

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

HOOFDREDACTIE

Dr. P.G.M. van der Valk, hoofdredacteur

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK REFERAAT

Dr. W.P. Arnold, dr. A.Y. Goedkoop, dr. E.M. van der Snoek, dr. T.J. Stooft, dr. H.B. Thio,

RUBRIEK VERENIGING

Dr. M.B. Crijns, dr. J.J.E. van Everdingen

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, dr. J.V. Smit

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

REDACTIEADRES

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Telefoon: 024 3613724, fax: 024 3541184,
e-mail: derma@dchg.nl

INZENDEN VAN KOPIJ

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

DCHG medische communicatie
Laura Fritschy
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2010 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 187,- per jaar. Studenten € 84,- per jaar.
Buitenland € 285,- per jaar. Losse nummers € 26,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
Zie uitgever.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december) en lopen automatisch door, tenzij uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum schriftelijk wordt opgezegd. Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleuvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. 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 dan 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 professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.huidarts.info
<http://portaal-ntdv.nl>

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

HOOFDREDACTIE	222
---------------	-----

VOORWOORD	224
-----------	-----

PROGRAMMA	228
-----------	-----

ROUTEBSCHRIJVING	229
------------------	-----

ARTIKELN

Evidence-based treatment: rosacea	231
Bulleuze systemische lupus erythematoses met goede respons op mycophenolaatmofetil	239
Ichthyosis follicularis met atrichie en fotofobie syndroom	242
Het bannayan-riley-ruvalcabasynndroom: onderdeel van het PTEN-hamartoomtumorsyndroom	245
Auto-inflammatoire aandoeningen; het blausyndroom en familiale mediterrane koorts	251
Langerhanscelhistiocytose van de huid bij volwassenen	258
Diagnostiek en behandeling sézarysyndroom	263
Cutane B-celmyeloom bij gebruik van methotrexaat	267
Adult T-celleukemie/lymfom (ATLL)	273
The Evolution of epidermal pigmentation: A speculative comment	277
Bevatten dysplastische naevi, cellen met een 'mutator' fenotype?	281
GenoMEL, nieuwe melanoom- en naevusgenen in beeld	286
Melanomen in disguise	288
Eruptieve gedissemineerde spitznaevi	293

INTERVIEW

De uitgangssituatie is elke keer hetzelfde: "Antwoord geven op de vragen van het kind met een huidafwijking en zijn ouders."	296
--	-----

VERENIGING

Bestuur	301
Boekbespreking – <i>Side effects in dermatology</i>	302
Commentaar op interview met dr. Peter Velthuis	303

AFBEELDING OMSLAG

'Couperose' van Annemarie Busschers

Particuliere Collectie, Groningen
Japans papier, potlood, soft pastel, olie pastel, acryl op doek,
50 x 80 cm, 2004

www.annemariebusschers.com

HOOFDREDACTIONEEL

De redactie van het tijdschrift hecht eraan regelmatig inhoud en vorm van het tijdschrift te evalueren. De redactie heeft recent vergaderd onder andere over de kwaliteit van het tijdschrift. Ook is er contact geweest over het tijdschrift met het bestuur van de NVDV. Bestuur en redactie zijn tevreden over de inhoud, vorm en frequentie van verschijnen. Enkele suggesties zijn gedaan.

Het tijdschrift is een verenigingsorgaan. Om dit meer tot uitdrukking te brengen zal de rubriek 'Verenigingsnieuws' meer inhoud krijgen. Hierbij moet worden gedacht aan personalia van leden (in memoriams, promoties et cetera) en nieuws van het bestuur, commissies en domeingroepen. Het bestuur zal een column gaan vullen.

Gediscussieerd is ook over de rubriek 'Interview'. Een suggestie was om niet alleen collega's te interviewen met een duidelijk profiel, maar om ook jonge mensen met potentie te benaderen. De redactie neemt deze suggestie over en zal streven naar evenredige vertegenwoordiging in deze rubriek. Mocht u een voorstel hebben voor een interview, dan verneem ik dat graag.

Besproken is ook de wenselijkheid om in de themanummers van de nascholing samenvattingen op te nemen, die een representatieve vorm van de inhoud van de scholing. Het is jammer als sprekers geen samenvatting aanleveren. Het bestuur onderschrijft dit streven en zal daartoe stimulerende maatregelen nemen.

Ook besproken is het professionaliseren van de website, het implementeren van een link naar de NVDV-website en het versturen van een nieuwsbulletin met als doel het onder de aandacht brengen van het tijdschrift.

Verder wil ik u attent maken op de wijze waarop de cover van het tijdschrift tot stand komt. De redactie bespreekt voorstellen, waarbij de keuze wordt bepaald door de relatie met ons vak, de emotionele waarde en de aandacht die een cover dient te trek-

ken. Ook hiervoor ontvangt de redactie graag suggesties. Om commerciële redenen is het niet mogelijk ieder nummer van een nieuwe cover te voorzien.

Tijdens de nascholing van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie op 18 en 19 maart jl. hebben we de mening van de lezers gevraagd over het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie (NTDV)*. In totaal hebben 92 dermatologen (in opleiding) de vragenlijst ingevuld.

De enquête inventariseerde onder andere de dermatologische nieuwswaarde en het wetenschappelijke niveau van het NTDV. Ook werd gevraagd hoeveel artikelen men gemiddeld leest, welke rubrieken de voorkeur hebben, of men het tijdschrift bewaart en wat men graag anders zou zien.

In de grafieken zijn de uitkomsten van de enquête overzichtelijk weergegeven. Kort samengevat komt het erop neer dat de lezers over het algemeen (zeer) tevreden zijn over het NTDV. Het tijdschrift wordt goed gelezen. De onderdelen casuïstiek en de wetenschappelijke artikelen genieten de voorkeur.

De aangeleverde ideeën om het tijdschrift nog aantrekkelijker te maken variëren van het toevoegen van nieuwe rubrieken tot samenvattingen van wereldliteratuur en meer aandacht voor nieuwe ontwikkelingen, zoals dermatoscopie. Daarnaast gaf men aanvullingen voor de website, zoals het plaatsen van een accreditatiequiz en pdf's van voorgaande edities van het NTDV. Het bestuur en de redactie bedanken de leden voor het invullen van de enquête en hopen de komende maanden aan de slag te gaan met de opmerkingen. Mocht u aangegeven hebben in de toekomst een bijdrage te willen leveren aan het tijdschrift, dan zal de redactie hiervoor de komende maanden contact met u opnemen.

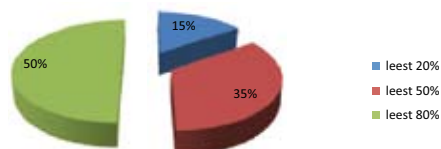
Pieter van der Valk
Hoofdreducteur

UITKOMSTEN ENQUETE (N=92)

Wat vindt u van de inhoud van het NTDV?



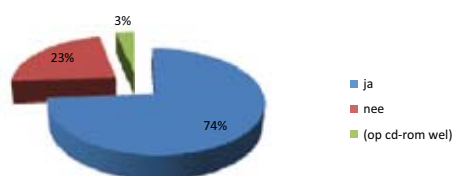
Hoeveel artikelen leest u?



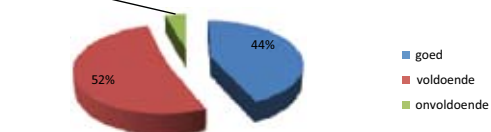
Heeft het NTDV dermatologische nieuwswaarde voor u?



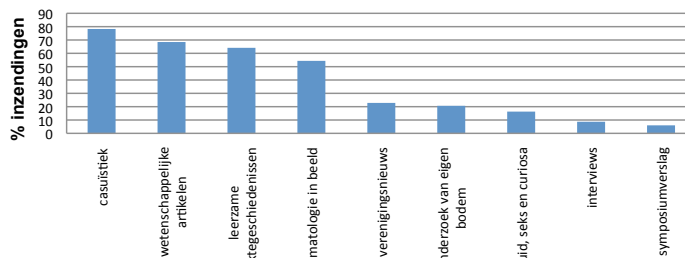
Bewaart u het NTDV?



Wat vindt u van het wetenschappelijk niveau van het NTDV?



Meest interessante rubrieken (meer dan 1 optie mogelijk)



VOORWOORD

Namens alle medewerkers van de afdeling Dermatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum heet ik u van harte welkom op de 321ste wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Tijdens deze bijeenkomst zal u een gevarieerd programma worden aangeboden. Het ochtendprogramma begint met een interactieve sessie, waarin u kennis van de behandeling van rosacea getoetst zal worden. Na de bespreking van een aantal bijzondere ziektegeschiedenissen volgen enkele voordrachten over cutane lymfomen, een van de speerpunten van de afdeling.

Voorafgaande aan deze vergadering heeft u een aantal patiënten via een e-learning module thuis kunnen bestuderen. Uitleg over deze patiënten komt

in een interactieve sessie na de lunch aan bod. Een groot deel van het middagprogramma zal verder gewijd zijn aan pigment en melanoom, eveneens een van de speerpunten van de afdeling. Reden hiervan is onder meer het naderend afscheid van Stan Pavel, die de afgelopen vijftien jaar een belangrijke bijdrage aan het pigmentonderzoek geleverd heeft.

Naast enkele wetenschappelijke voordrachten en enkele bijzondere ziektegeschiedenissen zal er ook aandacht besteed worden aan de opzet en de resultaten van onze *pigmented lesion clinic* nieuwe stijl, die in het voorjaar van 2009 van start is gegaan. Wellicht vindt u hierin inspiratie voor uw eigen praktijk.

Ik wens u een vruchtbare en plezierige dag toe.

Rein Willemze



STAFLEDEN EN ARTS-ASSISTENTEN DERMATOLOGIE

Van links naar rechts:

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------|
| – Drs. E.J. van Zuuren | – Prof. dr. R. Willemze |
| – Drs. E.S. Hamminga | – Dr. S. Pavel |
| – Drs. H.C. Wisgerhof | – Prof. dr. W. Bergman |
| – Dr. A.P.M. Lavrijsen (voorgond) | – Drs. J.R.J. Edelbroek |
| – Drs. K.D. Quint (achtergrond) | – Drs. A.M. Huibregtse |
| – Drs. J.I. van der Rhee | – Drs. I. Koelemij |
| – Drs. D. Vellinga | – Drs. M.F. Benner |
| – Dr. R. van Doorn | – Drs. M.G.H.C. Reinders |
| – Drs. R.E. Genders | – Dr. J.N. Bouwes Bavinck |
| – Dr. M.H. Vermeer | – Dr. N.J. Senff |
| | – Dr. N.A. Kukutsch |

PROGRAMMA**321^E WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VAN****DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENERELOGIE**

LUMC Leiden – Burumazaal (gebouw 3)

VRIJDAG 18 JUNI 2010

9.30 – 10.00 Ontvangst en inschrijving
 10.00 – 10.05 Opening door R. Willemze

10.05 – 10.30 EVIDENCE BASED MEDICINE ONDER LEIDING VAN R. WILLEMZE

Evidence-based treatment: Rosacea
E.J. van Zuuren

10.30 – 11.15 BIJZONDERE ZIEKTEGESCHIEDENISSEN ONDER LEIDING VAN M.H. VERMEER

Bulleuze systemische lupus erythematoses met goede respons op mycophenolaatmofetil
E.A. Hamminga
 Ichthyosis follicularis met atrichie en fotofobiesyndroom
D. Vellinga
 Het bannayan-riley-ruvalcabasyndroom: onderdeel van het PTEN-hamartoomtumorsyndroom
M. Reinders
 Autoinflammatoire aandoeningen; het blausyndroom en familiale mediterrane koorts
R.E. Genders
 Langerhanscelhistiocytose van de huid bij volwassenen
J. Edelbroek

11.15 – 12.00 CUTANE LYMFOMEN ONDER LEIDING VAN R. WILLEMZE

Diagnostiek en behandeling sézarysyndroom
M.H. Vermeer
 Cutane B-cellymfomen bij gebruik van methotrexaat
N.J. Senff
 Adult T-celleukemie/lymfoom (ATLL)
M.F. Benner

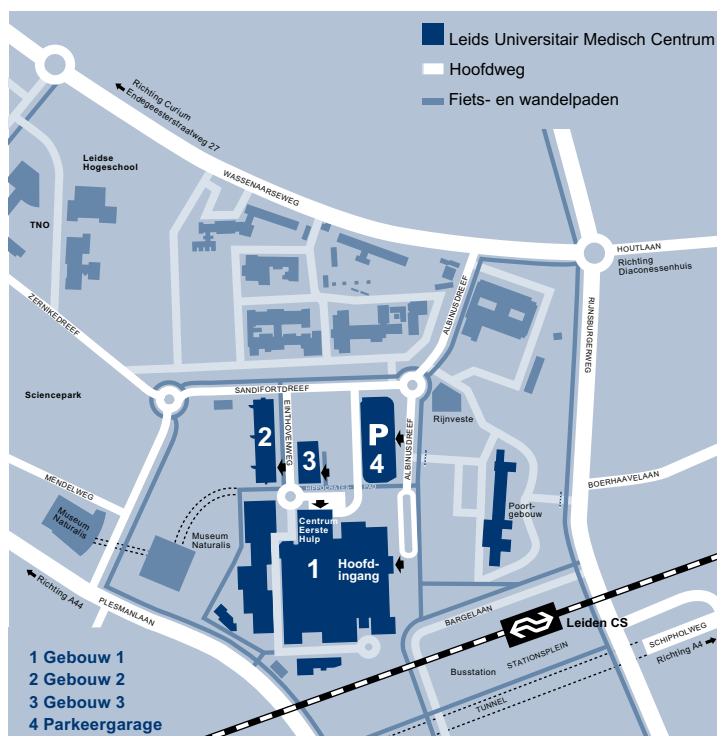
12.00 – 13.00 Huishoudelijke vergadering NVDV
 13.00 – 14.00 Lunch

14.00 – 14.55 E-LEARNING PATIENTEN ONDER LEIDING VAN R. VAN DOORN**14.55 – 16.35 PIGMENT ONDER LEIDING VAN W. BERGMAN**

The evolution of epidermal pigmentation: speculative comments
P.A. Riley
 Bevatte dysplastische naevi, cellen met een 'mutator' fenotype?
S. Pavel
 GenoMEL, nieuwe melanoom- en naevusgenen in beeld
W. Bergman en N.A. Gruis
 Melanomen in disguise
J.I. v.d. Rhee
 Eruptieve gedissemineerde spitznaevi
A.M. Huibregtse
 Organisatie polikliniek voor gepigmenteerde laesies
N.A. Kukutsch

16.35 – 17.00 Afsluiting door R. Willemze
 Borrel

ROTEBESCHRIJVING



MET OPENBAAR VERVOER

Het LUMC ligt op loopafstand aan de achterzijde van Station Leiden Centraal. Alle streekbussen naar Leiden stoppen ook bij Leiden Centraal.

Een aantal bussen stopt naast het LUMC, halte Bargelaan (achterzijde van het station). Alle bussen stoppen op het busstation aan de voorzijde van het station.

De Burumazaal is gevestigd in Gebouw 3 van het LUMC.

Reisinformatie kunt u vinden op www.9292ov.nl of telefoon 0900-9292 (75 cent per minuut).

MET DE AUTO

Vanuit de richting Rotterdam (A13, A4)

- Volg de A13 en daarna de A4 richting Amsterdam tot aan afslag 6a (Zoeterwoude-Rijndijk, Leiden-Oost)
- Aan het einde van de afslag linksaf
- Aan het einde van de weg rechtsaf
- Vervolgens volgt u de borden 'H-Ziekenhuizen'

Vanuit de richting Utrecht (A12, N11)

- Neem op de A12 bij Bodegraven de afslag Leiden (N11)
- Aan het einde van N11 rechtsaf
- Vervolgens volgt u de borden 'H-Ziekenhuizen'

Vanuit de richting Den Haag (N44, A44)

- U volgt vanuit Den Haag de N44 (later de A44) tot aan afslag 8 (Leiden, Noordwijk, Katwijk)
- Aan het einde van de afslag slaat u rechtsaf
- Vervolgens volgt u de borden 'H-Ziekenhuizen'.

Vanuit de richting Amsterdam (A4, A44)

- Volg de A4 en daarna de A44 richting Leiden-West
- U volgt de A44 tot afslag 8 (Leiden, Noordwijk, Katwijk, N206)
- Na de afslag linksaf onder het viaduct door
- Vervolgens volgt u de borden 'H-Ziekenhuizen'.

ARTIKELN

Evidence-based treatment: rosacea

E.J. van Zuuren

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Esther J. van Zuuren

Afdeling huidziekten B1-Q

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: E.J.van_Zuuren@lumc.nl

INLEIDING

Rosacea is een veel voorkomende chronische huidaandoening die vooral voorkomt bij mensen met een licht huidtype tussen de 30 en de 50 jaar. Meer dan de helft van de mensen heeft ook klachten van de ogen en sommigen hebben last van phymateuze veranderingen zoals een rhinophyma.^{1,5}

De pathogenese van rosacea is ondanks vele hypothesen nog niet opgehelderd. De lijst van mogelijke etiologische factoren is lang en het aantal mogelijke behandelingen is net als bij andere chronische huidaandoeningen talloos.^{1,7} De voortdurende roodheid, papels en pustels en juist de aanwezigheid in het gelaat, zorgen voor een laag gevoel van eigenwaarde, onzekerheid, schaamte en kunnen leiden tot depressie.^{1,3,5-10}

De aandoening is niet te genezen en behandeling berust voornamelijk op het onderdrukken en behandelen van symptomen. Afhankelijk van de klachten en verschijnselen zijn er vele lokale, orale, chirurgische behandelopties en behandelingen met flitslamp/laser. Daarnaast wordt vaak geadviseerd factoren te vermijden die klachten kunnen triggeren dan wel verergeren. Keuze van medicatie, dosis, en duur van behandeling berust vaak op klinische ervaring en niet op evidence. Daarnaast wordt veel medicatie off-label voorgeschreven.^{1,4} Omdat rosacea een veelvoorkomende en belastende huidaandoening is, is het van belang om op basis van het beste bewijs tot een zo goed mogelijke keuze van behandeling voor de diverse uitingsvormingen te komen.^{1,6}

Recentelijk is de tweede bijgewerkte versie van een systematische samenvatting van interventies voor rosacea ingestuurd ter publicatie in de Cochrane

Library.⁶ De eerste versie van deze samenvatting werd in 2004 gepubliceerd.¹¹ De Cochrane Collaboration is een onafhankelijke, internationale non-profitorganisatie.¹² Zij streeft naar het produceren van hoogwaardige, onafhankelijke (niet door belanghebbende partijen beïnvloede) informatie. De Nederlandse sectie van de Cochrane Collaboration heeft twee doelstellingen:

1. Stimuleren en ondersteunen van het gebruik van evidence-based medicine in Nederland teneinde professionals en patiënten te helpen bij het nemen van goed geïnformeerde en rationele beslissingen in de Nederlandse gezondheidszorg.
2. Bijdragen aan het internationale kennisnetwerk van de Cochrane Collaboration ter ondersteuning van evidence-based medicine.

De systematische samenvatting over rosacea valt onder de verantwoordelijkheid van de Cochrane Skin Group, welke als doel heeft het best mogelijke bewijs ten aanzien van effectiviteit en veiligheid van behandelingen voor huidaandoeningen tot stand te brengen.¹³

Doel

Vaststellen en samenvatten van het huidige bewijs aangaande effectiviteit en veiligheid van behandelingen voor rosacea.

Methoden

Type studies. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT) welke voldeden aan de methodologische criteria.

Type patiënten. Volwassen patiënten met matig ernstige tot ernstige rosacea.

Type interventies. Iedere behandeling alléén of in combinatie om rosacea te behandelen versus placebo- of actieve behandeling. Er werd ook gekeken naar de rol van voeding, cosmetica en zonbeschermende producten.

Type uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten waren:

1. kwaliteit van leven
2. door patiënt zelf beoordeelde veranderingen in ernst van de rosacea

Secundaire uitkomstmaten waren:

1. door arts beoordeelde verandering in ernst van de rosacea, hetgeen beoordeeld werd middels
 - a. globale beoordeling van de arts
 - b. aantal laesies
 - c. tijd nodig voor verbetering
 - d. duur van remissie
2. uitvallers
3. incidentie van bijwerkingen

Zoekmethoden voor identificeren van studies. Twee auteurs zochten onafhankelijk van elkaar. Er werd geen taalrestrictie opgelegd en zonodig werden artikelen vertaald.

Elektronische databases:

1. The Cochrane Skin Group Specialised Register (18 mei 2009)
 2. The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library Issue 2, 2009)
 3. MEDLINE (van 2005 tot 17 juli 2009)
 4. EMBASE (van 2005 tot 17 juli 2009)
 5. BIOSIS (van 1970 tot maart 2002)
 6. Science Citation Index (van 1988 tot 17 juli 2009)
- De exacte zoekstrategieën staan beschreven in Van Zuuren et al.⁶

Nog lopende trials:

Op 17 juli 2009 werden de volgende databases nagelopen:

1. The metaRegister of Controlled Trials www.controlled-trials.com
2. The U.S. National Institutes of Health Ongoing Trials Register www.clinicaltrials.gov
3. The Australian and New Zealand Clinical Trials Registry www.anzctr.org.au
4. The World Health Organisation International Clinical Trials Registry platform www.who.int/trialsearch
5. The Ongoing Skin Trials Register on www.nottingham.ac.uk/ongoingskintrials

De referenties van alle gevonden RCT werden nagelopen op additionele studies.

Van alle lopende studies werd getracht door contact met auteurs en farmaceutische bedrijven achter ontbrekende data te komen. Voor verdere details zie Van Zuuren et al.⁶

Datacollectie en analyse. Twee auteurs beoordeelden de artikelen onafhankelijk van elkaar. Er werd gekeken welke artikelen voldeden aan de inclusiecriteria. Bij verschil van mening werd door middel van discussie tussen de auteurs overeenstemming bereikt.

Data-extractie en management. Door middel van gestructureerde formulieren werden de data door twee auteurs onafhankelijk van elkaar geëxtraheerd, gecontroleerd op consistentie en ingevoerd in Revman, een door de Cochrane Collaboration ontworpen softwareprogramma.

Beoordeling van het risico op bias van de geïncludeerde studies. De methodologische kwaliteit van de studies

werd beoordeeld door twee auteurs, onafhankelijk van elkaar. Er werd gewerkt met een gestructureerde lijst met criteria over onder meer:

- het gebruik van de randomisatieprocedure;
- blinding van de allocatie;
- blinding van de onderzoekers en medewerkers;
- blinding van patiënten.

Deze criteria werden gebruikt om de studies onder te verdelen in studies van hoge, middelmatige en lage kwaliteit. Voor verdere details zie Van Zuuren et al.⁶ Studies van lage kwaliteit werden geëxcludeerd.

Meten van behandel-effect. Indien het mogelijk was studies te poolen, werd dit gedaan door twee auteurs onafhankelijk van elkaar, waarbij gebruik werd gemaakt van het fixed effect model. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat. De verschillende effecten die in studies worden gevonden zijn volgens dit model slechts aan het toeval te wijten. Voor categorische variabelen werd het relatief risico (RR) berekend en voor continue variabelen het gewogen gemiddelde verschil (WMD). Voor verdere details met betrekking tot statistiek verwijs ik naar Van Zuuren et al.⁶

RESULTATEN

De zoekstrategie voor de update leverde 2198 publicaties op waarvan er 58 mogelijk relevante RCT's waren. Hiervan konden er uiteindelijk slechts elf geïnccludeerd worden. Dit bracht het totaal aantal geïnccludeerde studies op 40 (voor details van de geïnccludeerde studies zie Van Zuuren et al.⁶) De meeste patiënten hadden papulopustuleuze rosacea en waren tussen de 40 en 50 jaar oud. Er participeerden meer vrouwen dan mannen in de studies. Zeventien studies waren na 2000 verricht, twaalf in de jaren negentig, acht in de jaren tachtig en drie waren ouder. Het aantal deelnemers in een studie varieerde van 13 tot 335, maar de meeste studies hadden tussen de 30 en 50 deelnemers. De studies duurden meestal twee tot drie maanden en slechts drie beoordeelden oculaire rosacea.

Zesentachtig studies werden geëxcludeerd (waarvan 47 afkomstig uit de laatste search). Deze bleken bij lezing van het gehele artikel geen RCT's te zijn ($n = 38$) of waren van een lage kwaliteit (zie methodensectie). Ondanks het feit dat de studies die geïnccludeerd waren van hoge dan wel middelmatige kwaliteit leken, bleek bij nadere bestudering dat er toch regelmatig belangrijke data ontbraken zoals het aantal patiënten per groep, het aantal uitvallers per onderzoekarm en standaarddeviaties.

In slechts 21 van de 40 geïnccludeerde studies was de blinding van de allocatie adequaat.

Alleen de *meest relevante* resultaten zullen hier worden toegelicht, voor alle overige resultaten en details van de studies verwijs ik naar Van Zuuren et al.⁶

Lokaal metronidazol versus placebo

Negen studies vergeleken lokaal metronidazol versus placebo.¹⁴⁻²² In de meeste studies werd 0,75% metronidazol 2 dd gebruikt. Bijna alle studies werden verricht bij patiënten met papulopustuleuze rosacea. De behandelduur varieerde van acht tot negen weken maar bedroeg zes maanden in de studie van Dahl.¹⁹ De gepoolde resultaten van de studies van Bjerke en Nielsen toonden aan dat 68 van de 90 patiënten in de metronidazolgroep zichzelf verbeterd vonden ten opzichte van 32 van de 84 in de placebogroep (RR 1,99; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,49-2,65).^{16,22} De scores van de artsen in de studies van Bjerke, Breneman en Nielsen bevestigden deze resultaten (RR 2,24; 95%-BI 1,76-3,0).^{16,18,22} De overige studies konden niet gepoold worden maar bevestigden het positieve effect. De meeste bijwerkingen waren mild en bestonden uit pruritus, huidirritatie en droge huid. Het aantal bijwerkingen verschilde niet significant tussen beide groepen. De studie van Dahl toonde aan dat continuering van behandeling met metronidazolgel, nadat een remissie was bereikt door middel van tetracycline oraal in combinatie met metronidazol lokaal, een gunstig effect had bij het onderhouden van de remissie.¹⁹

Azelaiïnezuur versus placebo

Vier studies onderzochten de werkzaamheid van azelaiïnezuur versus placebo.²³⁻²⁵ De referentie van Thiboutot et al. bestond uit twee studies.²⁵ Bjerke et al. en Carmichael et al. gebruikten de 20%-concentratie en de studies van Thiboutot et al. de 15%-concentratie. De studieduur was 12-13 weken. De studies van Thiboutot et al. en Bjerke et al. toonden een verbetering in de groep die met azelaiïnezuur was behandeld. De percentages van complete remissie of sterke verbetering waren 70-80% versus 50-55% (RR 1,52; 95%-BI 1,32-1,76).⁶ Bij de studie van Carmichael et al. was er sprake van een intra-individuele vergelijking en daarom kon deze niet met de drie andere studies samengenomen worden. In deze studie werd aan zestien van de 33 met azelaiïnezuur behandelde zijden van het gelaat verbetering ervaren versus aan één van de 33 met placebo behandelde zijden. De overige zestien patiënten ervoeren geen verschil tussen beide zijden. De behandelend artsen in de twee studies van Thiboutot et al. en Bjerke et al. vonden net als de patiënten de behandeling met azelaiïnezuur effectiever dan met placebo. De percentages complete remissie of duidelijke verbetering lagen rond de 60% versus 40% in de twee studies van Thiboutot et al. en rond de 80% versus 60% in de studie van Bjerke et al. (RR 1,36; 95%-BI 1,21-1,53).^{23,25} In de studie van Carmichael et al. werd door de artsen verbetering gezien in 30 van de 33 zijden behandeld met azelaiïnezuur versus 11 van de 33 zijden behandeld met placebo.²⁴ Ook hier waren de bijwerkingen mild en voorbijgaand en zij bestonden voornamelijk uit prikken, branderigheid en irritatie. Deze bijwerkingen werden vaker in de met azelaiïnezuur behandelde groep gemeld, maar niet significant vaker. Thiboutot et al. onderzochten ook of azelaiïnezuur-crème eenmaal daags aangebracht even effectief is

als tweemaal daags.²⁶ Na twaalf weken kon voor geen enkele uitkomstmaat een verschil aangetoond worden. Volgens de artsen waren twintig van de 35 patiënten verbeterd indien behandeld met 1 dd azelaiïnezuur 15% versus 22 van de 37 in de tweemaaldaagse groep (RR 0,96; 95%-BI 0,65-1,42). Behandelingsucces (geen of nauwelijks laesies) was bereikt in dertien van 35 versus vijftien van 37 in de tweemaaldaagse groep (RR 0,92; 95%-BI 0,51-1,64). Eén studie onderzocht of azelaiïnezuur 2dd effectief was als onderhoudstherapie, indien remissie bereikt was met doxycycline oraal en azelaiïnezuur 15% lokaal.²⁷ Hier waren echter onvoldoende aanwijzingen voor.⁶

Lokaal metronidazol versus azelaiïnezuur

Dit wordt slechts summier besproken omdat er geen definitieve uitspraken gedaan kunnen worden over welke behandeling de voorkeur verdient. Dit is echter wel belangrijk om te weten voor ons als behandelend artsen. Er zijn twee studies die lokaal metronidazol vergeleken met azelaiïnezuur.^{28,29} In de studie van Elewski et al. werd geen significant verschil aangetoond tussen beide behandelingen indien het werd beoordeeld door de patiënten, maar wel indien de artsen ernaar keken; die beoordeelden dat azelaiïnezuur effectiever is.²⁸ De daling in inflammatoire laesies was 12,9 voor azelaiïnezuur versus 10,7 in de metronidazolgroep, de auteurs stellen dat dit significant is: $p = 0,003$. Een verschil van twee laesies is klinisch niet relevant en de auteurs stellen zelf in hun methodensectie dat ze een verschil van vijf laesies klinisch relevant vinden. De studie van Maddin vergeleek links met rechts. De kwaliteit van de studie was niet optimaal, maar zowel de patiënten als de artsen vonden azelaiïnezuur effectiever.²⁹ Het aantal bijwerkingen was minder in de metronidazolgroep dan in de azelaiïnezuurgroep. In beide groepen waren de bijwerkingen mild en van voorbijgaande aard. Zie verder Van Zuuren et al.⁶

Overige lokale behandelingen

Overige lokale behandelingen die in Van Zuuren et al. aan de orde komen, maar hier verder niet worden besproken wegens onvoldoende bewijs voor effectiviteit en veiligheid zijn: benzoylperoxide, benzoylperoxide in combinatie met clindamycine of erytromycine, sulfacetamide 10% met zwavel 5%, permethrine, 4-ethoxybenzaldehyde, pimecrolimus en lokaal cyclosporine.^{6,30-37} De studie van Schechter toont aan dat er enig bewijs is dat lokaal cyclosporine 0,05%-emulsie effectief en veilig is voor oculaire rosacea, maar deze behandeling is helaas in Nederland niet geregistreerd.³⁷

Tetracycline versus placebo

Drie nogal oude studies van matige kwaliteit beoordeelden de effectiviteit van (oxy)tetracycline versus placebo.³⁸⁻⁴⁰ De studieduur was vrij kort (4-6 weken) en de dosering 2 dd 250 mg. Alleen in de studie van Marks werd de mening van de patiënt onderzocht.³⁹ Er was een trend dat de patiënten in deze studie tetracycline effectiever vonden dan placebo, maar

het verschil was niet significant (veertien van twintig versus negen van negentien respectievelijk; RR 1,48; 95%-BI 0,85-2,57).⁶ De behandelend artsen vonden, in de drie studies samengenomen, (oxy)tetracycline effectiever dan placebo. Zij vonden dat van de 73 patiënten die in totaal met (oxy)tetracycline werden behandeld, er 56 verbeterd waren versus 28 van de 79 in de placebogroepen (RR 2,19; 95%-BI 1,58-3,04).⁶ Het aantal uitvallers was onduidelijk, wat ook geldt voor de bijwerkingen.

Tetracycline versus lokaal metronidazol

Drie oudere studies vergeleken (oxy)tetracycline 250 mg 2 dd met metronidazol lokaal (0,75% en 1%) 2 dd.^{6,41-43} De studies duurden 8-9 weken en er kon geen statistisch verschil aangetoond worden tussen beide behandelingen. Echter, er werden slechts summiere data gegeven, hetgeen de interpretatie bemoeilijkt.

Doxycycline versus placebo

Twee studies van Del Rosso et al. vergeleken de effectiviteit en veiligheid van doxycycline 40 mg dd versus placebo gedurende zestien weken.⁴⁴ Volgens de globale beoordeling van de behandelaars (IGA-score) hadden 90 patiënten van de 269 in de doxycyclinegroep een verbetering van twee punten of meer versus 55 van de 268 in de placebogroep (RR 1,62; 95%-BI 1,22-2,16).⁶ Een IGA-score van 0 (geen laesies) of 1 (bijna geen laesies) werd in 60 patiënten van de doxycyclinegroep gezien versus 33 in de placebogroep (RR 1,80; 95%-BI 1,23-2,63).⁶ Het aantal gemelde bijwerkingen was 149 in de doxycyclinegroep versus 122 in de placebogroep (RR 1,22; 95%-BI 1,03-1,44). De meeste bijwerkingen waren mild tot matig ernstig in beide groepen.⁶

Eén studie vergeleek een dagelijkse dosis van 40 mg doxycycline met een dagelijkse dosis van 100 mg doxycycline.⁴⁵ Er was geen verschil in effectiviteit, echter wel in bijwerkingen. Zes van de 44 patiënten die met 40 mg doxycycline behandeld werden, hadden bijwerkingen versus 26 van de 27 in de 100 mg-groep (RR 0,25; 95%-BI 0,11-0,54).⁶ De meeste bijwerkingen waren van gastro-intestinale aard.

