose. *Cutis* 1984; 36:394-5.

De ultrastructuur van acantholyse bij pemphigus vulgaris

G.F.H. Diercks, H.H. Pas, M.F. Jonkman

Pemphigus vulgaris is een blaarvormende mucocutane auto-immuunziekte, gekarakteriseerd door circulerende IgG-antistoffen tegen de desmosomale cadherines desmogleïne 3 en desmogleïne 1.¹ Hoe deze antistoffen precies blaren veroorzaken is niet geheel duidelijk. De meest gangbare theorie is dat de antistoffen direct de adhesieve functies van de desmogleïnes inhiberen, ook wel 'steric hindrance' genoemd.² Dit zal resulteren in acantholyse van keratinocyten door splijting van desmosomen. Een andere hypothese is de 'outside-in signaling' theorie, die stelt dat de acantholyse veroorzaakt wordt door complexe intracellulaire mechanismen, welke geactiveerd worden na binding van pemphigus antistoffen aan desmogleïnes.³ Dit zal resulteren in deactivatie van desmosomale plakeiwitten en collaps van het keratine netwerk met als gevolg afscheuren van desmosomen uit de celmembranen.

Onderzoek van speciaal gefixeerde huidbiopten van patiënten met pemphigus met behulp van elektronenmicroscopie kan opnieuw van waarde zijn om de theorieën voor acantholyse te toetsen. Deze studies zijn bij pemphigus al eerder verricht, voornamelijk in de jaren '60 en '70 van de vorige eeuw en werden dus verricht vóór de huidige discussie over de pathogenese van acantholyse bij pemphigus.⁴⁻⁷ Derhalve kunnen belangrijke bevindingen niet opgevalen of bediscussieerd zijn. In de vandaag gepresenteerde studie zullen de eerste resultaten van een elektronenmicroscopische studie van huidbiopten van pemphigus vulgaris-patiënten gepresenteerd worden. Een belangrijk onderdeel van de huidige studieopzet is dat deze biopten zijn genomen van niet blaarvormende, maar wel Nikolsky-positieve huid (na wrijven ontstaat een erosie), waardoor het mogelijk zou moeten zijn om ook beginnende acantholyse te beoordelen.

Summary

Pemphigus vulgaris is a chronic mucocutaneous intraepidermal autoimmune bullous disease, characterized by circulating IgG autoantibodies against the desmosomal cadherins desmoglein 3 and desmoglein 1. It has been suggested that direct inhibition of desmoglein adhesive functions by steric hindrance will result in acantholysis of keratinocytes by splitting of desmosomes. Alternative hypotheses suggest that acantholysis is the result of complex intracellular pathways after binding of pemphigus IgG to desmogleins. In the present study, we systematically examine skin and mucosa of two patients with by electron microscopy, in order to assess the morphological changes of early stages of acantholysis in pemphigus.

LITERATUUR

1. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991;67:869-77.
2. Stanley J, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:1800-10.
3. Sharma P, Mao X, Payne AS. Beyond steric hindrance: The role of adhesion signaling pathways in the pathogenesis of pemphigus. *J Dermatol Sci* 2007;48:1-14.
4. Hashimoto K, Lever W. An electron microscopic study on pemphigus vulgaris of the mouth and the skin with special reference to the intercellular cement. *J Invest Dermatol* 1967;48:540-52.
5. Hashimoto K, Lever W. An ultrastructural study of cell junctions in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1970;101:287-98.
6. Beutner EH, Lever WF, Witebsky E, Jordon R, Chertock B. Autoantibodies in pemphigus vulgaris: response to an intercellular substance of epidermis. *JAMA* 1965;192:682-88.
7. Hu C, Michel B, Schiltz J. Epidermal acantholysis induced in vitro by pemphigus autoantibody. An ultrastructural study. *Am J Pathol* 1978;90:345-61.

pag 349

adv. Vichy Neovadiol fc

De pathogenese van pemphigus

H.H. Pas

Pemphigus is een auto-immuun-gemedieerde blaarziekte waarbij door verlies van het onderlinge contact tussen epidermale cellen er intraepidermale blaren ontstaan. Uit 'passive transfer' experimenten en in vitro modelsystemen is duidelijk geworden dat het auto-immuungeproduceerde IgG in staat is deze afwijkingen te induceren. Echter via welk mechanisme of mechanismen dit gebeurt, is de afgelopen jaren het onderwerp van levendige en heftige debatten op de wetenschappelijke congressen geweest. De auto-immuunrespons van pemphigus wordt gekenmerkt door circulerend IgG met affiniteit voor de desmosomale adhesiemoleculen desmogleïne 1 en 3. In de klassieke visie op de pathogenese wordt verondersteld dat binding van dit IgG aan desmogleïne de onderlinge binding van twee desmogleïnes sterisch zal hinderen waardoor het desmosoom uiteindelijk in twee half-desmosomen uit elkaar zal vallen. Mapping van de epitopspecificiteit van patiënten-IgG versterkte dit idee verder toen bleek dat de pathogene IgG-fractie gericht was tegen de N-terminale ectodomeinen EC1 en EC2, welke het adhesiedomein van desmogleïne vormen. Een eerste aanwijzing die deze klassieke visie ondermijnde was de observatie dat de plakoglobinedeficiënte keratinocyten ongevoelig zijn voor pemphigus-IgG, dit in tegenstelling tot normale keratinocyten. Plakoglobine is niet alleen een essentiële schakel tussen de desmosomale cadherines en het cytoskelet, maar ook een belangrijk signaaltransductiemolecuul voor epidermale proliferatie en differentiatie. Uiteindelijk leidde deze waarneming en een aantal vervolgstudies tot een alternatieve visie waarin binding van pemphigus-IgG aan desmogleïne verondersteld wordt intracellulaire signaaltransductie-'pathways' te verstoren wat uiteindelijk tot acantholyse en blaarvorming zal leiden. In pemphigus vulgaris zou binding van IgG tot verlies van desmogleïne 3, en dus in desmogleïne 3 gedepleteerde desmosomen resulteren. Dit desmogleïne 3 wordt dan geïnternaliseerd in een complex met plakoglobine. Dit leidt tot verstoring van lokale plakoglobine niveaus, en een van de zichtbare resultaten hiervan is ondermeer de overexpressie van het proto-oncogen *C-myc*, waarvan onder normale condities de transcriptie onderdrukt wordt door nucleair plakoglobine. Dat deze verstoring van signaaltransductie inderdaad ook betrokken kan zijn bij de uiteindelijke blaarvorming blijkt uit pilot studies met specifieke 'pathway'-remmers. Inhibitie van *C-myc* of van p38 mitogen-activated protein kinase *p38MAPK* onderdrukt IgG-geïnduceerde acantholyse en blaarvorming.

Summary

Pemphigus is an autoimmune blistering disorder in which pathogenic IgG antibodies to desmosomal cadherines desmoglein 1 and 3 are produced. The mechanism by which these antibodies lead to loss of cell-cell separation has been the subject of much debate. Currently two different visions exist. In the first vision, that of steric hindrance, it is thought that binding of IgG to desmoglein interferes with the normal homophilic interaction between two opposite desmogleins, leading to weakening and finally to splitting of the desmosomes. In the alternative vision it is thought that binding of IgG to desmoglein results in disturbance of intracellular cell signalling pathways and that this finally leads to acantholysis and blistering. A central role is suggested for the armadillo family protein plakoglobin as plakoglobin-deficient desmosomes appear insensitive to pathogenic pemphigus IgG. In the study presented here we have investigated the localization of desmosomal components in skin and mucous membranes of pemphigus patients. We demonstrate that, in line with the alternative cell signalling hypothesis, the distribution of desmoglein 3 in pemphigus vulgaris becomes fully distorted from a normal smooth linear to a coarse granular distribution. Despite this the skin keeps its healthy sturdy appearance and electron microscopic imaging reveals no pathogenic abnormalities.

In de vandaag gepresenteerde studie zullen we naar een aantal beelden van huid- en slijmvliesbiopoten van patiënten met orale pemphigus vulgaris gaan kijken, en in het bijzonder naar de lokalisatie van desmosomale componenten. Bij pemphigus vulgaris blijkt inderdaad desmogleïne 3 een afwijkende distributie te vertonen waarbij, in overeenstemming met de alternatieve visie, de normale lineaire verdeling verstoord raakt en er een grof granulaire patroon ontstaat. Dit gebeurt ook in niet-lesionale huid maar verrassenderwijs heeft deze verstoring van de normale verdeling geen verdere pathogene consequenties. Er is geen acantholyse of blaarvorming, en elektronmicroscopische opnames tonen geen afwijkingen in vergelijking met normale gezonde huid.

LITERATUUR

1. Sekiguchi M, Futei Y, Fujii Y, Iwasaki T, Nishikawa T, Amagai M. Dominant autoimmune epitopes recognized by pemphigus antibodies map to the N-terminal adhesive region of desmogleins. *J Immunol* 2001;167:5439-48.
2. Shimizu A, Ishiko A, Ota T, Tsunoda K, Amagai M, Nishikawa T. IgG binds to desmoglein 3 in desmosomes and causes a desmosomal split without keratin retraction in a pemphigus mouse model. *J Invest Dermatol* 2004;122:1145-53.

3. Caldelari R, de Bruin A, Baumann D, Suter MM, Bierkamp C, Balmer V, Müller EJ. A central role for the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris. *J Cell Biol* 2001;153:823-34.
 4. Calkins CC, Setzer SV, Jennings JM, Summers S, Tsunoda K, Amagai M, et al. Desmoglein endocytosis and desmosome disassembly are coordinated responses to pemphigus autoantibodies. *J Biol Chem* 2006;281:7623-34.
 5. Williamson L, Raess NA, Caldelari R, Zakher A, de Bruin A, Posthaus H, Bolli R, Hunziker T, Suter MM, Müller EJ. Pemphigus vulgaris identifies plakoglobin as key suppressor of c-Myc in the skin. *EMBO J* 2006;25:3298-309.
 6. Chernyavsky AI, Arredondo J, Kitajima Y, Sato-Nagai M, Grando SA. Desmoglein versus non-desmoglein signaling in pemphigus acantholysis: characterization of novel signaling pathways downstream of pemphigus vulgaris antigens. *J Biol Chem* 2007;282:13804-12.
-

advertentie 1/2 Intec fc

Filaggrine genmutaties in de Nederlandse populatie

M.-L.A. Schuttelaar¹, M. Kerkhof², M.F. Jonkman¹,
G.H. Koppelman³, B. Brunekreef⁴, J.C. de Jongste⁵,
A. Wijga⁶, W.H.I. McLean⁷, D.S. Postma⁸

De laatste decennia wordt in de westerse wereld een forse toename van allergische ziekten zoals eczeem, astma en hooikoorts gezien. De oorzaak van deze toename wordt gezocht in een verminderde blootstelling aan micro-organismen, waarbij vooral de eerste levensjaren van belang zijn. Naast omgevingsfactoren dragen genetische factoren bij aan het ontstaan van deze complexe ziekten.^{1,2} De verminderde huidbarrière is een belangrijke factor in de pathogenese van eczeem. Er wordt verondersteld dat allergeenpenetratie door de eczematieuze huid vooraf kan gaan aan het ontstaan van astma en hooikoorts: de zogenaamde atopische mars. De atopische mars suggereert een gemeenschappelijke etiologie van de verschillende atopische ziekten.³

In 2006 werd ontdekt dat atopisch eczeem geassocieerd is met 'loss-of-function' mutaties in het gen *FLG* dat codeert voor het eiwit filaggrine.⁴ Filaggrine dat gelokaliseerd is in de bovenste lagen van de epidermis speelt een belangrijke rol in de vorming van een huidbarrière.⁵ Filaggrine komt niet tot expressie in het slijmvlies van de longen en de neus, wel in het vestibulum van de neus.⁶⁻⁸ 'Loss-of-function' mutaties in het *FLG* predisponeren voor eczeem en astma met eczeem.⁴ De rol van *FLG* mutaties in het ontstaan van sensibilisatie en hooikoorts is onduidelijk.^{9,10} Er zijn minstens 20 verschillende mutaties in *FLG* beschreven waarvan R501X en 2282del4 het meeste voorkomend zijn in de Europese bevolking.¹¹

In 1996 startte in Nederland de PIAMA studie (Preventie en Incidentie van Astma en Mijt Allergie), die als doel had enerzijds nagaan hoe vaak allergische ziekten voorkomen bij jonge kinderen en anderzijds onderzoeken of het mogelijk zou zijn met preventieve maatregelen het ontstaan van astma te voorkomen.¹²

Summary

FLG mutations R501X, 2282del4, and R2447X were genotyped in the PIAMA birth cohort (n=934) to evaluate longitudinally their association with eczema, specific IgE sensitization, asthma combined with bronchial hyperresponsiveness and hay fever up to 8 years of age and their interaction with cat exposure. Combined *FLG* mutations were significantly associated with eczema at all ages that started in the first year. The association between the major 2282del4 variant and eczema up to age 8 was stronger in children with a cat at home (OR=6,0; 95% CI, 3,2-11,3). A significant association between 2282del4 and sensitization (specific IgE ≥ 0.70 kU/L) was only found in children with early-life cat exposure (OR=5,4; 95% CI, 1,2-23,6). The distribution of *FLG* variants was not significantly different between atopic and nonatopic eczema and both were significantly associated with the combined genotype. The prevalence of asthma at 0 to 8 years combined with bronchial hyperresponsiveness at 8 years was significantly associated with the combined genotype (OR=3,7; 95% CI, 1,8-7,5). Hay fever was significantly associated with 2282del4 from age 5 onwards (OR=3,9; 95% CI, 1,5-10,5).

In conclusion, analyses of the longitudinal data showed that eczema in the first year is a primer determinant of an association between *FLG* variants and later development of asthma, and hay fever. The 2282del4 variant was significantly associated with sensitization only in children with early-life cat exposure. There likely are two subgroups of children with early onset eczema and *FLG* mutations: one group that walks an atopic march that starts in the skin, and one group that does not walk the march to allergy.

**eczeem - sensibilisatie - astma -
hooikoorts - filaggrine**

**eczema - sensitization - asthma -
hay fever - filaggrin**

Afdelingen ¹Dermatologie, ²Epidemiologie, ³Kindertlongziekten en Kinderallergologie, ⁴Longziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

⁴ Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) en Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

⁵ Afdeling Kindergeneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam.

⁶ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven

⁷ Epithelial Genetics Group, Human Genetics Unit, Division of Pathology and Neuroscience, Universiteit van Dundee, Verenigd Koninkrijk

Correspondentieadres:

M.-L.A. Schuttelaar, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, E-mail: m.l.a.schuttelaar@derm.umcg.nl

In de PIAMA studie zijn ruim 4.000 kinderen vanaf de geboorte tot en met het achtste levensjaar gevolgd. Het doel van de huidige studie was de rol van *FLG* mutaties in de ontwikkeling van allergische ziekten te onderzoeken. In het PIAMA cohort werd de frequentie van de *FLG* mutaties R501X, 2282del4 en R2447X onderzocht (n=934). Daarbij werd bestudeerd of *FLG* mutaties bijdragen aan het ontstaan van eczeem, IgE sensibilisatie, astma gecombineerd met bronchiale hyperreactiviteit en hooikoorts. Tevens werd onderzocht of de recent gevonden gen-omgevingsinteractie met blootstelling aan kat kon worden gerepliceerd.¹³

De gecombineerde carrierfrequentie van de drie mutaties was in het PIAMA cohort 9,0% en in de algemene Nederlandse bevolking 7,0%. *FLG* mutaties waren significant geassocieerd met eczeem op alle leeftijden. Wij vonden dat *FLG* mutaties een significant effect hadden op de ontwikkeling van eczeem in het eerste jaar (OR=2,6; 95% CI, 1,6-4,2), maar niet op eczeem dat later ontstond (OR=1,0; 95% CI, 1,3-5,0). De associatie tussen de meest voorkomende 2282del4 mutatie en eczeem van 0 tot 8 jaar was sterker bij kinderen met een kat in huis (OR=6,0; 95% CI, 3,2-11,3). Een significante associatie tussen 2282del4 en sensibilisatie (IgE voedsel- en inhalatieallergenen $\geq 0,70$ kU/L) werd gevonden bij kinderen met blootstelling aan kat bij 3 maanden (OR=5,4; 95% CI, 1,2-23,6). De verdeling van *FLG* mutaties was niet significant verschillend tussen atopisch en nonatopisch eczeem en beide waren

significant geassocieerd met *FLG* mutaties. De prevalentie van astma in de eerste 8 levensjaren in combinatie met bronchiale hyperreactiviteit op de leeftijd van 8 jaar was significant geassocieerd met het gecombineerde genotype van de drie onderzochte mutaties (OR=3,7; 95% CI, 1,8-7,5). De 2282del4 mutatie verhoogde het risico op het ontwikkelen van hooikoorts vanaf het 6de levensjaar (OR=3,9; 95% CI, 1,5-10,5).