In de studie van Sanchez werd tweemaal daags 20 mg doxycycline gecombineerd met lokale metronidazol 0,75%-gel tweemaal daags versus placebocapsules en metronidazol 0,75%-gel tweemaal daags. In beide onderzoeksarmen zaten twintig patiënten. Meerdere data ontbraken of moesten geschat worden vanuit de grafieken; echter doxycycline met metronidazolgel leek effectiever dan metronidazolgel alleen.^{6,46}

Orale metronidazol

Pye en Saihan onderzochten in twee vrij oude kleine studies het effect van orale metronidazol in papulopustuleuze rosacea.^{47,48} Weinig data werden gegeven. Pye vergeleek gedurende zes weken orale metronidazol 200 mg tweemaal daags in combinatie met hydrocortison 1%-crème versus placebocapsules in combinatie met hydrocortison 1%-crème. Tien van de veertien patiënten in de orale metronidazolgroep verbeterden versus twee van de dertien in de placebo-

groep (RR 4,64, 95%-BI 1,24-17,33).⁶ In de studie van Saihan werd orale metronidazol 200 mg tweemaal daags gedurende twaalf weken vergeleken met orale oxytetracycline 250 mg tweemaal daags. In beide groepen zaten twintig patiënten. Er kon geen verschil aangetoond worden tussen beide behandelingen.

Overige systemische medicatie

Verder werden studies met rilmenidine en ampicilline geïnccludeerd in de systematische samenvatting van Van Zuuren et al.^{6,39,49} Er waren onvoldoende aanwijzingen voor effectiviteit en veiligheid van deze therapieën voor rosacea.

Lasertherapie

Slechts één RCT kon geïnccludeerd worden welke lasertherapie onderzocht. Karsai behandelde alleen teleangiëctasieën op de neus en het ging daarbij om eenmalige toepassing.⁵⁰ Twintig zijden van de neus werden behandeld met een combinatie van *pulsed dye laser* (PDL) en Nd:YAG, tien zijden van de neus met alleen PDL en tien zijden met alleen Nd:YAG. Volgens de behandelaars hadden achttien van de twintig met de combinatietherapie behandelde zijden van de neus een verbetering van meer dan 51% versus twee van de tien neuszijden in de PDL-groep en twee van de tien neuszijden in de Nd:YAG-groep.

DISCUSSIE

Onze belangrijkste uitkomst maat 'kwaliteit van leven' was slechts in één studie onderzocht.^{6,37} Er is voldoende bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van lokaal metronidazol en azelaïnezuur. Mogelijk is azelaïnezuur effectiever dan metronidazol, maar hier is onvoldoende bewijs voor. Daarnaast lijkt eenmaal daags azelaïnezuur even effectief als tweemaal daags, en dat is ten aanzien van therapietrouw wel zo aantrekkelijk. Nader onderzoek zal dit definitief moeten uitwijzen. Goed opgezette studies van onderhoudsbehandeling met beide lokale middelen ontbreken en daar rosacea een chronische aandoening is, zijn die wel gewenst. De studies met tetracycline waren nogal kort (zes weken) en patiënten merkten geen verschil met placebo. De studieduur was ongetwijfeld te kort. Er is voldoende bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van 40 mg doxycycline in de behandeling van papulopustuleuze rosacea. Diverse studies hebben aangetoond dat deze anti-inflammatoire dosis minder gastro-intestinale bijwerkingen geeft en geen bacteriële resistentie.⁶

Er konden helaas geen studies geïnccludeerd worden die minocycline, azitromycine, isotretinoïne, therapie met *intense pulsed light* en fotodynamische therapie onderzochten, hoewel deze opties regelmatig tot vaak gebruikt worden bij de behandeling van rosacea. Ook goede RCT's met dapson, erytromycine, lokale retinoïden, meer studies met calcineurine-inhibitoren en meer laserstudies ontbraken of konden niet geïnccludeerd worden als gevolg van mindere kwaliteit van de studies. Slechts drie studies onderzochten het effect van behandeling van oculaire rosacea, terwijl 60% van de patiënten klachten heeft van de ogen. Mogelijk

is (oxy)tetracycline effectief en er lijkt enig bewijs te zijn voor de effectiviteit van lokaal cyclosporine 0,5%.⁶ Er waren geen studies die dieetmaatregelen, zonprotectie maatregelen of gebruik van speciale cosmetica-producten onderzochten.

CONCLUSIE

Er is voldoende bewijs voor effectiviteit en veiligheid van lokaal metronidazol en azelaïnezuur, evenals voor een dagelijkse dosis van oraal 40 mg doxycycline voor de behandeling van papulopustuleuze rosacea. Doxycycline 40 mg is even effectief als doxycycline 100 mg maar heeft minder bijwerkingen. Er is ook enig bewijs voor effectiviteit van (oxy)tetracycline en orale metronidazol in de behandeling van rosacea en van lokale cyclosporine 0,5% voor oculaire rosacea. Er is dringend behoefte aan goed opgezette RCT's van betere kwaliteit voor veel gebruikte behandelings-opties voor rosacea zoals tetracycline, minocycline, azitromycine, isotretinoïne, en licht en laserbehandelingen. Ook RCT's met behandelmodaliteiten voor oculaire rosacea zijn hard nodig.

LITERATUUR

- NVDV. Richtlijn acne, rosacea en hidradenitis. Utrecht: NVDV, 2010 [ter autorisatie].
- Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology* 2005;210:100-8.
- Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:327-41.
- Powell FC. Rosacea. *N Engl J Med* 2005;352:793-803.
- Korting HC, Schölmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *J EADV* 2009;23:876-82.
- van Zuuren EJ, Graber MA, Carter BR. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* [submitted].
- Kligman AM. A personal critique on the state of knowledge of rosacea. *Dermatology* 2004;208:191-7.
- Bikowski JB, Goldman MP. Rosacea: where are we now? *J Drugs Dermatol* 2004;3(3):251-61.
- Landow K. Unraveling the mystery of rosacea. *Postgrad Med* 2002;112:51-8.
- Bamford J. Rosacea: current thoughts on origin. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:199-206.
- Zuuren EJ van, Graber MA, Hollis S, Chaudhry M, Gupta AK. Interventions for rosacea *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1): CD003262.
- <http://www.cochrane.nl/nl/about.html>, bezocht 17-1-2010.
- <http://www.csg.cochrane.org/en/index.html>, bezocht 17-1-2010.
- Barnhorst DA, Jr., Foster JA, Chern KC, Meisler DM. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea. *Ophthalmology* 1996;103:1880-3.
- Bitar A, Bourgooin J, Doré N, et al. A double-blind randomised study of metronidazole (Flagyl) 1% cream in the treatment of acne rosacea, a placebo controlled study. *Drug Investigation* 1990;2:242-8.
- Bjerke J, Nyfors A, Austad J, Rajka G. Metronidazole (Elyzol) 1% cream vs. placebo cream in the treatment of rosacea. *Clinical Trials Journal* 1989;26:187-94.
- Bleicher PA, Charles JH, Sober AJ. Topical metronidazole therapy for rosacea. *Arch Dermatol* 1987;123:609-14.
- Breneman DL, Stewart D, Hevia O, Hino PD, Drake LA. A double-blind, multicenter clinical trial comparing efficacy of once-daily metronidazole 1 percent cream to vehicle in patients with rosacea. *Cutis* 1998;61:44-7.
- Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol* 1998;134:679-83.
- Jorizzo JL, Lebwohl M, Tobey RE. The efficacy of metronidazole 1% cream once daily compared with metronidazole 1% cream twice daily and their vehicles in rosacea: a double-blind clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:502-4.
- Koçak M, Yağlı S, Vahapoğlu G, Ekşioğlu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology* 2002;205:265-70.
- Nielsen PG. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind study. *Br J Dermatol* 1983;108:327-32.
- Bjerke R, Fyrand O, Graupe K. Double-blind comparison of azelaic acid 20% cream and its vehicle in treatment of papulo-pustular rosacea. *Acta Derm Venereol* 1999; 79:456-9.
- Carmichael A, Marks R, Graupe KA, et al. Topical azelaic acid in the treatment of rosacea. *J Dermatol Treat* 1993;4(suppl 1):S19-S22.
- Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:836-45.
- Thiboutot DM, Fleisher AB, Del Rosso JQ, Graupe K. Azelaic acid 15% gel once daily versus twice daily in papulopustular rosacea. *J Drugs Dermatol* 2008;7:541-6.
- Thiboutot DM, Fleischer AB, Del Rosso JQ, Rich Ph. A Multicenter study of topical azelaic acid 15% gel in combination with oral doxycycline as initial therapy and azelaic acid 15% gel as maintenance therapy. *J Drugs Dermatol* 2009;8:639-48.
- Elewski BE, Fleischer AB Jr, Pariser DM. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea. *Arch Dermatol* 2003;139:1444-50.
- Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:961-5.
- Montes LF, Cordero AA, Kriner J, Loder J, Flanagan AD. Topical treatment of acne rosacea with benzoyl peroxide acetone gel. *Cutis* 1983;32:185-90.
- Breneman D, Savin R, VandePol C, Vamvakias G, Levy S, Leyden J. Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoylperoxide/clindamycin topical gel in the treatment of moderate to severe rosacea. *Int J Dermatol* 2004;43:381-7.
- Öztürkcan S, Ermertcan AT, Sahin MT, Afşar FS.

- Efficiency of benzoyl peroxide-erythromycin gel in comparison with metronidazole gel in the treatment of acne rosacea. *J Dermatol* 2004;31:610-7.
33. Sauder DN, Miller R, Gratton D, Danby W, Griffiths C, Philips SB. The treatment of rosacea: the safety and efficacy of sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% lotion (Novacet) is demonstrated in a double-blind study. *J Dermatolog Treat* 1997;8:79-85.
 34. Koçak M, Yağlı S, Vahapoğlu G, Ekşioğlu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. *Dermatol* 2002;205:256-70.
 35. Draelos ZD, Fuller BB. Efficacy of 1%, 4-ethoxybenzaldehyde in reducing facial erythema. *Dermatol Surg* 2005;31:881-5.
 36. Weissenbacher S, Merkl J, Hildebrandt B, et al. Pimecrolimus cream 1% for papulopustular rosacea: a randomized vehicle-controlled double-blind trial. *Br J Dermatol* 2006;156:728-32.
 37. Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther* 2009;26:651-9.
 38. Bartholomew RS, Reid BJ, Cheesebrough MJ, MacDonald M, Galloway NR. Oxytetracycline in the treatment of ocular rosacea: a double-blind trial. *Br J Ophthalmol* 1982;66:386-8.
 39. Marks R, Ellis J. Comparative effectiveness of tetracycline and ampicillin in rosacea: a controlled trial. *Lancet* 1971;2(7733):1049-52.
 40. Sneddon IB. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol* 1966;78:649-52.
 41. Nielsen PG. A double-blind study of 1% metronidazole cream versus systemic oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1983;109:63-5.
 42. Monk BE, Logan RA, Cook J, White JE, Mason RBS. Topical metronidazole in the treatment of rosacea. *J Dermatolog Treat* 1991;2:91-3.
 43. Veien NK, Christiansen JV, Hjorth N, Schmidt H. Topical metronidazole in the treatment of rosacea. *Cutis* 1986;38:209-10.
 44. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:791-802.
 45. Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler Ph. Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol* 2008;7:573-6.
 46. Sanchez J, Somolinos AL, Almodóvar PI, Webster G, Bradshaw M, Powala Ch. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg tablets and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad of Dermatol* 2005;53:791-7.
 47. Pye RJ, Burton JL. Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet* 1976;1:1211-2.
 48. Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1980;102:443-5.
 49. Grosshans E, Michel C, Arcade B, Cribier B. Rilménidine in rosacea: a double blind study versus placebo. *Ann Dermatol Venereol* 1997;124:687-91.
 50. Karsai S, Roos S, Raulin Ch. Treatment of facial telangiectasia using a dual-wavelength laser system (595 and 1,064 nm): a randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Dermatol Surg* 2008;34:702-8.

SAMENVATTING

Rosacea is een veelvoorkomende chronische huidaandoening, met name in het gelaat, die gekenmerkt wordt door flushes, erytheem, papels en pustels en/of teleangiëctasieën. Meer dan de helft van de mensen heeft ook klachten van de ogen en sommigen hebben last van phymateuze veranderingen zoals een rhinophyma. Er zijn verschillende therapeutische opties, maar het is onduidelijk welke behandeling het meest effectief is. In dit overzicht wordt besproken hoe een systematische review van verschillende behandelopties voor rosacea tot stand is gebracht, alsmede voor welke therapieën voldoende bewijs is dat zij veilig en effectief zijn.

De kwaliteit van de gevonden studies over de behandeling van rosacea was overwegend matig. Lokaal metronidazol, azelaïnezuur en oraal doxycycline 40 mg dd en in mindere mate ook tetracycline zijn effectief en veilig. Er is ook enig bewijs dat lokale cyclosporine 0,5% voor oculaire rosacea effectief en veilig is. Er is dringend behoefte aan goed opgezette gerandomiseerde gecontroleerde studies van betere kwaliteit voor frequent gebruikte en minder frequent gebruikte behandelingsopties voor rosacea.

TREFWOORDEN

evidence-based medicine – rosacea – therapie

SUMMARY

Rosacea is a common chronic skin condition affecting mainly the face, characterised by flushing, erythema, papules, pustules, and or telangiectasia. More than half of the patients have ocular involvement and some have phymatous/hypertrophic changes, the most common of which is rhinophyma. Rosacea can frequently be controlled, but it is not clear which treatments are most effective. In this survey I will discuss how a systematic review of interventions for rosacea was accomplished, and discuss which therapies are effective and safe.

The quality of studies evaluating rosacea treatments was generally poor. There is evidence to suggest that topical metronidazole, azelaic acid, and doxycycline (40 mg) are effective and safe. There is some evidence that this applies to tetracycline and topical cyclosporine 0.5% for ocular rosacea. Well designed good quality randomized controlled trials examining the various treatment options for rosacea are urgently needed.

KEYWORDS

evidence-based medicine – rosacea – therapy

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
geen

Bulleuze systemische lupus erythematoses met goede respons op mycophenolaat-mofetil

E.A. Hamminga¹, M.H. Vermeer²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Drs. E.A. Hamminga

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: e.a.hamminga@lumc.nl

INLEIDING

Systemische lupus erythematoses (SLE) is een episodische, potentieel dodelijke, multisysteem auto-immuunziekte gekarakteriseerd door de aanwezigheid van antinucleaire antistoffen. Bulleuze systemische lupus erythematoses (BSLE) is een extreem zeldzame subset van lupus erythematoses met een incidentie van 0,26 per miljoen per jaar, die zich meestal manifesteert in de tweede tot derde decade van het leven, met name bij vrouwen.¹ Klinisch wordt BSLE gekarakteriseerd door een op bulleus pemfigoïd gelijkende eruptie met gespannen heldere vesikels en bullae op een erythema-teuze of urticariële achtergrond, welke genezen zonder verlittekening. Elk deel van het lichaam kan zijn aangedaan, ook niet-zonbeschenen delen en de mucosa. Jeuk kan aanwezig zijn in verschillende gradaties. Histologisch wordt BSLE gekenmerkt door subepidermale blaarvorming met een voornamelijk neutrofiel infiltraat. Directe immunofluorescentie van BSLE toont lineaire of granulaire deposities van IgG (met of zonder IgA en/of IgM) en complementdeposities ter hoogte van de basaal-membraamzone. Indirecte immunofluorescentie kan circulerende antistoffen tonen tegen type-VII-collageen. Deze antistoffen laten gewoonlijke een binding tegen de dermale zijde van een zoutsplijt-

preparaat bij indirecte immunofluorescentie zien.² Er wordt verondersteld dat immuuncomplexen die zich aan het type-VII-collageen binden, de functie van de verankerende fibrillen vermindert, wat vervolgens leidt tot blaarvorming.³ In het algemeen wordt er een zeer goede therapeutische respons gezien op dapsone (50-100 mg/dg) met staking van nieuwe blaarvorming binnen 24-48 uur.³ Bij patiënten met een intolerantie voor dapsone of in aanwezigheid van een lupus nefritis, zijn alternatieve behandelingen met onder andere systemische corticosteroiden, azathioprine, antimalariamiddelen en cyclofosfamide met zeer matig resultaat beschreven. Prednison gecombineerd met azathioprine, plasmaferese en methotrexaat waren succesvol in enkele casus.²⁻⁶

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 30-jarige vrouw, met een voorgeschiedenis van terugkerende orale afters, presenteerde zich bij ons met progressieve blaarvorming op de acra. Een maand eerder, ontwikkelde ze vesikels op het gelaat, de nek, de orale mucosa en de vagina. Polymerase chain reaction (PCR) voor herpes simplex en varicella zoster infecties waren negatief. Later ontwikkelde ze jeukende erythema-teuze en bulleuze laesies op het abdomen, handen en voeten. Ondanks behandeling met prednison (60 mg/dg), trad er progressie op van het huidbeeld en werd patiënte naar ons ziekenhuis verwezen.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werden multipale erythema-teuze, urticariële plaques gezien op de romp, oksels, handpalmen en voetzolen, waarvan sommige met centrale vesikel- of blaarvorming (figuur 1A). Tijdens de opname in het ziekenhuis ontstonden er strak gespannen blaren met een acrale distributie op trauma-gevoelige plaatsen (figuur 1B en 1C).

Histopathologisch onderzoek

Histologie van bipten van de blaarranden van de hand en de arm toonden subepidermale blaarvorming met een prominent neutrofiel infiltraat. Directe immunofluorescentie toonde sterk positieve lineaire deposities van IgG en C3 langs de basaal-membraan (figuur 1D). Indirecte immunofluorescentie van een zoutsplijpreparaat liet binding van IgG-antistoffen aan de dermale zijde zien (corresponderend met type-VII-collageen) (figuur 1E).

Aanvullend onderzoek

Bloedonderzoek toonde een BSE van 6 mm/u (normaal waarde < 20 mm/u) en positieve antinucleaire antistoffen (ANF).

Differentiële diagnose en beloop

Op basis van de blaarformatie op trauma gevoelige plaatsen, de histologie en de immunofluorescentie werd de diagnose epidermolysis bullosa acquisita (EBA) verondersteld en startten wij additief azathioprine 50 mg per dag terwijl prednison 60 mg per dag werd gecontinueerd. Ondanks ophoging van de dosis azathioprine tot 250 mg (gedurende 14 weken), ontwikkelde patiënte één tot drie nieuwe blaren per week (figuur 2F en 2G). Bovendien ontwikkelde zij een progressieve proteïnurie (2 g/24 u) met normale nierfuncties (ureum 5,7 mmol/L, creatinine 46 µmol/L). Een nierbiopsie toonde een membraneuze glomerulopathie passend bij een klasse-V-lupus nefritis. Patiënte voldeed nu aan de ARA-criteria voor SLE (blaarziekte, aphthosis oris, positieve ANF en lupus nefritis) en op basis van de kliniek en het aanvullende onderzoek werd de diagnose bulleuze SLE met lupus nefritis gesteld.

Diagnose

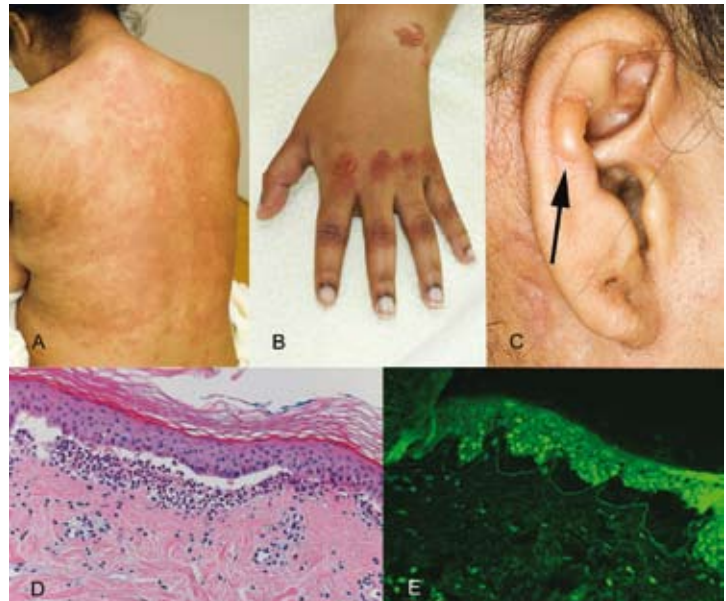
Bulleuze SLE met lupus nefritis.

Therapie en beloop

Gezien de progressieve persisterende proteïnurie en vesiculobulleuze eruptie werd, in overleg met de nefroloog, gestart met mycophenolaatmofetil (MMF) 3000 mg per dag, waarbij prednison (30 mg/dg) werd gecontinueerd en azathioprine gestaakt. Drie weken na start MMF waren alle blaren genezen met achterlating van gehyperpigmenteerde gebieden (figuur 2H en 2I). De waarden van proteïnurie daalden van 2 g per dag naar 0,5 g per dag. Twee maanden na de diagnose waren er behoudens postinflammatoire hyperpigmentatie geen huidafwijkingen meer gezien bij gebruik van MMF 3000 mg per dag en prednison 5 mg per dag.

BESPREKING

BSLE is een zeldzame complicatie van SLE. Aangezien er geen pathognomonische klinische kenmerken zijn, kan het stellen van de diagnose BSLE moeilijk zijn, zeker wanneer een vesiculobulleuze eruptie de eerste manifestatie is van SLE. Klinisch dient men andere primair bulleuze ziekten te overwegen zoals epidermolysis bullosa acquisita (EBA)



Figuur 1. Klinische kenmerken; multiële erythemateuze, urticariële plaques op the romp (A), gespannen blaren op de handen (B) en oor (C). Histologisch onderzoek (HE 40x) toont subepidermale blaarvorming met een prominent neutrofiel infiltraat (D). Indirecte immunofluorescentie op een zoutsplijpreparaat laat binding van IgG-antistoffen aan de dermale zijde (corresponderend met type-VII-collageen) zien (E).



Figuur 2. Progressieve blaarvorming ondanks behandeling met prednison en azathioprine (F, G). Resolutie van de blaarvorming tijdens behandeling met mycophenolaatmofetil (H, I).

of bulleus pemfigoïd (parapemphigus). BSLE wordt beschouwd als een niet verlittekende bulleuze ziekte, aangezien bij de meeste patiënten huid fragiliteit, mechanobulleuze laesies, verlittekening en milia, karakteristiek voor de klassieke variant van EBA, ontbreken.⁸ Antistoffen tegen collageen-VII, zoals bij onze patiënte, kunnen zowel bij EBA als bij BSLE worden gevonden. Onze patiënte presenteerde zich aanvankelijk met bulleuze laesies op traumagevoelige plaatsen en de diagnose EBA werd gesteld. Echter in het beloop van de ziekte ontwikkelde zij een proteïnurie bij een lupus nefritis, waarna patiënte voldeed aan de ARA-criteria voor de diagnose SLE (recidiverende orale aften, positieve ANF, BSLE en lupus nefritis). Deze casus toont de moeilijkheid van het diagnosticeren van BSLE in afwezigheid van systemische symptomen. Dergelijke casus van BSLE waarbij bulleuze laesies de eerste manifestatie van SLE zijn, zijn eerder beschreven.⁸ Zeker twaalf casus van BSLE zijn gerapporteerd met aanvankelijke klinische presentatie als klassieke EBA. Patiënten met BSLE kunnen elk symptoom doormaken geassocieerd met SLE, maar het ontstaan van de huidafwijkingen hoeft zeker niet parallel te lopen met de activiteit van de systemische betrokkenheid. In enkele beschreven casus trad de flair van de huidafwijkingen gelijktijdig op met een exacerbatie van de SLE, in het bijzonder die van lupus nefritis.^{3,5,7} Dapsone is de eerste keus behandeling bij BSLE. MMF wordt de afgelopen jaren toenemend gebruikt bij de behandeling van lupus nefritis vanwege de effectiviteit en het gunstige veiligheidsprofiel. Het is een relatief nieuw immunosuppressivum, welke in toenemende mate ook wordt toegepast binnen de dermatologie. De effectiviteit van MMF is eerder aangetoond bij meerdere immunobulleuze ziekten, zoals pemfigus en EBA.⁹ In onze casus werd er geen respons gezien op hoge doseringen prednison en azathioprine. Na een switch naar MMF werd een complete en langdurige remissie gezien van zowel huidsymptomen als de lupus nefritis, waarbij de

dosering prednison volledig kon worden afgebouwd. Zover wij weten zijn er geen eerdere case reports verschenen van een succesvolle behandeling van BSLE met MMF. Bij patiënten, bij wie een bulleuze SLE gecombineerd is met lupus nefritis, of wanneer er een contra-indicatie bestaat voor het gebruik van dapsone, kan MMF overwogen worden als alternatieve behandeling.

LITERATUUR

1. Vijayakshmi AM, Jayavardhana A. Bullous systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in a 10-year-old boy. *Indian Pediatrics* 2007;44:861-3.
2. Yung A, Oakley A. Bullous systemic lupus erythematosus. *Austr. J of Dermatol* 2000;41:234-7.
3. Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. *Clinics in Dermatol* 2004;22:129-138.
4. Malcangi G, Brandozzi G, Giangiacomi M, Zampetti M, Danieli MG. Bullous SLE: response to methotrexate and relationship with disease activity. *Lupus* 2003;12:63-66.
5. Jedlickova H, Bohmova J, Sirotkova A. Bullous systemic lupus erythematosus induced by therapy for lupus nephritis. *International J Dermatol* 2008;47:1315-16.
6. Ludgate MW, Greig DE. Bullous systemic lupus erythematosus responding to dapsone. *Austr J Dermatol* 2008;49:91-3.
7. Yee Yung Ng, Ter Chang I, Tzen Wen Chen, Han Nang Liou, An Hang Yang, Wu Chang Yang. Concomitant lupus nephritis and bullous eruption in systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1739-43.
8. Fujimoto W, Hamada T, Yamada J, Matsuura H, Iwatsuki K. Bullous systemic lupus erythematosus as an initial manifestation of SLE. *J Dermatol* 2005;32:1021-7.
9. Zwerner J, Fiorentino D. Mycophenolate. *Mofetil. Dermatol Therapy* 2007;20:229-238.

SAMENVATTING

Bulleuze systemische lupus erythematoses is een zeldzame subepidermale blaarziekte die optreedt in het kader van SLE. Wij presenteren een casus waarbij bulleuze laesies de eerste manifestatie van SLE zijn. Later in het beloop ontwikkelde patiënte een lupus nefritis.

Behandeling met prednison 60 mg per dag en azathioprine gaf geen klinische verbetering. Daaropvolgende behandeling met mycophenolaatmofetil leidde tot een snelle blijvende remissie van de huidsymptomen en de lupus nefritis. Zover wij weten, is dit de eerste casus waarbij succesvolle behandeling van bulleuze systemische lupus erythematoses met mycophenolaatmofetil wordt beschreven.

TREFWOORDEN

bulleuze systemische lupus erythematoses – blaarziekten – mycophenolaatmofetil

SUMMARY

Bullous systemic lupus erythematosus is a rare, distinctive subepidermal blistering disorder that occurs in patients with systemic lupus erythematosus. We present a case where bullous skin lesions were the presenting manifestation of systemic lupus erythematosus. Later the patient developed lupus nephritis. No response was seen to treatment with oral prednisone 60mg daily and azathioprine. Subsequent treatment with mycophenolate mofetil led to rapid sustained remission of the skin symptoms and lupus nephritis. To our knowledge, this case represents the first such published report of successful treatment of bullous systemic lupus erythematosus using mycophenolate mofetil.

KEYWORDS

bullous systemic lupus erythematosus – vesiculobullous skin diseases - mycophenolate mofetil

Ichthyosis follicularis met atrichie en fotofobie syndroom

D. Vellinga,¹ J.J. Hoefnagel,² E.K. Bijlsma,³ A.P.M. Lavrijsen,⁴ J.N. Bouwes Bavinck⁴

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Sint Lucas Andreas ziekenhuis, Amsterdam

³ Klinisch geneticus, afdeling Klinische genetica, Centrum voor Humane en Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Douwe Vellinga

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: d.vellinga@lumc.nl



Figuur 1. Op de leeftijd van drie weken lijken de huid en haren normaal.



Figuur 2a en 2b. Op de leeftijd van zes weken ontstonden snel kleine, erythematuze papels met hyperkeratotische 'spikes' en alopecie van hoofdhuid, wenkbrauwen en wimpers.

INLEIDING

Het ichthyosis follicularis met atrichie en fotofobie (IFAP) syndroom betreft een zeldzaam congenitaal oculocutane syndroom met karakteristieke folliculair gebonden hyperkeratotische spikes.

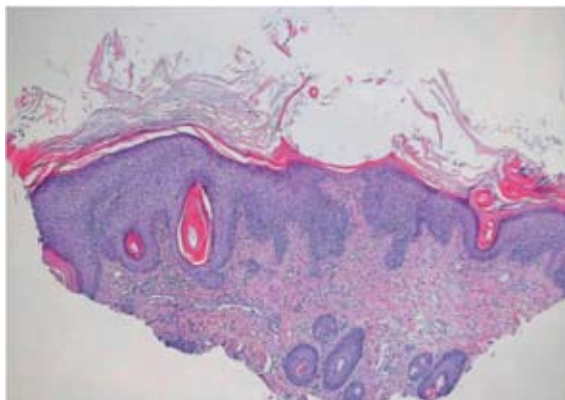
ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Patiënte werd geboren als kind van niet-consanguïene ouders na een ongecompliceerde zwangerschap en partus bij een amenorroeëduur van 37 weken en 5 dagen. Beide ouders zijn gezond en de familie-anamnese is negatief voor verhoorningsstoornissen en andere huidziekten. Ook direct postpartum waren er geen complicaties. Op de leeftijd van vier weken werd zij in verband met ernstige convulsies opgenomen op de afdeling Kindergeneeskunde van het LUMC. Op het moment van opname viel enige schilfering van de buikhuid op, die sinds enkele dagen zou bestaan. Na behandeling met een emolliens was deze schilfering na een paar dagen weer verdwenen. Aangezien tijdens de epileptische aanvallen ook zuurstofsaturatiedalingen optraden, werd zij na enkele dagen overgeplaatst naar de Kinder-Intensive Care Unit. Ondanks behandeling met verschillende derdelijnsanti-epileptica waaronder levetiracetam, fenytoïne, topiramaat, valproïnezuur, vigabatrine en pyridoxine persisteerden de convulsies. Uiteindelijk verminderden de aanvallen onder carbamazepine en clobazam. Door de kinderneuroloog werd de diagnose cryptogene multifocale partiële epilepsie gesteld waarbij gedurende de opname een bipiramidiaal beeld met hypertonie en hyperreflexie, axiale hypotonie en een stagnerende motore en mentale ontwikkeling ontstond. Twee weken na opname ontstonden in de loop van enkele dagen opvallende hyperkeratotische papels op de hoofdhuid en de strekzijden van de extremiteiten. Geleidelijk breidde dit beeld zich uit over het gehele lichaam en er ontstonden *spikes* waardoor de huid aanvoelde als schuurpapier. Daarnaast ontwikkelde zij alopecie en erytheem van de hoofdhuid en was er verlies van de wenkbrauwen en wimpers.

Dermatologisch onderzoek

Op de scalp, het gelaat, de strekzijden van de extremiteiten en de romp waren honderden folliculair



Figuur 3. Het histopathologisch beeld van een biopst toont opvallende hyper- en parakeratose met folliculaire plugging (HE-kleuring, vergroting 10x).

gebonden 1-2 mm grote, licht erythemateuze papels met hyperkeratotische spikes zichtbaar. Tevens was er sprake van een gegeneraliseerde ichthyosis. De scalp toonde centraal alopecie met erytheem en seborroïsche squamæ en occipitaal en temporaal was een verminderde haarimplant zichtbaar. De wenkbrauwen en wimpers waren afwezig en ter plaatse van de wenkbrauwen waren eveneens seborroïsche squamæ aanwezig. Het gelaat toonde een prominent voorhoofd, laagstaande oren, licht hypertelorisme en een inkeping van de helices van beide oren. De nagels toonden geen afwijkingen.

Histopathologisch onderzoek

Een huidbiopst van de hoofdhuid toonde hyperkeratose ter plaatse van ondergelegen gedilateerde follikels met hyperkeratotische plugs. Verder was er sprake van prominente hypergranulose en focaal enige parakeratose. Bovendien viel afwezigheid van talgklieren op. Dermaal was een gering rondkernig ontstekingsinfiltraat aanwezig dat diffuus gelegen was.

Aanvullend onderzoek

Een MRI van de hersenen, gehoortest, oogheelkundig onderzoek en laboratoriumonderzoek naar metabole ziekten toonden geen afwijkingen. Genetisch onderzoek, bestaande uit een karyogram, X-inactivatiestudies en mutatieanalyse van het *MBTPS2-gen*, toonde geen afwijkingen. Uitbreiding van het chromosomenonderzoek via single nucleotide polymorfism (SNP) array-analyse toonde een deletie (1q21.1). Deze deletie bleek echter ook aanwezig bij de moeder en werd geduid als een toevalsbevinding. Deze deletie is niet bekend bij het IFAP-syndroom maar geeft een verhoogde kans op het thrombocytopenia-absent-radius (TAR) syndroom bij een volgend kind.

Diagnose

Ichthyosis follicularis met atrichie en fotofobie (IFAP) syndroom (OMIM 308205).

Therapie

Topicale behandeling bestaat uit 20% vaseline in cetomacrogolcrème als emolliens.

BESPREKING

De diagnose ichthyosis follicularis met atrichie en fotofobie (IFAP) syndroom werd gesteld op basis van het klinisch beeld bestaande uit een gegeneraliseerde ichthyosis met karakteristieke, folliculair gebonden spikes en een niet-cicatriciële alopecie (atrichie), ondersteund door de histopathologische bevindingen. Ook epilepsie is relatief vaak beschreven binnen het IFAP-syndroom, hoewel de ernst van de epilepsie bij ons patiëntje opvallend was. Het betreft een zeldzaam congenitaal syndroom waarbij de fotofobie vaak pas in een later stadium duidelijker wordt. In 1909 werd deze aandoening voor het eerst beschreven door McLeod.¹ In de literatuur zijn tot op heden iets minder dan veertig patiënten beschreven.²⁻¹⁰

De klassieke klinische presentatie bestaat uit gegeneraliseerde ichthyosis en multiële hyperkeratotische folliculair gebonden spikes. Deze folliculaire verhoorningsstoornis manifesteert zich meestal direct of enkele weken na de geboorte en is vooral aanwezig in het gelaat, op de scalp en de strekzijden van de extremiteiten. De huid voelt als schuurpapier of, zoals in de Angelsaksische literatuur beschreven wordt, als een nutmeg-grater. Daarnaast ontstaat snel na de geboorte een (partiële) niet-cicatriciële alopecie van de scalp, wimpers en wenkbrauwen. In de loop van de eerste levensjaren ontwikkelen de patiënten een fotofobie als gevolg van afwijkingen van het cornea-epitheel zoals dysplasie, erosies, verlittekening en soms vasculariserende keratitis. In het kader van het IFAP-syndroom kunnen naast deze trias ook andere symptomen voorkomen zoals epilepsie, mentale retardatie, kleine lichaamslengte, hernia inguinalis, atopische kenmerken, microcefalie en dysmorphe kenmerken zoals prominent voorhoofd en laagstaande oren. De huidafwijkingen hebben een chronisch beloop, maar worden in de meeste gevallen milder met de leeftijd. Naast de genoemde huidafwijkingen zijn ook een collodionmembraan, psoriasiforme plaques, cheilitis angularis en dystrofische nagels beschreven.

Histopathologisch wordt het IFAP-syndroom gekenmerkt door folliculaire plugging met hyper- en parakeratose en hypergranulose. Matig ontwikkelde haarfollikels, afgenomen hoeveelheid zweetklieren en afwezigheid van talgklieren zijn typische kenmerken.⁷

Recent is het gen voor de geslachtsgebonden vorm van het IFAP-syndroom geïdentificeerd, het betreft het *MBTPS2-gen* (membrane-bound transcription factor protease, site 2) in Xp22.11-p22.13.⁸ Missense mutaties van het *MBTPS2-gen* resulteren in een lagere activiteit van het genproduct, een intramembrane zinkmetalloprotease met een belangrijke functie in de cholesterolhomeostase en endoplasmatisch reticulum-stressrespons. De ernst van de kliniek correleert met de verminderde activiteit van MBTPS2. Het merendeel van de in de literatuur beschreven casus zijn van het mannelijke geslacht,

passend bij een X-gebonden aandoening. König en Happle beschreven lineaire laesies met ichthyosis en alopecie bij een moeder en zus van een mannelijke patiënt, dit kan worden verklaard door lyonisatie (X-inactivatie) in vrouwelijke genmutatiedraagsters.¹⁰ Opmerkelijk is dan ook de non-segmentale presentatie van het IFAP-syndroom bij ons patiëntje. Dit is eerder bij slechts zeven andere casus in de literatuur beschreven.^{3,5,9}

Bij ons patiëntje kon geen mutatie in het recent beschreven *MBTPS2*-gen worden aangetoond. Toch lijkt het gerechtvaardigd om op grond van de kenmerkende klinische verschijnselen en histopathologische bevindingen de diagnose IFAP-syndroom te handhaven. Aanvullend zullen *MBTPS2*-expressiestudies en *whole exome sequencing* worden gedaan. Of de heterogeniteit van de in de literatuur beschreven IFAP-casus correleert met verschillende onderliggende genetische afwijkingen is niet bekend.

De belangrijkste differentiaaldiagnostische overwegingen bij het IFAP-syndroom bestaan uit keratosis follicularis spinulosa decalvans (KFSD), het keratitis-ichthyosis-dooftheid (KID) syndroom en het dermatotrichic syndroom. Alopecie en ichthyosis komen bij alle ziektebeelden voor. KFSD onderscheidt zich door een cicatriciele alopecie en het ontstaan van huidafwijkingen in een later stadium. Bij het KID-syndroom bestaat een congenitale bilaterale neurosensorische doofheid en bestaan de huidafwijkingen voornamelijk uit hyperkeratotische plaques. Overigens kunnen de oogheelkundige afwijkingen bij het IFAP-syndroom, zoals vasculariserende keratitis, overeenkomsten tonen met het KID-syndroom. Binnen het dermatotrichic syndroom worden tevens bot- en darmafwijkingen gevonden.

Behandeling van de huid bestaat voornamelijk uit emollientia en keratolytica. Tevens kan acitretine een goede verbetering van de huid geven. Het heeft echter geen effect op corneale vascularisatie, fotofobie en alopecie.⁶ Indien nodig zullen anti-epileptica moeten worden ingezet.

LITERATUUR

1. McLeod JMH. Three cases of 'ichthyosis follicularis' associated with baldness. *Br J Dermatol* 1909;21:165-89.
2. Mégarbané H, Zablit C, Waked N, Lefranc G, Tomb R, Mégarbané A. Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia (IFAP) syndrome: report of a new family with additional features and review. *Am J Med Genet A* 2004;30:323-7.
3. Tsolia M, Aroni K, Konstantopoulou I, Karpathios T, Tsoukatou T, Paraskevaki H et al. Ichthyosis follicularis with alopecia and photophobia in a girl with cataract: histological and electron microscopy findings. *Acta Derm Venereol* 2005;85(1):51-5.
4. Cambiaghi S, Barbareschi M, Tadini G. Ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia (IFAP) syndrome in two unrelated female patients. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:S156-8.
5. Rothe MJ, Weiss DS, Dubner BH, Weitzner JM, Lucky AW, Schachner L. Ichthyosis follicularis in two girls: an autosomal dominant disorder. *Pediatr Dermatol* 1990;7(4):287-92.
6. Khandpur S, Bhat R, Ramam M. Ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia (IFAP) syndrome treated with acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(6):759-62.
7. Ming A, Happle R, Grzeschik KH, Fischer G. Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia (IFAP) syndrome due to mutation of the gene *MBTPS2* in a large Australian kindred. *Pediatr Dermatol* 2009;26(4):427-31.
8. Oeffner F, Fischer G, Happle R, König A, Betz RC, Bornholdt D et al. IFAP syndrome is caused by deficiency in *MBTPS2*, an intramembrane zinc metalloprotease essential for cholesterol homeostasis and ER stress response. *Am J Hum Genet* 2009;84(4):459-67.
9. Sato-Matsumura KC, Matsumura T, Kumakiri M, Hosokawa K, Nakamura H, Kobayashi H, et al. Ichthyosis follicularis with alopecia and photophobia in a mother and daughter. *Br J Dermatol* 2000;142(1):157-62.
10. König A, Happle R. Linear lesions reflecting lyonization in women heterozygous for IFAP syndrome (ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia). *Am J Med Genet* 1999;85(4):365-8.

SAMENVATTING

Wij beschrijven een casus met ernstige epilepsie, alopecie, gegeneraliseerde ichthyosis en opvallende hyperkeratotische *spikes* op de hoofdhuid en de strekzijden van de extremiteiten. De diagnose ichthyosis follicularis met atrichie en fotofobie (IFAP) syndroom (OMIM 308205) werd gesteld. Dit betreft een zeldzaam congenitaal syndroom waarbij er sprake kan zijn van een mutatie in het *MBTPS2*-gen, dit werd in deze patiënt niet gevonden. Behandeling is symptomatisch, vaak verbetert de huid spontaan naarmate de leeftijd vordert.

TREFWOORDEN

ichthyosis follicularis – atrichie – alopecie – fotofobie

SUMMARY

In this case-report we present a baby suffering from severe epilepsy, alopecia, generalized ichthyosis and remarkable hyperkeratotic spines on the scalp, face, and extensor surfaces of the extremities. A diagnosis of ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia (IFAP) syndrome (OMIM 308205) was made. IFAP is a rare congenital syndrome in which some cases show a mutation in the *MBTPS2* gene. This mutation was not found in our patient. Treatment is symptomatic. Skin lesions often improve spontaneously with time.

KEYWORDS

ichthyosis follicularis – atrichia – alopecia – photophobia

Het bannayan-riley-ruvalcaba-syndroom: onderdeel van het PTEN-hamartoomtumor-syndroom

M.G.H.C. Reinders¹, J.J. Hoefnagel², D.E. Fransen van de Putte³, R. van Doorn⁴

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam

³ Aios klinische genetica, afdeling Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

M.G.H.C. Reinders

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: m.g.h.c.reinders@lumc.nl

INLEIDING

Genodermatosen werden lange tijd uitsluitend ingedeeld op basis van het klinisch beeld. Naar mate de kennis over de genetische basis van deze aandoeningen toeneemt, zien we een verschuiving naar classificaties op basis van het gedefecteerd dat ten grondslag ligt aan de aandoening. Een voorbeeld hiervan is het bannayan-riley-ruvalcabasyndroom, dat samen met het syndroom van Cowden, het proteus- en het proteus-like-syndroom, onderdeel uitmaakt van het PTEN-hamartoomtumorsyndroom. Dit syndroom omvat vier klinisch afzonderlijke syndromen, alle gekenmerkt door een mutatie in het tumorsuppressorgen PTEN.¹

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op verzoek van de kinderneuroloog zagen wij een meisje van drie jaar op onze polikliniek. Bij lichamelijk onderzoek waren een drietal zwellingen op de rug opgevallen, die door de ouders nog niet eerder waren opgemerkt. Patiëntje is geboren als kind van niet-consanguïene ouders na een ongecompliceerde zwangerschap. Na de geboorte had zij een goede start. Op de leeftijd van zes weken werd op het consultatiebureau een bovengemiddelde schedelomtrek vastgesteld. Bij echografisch onderzoek van de schedel werden geen bijzonderheden gezien. Aangezien er tevens sprake was van een vertraagde motorische ontwikkeling, werd zij verwezen naar de afdeling kinderneurologie. Vader van patiëntje bleek eveneens een bovengemiddelde schedelomtrek te hebben en had daarnaast ook een trage ontwikkeling doorgemaakt. Bij moeder en broer van patiëntje waren geen afwijkingen aanwezig.

Lichamelijk onderzoek

Op de rug zagen wij een drietal subcutane zwellingen met een weke consistentie en een grootte



Figuur 1. Drie lipomen op de rug.

van respectievelijk 5 x 4 cm, 2 x 1,5 cm en 2 x 1 cm (figuur 1). De overliggende huid toonde geen veranderingen. Wel viel op dat patiëntje een grote schedel had (omtrek 55 cm; +4 SD) en vrij lang was voor haar leeftijd (98 cm; +1,6 SD). Daarnaast had zij een pectus excavatum en hypermobile gewrichten. Bij vader vielen twee subcutane zwellingen op ter plaatse van de elleboog en enkel. Daarnaast had ook hij een grote schedelomtrek (63,3 cm; +3,1 SD) en een pectus excavatum.

Genetisch onderzoek

DNA-onderzoek van het PTEN-gen (*phosphatase and tensin homolog* gen) werd verricht in het laboratorium voor DNA-diagnostiek in het UMC St Radboud in Nijmegen. Dit toonde bij zowel patiëntje als vader een kiembaanmutatie in het PTEN-gen. Het betreft een deletie van 4 nucleotiden op positie 956 t/m 959 in exon 8 van het gen, leidend tot een frameshift, introductie van een prematuur stopcodon en vorming van een getrunceerd eiwit (c.956_959del; p.Thr319fs). Zoals verwacht bleek de mutatie bij de broer van patiënte niet aanwezig te zijn.

Diagnose

Bannayan-riley-ruvalcabasyndroom.

BESPREKING

Bannayan-riley-ruvalcabasyndroom (MIM# 153480)

Lipomen op de kinderleeftijd zijn zeldzaam. Meerdere lipomen op de kinderleeftijd kunnen een aanwijzing zijn voor een syndroom, zoals encefalocraniocutane lipomatose, de ziekte van Madelung, het proteussyndroom, het syndroom van Gardner, het cowdensyndroom of het bannayan-riley-ruvalcabasyndroom. Bij ons patiëntje wezen de begeleidende symptomen, waaronder psychomotorische retardatie, een grote schedelomtrek en hypermobile gewrichten, in de richting van het bannayan-riley-ruvalcabasyndroom. Genetisch onderzoek, waarbij er een mutatie in het PTEN-gen werd aangetoond, kon deze diagnose bevestigen.

Het bannayan-riley-ruvalcabasyndroom is een zeldzaam congenitaal syndroom met een autosomaal dominant overervingspatroon. Bannayan, Riley-Smith en Ruvalcaba beschreven drie deels overeenkomstige klinische fenotypen, welke in 1990 werden herkend als manifestaties van dezelfde aandoening, sindsdien bekend als het bannayan-riley-ruvalcabasyndroom.² De cardinale klinische kenmerken van het bannayan-riley-ruvalcabasyndroom zijn macrocefalie, hamartomateuze darmpoliepen, cutane lipomen en gepigmenteerde maculae op de penis of vulva. Additionele kenmerken zijn oogafwijkingen, vasculaire malformaties, hemangiomen, een psychomotorische ontwikkelingsachterstand, een hoog geboortegewicht, epilepsie, scoliose, pectus excavatum en hypermobilität van de gewrichten. Daarnaast komen verruca-achtige laesies in het gezicht, acanthosis nigricans-achtige afwijkingen en meerdere skin tags in de plooien voor. De lipomen kunnen

zich presenteren op kinderleeftijd en worden soms gekenmerkt door snelle groei, grote omvang en/of pijnklachten. Bij 35-45% van de patiënten komen darmpoliepen voor, die aanleiding kunnen geven tot buikpijn, diarree, bloedverlies, anemie en zelfs intestinale obstructie, maar geen verhoogd risico op maligne ontaarding hebben.³ Bij dit syndroom wordt jaarlijkse screening van het hemoglobinegehalte geadviseerd, om anemie ten gevolge van gastro-intestinaal bloedverlies vroegtijdig op te sporen. Bij ongeveer 60% van de patiënten kan een inactiverende mutatie worden aangetoond in het PTEN-gen.^{1,3,4}

Syndroom van Cowden (MIM# 158350)

Het syndroom van Cowden is een autosomaal dominant overervende aandoening, die gekenmerkt wordt door vorming van benigne hamartomen uitgaande van zowel ecto-, meso- als endoderm en een predispositie voor de vorming van verschillende maligniteiten. Bij 80% van de patiënten is een mutatie in het PTEN-gen aan te tonen. 90-100% van de patiënten heeft cutane afwijkingen in de vorm van (faciale) trichilemmomen, acrale keratosen en orale mucosale papillomatose. In de retina kunnen *angioid streaks* worden gezien. Borstkanker is de meest voorkomende maligniteit en komt bij 25-50% van de vrouwelijke patiënten voor. Daarnaast komt schildklierkanker in 3-10% van de patiënten en endometriumkanker in 5-10% van de vrouwelijke patiënten voor. Niercelcarcinomen, melanomen, coloncarcinomen en hersentumoren lijken vaker voor te komen. Andere manifestaties zijn macrocefalie, mentale retardatie, hemangiomen, darmpoliepen, benigne borsttumoren en het dysplastisch gangliocytoom van het cerebellum (Lhermitte-Duclos).^{5,6} Het International Cowden Consortium heeft diagnostische criteria opgesteld voor het syndroom van Cowden.⁶

Proteus- (MIM# 176920) en proteus-like-syndroom

Het proteussyndroom is vernoemd naar de Griekse god Proteus, die verschillende gedaanten kon aannemen. Deze schijnbaar sporadische genodermatose wordt gekenmerkt door snel progressieve, meestal asymmetrische, overgroei van verschillende weefsels volgens een mozaïekpatroon. Het skelet, de huid, het centraal zenuwstelsel en de ogen zijn frequent aangedaan, maar elk type weefsel kan betrokken zijn. Klinische kenmerken zijn onder andere overgroei van ledematen, lineaire epidermale naevi, cerebriforme bindweefselnaevi, subcutane zwellingen door overgroei van vetweefsel, vasculaire malformaties en hyperostosen. In 1998 zijn diagnostische criteria opgesteld voor dit syndroom. De diagnose proteus-like-syndroom is gereserveerd voor patiënten die niet aan de diagnostische criteria voldoen, maar er wel kenmerken van hebben.⁷ Zhou beschreef een serie patiënten met proteussyndroom, waarin bij 20% een kiembaanmutatie in het PTEN-gen werd aangetoond.⁸ Er bestaat echter discussie over de vraag of deze patiënten daadwerkelijk voldeden aan de diagnostische criteria voor Proteus. Een andere studie van Barker kon deze bevinding namelijk niet bevestigen.⁹ Happle veronderstelde

dat somatisch mozaïcisme ten grondslag aan proteussyndroom zou liggen.¹⁰ Het exacte genetische mechanisme is echter nog niet opgehelderd.

PTEN-hamartoomtumorsyndroom

Het PTEN-hamartoomtumorsyndroom omvat de vier hierboven beschreven afzonderlijke klinische syndromen: het bannayan-riley-ruvalcabasyndroom, het coudensyndroom, het proteus- en het proteus-like-syndroom. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste klinische kenmerken van de verschillende syndromen. Deze syndromen worden alle gekenmerkt door een kiembaanmutatie in het tumorsuppressorgen PTEN. Het gen ligt op de lange arm van chromosoom 10 (10q23.3) en codeert voor een fosfatase. Het PTEN-eiwit heeft verschillende domeinen en vervult meerdere functies in de cel. De belangrijkste functie is remming van het PI3K/AKT-siginaaltransductiepad, waardoor celcyclusarrest en apoptose optreedt. Een deel van de symptomen, zoals macrocefalie en hypermobilititeit van de gewrichten, kan worden toegeschreven aan de inactiverende kiembaanmutatie in één allel. De vorming van hamartomen en andere tumoren vergt echter waarschijnlijk inactivatie van het andere, intacte allel.^{1,4}

Mutaties kunnen over de gehele lengte van het gen voorkomen en substituties, deleties en inserties betreffen. Bij het coudensyndroom treedt 60% van de mutaties op in exon 5, 7 of 8. Het grootste gedeelte, 40% van de mutaties, is gelegen in exon 5 en geassocieerd met een ernstiger fenotype. Patiënten met het coudensyndroom en een aantoonbare mutatie in het PTEN-gen, hebben vaker borstkanker dan coudenpatiënten zonder deze mutatie.⁴ Bij 60% van de patiënten met het bannayan-riley-ruvalcabasyndroom is er sprake van een mutatie in exon 6 t/m 9.^{4,12} De aanwezigheid van een PTEN-mutatie is, in een groep van bannayan-riley-ruvalcabapatiënten, geassocieerd gebleken met de aanwezigheid van lipomen.¹² Mammacarcinomen komen voor in bannayan-riley-ruvalcaba-/coudenoverlappingsfamilies en zijn ook geassocieerd met de aanwezigheid van een PTEN-mutatie.^{11,12} Bij het PTEN-hamartoomtumorsyndroom is er dus tot op bepaalde hoogte sprake van een genotype-fenotypecorrelatie.

Het PTEN-gen is één van de meest frequent gemuteerde tumorsuppressorgen en somatische mutaties hierin komen in een groot aantal maligniteiten voor.¹³ Het is aannemelijk dat een inactiverende kiembaanmutatie in één van beide PTEN-allelen predisponeert tot de ontwikkeling van maligniteiten. Bij het coudensyndroom is er dan ook een duidelijke predispositie voor maligniteiten.^{1,5,6} Bij de andere syndromen is deze associatie minder duidelijk, maar worden wel maligniteiten beschreven.^{1,4,12}

Kennis van de genetica heeft vier syndromen met verschillende klinische kenmerken verenigd onder de noemer PTEN-hamartoomtumorsyndroom. De klinische heterogeniteit is waarschijnlijk toe te schrijven aan het bestaan van verschillende functi-

Klinische kenmerken	BRR	CS	PS
Gepigmenteerde maculae genitaal	+	-	-
Hypermobiele gewrichten	+	-	-
Intestinale hamartomen	+	+	-
Faciale papels (o.a. trichilemmomen, verrucae)	+	+	-
Acrale keratosen	+	+	-
Hemangiomen	+	+	-
Macrocefalie	+	+	+
Oogafwijkingen	+	+	+
Ontwikkelingsachterstand/mentale retardatie	+	+	+
Lipomen	+	+	+
Vasculaire malformaties	+	+	+
Epilepsie	+	+	+
Orale mucosale papillomatose	-	+	-
Dysplastisch gangliocytoom cerebellum	-	+	-
Benigne borsttumoren	-	+	-
Overgroei ledematen	-	-	+
Epidermale en bindweefselnaevi	-	-	+
Hyperostosen	-	-	+
Maligniteiten (o.a. mamma, endometrium, schildklier)	?	+	?

Tabel 1. Mogelijke klinische kenmerken van het bannayan-riley-ruvalcabasyndroom (BRR), coudensyndroom (CS) en proteussyndroom (PS).

onele domeinen in het PTEN-eiwit, die betrokken zijn bij separate processen in de cel en selectief door mutaties in verschillende delen van het gen geïnactiveerd worden. De vier syndromen worden gekenmerkt door de ontwikkeling van verschillende benigne en maligne tumoren, hetgeen gerelateerd is aan de tumorsuppressieve functie van PTEN. Oncologische screening op mamma-, endometrium-, schildklier- en niercelcarcinomen is geïndiceerd bij patiënten met het coudensyndroom en patiënten met het bannayan-riley-ruvalcabasyndroom, waarbij een PTEN-mutatie is aangetoond.¹¹

LITERATUUR

1. Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med* 2009; 11:687-94.
2. Cohen MM Jr. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: renaming three formerly recognized syndromes as one etiologic entity. *Am J Med Genet* 1990;35:291-2.
3. Erkek E, Hizel S, Sanly C, et al. Clinical and histopathological findings in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:639-43.
4. Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. *Hum Mutat* 2003;22:183-98.
5. Starink TM, Veen JP van der, Arwert F, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet*. 1986;29:222-33.
6. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Counsel* 2009;18:13-27.
7. Cohen MM Jr. Proteus syndrome: an update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;137C:38-52.
8. Zhou X, Hampel H, Thiele H, et al. Association of

germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet* 2001;358:210-11.

9. Barker K, Martinez A, Wang R, et al. PTEN mutations are uncommon in Proteus syndrome. *J Med Genet* 2001;38:480-1.
10. Happle R. Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:899-906.
11. Hendriks YM, Verhallen JT, Smagt JJ van der, et al. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: further delineation of the phenotype and management of PTEN mutation-positive cases. *Fam Cancer* 2003;2:79-85.
12. Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, et al. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Molec Genet* 1999;8:1461-72.
13. Yin Y and Shen WH. PTEN: a new guardian of the genome. *Oncogene* 2008;27:5443-53.

SAMENVATTING

Een meisje van drie jaar presenteerde zich op onze polikliniek met multiële lipomen en macrocefalie. Verdenking op het bannayan-riley-ruvalcabasyndroom werd bevestigd door genetisch onderzoek, dat een kiembaanmutatie in het PTEN-gen aantoonde. Mutaties in dit gen liggen ook ten grondslag aan het coudensyndroom en mogelijk het proteus- en proteus-like-syndroom. Er bestaat een correlatie tussen de locatie van de mutatie in het PTEN-tumorsuppressorgen en het klinisch fenotype van deze syndromen, die onderdeel uitmaken van het PTEN-hamartoomtumorsyndroom. Deze klinisch heterogene syndromen hebben een predispositie tot ontwikkeling van verschillende benigne en maligne tumoren gemeenschappelijk.

TREFWOORDEN

bannayan-riley-ruvalcabasyndroom – coudensyndroom – proteus-syndroom – PTEN-hamartoomtumorsyndroom – PTEN-gen

SUMMARY

A 3-year-old girl presented to our outpatient clinic with multiple lipomas and macrocephaly. DNA analysis revealed a germline mutation in the PTEN gene confirming our clinical diagnosis of Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. PTEN mutations are also found in Cowden syndrome, Proteus and Proteus-like syndrome. Because of a common site of the mutation in the PTEN tumor suppressor gene and a common clinical phenotype, these syndromes are jointly termed the PTEN hamartoma tumor syndrome. These clinically heterogeneous syndromes share a predisposition to the development of a variety of benign and malignant tumors.

KEYWORDS

Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome – Cowden syndrome – Proteus syndrome – PTEN hamartoma tumor syndrome – PTEN gene

Auto-inflammatoire aandoeningen; het blau-syndroom en familiale mediterrane koorts

R.E. Genders¹, E.A. Hamminga¹, N.A. Kukutsch²

1. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum
2. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

R.E. Genders

Afdeling Huidziekten

Leids Universitair Medisch Centrum

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: r.e.genders@lumc.nl

INLEIDING

De term auto-inflammatoire aandoeningen (AIA) werd in 1999 geïntroduceerd voor een groep aandoeningen die gekarakteriseerd worden door overerfbare periodieke koorts en/of systemische ontstekingsreacties in de afwezigheid van pathogenen, autoantilichamen en antigeenspecifieke T-cellen.¹ De afgelopen jaren werden er andere aandoeningen aan toegevoegd die geen erfelijke maar een multifactoriële oorzaak hebben.^{2,3}

Klinisch worden AIA gekenmerkt door periodieke aanvallen van ontsteking, die vaak worden gekenmerkt door koorts en ontsteking van specifieke weefsels zoals de huid, gewrichten, maag-darmstelsel en de ogen. De huidafwijkingen zijn zeer variabel en kunnen zich presenteren als exantheem, erysipelas, urticaria, pyoderma gangraenosa, acne of vasculitis. Gedurende een aanval zijn er verhoogde aantallen neutrofielen in het perifere bloed maar ook in de aangedane weefsels aantoonbaar. Complicaties die onder andere kunnen optreden zijn een perceptief hoorverlies en het ontwikkelen van een amyloidose.⁴

Disfunctie van het aangeboren immuunsysteem vormt het centrale probleem van deze aandoenin-

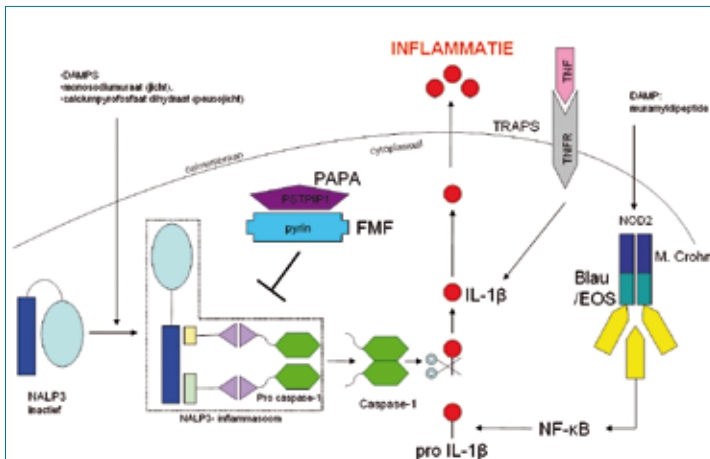
gen. Dit evolutionair gezien oudste deel van ons immuunsysteem reageert niet antigeenspecifiek en zonder dat er een sensibilisatie plaats moet vinden. Centraal hierbij staat het herkennen van exogene pathogenen (pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) met behulp van Toll-like receptoren (TLRs) op de celmembraan en intracellulaire receptoren (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing receptor family; NLRs, waarvan NOD-like receptor een subgroep is) van neutrofielen en monocyten. Ook is recent gebleken dat endogene gevaarsignalen (*alarmins*) bijvoorbeeld defecte nucleïnezuren en toxische componenten kunnen worden herkend. Omdat PAMPs en *alarmins* een soortgelijke keten van reacties via NF- κ B, cytokine-secretie en apoptose kunnen uitlokken, worden zij onder de naam *damage associated molecular patterns* (DAMPs) samengevat. Aan het eind van de signaalcascade staat de secretie van het pro-inflammatoire en pyrogene cytokine IL-1 β . Aan het eind van de signaalcascade staat de secretie van het proinflammatoire en pyrogene cytokine IL-1 β . Dit cytokine is een belangrijke schakel in het ontstaan van een ontstekingsreactie en is betrokken bij verschillende cellulaire processen zoals celproliferatie, celdifferentiatie en apoptose.^{5,6}

Mutaties van de tot nu toe bekende proteïnen die bij AIA betrokken zijn induceren of prolongeren de secretie van IL-1 β (figuur 1).

Door beter begrip van de pathofysiologie van de AIA zijn recent geneesmiddelen die tegen TNF- α en IL-1 werkzaam zijn aan het behandelrepertoire toegevoegd. Ook is geprobeerd bepaalde gevallen met een allogene beenmergtransplantatie te behandelen.

Leerpunten

- Er is een nieuwe indeling volgens een gemeenschappelijke pathofysiologie van zeldzame aandoeningen die gepaard gaan met periodieke koorts/inflammatie en neutrofilie, zonder dat er een uitlokkende factor aan ten grondslag ligt.



Figuur 1. Schematische tekening van activatie van IL-1 β bij verschillende auto-inflammatoire aandoeningen.

Het NALP3 (cryopyrin) ontvouwt zich na binding aan DAMPS (monosodiumuraat bij jicht en calciumpyrofosfaat dihydraat bij pseudojicht). Hierdoor kan door interactie met andere eiwitten het NALP3-inflammasoom gevormd worden. Dit leidt tot caspase-1-activatie waardoor IL-1 β wordt gevormd. Bij CAPS kan door een mutatie in het NLRP-gen (NALP3) een autoreactief inflammasoom ontstaan met activatie van IL-1 β als gevolg.

Het inflammasoom wordt geremd door pyrin en zijn interactie-partner PSTPIP1 ('praline-serine-threonine-phosphatase-interacting protein'). Bij FMF is de remmende werking van pyrin gestoord, wat leidt tot verhoogde IL-1 β -secretie en bij PAPA ligt de oorzaak in een mutatie van het PSTPIP1.

Inflammatie kan ook ontstaan door NOD2-activatie door het bacteriebestanddeel muramylpeptide met activatie van NF- κ B en uiteindelijk IL-1 β -productie als gevolg. Door een mutatie in het CARD15-domein van NOD2 ontstaat er een verhoogde activatie van de NF- κ B-productie bij het blaussyndroom en 'early-onset sarcoidosis' (EOS).

TRAPS ontstaat door een mutatie in de TNFR1-receptor. TNF- α bindt aan TNFR1 dat aanwezig is op het celmembraan. Door de binding wordt het TNF- α -receptorcomplex losgekoppeld (shedding) en zorgt in de cel voor een natuurlijke inhibitie van TNF-activiteit. Door een mutatie in het TNFR1 is er sprake van een verminderde 'shedding' waardoor er een hyperactivatie optreedt. Het precieze werkingsmechanisme tussen TNFR1 en IL-1 is nog niet opgehelderd.



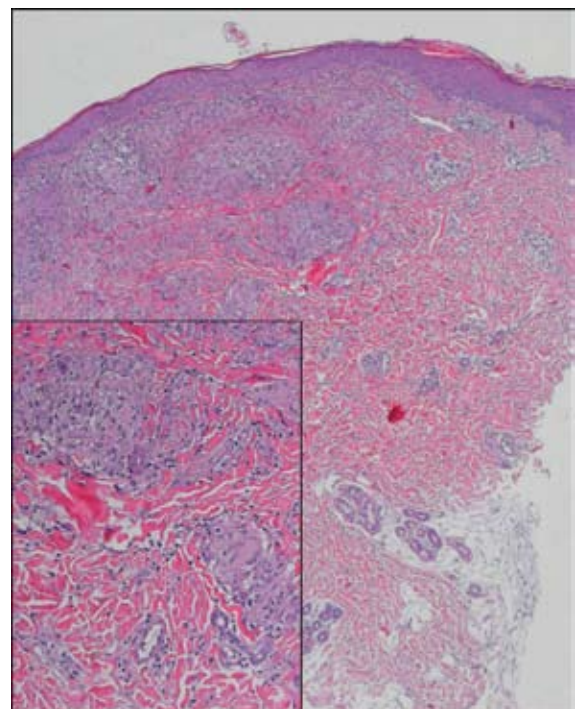
Figuur 2. Klinisch beeld van patiënt met blaussyndroom. Verspreid op de armen, romp en benen zijn er gegroepede, huidkleurige en erythematuze miliaire papels te zien, die bij diascopie appelmoeskleurig zijn.

- Denk ook aan andere niet-familiaire koorts-/ inflammatoire syndromen als een geen positieve familieanamnese is.
- Vraag advies van AIA-specialist (<http://www.printo.it/eurofever>, centrum in Nederland is het UMC Utrecht voor kinderen en het UMC St Radboud voor volwassenen) en klinisch-geneticus voor diagnose en therapie.