Geconcludeerd kan worden dat *FLG* mutaties een verhoogd risico geven op eczeem dat ontstaat in het eerste levensjaar en later ontwikkeling van astma en hooikoorts. Bij kinderen met blootstelling aan kat op de leeftijd van 3 maanden is 2282del4 significant geassocieerd met sensibilisatie. Er bestaan waarschijnlijk twee subgroepen van kinderen met eczeem en *FLG* mutaties: een groep die de atopische mars doorloopt die begint in de huid en een groep die de atopische mars niet doorloopt.

LITERATUUR

1. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:S4-32.
2. Koppelman GH. Gene by environment interaction in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:103-11.
3. Spengel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S118-27.
4. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
5. Seguchi T, Cui CY, Kusuda S, et al. Decreased expression of filaggrin in atopic skin. *Arch Dermatol Res* 1996;288:442-6.
6. De Benedetto A, Qualia CM, Baroody FM, Beck LA. Filaggrin expression in oral, nasal, and esophageal mucosa. *J Invest Dermatol* 2008;128:1594-7.
7. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1203-9.
8. Ying S, Meng Q, Corrigan CJ, Lee TH. Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1386-8.
9. Henderson J, Northstone K, Lee SP et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:872-7.
10. Marenholz I, Nickel R, Ruschendorf F, et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:866-71.
11. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 2007;39:650-4.
12. Brunekreef B, Smit J, de Jongste J, et al. The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study: design and first results. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:S55-60.
13. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN, et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med* 2008;5(6):e131

Alitretinoïne bij handeczeem

P.J. Coenraads

Orale retinoïden hebben diverse toepassingen in de dermatologie. Bij handeczeem, met name de hyperkeratotische variant, is acitretine (Neotigason®) een optie na topicale steroïden en lichttherapie.¹ De toepassing is echter 'off-label'.

De meeste tot dusver gebruikte retinoïden in de dermatologie zijn ligand van de RAR (retinoic acid receptor) in de celkern. Tot deze RAR-bindende retinoïden behoren o.a. acitretine (Neotigason®), adapalene (Differin®), isotretinoïne (Roaccutane®) en tazarotene. In de afgelopen decennia zijn er enkele retinoïden ontwikkeld, waaronder verbindingen die op een van de retinoic-X-receptoren (RXR) werken. Een voorbeeld is bexarotene, dat oa wordt toegepast bij T-cellymfomen.

Een ander RXR bindend retinoid is het 9-cis retinoic acid (alitretinoïne). Hiervan werd in een relatief kleine studie in 1999 een zekere mate van effectiviteit bij handeczeem aangetoond, verrassenderwijs ook bij vesiculueus handeczeem. Inmiddels zijn er twee grote multicentrische studies gedaan naar de effectiviteit van alitretinoïne bij chronisch therapieresistent handeczeem, naast diverse farmacologische en farmacokinetische studies.^{2,3} Hieruit is gebleken dat bij een dosis van 30 mg per dag bij circa 50% van de patienten een remissie ('clear' of 'almost clear') kan worden bereikt. Een bijzonder voordeel ten opzichte van acitretine (Neotigason®) is het veel gunstiger bijwerkingsprofiel.

Alitretinoïne is ook een endogene (lichaamseigen) verbinding die in een zeer kleine hoeveelheid aantoonbaar is. De functie van het endogene alitretinoïne is onbekend. Kenmerkend voor alitretinoïne is dat bij externe (orale) toediening het zich bindt aan zowel de RAR als de RXR.⁴ De binding aan de RAR veroorzaakt waarschijnlijk een effect op de regulatie van de keratinisatie. Het immunomodulerende effect berust waarschijnlijk op een binding aan de RXR. Ook hier zijn nog onduidelijkheden over het mechanisme; mogelijk dat dit berust op

Summary

Alitretinon is a novel retinoid, which binds to the retinoic acid receptor (RAR), as well as to the retinoic-X receptor (RXR). In two large multicentre trials oral alitretinoin has been shown to be effective in the treatment of chronic hand eczema. Normal dosage appears to be 30 mg per day. The exact mechanism of action is still unknown, although targeting the RXR in combination with the RAR has been shown to have immunomodulating effects. The profile of side-effects appears to be more favourable than other oral retinoids that are prescribed (off label) for the treatment of hand eczema.

alitretinoïne - 9-cis-retinoïnezuur - handeczeem - behandeling

alitretinoin - 9-cis-retinoic acid - hand eczema - hand dermatitis - treatment

heterodimerisatie met de receptor voor vitamine D en receptoren die betrokken zijn bij het lipidenmetabolisme (o.a. PPAR). In een muis-model geeft modulatie van de RXR een eczeembeeld door inductie van 'thymic stromal lymphopoietin' gevolgd door binding aan dendritische cellen. Recent onderzoek duidt op down-regulation van een aantal keratinocytafgeleide chemokines en suppressie van de activatiemarker CD69 op B- en T-lymfocyten.

LITERATUUR

1. Diepgen TL, Agner T, Aberer W, et al. Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis* 2007;57203-10.
2. Ruzicka T, Larsen F, Galewicz D, et al. Oral alitretinoïne (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy. *Arch Dermatol* 2004;140:1453-59.
3. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008;158:808-17.
4. Germain P, Chambon P, Eichele G, et al. International union of pharmacology. LXIII. Retinoid X receptors. *Pharmacol Rev* 2006;58:760-72.

Contactallergie voor parfümgrondstoffen

E.J. van Oosten, M-L.A. Schuttelaar, P.J. Coenraads

Contactallergie voor geurstoffen is een veel voorkomende oorzaak van contactdermatitis. In de huidige samenleving worden mensen dagelijks blootgesteld aan geurstoffen.¹ Om een contactallergie voor parfümgrondstoffen aan te tonen kan gebruik gemaakt worden van de 'fragrance mix I' (FM I), welke onderdeel is van de Europese standaardreeks, en de 'fragrance mix II' (FM II). FM I bestaat uit acht verschillende parfümgrondstoffen: 'alpha amyl cinnamic aldehyde', 'cinnamic alcohol', 'cinnamic aldehyde', 'eugenol', 'geraniol', 'hydroxycitronellal', 'isoeugenol' en 'oakmoss' en wordt verondersteld 70-80% van patiënten met parfümallergie te detecteren.^{2,3} Recent is FM II als aanvullende mix ontwikkeld om patiënten met een contactallergie voor parfümgrondstoffen, die door de FM I worden gemist, op te sporen.^{4,5} FM II bestaat uit zes verschillende parfümgrondstoffen: 'citral', 'citronellol', 'coumarin', 'farnesol', 'hexyl cinnamic aldehyde' en '4-(4-hydroxy-4 methyl-pentyl)-3 cyclohexene carboxaldehyde (Lyréal®)'. In maart 2005 besloot de Europese Unie tot het samenstellen van een lijst met 26 parfümgrondstoffen die verondersteld worden contact allergenen te zijn.⁶ Deze 26 parfümgrondstoffen dienen op het label van een product te worden vermeld als ze aanwezig zijn in een bepaalde concentratie. Alle parfümgrondstoffen uit de FM I en FM II maken deel uit van deze EU-lijst. Over de frequentie van contactallergieën voor de parfümgrondstoffen van de EU-lijst is echter tot op heden nog weinig bekend.⁷ Derhalve zijn wij een onderzoek gestart naar de frequentie van contactallergieën voor de verschillende parfümgrondstoffen bij patiënten met eczeem en een mogelijke verdenking op een contactallergie voor geurstoffen. Daarbij werd onderzocht of testen met de complete EU-lijst van aanvullende waarde is ten opzichte van uitsluitend testen met de FM I en FM II. Van de positieve reacties werd ook de klinische relevantie bepaald. Hiervoor werden bij 320 patiënten plakproeven verricht met de 26 parfümgrondstoffen, FM I en FM II. Van de positieve reacties werd vervolgens de klinische relevantie bepaald. In totaal werden er 76 positieve reacties gevonden in 33 patiënten (10%). De meeste positieve reacties werden gezien op Lyréal® (3,1%), 'treemoss' (2,5%) en 'cinnamic alcohol' (2,5%). Van het totale aantal positieve reacties was 73% zeker of waarschijnlijk klinisch relevant. Lyréal® is een bestanddeel van de FM II

Summary

Contact allergy to fragrances is a common cause of contact dermatitis. As a screening tool for contact allergy to fragrances the fragrance mix I (FM I), which is part of the European standard series, and fragrance mix II (FM II) can be used. In March 2005 the European Union decided to compose a list of 26 fragrances for which a duty of declaration was defined. These 26 fragrances are considered as contact allergens. All ingredients of FM I and FM II are also part of this EU-list. At this moment not much is known about the frequencies of contact allergy to these 26 fragrances. In our recent study we described these frequencies and found most positive reactions to Lyréal®, treemoss and cinnamic alcohol. Treemoss is not part of FM I or FM II and therefore patients with a contact allergy to fragrances can be missed if only FM I and/or FM II is used as a screening tool.

contactallergie - plakproeven - parfümgrondstoffen - fragrance mix - Europese Unie

contact allergy - patch testing - fragrances - fragrance mix - European Union

en niet van FM I. Hierdoor zouden patiënten met een contactallergie voor parfümgrondstoffen gemist kunnen worden als alleen FM I wordt getest. Tevens werden veel positieve reacties gevonden op treemoss, wat geen onderdeel uitmaakt van de FM I of FM II. Bij vergelijking van de FM I en de EU-lijst vonden we dat 6,8% van het totale aantal patiënten wel één of meerdere positieve reacties hadden op de EU-lijst maar geen positieve reactie op de FM I. Tevens vonden we dat 5,3% van het totale aantal patiënten wel een positieve reactie hadden op de EU-lijst maar niet op de FM II. Indien zowel de FM I als FM II werd geplakt had nog altijd 4,0% van het totale aantal patiënten één of meerdere positieve reacties op de EU-lijst maar geen positieve reactie op de FM I en/of FM II. Hieruit blijkt dat indien zowel de FM I als FM II worden gebruikt voor onderzoek naar contactallergieën voor geurstoffen toch 4% van de patiënten met een contactallergie wordt gemist.

LITERATUUR

1. de Groot AC. Contactallergie voor parfümgrondstoffen in cosmetica en toiletartikelen. *Ned Tijdschr Geneeskund* 1997;141:571-4.
2. de Groot AC, Frosch PJ. Adverse reactions to fragrances. A clinical review. *Contact Dermatitis* 1997;36:57-86.
3. Orton DI, Wilkinson JD. Cosmetic allergy: incidence, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:327-37.

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres: E.J. van Oosten, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen; e-mail: e.j.van.oosten@derm.umcg.nl

4. Frosch PJ, Pirker C, Rastogi SC et al. Patch testing with a new fragrance mix detects additional patients sensitive to perfumes and missed by the current fragrance mix. *Contact Dermatitis* 2005;52:207-15.
5. Frosch PJ, Rastogi SC, Pirker C et al. Patch testing with a new fragrance mix – reactivity to the individual constituents and chemical detection in relevant cosmetic products. *Contact Dermatitis* 2005;52:216-25.
6. Directive 2003/15/EC of the European Parliament and of the Council of 27 February 2003 amending Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products. *Off J Eur Union* 2003;L66:26-35.
7. Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ. Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. Results of the IVDK and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2007;57:1-10.

Anafylaxie door zonnebrandcrème*

G.T. Spijker, M-L.A. Schuttelaar

ANAMNESE

Een 44-jarige vrouw had thuis haar hele lichaam ingesmeerd met zonnebrandcrème (Sunspray SPF 15 water resistent, Hegron Cosmetics, Purmerend). Ze had dezelfde fles zonnebrandcrème in voorgaande jaren zonder problemen gebruikt. Deze keer werd ze onwel. Dit gebeurde ongeveer vijftien minuten na insmeren en nog vóór blootstelling aan de zon. De klachten namen toe en leidden tot gegeneraliseerd urticaria, inspiratoire stridor, tachycardie en een hypotensieve shock (74/46 mmHg), waarvoor ze door ambulancepersoneel werd behandeld met vocht, epinefrine, clemastine en dexamethason en werd vervoerd naar het ziekenhuis.

Patiënte was bekend met klachten van jeuk en roodheid van de huid, gepaard gaand met een misselijk gevoel, binnen 30 minuten na aantrekken van haar badpak. Ze had twee jaar geleden om deze reden een nieuw badpak gekocht, maar ook deze gaf jeuk en roodheid van de huid, echter bij gelijktijdig gebruik van zonnebrandcrème. Patiënte is in het dagelijkse leven huisvrouw, en doet drie keer per week schoonmaakwerk. Ze is verder nooit flauwgevallen, heeft geen bijzondere reacties op voedsel of insectenbeten. Ze heeft geen klachten van 'flushing' en gebruikt geen medicatie.

Atopieanamnese: wolintolerantie, droge huid. Familieanamnese voor atopie: astma bij broer en zus, latexallergie bij moeder.

Epicutane allergietesten

- Europese standaardreeks (TRUE®-test, Mekos laboratoria) met aanvullingen: negatief.
- Cosmeticareeks: negatief (ook na 20 min).
- Parfumreeks: negatief (ook na 20 min).
- Textielreeks: negatief (ook na 20 min).
- Lichtreeks, onbelicht na 20 min: Benzophenone-3 (10% pet.): kwaddel (figuur 1)
- Lichtreeks (m.u.v. benzophenone-3), belicht met 5 J/cm² UV-A: na 48 uur: negatief

Samenvatting

Een 44-jarige vrouw raakte in een anafylactische shock na het smeren van zonnebrandcrème. Dit bleek veroorzaakt te worden door een verworven allergie van het onmiddellijke type voor benzophenone-3. Deze stof wordt veel toegepast in zonnebrandcrèmes, en wordt ook in andere cosmetica en huishoudelijke goederen aangetroffen. Urticariële reacties zijn slechts zelden beschreven.

Summary

A female patient, aged 44, suffered an anaphylactic reaction after application of a sunscreen containing benzophenone-3. Acquired immediate type hypersensitivity could be demonstrated. This type of reaction to this UV-filter and UV-absorber has only seldom been described.

anafylaxie - contacturticaria - benzophenone-3

anaphylaxis - contact urticaria - benzophenone-3

- Eigen middelen, na 20 min:
- Zonnebrandcrème (Sunspray SPF 15, Hegron): kwaddel
- Stof van twee badpakken: erytheem

Laboratoriumonderzoek

- Tryptase: negatief.
- Specifiek IgE (ImmunoCAP, Phadia):
- Screening inhalatieallergenen, latex: negatief.
- Benzophenone-3 (experimenteel): niet aantoonbaar

Diagnose

Anafylaxie door zonnebrandcrème te wijten aan een verworven allergie van het onmiddellijke type voor benzophenone-3.

BESPREKING

Het gebruik van zonnebrandcrème is de laatste decennia sterk toegenomen. Bijwerkingen worden steeds vaker gemeld. UV-filters worden verdeeld in enerzijds fysische blokkers: anorganische moleculen zoals titaniumdioxide en zinkoxide; en anderzijds organische moleculen, zoals salicylaten, cinnamaten, kamferafgeleiden en benzofenonen.¹ Benzophenone-3 (figuur 2) is de meest gebruikte variant uit de groep benzofenonen. Andere namen voor

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres: M-L.A. Schuttelaar, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, E-mail: m.l.a.schuttelaar@derm.umcg.nl.