CASUÏSTIEK 1

Anamnese

Een zes jaar oud jongetje werd gezien op verzoek van de kinderarts in verband met sinds het tweede levensjaar bestaande, iets jeukende huidafwijkingen op het lichaam. De huidafwijkingen zijn in wisselende mate en ernst aanwezig. Daarnaast heeft patiëntje last van ochtendstijfheid en gewrichtsklachten, waarvoor hij in het verleden al eens met Plaquenil® en methotrexaat werd behandeld. Hij heeft geen periodes met koorts en geen oogklachten. In het verleden werd patiëntje gezien door een dermatoloog elders, waarbij op basis van het histologisch beeld de diagnose sarcoïdose werd gesteld. De voorgeschiedenis vermeldt verder astma, ADHD en een type-I-allergie voor onder andere katten en vogels. Medicatie: Flixotide®, Ventolin®, Concerta® en ibuprofen. Zijn vader overleed enkele jaren geleden op vrij jonge leeftijd aan de gevolgen van het blaussyndroom. Voordat deze diagnose werd gesteld, werd ook bij vader van patiëntje jarenlang gedacht dat hij aan sarcoïdose leed.



Figuur 3. Histologisch beeld van huidbiopt van de linker nates toont hoog dermaal niet verkazende granulomen met meerkernige reuscellen met een gering ontstekingsinfiltraat rondom. HE kleuring, 10x en 40x vergroting.

Hereditaire autoinflammatoire aandoeningen		
Groep	Aandoening	Transmissie
Erfelijke periodieke koortssyndromen	• Familial Mediterranean Fever (FMF)	Autosomaal recessief
	• HyperImmunoglobulin D Syndrome with periodic fever (HIDS, synoniem Mevalonate Kinase Deficiency MKD)	Autosomaal recessief
	• Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS)	Autosomaal dominant
NLRP geassocieerde koortssyndromen	• Cryopyrine associated periodic fever (CAPS)	Autosomaal dominant
	o Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)	Autosomaal dominant
	o Muckle-Wells Syndrome (MWS)	De novo mutaties en autosomaal dominant
	o Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID, synoniem Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular syndrome CINCA)	Autosomaal dominant
	• NLRP12 associated periodic fever	Autosomaal dominant
Pyogene aandoeningen	• Pyogenic sterile Arthritis Pyoderma gangrenosum and Acne syndrome (PAPA)	Autosomaal dominant
	• Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO), Majeed syndrome	Autosomaal recessief
	• Deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist (DIRA)	Autosomaal recessief
Granulomateuze aandoeningen	• Early-Onset Sarcoidosis (EOS)/ Blau syndrome	De novo/ autosomaal dominant
Multifactoriele auto-inflammatoire aandoeningen		
Granulomateuze aandoeningen	• Crohn's disease	
Metabolische aandoeningen	• (Pseudo-) gout	
Idiopatische koorts-syndromen, multicomplex	• Systemic Juvenile idiopathic arthritis (Still's disease) • Adult onset Still's disease • Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis syndrome (PFAPA) • Behçet's disease • Schnitzler syndrome	Associatie met HLA-B51

Tabel 1. Schematisch overzicht van de auto-inflammatoire aandoeningen.

Dermatologisch onderzoek

Verspreid over de armen, romp en benen werden velden met talloze, gegroepeerde, huidkleurige en erythematuze miliaire papels gezien, die bij diascope appelmoeskleurig zijn (figuur 2).

Histopathologisch onderzoek

Histopathologisch onderzoek toont een normale epidermis met hoog dermaal niet-verkazende granulomen met meerkernige reuscellen. Rondom wordt een gering ontstekingsinfiltraat gezien (figuur 3).

Aanvullend onderzoek

Bij oogheelkundig en cardiologisch onderzoek werden geen bijzonderheden gevonden. In 2004 werd door de kinderarts artritiden van meerdere gewrichten gediagnosticeerd. Radiologisch onderzoek toonde geen ossale afwijkingen. Genetisch onderzoek toonde bij zowel patiëntje als zijn vader een mutatie in het NOD2-/CARD 15-gen.

Diagnose

Blausyndroom (MIM#186580)

Beleid en beloop

Symptomatische behandeling vond plaats met clobetasonbutyraatcrème en een emolliens. Aanvankelijk werd door de kinderarts gestart met etanercept, anti-TNF- α -medicatie. Echter vanwege het ontwikkelen van een uveïtis, wat een relatieve contra-indicatie voor het geven van etanercept is, werd dit gestopt en werd begonnen met elke zes weken infusie met infliximab anti-TNF- α -medicatie. De huid- en gewrichtsklachten zijn hiermee in remissie gekomen en gebleven. Hij verdraagt de infliximab goed. Er werden in het beloop geen aanwijzingen voor orgaanbetrokkenheid gevonden.

BESPREKING BLAUSYNDROOM

Blau beschreef in 1985 als eerste een syndroom gekenmerkt door niet-verkazende granulomateuze artritis, huidafwijkingen, uveïtis, synoviale cysten, camptodactylie (kromstand van de vingers) en periodieke koorts. Het blausyndroom openbaart zich meestal in de eerste twee decades van het leven en erft autosomaal dominant over. Bij het blausyndroom worden papuleuze, plaque-

achtige, maculopapuleuze en erythemateuze huidafwijkingen beschreven die vaak intermitterend en generaliseerd voorkomen. Histologie van de laesies toont het beeld van niet-verkazende granulomen.⁷ Bij het blausyndroom wordt een missense mutatie gevonden in het NOD2- (of CARD 15-) gen. Dit gen (op chromosoom 16) wordt met name tot expressie gebracht in monocyt en zorgt onder andere voor activatie van NF- κ B, wat een belangrijke rol speelt bij de initiatie van koorts en inflammatie door verhoogde productie van pro-IL-1 β . Ten gevolge van een mutatie wordt het NOD2-eiwit sneller geactiveerd door het bacteriebestanddeel muramyldipeptide, wat resulteert in herhaaldelijke episodes van koorts en inflammatie.⁸⁻¹¹

Mutaties in het NOD2-gen worden ook gevonden bij een deel van de patiënten met *early-onset* sarcoidose (EOS) en bij een deel van de patiënten met de ziekte van Crohn.¹² In de literatuur is nog controverser of het blausyndroom als aparte entiteit – los van EOS – moet worden gezien of dat het verschillende types zijn van hetzelfde juveniele systemische granulomateuze syndroom. Bij beide ziektebeelden worden niet-verkazende granulomateuze huidafwijkingen, uveïtis en artritis gezien. EOS lijkt een vorm van juveniele granulomateuze ziekte te zijn, waarbij op basis van de kliniek en histologie vroeger gedacht is aan een vorm van sarcoidose. EOS openbaart zich in de eerste vier levensjaren en kan leiden tot blindheid of zelfs de dood. Het blausyndroom onderscheidt zich van EOS door de autosomaal dominante overerving en het ontbreken van long en hart betrokkenheid. Ook kan er camptodactylie bij voorkomen.^{13,14} Er zijn verschillende symptomatische en experimentele therapieën beschreven voor de behandeling van de symptomen bij het blausyndroom, waaronder systemische corticosteroiden, hydroxychloroquine, methotrexaat, anti-TNF-therapie en anti-IL-1-therapie.¹⁵

CASUÏSTIEK 2

Anamnese

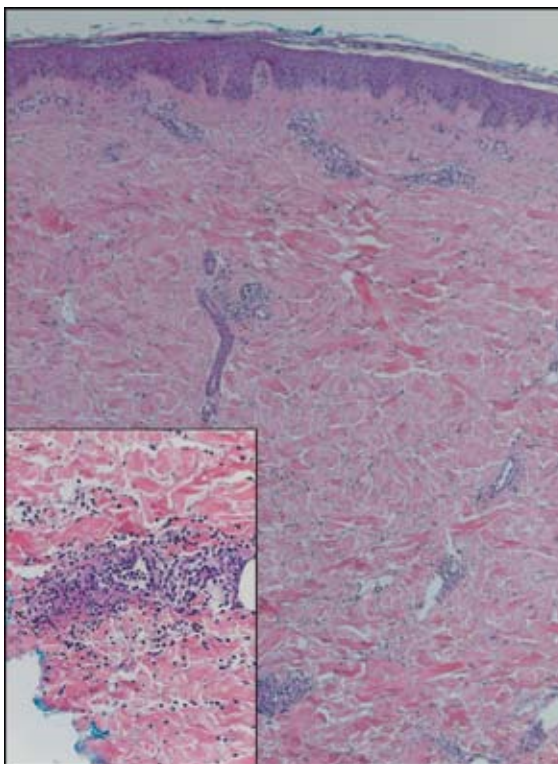
Een patiënte van 24 jaar werd gezien op verzoek van de reumatoloog in verband met huidafwijkingen aan de benen. Zij heeft sinds een jaar zes maal een forse ontsteking van de huid van beide onderbenen gehad. Het betreft een vrij scherp afgrensbare roodheid van de voorzijde van de onderbenen met uitbreiding naar boven toe. Gedurende de aanval heeft patiënte temperatuurverhoging tot 39° C zonder koude rillingen. Vergelijkbare klachten heeft patiënte nooit eerder gehad en komen ook niet in de familie voor. Patiënte is van Turkse afkomst en heeft consanguïene ouders.

Dermatologisch onderzoek

Aan de ventromediale zijde van het rechteronderbeen ter hoogte van het enkelgewricht werd een matig scherp begrensde, pijnlijke, erythemateuze, gezwollen plaque gezien van 10 x 20 cm (figuur 4). De lymfklieren inguïnaal waren hierbij niet vergroot. Er waren geen tekenen van artritis. Algemeen oriënterend lichamelijk onderzoek toonde geen afwijkingen.



Figuur 4. Klinisch beeld van patiënte met FMF. Aan het onderbeen is een matig scherp begrensde, erythemateuze, gezwollen plaque te zien van 10x20 cm.



Figuur 5. Histologisch beeld van huidbiopt van de mediale zijde van de rechterenkel toont enige hyperkeratose en acanthose van de epidermis, met in de onderliggende dermis een perivasculaire overwegend rondkernig lymfocytair infiltraat met focale overgrijping op de epidermis. Bij verschillende vaatjes worden neutrofiële granulocyten gezien liggend in de wand waarbij in een enkel vat in de diepte tevens fibrinoïde necrose van de vaatwand lijkt te bestaan. HE kleuring, 10x en 40x vergroting.

Histopathologisch onderzoek

Het huidbiopt van de rechterenkel toonde enige hyperkeratose en acanthose van de epidermis. In de onderliggende dermis bevond zich perivasculaire enig, overwegend rondkernig, lymfocytair infiltraat dat zeer focaal overgrijpt op de epidermis. Tevens worden bij verschillende vaatjes neutrofiële granu-

locyten gezien, liggend in de wand waarbij in een enkel vat in de diepte tevens fibrinoïde necrose van de vaatwand lijkt te bestaan (figuur 5).

Aanvullend onderzoek

Het laboratoriumonderzoek toonde, behoudens een licht verhoogd CRP van 20, leukocyten van $10.7 \times 10^9/L$ en een neutrofilie van 78% in de differentiatie, geen bijzonderheden. Kwalitatief urineonderzoek toonde geen afwijkingen. Mantouxtest was negatief.

X-thorax en CT-thorax toonden geen aanwijzingen voor lymfadenopathie of pulmonale afwijkingen. Bij genetisch onderzoek naar een mutatie passend bij familiäre mediterrane koorts (FMF) werd bij patiënte geen pathogene mutatie aangetoond in het MEFV-gen.

Beleid en beloop

Bij patiënte werden na uitgebreide anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratorium- en aanvullend onderzoek en na langere follow-up geen aanwijzingen gevonden voor een infectieuze oorzaak van de klachten, geen aanwijzingen voor sarcoïdose of maligniteit zoals een lymfoom en geen aanwijzingen voor een inflammatoire darmziekte, soa's of ziekte van Behçet.

Gezien de periodiek optredende koorts met huidafwijkingen op de onderbenen was er een klinische verdenking op familiäre mediterrane koorts en werd patiënte op proef behandeld met colchicine. Hierdoor werd patiënte klachtenvrij. Na een tijdelijke stop recidiveerden de huidafwijkingen aan de onderbenen. Na het hervatten van de colchicine zijn de klachten niet meer teruggekomen.

Gezien de goede reactie op colchicine, ondanks het ontbreken van de bekende mutatie voor de diagnose, kan volgens de criteria van Tel Hashomer¹⁶ de diagnose familiäre mediterrane koorts (MIM#249100) gesteld worden.

BESPREKING FAMILIAIRE MEDITERRANE KOORTS

In 1945 werd de term periodieke koorts geïntroduceerd door Shepard Siegal. Onder de Nederlandse noemer erfelijke periodieke koortssyndromen worden een aantal zeldzame aandoeningen geschaard, zoals Familiäl Mediterranean Fever (FMF), die worden gekarakteriseerd door periodieke episodes gepaard gaande met koorts, synovitis en/of serositis, huidafwijkingen en variabele oogafwijkingen en neurologische afwijkingen.

FMF wordt gekarakteriseerd door een variabel klinisch beeld met korte recidiverende episodes van koorts, peritonitis, pleuritis, artritis en erysipelas lijkend erytheem. De klinische verschijnselen verschillen van patiënt tot patiënt. In het algemeen is er sprake van een acute koorts aanval die enkele uren tot dagen duurt, vergezeld door pleura/pericard prikkeling, acute buikpijn, gewrichtsbetrokkenheid en op erysipelas lijkende huidafwijkingen. Laatste wordt bij ongeveer 50% van de patiënten gezien in

de vorm van goed omschreven, warm, gezwollen, gevoelige erythemateuze plaques met een grootte van ongeveer 10 tot 20 cm. De voorkeursplaatsen zijn de onderbenen. Het kan uni- of bilateraal voorkomen. De laesies verdwijnen doorgaans binnen 24 tot 48 uur. Het histopathologisch beeld laat oedeem zien in de superficiële dermis en een perivascuair infiltraat van lymfocyten, histiocyten en neutrofielen. Andere huidafwijkingen die kunnen worden gezien zijn purpura, subcutane noduli en gelokaliseerd oedeem. Gedurende een aanval is er sprake van een leucocytosis (met neutrofilie), verhoogd bse en verhoging van de acutefase-eiwitten CRP, fibrinogeen en serumamyloïd A (SAA). De ontstekingsparameters zijn in de klachtenvrije periodes normaal.^{17,18}

FMF wordt veroorzaakt door een mutatie in het MEFV-gen (Mediterranean fever) dat codeert voor het eiwit pyrine en dat gelokaliseerd is op chromosoom 16p13.319. Pyrine wordt ook marenostri genoemd. Het komt tot expressie in: neutrofielen, monocyten, dendritische cellen en in fibroblasten in de huid, peritoneum en synovia. Het is betrokken in de regulatie van ontsteking. Pyrine vormt samen met het eiwit PSTPIP een remmer van het NALP3-inflammasoom. Door een mutatie in het pyrine-eiwit wordt deze remmende functie op het inflammasoom belemmerd en vindt er overactivatie van het inflammasoom plaats, waardoor er een verhoogde activatie van IL-1 β plaatsvindt, wat leidt tot inflammatie.²⁰⁻²³ FMF wordt meestal gezien in populaties rond het Middellandse Zeegebied.^{24,25} In de mediterrane landen is de dragerschapfrequentie 30%. Er zijn al meer dan zeventig MEFV-mutaties geïdentificeerd en deze correleren ook met de ernst van de aandoening. Zo heeft de mutatie M694V, die voornamelijk bij Joden en Armeniërs voorkomt, een hoger risico op het ontstaan van amyloïdose, de meest gevreesde complicatie van FMF. Het is niet precies bekend waarom de ene mutatie wel en de andere mutatie niet kan leiden tot amyloïdose.²⁶

De eerste keus van behandeling is colchicine in een dosis van 1 tot 3 mg per dag. Profylactische behandeling met colchicine is effectief gebleken in de preventie van acute aanvallen van FMF en de ontwikkeling van amyloïdose.²⁷

Andere behandelingen die terug te vinden zijn in de literatuur zijn behandeling met azathioprine, thalidomide, anti-TNF- α en anti IL-1 monoclonale antilichamen. Recent zijn een aantal publicaties verschenen met succesvolle behandeling van colchicine therapie resistente FMF met anti IL-1 therapie waarbij ook verbetering van de amyloïdosis werd gezien.²⁸

LITERATUUR

1. Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, O'Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000 Aug;12(4):479-86.
2. Drenth JP, Meer JW van der. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001 Dec 13;345(24):1748-57.

3. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol* 2008 May;28 Suppl 1:S73-S83.
4. Touitou I, Kone-Paut I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008 Oct;22(5):811-29.
5. Latz E. The inflammasomes: mechanisms of activation and function. *Curr Opin Immunol* 2010 Feb;22(1):28-33.
6. Meylan E, Tschopp J, Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature* 2006 Jul 6;442(7098):39-44.
7. Alonso D, Elgart GW, Schachner LA. Blau syndrome: a new kindred. *J Am Acad Dermatol* 2003 Aug;49(2):299-302.
8. Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ, Girardin SE. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. *Nat Immunol* 2006 Dec;7(12):1250-7.
9. Petrilli V, Dostert C, Muruve DA, Tschopp J. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. *Current Opinion in Immunology* 2007 Dec;19(6):615-22.
10. Simon A, Meer JW van der. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007 Jan;292(1):R86-R98.
11. Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006 Mar;6(3):183-95.
12. Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, Nishikomori R, Nakata-Hizume M, Nagai S, et al. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood* 2005 Feb 1;105(3):1195-7.
13. Fink CW, Cimaz R. Early onset sarcoidosis: not a benign disease. *J Rheumatol* 1997 Jan;24(1):174-7.
14. Scerri L, Cook LJ, Jenkins EA, Thomas AL. Familial juvenile systemic granulomatosis (Blau's syndrome). *Clin Exp Dermatol* 1996 Nov;21(6):445-8.
15. Milman N, Andersen CB, Hansen A, Overeem HT van, Nielsen FC, Fledelius H, et al. Favourable effect of TNF-alpha inhibitor (infliximab) on Blau syndrome in monozygotic twins with a de novo CARD15 mutation. *APMIS* 2006 Dec;114(12):912-9.
16. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997 Oct;40(10):1879-85.
17. Farasat S, Aksentijevich I, Toro JR. Autoinflammatory diseases: clinical and genetic advances. *Arch Dermatol* 2008 Mar;144(3):392-402.
18. Kanazawa N, Furukawa F. Autoinflammatory syndromes with a dermatological perspective. *J Dermatol* 2007 Sep;34(9):601-18.
19. Bernot A, Clepet C, Dasilva C, Devaud C, Petit JL, Caloustian C, et al. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics* 1997 Sep;17(1):25-31.
20. Church LD, Cook GP, McDermott MF. Primer: inflammasomes and interleukin 1beta in inflammatory disorders. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008 Jan;4(1):34-42.
21. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002 Aug;10(2):417-26.
22. McDermott MF, Tschopp J. From inflammasomes to fevers, crystals and hypertension: how basic research explains inflammatory diseases. *Trends Mol Med* 2007 Sep;13(9):381-8.
23. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol* 2006 Jan;18(1):108-17.
24. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009 Oct 15;61(10):1447-53.
25. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005 Sep;17(5):586-99.
26. Ryan JG, Goldbach-Mansky R. The spectrum of autoinflammatory diseases: recent bench to bedside observations. *Curr Opin Rheumatol* 2008 Jan;20(1):66-75.
27. Guz G, Kanbay M, Ozturk MA. Current perspectives on familial Mediterranean fever. *Curr Opin Infect Dis* 2009 Jun;22(3):309-15.
28. Moser C, Pohl G, Haslinger I, Knapp S, Rowczenio D, Russel T, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Feb;24(2):676-8.

SAMENVATTING

Auto-inflammatoire aandoeningen (AIA) is een groep deels overerfbare, deels multifactoriële aandoeningen gepaard gaande met periodieke koorts en/of systemische ontstekingsreacties in de afwezigheid van pathogenen, autoantilichamen en antigeen specifieke T-cellen. Ze worden veroorzaakt door mutaties in het aangeboren immuunsysteem en hebben als gezamenlijke component de activatie van IL-1 β . Ook horen er enkele aandoeningen bij met een multifactoriële en complexe etiologie. De episodes van systemische inflammatie kunnen gepaard gaan met koorts en ontstekingen van de huid, gewrichten, maag-darmstelsel en de ogen. De huidafwijkingen zijn zeer variabel en kunnen zich presenteren als exantheem, erysipelas, urticaria, pyoderma gangraenosa, acne of vasculitis. Complicaties als perceptief hoorverlies en amyloïdose kunnen bij sommige AIA optreden.

TREFWOORDEN

auto-inflammatoire aandoening – familiale mediterrane koorts – blausyndroom

SUMMARY

Autoinflammatory diseases (AID) a group of hereditary or multifactorial diseases characterized by periodic fever and/or systemic inflammation in the absence of pathogens, autoantibodies and antigen-specific T-cells. They are caused by a mutation in the innate immune system, with the common outcome of activation of IL-1 β . Some diseases have a more complex and multifactorial etiology. The episodes of systemic inflammation are accompanied by fever and inflammation of the skin, joints, gastrointestinal tract and the eyes. The dermatologic findings include exanthem, erysipeloid erythema, urticaria, pyoderma gangrenosum, acne and vasculitis. Complications can occur in some AID like sensorineural hearing loss and amyloidosis.

KEYWORDS

autoinflammatory disease – familial mediterranean fever – blau syndrome

GEMELDE (FINANCIËLE)

BELANGENVERSTRENGELING
geen

Langerhanscelhistiocytose van de huid bij volwassenen

J.R.J. Edelbroek¹, M.H. Vermeer², R. Willemze²

¹ Aios dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

J.R.J. Edelbroek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: j.r.j.edelbroek@lumc.nl

INLEIDING

Langerhanscelhistiocytose (LCH) is een zeldzame aandoening met een breed klinisch spectrum, waarbij sprake is van een clonale proliferatie van immature langerhanscellen (LC) in diverse organen, waaronder bot, longen, lymforeticulaire organen

(lymfklieren, lever, milt, beenmerg) en huid.^{1,3} De etiologie van deze proliferatie is onbekend. Voorheen werd deze groep ziekten aangeduid met de term histiocytose-X. Binnen deze groep werden verschillende ziektebeelden onderscheiden, waaronder het eosinofiel granuloom voor een gelokaliseerde, en de ziekte van Hand-Christian-Schuller en de ziekte van Abt-Siwe-Letterer voor gedissemineerde vormen van deze aandoening. Toen men ontdekt had dat birbeckgranules, die karakteristiek zijn voor langerhanscellen (LC) in de huid, ook voorkomen in de tumorcellen van bovengenoemde aandoeningen werd de term histiocytose-X vervangen door langerhanscelhistiocytose.²

LCH komt vooral bij kinderen voor met een geschatte incidentie van ca. 4-4.6 per miljoen. LCH bij volwassenen is zeldzaam en de incidentie wordt ge-

Patiënt	Geslacht	Leef-tijd	Huidafwijkingen bij presentatie	Resultaten staging	Behandeling	Resultaat	Follow-up (maanden)
1	M	64	Ulceraties periaanaal; erytheem axillair en inguïnaal	-	Topicale corticosteroiden en antibiotica	Progressie	48; overleden aan een AML
2	M	89	Gegeneraliseerde roodbruine papels	-	PUVA, prednison, topicale corticosteroiden	CR	34; CR
3	M	39	Roodbruine papels, ulceraties axillair	lytische haard femur	Topicale corticosteroiden Bothaard expectatief	PR	11; PR
4	M	43	Solitaire papel schouder	-	Excisie	CR	2; CR
5	M	75	Gegeneraliseerde roodbruine papels	NV	Topicale en intralesionale corticosteroiden	PR	41; overleden aan diffuus grootcelig B-cellymfoom
6	V	69	Ulceraties periaanaal, erosies mondholte, roodbruine papels op de romp	-	Topicale corticosteroiden Mustine HCL Radiotherapie mondholte	PR	24; PR
7	M	25	Solitaire papel rug	-	Excisie	CR	31; CR
8	M	45	Gegeneraliseerde roodbruine papels	-	Topicale corticosteroiden	CR	108; CR
9	V	58	2 ulceronecrotische laesies op de scalp	-	Excisie	CR	110; overleden aan langerhanscelsarcom

Tabel 1. Klinische kenmerken en beloop.

M: man; V: vrouw; NV: niet verricht; CR: complete remissie; PR: partiële remissie; AML: acute myeloïde leukemie.



Figuur 1A. Patiënt 8; 4 x 4 mm grote rood-roze scherp-begrensde papel op de rug.



Figuur 1B. Patiënt 9; ulceronecrotische laesie op het behaarde hoofd.



Figuur 2A. Patiënt 6; multiple roodbruine papels op de romp.



Figuur 2B. Patiënt 2; multiple roodbruine papels op de benen.



Figuur 3. Patiënt 3; axillaire ulceraties op een erythematuze basis met secundaire impetiginisatie.

schat op 1-2 per miljoen.^{4,5} In tegenstelling tot LCH bij kinderen is de literatuur van LCH bij volwassenen beperkt en zijn er geen specifieke richtlijnen voor stagering, behandeling en follow-up. Volwassen patiënten met cutane lokalisaties van een LCH zijn zeldzaam. Een review waarin 274 volwassen patiënten met een LCH werden beschreven laat zien dat 36.9% van de patiënten een cutane lokalisatie heeft.⁵ Van deze groep waren er slechts zes patiënten met een LCH beperkt tot de huid. Het beloop van deze, bij presentatie, tot de huid beperkte LCH is niet goed bekend. Tevens is er onduidelijkheid over het te voeren beleid (uitgebreidheid van stageringsonderzoek, optimale behandeling, noodzaak van langdurige follow-up) bij patiënten die zich met een LCH

in de huid presenteren. In dit artikel beschrijven wij de klinische bevindingen en het beloop van negen patiënten met een LCH, die zich primair in de huid manifesteerde.

RESULTATEN

Tussen 1988 en 2009 zagen wij in het Leids Universitair Medisch Centrum negen volwassen patiënten, die zich presenterden met een LCH in de huid. De groep bestond uit zeven mannen en twee vrouwen, en de gemiddelde leeftijd bij presentatie was 56 jaar (zie tabel 1). Klinisch presenterden de meeste patiënten zich met multiple geelbruine tot roodbruine, soms crusteuze, papels en/of ulceratieve afwijkingen in de lichaamsplooiën (figuur 1 t/m 3). Uitgebreide afwijkingen van de orale mucosa werd bij één patiënt waargenomen. Twee patiënten presenterden zich met een solitaire papel, waarbij aanvankelijk gedacht werd aan een basaalcelcarcinoom, en een naevus naevocellularis. Stageringsonderzoek liet slechts bij een van de acht gestageerde patiënten een extracutane lokalisatie zien (solitaire lokalisatie in het femur). Behandeling resulteerde bij vijf van de negen patiënten in een blijvende complete remissie (zie tabel 1). Bij drie van deze vijf patiënten betrof het een of enkele laesies, die middels excisie verwijderd werden. Bij twee patiënten met uitgebreide papuleuze afwijkingen verdwenen alle huidafwijkingen na gebruik van topicale klasse-III-IV-corticosteroiden. Bij de drie patiënten met ulceratieve afwij-

kingen in de lichaamspleoien werd geen complete remissie bereikt. De gemiddelde follow-upduur was 45 maanden (spreiding: 2 tot 110 maanden). Tijdens follow-up ontwikkelde zich bij drie van de negen patiënten een hematologische maligniteit. Patiënt 1, met progressieve ulceratieve afwijkingen periaanaal en axillair, die niet op therapie reageerde, ontwikkelde 3,5 jaar nadat de diagnose LCH gesteld was een acute myeloïde leukemie (AML), waaraan hij zes maanden later overleed. Bij patiënt 5 was de LCH gedurende een periode van drie jaar in partiële remissie, toen bij hem een diffuus grootcellig B-cellymfoom van de testis werd gediagnosticeerd, waaraan hij zes maanden later overleed. Patiënt 9 presenteerde zich, na een recidievrije periode van meer dan acht jaar, met algemene malaise en een gegeneraliseerde lymfadenopathie. Histologisch onderzoek van een inguinale lymfklier toonde een slecht gedifferentieerde maligne tumor, verdacht voor een langerhanscelsarcoom. Patiënte overleed binnen drie maanden aan deze aandoening.

BESPREKING

Patiënten die zich op volwassen leeftijd met een LCH in de huid presenteren zijn zeldzaam. De literatuur over deze groep patiënten is beperkt en geeft onvoldoende uitsluitsel over het te volgen beleid. Hierdoor is er vaak discussie over de vraag of en hoe uitgebreid er gestageerd moet worden, wat de ideale behandeling is, en of langdurige nacontrole noodzakelijk is. Om een beter beeld te krijgen van deze aandoening werd een retrospectief onderzoek verricht bij negen volwassen patiënten, die zich met een LCH in de huid presenteerden.

Stageringsonderzoek

Volgens richtlijnen van de Histiocyte Society voor de staging van kinderen met een LCH dient bij ieder kind met LCH laboratoriumonderzoek en – van wege het frequent voorkomen van long- en botlokalisaties – altijd een X-thorax en een botsintigrafie verricht te worden.⁶ Indien afwijkingen gevonden worden is aanvullend onderzoek, waaronder een beenmergbiopsie, aangewezen. Doorgaans wordt bij volwassenen met een LCH dezelfde richtlijn gevolgd. In de huidige studie werd met dit beleid slechts bij één van de acht gestageerde patiënten een extracutane lokalisatie gevonden. Het betrof een patiënt, die zich presenteerde met meerdere papels op de romp en ulceratieve laesies axillair en inguinaal, bij wie een lytische laesie in het femur werd gevonden, die in overleg met de internist expectatief werd vervolgd. Onderzoek op een grotere groep patiënten zal moeten uitwijzen of stageringsonderzoek bij volwassen patiënten, die zich met beperkte huidafwijkingen presenteren, achterwege gelaten kan worden.

Therapie

Behandeling van LCH is afhankelijk van de aard en de uitgebreidheid van de huidafwijkingen. In de huidige studie werd bij vijf van de negen patiënten

een complete remissie bereikt. Bij drie patiënten, die zich met één of solitaire laesies presenteerden, bleek excisie afdoende. Behandeling met topicale klasse-III-IV-corticosteroiden leidde bij twee van de drie patiënten met alleen papuleuze afwijkingen tot een complete remissie. In de literatuur worden PUVA en lokale applicatie van chloormetine (Mustine HCL®) als alternatief genoemd.⁷ Ulceratieve afwijkingen in de lichaamspleoien bleken meer therapieresistent. Behandeling van deze afwijkingen met lokale corticosteroiden, al dan niet in combinatie met lokale antibiotica leidden bij geen van de drie patiënten tot een complete remissie. Radiotherapie liet bij een patiënt met perianale ulceraties een goed resultaat zien.

LCH en secundaire hematologische maligniteiten

Een opvallende bevinding betreft de ontwikkeling van een hematologische maligniteit bij drie van de negen patiënten, drie tot negen jaar nadat de diagnose LCH gesteld was. Het betrof een AML, een diffuus grootcellig B-cellymfoom van de testis en een slecht gedifferentieerde tumor, histologisch verdacht voor een langerhanscelsarcoom. In de literatuur is de associatie van LCH met andere hematologische maligniteiten meerdere keren beschreven.^{8,9} In een groot reviewartikel van Egeler et al.⁸ worden 91 patiënten met een LCH beschreven, die voor, gelijktijdig of na de diagnose LCH een maligniteit ontwikkelden, waaronder 22 patiënten met een leukemie, 25 met een hodgkinlymfoom en 14 met een non-hodgkinlymfoom. In de literatuur worden verschillende mogelijke verklaringen genoemd voor het optreden van maligniteiten bij LCH.¹⁰ Het ontstaan van een secundaire maligniteit wordt vaak toegeschreven aan eerdere behandeling van LCH met chemotherapie, zoals met etoposide of vinblastine.^{9,10} De relatie tussen een AML en LCH zou verklaard kunnen worden door de mogelijke gedeelde origine van monocytair cellen en langerhanscellen in het beenmerg. Geen van de drie patiënten met een secundaire maligniteit in de huidige studie was voorafgaand behandeld met chemotherapie. Van een gedeelde origine van de maligne cellen zou sprake kunnen zijn bij patiënt 1 met een AML, en bij patiënt 9 met een langerhanscelsarcoom. Het ontstaan van een langerhanscelsarcoom in een patiënt met voorafgaande LCH is uiterst zeldzaam, en naar ons beste weten slechts één keer eerder beschreven.¹¹ De resultaten van onze en van andere studies suggereren dat patiënten met een LCH (van de huid) een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van een secundaire maligniteit. Het verdient derhalve aanbeveling patiënten met een LCH van de huid regelmatig te controleren, zeker zolang er huidafwijkingen zijn. Men dient er echter rekening mee te houden dat secundaire maligniteiten ook jaren na het verdwijnen van de LCH nog kunnen optreden.

CONCLUSIE

Patiënten die zich op volwassen leeftijd met een LCH in de huid presenteren zijn zeldzaam en er is

vaak onduidelijkheid over het te volgen beleid. In de huidige studie werd slechts bij één van de acht gestageerde patiënten een extracutane lokalisatie gevonden. Opvallend was dat drie patiënten gedurende follow-up een secundaire hematologische maligniteit ontwikkelden. Nader onderzoek met een grotere groep patiënten is aangewezen om meer duidelijkheid te krijgen over de noodzaak van stageringsonderzoek en over het risico op secundaire hematologische maligniteiten bij volwassen patiënten met een LCH in de huid.