* Deze casus is ook elders gepubliceerd: Spijker GT, Schuttelaar MLA, Barkema L, Velders A, Coenraads PJC. Anaphylaxis caused by a sunscreen containing benzophenone-3. Contact Dermatitis. 2008;59:248-9.

deze stof (CAS-nummer 131-57-7) zijn oxybenzone, 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone en als merknaam bijvoorbeeld Eusolex 4360.

Er bestaan 12 genummerde benzofenonen, maar naast benzophenone-3 zijn alleen benzophenone-4 (sulisobenzone) en het natriumzout daarvan (benzophenone-5) toegelaten als UV-filter. Benzophenone-3 wordt sinds ca. 1980 toegepast en wordt in de Europese Unie toegelaten in dosering tot 10%. Het heeft een breed absorptieprofiel, met bescherming tegen zowel UV-A en UV-B. Daarbij ondergaat de stof weinig verandering onder invloed van UV-straling, terwijl andere UV-filters soms hun werkzaamheid verliezen.²

Benzophenone-3 wordt veel gebruikt als UV-filter. In een onderzoek uit 2004 van de Voedsel- en Warenautoriteit/KvW naar de toegepaste UV-filters in zonnebeschermingsmiddelen werd benzophenone-3 gevonden in 49 van de 162 geteste middelen (30%). Alleen butyl-methoxydibenzoylmethane, ethylhexylmethoxycinnamate en titaniumdioxide werden vaker toegepast.³

Benzophenone-3 wordt daarnaast ook als 'UV-absorber' gebruikt, bijvoorbeeld om geur- en kleurstoffen in het product te beschermen tegen UV-stralen. Een zoektocht in de 'Household products database' van het National Institute of Health naar het voorkomen van benzophenone-3 leverde o.a. parfums, nagellak, lipstick, lakken en verven, maar ook onverwachte toepassingen zoals haarspray, shampoo, dagcrème, gezichtsreiniger en een bepaalde autoshampoo op.⁴

Benzophenone-3 blijkt in geringe mate door de intacte huid geabsorbeerd te worden. In bloed en urine kunnen later enkele procenten van de gesmeerde hoeveelheid teruggevonden worden.⁵ Blootstelling lijkt wijdverbreid, want bij een groot populatieonderzoek in de VS was bij 96% van de mensen een bepaalde mate van benzophenone-3 aantoonbaar in een willekeurige urine-portie.⁶ Generiek schadelijke effecten daarvan zijn niet aangetoond, maar ook niet volledig uitgesloten.^{6,7} Benzophenone-3 is in allerlei retrospectieve overzichten van fotopatchtesten wel de meest voorkomende oorzaak van fotocontactallergie.^{8,9} Af en toe worden ook gevallen van contactallergie gevonden. Verspreid in de literatuur zijn zeker zes gevallen van urticariële reacties op benzophenone-3 gemeld.¹⁰⁻¹⁵ Twee

daarvan gingen gepaard met een anafylactische reactie.^{11,14} Daarnaast zijn urticariële reacties beschreven, welke optraden na belichting met UV-A.^{13,16} Urticariële en anafylactische reacties zijn ook gemeld op structureel verwante stoffen als benzophenone-4, benzophenone en ketoprofen.¹⁵⁻¹⁹ Hierbij wordt een bepaalde mate van kruisreactiviteit tussen deze stoffen gevonden.¹⁵

Urticariële reacties worden onderscheiden in immunologische en niet-immunologische urticaria, (zie de tabel). Immunologische urticaria berust meestal op specifiek IgE gericht tegen een eiwit. Deze reacties zijn verworven. Eiwitten kunnen niet door de intacte huid, en zullen dus pas bij priktesten en beschadigde huid klachten geven. Immunologische reacties zijn vaak ernstiger.^{20,21} Soms wordt anafylaxie als bewijzend gezien voor een immunologisch mechanisme.²²

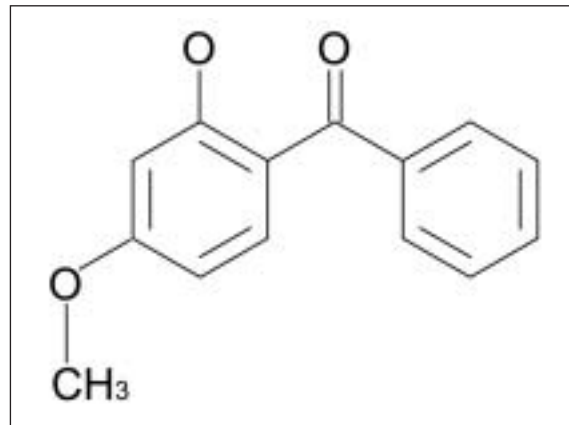
Niet-immunologische contacturticaria worden vaker veroorzaakt door kleine moleculen. Deze reacties kunnen al bij het eerste contact optreden, en zijn waarschijnlijk het gevolg van een directe inwerking van de stof op het immuunsysteem. Veel mensen zijn gevoelig, al kan de gevoeligheid tussen individuen verschillen.

Het is moeilijk om onze casus in deze categorieën in te delen. Sommige argumenten pleiten voor een niet-immunologische reactie. De betroffene stof is geen eiwit, maar een klein organisch molecuul. Met gegeneraliseerde urticaria en hypotensieve shock voldoet ze weliswaar aan de consensuscriteria voor anafylaxie, maar de ernst lijkt vooral bepaald door de grootte van het ingesmeerde huidgebied en niet door het onderliggende mechanisme.²³ Bij de provocatietesten traden immers geen systemische verschijnselen op. Maar er zijn ook argumenten voor een immunologisch mechanisme: dit type reactie op benzophenone-3 is zeldzaam en de reactie breidt zich uit ver buiten de blootgestelde huid. Vooral het feit dat patiënte eerst tolerant was, pleit sterk voor een immunologisch mechanisme. Echter het aantonen van specifiek IgE gericht tegen benzophenone-3 is niet gelukt. Dit kan evenwel ook verklaard worden door falen van de testmethodiek (minder geschikt voor het testen van kleine, lipofiele moleculen zoals benzophenone-3).

Ook van andere stoffen met een soortgelijke molecuulgrootte zijn anafylactische reacties gemeld, en in meer-



Figuur 1: Benzophenone-3 (10% pet) epicutaan aangebracht resulteert binnen 20 minuten in een forse kwaddel.



Figuur 2: Structuurformule van benzophenone-3.

Tabel 1. Kenmerken van immunologische versus niet-immunologische contacturticaria

Immunologisch	Niet-immunologisch	Ref
Voorafgaand sensibilisatie	Al bij eerste contact	20, 21
Bij enkelen	Bij velen	20
Vooraf door eiwitten	Vooraf door chemicaliën	21
Prik test*	Open applicatie of occlusie*	21
Soms systemische reactie	Geen systemische reactie	20, 21
Geremd door antihistaminica	Geremd door NSAID (oa aspirine)	21
Specifiek IgE (evt. IgG, IgM)	Geen specifiek IgE	

* Wordt bepaald door het type molecuul dat de reactie veroorzaakt: grootte, lading etc.

dere ‘reviews’ wordt een immunologisch mechanisme waarschijnlijk geacht, mede omdat soms specifiek IgE wordt aangetoond.^{22,24} Vooral omdat onze patiënte een verworven reactie had, lijkt ons voor dit geval een immunologisch mechanisme waarschijnlijk.

De zonnebrandcrème van onze patiënte bevatte volgens de fabrikant tussen 0,5 en 3% benzophenone-3. Voor de reactie op het badpak zijn meerdere verklaringen: er zouden resten zonnebrandcrème in de textiel achtergebleven kunnen zijn. Een andere verklaring is dat een type benzofenon in de stof is toegepast om de kleuren te beschermen; dit kon niet achterhaald worden. De patiënte uit onze casus zal benzophenone-3 strikt moeten vermijden. Gegeven de wijd verspreide en soms verrassende toepassing kan dit lastig zijn. Zeker omdat etiketten niet altijd kloppend zijn, en er nog steeds alternatieve benamingen voor deze stof circuleren.³

Met dank aan:

L.W. Barkema, Antonius Ziekenhuis Sneek, voor het verwijzen van de patiënte. S van der Heide, UMCG, voor de test op specifiek IgE tegen benzophenone-3. A. Dekker, Hegron Cosmetics B.V., voor informatie over de samenstelling van de zonnebrandcrème.

LITERATUUR

- Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. *Lancet* 2007;370:528-37.
- Tarras-Wahlberg N, Stenhagen G, Larko O, Rosen A, Wennberg AM, Wennerstrom O. Changes in ultraviolet absorption of sunscreens after ultraviolet irradiation. *J Invest Dermatol* 1999;113:547-53.
- Voedsel en Waren Autoriteit - Keuringsdienst van Waren Noord. Survey UV-filters in antizonnebrandmiddelen. Rapport: ND04o030. Najaar 2004. Geraadpleegd op 10 september 2008 via: http://www.vwa.nl/cdlpub/servlet/CDLServlet?p_file_id=10605
- Household products database. Geraadpleegd op 10 sep 2008 via: <http://householdproducts.nlm.nih.gov/>.
- Janjua NR, Kongshoj B, Andersson AM, Wulf HC. Sunscreens in human plasma and urine after repeated whole-body topical application. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:456-61.
- Calafat AM, Wong LY, Ye X, Reidy JA, Needham LL. Concentrations of the sunscreen agent benzophenone-3 in residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2008;116:893-7.

- EU-commission SCCP. Opinion on benzophenone-3 Colipa no. S38. 2006. Geraadpleegd op 10 sep 2008 via: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_078.pdf
- Bryden AM, Moseley H, Ibbotson SH et al. Photopatch testing of 1155 patients: results of the U.K. multicentre photopatch study group. *Br J Dermatol* 2006;155:737-47.
- Rodriguez E, Valbuena MC, Rey M, Porras de Quintana L. Causal agents of photoallergic contact dermatitis diagnosed in the national institute of dermatology of Colombia. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22:189-92.
- Berne B, Ros AM. 7 years experience of photopatch testing with sunscreen allergens in Sweden. *Contact Dermatitis* 1998;38:61-4.
- Yesudian PD, King CM. Severe contact urticaria and anaphylaxis from benzophenone-3 (2-hydroxy 4-methoxy benzophenone). *Contact Dermatitis* 2002;46:55-6.
- Landers M, Law S, Storrs FJ. Contact urticaria, allergic contact dermatitis, and photoallergic contact dermatitis from oxybenzone. *Am J Contact Dermat* 2003;14:33-4.
- Collins P, Ferguson J. Photoallergic contact dermatitis to oxybenzone. *Br J Dermatol* 1994;131:124-9.
- Emonet S, Pasche-Koo F, Perin-Minisini MJ, Hauser C. Anaphylaxis to oxybenzone, a frequent constituent of sunscreens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:556-7.
- Ramsay DL, Cohen HJ, Baer RL. Allergic reaction to benzophenone. Simultaneous occurrence of urticarial and contact sensitivities. *Arch Dermatol* 1972;105:906-8.
- Nedorost ST. Facial erythema as a result of benzophenone allergy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S259-61.
- Bettink JGHD. Hyperergie en allergie van het onmiddellijke type - asthma bronchiale en erythema - door inademing van gesublimeerd benzofenon. *Ned Tijdschr v Geneesk.* 1977;121:1023-5.
- Frith P, Dolovich J, Hargreave FE. Life-threatening asthma, urticaria, and angioedema after ketoprofen. *Lancet* 1978;2:847-8.
- Suzuki T, Kawada A, Hashimoto Y, Isogai R, Aragane Y, Tezuka T. Contact urticaria due to ketoprofen. *Contact Dermatitis* 2003;48:284-5.
- Rietschel RL, Fowler JF. Fisher's contact dermatitis, 5e ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:581.
- Wakelin SH. Contact urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:132-6.
- Skinner SL, Fowler Jr JF. Contact anaphylaxis: a review. *Am J Contact Dermat* 1995;3:133-42.
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
- Sachs B, Fischer-Barth W, Erdmann S, Merk HF, Seebeck J. Anaphylaxis and toxic epidermal necrolysis or Stevens-Johnson syndrome after nonmucosal topical drug application: fact or fiction? *Allergy* 2007;62:877-83.

pag 360

adv. Actavis Neotigason fc

Toxicodermie

S.H. Kardaun

Tot ons genoegen is de zorg die wij verlenen aan patiënten met toxicodermie, ofwel geneesmiddelbijwerkingen op de huid, in 2007 door de Nederlandse Federatie Universitair Medische Centra (NFU) aangewezen als topreferent voor de Afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Het bewustzijn over veilig gebruik van geneesmiddelen en het optreden van bijwerkingen neemt de laatste jaren toe. Aangezien de huid het orgaan is waarin veel bijwerkingen zich manifesteren en vaak ook als eerste dominant zichtbaar worden, heeft de dermatoloog een bijzondere taak in de herkenning van bijwerkingen.

Het aandachtsgebied toxicodermie heeft raakvlakken met beide andere gebieden van topreferente zorg van onze afdeling: blaarziekten en immunologie enerzijds en eczemen/arbeidsdermatologie en allergologie anderzijds. Een nauwe samenwerking met beide andere topreferente gebieden ligt dan ook voor de hand.

Daarnaast wordt samengewerkt met de Afdeling Allergologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen en bestaan nauwe contacten met instellingen op het gebied van 'pharmacovigilance': het Lareb dat voor Nederland geneesmiddelbijwerkingen registreert en onderzoekt en het Uppsala Monitoring Centre van de World Health Organisation dat dit wereldwijd doet.

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

toxicodermie - cutane geneesmiddelbijwerkingen

toxicoderma - severe cutaneous adverse reactions

Via een apart spreekuur 'toxicodermie' en een multidisciplinair spreekuur met de Afdeling Allergologie wordt het hele scala aan cutane geneesmiddelbijwerkingen gezien en behandeld. Het spreekuur toxicodermie behoort ook tot de stages van de assistenten in opleiding.

Speerpunt van onderzoek zijn de 'Severe Cutaneous Adverse Reactions', afgekort SCAR, met als belangrijkste ziekten SJS/TEN, AGEP, en HSS/DRESS. Hiervoor wordt namens Nederland geparticipeerd in RegiSCAR, een aanvankelijk Europees, maar zich nu ook verder uitbreidend netwerk van dermatologen, farmacologen en epidemiologen die zich bezighouden met registratie, validatie en bestudering van SCAR.

LITERATUUR

1. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:144-8.
2. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007;156:609-11.

pag 362

adv. Schering Plough Remicade fc

Subacute cutane lupus erythematoses door hydrochloorthiazide

K.F. van Duinen, S.H. Kardaun

ANAMNESE

Op de polikliniek zagen wij in de zomer een 51-jarige vrouw met sinds drie maanden bestaande jeukende huidafwijkingen op het coeur en de strekzijden van armen en handen. De symmetrische huidafwijkingen begonnen in het gelaat, waarna verdere uitbreiding naar aan zonlicht geëxponeerde delen van de huid optrad. De voorgeschiedenis meldde hypertensie, een negatieve atopieanamnese en sinds dertig jaar klachten van 'zonneallergie'. De medicatie bestond uit metoprolol sinds 6 maanden en sedert 3,5 maanden hydrochloorthiazide.

Dermatologisch onderzoek

Op de aan zonlicht geëxponeerde delen van armen en handruggen zagen wij vrij scherp begrensde, licht geïnfilterde erythemateuze plaques, deels livide van kleur, met enige schilfering (figuur 1A). Tevens zagen wij een papuleus erytheem op het coeur en schilfering op de orellen en aan de laterale zijde van de wenkbrauwen. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan subacute cutane lupus erythematoses (SCLE), psoriasis, eczeem (fotosensitief) of toxicodermie (fototoxisch, fotoallergisch, lichen planus-like, psoriatiform, SCLE-like).

Histologisch onderzoek

Histologie van het coeur en de mediale zijde van de pols toonde geringe hyperkeratose, enige spongiose en verspreid Civatte-lichaampjes. Daarnaast een sterk uitgesproken grensvlakdermatitis met vacuolaire degeneratie. Dermaal was sprake van oedeem in de papillaire dermis, meerdere melanofagen en een matig dicht perivascuair lymfocytair infiltraat, deels overgrijpend op de adnexen (figuur 2).

Laboratoriumonderzoek

Leukocyten, eosinofielen, nier- en leverfunctie, totaal IgE: normaal. Screening IgE-inhalatie-allergenen: negatief. ANA-titer >1: 640 (grof gespikkeld), anti-Ro/SSA-autoantilichamen >1: 640. Anti-histon-antilichamen: negatief, dsDNA negatief (<3 E/ml). Bij follow-up na 5,5 maanden: ANA titer 1: 40, anti-Ro/SSA-autoantilichamen >1: 640.

Lichttesten

Minimale erytheemdosis (MED) vóór en vijf maanden na staken van hydrochloorthiazide: UVA bij 2, 5 en 10 J negatief (normaal), UVB bij 0,8 J positief (normaal). Fotoplakproeven: lichtreeks en hydrochloorthiazide 1% en 10% in petrolatum, zowel onbelicht als belicht met UVA 5 J: negatief.

Diagnose

SCLE, mogelijk 'drug-induced' door hydrochloorthiazide gezien de tijdrelatie met start van nieuwe medicatie.

Behandeling en beloop

Hydrochloorthiazide werd gestaakt, waarop na vier tot zes weken verbetering werd gezien. Behalve neutrale emolliëntia in de vorm van ung. leniens FNA voor beide armen werd op één arm tevens triamcinolon 0,1% zalf



Figuur 1A. Op zonlichtgeëxponeerde delen van arm en handrug vrij scherp begrensde, licht geïnfilterde, erythemateuze tot livide plaques met enige schilfering.

Samenvatting

'Drug-induced' subacute cutane lupus erythematosus (DI-SCLE) is een relatief recent onderkende entiteit, die makkelijk over het hoofd kan worden gezien. Het ontstaat enkele weken tot soms enkele jaren na start van het uitlokkende medicament. DI-SCLE is klinisch niet te onderscheiden van de idiopathische vorm en wordt gekenmerkt door annulaire of psoriatiforme laesies, vooral op aan UV-licht blootgestelde gebieden, waarbij systemische klachten meestal ontbreken. Evenals bij idiopathische systemische lupus erythematosus (SLE) en subacute cutane lupus erythematosus (SCLE) kunnen bij drug-induced systemische lupus erythematosus (DI-SLE) en DI-SCLE regelmatig antinucleaire antilichamen, anti-Ro/SSA-autoantilichamen en soms anti-La/SSB-autoantilichamen worden aangetoond. Antilichamen tegen histon, veel voorkomend bij DI-SLE, worden minder vaak gezien bij DI-SCLE, doch hun aanwezigheid kan daar differentiëren van de idiopathische vorm. Hoewel de klinische verschijnselen van DI-SCLE doorgaans binnen enkele weken na het staken van het veroorzakende middel verdwijnen, kunnen de serologische afwijkingen langer persisteren. De meest beschreven veroorzakers van DI-SCLE zijn antihypertensiva als hydrochloorthiazide en systemische antimycotica.

Summary

Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus (DI-SCLE) is a relatively recent recognized entity, which can easily be overlooked. It arises in weeks up to several years after start of the culprit drug. Clinically, DI-SCLE can not be distinguished from the idiopathic entity and is characterized by annular or psoriatiform lesions, especially on UV exposed areas, while systemic symptoms are usually absent. Like in idiopathic systemic lupus erythematosus (SLE) and subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) in drug-induced systemic lupus erythematosus (DI-SLE) and DI-SCLE, antinuclear antibodies and anti-Ro/SSA autoantibodies can be found frequently and anti-La/SSB autoantibodies occasionally. Antibodies to histon, frequently observed in DI-SLE, are less common in DI-SCLE; their presence however is helpful to differentiate from idiopathic SCLE. Although clinical symptoms of DI-SCLE generally disappear within weeks after discontinuation of the culprit drug, serologic findings can persist longer. Drugs most frequently reported to elicit DI-SCLE are antihypertensives like hydrochlorothiazide and systemic antimycotics.

**subacute cutane lupus erythematosus - SCLE,
'drug-induced' - hydrochloorthiazide**

**subacute cutaneous lupus erythematosus,
SCLE - drug-induced - hydrochlorothiazide**

FNA toegepast. Deze laatste liet geen snellere verbetering zien ten opzichte van de arm die alleen met neutrale emolliëntia was behandeld. Bij het controlebezoek na acht weken zagen we behalve resthyperpigmentatie op armen en handruggen geen afwijkingen meer (figuur 1B).

BESPREKING

Lupus erythematosus (LE) is onder te verdelen in systemische lupus erythematosus (SLE) en cutane lupus erythematosus (CLE). CLE wordt verder onderverdeeld in acute, subacute en chronisch discoïde LE. Zowel SLE als CLE kan ook worden veroorzaakt door geneesmiddelen, daarnaast kan hierdoor preëxistente LE verergeren of manifest worden.

Hoewel formele criteria voor 'drug-induced' SLE (DI-SLE) en 'drug-induced' SCLE (DI-SCLE) nog niet zijn ontwikkeld, wordt tot de diagnostische criteria voor DI-SLE doorgaans gerekend het ontstaan na voldoende en continue expositie aan een bepaald medicijn, aanwezigheid van minstens één symptoom passend bij SLE, het ontbreken van een voorgeschiedenis suggestief voor SLE en verbetering van symptomen binnen enkele weken na staken van het suspecte middel.¹

Karakteristieke symptomen bij DI-SLE zijn koorts, artralgie/artritis, myalgie/myositis en serositis. Ernstige orgaanafwijkingen worden echter meestal niet gezien, huidafwijkingen komen relatief weinig voor en zijn doorgaans specifiek.^{2,3} Het beeld kan meestal worden toegeschreven aan medicatie die ook auto-immuniteit kan induceren. De latentietijd is doorgaans relatief lang (maanden tot jaren na het starten van het medicament); na het staken van het middel verdwijnen de klachten.⁴

DI-SCLE is een relatief recent onderkende entiteit, primair gekarakteriseerd door cutane afwijkingen. Kenmerkend zijn symmetrisch optredende annulaire, psoriatiforme/papulosquameuze laesies op aan zonlichtblootgestelde huid, terwijl systemische klachten meestal ontbreken. DI-SCLE ontstaat meerdere weken tot soms enkele jaren^{2,5} na starten van het uitlokkende medicament.

Bij zowel DI-SCLE als DI-SLE kunnen, net als bij de idiopathische vormen, in het bloed antinucleaire antilichamen (ANA's) worden aangetoond, doorgaans



Figuur 1B. Op arm en handrug resthyperpigmentatie na staken van hydrochloorthiazide.

gespikkeld bij DI-SCLE⁵ en homogeen bij DI-SLE.⁶ Bij DI-SCLE komen evenals bij idiopathische SCLE regelmatig serum anti-Ro/SSA autoantilichamen en soms anti-La/SSB autoantilichamen voor.^{2,7} Anti-histon-antilichamen zijn kenmerkend voor de DI-SLE, afhankelijk van het medicament kunnen ze tot bij meer dan 90% optreden.⁸ Hoewel veel minder frequent bij DI-SCLE (0-25%), kunnen zij helpen bij de differentiatie van idiopathische SCLE.^{5,9} Bij DI-SLE worden, in tegenstelling tot de idiopathische vorm, hypocomplementemie en dsDNA niet vaak gevonden.¹⁰

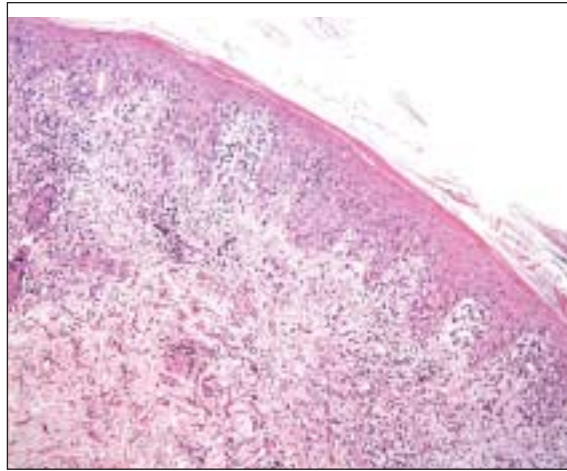
Na het staken van het veroorzakende middel verdwijnen doorgaans de klinische verschijnselen van DI-SCLE binnen enkele weken. Echter, de anti-Ro/SSA-autoantilichamen en ANA's kunnen soms nog tot jaren na staken persisteren.^{5,6,11}

De prevalentie van DI-SCLE zou lager zijn dan die van DI-SLE¹², maar dit berust mogelijk op het feit dat DI-SCLE niet altijd herkend wordt. DI-SLE komt in tegenstelling tot idiopathische SLE even vaak voor bij mannen als vrouwen en treedt op hogere leeftijd op.⁸ Bij DI-SCLE daarentegen zijn, net als bij de idiopathische vorm, vaker vrouwen dan mannen aangedaan.⁷

DI-SCLE kan door zeer uiteenlopende medicatie worden veroorzaakt. De meest beschreven oorzakelijk middelen zijn antihypertensiva als hydrochloorthiazide, calciumkanaalblockers, ACE-remmers en systemische antimycotica; maar ook biologicals als TNF- α -remmers kunnen het beeld veroorzaken.^{5,6,7,13} Opvallend is dat de meeste medicijnen die DI-SCLE kunnen induceren ook fotosensitieve reacties kunnen veroorzaken.¹⁴

Hydrochloorthiazide kan uiteenlopende cutane bijwerkingen veroorzaken, waaronder fotoallergische en fototoxische reacties. Klinische manifestatie van annulair erytheem of papulosquameuze huidafwijkingen zoals bij onze patiënt worden niet als foto-allergische of fototoxische reactie op hydrochloorthiazide beschouwd. Ook verschillen de histopathologische kenmerken van door hydrochloorthiazide geïnduceerde fotosensitiviteit met die van door hydrochloorthiazide-geïnduceerde SCLE.¹⁵

De pathogenese van DI-SCLE is grotendeels onbekend en kan per middel verschillen. Algemeen wordt aangenomen dat sprake is van een overgevoelighedsreactie voor het geneesmiddel waarbij het middel, na een reactie met lichaamseigen cellen, aanzet tot de vorming van antilichamen die zich daarna richten tegen de eigen weefsels. Mogelijk spelen andere factoren echter ook een rol zoals door oxidatie gevormde reactieve metabolieten, deze kunnen auto-immuniteit in de hand werken.¹⁶ Bij hydrochloorthiazide zou ook directe cytotoxiciteit van het medicament voor epidermale keratinocyten of een cellulair cytotoxisch effect van anti-Ro/SSA-autoantilichamen een rol kunnen spelen.² Aangezien de huidafwijkingen vaak in aan zonlichtblootgestelde gebieden voorkomen, speelt UV gemedieerde modificatie van het oorzakelijke middel, metabolieten hiervan en/of de eigen lichaamsmoleculen mogelijk een rol bij het uitlokken van auto-immuniteit.¹⁷ Volgens Zhou et al. kan



Figuur 2. Grensvlakdermatitis met vacuolaire degeneratie, enige spongiose, meerdere melanofagen en diverse Civatte-lichaampjes (HE 10x).

aberratie van DNA-methylatie in T-cellen mogelijk bijdragen aan het ontstaan van idiopathische en 'drug-induced' lupus.¹⁸ Een mogelijk predisponerende genetische risicofactor voor DI-SCLE is HLA-DR3 en/of -DR2, net als bij idiopathische SCLE.^{2,6} De lange latentietijd kan verklaard worden omdat bij de etiopathogenese van DI-SCLE meerdere fasen doorlopen worden, die zich over langere tijd uitstrekken: de inductiefase waarbij verlies van immunotolerantie optreedt, vervolgens expansie van auto-immuniteit en ten slotte de fase waarin schade aan weefsel optreedt onder invloed van immunologische effecten. Bij al deze fasen spelen omgevingsfactoren zoals UV-licht een belangrijke rol. De rol van UV-licht kan versterkt worden door fotoactieve eigenschappen van het geneesmiddel.¹⁴

Bij een symmetrisch fotosensitieve, annulair polycyclische en/of papulosquameuze huidruptie dient naast een uitgebreide (geneesmiddelen) anamnese, aanvullend diagnostisch onderzoek plaats te vinden. Screenend onderzoek bestaat uit bloedbeeld, differentiatie, lever- en nierfunctie, ANA, ENA en in het bijzonder anti-Ro/SSA, anti-La/SSB-autoantilichamen en anti-histon-antilichamen, eventueel complement en dsDNA. Histopathologisch onderzoek kan de diagnose SCLE ondersteunen. Hierbij worden naast verspreid apoptotische keratinocyten op diverse niveaus, een grensvlakdermatitis met vaak uitgebreide vacuolaire degeneratie, dermaal oedeem, mucinedeposities en perivasculaire lymfocytair infiltraten gevonden.^{5,19} Bij direct immunofluorescentieonderzoek van de aangedane huid wordt soms een positieve lupusband test gevonden, meestal bestaande uit granular IgG, eventueel met complementdeposities langs de basaalmembraanzone.⁵

Gezien de fotodistributie van de papulosquameuze huidafwijkingen en het feit dat patiënte vrij recent was gestart met antihypertensiva werd een fotosensitieve reactie, en met name DI-SCLE overwogen. Histologisch onderzoek met de uitgesproken vacuolaire grensvlakdermatitis met apoptotische keratinocyten en het dermaal oedeem paste

goed bij DI-SCLE. Dit gold ook voor de positieve ANA en anti-Ro/SSA-autoantilichamen, terwijl de negatieve bevindingen van de anti-histon-antilichamen deze diagnose niet uitsloten. De diagnose DI-SCLE werd bevestigd door verbetering van het huidbeeld binnen enkele weken na staken van hydrochloorthiazide, gevolgd door een daling van de ANA-titer kort daarop.

De essentie van de behandeling is het staken van het suspecte geneesmiddel, waarna verbetering meestal binnen zes tot twaalf weken optreedt.^{5,14} Aanvullend worden adviezen over zonprotectie gegeven en kunnen zo nodig topische corticosteroiden, prednisolon en/of systemische antimalaria middelen worden toegepast.^{5,9,15}

LITERATUUR

1. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:166-82.
2. Reed B, Huff J, Jones S, Orton P, Lee L, Norris D. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hydrochlorothiazide therapy. *Ann Intern Med* 1985;103:49-51.
3. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoim Rev* 2005;4:253-63.
4. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor α agents. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37:381-7.
5. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, et al. Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2003;139:45-9
6. Bonsmann G, Schiller M, Luger TA, Ständer S. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:925-31.
7. Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, Gospodinov D, Tsankov N. Drug-induced lupus erythematosus. *J Clin Dermatol* 2004;22:157-66.
8. De Langen-Wouterse JJ, Bijl AMH, Van Grootheest AC. Geneesmiddelgeïnduceerde lupus erythematoses disseminatus: meldingen aan Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:367-70.
9. Farhi D, Viguier M, Cosnes A, et al. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 2006;212:59-65.
10. Alloway JA, Salata MP. Quinidine-induced rheumatic syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:315-22.
11. Noël B, Panizzon RG. Lupus-like syndrome associated with statin therapy. *Dermatology* 2004;208:276-7.
12. Vasoo. S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus* 2006;15:757-61.
13. Sheth N, Greenblatt D, Patel S, Acland K. Adalimumab-induced cutaneous lupus. *Clinical Exp Dermatol* 2007;32:593-4.
14. Sontheimer RD, Henderson CL, Grau RH. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Arch Dermatol Res* 2008 sept. *Epub ahead of print*.
15. Callen JP. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently unrecognized. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:315-6.
16. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology* 2005;209:135-47.
17. Lorentz K, Booken N, Goerdts S, Goebeler M. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by terbinafine: case report and review of literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008, *Epub ahead of print*.
18. Zhou Y, Lu Q. DNA methylation in T cells from idiopathic lupus and drug-induced lupus patients. *Autoim Rev* 2008;7:376-83.
19. Noel B. Lupus erythematosus and other auto-immune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:17-24.

pag 367

adv. Imported Skin Diseases fc

Flare-up plakproef co-trimoxazol tijdens orale desensibilisatie

M.M. de Waard¹, J.G.R. de Monchy², S.H. Kardaun¹

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 36-jarige man met sedert een jaar een positieve HIV-serologie bezocht ons toxicodermie-spreekuur in verband met een verdenking op overgevoeligheid voor co-trimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol).