LITERATUUR

1. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol* 2008;3:291-5.
2. Windebank K, Nanduri V. Langerhans cell Histiocytosis. *Arch Dis Child* 2009;94:904-8.
3. Morimoto A, Ishida Y. Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:98-102.
4. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer* 2008;1:3-4.
5. Aricò M, Girschikofsky M, Génèreau T, Klersy C, McClain K, Grois N. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*. 2003;16:2341-8.
6. Broadbent V, Gadner H, Komp DM, Ladisch S. Histiocytosis syndromes in children: II. Approach to the clinical and laboratory evaluation of children with Langerhans cell histiocytosis. *Clinical Writing Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol*. 1989;6:492-5.
7. Munn S, Chu AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Clin North Am* 1998;12:271-286.
8. Egeler RM, Neglia JP, Aricò M, Favara BE, Heitger A, Nesbit ME. The relation of Langerhans cell histiocytosis to acute leukemia, lymphomas, and other solid tumors. The LCH-Malignancy Study Group of the Histiocyte Society. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;2:369-78.
9. Egeler RM, Neglia JP, Puccetti DM, Brennan CA, Nesbit ME. Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer*. 1993;3:865-73.
10. Ghosn MG, Haddad AC, Nassar MN, Abadjian GA, El Karak FR, Aftimos PG. Acute myeloid leukemia and Langerhans' cell histiocytosis: multiple theories for an unusual presentation. *Leuk Res*. 2010;3:406-8.
11. Lee JS, Ko GH, Kim HC, Jang IS, Jeon KN, Lee JH. Langerhans cell sarcoma arising from Langerhans cell histiocytosis: a case report. *J Korean Med Sci*. 2006;3:577-80.

SAMENVATTING

Langerhanscelhistiocytose (LCH) is een zeldzame aandoening waarbij sprake is van een clonale proliferatie van immature langerhanscellen. LCH komt met name bij kinderen voor. De literatuur over LCH bij volwassenen is beperkt, en richtlijnen voor de staging, behandeling en follow-up van volwassen patiënten met LCH ontbreken. In dit artikel beschrijven wij de klinische presentatie en het beloop van negen patiënten met een LCH, die zich op volwassen leeftijd primair in de huid presenteerde. Stageringsonderzoek liet slechts bij één van de acht gestageerde patiënten een extracutane lokalisatie zien (solitaire botlaesie). Behandeling van solitaire laesies met excisie, en van papuleuze afwijkingen met lokale corticosteroïden resulteerde doorgaans in een complete remissie, terwijl ulcererende afwijkingen in de lichaamspleoien meer therapieresistent waren. Tijdens follow-up ontwikkelden drie patiënten een secundaire hematologische maligniteit waaronder een acute myeloïde leukemie, een diffuus grootcellig B-cellymfoom van de testis en een ongedifferentieerde tumor verdacht voor een langerhanscelsaroom. Nader onderzoek met een grotere groep patiënten is aangewezen om meer duidelijkheid te krijgen over de noodzaak van stageringsonderzoek en over het risico op secundaire hematologische maligniteiten bij volwassen patiënten met een LCH in de huid.

TREFWOORDEN

langerhanscelhistiocytose van de huid – stageringsonderzoek – therapie – follow-up

SUMMARY

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare clonal proliferative disorder of immature Langerhans cells. Most cases of LCH occur in childhood. Literature on LCH in adults is limited, and guidelines for staging, treatment and follow-up are lacking for this group of patients. In this report we describe the clinical presentation and clinical course of nine adult patients with a LCH first presenting in the skin. Staging procedures showed extracutaneous disease (solitary bone lesion) in only one of eight patients, who were adequately staged. Excision of solitary lesions and treatment of widespread papular lesions with topical steroids generally resulted in complete remissions, while ulcerating lesions in the skin folds proved more resistant to treatment. During follow-up three patients developed a secondary hematological malignancy, including an acute myeloid leukemia, a diffuse large B-cell lymphoma of the testis and an undifferentiated tumor suggestive of a Langerhans cell sarcoma. Further studies on a larger group of patients are necessary to gain more insight in the value of staging and the risk of secondary hematological malignancies in adult patients with a LCH presenting in the skin.

KEYWORDS

Cutaneous Langerhans cell Histiocytosis – staging – therapy – follow-up

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
geen

Diagnostiek en behandeling sézarysyndroom

M.H.Vermeer,¹ J.P.M. van der Valk,² R. Willemze¹

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Anios interne geneeskunde, Vlietland Ziekenhuis, Schiedam

Correspondentieadres:

Dr. Maarten H. Vermeer MD, PhD

LUMC

Afdeling Dermatologie B1Q-86

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: m.h.vermeer@lumc.nl

INTRODUCTIE

Sézarysyndroom (SS) is in 1938 voor het eerst beschreven door Sézary en Bouvraïn.¹ Het betreft een zeldzaam type cutaan T-cellymfoom (CTCL) dat gekarakteriseerd wordt door een hevig jeukende erythrodermie, gegeneraliseerde lymfadenopathie, en de aanwezigheid van neoplastische T-cellen (sézarycellen) in de huid, lymfklieren en perifere bloed.² Bijkomende klinische symptomen zijn alopecia, palmoplantaire hyperkeratose, onychodystrofie en ectropion. Histologisch onderzoek toont doorgaans een atypisch T-celinfiltreet, dat infiltratie van de epidermis kan vertonen (epidermotropie), maar vaker vooral perivascuair gelokaliseerd is. In ongeveer 30% van de huidbipten van een patiënt met een SS wordt echter alleen een aspecifiek perivascuair infiltreet zonder atypie of epidermotropie gezien. Sézarycellen hebben het fenotype van CD4+-geheugen-T-cellen (CD3+, CD4+, CD8-, CD45RO+, CD62L+), tonen klonaal herschikte T-celreceptorgen en brengen moleculen/receptoren tot expressie waarmee ze selectief naar de huid migreren, zoals *cutaneous lymphocyte antigen* (CLA), en de chemokine-receptoren CCR4 en CCR10. Op basis van deze observaties wordt SS beschouwd als een prototypische maligniteit van naar de huid migrerende geheugen-T-cellen.²

Een belangrijk kenmerk van SS is uitgebreide immuunsuppressie waardoor vooral in de ver voortgeschreden stadia van SS, patiënten gevoelig zijn voor opportunistische infecties en vaak overlijden als gevolg van bacteriële sepsis.^{3,4} Daarnaast hebben patiënten met SS een toegenomen risico op het ontwikkelen van secundaire maligniteiten, afname van cutane type-IV-overgevoelighedsreacties, en afname

van aantallen circulerende CD8+-T-cellen en *natural killer* (NK)-cellen en afgenomen cytotoxische activiteit van deze cellen.^{3,5} Deze nog incompleet gekarakteriseerde immuundeficiëntie wordt voornamelijk toegeschreven aan de productie van Th2-cytokinen IL-4, IL-5, IL-10, en IL-13 door maligne cellen.⁶⁻⁸

DIAGNOSTIEK

Onderscheid tussen SS en andere vormen van erythrodermie, waaronder benigne inflammatoire dermatosen, zoals psoriasis of eczeem en andere typen CTCL (met name erythrodermische mycosis fungoides [MF]) is belangrijk, zowel met betrekking tot prognostiek als behandeling. Echter, door de in het algemeen weinig specifieke klinische presentatie en het feit dat huidbipten van SS-patiënten alleen reactieve veranderingen kunnen laten zien, hangt de diagnose voor een groot deel af van het aantonen van afwijkingen in het perifere bloed.

Lange tijd was de diagnose SS gebaseerd op het kwantificeren van sézarycellen in cytopspins van perifere bloed, maar over het benodigde percentage sézarycellen voor de diagnose SS bestond geen consensus. Met de introductie van flowcytometrie en T-celreceptorgen-herschikkingsanalyse als nieuwe diagnostische technieken, werd het duidelijk dat een aantal patiënten – die op basis van het percentage sézarycellen werden beschouwd als SS-patiënten – in feite een erythrodermie hadden in het kader van een benigne inflammatoire dermatose. In 1997 werd in de EORTC-classificatie voor cutane lymfomen de aanwezigheid van een geëxpandeerde CD4+-T-celpopulatie met een CD4/CD8-ratio >10 en demonstratie van klonale T-cellen in het perifere bloed geïntroduceerd als nieuwe en meer objectieve criteria voor de diagnose SS.⁹ In meer recente classificaties voor (cutane) maligne lymfomen, zoals de WHO-EORTC-classificatie en de WHO 2008-classificatie zijn deze criteria enigszins aangepast. In deze classificaties wordt SS gedefinieerd door de aanwezigheid van een erythrodermie, gegeneraliseerde lymfadenopathie en de aanwezigheid van dezelfde (cytogenetisch afwijkende) T-celkloon in de huid en het perifere bloed.^{2,10} Bovendien dient in het perifere bloed aan een van de volgende criteria voldaan te worden: >1000 sézarycellen/mm³; verlies van de T-celmarkers CD2, CD3, CD4 en/of CD5; een toegenomen CD4+-T-celpopulatie resulterend in een CD4/CD8-ratio >10. Deze criteria vormen op dit

moment de gouden standaard voor de diagnose SS (tabel 1). Overigens dient opgemerkt te worden, dat niet bij alle patiënten een lymfadenopathie ten tijde van de diagnose aanwezig is. Recent is in een aantal studies hematologische stageringssystemen voorgesteld om het aantal tumorcellen in het perifere bloed van patiënten met een (erythrodermisch) CTCL, inclusief SS te objectiveren.¹¹⁻¹³ Deze stageringssystemen met (potentieel) prognostische betekenis leunen weer sterk op het tellen van aantallen sézarycellen en de aanwezigheid of afwezigheid van klonaliteit. Samenvattend: in de laatste decennia is SS op veel verschillende manieren gedefinieerd hetgeen vergelijking van behandelingsresultaten en prognose tussen verschillende studies onmogelijk maakt. Nadelen van de huidige WHO-criteria voor SS en de voorgestelde stageringssystemen voor bloedbetrokkenheid van CTCL zijn dat deze niet gevalideerd zijn in prospectieve klinische studies en het ontbreken van specifieke markers voor SS-cellen.

NIEUWE MARKERS VOOR SEZARYSYNDROOM

Recente studies hebben verschillende nieuwe biomarkers voor de maligne T-cellen in SS beschreven waaronder eiwitmarkers (expressie van CD158k/KIR, T platin, CD27 en verlies van CD26), mRNA-expressie (toegenomen expressie van T-platin (PLS3), GATA-3, CD1D, TRAIL, Epha4, Twist, CDO1, DNMT3 en afgenomen expressie van STAT4) en genetische afwijkingen (deletie van NAV3, gain van MYC gecombineerd met deletie van MNT of MXI1).¹⁴⁻¹⁸

Echter, een vergelijkende studie waarin de sensitiviteit en specificiteit van deze nieuwe biomarkers voor SS wordt gecorreleerd met de huidige WHO-criteria en de bestaande stageringssystemen is nog niet verricht en geen van deze biomarkers is op dit moment in gebruik in de kliniek. Vanuit onze afdeling is het initiatief genomen om in een prospectieve, Europese, multicenterstudie het voorkomen van deze biomarkers te onderzoeken ten tijde van de diagnose en gedurende drie jaar follow-up bij een grote groep patiënten met SS, patiënten met een erythrodermische MF en bij controlepatiënten met een erythrodermie op basis van psoriasis of eczeem.

Met deze studie worden niet alleen de huidige WHO-criteria in de kliniek getest maar wordt ook de potentiële diagnostische en prognostische waarde van de nieuw voorgestelde, SS-specifieke biomarkers onderzocht. Met de resultaten van deze studie wordt een verbeterde diagnostiek mogelijk bij patiënten met SS. Daarbij zal de identificatie van tumorspecifieke biomarkers behulpzaam zijn bij het bepalen van het aantal tumorcellen, waardoor standaardisering van patiëntencohorten voor klinische studies en kwantificering van behandelingsresultaten mogelijk wordt.

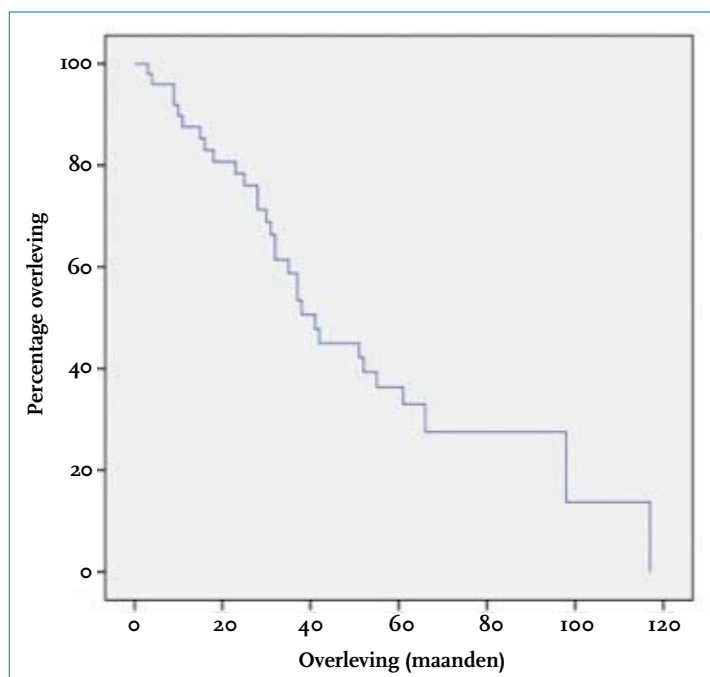
BEHANDELING EN PROGNOSE

SS wordt in vroege stadia van de ziekte behandeld met op de huid gerichte behandelingen (lokale potente corticosteroiden, mustineapplicatie, PUVA,

- Klinische presentatie (erythrodermie en lymfadenopathie) gecombineerd met:
- Aantonen van dezelfde (cytogenetisch afwijkende) kloon in bloed en huid in combinatie met een of meer van de volgende criteria:
 - Aantal sézarycellen > 1000 cellen/mm³.
 - Verlies van T-celmarkers CD2, CD3, CD4 en/of CD5.
 - Een toegenomen aantal CD4+-T-cellen resulterend in een CD4/CD8-ratio > 10.

Tabel 1. Definitie van sézarysyndroom in de WHO-EORTC- en WHO 2008-classificatie.

radiotherapie), immuunmodulerende behandelingen (IFN- α , retinoiden, extracorporale fotofereze, prednison) en laaggedoseerde cytotoxische behandelingen (chloorambucil, methotrexaat, forodesine). Nieuwe ontwikkelingen zijn de behandeling met monoklonale antilichamen (anti-CD52, anti-CD4), en histon deacetylaseremmers zoals vorinostat en romidepsin (depsipeptide) die beogen de epigenetische modificaties geassocieerd met maligniteiten te corrigeren.¹⁹ Een beperkende factor bij deze behandelingen is de dosislimiterende toxiciteit, beperkte en korte respons, en de ontwikkeling van resistentie door tumorcellen. Het meest veelbelovend lijken de resultaten van behandeling met lage doseringen subcutaan alemtuzumab (anti-CD52), waarmee in twee verschillende studies een respons werd gezien bij 85% van de patiënten met een ziektevrij interval van 6-12 maanden.^{20,21} Bij relatief jonge patiënten met ver voortgeschreden stadia SS kan intensieve polychemotherapie gevolgd door een allogene stamceltransplantatie worden overwogen.²² Implementatie van deze twee laatste behandelingen wordt sinds kort ook in Leiden ontwikkeld en beide zijn al bij enkele geselecteerde patiënten toegepast. SS heeft een slechte prognose met een ziektespeci-



Figuur 1. Ziektespecifieke overleving van de sézarypatiënten in Nederland.

fieke vijfjaarsoverleving van 25% en een mediane overleving van minder dan drie jaar.² In een recente studie werd bij de in de Nederlandse Werkgroep Cutane Lymfomen (NWCL) geïnccludeerde SS-patiënten een vergelijkbare overleving gevonden (figuur 1), en kon worden aangetoond dat het voorkomen van lymfadenopathie op het moment van diagnose correleert met een slechte prognose (manuscript in voorbereiding). 19 van de 51 geïdentificeerde patiënten konden echter niet in deze studie worden geïnccludeerd door het ontbreken van T-celklonaliteitsanalyse.

NIEUWE AANGRIJPINGSPUNTEN

Gezien de slechte prognose van SS is het gewenst dat nieuwe therapeutische aangrijpingspunten worden gevonden. Dit wordt echter bemoeilijkt doordat de pathogenese van SS grotendeels onbekend is. Eerdere moleculaire studies toonden multiële chromosomale veranderingen aan, maar karakteristieke genetische afwijkingen in tumorsuppressorgen en oncogenen konden niet worden aangetoond.

Analyse van signaaltransductieroutes toonde NF- κ B-activatie aan in tumorcellen van CTCL en apoptose van deze tumorcellen met de NF- κ B-remmer bortezomib.²³ In een groep van zes CTCL-patiënten gaf behandeling met wekelijks bortezomib een beperkte klinische respons bij alle patiënten.²⁴

Recente studies suggereren dat constitutieve activatie van de signaaltransductie en transcriptie (Stat)3- en Stat5-eiwitten een cruciale rol spelen in de pathogenese van SS. In-vitrostudies van onze groep lieten zien dat remming van Stat3 apoptose induceert bij meer dan 80% van de tumorcellen.²⁵ De betekenis van deze observaties is dat door de ontrafeling van deze pathogenetisch belangrijke signaaltransductieroutes nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling kunnen worden geïdentificeerd en meer specifieke en minder toxische behandelingen mogelijk worden.

LITERATUUR

- Sézary A, Bouvraïn Y. Erythrodermie avec presence de cellules monstueuses dans le derm et les sang circulant. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1938;45:254-260.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105:3768-85.
- Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, Benoit BM, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2005;115:798-812.
- Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Arch Dermatol.* 1995;131:1003-1008.
- Bouaziz JD, Ortonne N, Giustiniani J, Schiavon V, Huet D, Bagot M, et al. Circulating natural killer lymphocytes are potential cytotoxic effectors against autologous malignant cells in sezary syndrome patients. *J Invest Dermatol.* 2005;125:1273-8.
- Vermeer MH, Tensen CP, Stoop PM van der, Oostveen HW van, Lund M, Scheper RJ, Willemze R. Absence of Th2 cytokine mRNA expression in CD30 negative primary cutaneous large T-cell lymphomas. *Arch Dermatol.* 2001;137:901-05.
- Vowels BR, Lessin SR, Cassin M, Jaworsky C, Benoit B, Wolfe JT, et al. Th2 cytokine mRNA expression in skin in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 1994;103:669-73.
- Vowels BR, Cassin M, Vonderheid EC, Rook AH. Aberrant cytokine production by Sezary syndrome patients: cytokine secretion pattern resembles murine Th2 cells. *J Invest Dermatol.* 1992;99:90-4.
- Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood.* 1997;90:354-71.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed.). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
- Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:95-106.
- Vonderheid EC, Pena J, Nowell P. Sézary cell counts in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: implications for prognosis and staging. *Leuk Lymphoma.* 2006;47:1841-1856.
- Scarlsbrick JJ, Whittaker S, Evans AV, Fraser-Andrews EA, Child FJ, Dean A, et al. Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2001;97:624-30.
- Fierro MT, Novelli M, Quaglino P, Comessatti A, Fava P, Ortoncelli M, et al. Heterogeneity of circulating CD4+ memory T-cell subsets in erythrodermic patients: CD27 analysis can help to distinguish cutaneous T-cell lymphomas from inflammatory erythroderma. *Dermatology.* 2008;216:213-21.
- Ortonne N, Huet D, Gaudez C, Marie-Cardine A, Schiavon V, Bagot M, et al. Significance of circulating T-cell clones in Sezary syndrome. *Blood.* 2006;107:4030-8.
- Doorn R van, Dijkman R, Vermeer MH, Out-Luiting JJ, Raaij-Helmer EM van der, Willemze R, Tensen CP. Aberrant expression of the tyrosine kinase receptor EphA4 and the transcription factor twist in Sézary syndrome identified by gene expression analysis. *Cancer Res.* 2004;64:5578-86.
- Vermeer MH, Doorn R van, Dijkman R, Mao X, Whittaker S, Voorst Vader PC van, et al. Novel and highly recurrent chromosomal alterations in Sézary syndrome. *Cancer Res.* 2008;68:2689-98.
- Karenko L, Hahtola S, Päivinen S, Karhu R, Syrjä S, Kähkönen M, et al. Primary cutaneous T-cell lymphomas show a deletion or translocation affecting NAV3, the human UNC-53 homologue. *Cancer Res.* 2005;65:8101-10.

19. Lansigan F, Foss FM. Current and emerging treatment strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs*. 2010;70:273-86.
20. Querfeld C, Mehta N, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Gerami P, et al. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1969-76.
21. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, Ortoncelli M, Novelli M, Lisa F, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica*. 2007;92:784-94.
22. Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:597-604.
23. Sors A, Jean-Louis F, Pellet C, Laroche L, Dubertret L, Courtois G, et al. Down-regulating constitutive activation of the NF-kappaB canonical pathway overcomes the resistance of cutaneous T-cell lymphoma to apoptosis. *Blood*. 2006;107:2354-63.
24. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, Stefoni V, Marchi E, Fina M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:4293-7.
25. Kester MS van, Out-Luiting JJ, Borne PA von dem, Willemze R, Tensen CP, Vermeer MH. Cucurbitacin I inhibits Stat3 and induces apoptosis in Sézary cells. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1691-5.

SAMENVATTING

Sézarysyndroom (SS) betreft een zeldzaam type cutaan T-cellymfoom (CTCL) dat gekarakteriseerd wordt door een hevig jeukende erythrodermie, gegeneraliseerde lymfadenopathie, en aanwezigheid van neoplastische T-cellen (sézarycellen) in de huid, lymfklieren en perifere bloed. Op basis van immunofenotypische markers en klonaal herschikte T-celreceptorgenen wordt SS beschouwd als een maligniteit van naar de huid migrerende geheugen-T-cellen. De diagnose SS wordt gesteld op basis van de klinische presentatie (erythrodermie en lymfadenopathie) in combinatie met het aantonen van dezelfde (cytogenetisch afwijkende) T-celkloon in de huid en het perifere bloed, en een van de volgende criteria: >1.000 sézarycellen/mm³ perifere bloed; verlies van de T-celmarkers CD2, CD3, CD4 en/of CD5; een toegenomen CD4+-T-celpopulatie resulterend in een CD4/CD8-ratio >10. Behandeling van SS is vaak moeilijk en de prognose is doorgaans matig met een ziektespecifieke vijfjaarsoverleving van 25%. Nieuwe ontwikkelingen bij SS betreffen onder andere de identificatie van karakteristieke biomarkers voor SS die mogelijk behulpzaam kunnen zijn bij de (vroeg)diagnostiek van SS en kwantificering van het aantal tumorcellen en de ontwikkeling van behandelingen gericht op ontregelde signaaltransductieroutes zoals NF-κB en STAT3.

TREFWOORDEN

Sézary – diagnose – behandeling

SUMMARY

Sézary syndrome (SS) is a rare type of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) characterized by a pruritic erythroderma, generalized lymphadenopathy, and the presence of neoplastic T-cells (Sézary cells) in the skin, lymph nodes and peripheral blood. Based on immunophenotypical markers and a clonally rearranged T-cell receptor genes SS is considered a malignancy of skin homing memory T-cells. The diagnosis of SS is based on the clinical presentation (erythroderma and lymphadenopathy) combined with the demonstration of the same (cytogenetic aberrant) clone in blood and skin and one or more of the following criteria: Sézary cell count >1000 cells/mm³, loss of T-cell markers CD2, CD3, CD4 and/or CD5 and an increased CD4+ T-cell population resulting in a CD4:CD8 ratio >10. Treatment of SS remains challenging with a disease specific 5-year survival of 25%. New developments in SS related research include the identification of characteristic biomarkers for SS cells that could be helpful in early diagnosis of SS and quantification of tumor cells and the development of less toxic and more efficacious therapies directed at deregulated signal transduction routes including NF-κB and STAT3.

KEYWORDS

Sézary – diagnosis – therapy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

Cutane B-cellymfomen bij gebruik van methotrexaat

N.J. Senff¹, M.H. Vermeer², P.M. Jansen³ en R. Willemze²

¹ Aios Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum

³ Patholoog, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Mw. dr. N.J. Senff

Afdeling Huidziekten B1-Q

Leids Universitair Medisch Centrum

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: n.j.senff@lumc.nl

INLEIDING

Immuungecompromitteerde patiënten hebben een bekend hoger risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen. Volgens de WHO-classificatie voor tumoren van hematopoëtische en lymfoïde weefsels uit 2008 worden immuundeficiëntiegerelateerde lymfoproliferatieve aandoeningen onderverdeeld in vier groepen: lymfoproliferatieve aandoeningen geassocieerd met primaire immuunstoornissen, hiv-geassocieerde lymfomen, posttransplantatie lymfoproliferatieve aandoeningen en lymfoproliferatieve aandoeningen die voorkomen bij patiënten die met immunosuppressiva behandeld worden.¹

Het gebruik van immuunsuppressieve medicijnen wordt sinds lange tijd toegepast binnen de geneeskunde en heeft de laatste jaren een grotere vlucht genomen met het beschikbaar komen van de *biologics*. Ook binnen de dermatologie worden dergelijke medicamenten, zoals methotrexaat (MTX) en TNF- α -antagonisten gebruikt.

Van MTX is al langere tijd bekend dat tijdens het gebruik lymfoproliferatieve ziekten kunnen optreden en deze 'bijwerking' wordt zelfs in de bijsluiter genoemd. De laatste jaren wordt dit ook in toenemende mate beschreven voor TNF- α -antagonisten, zoals etanercept, infliximab en adalimumab.² In de WHO-2008-classificatie zijn zowel MTX als de TNF- α -antagonisten dan ook opgenomen als oorzakelijke factoren binnen de groep van immuunsuppressieve therapie gerelateerde lymfoproliferatieve aandoeningen.¹

De meerderheid van de lymfomen die ontstaan bij patiënten die met MTX behandeld worden, betreffen diffuus grootcellig B-cellymfomen (DLBCL). Een groot deel van deze DLBCL is positief voor het Epstein-Barrvirus (EBV).³ Bij patiënten die tijdens MTX-gebruik een DLBCL ontwikkelen, is spontane regressie van de ziekte beschreven na het staken van dit middel.^{4,5}

MTX-gerelateerde DLBCL kunnen zich zowel nodaal als extranodaal presenteren, maar patiënten bij wie het lymfoom zich primair in de huid manifesteert, zijn slechts sporadisch beschreven. Op onze polikli-

	Leeftijd (jaren)	Geslacht	Indicatie MTX	Extracutane lokalisaties	Histologische diagnose	EBV	Beleid	Resultaat	Duur follow-up (maanden)
1	81	V	RA	neusslijmvlies, lymfklieren, beenmerg, milt	DLBCL	+	R-CHOP + staken MTX	CR	A-, 53
2	68	V	dermatomyositis	lymfklieren	DLBCL	+	CHOP	CR	D-, 14
3	70	M	dermatomyositis	-	DLBCL	+	gemod. R-CHOP	NR	D-, 6
4	75	V	RA	-	DLBCL	-	staken MTX	PR	A+, 8
5	77	V	RA	pleura	DLBCL	-	R-CHOP	CR	A-, 8
6	58	V	arthritis psoriatica	lymfklieren	DLBCL	+	staken MTX	PR	A+, 6

Tabel 1. Klinische en histopathologische kenmerken, therapieresultaten en follow-upgegevens van de beschreven patiënten.

MTX: methotrexaat, RA: reumatoïde artritis, DLBCL: diffuus grootcellig B-cellymfoom, EBV: Epstein-Barrvirus, (R-)CHOP:

(rituximab-) cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednison (multichemotherapie), CR: complete remissie, PR: partiële remissie, NR: geen respons, A-: in leven zonder lymfoomlokalisaties, A+: in leven met lymfoomlokalisaties, D-: overleden niet ten gevolge van lymfoom.



Figuur 1. Patiënt 1. Vlakke, rode tot livide gekleurde plaques en nodi op de linkerbovenarm.

niek voor cutane lymfomen zagen wij in de afgelopen jaren enkele patiënten met huidlymfomen welke ontstaan waren tijdens het gebruik van MTX. In dit artikel beschrijven wij zes patiënten die zich presenteren met huidafwijkingen van een DLBCL die ontstaan waren tijdens het gebruik van MTX.

Beschrijving ziektegeschiedenissen (zie tabel 1)

Patiënt 1, een 81-jarige vrouw, werd naar onze polikliniek verwezen in verband met sinds vier maanden bestaande jeukende afwijkingen verspreid over het lichaam (zie figuur 1). Zij was daarnaast bekend met een seronegatieve niet-erosieve reumatoïde artritis (RA), waarvoor zij MTX gebruikte. Lichaamelijk onderzoek toonde gegeneraliseerde vlakke, rode tot livide gekleurde plaques, nodi en tumoren. Er was geen sprake van perifere lymfadenopathie. Histopathologisch onderzoek toonde een EBV-positief DLBCL. Stageringsonderzoek (CT-thorax en -abdomen, beenmergpunctie en kno-onderzoek) toonde lymfoomlokalisaties in het neusslijmvlies, in de axillaire, mediastinale en retroperitoneale lymfklieren, de milt en het beenmerg. Behandeling bestond uit het staken van de MTX en acht kuren chemotherapie met cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednison (CHOP) in combinatie met het anti-CD20-antilichaam rituximab (R-CHOP). Dit resulteerde in een complete remissie van zowel de huid- als de systemische lokalisaties.

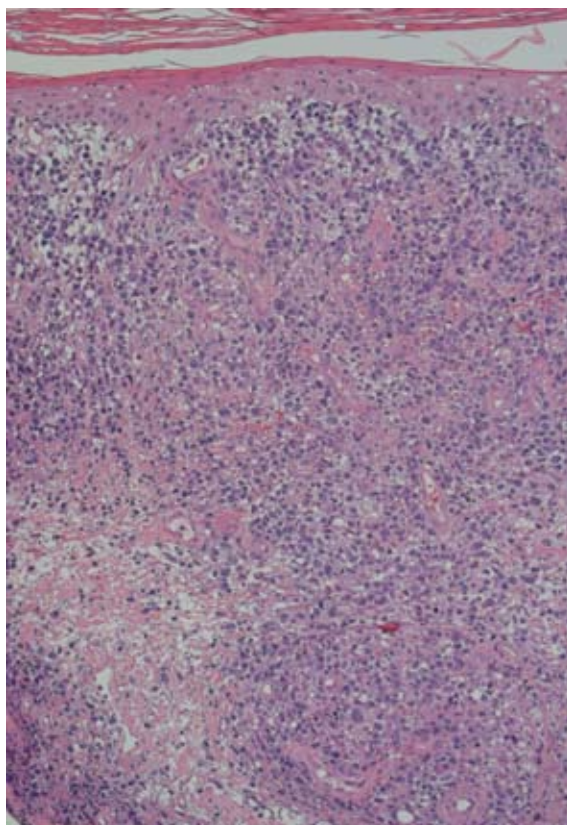
Patiënt 2 betreft een 66-jarige vrouw met sinds tien jaar een dermatomyositis, die in eerste instantie behandeld werd met prednison en azathioprine en vanaf



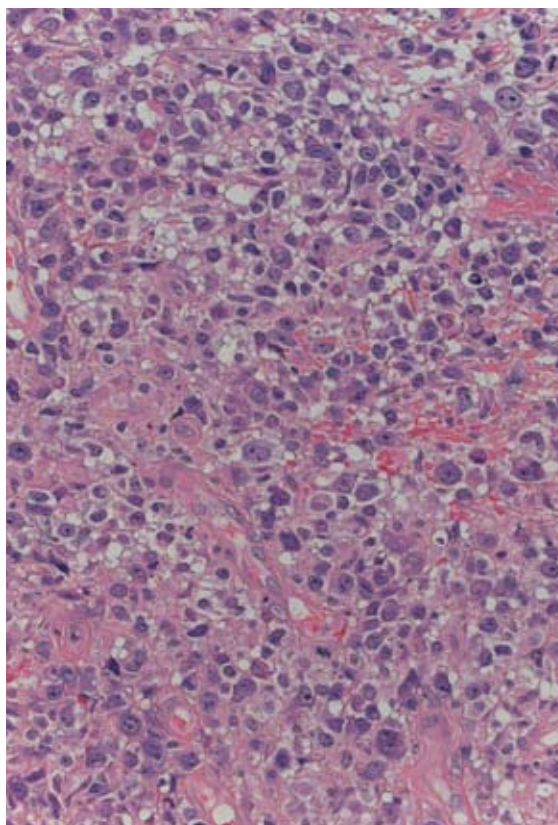
Figuur 2. Patiënt 2. Ulcererende plaques en nodi op het linkeronderbeen.

2004 met prednison en MTX 10-15 mg per week. Ongeveer anderhalf jaar na het starten van MTX kreeg patiënte last van (in eerste instantie verspringende en) drukpijnlijke nodi aan het linkeronderbeen, die zowel klinisch als histopathologisch het beeld toonden van een erythema nodosum. In verband met ulceratie anderhalf jaar later (zie figuur 2) werden opnieuw bipten afgenomen die nu het beeld toonden van een EBV-positief DLBCL, waarop patiënte naar onze polikliniek werd verwezen. Stagering (CT-thorax en -abdomen en beenmergpunctie) toonde alleen vergrote lymfklieren paracavaal. De therapie met MTX werd gestaakt en patiënte werd verder behandeld met acht kuren CHOP-chemotherapie, hetgeen resulteerde in een complete remissie. Zeven maanden later is patiënte overleden ten gevolge van respiratoire insufficiëntie bij exacerbatie van de dermatomyositis.

Patiënt 3, een 70-jarige man met sinds zes maanden bestaande oppervlakkige, deels confluerende ulcera met erythemateuze rand op het linkeronderbeen en koorts e.c.i., werd verwezen naar ons spreekuur. De voorgeschiedenis vermeldde een dermatomyositis, waarvoor hij sinds een aantal jaren MTX 12,5 mg per week, prednison en azathioprine gebruikte. Een huidbipt toonde een EBV-positief DLBCL. Stageringsonderzoek (CT-thorax en -abdomen en beenmergpunctie) toonde geen andere lokalisaties. De behandeling bestond uit gemodificeerde R-CHOP-kuren in verband met de uitgebreide cardiale voorgeschiedenis van patiënt. Echter na twee kuren is patiënt, mede ten gevolge van decompensatio cordis, overleden.



Figuur 3a. Huidbiopt van patiënt 3 met diffuus infiltraat van blastaire B-lymfocyten (HE 5x).

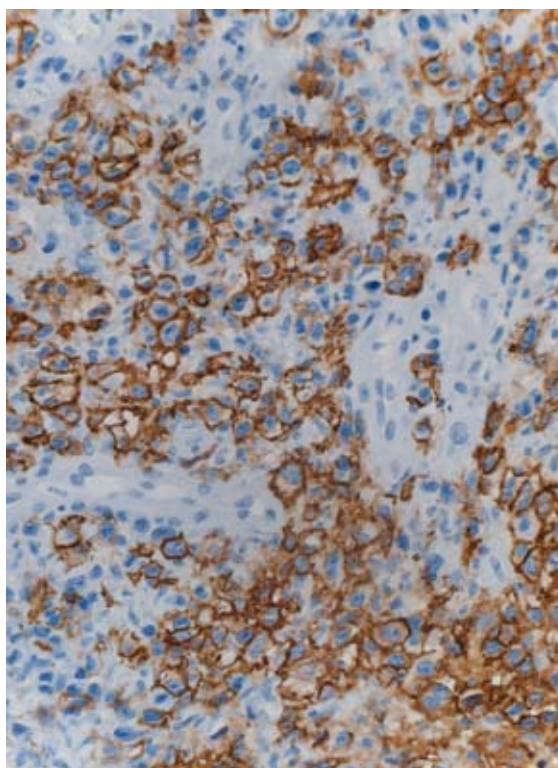


Figuur 3b. Detail van blastaire morfologie (HE 20x).

Patiënt 4, een 75-jarige vrouw, werd naar ons verwezen in verband met een progressieve rode vlakke tumor op de rechterbovenarm sinds zes maanden. Zij was bekend met RA, waarvoor zij MTX 25 mg per week gebruikte sinds meer dan vijf jaar. Histologisch onderzoek toonde een EBV-negatief DLBCL. Bij stageringsonderzoek (CT-thorax en -abdomen en beenmergpunctie) werden geen andere lokalisaties gevonden. In overleg met de hematoloog werd besloten de MTX te staken en voorts een expectatief beleid aan te houden. Momenteel is zij acht maanden gestopt met deze behandeling en is nog slechts sprake van minimale restafwijkingen op de rechterbovenarm.

Patiënt 5, een 77-jarige vrouw, zagen wij in verband met sinds kort bestaande, snel progressieve plaques en nodi aan het linkeronderbeen, welke bij histopathologisch onderzoek het beeld toonden van een EBV-negatief DLBCL. Stageringsonderzoek (CT-thorax en -abdomen, beenmergpunctie en pleurabiopt) toonde tevens een pleurale lymfoomlokalisatie links. Patiënte was bekend met palindroomreuma sinds 1999, waarvoor zij sinds zeven jaar MTX gebruikte in een dosering van 10 mg per week. In overleg met de behandelend reumatoloog werd MTX gestaakt en daarnaast werd gestart met behandeling door middel van R-CHOP. Patiënte kreeg uiteindelijk zes kuren R-CHOP met aansluitend nog tweemaal een gift rituximab, waarna zij afzag van verdere controles. De huidafwijkingen waren op dat moment in complete remissie.

Patiënt 6, een 58-jarige vrouw, zagen wij op de polikliniek in verband met sinds twee weken bestaande



Figuur 4. Huidbiopt van patiënt 3 met positieve aankleuring van B-lymfocyten met CD20 (20x)

erythemateuze, slecht afgrensbare, drukpijnlijke en warme plaques rechts pretibiaal, waarbij aanvankelijk gedacht werd aan erythema nodosum. Daarnaast had zij sinds drie maanden een zwelling in de rechterknieholte. Beide laesies toonden bij histopa-

thologisch onderzoek een lokalisatie van een EBV-positief DLBCL. Bij stageringsonderzoek (CT-thorax en -abdomen en beenmergpunctie) werden parailiacaal en inguinaal meerdere vergrote lymfklieren gevonden. Zij was sinds 1999 bekend met artritis psoriatica, waarvoor zij sindsdien MTX gebruikte in wisselende doseringen, variërend van 7,5 tot 50 mg per week. Staken van deze medicatie leidde binnen drie maanden tot een partiële remissie van zowel de cutane als de nodale lokalisaties. Indien deze respons niet verder doorzet, zal behandeling met R-CHOP overwogen worden.

BESCHOUWING

Wij beschrijven zes patiënten, bij wie tijdens het gebruik van MTX in verband met verschillende (auto-immuun)aandoeningen een DLBCL ontstond met cutane lokalisaties. Slechts bij twee van deze patiënten werden bij stageringsonderzoek geen extracutane lokalisaties gevonden. Bij vier van de zes patiënten betrof het een EBV-positief lymfoom.

Lymfoom bij MTX

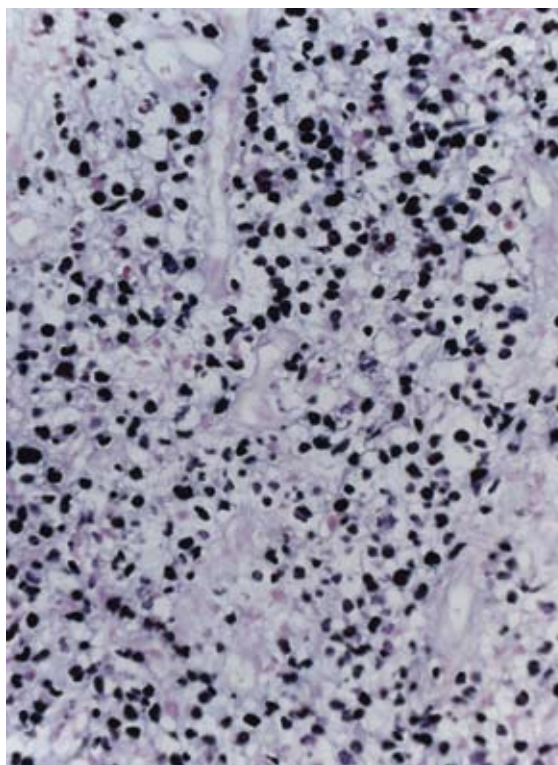
MTX is een foliumzuurantagonist met immuunsuppressieve werking, die frequent voorgeschreven wordt in de reumatologie bij RA, dermatomyositis en andere auto-immuunaandoeningen, als ook in de dermatologie, met name voor psoriasis. MTX grijpt voornamelijk in op de werking van T-cellen, onder andere door remming van de productie van diverse door T-cellen geproduceerde cytokines, zoals IL-4, IL-13, IFN- γ en TNF- α .^{6,7}

MTX-geassocieerde B-cellymfoproliferatieve aandoeningen werden voor het eerst beschreven in 1985.⁸ Sindsdien wordt in de literatuur veelvuldig melding gemaakt van MTX-gerelateerde lymfomen, voornamelijk bij RA-patiënten, terwijl er geen verhoogd risico zou bestaan op secundaire solide tumoren.^{9,10}

De frequentie van MTX-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen is niet goed bekend. Daarnaast is het moeilijk te bepalen hoeveel van deze aandoeningen direct gerelateerd zijn aan de door MTX veroorzaakte immuunsuppressie, aan de onderliggende (auto-immuun)aandoening, of zuiver berusten op toeval.¹ Het is ook zeer wel mogelijk dat het risico op het ontstaan van een lymfoom en het type lymfoom dat ontstaat, afhankelijk is van de onderliggende aandoening (bijvoorbeeld RA, inflammatoire darmziekte of artritis psoriatica). Het meest voorkomende type MTX-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoening is het DLBCL. De klinische en histopathologische kenmerken van deze MTX-geassocieerde DLBCL verschillen niet van DLBCL bij niet-immuungecompromitteerde patiënten.¹ Bij circa de helft van de patiënten behandeld met MTX betreft het extranodale lokalisaties zoals het maag-darmstelsel, de huid, lever en milt.^{4,11}

Cutaan lymfoom

In de literatuur zijn slechts enkele patiënten be-



Figuur 5. Huidbiopt van patiënt 3 met positieve in-situhybridisatie voor EBV (20x).

schreven met een MTX-geassocieerd DLBCL (met of zonder positiviteit voor EBV), dat zich primair in de huid manifesteerde.^{7,12-14}

In de meerderheid van de beschreven gevallen gaan de cutane lokalisaties gepaard met viscerale of nodale betrokkenheid. Tot nu toe zijn er slechts drie patiënten beschreven bij wie het MTX-/EBV-geassocieerde DLBCL tot de huid beperkt bleef.¹²⁻¹⁴ Ook in onze serie presenteerden slechts twee van de zes patiënten zich zonder extracutane lokalisaties. Histopathologisch verschillen de cutane lokalisaties niet van systemische DLBCL. Vaak wordt naast expressie van B-celmarkers, zoals CD20 en CD79a, ook expressie gevonden van CD30. Zowel expressie van CD30 op de tumorcellen in een DLBCL, als ook behandeling met MTX zijn redenen om aanvullende analyse naar EBV te verrichten.

Rol van EBV

Na een primaire infectie met het EBV blijft dit virus levenslang aanwezig in het lichaam, vooral in de B-cellen. Reactivatie van het latente virus kan optreden en bij immuungecompromitteerden zijn de cytotoxische T-cellen niet in staat om deze EBV-geïnfekteerde B-cellen op te ruimen. De ongecontroleerde proliferatie van deze EBV-geïnfekteerde B-cellen kan uiteindelijk maligne transformeren, leidend tot een B-cel non-hodgkinlymfoom.

De frequentie van EBV in de groep van MTX-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen varieert en is afhankelijk van het type lymfoom, maar ligt bij de groep van DLBCL rond de 30%.¹⁵ Daarentegen is slechts 4% van de DLBCL bij immuuncompetente patiënten EBV-positief.¹⁶

Effect van staken MTX

Een DLBCL is in principe een agressieve tumor, waarbij de behandeling in het algemeen bestaat uit meerdere kuren chemotherapie met onder meer adriamycine, tegenwoordig gecombineerd met rituximab, een monokonaal antilichaam gericht tegen het CD20-antigeen op B-cellen. Echter, een aanzienlijk deel van de patiënten met MTX-geassocieerde DLBCL die beschreven zijn in de literatuur, toont ten minste partiële regressie na staken van MTX. Respons wordt meestal gezien in de EBV-positieve gevallen, echter ook bij EBV-negatieve gevallen werd dit beschreven.^{4,11,17} Bij sommige patiënten is er initieel sprake van regressie, maar toont het lymfoom in een later stadium toch progressie en moet dan alsnog behandeld worden met chemotherapie.

CONCLUSIE

Het is belangrijk om bij het ontstaan van nieuwe huidafwijkingen en/of systemische klachten bij een patiënt die behandeld wordt met MTX, altijd te denken aan het ontstaan van een lymfoom. Het is raadzaam om bij histopathologisch onderzoek tevens immuunhistochemie te verrichten, alsmede in-situhybridisatie naar het voorkomen van EBV-RNA (EBER). In sommige gevallen kan het staken van MTX reeds voldoende zijn om het lymfoom in regressie te doen gaan. Dit geldt met name voor de EBV-positieve DLBCL.

LITERATUUR

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon: IARC, 2008.
2. Dommasch E, Gelfand JM. Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies? *Dermatol Ther* 2009;22:418-30.
3. Tran H, Nourse J, Hall S, Green M, Griffiths L, Gandhi MK. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev* 2008;22:261-81.
4. Salloum E, Cooper DL, Howe G, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996; 14:1943-9.
5. Poppel PC van, Fijnheer R, Haverman JF, Sinnige HA. Agressief non-hodgkinlymfoom bij 3 patiënten met reumatoïde artritis: eerst methotrexaat staken. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2351-6.
6. Gerards AH, Lathouder S de, Groot ER de, Dijkmans BA, Aarden LA. Inhibition of cytokine production by methotrexate. *Studies in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology* 2003;42:1189-96.
7. Verma S, Frambach GE, Seilstad KH, Nuovo G, Porcu P, Magro CM. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma in the setting of iatrogenic immune dysregulation presenting initially in the skin. *J Cutan Pathol* 2005;32:474-83.
8. Weinstein A, Marlowe S, Korn J, Farouhar F. Low-dose methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. Long-term observations. *Am J Med* 1985;79:331-7.
9. Kerkhof PC van de. Methotrexaat ter behandeling van psoriasis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131:2345-8.
10. Duquesnoy B, Flipo RM. [Rheumatoid arthritis and neoplasms] *Rev Rhum Ed Fr* 1994;15:194S-197S.
11. Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 2007;34:322-31.
12. Pfistershammer K, Petzelbauer P, Stingl G, et al. Methotrexate-induced primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma with an 'angiocentric' histological morphology. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:59-62.
13. Tournadre A, D'Incan M, Dubost JJ, et al. Cutaneous lymphoma associated with Epstein-Barr virus infection in 2 patients treated with methotrexate. *Mayo Clin Proc* 2001;76:845-8.
14. Chai C, White WL, Shea CR, Prieto VG. Epstein Barr virus-associated lymphoproliferative-disorders primarily involving the skin. *J Cutan Pathol* 1999;26:242-7.
15. Kamel OW, Rijn M van de, LeBrun DP, Weiss LM, Warnke RA, Dorfman RF. Lymphoid neoplasms in patients with rheumatoid arthritis and dermatomyositis: frequency of Epstein-Barr virus and other features associated with immunosuppression. *Hum Pathol* 1994;25:638-43.
16. Staal SP, Ambinder R, Beschoner WE, Hayward GS, Mann R. A survey of Epstein-Barr virus DNA in lymphoid tissue. Frequent detection in Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1989;91:1-5.
17. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J; Investigators of the Club Rhumatismes et Inflammation. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;99:3909-15.

SAMENVATTING

Immuungecompromitteerde patiënten hebben een bekend hoger risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen. In de WHO-classificatie voor tumoren van hematopoëtische en lymfoïde weefsels is onder andere methotrexate (MTX) opgenomen als oorzakelijke factor voor de groep van lymfoproliferatieve aandoeningen die aan immunosuppressieve therapie zijn gerelateerd. De meerderheid van de lymfomen die ontstaan bij patiënten die met MTX behandeld worden, betreft diffuus grootcellige B-cellymfomen (DLBCL). Een groot deel van deze DLBCL is positief voor het Epstein-Barrvirus (EBV). Cutane lokalisaties van DLBCL tijdens behandeling met MTX zijn slechts sporadisch beschreven. In dit artikel beschrijven wij zes patiënten die zich op onze polikliniek cutane lymfomen presenteerden met huidafwijkingen van een DLBCL, die ontstaan waren tijdens het gebruik van MTX. De klinische en histopathologische kenmerken, alsmede de rol van MTX en EBV worden besproken.

TREFWOORDEN

immuunsuppressie – methotrexate – cutaan lymfoom – Epstein-Barrvirus

SUMMARY

Immune compromised patients are known to have an increased risk of developing lymphoproliferative disorders. In the “WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues” methotrexate (MTX) is recognized as a causative factor for the group of iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. The majority of lymphomas in patients treated with MTX are diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL). A large part of these lymphomas are Epstein-Barr virus (EBV) positive. Cutaneous localizations of DLBCL during treatment with MTX are sporadically reported. In this report we describe six patients, who presented at our cutaneous lymphoma clinic with skin lesions of a DLBCL that occurred during treatment with MTX. Clinical and histopathological characteristics, as well as the role of MTX and EBV are discussed.

KEYWORDS

immunosuppression – methotrexate – cutaneous lymphoma – Epstein-Barr virus

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**

geen

Adult T-celleukemie/lymfoom (ATLL)

M.F. Benner,¹ J.H. Sillevius Smitt,² T.W. Kuypers,³ M. Matsuoka,⁴ R. Willemze⁵ en M.H. Vermeer⁵

¹ Aiosko Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³ Kinderarts-immunoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

⁴ Viroloog, Kyoto University, Kyoto, Japan

⁵ Dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

M.H. Vermeer, dermatoloog
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
E-mail: m.h.vermeer@lumc.nl

INLEIDING

Adult T-celleukemie/lymfoom (ATLL) is endemisch in delen van Centraal-Afrika, het Caribische gebied, het zuidwesten van Japan en Zuid-Amerika.¹ De ziekte wordt veroorzaakt door het humaan T-celleukemievirus type 1 (HTLV-1), een retrovirus dat in deze gebieden voorkomt. In deze ziektegeschiedenis wordt een twintigjarige patiënt met ATLL gepresenteerd uit een niet-endemisch gebied (Nederland), bij wie lange tijd verdenking op een (ontwikkeld) cutaan T-cellymfoom bestond, zonder classificerende diagnose.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

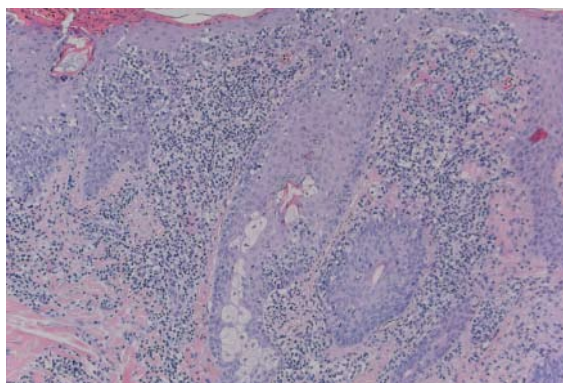
Anamnese en voorgeschiedenis

Patiënt (één van een prematuur geboren tweeling) heeft vanaf 11-jarige leeftijd toenemend last van roodheid en zwellingen rondom de neus, de ogen en later op armen en benen. Histopathologisch onderzoek van verschillende huidbiopten uit deze periode toonde een atypisch T-celinfiltreet met een opvallende reactieve (histiocytair) component. Dit beeld gaf verdenking op een cutaan T-cellymfoom, maar zou differentiaaldiagnostisch ook bij een immuundeficiëntie kunnen passen. Uitgebreid onderzoek toonde echter geen bekende afweerstoornis of auto-immuunziekte. Aanvullende diagnostiek (onder andere beenmergonderzoek, laboratoriumonderzoek en beeldvormend onderzoek) toonde een klonale CD8+-T-celpopulatie in de huid en in het perifere bloed en een klonale CD4+-T-celpopulatie in het perifere bloed, maar een classificerende diagnose kon niet worden gesteld.

Vanwege een indolent beloop werd patiënt in de eerste jaren van zijn ziekte behandeld met lokale corticosteroiden en UVB-lichttherapie, waarbij de huidafwijkingen desondanks zich langzaam uitbreidden en meer geïnfilteerd werden. Hierop werd in 2007 fotochemotherapie (PUVA) voorgeschreven, dat in eerste instantie verbetering van de huidklachten gaf. Na staken ontstond echter een exacerbatie van het huidbeeld met geïnfilteerde tumoren in de wenkbrauwen, de oren en periorbitaal, deels met kleine ulceraties en crustae (figuur 1). Eveneens bestonden



Figuur 1. Geïnfilteerde tumoren in de wenkbrauwen, de wangen, oren en periorbitaal, deels met kleine ulceraties en crustae.



Figuur 2. Atypisch lymfoid infiltraat met epidermotropie en folliculotropie.

er tumoren op de kin en aan de strekzijden van de onderarmen. Daarnaast waren gegeneraliseerd over de romp en extremiteiten een zeer groot aantal folliculair gebonden, kleine papels met enige hyperkeratose zichtbaar. De perifere lymfklieren waren bij palpatie niet vergroot. Bij histopathologisch huidonderzoek werd nu een sterk epidermotroop atypisch CD8+-lymfoid infiltraat gezien, waarbij op meerdere plaatsen pautrierabcessen en focale infiltratie van haarschachten zichtbaar waren (figuur 2). Op basis van het klinisch beeld en de histopathologische bevindingen werd hierop de diagnose folliculotrope mycosis fungoides gesteld.

Beloop

Verschillende behandelingen (onder andere lokale applicatie van mechlorethamine (Mustine HCL), lokale radiotherapie en interferon alfa 3 x 3 miljoen IU/week sc.) hadden onvoldoende effect. Gezien de snelle progressie van de huidafwijkingen, de jonge leeftijd van patiënt (twintig jaar) en het ontbreken van systemische lokalisaties werd in juni 2009 gekozen voor een allogene stamceltransplantatietraject. Bij de keuring van patiënt voor deze transplantatie werd een positieve serologie voor HTLV-1 gevonden. Hierop werd in Japan (Laboratory of Virus Control, University of Kyoto) door middel van een inverse PCR de integratie van het provirus HTLV-1 in de CD8+-tumorcellen in het bloed aangetoond (figuur 3).

Diagnose

Adult T-celleukemie/lymfoom

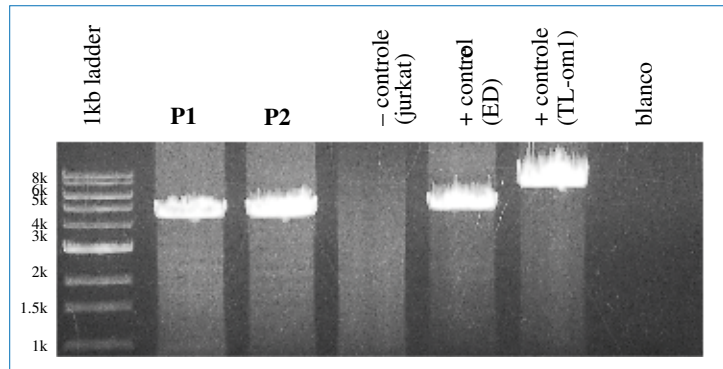
Behandeling

Systemische polychemotherapie bestaande uit alemtuzumab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison (A-CHOP) die op termijn gevolgd zal worden door een allogene stamceltransplantatie (allo-SCT).

BESPREKING

ATLL ontstaat alleen bij HTLV-1-geïnfecteerde personen, bij wie het retrovirus is geïntegreerd in het DNA van leukemische cellen. Geschat wordt dat wereldwijd 10-20 miljoen mensen besmet zijn met HTLV-1-virus. Transmissie van het virus kan plaatsvinden via de moedermelk, seksueel contact en bloedcontact. Slechts een gedeelte van de HTLV-1-geïnfecteerde personen ontwikkelt op termijn ATLL. Het cumulatieve risico op ATLL wordt geschat op 6,6% voor geïnfecteerde mannen en 2,1% voor geïnfecteerde vrouwen.² Dit gegeven, tezamen met het feit dat de gemiddelde leeftijd van patiënten bij presentatie 60 jaar is, suggereert dat er meerdere stappen nodig zijn om een ATLL te ontwikkelen na virale infectie.

Nadat het HTLV-1 is geïntegreerd in het genoom van de gastheercellen, verloopt de accumulatie van HTLV-1-geïnfecteerde cellen via onderdrukken van de DNA-schaderespons, remming van apoptose en stimulering van (klonale) proliferatie.¹ Bij al deze



Figuur 3. Amplificatie van het geïntegreerde HTLV-1-provirus door middel van een inverse PCR toont monoklonale integratie van het complete provirus in twee bloedmonsters van patiënt (P1 en P2) en in twee positieve controles (HTLV-1 geïnfecteerde cellijnen ED en TL-om1). Er werd geen integratie gevonden in de jurkatcellijn (negatieve controle).

stappen speelt expressie van het virale Tax-eiwit een belangrijke rol. Het Tax-eiwit is dan ook een van de belangrijkste targets voor de immuunrespons van de gastheer. Een andere belangrijke component van het HTLV-1-virus voor het ontwikkelen van ATLL is het HTLV-1 *basic leucine zipper factor* (HBZ)-gen. Uit verschillende studies is gebleken dat dit gen een bimodale functie heeft, waarbij het HBZ-eiwit Tax-gemedieerde virale transcriptie remt en het HBZ-RNA cellulaire proliferatie stimuleert.³ Er wordt gespeculeerd dat deze bimodale eiwit- en RNA-functie van HBZ een manier is voor HTLV-1 om replicatie en proliferatie van de geïnfecteerde gastheer cel te reguleren. Aanvullende (epi)genetische veranderingen in de gastheer cel leiden uiteindelijk tot progressie naar ATLL.^{1,3}

Klinisch wordt ATLL gekenmerkt door infiltratie van organen met leukemische cellen met *multi-lobated* nuclei, zogenaamde *flower cells*, hypercalciëmie en opportunistische infecties.³ Binnen ATLL worden drie typen onderscheiden: het acute, het chronische en het *smouldering* type.⁴ Bij het *smouldering* type zijn patiënten doorgaans asymptomatisch of hebben ze beperkt last van huidafwijkingen en/of longinfiltraten. Bij het chronische type is in beperkte mate sprake van progressie naar lymfklieren en hepatosplenomegalie. Bij het acute type staat een leukemie op de voorgrond en is in wisselende mate sprake van systemische lymfadenopathie, hepatosplenomegalie en beenmergbetrokkenheid. In totaal worden huidafwijkingen bij 50% van alle ATLL-patiënten gezien, die kunnen bestaan uit tumoren, nodi, papels, plaques en/of maculae.

Het klinisch beeld en de histopathologische bevindingen van mycosis fungoides en ATLL kunnen erg op elkaar lijken met tumoren en plaques in de huid en een histologisch beeld van tumorcellen die de epidermis infiltreren met aanwezigheid van pautrierabcessen.^{5,6} De tumorcellen hebben bij beide aandoeningen meestal een CD4+-fenotype. Onderscheid tussen beide is mogelijk door analyse op integratie van het HTLV-1-provirus in het genoom van de tumorcellen. Gezien de lage prevalentie van HTLV-1-infecties in Nederland, wordt HTLV-1-serologie in Nederland alleen op indicatie bepaald, zoals bij

verdenking op een zich ontwikkelende ATLL. In de database van de Werkgroep Cutane Lymfomen zijn slechts drie ATLL-patiënten bekend binnen het totale bestand van ruim 2900 patiënten met een cutaan lymfoom. Bij de patiënt uit de hier beschreven ziektegeschiedenis werd de positieve HTLV-1-serologie geconstateerd tijdens de work-up voor een allo-SCT, waarbij standaard gescreend wordt op HTLV-1 bij zowel donors als ontvangers. Hierop werd met een inverse PCR de integratie van het HTLV-1-provirus in het genoom van de CD8+-tumorcellen uit het perifere bloed aangetoond en bevestigd in huidbiopten, waarmee de diagnose ATLL een feit werd.

Het smouldering type en het chronische type ATLL hebben doorgaans een indolent beloop en behandeling vindt plaats op geleide van de klachten. Wel wordt bij het chronische type ATLL vaak binnen twee jaar progressie naar het acute type ATLL gezien. Het acute type ATLL heeft een agressief klinisch beloop met, ondanks intensieve chemotherapie, een gemiddelde overleving van ongeveer een jaar. Belangrijke obstakels bij de behandeling zijn resistentie van de tumorcellen tegen chemotherapie en de immuundeficiënte status van ATLL-patiënten, waardoor het beloop vaak gecompliceerd wordt door opportunistische infecties.⁷ Chemotherapie gevolgd door een allo-SCT, waarbij hematopoïetische stamcellen van een donor worden getransplanteerd, geeft een iets betere overlevingskans met een mediane leukemievrije overleving van ruim zeventien maanden.⁸ Bij een allo-SCT vervangen de donorcellen het immuunsysteem van de patiënt en kunnen deze mogelijk de resterende tumorcellen herkennen en opruimen (graft-versus-leukemie-effect). Deze veronderstelling wordt ondersteund door de bevinding dat na een transplantatie vaak cytotoxische T-lymfocyten worden gezien die tegen het virale Tax-eiwit zijn gericht.⁹ Een andere behandeling is de combinatie van interferon alfa en zidovudine, een antiretroviraal middel dat ook wordt toegepast bij patiënten met het humaan immunodeficiëntievirus. Ook hier zijn de resultaten wisselend, met een gemiddelde overleving van elf maanden. Nieuwe behandelingen voor ATLL zijn onder andere behandeling met monoklonale antistoffen gericht tegen oppervlaktemarkers van de tumorcellen, zoals de CC-chemokine receptor 4 (CCR4).¹⁰ Het stimuleren van de tegen Tax gerichte immuunrespons en anti-Tax-vaccinatie in risicopopulaties zijn andere mogelijkheden. Een praktische benadering is HTLV-1-geïnfecteerde moeders adviseren geen borstvoeding te geven waardoor de kans op transmissie van het virus met 80% vermindert. De patiënt uit deze ziektegeschiedenis heeft de infectie vermoedelijk opgelopen als gevolg van een bloed-

transfusie die hij als premature neonaat (geboren bij 27,2 weken oud) heeft ondergaan. Deze ziektegeschiedenis leert ons dat ook bij mensen van het Kaukasische ras van Nederlandse afkomst een ATLL moet worden overwogen bij een atypische presentatie van een cutaan lymfoom met histopathologische kenmerken van (folliculotrope) mycosis fungoides.

LITERATUUR

1. Matsuoka M, KT Jeang. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer* 2007;7:270-80.
2. Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, Katamine S, Shimokawa I, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer* 2000;85:319-24.
3. Yasunaga J, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I induces adult T-cell leukemia: from clinical aspects to molecular mechanisms. *Cancer control* 2007;14:133-40.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al (eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lon 2008.
5. D'Incan M, Antoniotti O, Gasmi M, Fonck Y, Chassagne J, Desgranges C, et al. HTLV-1 associated lymphoma presenting as mycosis fungoides in an HTLV-1 non-endemic area: a viromolecular study. *Br J Dermatol* 1995;132:983-8.
6. Bittencourt AL, Graças Vieira M, Brites CR, Farre L, Barbosa HSL. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma in Bahia, Brazil. Analysis of Prognostic Factors in a Group of 70 Patients. *Am J Clin Pathol*. 2007;128:875-82.
7. Ishitsuka K, Tamura K. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma: past, present and future. *Eur J Haematol* 2008;80:186-96.
8. Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Hanada S, Uozumi K, Yashiki S, et al. Improved outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:15-20.
9. Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, Tanosaki R, Hanabuchi S, Masuda M, et al. Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res* 2004;64:391-9.
10. Ishii T, Ishida T, Utsunomiya A, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, et al. Defucosylated humanized anti-CCR4 monoclonal antibody KW-0761 as a novel immunotherapeutic agent for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2010;16:1520-31.

SAMENVATTING

Het klinisch beeld en de histopathologische bevindingen van mycosis fungoides (MF) en adult T-celleukemie/lymfoom (ATLL) kunnen erg op elkaar lijken. ATLL komt in Nederland zelden voor. Wij beschrijven een 20-jarige patiënt met ATLL, bij wie in eerste instantie de diagnose folliculotrope MF werd gesteld. Tijdens de work-up voor een allogene stamceltransplantatie wordt een positieve HTLV-I-serologie vastgesteld en blijkt sprake te zijn van een ATLL in plaats van MF. Deze ziektegeschiedenis benadrukt dat ook bij mensen van het Kaukasische ras van Nederlandse afkomst een ATLL moet worden overwogen.

TREFWOORDEN

Adult T-celleukemie/lymfoom – HTLV-I – mycosis fungoides

SUMMARY

The clinical and histopathological features of mycosis fungoides (MF) may show similarities with those of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). ATLL is a rare disorder in the Netherlands. We present a 20-year-old patient with ATLL, who was originally diagnosed with folliculotropic MF. A positive serology for HTLV-I was observed during the work-up for allogeneic stem cell transplantation. After additional investigations the diagnosis of folliculotropic MF was changed to ATLL. This case emphasizes that ATLL should also be considered in Caucasian patients from the Netherlands.