Anamnese en voorgeschiedenis

Op het moment van positieve HIV-diagnose had patiënt een hoge virale load (85.000 RNA kopieën/ml) en een laag aantal CD-4 cellen ($74 \times 10^9/l$), waarvoor gestart werd met co-trimoxazol 960 mg daags voor *Pneumocystis carinii* pneumoniae (PCP) profylaxis. Na 11 dagen ontwikkelde hij een jeukend morbilliform exantheem en hoge koorts ($>39^\circ\text{C}$), waarop co-trimoxazol werd gestaakt en vervangen door maandelijkse pentamidine vernevelingen. Het exantheem en de koorts verdwenen hierop binnen een week. In de weken voorafgaand aan en tijdens het exantheem gebruikte patiënt geen andere medicijnen. Voor zover wij konden achterhalen, had patiënt nooit eerder co-trimoxazol gebruikt, wel had hij twee maanden voor het exantheem wegens geïnfecteerde perianale fissuren zilverulfadiazinecrème geappteerd. Twee maanden na het exantheem werd met goed resultaat en zonder complicaties gestart met 'highly active anti-retroviral therapy' (HAART), bestaande uit Kaletra® (lopinavir/ritonavir), Combivir® (lamivudine/zidovudine) en Arestal® (loperamide-oxide). Omdat pentamidine vernevelingen voor patiënt erg belastend waren, werd hij naar het toxicodermie-spreekuur verwezen met de vraagstelling of co-trimoxazol kon worden herstart.

Epicutane allergietesten

10% co-trimoxazol (pure substantie) en 30% co-trimoxazol (commercieel preparaat) in petrolatum lieten een dubieus-positieve reactie zien. Zilverulfadiazinecrème 10 mg/ml en de Europese standaardreeks waren negatief. Herhaalde testen met co-trimoxazol (10 en 30%) in duplo op een andere locatie een week later waren negatief.

Samenvatting

We beschrijven een flare-up reactie tijdens orale desensibilisatie met trimethoprim-sulfamethoxazol (co-trimoxazol) op plaatsen waar eerder plakproeven met dit middel waren verricht. Dergelijke lokale flare-up reacties zijn eerder beschreven bij contactallergische reacties van nikkel en goud tijdens orale provocatie, maar zover ons bekend niet eerder bij systemische medicatie.

Summary

We report a case of a flare-up reaction on locations of earlier patch tests with trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) during oral desensitization with this drug. Similar local flare-up reactions have been described earlier in contact dermatitis for nickel and gold during oral provocation, but to the best of our knowledge they have not yet been reported for systemic drugs.

flare-up - co-trimoxazol - trimethoprim-sulfamethoxazol - plakproeven, orale desensibilisatie - type IV overgevoelighedsreactie

flare-up - co-trimoxazole - trimethoprim-sulfamethoxazole - patch test - oral desensitization - delayed hypersensitivity

Diagnose

Geneesmiddelenexantheem op basis van een type IV overgevoelighedsreactie voor co-trimoxazol.

Behandeling en beloop

In verband met de wens tot herstarten van co-trimoxazol werd patiënt direct aansluitend in samenwerking met de allergoloog opgenomen voor orale desensibilisatie. Op dag drie (bij een therapeutische dosis van 480 mg) werd een flare-up gezien van alle locaties waar co-trimoxazol geplakt was geweest (figuur 1A/B). Daarnaast kreeg patiënt koorts ($38,3^\circ\text{C}$) en was er een lichte verhoging van CRP (18 mg/ml, normaal max. 5mg/ml) en perifere eosinofielen (6,7%, normaal max. 3%). Lever- en nierfuncties toonden geen bijzonderheden, er was geen malaise.

Histologie van de flare-up van een gebied waar eerder met co-trimoxazol geplakt was, toonde epidermaal een zeer geringe lymfocyt exocytose en sporadisch een enkele necrotische keratinocyt. Daarnaast een privas-

Afdelingen ¹Dermatologie en ²Allergologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:
M.M. de Waard, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen,
Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, E-mail: m.m.de.waard@derm.umcg.nl.

culair lymfocytair ontstekingsinfiltraat met enkele eosinofiele granulocyten dat deels overgrijpt op de adnexen. Tevens focaal erythrocyten extravasatie. Dit beeld kan passen bij toxicodermie.

Onder continueren van co-trimoxazol trokken de flare-up en koorts spontaan geleidelijk weg. Patiënt gebruikt nog dagelijks probleemloos co-trimoxazol 480mg ter profylaxe van PCP bij een CD-4 getal tussen de 100 en 200 x 10⁹/l.

Conclusie

Flare-up ter plaatse van eerdere plakproeven met co-trimoxazol tijdens orale desensibilisatie met dit middel bij type IV overgevoeligheid voor co-trimoxazol.

BESPREKING

Bij patiënten met HIV/AIDS vormen opportunistische infecties nog steeds een groot probleem. Trimethoprim-sulfamethoxazol (co-trimoxazol) is superieur en zeer kosteneffectief voor zowel behandeling als profylaxe van deze opportunistische infecties.^{1,2} Bij een CD-4-telling onder de 200 x 10⁹/l wordt dit middel meestal zeer langdurig als profylaxe gegeven. Overgevoelighedsreacties voor co-trimoxazol komen bij HIV-positieve patiënten veel frequenter voor dan in de algemene populatie en leiden bij circa de helft van hen tot voortijdig staken.^{1,2} De ontwikkeling van een geneesmiddelreactie op co-trimoxazol in een HIV-positieve patiënt is onder meer gerelateerd aan de dosis, maar ook aan het CD-4 getal (verlaagd risico bij laag CD-4-getal).^{2,3}

Sulfonamiden, waaronder co-trimoxazol, kunnen een grote diversiteit aan huidreacties geven, inclusief type I urticariële vroege en type IV vertraagde overgevoelighedsreacties.⁴ Deze laatste presenteren zich meestal met koorts en een morbilliforme of maculopapuleuze uitslag binnen 7-14 dagen na starten van het medicijn. Soms kan dit beeld zich ontwikkelen tot SJS/TEN of een multiorgaansyndroom met koorts, huiduitslag, eosinofilie en betrokkenheid van andere orgaansystemen, met name de lever.^{4,5,6}

Bij een cutane reactie op co-trimoxazol kan de behandeling gecontinueerd worden (eventueel met behulp van antihistaminica en systemische corticosteroiden), kan co-trimoxazol vervangen worden door een ander antibioticum, of kan het worden gestaakt en op een later tijdstip herstart worden door middel van desensibilisatie of zelfs met de volledige dosis.² Voor desensibilisatie zijn meerdere protocollen beschikbaar, hierbij wordt de dosis meestal langzaam over enkele dagen opgehoogd.¹ Koorts, hypotensie, verhoogde CRP en eosinofilie zijn beschreven tijdens provocatie/desensibilisatie en zouden kunnen wijzen op een immunologische reactie.

Epicutane allergie testen (plakproeven) zijn doorgaans een veilige methode om de oorzaak van cutane overgevoelighedsreacties te onderzoeken.^{7,8} Plakproeven met medicijnen kunnen daarbij bij 32-50% van de patiënten positief zijn.⁷

Flare-up is een fenomeen dat in meerdere contexten gebruikt wordt. Bij allergisch contacteczeem wordt regelmatig een flare-up van een genezen positieve plakproef en/of de originele contacteczeemlocatie beschreven na hernieuwd lokaal contact met het allergeen. Bij cutane geneesmiddelreacties wordt de term flare-up meestal gebruikt indien de plakproef ervoor zorgt dat het originele huidbeeld opnieuw optreedt. In deze casus hantieren wij het begrip als flare-up van een plakproeflocatie na hernieuwde systemische toediening van het middel.

Flare-up reacties van eerder aangedane contactallergische locaties dan wel eerdere plakproeven na systemische provocatie zijn beschreven voor nikkel en goud.^{9,10,11} Hierbij bleek een relatie te bestaan tussen de sterkte van de flare-up met zowel de verstreken tijd tussen plakproef en de flare-up, als de sterkte van de oorspronkelijke reactie op de plakproef.^{9,10} Voor zover ons bekend, is een flare-up van eerdere plakproeven met systemisch gebruikte medicatie na orale provocatie/desensibilisatie niet eerder gerapporteerd.

Eerder werd aangetoond dat drie weken na een allergische contactdermatitis (maar niet na een irritatieve contactdermatitis) op plakproeflocaties in de klinisch inmiddels normale huid nog steeds residente CD4⁺CCR10⁺T-memory-cellen persisteren in relatief grote clusters rond



Figuur 1A. Flare-up van zes plakproeflocaties met co-trimoxazol, drie dagen na start orale desensibilisatie.



Figuur 1B. Detail van flare-up van vier van de zes plakproeflocaties.

venulen.¹¹ Dit zou mogelijk de flare-up van eerdere positieve plakproeflocaties bij contactallergische reacties kunnen verklaren. Na orale toediening kan het circulerende antigeen deze persisterende CCR10⁺ T-memory-cellen activeren, resulterend in een flare-up.¹¹ Mogelijk is reactivatie van dit lokale geheugen gerelateerd aan de tijdsduur tussen de eerdere positieve plakproef en de rechallengen.⁹ Het relatief lange interval tussen de originele reactie en de desensibilisatie bij onze patiënt en het veel kortere interval tussen de plakproeven en de desensibilisatie, verklaart mogelijk dat tijdens desensibilisatie alleen de plakproeven inflammatie lieten zien. Opmerkelijk is dat bij onze casus zowel voorheen negatieve als dubie-

uze plakproeven een duidelijke flare-up toonden tijdens desensibilisatie met co-trimoxazol. Bij nikkel zijn evenwel ook na orale provocatie flare-up reacties gemeld in voorheen negatieve nikkel plakproeven, mogelijk berustend op een eerdere subklinische reactie.⁹

Voor zover ons bekend is dit de eerste melding van een flare-up reactie van een eerdere plakproef tijdens orale desensibilisatie met co-trimoxazol. Ook voor andere systemische medicatie is dit fenomeen niet eerder beschreven. Mogelijk berust deze reactie op de reactivatie van lokaal persisterende T-memory-cellen, zoals eerder beschreven bij flare-up reacties van plakproeven na orale provocatie bij allergische contact dermatitis.

LITERATUUR

1. Lin D, Li WK, Rieder MJ. Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole (Review). *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2007, Issue 3.
2. Gompels MM, Simpson N, Snow M, Spickett G, Ong E. Desensitization to co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole) in HIV-infected patients: Is patch testing a useful predictor of reaction? *J Infect* 1999;38:111-5.
3. Carr A, Swanson C, Penny R, Cooper DA. Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and AIDS. *J Infect Dis* 1993;167:180-5.
4. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2001;53:357-79.
5. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-8.
6. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-11.
7. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005;209:209-16.
8. Gebhardt M, Wollina U. Allergy testing in serious cutaneous drug reactions – harmful or beneficial? *Contact Dermatitis* 1997;37:282-5.
9. Hindsén M, Bruze M, Christensen OB. Flare-up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge dose and intensity and time of previous patch test reactions. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:616-23.
10. Möller H, Ohlsson K, Linder C, Björkner B, Bruze M. The flare-up reactions after systemic provocation in contact allergy to nickel and gold. *Contact Dermatitis* 1999;40:200-4.
11. Moed H, Boorsma DM, Tensen CP, et al. Increased CCL27-CCR10 expression in allergic contact dermatitis: implications for local skin memory. *J Pathol* 2004;204:39-46.

Benigne proliferatieve nodi in een 'reuzen'-congenitale naevus naevocellularis

A.H. van Houten¹, M.C.R.F. van Dijk², M.L.A. Schuttelaar¹

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een één week oud jongetje werd gezien op de polikliniek in verband met een grote congenitale naevus met daarin een klinisch benigne zacht aanvoelende nodus met een doorsnede van één centimeter op de rechter heup en diverse satellietlaesies. Hij was à terme geboren na een ongestoord verlopende zwangerschap.

Lichamelijk onderzoek door de kinderarts liet verder geen bijzonderheden zien. Twee maanden na het initiële bezoek werd de poliklinische revisie vervroegd in verband met toename in grootte en veranderd aspect van de nodus op de rechter heup.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van het caudale éénderde deel van de romp uitbreidend naar de bovenbenen werd een donkerbruine macula gezien, pigmentatie wisselend in intensiteit (figuur 1). Op de rechter heup een vast-elastische nodus van 1,8 bij 2,2 cm. Daarnaast was er in de rechter flank gelokaliseerd een tweede zacht aanvoelende nodus, ovaal van vorm, 2 bij 3 cm. Tussen deze beide nodi een aantal vlakke papels van 3-4 mm.

Op het behaarde hoofd werd een donkerbruine macula gezien met doorsnede van ongeveer 4 cm met wisselende pigmentatie-intensiteit en verspreid over de rest van het lichaam ongeveer 12 gepigmenteerde maculae met een grootte variërend van 0,3 tot 4 cm.

Omwille van groei en verandering van het klinisch aspect van de nodus werd diagnostische excisie verricht van de proliferatieve nodus op de rechter heup.

Histologisch onderzoek

Excisiepreparaat van de nodus op de rechterheup: intra-dermaal gelegen congenitale naevus zonder junctionele component met grote confluerende solide velden van niet atypische melanocytair cellen reikend tot in de basis van het preparaat. In de diepere dermis een nodus met

Samenvatting

'Reuzen'-congenitale naevi hebben een groter risico om maligne te ontaarden in vergelijking met verworven naevi. Benigne proliferatieve nodi in 'reuzen'-congenitale naevi kunnen zowel klinisch als histologisch overeenkomsten vertonen met melanomen. De diagnose kan gesteld worden door subtiele histologische verschillen en herkenning.

Summary

Giant congenital naevi have a higher risk of malignant transformation compared to acquired naevi. Benign proliferative nodules in giant congenital naevi can have clinical and histological similarities with malignant melanoma. The diagnosis can be established by subtle histological differences and recognition.

'Reuzen'-congenitale naevus naevocellularis - benigne proliferatieve nodi

giant congenital nevocytic nevus - benign proliferative nodules

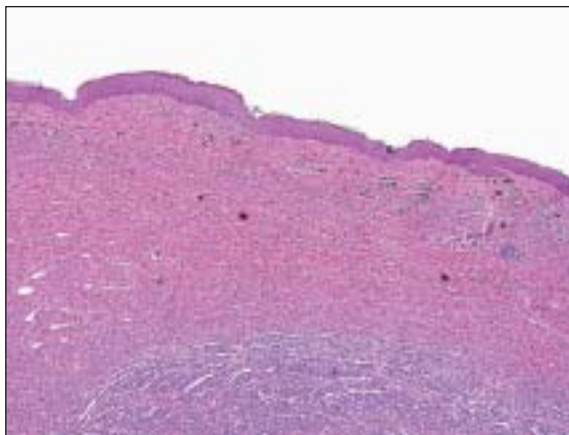
toegenomen kernendichtheid en geringe vergroting van de kernen. De afgrenzing van deze nodus ten opzichte van de omringende naevus is onscherp. In de nodus is er een verhoogde mitotische activiteit (30 mitosen per 2 mm²). Wegens het ontbreken van sterke kernatypie, atypische mitose figuren, necrose, opstijging van atypische melanocyten in de epidermis of destructieve expansieve groei zijn er onvoldoende aanwijzingen voor maligniteit (figuur 2 en 3).



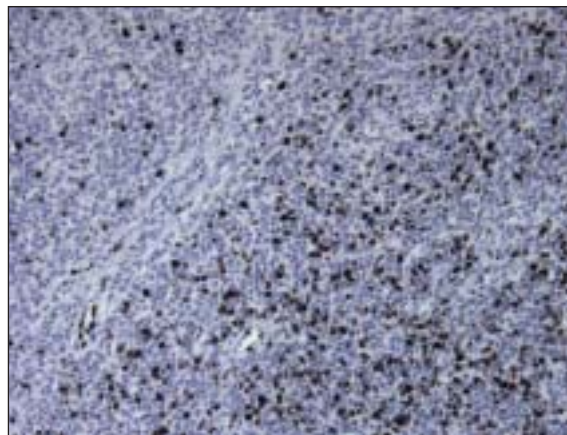
Figuur 1. Nodus rechter heup en nodus rechter flank in grote congenitale naevus naevocellularis.