KEYWORDS

Adult T-cell leukemia/lymphoma – HTLV-I – mycosis fungoides

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

METOJECT (methotrexaat) 50 MG/ML oplossing voor injectie

Handelsnaam: Metoject 7,5 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 7,5 mg/0,15 ml. Metoject 10 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 10 mg/0,20 ml. Metoject 15 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 15 mg/0,30 ml. Metoject 20 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 20 mg/0,40 ml. Metoject 25 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit 25 mg/0,50 ml. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** 1 ml oplossing bevat 50 mg methotrexaat (als dinatriummethotrexaat) als werkzame stof. **Farmaceutische vorm:** Oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit. Heldere gele oplossing. **Toedieningsweg:** Subcutaan (s.c.). **Indicaties:** Actieve reumatoïde artritis in volwassen patiënten, ernstige artritis psoriatica in volwassen patiënten, en ernstige recalcitrante invaliderende psoriasis die niet adequaat reageert op andere vormen van behandeling zoals fototherapie, PUVA en retinoiden. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor methotrexaat of voor één van de hulpstoffen, leverinsufficiëntie (bilirubine > 5 mg/dl; 85,5 µmol/l), alcoholmisbruik, ernstige nierinsufficiëntie (creatinieklaarings < 20 ml/min.), bestaande bloedstasisen zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie of significante anemie, ernstige, acute of chronische infecties zoals tuberculose, HIV of andere immunodeficiëntiesyndromen, ulcera in de mondholte en bekende actieve gastro-intestinale ulceratieve aandoening, zwangerschap, borstvoeding, gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins. **Belangrijkste bijwerkingen:** De verschijning en mate van ernst van bijwerkingen hangt af van het doseringsniveau en de toedieningsfrequentie. Daar ernstige bijwerkingen zich zelfs bij lagere doses kunnen voordoen, is het onontbeerlijk dat patiënten regelmatig met korte tussenpozen worden gecontroleerd door de arts. De meest voorkomende bijwerkingen zijn suppressie van het hematopoëtisch systeem en gastro-intestinale stoornissen. Zo zijn stomatitis, dyspepsie, misselijkheid, verlies van eetlust zeer vaak gezien en traden orale ulcera en diarree vaak op. Andere vaak voorkomende bijwerkingen zijn exantheem, erytheem, pruritus, hoofdpijn, moeheid, slaperigheid, pneumonie, interstitiële alveolitis/pneumonitis vaak gepaard gaan met eosinofilie, leukopenie, anemie en trombopenie. Verhoging van transaminasen is zeer vaak gezien. Andere mogelijke ernstige bijwerkingen die zelden of zeer zelden voorkomen zijn o.a. Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom), anafylactische shock, agranulocytose, ernstige opeenvolgingen van beenmergdepressie, convulsies en paralyse. Er zijn individuele gevallen van lymfoom gerapporteerd. Als methotrexaat intramusculair wordt toegediend, kunnen lokale bijwerkingen (branderig gevoel) of letsels (vorming van steriele abscessen, destructie van vetweefsel) voorkomen op de plaats van injectie. **Belangrijkste waarschuwingen en voorzorgen:** Therapie vindt één keer per week plaats. De patiënt moet worden geïnformeerd over de risico's en regelmatig worden gecontroleerd (o.a. complete bloedtelling, nier- en leverfunctietest). Afwezigheid van zwangerschap moet worden bevestigd voor Metoject toediening. Door straling geïnduceerde dermatitis en zonnebrand kunnen terugkomen onder methotrexaattherapie (recall-reactie). Psoriasisische lesies kunnen verergeren tijdens UV straling en gelijktijdige toediening van methotrexaat. Eliminatie van methotrexaat wordt gereduceerd bij patiënten met een derde distributieruimte (ascites, pleurale effusies). Voor dergelijke patiënten is extra zorgvuldige controle op toxiciteit nodig. Diarree en ulceratieve stomatitis kunnen toxische effecten zijn en hiervoor moet de therapie worden onderbroken. Aangezien methotrexaat met geneesmiddelen uit verschillende groepen interactie kan aangaan, dient voor aanvang van de therapie de reeds bestaande medicatie van de patiënt te worden gecontroleerd. **Zwangerschap en lactatie:** Metoject is gecontraindiceerd tijdens de zwangerschap. Het is aangetoond dat methotrexaat teratogeen is bij mensen; het is gerapporteerd dat het foetale dood en/of congenitale afwijkingen als gevolg heeft. In dierstudies toonde methotrexaat reproductieve toxiciteit. Methotrexaat wordt in de moedermelk in een zo hoge concentratie uitgescheiden dat er een risico is voor de baby, de moeder dient voor en tijdens de toediening van methotrexaat te stoppen met het geven van borstvoeding. **Bewaarschiktheid:** Metoject moet in de originele verpakking, beneden 25°C bewaard worden. **Houdbaarheid:** 2 jaar. **Afleveringsstatus:** U.R., RVG nummer 100943. **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** medac, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mBH, Fehlandstrasse 3, 20354 Hamburg, Duitsland. **Voor informatie in Nederland:** Teva Pharma Nederland, www.tevapharma.nl. Versiedatum 14 december 2009.

Referenties: 1- van Dongen H, van Aken J, Lard LR et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007 May;56(5):1424-32. 2- Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis.* 2007 Nov;66(11):1443-9. 3- Kapral T, Stamm T, Machold KP et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis is frequently effective, even if re-employed after a previous failure. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(2):R46. 4- SmPC tekst methotrexaat (Metoject®).

medac
eutoimmune

Myk-1

Voetschimmel dodend!

Verkorte productinformatie Myk-1:

Samenstelling: Myk-1 Lotion bevat 10 mg/ml (crème 10 mg/g) sulconazolnitraat als werkzame stof. **Indicaties:** Lokale behandeling van huid-mycosen veroorzaakt door schimmelsoorten, zoals: tinea corporis en tinea pedis, tinea versicolor, candidiasis. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor sulconazol of één van de bestanddelen. **Gebruik tijdens de zwangerschap:** Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:** Elke aanraking met de ogen vermijden. De aanwijzingen met betrekking tot de duur van de behandeling moeten goed worden nageleefd. **Dosering:** Uitsluitend voor gebruik op de huid. Myk-1 moet 1 à 2 maal daags geapplied worden op de laesies en directe omgeving. **Bijwerkingen:** De volgende bijwerkingen zijn waargenomen: pruritus, branderig gevoel, erytheem, tintelend gevoel, blaasjesvorming, irritatie, contactdermatitis en sensibilisatie. **Verpakking:** Tube met 30 gram hydrofiele crème. In het register ingeschreven onder RVG 10875. Lotion met 20 ml oplossing. In het register ingeschreven onder RVG 18384. **Registratiehouder:** Will-Pharma B.V. Wilgenlaan 5, 1161 JK Zwanenburg.

The Evolution of epidermal pigmentation: A speculative comment

P.A. Riley

Correspondentieadres:

P.A. Riley

Totteridge Institute for Advanced Studies

The Grange, Grange Avenue

London N20 8AB U.K.

E-mail: rebcg00@ucl.ac.uk

One of the remarkable features of *Homo sapiens* is the development of sophisticated language. As well as expanding the range of social communication, language appears to be a tool for classifying knowledge in subtle ways, thus increasing the power of perceptual learning. Syllabic speech is contingent upon breath control similar to that found in the diving reflex adaptation of aquatic mammals and this is evidence that favours the Aquatic Ape Hypothesis (AAH) of human evolution proposed by Sir Alister Hardy and strongly supported by Elaine Morgan.¹ Among structural aspects consistent with the AAH are dermatological features, such as subcutaneous fat deposits and hairlessness, which are unique among primates. Another important physiological question concerns epidermal pigmentation, and this communication discusses some evolutionary aspects of epidermal melanin. It is not my intention to probe the complexities of melanogenesis or its control, or the detailed structure of melanins, or the intracellular organization and mechanisms of distribution of pigment granules. I wish to discuss the functions of melanin and how they might be related to human evolution.

The general properties of melanins are well-established. Minor properties include the formation of charge-transfer complexes with certain drugs and photon-phonon absorption, but basically the major functions of melanins are: (a) absorbance of light over a fairly wide range of wavelengths; (b) facile redox properties associated with stabilization of free radical (semiquinone) states; and (c) powerful cation binding through negatively charged functional groups.

Absorbance of light is of great interest because of the photoreceptor shielding that is afforded by melanin and is used in primitive organisms to

confer directionality on phototropism. In animals with eyes, light absorption by melanin is important in increasing visual acuity and adjusting exposure in light adaptation. Absorption of infra-red radiation by melanin is also of importance in temperature control in poikilotherms and animals in desert habitats. Melanin is also a major pigment in various external displays, either transient signalling or camouflage (as in flat fish and chameleons), or more permanent social recognition signals.

Because of the evolution of relative hairlessness in man, and the recognition that the ultraviolet component of solar radiation is biologically harmful, it has generally been assumed that the pronounced increase in epidermal pigmentation in humans (in comparison with other land-based mammals including apes) evolved as a photoprotective feature. The (presumed later) apparent dilution of epidermal pigmentation on a geographical basis has been attributed to the requirement for trans-epidermal UV activation for dermal Vitamin D metabolism.² However, I would like to concentrate on the metal-binding aspect of melanin. The AAH proposes that human evolution took place at the water's edge, in principle at the sea shore. Such a habitat implies a diet rich in seafood which would include a high proportion of shellfish which are comparatively easily caught without much skill or sophistication. Shellfish are unusual in being able to concentrate metals, including potentially toxic heavy metals.³ Thus, there would seem to be an evolutionary advantage accruing to those individuals with good metal-excreting pathways. Because of the metal-binding propensity of melanin it is possible that skin pigmentation represents a transepidermal route of metal excretion. Melanin synthesized by melanocytes is transferred to epidermal keratocytes where it binds potentially toxic cations and is desquamated. Given the large surface area of the skin, with strong melanization and rapid epidermal turnover, this excretory route could be highly significant. It is conceivable, therefore, that the evolutionary origin of epidermal pigmentation was driven by diet rather than solar exposure.⁴

Studies of cation binding of melanins have shown

different binding modalities.⁵ Heavy metals such as iron are differently complexed to lighter elements such as calcium and magnesium. Divalent ions like calcium are coordinated to ionized hydroxyl groups of the catecholic residues in melanin and this appears to be an important physiological role of catechols (such as dopa) which act as regulators of intracellular calcium levels in the eye and ear.^{6,7} An interesting possibility is that calcium bound to melanin might be regulated by absorbed light since photooxidation of melanin shifts the balance of catecholic to quinone functions. We have shown that calcium bound to catechols is released on oxidation (Riley & Stratford, unpublished). We speculate that, since the intracytoplasmic calcium level is a controlling signal in the initiation of apoptosis,⁸ cell death will be initiated by high levels of photo-oxidation giving rise to 'sunburn cells' in irradiated epidermis. Such a mechanism may contribute to genoprotection by ensuring that cells exposed to radiation of sufficiently high intensity to suffer mutations are eliminated by apoptosis.

I am using the term genoprotection largely in connection with epidermal malignancy, i.e. basal cell and squamous cell carcinomas. These cancers are much less common in populations that are darkly pigmented than in whites.⁹ Melanomas seem to be a different case probably because melanocytes are protected from calcium release during oxidation of catechols since this takes place during normal melanogenesis, although a role for melanin in calcium homeostasis in melanocytes has been proposed.¹⁰ There are some interesting problems that arise in connection with different types of melanin such as phaeomelanins and their role in genoprotection. The efficiency of the catechol/quinone conversion would be expected to be lower in phaeomelanins and this might go some way to explain the less effective genoprotection in phaeomelanin subjects. This is an important topic addressed in some detail by Dr. Stan Pavel.

LITERATURE

1. Morgan E. *The Descent of Woman*. London: Souvenir Press. 1972.
2. Loomis WF. Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man. *Science* 1967; 157: 501-4.
3. Reinfelder JR, Wang W-X, Luoma SN, Fisher NS. Assimilation efficiencies and turnover rate of trace elements in marine bivalves: a comparison of oysters, clams and mussels. *Marine Biol* 1997; 129: 443-52.
4. Riley PA. Epidermal melanin: sun screen or waste disposal? *Biologist* 1997; 44: 408-11.
5. Hong L, Liu Y, Simon JD. Binding of metal ions to melanin and their effects on the aerobic reactivity. *Photochem Photobiol* 2007; 80: 477-81.
6. Lavado A, Jeffery G, Tovar V, de la Villa P, Montoliu L. Ectopic expression of tyrosine hydroxylase in the pigmented epithelium rescues the retinal abnormalities and visual function common in albinos in the absence of melanin. *J Neurochem* 2006; 96:1201-11.
7. Murillo-Cuesta S, Contreras J, Zurita E, Cediel R, Cantero M, Varela-Nieto I, Montoliu L. Melanin precursors prevent premature age-related and noise-induced hearing loss in albino mice. *Pigment Cell & Mel Res* 2009; 23: 72-83.
8. Mattson MP & Chan SL. Calcium orchestrates apoptosis. *Nature Cell Biol* 2003; 5: 1041-3.
9. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (Eds): *Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII*. IARC Scientific Publications No. 155. France: International Agency for Research on Cancer, Lyon. 2002.
10. Hoogduijn MJ, Smit NP, van der Laarse A, van Nieuwpoort AF, Wood JM, Thody AJ. Melanin has a role in Ca²⁺ homeostasis in human melanocytes. *Pigment Cell Res* 2003; 16:127-32.

Bevatten dysplastische naevi, cellen met een 'mutator' fenotype?

S. Pavel¹, N.P.M. Smit² *

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Biochemicus, Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

S. Pavel, dermatoloog
Afdeling Dermatologie LUMC
Postbus 9600, 2300 RC Leiden
E-mail: S.Pavel@lumc.nl

*met dank aan onze medewerkers Henk Koerten, Hans van der Meulen, Frans van Nieuwpoort, Nelleke Gruisen en Wilma Bergman.

INLEIDING

In de afgelopen jaren zijn wetenschappers het met elkaar eens geworden dat de ontwikkeling van huidmelanomen vanuit de melanocyten via diverse tussenstadia kan verlopen.¹ Sommige normale melanocyten kunnen in de huid verandering ondergaan in benigne naevuscellen. De belangrijkste veranderingen in het gedrag van de naevuscellen ten opzichte van de melanocyten zijn, de afname in het contact met keratinocyten, het beperkte vermogen om de pigmentkorrels (melanosomen) kwijt te raken en de tendens tot clustering. Sommige naevi kunnen vervolgens atypische (dysplastische) kenmerken ontwikkelen en in uitzonderlijke gevallen maligne transformatie ondergaan.

In 2002 publiceerde een groep uit Brisbane (Australië) een studie naar risicofactoren in een jonge populatie (15-19 jaar) van melanoompatiënten.² De achterliggende gedachte was dat de belangrijkste risicofactoren zich al op jongere leeftijd zullen manifesteren dan de minder zwaarwegende factoren. De auteurs vergeleken 201 melanoompatiënten met een controlegroep van 196 gezonde personen van overeenkomstige leeftijd, geslacht en woonplaats. De resultaten toonden dat verreweg de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van melanoom, een hoog aantal van kleinere en grotere gepigmenteerde naevi was. Minder belangrijk waren factoren zoals

een zeer licht huidtype (verbrandt altijd), sproeten, rood haar en melanoom in de familie. In deze jonge populatie van melanoompatiënten werd géén associatie gevonden tussen het ontstaan van het melanoom en de cumulatieve zonexpositie. Deze resultaten onderstrepen het belang van de melanocyttaire naevi als een belangrijke risicofactor voor melanoom. Benigne melanocyttaire naevi beginnen zich te ontwikkelen vanaf de eerste maanden van het leven. Onderzoek met tweelingen liet zien dat het ontstaan van deze huidafwijkingen onder genetische controle staat.³ Bovendien is de kans op het ontwikkelen van verworven gepigmenteerde naevi duidelijk gerelateerd aan de huidpigmentatie. Kinderen met een lichte huidskleur hebben de grootste kans om gepigmenteerde naevi te ontwikkelen.⁴ Dat geldt ook voor de dysplastische naevi.⁵ In Japan is de incidentie van dysplastische naevi zeer laag en bij de mensen met een zwarte huid is de aanwezigheid van dysplastische naevi een onbekend fenomeen.⁶

Dysplastische naevi werden voor het eerst beschreven in de jaren zeventig als grote atypische moeder-vlekken in families met een verhoogde incidentie van melanoom.⁷ De klinische criteria die de laatste jaren gebruikt worden om de diagnose te stellen zijn: 1. afmetingen ≥ 5 mm, 2. niet-egale pigmentatie, 3. vage begrenzing, 4. rode bijtint (erytheem) en 5. asymmetrie. Histologisch onderzoek van deze laesies toont een verstoorde architectuur en cytologische atypie. Het beeld lijkt op premaligne laesies van bijvoorbeeld oesofagus of cervix uteri.

Het risico om dysplastische naevi te ontwikkelen is hoger bij mensen met hoge aantallen normale gepigmenteerde naevi. Net als bij de normale moeder-vlekken verdwijnt het merendeel van de dysplastische naevi op latere leeftijd door regressie. Dysplastische naevi tonen echter meer dynamiek dan normale benigne naevi.⁸

DYSPLASTISCHE NAEVI EN MELANOOMRISICO

Onderzoek van de laatste dertig jaar heeft een duidelijk verband gelegd tussen de aanwezigheid van melanocyttaire naevi en risico op het ontstaan van



Figuur 1. Een patiënt met een verhoogd risico op het ontwikkelen van melanoom.



Figuur 2. Maligne melanoom afkomstig van een dysplastische naevus.

melanoom.⁹ De sterkste associatie is herhaaldelijk aangetoond voor de aanwezigheid van dysplastische naevi (figuur 1). Een meta-analyse van 46 studies gepubliceerd voor september 2002 heeft laten zien dat bijvoorbeeld de aanwezigheid van 101 - 120 benigne naevi (in vergelijking met < 15 naevi) geassocieerd was met een relatief risico van 6.89 (95% CI 4.63, 10.25).¹⁰ Bij dysplastische naevi was een vergelijkbaar risico al bereikt bij de aanwezigheid van 5 (versus 0) dysplastische naevi. Ook de grote verschillen in frequentie van dysplastische naevi bij normale populatie en bij patiënten met melanoom onderstrepen het belang van deze melanocytair laesies als risicofactor.¹¹ Bij de blanke populatie worden dysplastische naevi gevonden bij minder dan 10 procent van de mensen, terwijl hun aanwezigheid bij de melanoompatiënten aanzienlijk groter is (34-59%).

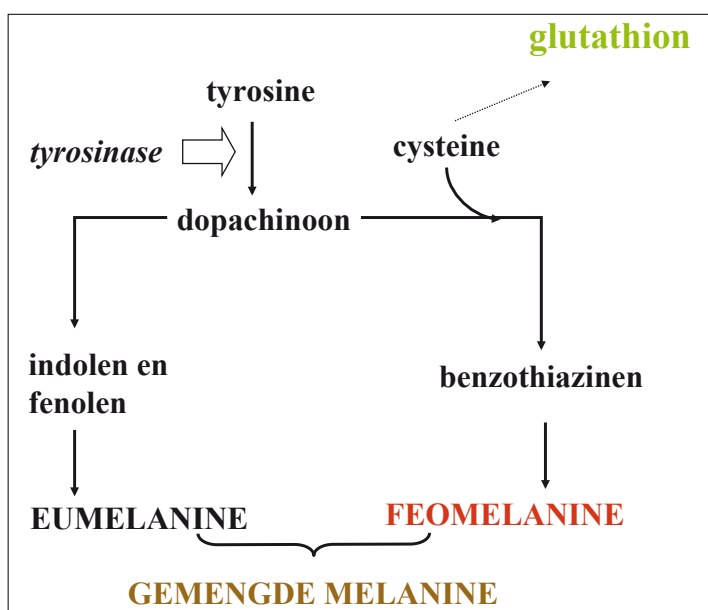
Dysplastische naevi zijn ook bekend als directe voorstadia van het melanoom (figuur 2). Bij histopathologisch onderzoek van geëxideerde melanomen worden in een groot aantal gevallen, (tot 65%) resten van (dysplastische) naevi gevonden.¹² De maligne ontanding van dysplastische naevi kan tegenwoordig ook met dermatoscopische technieken worden vastgelegd.¹³

Hoewel de klinische en histologische afwijkingen van de dysplastische naevi tamelijk goed gekarakteriseerd zijn, is de kennis over de specifieke biochemische en biologische kenmerken van de dysplastische naevuscellen beperkt. Diverse publicaties suggererden dat patiënten met multipole dysplastische naevi een defect in DNA-repair hebben.^{14,15} Deze interessante hypothese is echter nog niet volledig geaccepteerd.

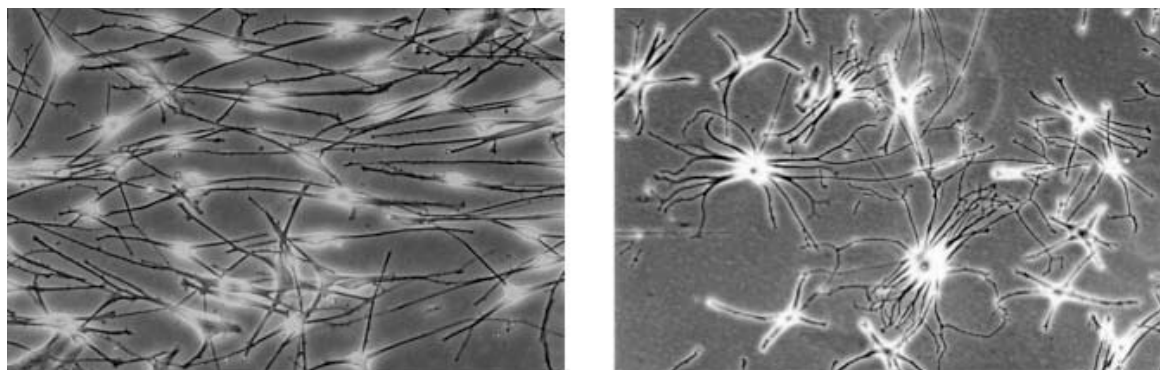
Ons eigen onderzoek was in recente jaren gericht op de bestudering van de biochemische veranderingen bij dysplastische naevuscellen, voornamelijk op het gebied van de melanineproductie in deze cellen.

MELANOGENESE

Pigmentcellen synthetiseren in hun melanosomen twee soorten pigment: eumelanine en feomelanine (figuur 3). Het zwartbruine eumelaninepolymeer kan zeer goed UV-straling absorberen en vrije zuurstofradicalen wegvangen. Het lichtere feomelaninepolymeer heeft een geringer UV-absorberend vermogen. Bovendien kan dit pigment tijdens de UV-expositie reactieve zuurstofverbindingen genereren, hetgeen een zeer nadelige uitwerking kan hebben op de cellen. Onze experimenten met gekweekte humane melanocyten lieten zien dat na stimulatie van de pigmentsynthese de cellen uit lichtere huid relatief meer feomelanine en minder eumelanine synthetiseren dan de pigmentcellen uit donkere huid.¹⁶ Dat komt overeen met de situatie in vivo. Mensen met een lichtere huidskleur hebben minder huidpigment met een relatief hoog percentage feomelanine. Dat maakt de huid minder goed bestendig tegen de schadelijke effecten van UV-straling en vrije radicalen.



Figuur 3. Een simpel schema van melanogenese.



Figuur 4. Morfologische verschillen in gekweekte normale melanocyten (links) en dysplastische naevuscellen (rechts) afkomstig van dezelfde patiënt.

MELANINEPRODUCTIE ALS BRON VAN OXIDATIEVE STRESS

Voor de synthese van melanine in de melanosomen is zuurstof nodig. Tijdens dit proces ontstaan diverse fenol- en indoolverbindingen die met elkaar polymeriseren. Sommige reactieve moleculen kunnen echter aan de polymerisatie ontsnappen en komen in het cytoplasma terecht. Door oxidatie en reductie van deze stoffen (redox cycling) kunnen in het cytoplasma waterstofperoxide en vrije zuurstofradicalen ontstaan. Wij hebben ook laten zien dat de fenol- en indoolverbindingen in staat zijn om ijzer te bevrijden uit ferritine¹⁷ en dat deze situatie kan leiden tot oxidatieve beschadiging van DNA.¹⁸ De aanwezigheid van vrije ijzerionen leidt in de cellen tot additionele productie van reactieve zuurstofradicalen na interactie met waterstofperoxide (Fentonreactie). Als de overproductie van de zuurstofverbindingen niet voldoende wordt gecompenseerd door diverse antioxidatieve maatregelen ontstaat oxidatieve stress. We hebben laten zien dat dysplastische naevuscellen duidelijke tekenen van chronische oxidatieve stress vertonen.¹⁹

Wij hebben ook gedemonstreerd dat dysplastische naevuscellen beduidend meer feomelanine synthetiseren dan normale pigmentcellen van dezelfde patiënten. Tijdens de feomelanogenese wordt het aminozuur cysteïne verbruikt. Omdat cysteïne een essentieel onderdeel van glutathion is, gaat versterkte feomelanogenese gepaard met een verlaging van de concentratie van dit belangrijke intracellulaire antioxidant,²⁰ waardoor alle intracellulaire structuren van melanocyten worden blootgesteld aan nog hogere concentraties van de (geno)toxische zuurstofverbindingen.

Normale melanocyten kunnen het risico van oxidatieve stress gedeeltelijk verlagen door de melanosomen (waarin de melaninesynthese plaatsvindt) over te dragen aan de omliggende keratinocyten. Dysplastische naevi hebben grotendeels het contact met keratinocyten verloren. Zij kunnen de melanosomen niet kwijt en dat verhoogt de kans op oxidatieve stress met alle consequenties daarvan. Recentelijk hebben wij laten zien dat dysplastische naevuscellen meer oxidatieve DNA-schade hebben dan de normale melanocyten van dezelfde donor.²⁰ Wij hebben ook gesuggereerd dat deze situatie de hypermutabi-

liteit en genetische instabiliteit van de dysplastische naevuscellen kan veroorzaken.

DYSPLASTISCHE NAEVI BEVATTEN CELLEN IN SENESENCE

In de recente jaren is door sommige groepen beschreven dat naevuscellen tijdens een korte periode blijven groeien maar dat op een gegeven moment hun celdeling stopt. Dit fenomeen kan ook gedemonstreerd worden in gekweekte dysplastische naevuscellen.²⁰ Het stopzetten van de groei wordt verklaard door het bereiken van het stadium van senescence. De cellen krijgen ook een senescent fenotype, dat wil zeggen dat ze tijdens de kweek groter en vlakker worden (figuur 4). Omdat ze niet kunnen delen, kunnen zij geen mutaties overdragen aan de volgende celgeneratie. Daarom wordt senescence van cellen beschouwd als een wezenlijke barrière voor de maligne transformatie.²¹ Senescence van cellen is een geprogrammeerde reactie op celbeschadiging.²² Een bekend voorbeeld is de door stress geïnduceerde senescence. Hoewel de regulatie van senescence bij melanocyten niet helemaal opgehelderd is, zijn sommige wetenschappers van mening dat het mechanisme van senescence bij de melanocyten anders is dan bij andere celtypen.²³ In ieder geval is het duidelijk dat de senescence van de naevuscellen geen volledige bescherming biedt aan deze cellen. In enkele gevallen kan de senescence doorbroken worden en door de (gedwongen) celdeling kunnen de aanwezige mutaties 'gefixeerd' worden. Het is niet duidelijk welke factoren een rol spelen bij het doorbreken van de senescence, dat wil zeggen bij het dwingen van de senescent cellen tot celdeling. Het is goed mogelijk dat de aanwezigheid van de chronische oxidatieve stress daarvoor verantwoordelijk is.

MUTATORFENOTYPE

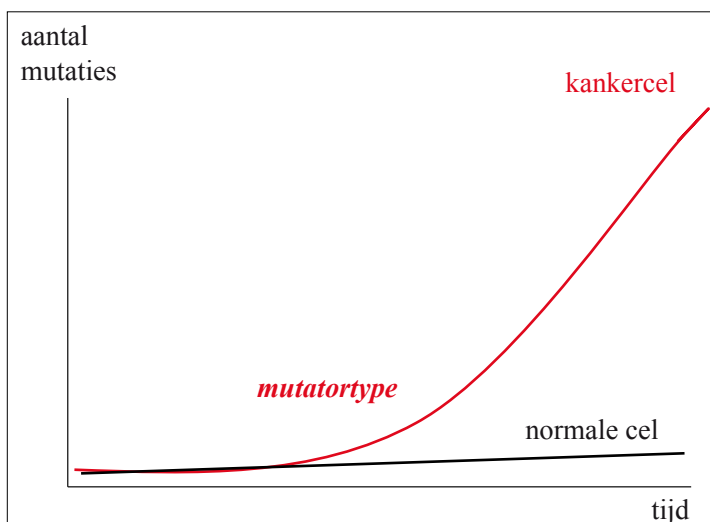
De reparatie van beschadigd DNA en de verdubbeling van DNA tijdens de celdeling zijn in de normale cellen nauwkeurig gecontroleerde processen. Daarom is de frequentie van DNA-mutaties in normale cellen laag en staat in scherp contrast met een hoog aantal mutaties dat gevonden wordt in de kankercellen. Deze grote discrepantie in de mutatieaantallen kan verklaard worden door het ontwikkelen van cellen met een verhoogde mutatiesnelheid

dat het cancerogene proces kan 'sturen' tot het ontstaan van een maligne fenotype (figuur 5).²⁴ De cellen met dit mutatorfenotype zijn beschreven in diverse kankertypen (bijvoorbeeld in prostaatkanker en darmkanker).

Volgens Traupe en medewerkers is de mutatiesnelheid in patiënten met multiële dysplastische naevi uitzonderlijk hoog en kan slechts worden toegeschreven aan een niet erfelijk defect, dat wil zeggen door het bestaan van postnatale (somatische) mutaties in de melanocyten. Deze mutaties zouden kunnen ontstaan in een cel die een celstadium vertegenwoordigt tussen de normale melanocyten en melanoomcellen.²⁵ Zoals al gezegd, hebben wij recentelijk aangetoond dat dysplastische naevuscellen aan een chronische oxidatieve stress lijden. Een recent onderzoek van Dayal et al. laat zien dat het mutatorfenotype in cellen van zoogdieren bereikt kan worden door intracellulaire productie van waterstofperoxide.²⁶ Deze situatie zou dus verantwoordelijk kunnen zijn voor hypermutagenese leidend tot genomische instabiliteit. Wij zijn van mening dat dysplastische naevuscellen een rol kunnen spelen van cellen met een mutatorfenotype welke aanleiding kunnen geven tot de transformatie van melanocyten naar melanoomcellen.

LITERATUUR

- Hussein MR. Melanocytic dysplastic naevi occupy the middle ground between benign melanocytic naevi and cutaneous malignant melanomas: emerging clues. *J Clin Pathol* 2005; 58:453-6.
- Youl P, Aitken J, Hayward N, Hogg D, Liu L, Lassam N, et al. Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia. *Int J Cancer* 2002; 98: 92-8.
- Easton DF, Cox GM, Macdonald AM, Ponder BA. Genetic susceptibility to naevi – a twin study. *Br J Cancer* 1991; 64:1164-7.
- Gallagher RP, McLean DI, Yang P, Coldman AJ, Silver HKB, Spinelli JJ, et al. Sunburn and pigmentation factors and the frequency of acquired melanocytic nevi in children. *Arch Dermatol* 1990; 126:770-8.
- Weinstock MA, Stryker WS, Stampfer MJ, Lew RA, Willett WC, Sober AJ. Sunlight and dysplastic nevus risk. Results of a clinic-based case-control study. *Cancer* 1991; 67:1701-6.
- Hara K, Nitta Y, Ikeya T. Dysplastic nevus syndrome among Japanese. A case study and review of the Japanese literature. *Am J Dermatopathol* 1992; 14:24-31.
- Clark WH Jr., Reimer RR, Greene MH, Ainsworth AA, Mastrangelo MJ. Origin of familial melanomas from heritable melanocytic lesions. "The B-K mole syndrome" *Arch Dermatol* 1978; 114:732-8.
- Halpern AC, Guerry D, Elder DE, Trock B, Synnestvedt M, Humpreys T. Natural history of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:51-7.
- Elder D. Dysplastic naevi: an update. *Histopathology* 2010;56:112-20.
- Gandini S, Sera F, Cataruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur. J. Cancer* 2005; 41:28-44.
- Friedman RJ, Farber MJ, Warycha MA, Papathasis N, Miller MK, Heilman, ER. The "dysplastic" nevus. *Clin Dermatol* 2009; 27:103 -15.
- Sagebiel RW. Melanocytic nevi in histologic association with primary cutaneous melanoma of superficial spreading and nodular types: effect of tumor thickness. *J Invest Dermatol* 1993; 100:322S-5S.
- Banky JP, Kelly JP, English DR, Yetman JM, Dowling JP. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermatoscopy in patients at high risk for melanoma. *Arch Dermatol* 2005; 141:998-1006.
- Roth M, Boyle JM, Muller H. Thymine dimer repair in fibroblasts of patients with dysplastic naevus syndrome (DNS). *Experientia* 1988; 44:169-71.
- Moriwaki S-I, Tarone RE, Kramer KH. A potential laboratory test for dysplastic naevus syndrome: ultra-violet hypermutability of a shuttle vector plasmid. *J Invest Dermatol* 1994; 103:7-12.
- Nieuwpoort F van, Smit NPM, Kolb AM, Meulen J van der, Koerten HK, Pavel S: Tyrosine-Induced melanogenesis shows differences in morphologic and melanogenic preferences of melanosomes from light and dark skin types. *J Invest Dermatol* 2004; 122:1251-5.
- Pavel S, Smit NPM. Detoxification processes in pigment-producing cells. In: *Melanogenesis and the Malignant Melanoma: Biochemistry, Cell Biology, Molecular Biology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. Excerpta Medica (Y. Hori, V.J. Hearing, J. Nakayama, eds.) Elsevier Science B.V., 1996, pp.161-168.
- Pavel S, Smit NPM, Meulen J van der, Kolb AM, Groot A de, Velden PA van der, Gruijs NA, Bergman W. Homozygous germline mutation of the CDKN2A/p16 gene and G-6-PD deficiency in a multiple melanoma case. *Melanoma Res* 2003; 13:171-8.
- Pavel S, Nieuwpoort F van, Meulen J van der, Out C, Pizinger K, Cetkovska P, et al. Disturbed



Figuur 5. Een simpel schema van de positie van de cellen met mutatorfenotype.