Afdelingen ¹Dermatologie en ²Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres: A.H. van Houten, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen; email: a.h.van.houten@derm.umcg.nl



Figuur 2. Excisiepreparaat nodus rechter heup (overzicht): intra-dermaal gelegen congenitale naevus, zonder junctionele component met grote confluërende solide velden van niet atypische melanocytaire cellen reikend tot in de basis van het preparaat. In de diepere dermis een nodus met toegenomen kern-dichtheid en geringe vergroting van de kernen. De afgrenzing van deze nodus ten opzichte van de omringende naevus is onscherp.



Figuur 3. Excisiepreparaat nodus rechter heup (detail): Ki67-kleuring (proliferatiemarker). Overgang congenitale naevus naar proliferatieve nodus waarbij aan linker zijde de kleinere naevus component van het niet nodulaire deel van de naevus en aan rechter zijde het nodulaire deel met toename van celdichtheid en kern-grootte. Eveneens toename van mitotische activiteit.

Diagnose

Benigne proliferatieve nodi in 'reuzen'-congenitale naevus naevocellularis met satellietlaesies.

Therapie en beloop

Kort na geboorte werd curretage overwogen, maar de ouders hebben hier van afgezien. Na het stellen van de diagnose benigne proliferatieve nodi werd een expectatief beleid gevolgd. Negen maanden later is de tweede zacht aanvoelende nodus stabiel qua aspect, de overige laesies zijn lichter van kleur geworden. De kleinere vlakke noduli zijn onveranderd en voornamelijk niet in regressie gegaan.

BESPREKING

'Reuzen'-congenitale naevi (giant congenital naevi (GCN)) zijn aangeboren moedervlekken met een grootte ≥ 20 cm.¹ Deze GCN worden gezien bij 1 op de 500.000 levendgeborenen.² Bij grote congenitale naevi worden frequent satellietlaesies gezien. Daarnaast is bekend dat er, vooral bij GCN die gelokaliseerd zijn op het hoofd of paravertebraal, proliferatie van melanocyten in het centrale zenuwstelsel kan plaatsvinden, neurocutane melanosis genaamd. Sommige auteurs beweren dat GCN op geleide van het histologisch beeld onderscheiden kunnen worden van verworven naevi door de aanwezigheid van naevoïde cellen in het onderste tweede deel van de dermis, waarbij deze naevuscellen kunnen worden aangetroffen tot in de subcutis en langs de adnexen.³ Anderen zijn van mening dat naevuscellen later migreren in de dermis.⁴

De kans op maligne ontanding in een GCN is verhoogd ten opzichte van verworven naevi en bedraagt 2,5%.⁵ Deze kans is het hoogst in de prepuberale fase.⁶

Klinisch presenteert maligne ontanding zich als hyper- of hypopigmentatie, een papel, nodulus of nodus en eventueel ulcererend. Histologisch bevindt een melanoom in een GCN zich meestal ter hoogte van de epidermale-dermale junctie, maar kan ook gelokaliseerd zijn in de dermis en subcutis. Het microscopisch beeld wordt gekenmerkt door een hoge mitotische activiteit, atypische melanocyten met ascensie in de epidermis, afplatting of ulceratie van de epidermis en gebrek aan uitrijping van melanocyten in de basis van de laesie.

In GCN kunnen echter benigne laesies ontstaan die zowel klinisch als histologisch moeilijk te onderscheiden zijn van melanoom. Twee klinische en histologische patronen van deze benigne laesies zijn beschreven. Het eerste patroon betreft kleine dermale noduli, die bij de geboorte aanwezig zijn of later ontstaan, meestal in de kinderjaren. Deze kunnen meer of minder gepigmenteerd zijn dan de omringende naevus. Het oppervlak is glad en glanzend, ulceratie in deze noduli wordt meestal niet gezien.⁷⁻⁹ Daarnaast worden grote dermale nodi beschreven, welke donkerbruin tot zwart gekleurd zijn, snel groeien en soms ulcereren. Meestal worden deze na verloop van tijd zachter en kleiner.^{7,9} Binnen deze klinische varianten zijn histologisch 'proliferatieve noduli' en 'hamartomateuze laesies' te onderscheiden.⁷ Een proliferatieve nodus wordt gekenmerkt door een focus van toegenomen celdichtheid en kern-grootte met hierbij een verhoogde mitotische activiteit. Hamartomateuze laesies kenmerken zich door een toename van niet-melanocytaire cellen die normaal in de dermis aanwezig zijn, zoals spiercellen afkomstig van de m. erector pili, zenuwcellen of talgklieren.¹⁰ Het klinisch beloop van benigne proliferatieve nodi is dat ze vaak na verloop van tijd zachter worden, stoppen met groeien, kleiner worden of geheel in regressie gaan. Het histologisch beeld wordt dan ook rustiger.^{7,9} Maligne ontanding in een later stadium is zeer zeldzaam.¹¹

In deze casus waren de belangrijkste histologische kenmerken die pleiten voor BPN de onscherpe begrenzing van de normale congenitale naevus component en de nodus, het ontbreken van sterke kernatypie, atypische mitose figuren, opstijging van atypische melanocyten in de epidermis en afwezigheid van necrose. Het hoge aantal mitose figuren wordt meerdere malen beschreven in de literatuur en verklaart ook de klinische groei van de laesie.¹⁰

LITERATUUR

1. Kopf AW, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. *Am Acad Dermatol* 1979;1:123-30.
2. Castilla EE, da Graça Dutra M, Orioli-Parreiras IM. Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol* 1981;104:307-315.
3. Mark GJ, Mihm MC, Liteplo MG, Reed RJ, Clark WH. Congenital melanocytic nevi of the small and garment type. Clinical, histologic and ultrastructural studies. *Hum Pathol* 1973;4:395-418.
4. Miller CJ, Becker DW. Removing pigmentation by dermabrasion naevi in infancy. *Br J Plast Surg* 1979;32:124-6.
5. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: A systematic review. *Br J Dermatol* 2006;155:1-8.
6. Kaplan EN. The risk of malignancy in large congenital nevi. *Plast Reconstr Surg* 1974;53:421-8.
7. Leech SN, Bell H, Leonard N, Jones SL, Geurin D, McKee PH, Lawrence CM. Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules: a clinicopathologic study and literature review of neonatal melanoma. *Arch Dermatol* 2004;140:183-8.
8. Cerroni L, Kerl H. Simulators of malignant melanoma of the skin. *Eur J Dermatol* 1998;8:388-96.
9. Borbujo J, Jara M, Cortes L, Sanchez de Leon L. A newborn with nodular ulcerated lesion on a giant congenital nevus. *Pediatr Dermatol* 2000;17:299-301.
10. Mooi WJ, Krausz T. Pathology of melanocytic disorders. Oxford University Press Inc., 2007.
11. Bouffard D, Barnhill RL, Mihm MC, Sober AJ. Very late metastasis (27 years) of cutaneous malignant melanoma arising in a halo giant congenital nevus. *Dermatology* 1994;189:162-6.

Solitair myofibroom op de neus

C.C.W. Theunissen¹, A.J.H. Suurmeijer², F.W.J. Leeman¹

ANAMNESE

Een 15-jarig meisje presenteerde zich met een sinds zes maanden bestaande zwelling op de linker neusvleugel. Haar moeder had een puistje uitgedrukt waarna de afwijking groter werd. Een ander causaal verband, zoals een insectensteek, kon niet worden aangegeven. Omdat de afwijking begon te groeien werd na twee maanden onder verdenking van een granuloma pyogenicum een shave-excisie verricht. Histologisch onderzoek liet toen geen duidelijke diagnose zien. De afwijking recidiveerde binnen enkele weken. Behalve astma waarvoor chronisch gebruik van amoxicilline en salbutamol was patiënte verder gezond.

Dermatologisch onderzoek

Op de linker neusvleugel werd een 13 mm grote solitaire rode nodus gezien, met centraal necrose omgeven door teleangiëctasieën. De nodus was zichtbaar tot in het vestibulum nasi.

Histologisch onderzoek

Huidbiopt linker neusvleugel: epidermaal hyper- en parakeratose en deels ulceratie. Dermaal diffuus groeiende laesie opgebouwd uit een proliferatie van spoelvormige cellen met een slecht afgrensbaar licht basofiel cytoplasma. Tussen de proliferatie van spoelvormige cellen talrijke vaten positief voor CD31 en CD34. Aan het oppervlak gedilateerde vaten met een hertengewei aspect, meer naar de diepte toe spleetvormig. De spoelvormige cellen zijn positief voor vimentine, en zwak positief voor gladde spier-actine. Dit beeld past bij een myofibroom (mede bevestigd door professor C.D.M. Fletcher, Brigham and Woman's Hospital in Boston, VS).

Laboratoriumonderzoek

Borreliaserologie: negatief.

Beeldvormend onderzoek

MRI van het aangezicht: in de linker neusvleugel een goed afgrensbare tumor met uitbreiding tot in het sub-

Samenvatting

Een 15-jarige meisje werd gezien met een solitair cutaan myofibroom van haar linker neusvleugel. Een mutilerende excisie werd vermeden. Er trad spontane regressie op bij een afwachtend beleid. Deze casus laat zien dat een agressieve aanpak van een solitair myofibroom niet altijd nodig is.

Summary

A 15-year-old girl presented with a solitary cutaneous myofibroma on the left nose wing. A mutilating excision was avoided. Spontaneous regression occurred. This case shows that aggressive therapy for solitary myofibroma is not always necessary

**myofibroom - solitair -
weke delen tumor - spoelcellen**

**myofibroma - solitary -
soft tissue tumour - spindle cells**

cutane vet van de linker wang. Er werd een uitgebreid disseminatieonderzoek ingezet met intrasinonasaal endoscopie, 'total body'-scan, CT-thorax -en abdomen en MRI. Hierbij werden geen aanwijzingen gevonden voor extracutane lokalisaties en/of viscerale betrokkenheid.

Diagnose

De klinische differentiële diagnose bestond uit granuloma pyogenicum, dermale naevus, B-cel pseudolymfoom, hemangiopericytoom, myofibroom, sinonasaal leiomyoom, of een cutane metastase. De uiteindelijke diagnose solitair myofibroom werd gesteld op het histologisch beeld met uitsluiting van extracutane lokalisaties.

Therapie en beloop

Vanwege de locatie van de tumor werd van excisie afgezien. Getracht werd de regressie te bespoedigen door wekelijkse intralesionale injecties met triamcilonacetone-suspensie 10 mg/ml (Kenacort-A 10[®]). Na drie weken werd dit gestaakt omdat regressie zichtbaar was. In de daarop volgende twee jaar werd de tumor langzaam kleiner, zowel het zichtbare als het subcutane deel hetgeen met herhaalde MRI werd aangetoond. Na drie jaar follow-up was de gehele tumor verdwenen en een klein ingetrokken restlitteken zichtbaar (figuur 1).

Afdelingen ¹Dermatologie en ²Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:
F.W.J. Leeman, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen,
Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, E-mail: f.w.j.leeman@derm.umcg.nl



Figuur 1. Solitair myofibroom op de linker neusvleugel, met langzame regressie na een jaar en drie jaar follow-up.

BESPREKING

Solitair myofibroom uit zich in de huid als een vaste roodblauw doorschinerende cutane of subcutane nodus. Deze afwijking is meestal gelokaliseerd op het hoofd, de nek en de romp. Soms wordt een trauma voorafgaand aan het ontstaan van de huidafwijking beschreven, ulceratie komt zelden voor.^{1,2,3,4}

Solitair myofibroom van de huid is zeldzaam, het is echter wel de meest voorkomende fibreuze tumor van de kinderteeltijd.^{3,4,5} Prevalentiecijfers zijn niet beschikbaar maar sinds 1980 zijn regelmatig case reports verschenen, waarin de nomenclatuur wisselend gebruikt wordt.¹⁻⁹ Niet alle auteurs gebruiken de indeling volgens de WHO classificatie van weke delen tumoren die een onderscheid maakt tussen myofibroom als zijnde een solitaire tumor en myofibromatosis geduid als de aandoening op meerdere locaties aanwezig is.³

Myofibromen vertegenwoordigen een histologisch spectrum met perivasculaire spoelvormige laesies. Karakteristiek is de bifasische groei van rijpe, spoelvormige myofibroblastische cellen en onrijpe mesenchymale cellen geassocieerd met talrijke hemangiopericytotoom-achtige vaten. Histologisch is het solitaire myofibroom niet te onderscheiden van myofibromatosis dat op dezelfde anatomische locaties tot uiting komt.^{1,2,6,7}

Volgens Koujok kan de aandoening myofibromatose, die in 88% van de gevallen voor het tweede levensjaar optreedt, ook tot uiting komen op de tiener- en volwassen leeftijd waarbij dan in 50% solitaire laesies worden

gezien.³ Bij solitaire laesies wordt in minder dan 4% viscerale uitbreiding gezien hetgeen samengaat met hoge mortaliteit.^{1,2,3,5,6} Op grond van deze gegevens is disseminatieonderzoek aangewezen. Myofibromen kunnen spontaan in regressie gaan indien viscerale uitbreiding ontbreekt.

Bij solitaire myofibromen wordt meestal een primaire excisie aangeraden.^{4,5,9} Chirurgische excisie van solitaire laesies heeft een recidiefpercentage van 10-31% binnen 15 jaar. Een afwachtend beleid met nauwkeurige follow-up wordt in enkele case reports geadviseerd als viscerale betrokkenheid ontbreekt.^{4,8} Radiotherapie wordt niet aanbevolen. Chemotherapie wordt gereserveerd voor die gevallen waarbij sprake is van viscerale uitbreiding.^{5,7,9}

Deze casus laat zien dat agressieve aanpak van een solitair myofibroom niet altijd nodig is. Bij deze tiener werd afgezien van een mutilerende chirurgische ingreep en werd volledige regressie gezien bij een afwachtend beleid.

LITERATUUR

- Beham A, Badve S, Suster S, Fletcher CDM. Solitary myofibroma in adults: clinicopathological analysis of a series. *Histopathology* 1993; 22: 335-41.
- Holst VA, Junkins-Hopkins JM, Elenitsas R. Cutaneous smooth muscle neoplasm: clinical features, histologic findings, and treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 477-90.
- Koujok K, Ruiz R, Hernandez RJ. Myofibromatosis: imaging characteristics. *Pediatr Radiol* 2005; 35:374-80.
- Franzese CB, Carron J. Infantiele myofibromatosis: unusual diagnosis in an older child. *Int J Pediatr Otol* 2005; 69: 865-8.
- Schurr P and Moulds W. Infantile Myofibroma. A case report and review of the literature. *Adv Neonatal Care* 2008; 8:13-20.
- Briselli MF, Soule EH, Gilchrist GS. Congenital fibromatosis. Report of 18 cases of solitary and 4 cases of multiple tumours. *Mayo Clin Proc* 1990; 55: 554-62.
- Chung EB, Enzinger FM. Infantiele myofibromatosis. *Cancer* 1981; 48(8): 1807-18.
- Leon-Villapalos J, Wolfe K, Calonje E, Kangesu L. Involuting solitary cutaneous infantiele myofibroma and thrombocytopenia: a previously unreported clinical association. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60: 1260-2.
- Tostevin PMJ, Wyatt M, Hosni A. Six cases of fibromatosis of head and neck in children. *Int J Pediatr Otol* 2000; 53: 235-44.

Lymfomatoïd CD30+ atopisch eczeem

J.J.A. Buijsrogge¹, Ph.M. Kluijn², P .C. van Voorst Vader¹

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 39-jarige vrouw had sinds 2001 jeukende huidafwijkingen met vesiculeuze fasen op de scheenbenen, eerst rechts, later ook links, in 2002 behandeld als chronisch eczeem bij bewezen atopie, met verbetering van de huidafwijkingen na kortdurende applicatie van clobetasolpropionaatzalf met hydrocolloïdocclusie. Zonlicht had ook een gunstig effect. Na saunabezoek was er een algemeen droge huid en jeuk, wat verdween met vette zalf en/of badolie. Eind 2006 trad een exacerbatie op, onvoldoende reagerend op clobetasolpropionaatzalf onder occlusie. Bij histologisch onderzoek was er verdenking op een CD30+ lymfoproliferatief proces, bijv. lymfomatoïde papulose, waarop verwijzing volgde voor verdere analyse naar de polikliniek cutane lymfomen van de afd. dermatologie in het UMCG.

Algemene anamnese: in 2001 gestart met wisselend intensief sporten; anamnese op DVT: negatief. Voorgeschiedenis: hooikoorts, cholecystectomie (2003), familiale hypertriglyceridemie. Medicatie: gemfibrozil (start eind 2003).

Dermatologisch onderzoek

Op onderbenen, rechts meer dan links, met name pre-tibiaal, overgrijpend op de laterale en mediale zijde en de kuit, multipale rode papels confluërend tot vlakke plaques met minimale infiltratie. Gering pitting oedeem beiderzijds. Geen varicositas.

Histologisch onderzoek

Huidbiopt laesie rechteronderbeen tijdens therapie met clobetasolpropionaatzalf: epidermaal geen spongiose, minimale exocytose, dermaal perivascuair infiltraat bestaande uit kleine tot middelgrote lymfocyten met cerebriforme kernen (Cerebriform Mononuclear Cells (CMC's)) en enkele eosinofiele granulocyten alsmede neutrofiële granulocyten; Congoroodkleuring: negatief.

Huidbiopt twee laesies rechteronderbeen, twee weken na staken clobetasolpropionaatzalf: identiek beeld, in deze bipten tevens dermaal enige bijmenging met his-

Samenvatting

Bij een 39-jarige vrouw met jeukende rode papels en vlakke plaques op de onderbenen sedert 2001 bij bewezen atopie, behandeld als atopisch eczeem, en tevens discreet oedeem van beide onderbenen e.c.i., liet herhaald histologisch onderzoek in 2007 kleine CD4+ en middelgrote CD30+ (deels CD4+, deels CD8+) cerebriforme mononucleaire cellen (CMC's) zien, zonder epidermotropie. Differentiaaldiagnostisch kan er bij dermatosen met CD30+ T-celblasten gedacht worden aan: 1) lymfomatoïde papulose; 2) cutaan grootcellig anaplastisch CD30+ T-cellymfoom; 3) cutaan T-cel lymfoom type mycosis fungoides (tumor/plaque-fase); 4) cutaan T-cel pseudolyfomoom (reactief/lymfomatoïd). Met compressietherapie verdwenen de huidafwijkingen. Diagnose: cutaan T-cel pseudolyfomoom, d.w.z. lymfomatoïd CD30+ atopisch eczeem, bij oedeem crurum e.c.i.. Volgens de literatuur is er bij atopisch eczeem een relatie tussen het aantal dermale CD30+ T-lymfocyten, de CD30 serumspiegel en de ernst van het eczeem.

Summary

In a 39-year-old woman with itchy red papules and plaques on the lower legs since 2001, treated as atopic dermatitis, and slight edema of both lower legs of unknown etiology, repeated histopathologic investigation in 2007 showed a dermal infiltrate with small CD4+ and medium-sized CD30+ (partly CD4+, partly CD8+) cerebriform mononuclear cells (CMC's), without epidermotropism. The differential diagnosis of dermatoses with CD30+ blastic T-cells includes: 1) lymphomatoid papulosis; 2) cutaneous anaplastic large cell CD30+ T-cell lymphoma; 3) cutaneous T-cell lymphoma type mycosis fungoides (plaque/tumor stage); 4) cutaneous T-cell pseudolymphoma (reactive/lymphomatoid). The skin lesions disappeared with bandaging. Diagnosis: cutaneous T-cell pseudolymphoma, i.e. lymphomatoid atopic dermatitis, with edema of both lower legs. According to the literature there is an association in atopic dermatitis between the number of dermal CD30+ T-cells, the CD30 serum level and disease severity.

T-cel pseudolyfomoom - lymfomatoïde dermatitis - atopisch eczeem - CD30+ infiltraat

T-cell pseudolymphoma - lymphomatoid dermatitis - atopic dermatitis - CD30+ infiltrate

¹ Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

² Afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

tiocyttaire cellen en dermaal oedeem, geen epidermotropie; Alcian blue en Congorood-kleuring: negatief.

Huidbiopt laesie onderbeen links en rechts, vier weken na staken gemfibrozil en acht weken na staken clobeta-

solpropionaatzalf: identiek beeld als vorige biopten, in deze twee biopten echter uitgebreide histiocyttaire bijmenging, geen epidermotropie.

Immunofenotypering

Laesionale huidbiopten (n=3): CMC's CD2+, CD3+, CD4+ en CD5+; blasten CD3+, CD5+ en CD30+, deel blasten CD4+ en deel CD8+; weinig CD8+ cellen; CD20+ cellen vrijwel afwezig.

Immunofluorescentieonderzoek

Directe en indirecte IF: negatief.

Laboratoriumonderzoek

Hemogram, lever- en nierfuncties, TSH, albumine, urine: normaal. Screening IgE inhalatieallergenen: positief.

Beeldvormend onderzoek

Duplexonderzoek veneus systeem: VSM en VSP beiderzijds suffiëent, rechts insuffiëente zijtak VSM 5-10 cm onder de knie, links eveneens insuffiëente zijtak bij knieholte mediaal; diepe systeem: suffiëent. Arteriële vaatonderzoek: verhoogde enkel/arm-index passend bij mediasclerose. Geen aanwijzingen voor obstructieve arteriële vaatafwijkingen. Patiënte zag af van een aanvullende lymfescan.



Figuur 1. Multipiele erythemateuze papels confluëend tot vlakke plaques op onderbenen (panel A, B); detail (panel C).

Diagnose

Reactieve (lymfomatoïde) dermatitis op de onderbenen t.g.v. een dermaal atypisch T-cel infiltraat met cerebri-forme mononucleaire cellen (CMC's) met ook CD30+ T-cel blasten (deels CD4+, deels CD8+) en wisselende histiocyttaire bijmenging, in het kader van een atopisch eczeem (lymfomatoïd eczeem), met een oedeem factor.

Therapie en beloop

De lokale therapie met clobetasolpropionaatzalf werd gestaakt tot na de diagnostische fase. Voor de jeuk werden zonodig lokaal vette basispreparaten en/of badolie geadviseerd. Het staken van gemfibrozil gedurende een maand had geen effect op de klachten en het histologisch beeld. Na afname van de laatste biopten, waarna compressietherapie werd toegepast, was er een volledige klinische remissie van de dermatitis. Er was enig oedeem beiderzijds klinisch en histologisch, waarvoor het flebologisch onderzoek geen duidelijke verklaring gaf (lymf-oedeem?). Lokale steroïden werden niet meer gebruikt. Bij follow-up hield de remissie van de dermatitis aan. In de loop van 2008 meldde patiënte, dat de benen, die aanvankelijk in 2007 met elastische kousen nog wisselend oedemateus waren (per dag wisselend), slank bleven (bij controle mei 2008 geobjectiveerd), ondanks het staken van de elastische kousen, met starten van manuele lymfedrainage sedert februari 2008, hetgeen lymfoedeem als oorzaak van het oedeem suggereerde.

BESPREKING

Bij patiënte was er sedert 2002 sprake van een jeukende erythematopapuleuze dermatose op de onderbenen bij bewezen atopie, waarbij herhaald histologisch onderzoek in 2007 een dermaal T-cel infiltraat zonder epidermotropie liet zien bestaand uit CMC's, deels klein, deels middelgroot (blastair) en CD30-positief. Differentiaaldiagnostisch kan men bij dermatosen met CD30+ T-cel blasten denken aan: 1) lymfomatoïde papulose (een cutaan T-cel lymfoom volgens de EORTC/WHO-classificatie van cutane lymfomen); 2) cutaan grootcellig anaplastisch CD30+ T-cel lymfoom; 3) cutaan T-cel lymfoom type mycosis fungoides (tumor/plaque fase, ook van folliculo-/adnexo-trope MF); 4) cutaan T-cel pseudolymfoom. Alleen lymfomatoïde papulose en het cutaan grootcellig anaplastisch CD30+ T-cellymfoom behoren tot de groep 'primary cutaneous CD30+ lymfoproliferatieve disorders'.¹

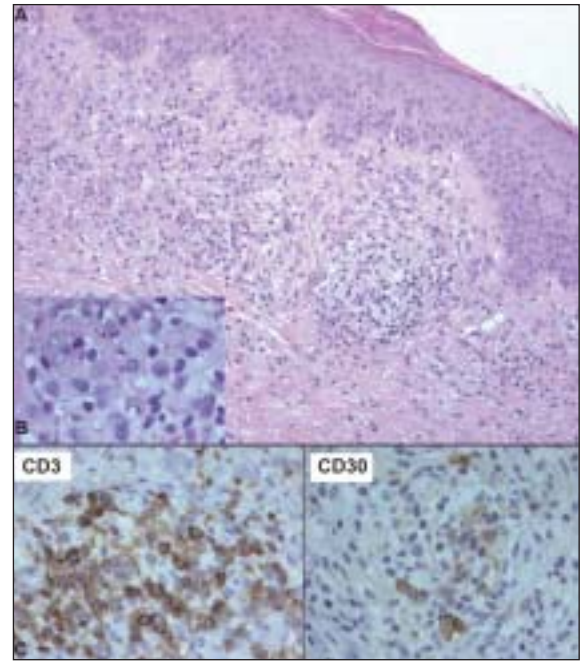
Cutane T-cel pseudolymfomen kunnen onderverdeeld verdeeld worden in: 1) 'drug-induced' T-cel pseudolymfoom (frequente oorzaak); 2) lymfomatoïde allergische contact-dermatitis; 3) cutane virusinfectie (molluscum contagiosum, varicella-zoster-virus, Orf) geassocieerd T-cel pseudolymfoom; 4) idiopathisch T-cel pseudolymfoom (synoniem: reactieve/lymfomatoïde dermatitis).²⁻⁷ Reactieve CD30+ blastaire T-lymfocyten kunnen, voor zover bekend, ook voorkomen bij

insectensteekreacties, prurigo nodularis en bij atopisch eczeem.^{8,9} Gezien het hierna besproken, zou men aan de onderverdeling kunnen toevoegen: lymfomatoïd-atopisch (constitutioneel) eczeem.

Cutane B-cel pseudolymfomen zijn vaak geassocieerd met Borreliose, soms met vaccinatie of tatoeage, maar zijn vaak idiopathisch.^{6,10} Het kan moeilijk zijn onderscheid te maken tussen B-cel en T-cel pseudolymfoom (gemengd infiltraat), reden waarom men dat onderscheid soms laat vervallen.

Bij de differentiatie tussen een reactief/lymfomatoïd beeld (pseudolymfoom) en een maligne lymfoom kan men gebruik maken van histopathologie,⁶ immunofenotypering (markerverlies) en klonaliteitsanalyse (monoklonaal versus polyklonaal) van B- of T-lymfocyten. Uiteraard moeten tevens de klinische en anamnestic gegevens bij de oordeelsvorming betrokken worden. Het kan echter moeilijk zijn tot een zekere diagnose te komen. Follow-up (na staken van eventueel relevante medicatie) kan helpen.

Bij deze patiënte lijkt een 'drug-induced' T-cel pseudolymfoom erg onwaarschijnlijk (in de literatuur slechts één zeer dubieuze casus gerelateerd aan gemfibrozil, geen verbetering na een maand staken).¹¹ Het klinisch beeld paste niet bij lymfomatoïde papulose of een cutaan grootcellig anaplastisch CD30+ T-cel lymfoom. Het ontbreken van epidermotropie pleitte tegen een cutaan T-cel lymfoom type mycosis fungoides. Het PA-panel van de Landelijke Werkgroep Cutane Lymfomen steunde de werkhypothese van het UMCG (reactieve dermatitis/lymfomatoïde reactie, waarschijnlijk in het kader van atopisch eczeem). Argumenten voor een reactief proces waren o.a., dat de CD30+ blasten deels CD4+ en deels CD8+ waren, terwijl er in de latere biopten aanzienlijke bijmenging met histiocyttaire cellen werd gevonden. CMC's zijn niet bewijzend voor een maligne lymfoproliferatief proces, evenmin als CD30+ blasten. CMC's kunnen ook bij benigne/reactieve processen voorkomen, o.a. lichen ruber en reumatoïde artritis. De leukocytenactivatiemarker CD30 is met name geassocieerd met verschillende maligniteiten en clonale inflammatoire aandoeningen zoals lymfomatoïde papulose.¹² De expressie van CD30 op normale cellen is beperkt tot geactiveerde B- en T-cellen. CD30 komt o.a. tot expressie op geactiveerde lymfocyten bij verscheidene auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis, multipole sclerose en sclerodermie.¹³⁻¹⁵ Een verhoogde serumspiegel van CD30 is meerdere keren in de literatuur beschreven bij patiënten met atopisch eczeem, waarbij de hoogte van de serumspiegel gerelateerd is aan de ernst van het eczeem.^{8,9} Maar ook in het dermale infiltraat van atopische dermatitis-patiënten kunnen CD30+ T-lymfocyten (CD4+ of CD8+) aangehouden worden, qua aantal ook gerelateerd aan de ernst van het eczeem.⁹ Bij patiënten met psoriasis of allergische contact dermatitis werd geen verhoging van de CD30-serumspiegel gevonden.⁹ Clonale T-celpopulaties kunnen ook gezien worden bij benigne reactieve processen, waaronder pityriasis lichenoides, en is zelfs beschreven bij patiënten met atopische dermatitis.^{16,17}



Figuur 2. Deraal perivasculair infiltraat (panel A), voornamelijk bestaande uit cerebriforme mononucleaire cellen (CMC's) en blasten (panel B), in latere biopten aanzienlijke bijmenging met histiocyttaire cellen; positieve aankleuring voor CD3 en CD30 (panel C).

Therapie gericht op de etiologie van het pseudolymfoom heeft de voorkeur, maar bij een idiopathische tumorus/nodulair proces kan een lokaal of intralesionaal steroïd of excisie, eventueel radiotherapie, worden overwogen, met name indien het een solitaire laesie betreft.¹⁸ Bij niet-geïnfiltreerde T-cel pseudolymfomen is fotherapie een optie. Bij een persistent B-cel pseudolymfoom, waarbij op lange termijn vanuit het pseudolymfoom een maligne cutaan B-cel lymfoom kan ontstaan, is mede wegens cosmetische redenen radiotherapie een belangrijke optie. Bij onze patiënte verdween de lymfomatoïde dermatitis met compressietherapie.

LITERATUUR

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3769-85.
2. Kardaun SH, Scheffer E, Vermeer BJ. Drug-induced pseudolymphomatous skin reactions. *Br J Derm* 1988;118:545-52.
3. Ezzedine K, Rafii N, Heenen M. Lymphomatoid contact dermatitis to an exotic wood: a very harmful toilet seat. *Contact Dermatitis* 2007;57:128-30.
4. Moreno-Ramirez D, Garcia-Escudero A, Rios-Martin JJ, Herrera-Saval A, Camacho F. Cutaneous pseudolymphoma in association with molluscum contagiosum in an elderly patient. *J Cutan Pathol* 2003;30:473-5.
5. Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. Cutaneous pseudolymphomas. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:877-95.
6. Rijlaarsdam JU, Scheffer E, Meijer CJLM, Willemze R. Cutaneous pseudo-T-cell lymphomas: a clinicopathologic study of 20 patients. *Cancer* 1992;69:717-24.
7. Aram G, Rohwedder A, Nazeer T, Shoss R, Fisher A, Carlson JA. Varicella-zoster-virus folliculitis promoted clonal cutaneous lymphoid hyperplasia. *Am J Dermatopathol* 2005;27:411-7.
8. Cavagni G, Cafferelli C, Facchetti F, et al. Cutaneous CD30+ cells in children with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121:224-8.

9. Oflazoglu E, Simpson EL, Takiguchi R, Grewal IS, Hanifin JM, Gerber HP. CD30 expression on CD1a+ and CD8+ cells in atopic dermatitis and correlation with disease severity. *Eur J Dermatol* 2008;18:41-9.
10. Kazandjieva J, Tsankov N. Tattoos: dermatological complications. *Clin Dermatol* 2007;25:375-82.
11. Magro CM, Crowson AN. Drugs with antihistaminic properties as a cause of atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:419-28.
12. Chiarle R, Podda A, Prolla G, Gong J, Thorbecke GJ, Inghirami G. CD30 in normal and neoplastic cells. *Clin Immunol* 1999;90:157-64.
13. Gerli R, Pitzalis C, Bistoni O, et al. CD30+ T cells in rheumatoid synovitis: mechanisms of recruitment and functional role. *J Immunol* 2000;164:4399-407.
14. McMillan SA, McDonnell GV, Douglas JP, Hawkins SA. Evaluation of the clinical utility of cerebrospinal fluid (CSF) indices of inflammatory markers in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2000;101:239-43.
15. Ihn H, Yazawa N, Kubo N, et al. Circulating levels of soluble CD30 are increased in patients with local scleroderma and correlated with serological and clinical features of the disease. *J Rheumatol* 2000;27:698-702.
16. Bakels V, van Oostveen W, Gordijn RLJ, Walboomers JM, Meijer CJ, Willemze R. Diagnostic value of T-cell receptor beta gene rearrangement analysis on peripheral blood lymphocytes of patients with erythroderma. *J Invest Dermatol* 1991;97:782-6.
17. Kalfoti K, Pedersen CB, Hansen BH, Lemonidis AS, Frydenberg J, Thesdrup-Pedersen K. In vitro genetically aberrant T-cell clones with continuous growth are associated with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1994;287:42-7.
18. Dionyssopoulos A, Mandekou-Lefaki I, Delli FS, et al. T- and B-cutaneous pseudolymphomas treated by surgical excision and immediate reconstruction. *Dermatol Surg* 2006;32:1526-29.

Een zeldzame presentatie van alfa-1-antitrypsine deficiëntie: panniculitis en gegeneraliseerd oedeem

A. Fongers, B. Horváth

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 34-jarige vrouw presenteerde zich op de polikliniek dermatologie met sinds begin maart 2008 bestaande, spontaan ulcererende, pijnlijke, nodulaire afwijkingen over het gehele lichaam. Patiënte is bekend met een homozygote ZZ alfa 1-antitrypsine-deficiëntie en een daaraan gerelateerde chronische hepatitis met fibrosevorming. Voorafgaand heeft patiënte geen malaise of koorts bemerkt. De afwijkingen waren progressief onder de behandeling van prednisolon 40 mg per dag en ciprofloxacine 500 mg tweemaal per dag.

Dermatologisch onderzoek

Verspreid over de romp en de extremiteiten een tiental geïndureerde subcutane nodi en plaques, met overlappend paars-livide huid (Figuur 1). Enkele nodi en plaques ulcereren centraal met olicachtige uitvloed. Lymfeklieren: niet palpabel.

Laboratoriumonderzoek

C-reactive eiwit: 255 mg/l (<5), bezinking: 28 mm (<20), leukocyten $10,3 \times 10^9/l$ (4,0-10,0), neutrofielen $9,44 \times 10^9/l$ (2,0-7,5), 91,4% (45,0-70,0), totaal eiwit 47 g/l (60-80), albumine 21 g/l (35-50), anti-nucleaire antistoffen (ANA): 40 grofgespikkeld (<20), extraheerbare nucleaire antigenen (ENA): negatief, anti-neutrofiel cytoplasma-antistoffen (ANCA): negatief, complement C3: normaal, complement C4: normaal, cryoglobulines: negatief, immunofixatie: negatief, alfa-1-antitrypsine 0.4 g/l (0.9-2.0), 24-uurs urine op eiwit: negatief.

Histologisch onderzoek

Biopt bovenarm: dermaal oedeem met een necrotiserende en lymfocyttaire vasculitis met vaatproliferatie en een subcutane actieve septale panniculitis.

Biopt onderarm: dermale en subcutane interstitiële dermatitis met sterk oedeem en wijde uiteenliggende, deels gedestrueerde collageenbundels. Tevens een septale en lobulaire neutrofiële granulocyttaire panniculitis.

Samenvatting

Wij presenteren een zeldzame casus betreffende een patiënte met een homozygote ZZ alfa-1-antitrypsine (AAT) deficiëntie geassocieerde panniculitis en capillary leakage-syndroom. Een 34-jarige vrouw presenteerde zich met spontaan ulcererende subcutane nodi en plaques, verspreid over de romp en de extremiteiten. Enkele weken later ontwikkelde patiënte gegeneraliseerd pitting oedeem, met spontane erosies en blaes. Histologisch onderzoek van de huid bevestigde een AAT-deficiëntie geassocieerde panniculitis. AAT-deficiëntie is een zeldzaam genetisch defect dat leidt tot een verhoogde activiteit van proteolytische enzymen, waardoor weefselschade ontstaat. Klinische manifestaties als chronische hepatitis en emfyseem zijn veel voorkomend, hoewel panniculitis zeldzaam is. In de literatuur zijn twee casus met geassocieerde gegeneraliseerde oedeemvorming beschreven.

Summary

We present a unique case of a patient with a homozygous ZZ alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency associated panniculitis and capillary leakage syndrome. A 34-year old woman developed multiple spontaneous ulcerating nodules and plaques, extended over the trunk and extremities. Several weeks later she developed generalised pitting edema, with spontaneous erosions and blisters. Histological examination of the skin confirmed the diagnosis of AAT-deficiency associated panniculitis. AAT-deficiency is a rare genetic disorder characterized by an increased activity of proteolytic enzymes, with tissue damage as a result. Clinical manifestations as chronic hepatitis and emphysema are common, though panniculitis is rare. Until now only two cases with associated generalized massive edema have been reported.

alfa-1-antitrypsine deficiëntie - panniculitis - gegeneraliseerd oedeem

alpha-1-antitrypsin deficiency - panniculitis - generalized edema

Diagnose

Panniculitis bij homozygote ZZ alfa-1-antitrypsine-deficiëntie.

Therapie en beloop

Poliklinische behandeling met prednisolon 30 mg per dag en doxycycline 200 mg tweemaal per dag gaf geen verbetering. Enkele weken na het eerste poliklinische bezoek ontwikkelde patiënte gegeneraliseerd pitting

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres: Drs. A. Fongers, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen,
E-mail: a.fongers@derm.umcg.nl

oedeem, met multipale bullae en erosies en nam haar gewicht met 25 kg toe (Figuur 2). Tijdens opname op de afdeling interne geneeskunde werd gestart met dapson 50 mg per dag en methylprednisolon 1000 mg intraveneus per dag gedurende drie dagen, waarna gecontinueerd werd met prednisolon 80 mg per dag. Initieel verbeterde de panniculitis en het oedeem van patiënte hierop. Na twee weken ontwikkelde patiënte een recidief panniculitis en toename van gewicht. Hierop werd doxycycline 200 mg per dag toegevoegd aan de behandeling met prednisolon 80 mg en dapson 100 mg, waarna het huidbeeld verbeterde. Op dit moment heeft patiënte geen actieve panniculitis en gebruikt zij doxycycline 200 mg per dag.

BESPREKING

Alfa-1-antitrypsine (AAT) is de meest voorkomende serineprotease-inhibitor in het menselijk lichaam.¹ Het is een acute fase eiwit dat wordt geproduceerd in de lever en in mindere mate in de longen. Bij fysiologische stress, zoals trauma, ziekte en zwangerschap, is er een verhoogde productie van het eiwit. Er zijn meer dan 120 verschillende allelen op het gen (*SERPINA1*) dat codeert voor dit eiwit. De verschillende allelen worden ingedeeld in 4 groepen, gebaseerd op hun elektroforetische snelheid: F (fast), M (medium), S (slow), Z (very slow).² Het meest voorkomende fenotype MM is geassocieerd met normale AAT-serumtiters. Alle andere fenotypen zijn geassocieerd met een verminderde productie van het eiwit, dan wel een afwijkende vorm ervan.³ Het fenotype ZZ is geassocieerd met de laagste serumtiters (<20-45 mg/dl) en komt voor bij 1:1500 tot 1:5000 van de Caucasische populatie. AAT remt de activiteit van verscheidene serineproteasen, waaronder elastase, trypsine, chymotrypsine en cathepsine G. Dit zijn proteolytische enzymen welke een rol spelen in de afbraak van weefsels. Het door neutrofiële granulocyten geproduceerde elastase degradeert elastine en andere bestanddelen van de bindweefselmatrix. Tevens spelen serineproteasen een belangrijke rol in de activatie van het immuunsysteem.



Figuur 1. Op de rechter bovenarm een 2.5 cm grote geïn-dureerde paars-livide nodus.

AAT-deficiëntie leidt tot onvoldoende inhibitie van de serineproteasen, waardoor een verhoogde activiteit van lymfocyten, macrofagen en complementcascade ontstaat. Dit resulteert weer in het vrijkomen van chemotactische factoren, accumulatie van neutrofielen en een verhoogde productie van proteolytische enzymen. Hierdoor ontstaat uiteindelijk verhoogde weefselschade.

De gevolgen van AAT-deficiëntie zijn enerzijds gerelateerd aan de lage serumtiters en het onvermogen om bij fysiologische stress de titer te verhogen. Anderzijds wordt er bij mutaties in het gen een afwijkend AAT geproduceerd, dat zich opstapelt in het endoplasmatisch reticulum van de hepatocyten.

AAT-deficiëntie met het fenotype ZZ is het sterkst geassocieerd met panniculitis, hoewel SS- en MZ- fenotypen ook beschreven zijn.⁴ Kenmerkend voor panniculitis zijn persisterende erythemateuze plaques en nodi, met als voorkeurslokalisatie de proximale extremiteiten en de nates. In eenderde deel van de gevallen zijn de laesies anamnestic ontstaan na een voorafgaand trauma.⁵ De laesies hebben de neiging tot ulcereren met een olieachtige uitvloed.

Histologisch kenmerkt de panniculitis zich in de vroege fase door de verspreiding van neutrofiële granulocyten tussen de collageenbundels in de reticulair dermis. In de daarop volgende fase lossen de collageenbundels op en ontstaat er een vervloeiende necrose met separatie van de vetlobuli. Kenmerkend zijn adherente gebieden van necrose met gebieden van niet aangedane vetlobuli. Een eventuele lokale vasculitis is waarschijnlijk secundair aan het neutrofiële infiltraat en trombose.

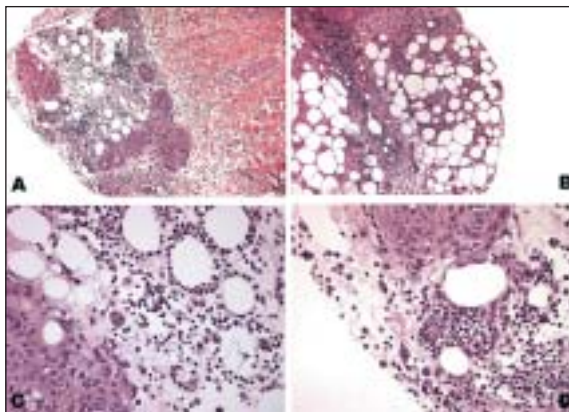
Er is geen overeenstemming over of de panniculitis primair septaal of lobulair is.

De long is klassiek aangedaan bij AAT-deficiëntie. Onvoldoende inhibitie van elastase, dat wordt geproduceerd als reactie op inflammatoire stimuli, beschadigt de alveoli. Dit resulteert uiteindelijk in panacinair emfyseem en bronchiectasieën. Roken bevordert dit proces.

Levercirrose ontstaat door accumulatie van afwijkend AAT in de hepatocyten. Alle patiënten met het fenotype ZZ ondergaan dit proces, hoewel 10-15% hiervan uiteindelijk levercirrose en/of hepatocellulair carcinoom ontwikkelen.⁴ Nefropathie komt geassocieerd voor met leverfalen en wordt veroorzaakt door een immuuncom-



Figuur 2. Pitting oedeem van het rechter bovenbeen met olieachtige uitvloed.



Figuur 3. Huidbiopsie nodus rechter onderarm (HE). A (10x): Overzicht: In de reticulaire dermis uiteenliggende collage vezels met een infiltraat van lymfocyten, neutrofiële granulocyten en macrofagen. B (10x), C-D (40x): Subcutaan een septale en lobulaire panniculitis met lymfocyten, neutrofiële granulocyten en macrofagen. D (40x): Hemofagocytose: In het cytoplasma van de macrofagen bevinden zich gefagocyteerde erythrocyten.

plex vasculitis. Vasculair manifesteert AAT-deficiëntie zich in ondermeer in aneurysmata en is geassocieerd met het fenotype ZZ.

De behandeling van alfa 1-antitrypsine-deficiëntie panniculitis is niet eenduidig. Intraveneuze toediening van alfa-1-antitrypsine is de meest effectieve, maar tevens meest kostbare therapie gebleken.⁶ Dapson remt het door neutrofielen geproduceerde myeloperoxidase en wordt gegeven in de dosering van 50-150 mg per dag.⁷ De werking van tetracyclines berust op de inactivatie van lipasen en kan gegeven worden in de vorm van o.a. doxycycline (100-200 mg per dag). Behandeling met prednisolon in de dosering 40-100 mg per dag, al dan niet in combinatie met cyclofosfamide 150 mg, of dapson 150 mg per dag wordt beschreven.⁸ Andere beschreven therapieën zijn chloroquine, colchicine, indometacine, azathioprine en cyclosporine.⁴

Samenvattend presenteren wij een patiënte die bij haar AAT-deficiëntie panniculitis en een massaal perifeer oedeem ontwikkelde. Dit capillary leakage syndroom geassocieerd met AAT-deficiëntie is tweemaal eerder in de literatuur beschreven.^{9,10} Het massale oedeem wat de patiënte liet zien is mogelijk te verklaren door een verhoogde vasculaire permeabiliteit, die ontstaat door beschadiging van de vaatwand door een verhoogde activiteit van proteolytische enzymen.⁹

LITERATUUR

1. Mahadeva R, Chang WSW, Dafforn TR et al. Heteropolymerization of S, I, and Z alpha 1-titrypsin and liver cirrhosis. *J Clin Invest* 1999;103:999-1006.
2. Blanco I, Fernandez E, Bustillo EF. Alpha-1 antitrypsin PI phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin Genet* 2001;60:31-41.
3. Cook L, Burdon JG, Brenton S, Knight KR, Janus ED. Kinetic characterisation of alpha 1-antitrypsin F as an inhibitor of human neutrophil elastase. *Pathology* 1997;29:331-3.
4. Ortiz PG, Skov BG, Benfeldt E. α -1 Antitrypsin deficiency-associated panniculitis: case report and review of treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:487-90.
5. Pittelkow MR, Smith KC, Su WP. Alpha-1-antitrypsin deficiency and panniculitis: Perspectives on disease relationship and replacement therapy. *Am J Med* 1988;84:80-6.
6. Chowdhury MM, Williams EJ, Morris JS et al. Severe panniculitis caused by homozygous ZZ alpha 1-antitrypsin deficiency treated successfully with human purified enzyme (Prolastin®). *Br J Dermatol* 2002;147:1258-61.
7. McBean J, Sable A, Maude J, Robinson-Bostom L. Alpha 1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Cutis* 2003;71:205-9.
8. Humbert P, Faivre B, Gibey R, Agache P. Use of anti-collagenase properties of doxycycline in treatment of alpha 1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Acta Derm Venereol* 1991;71:189-94.
9. Balk E, Bronsveld W, van der Deyl JA, Kwee WS, Thiss LG. Alpha 1-antitrypsin deficiency with vascular leakage syndrome and panniculitis. *Neth J Med* 1982;25:138-41.
10. Furey NL, Golden RS, Potts SR. Treatment of alpha 1-antitrypsin deficiency, massive edema and panniculitis with alpha 1-protease inhibitor. *Ann Intern Med* 1996;125:699

pag 383

4x bijsluiter

pag 384

3x bijsluiter

cover III

blanco

cover IV

adv. Astellas Protopic fc