- melanin synthesis and chronic oxidative stress in melanoma precursor lesions. *Eur J Cancer* 2004; 40:1423-30.
20. Smit NPM, Nieuwpoort FA van, Marrot L, Out C, Poorthuis B, Pelt H van et al. Increased melanogenesis is a risk factor for oxidative DNA damage – study on cultured melanocytes and atypical nevus cells. *J Invest Dermatol* 2008; 84:550-5.
 21. Mooi WJ, Peeper DS. Oncogene-induced cell senescence – halting on the road to cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1037-46.
 22. Ben Porath I, Weinberg RA. The signals and pathways activating cellular senescence. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37:961-76.
 23. Ha L, Merlino G, Sviderskaya EV. Melanoma-genesis. Overcoming the barrier of melanocyte senescence. *Cell Cycle* 2008; 7:1944-48.
 24. Loeb LA, Bielas JH, Beckman RA. Cancers exhibit a mutator phenotype: clinical implications. *Cancer Res* 2008; 68:3551-61.
 25. Traupe H, Macher E, Hamm H, Happle R. Mutation rate estimates are not compatible with autosomal dominant inheritance of the dysplastic nevus “syndrome”. *Am J Med Genet* 1989; 32:155-7.
 26. Dayal D, Martin SM, Limoli CL, Spitz DR. Hydrogen peroxide mediates the radiation-induced mutator phenotype in mammalian cells. *Biochem J* 2008; 413:185-91.

SAMENVATTING

Dysplastische naevi zijn bekend als risicofactor voor het ontstaan van melanoom en als potentiële voorlopers van deze tumor. Bij metabool onderzoek in dysplastische naevuscellen hebben we afwijkingen gevonden die ook aanwezig waren in de melanoomcellen maar niet in normale melanocyten en benigne (dermale) naevuscellen. Deze afwijkingen wijzen op chronische oxidatieve stress in dysplastische naevuscellen. Deze cellen toonden meer oxidatieve DNA-schade dan normale melanocyten afkomstig van dezelfde patiënten. Melanocytair naevuscellen worden beschouwd als cellen in senescence. De senescence (het stopzetten van celdeling) is een belangrijk beschermingsmechanisme. In de dysplastische naevuscellen biedt de senescence echter geen absolute bescherming tegen maligne onttaarding. Welke factoren verantwoordelijk zijn voor de ‘gedwongen’ celdeling van deze senescent cellen is nog onduidelijk. Het is mogelijk dat de chronische oxidatieve stress in deze cellen verantwoordelijk is voor de doorbraak van senescence. De aanwezigheid van verhoogde DNA-schade in dysplastische naevi zou oorzaak kunnen zijn van hypermutagenese en genomische instabiliteit. Wij suggereren dat dysplastische naevi cellen bevatten met een mutatorfenotype en dus met een hoger risico van maligne transformatie.

TREFWOORDEN

melanocytair naevi – melanoom – oxidatieve stress

SUMMARY

Dysplastic naevi are a known risk factor for melanoma and, at the same time, can act as potential precursors of this tumor. Our metabolic research has shown that dysplastic naevus cells harbour metabolic alterations which are also present in melanoma cells, but not in normal melanocytes and benign (dermal) naevus cells. We also found strong indications for the presence of chronic oxidative stress in the dysplastic naevus cells. These cells exhibit more oxidative DNA damage than the normal melanocytes from the same patient. Melanocytic naevus cells are considered as senescent cells. The senescence, characterized by ceased cell division, represents the important protection mechanism. However, in the dysplastic naevus cells, the senescence offers no absolute protection against malignant transformation. Which factors are responsible for the ‘forced’ cell division of the senescent cells is not clear at this moment. It is possible that the on-going oxidative stress in these cells is accountable for the break through of the senescent status. The presence of increased DNA damage in dysplastic naevi could form the basis for hypermutagenesis and genomic instability. We suggest that dysplastic naevi contain cells with mutator phenotype and hence with higher risk of malignant transformation.

KEYWORDS

melanocytic naevi – melanoma – oxidative stress

GenoMEL, nieuwe melanoom- en naevusgenen in beeld

N.A. Gruis¹, W. Bergman²

¹ *Moleculair bioloog, afdeling Huiziekten, Leids Universitair Medisch Centrum*

² *Dermatoloog, afdeling Huiziekten, Leids Universitair Medisch Centrum*

Correspondentieadres:

*Nelleke Gruis en Wilma Bergman
LUMC*

Huidziekten T-2-34, post code S2-P

Postbus 9600, 2300 RC Leiden

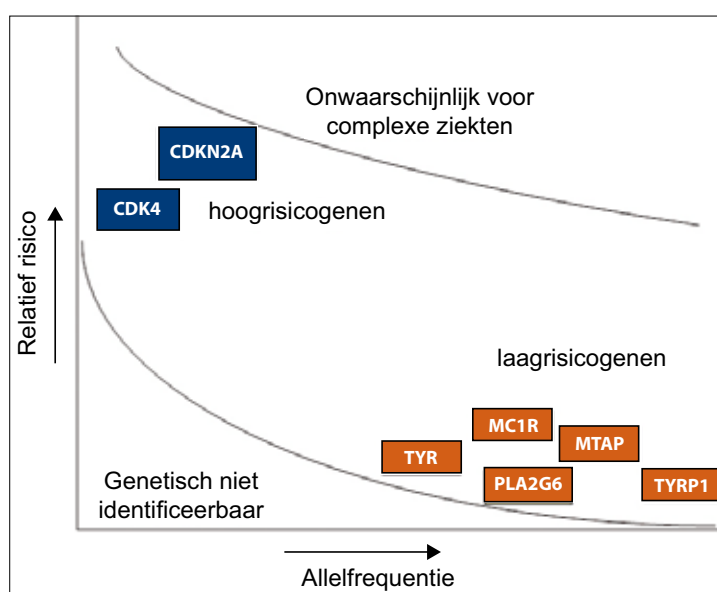
E-mail: gruis@lumc.nl

GenoMEL staat voor het internationale melanoom-geneticaconsortium dat zich het identificeren van genen voor melanoom als primair doel heeft gesteld. Het identificeren van melanoomgeassocieerde genen is niet nieuw. In 1994 werd al een van de bekendste melanoomgeassocieerde genen, het CDKN2A-gen² geïdentificeerd. Dit gen bleek vooral betrokken bij het familiair voorkomen van melanomen. Bij 10% van alle melanomen is sprake van een erfelijk melanoom. Aan erfelijke aandoeningen liggen vaak specifieke mutaties in een enkel gen ten

grondslag. We spreken dan ook van hoogrisicoprevalente mutaties of hoogrisicogenen. De invloed van andere genetische factoren of omgevingsfactoren is beperkt. Echter mutaties in hoogrisicogenen komen zeer weinig voor in de algemene bevolking en zijn dan ook meestal niet de verklaring voor het voorkomen van sporadische tumoren. Dit geldt ook voor het sporadisch melanoom. Voor sporadisch melanoom wordt aangenomen dat er meerdere zogenaamde laagrisicogenetische factoren bij betrokken zijn, waarbij voor elk gen afzonderlijk een beperkt risico (relatieve risico's tussen 1,1 en 1,5) wordt verondersteld. Deze factoren werken in het geval van melanoom mogelijk ook nog samen met omgevingsfactoren, zoals zonblootstelling (figuur 1).

Bij laagrisicogenetische factoren spreekt men bij voorkeur over genetische variaties in plaats van mutaties omdat de fysiologische betekenis van deze variaties dikwijls (nog) niet duidelijk is. Met de genetische variaties worden enkelvoudige basenpaarveranderingen in het DNA bedoeld, aangeduid met SNP. Dat deze zeer vaak in het genetisch materiaal voorkomen, blijkt uit het feit dat er genoombreed al ruim twaalf miljoen SNP's in kaart zijn gebracht.

Het identificeren van laagrisicogenetische factoren die bijdragen aan het melanoomrisico van populaties die op verschillende breedtegraden in Europa wonen, was het doel van het internationaal melanoomgeneticaconsortium (GenoMEL, www.genomel.org). In een grootschalig patiëntcontroleonderzoek zijn 317.000 genetische variaties verspreid over het gehele genoom tegelijkertijd geanalyseerd in het DNA van 1.650 melanoompatiënten en 4.336 gezonde personen.¹ De SNP's die na deze eerste analyse met melanoom geassocieerd bleken te zijn, werden vervolgens gevalideerd in nog eens 2.312 melanoompatiënten en 1.867 controlepersonen. Na validatie bleven drie genetische regio's over waar de associatie met melanoom het meest significant was. Het betrof regio's op de chromosomen 9p21, 11q14-q21 en 16q24. De significante SNP's op chromosoom 9p21 liggen in de promotorregio van het MTAP-gen direct naast het reeds bekende CDKN2A-melanoomgen. De SNP's in de regio's op chromosoom 11q en 16q liggen respectievelijk naast de genen TYR en MC1R. Ondanks het feit dat het voorkomen van de SNP's (allelfrequentie) en de mate van zonexpositie



Figuur 1. Hoog- en laagrisicogenen betrokken bij melanoomhuidkanker*.

*Vrij vertaald voor melanoom naar Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>>, Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 3.18, 25 juni 2009.

in de onderzochte populaties nogal verschillend waren, bleken de bijdragen van deze genetische variaties op het melanoomrisico (oddsratio > 1,5) eenduidig te zijn tussen de populaties.

De genen TYR en MC1R zijn geen onbekenden in de melanoomwereld. Beide genen spelen een rol in de pigmentatie van de huid (huidtype) en dus in de gevoeligheid voor zonlicht: een bekende risicofactor voor melanoom. Met name genetische variaties in MC1R zijn geassocieerd met een licht huidtype, sproeten en alle drie de vormen van huidkanker: melanoom, basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom.^{3,4} De associatie tussen MC1R-varianten en huidkanker blijft zelfs bestaan als er gecorrigeerd wordt voor het huidtype. Meer tumorigene functies worden dan ook toegeschreven aan MC1R. Een andere belangrijke risicofactor voor melanoom is het totale aantal moedervlekken. In een andere GWAS-studie uitgevoerd bij 1.524 tweelingen bij wie naar genetische factoren voor moedervlekken werd gezocht, bleken de SNP's in de MTAP-regio uit de GenoMEL-studie nu ook sterk geassocieerd te zijn met moedervlekken.⁵ Naast SNP's in het MTAP-gen associeerden ook SNP's in het PLA2G6-gen op chromosoom 22q13.1 met moedervlekken. Opvallend was dat het hebben van een SNP zowel in MTAP als in PLA2G6 gepaard ging met een aanzienlijke toename in het aantal moedervlekken. Mensen homozygoot voor beide SNP's hadden tweemaal zo veel moedervlekken (mediaan aantal moedervlekken = 30) als mensen die geen variatie vertoonden in de SNP's (mediaan aantal moedervlekken = 12,5). Opvallend in deze studie was ook dat het huidtype en het totaal aantal verbrandingen door de zon door het leven heen niet gerelateerd waren aan het aantal moedervlekken.

Zoals uit de moedervlekkenstudie blijkt, zal ook voor sporadisch melanoom gelden dat het totale 'genetische risico' van een individu op melanoom uiteindelijk wordt bepaald door een combinatie van verschillende laagrisicovarianten waarbij de onderlinge bijdragen afhankelijk zijn van allelfrequentie en hun relatieve risico. Wat de omgevingsfactor zonexpositie daar dan vervolgens nog extra aan bijdraagt, vormt een nieuwe onderzoeksuitdaging voor het GenoMEL-consortium voor de komende vijf jaar.

LITERATUUR

1. Bishop DT, Demenais F, Iles MM, Harland M, Taylor JC, Corda E et al. Genome-wide association study identifies three loci associated with melanoma risk. *Nat Genet* 2009;41:920-5.
2. Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, Liu Q, Harshman K, Tavitian SV, et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science* 1994;264:436-40.
3. Kennedy C, Huurne J ter, Berkhout M, Gruis N, Bastiaens M, Bergman W, et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. *J Invest Dermatol* 2001;117:294-300.
4. Bastiaens M, Huurne JA ter, Kielich C, Gruis NA, Westendorp RG, Vermeer BJ, et al. Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of non-melanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet* 2001; 68:884-94.
5. Falchi M, Bataille V, Hayward NK, Duffy DL, Bishop JA, Pastinen T, et al. Genome-wide association study identifies variants at 9p21 and 22q13 associated with development of cutaneous nevi. *Nat Genet* 2009;41:915-9.

SAMENVATTING

Meer dan tien jaar geleden werd het laatste 'hoogrisico'-melanoomgen geïdentificeerd in families die sterk belast zijn met melanoom. Daarna werd het stil op melanoomgenengebied. Ook voor het ontstaan van sporadisch melanoom geldt dat genen een rol spelen die een persoon meer ontvankelijk maken voor het krijgen van een melanoom. Met subsidie van de Europese Unie is door GenoMEL de afgelopen vijf jaar hard gezocht naar deze 'laagrisico'-genen. Een nieuw gebied op chromosoom 9 en twee andere regio's waar bekende pigmentatiegenen gelegen zijn, zijn duidelijk geassocieerd met een risico op melanoom. Dat zijn de belangrijkste bevindingen uit de genoombrede associatiestudie (Genome-wide association studie: GWAS) van GenoMEL, een grote internationale studie waarin ook tweehonderd patiënten en tweehonderd controlepersonen uit zeven Nederlandse en Belgische ziekenhuizen deelnamen, die in 2009 gepubliceerd is in *Nature Genetics*.¹

TREFWOORDEN

melanoom – GenoMEL – laagrisicogen – genoombrede associatiestudie

SUMMARY

The discovery of the last high risk melanoma susceptibility gene in melanoma families occurred more than ten years ago. For sporadic melanoma, genes are believed to play a role in susceptibility albeit in a possible less penetrant manner. Subsidized by the European Union, the international melanoma genetics consortium, GenoMEL, recently revealed new genomic leads for these low risk genes in a so called single nucleotide polymorphism (SNP) based genome wide association study. Several hospitals from the Netherlands and Belgium participated in this study, the result of which were published in a *Nature Genetics* issue in 2009.

KEYWORDS

melanoma – GenoMEL – low risk gene – genome-wide association study

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

Melanomen in disguise

J.I. van der Rhee¹, W. Bergman², N.A. Kukutsch²

¹ Aios dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Drs. J.I. van der Rhee

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: j.i.van_der_rhee@lumc.nl

INLEIDING

Voor veel Nederlandse dermatologen is dermatoscopie een geïntegreerd onderdeel van de dagelijkse patiëntenzorg geworden. Deze ontwikkeling wordt ondersteund door diverse studies die hebben laten zien dat dermatoscopie de accuratesse van de klinische diagnose melanoom significant verbetert.^{1,2} Waarschijnlijk zullen velen van u met ons de ervaring delen dat in de praktijk veel melanomen gediagnosticeerd worden in een stadium waarin op grond van het blote oog alleen al goed het onderscheid met benigne laesies te maken is.

Drie categorieën laesies waarbij dermatoscopie relevante additionele informatie lijkt op te leveren betreffen de zeer sterk gepigmenteerde (zwarte) laesies, pigmentarme of amelanotische laesies en kleine gepigmenteerde laesies.

In deze bijdrage willen wij u graag aan de hand van zes patiënten de meerwaarde van dermatoscopie presenteren. Uit elke van de bovengenoemde drie categorieën werden twee quizcasus geselecteerd, waarbij steeds een van beide laesies een melanoom betreft. Alle casus op één na werden histologisch bevestigd. In deze editie presenteren we eerst de anamnese, macroscopie en vervolgens de dermatoscopische afbeeldingen. Na de anamnese en de klinische foto's vragen wij u om de beslissing te nemen welke van de duocasus het melanoom betreft. Op de volgende bladzijde ziet u de dermatoscopische opnames die horen bij de duocasus, met daarna opnieuw de vraag om een beslissing te nemen bij welke van de duocasus het om een melanoom gaat.

De oplossingen van de quiz volgen tijdens de grote vergadering en in de volgende editie van dit blad.

DEEL 1: MACROSCOPIE

Casus 1A en 1B: sterk gepigmenteerde laesies

Casus 1A: Een 17-jarige vrouw presenteerde zich op onze *pigmented lesion clinic* met een sinds enkele weken aanwezige bruinrode 'bult' op een bestaande moedervlek.

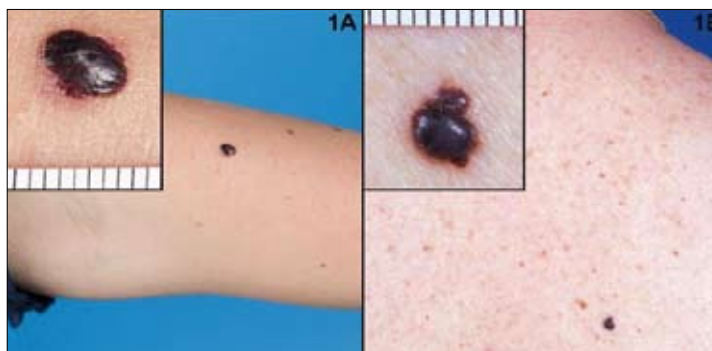
Casus 1B: Een 53-jarige vrouw kwam als nieuwe patiënt op onze *pigmented lesion clinic* vanwege een sinds zes maanden aanwezige jeukende, soms bloedende plek op de bovenrug.

Vraag 1:

Welke laesie vindt u het meest suspect voor melanoom?

A ☐

B ☐



Casus 2A en 2B: gehypopigmenteerde laesies

Casus 2A: Een 55-jarige vrouw presenteerde zich op onze *pigmented lesion clinic* met een sinds enkele weken bestaande 'pukkel' op het coeur.

Casus 2B: Een vrouw van 60 jaar (melanoom in de voorgeschiedenis) presenteerde zich met een sinds enkele weken aanwezige erythemateuze papel op de neus.

Vraag 2:

Welke laesie vindt u het meest suspect voor melanoom?

A ☐

B ☐



Casus 3A en 3B: kleine gepigmenteerde laesies

Casus 3A: Tijdens controle van deze 29-jarige patiënt op ons dysplastische naevi spreekuur viel deze bruinzwarte laesie op de linker scapula op.

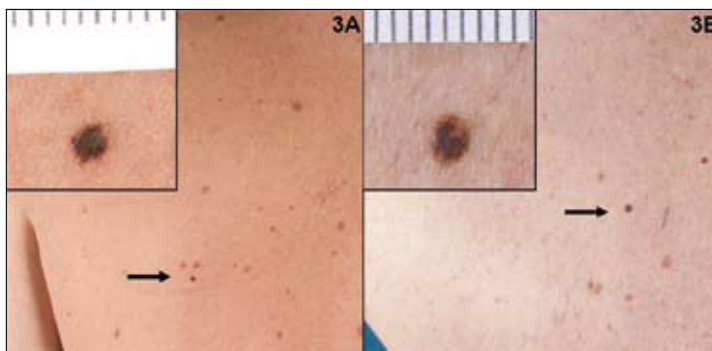
Casus 3B: Tijdens controle van deze 61-jarige man in verband met een eczemateuze huidaandoening viel een donkere papel ter plaatse van de linker scapula op.

Vraag 3:

Welke laesie vindt u het meest suspect voor melanoom?

A ☐

B ☐



DEEL 2: DERMATOSCOPIE

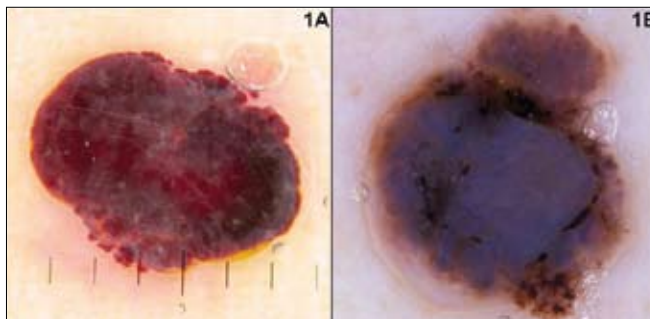
In het volgende deel treft u de dermatoscopische afbeeldingen aan die behoren bij de hierboven gepresenteerde casus. Wij vragen u opnieuw bij elk van beide laesies aan te geven welke u het meest suspect voor melanoom vindt.

Vraag 4:

Bij casus 1A en 1B: welke laesie vindt u het meest suspect voor melanoom?

A ☐

B ☐

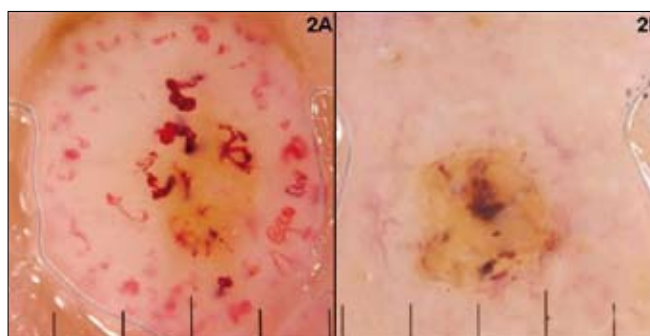


Vraag 5:

Bij casus 2A en 2B: welke laesie vindt u het meest suspect voor melanoom?

A ☐

B ☐

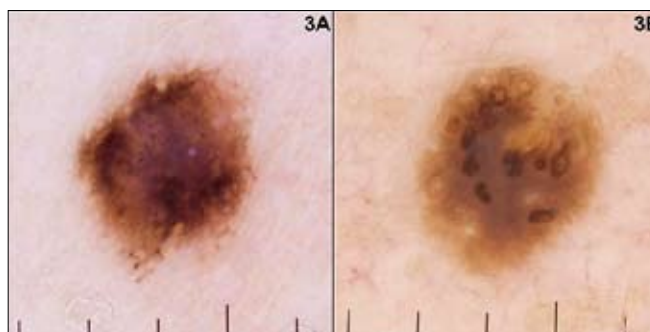


Vraag 6:

Bij casus 3A en 3B: welke laesie vindt u het meest suspect voor melanoom?

A ☐

B ☐



De oplossing van de quiz volgt tijdens de grote vergadering en in de volgende editie van dit blad.

LITERATUUR

1. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3:159-65.
2. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br.J.Dermatol* 2008; 159:669-76.

SAMENVATTING

Dermoscopie wordt in Nederland door een steeds groter aantal klinici toegepast in de dagelijkse patiëntenzorg. Drie typen laesies waarbij dermoscopie in het bijzonder van nut kan zijn betreffen de zeer sterk gepigmenteerde zwarte laesies, gehypopigmenteerde amelanotische laesies en vroege, kleine gepigmenteerde laesies. In dit artikel worden uit elk van deze drie categorieën twee patiënten gepresenteerd van wie één met een melanoom, om de meerwaarde van dermoscopie te illustreren.

TREFWOORDEN

dermoscopie – melanoom – diagnostiek

SUMMARY

Increasing numbers of clinicians are integrating dermoscopy in their daily clinical practice. Especially in the case of heavily pigmented / black lesions, hypopigmented / amelanotic lesions and early / small melanomas, dermoscopy may improve clinical judgement considerably. In this article two patients (one of which with a melanoma) from each of these three categories are presented in order to demonstrate the benefits of dermoscopy.

KEYWORDS

dermoscopy – melanoma – diagnostics

Eruptieve gedissemineerde spitznaevi

A.M. Huibregtse¹ en N.A. Kukutsch²

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

A.M. Huibregtse

Leids Universitair Medisch Centrum,

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: A.M.Huibregtse@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Voor een second opinion zagen wij een patiënt van 16 jaar op onze *pigmented lesion clinic*. Drie jaar geleden waren plotseling bruine tot zwarte pigmen-

taties ontstaan in het gelaat die zich binnen zeer korte tijd hadden uitgebreid naar het gehele lichaam en bij consultatie nog steeds toenemen in aantal. De laesies geven geen klachten, maar zijn voor patiënt zodanig cosmetisch storend dat hij geen sociale contacten meer durft aan te gaan. De familieanamnese is negatief voor melanomen en patiënt heeft geen verhoogde zonexpositie gehad in het verleden of recent medicatiegebruik.

Dermatologisch onderzoek

Bij een patiënt met een huidtype II, bruin haar en groene ogen, zagen wij verspreid over het lichaam, met de hoogste concentratie op de romp, meer dan vijfhonderd donkerbruin tot zwart gepigmenteerde vlakke papeltjes van 1 tot 4 mm. De slijmvliezen, handpalmen, voetzolen en hoofdhuid toonden geen betrokkenheid (figuren 1, 2).

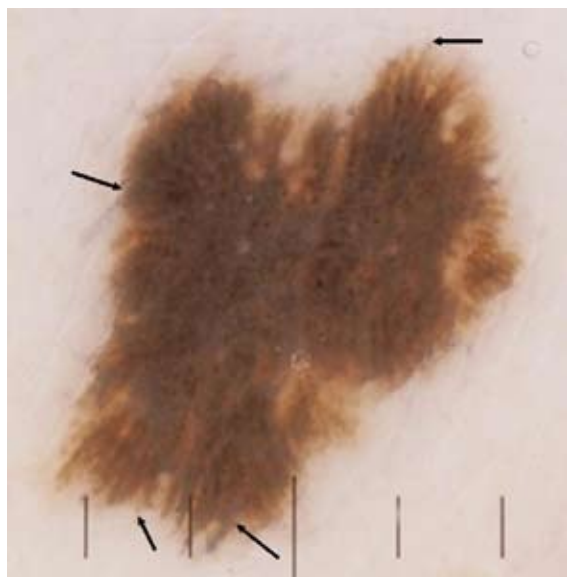
Dermatoscopisch toonden de meeste laesies een



Figuur 1. Multipiele spitznaevi op de romp. De pijl geeft de spitznaevus aan van figuur 3.



Figuur 2. De cosmetisch storende spitznaevi in het gelaat, waarbij vooral de kin is aangedaan.

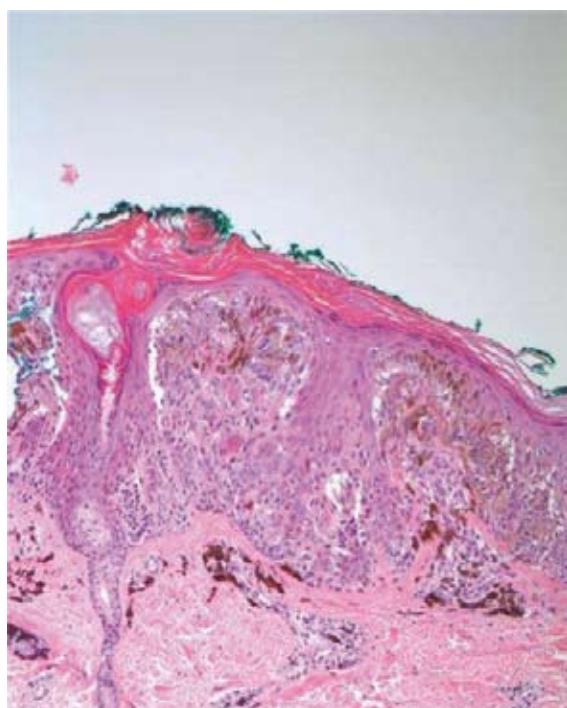


Figuur 3. Dermatoscopie-opname van een spitznaevus op de rug van patiënt. Met pijltjes zijn enkele streaks aangegeven.

symmetrische opbouw en een regelmatig globulair patroon met een donkerbruine tot zwartgrijze kleur. Enkele laesies toonden centraal een homogeen zwart gekleurd gebied met multiële streaks in de periferie, een zogenoemd starburst-patroon (figuur 3).

Aanvullend onderzoek

Drie representatieve laesies werden geëxcideerd en lieten histopathologisch ter plaatse van de dermo-epidermale overgang, scherpbegrensd van de omgeving, een symmetrische laesie van grote nesten van melanocyten zien, met een forse kern en een prominente nucleolus (figuur 4). Rondom deze nesten worden enkele retractiespleten gezien. Delingsfiguren



Figuur 4. Histopathologie toont nesten van grote melanocyten, kaminolichaampjes en retractiespleten rondom de nesten van melanocyten (pijl) (HE 20X).

ontbreken en er werd geen opstijging van individuele atypische melanocyten gezien tot in het stratum granulosum. Enkele kaminolichaampjes werden waargenomen. Conclusie: junctionele spitznaevi.

Conclusie

Eruptieve gedissemineerde spitznaevi.

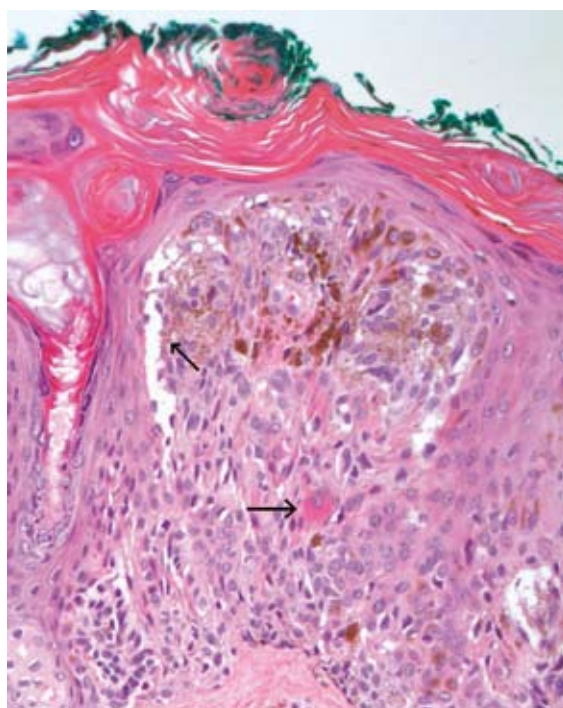
Beloop

De huid van patiënt werd fotografisch gedocumenteerd met gestandaardiseerde *body mapping* en patiënt zal halfjaarlijks ter controle worden gezien. Vanwege de psychische klachten werd patiënt, na overleg met zijn huisarts, verwezen naar een psycholoog. Patiënt zag echter af van psychologische begeleiding en werd op zijn verzoek verwezen naar het Nederlands instituut voor pigmentstoornissen (SNIP) voor advies en behandeling. Het SNIP behandelt patiënt met excisiebiopten van de meest opvallende laesies in het gelaat, met een voor patiënt tot nu toe bevredigend resultaat.

BESPREKING

Er zijn kleine series patiënten met eruptieve gedissemineerde spitznaevi (EGS) beschreven.¹⁻³ Bij alle, voornamelijk jonge patiënten, wordt een abrupt begin gezien van het ontstaan van spitznaevi, waarna langzame progressie. Bij enkele patiënten wordt spontane regressie van enkele laesies beschreven.²

Bij EGS wordt frequent een polymorf beeld gezien van erythemateuze papels of nodulaire laesies, terwijl bij onze patiënt sprake is van een zeer monomorf beeld van donkergepigmenteerde vlakke papeltjes. Het is onbekend welke factoren een rol spelen bij het ontstaan van EGS. Bij enkele van de beschreven casus ontstond de eruptie na medicatiegebruik (chemothe-



rapie),¹¹ verhoogde zonexpositie⁶ of zwangerschap.¹⁰ Bij eruptieve gedissemineerde naevi naevocellulares zijn deze associaties ook gezien, in het bijzonder met immuunsuppressieve therapie, bulleuze dermatosen, zonverbranding en hiv-infectie.¹⁴ Een hypothese voor het ontstaan van eruptieve naevi is dat immuunsuppressie mogelijk het melanocytstimulerend hormoon induceert, een endogene groeifactor voor normale melanocyten. Het precieze mechanisme is echter nog niet opgehelderd.

Individuele laesies bij EGS, hoewel benigne van aard, kunnen zowel klinisch als histologisch sterk op een melanoom lijken. Bij de in de literatuur gerapporteerde gevallen (n = 14) van EGS is maligne ontaarding niet gezien. Desondanks wordt geadviseerd om gegeven het grote aantal naevoïde laesies deze patiënten nauwlettend te vervolgen.

In de literatuur worden, voornamelijk om cosmetische redenen, verschillende behandelingsmethoden beschreven voor EGS, waaronder multiële excisies, cryochirurgie, shave-excisies en lasertherapie. Echter, bij de drie laatstgenoemde behandelingen worden vaak een matig cosmetisch resultaat en frequent recidieven gezien. Recidiefnaevi kunnen klinisch een zeer onrustig beeld tonen en aanleiding geven tot excisie, waarbij ook het histopathologische beeld op een melanoom kan lijken. Het advies is dan ook om in voorkomende gevallen naevi, bij voorkeur, volledig te verwijderen met excisie(-biopt).

LITERATUUR

- Wallace HJ. Eruptive juvenile melanomata. *Br J Dermatol* 1974;91:37-8.
- Capetanakis J. Juvenile melanoma disseminatum. *Br J Dermatol* 1975;92:207-11.
- Eady RAJ, Gilkes JJH, Wilson Jones E. Eruptive naevi: report of two cases, with enzyme histochemical, light and electron microscopical findings. *Br J Dermatol* 1977;97:267-8.
- Burket JM. Multiple benign juvenile melanoma. *Arch Dermatol* 1979;115:229.
- Prigent F. Melanome juvenile spitz. *Ann Pediatr* 1984;8:673-5.
- Smith SA, Day CL, Ploeg DE van der. Eruptive widespread Spitz nevi. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1155-8.
- Moulin G, Misery L, Grimand P, Thomas L. Naevus de Spitz eruptifs multiples. *Ann Dermatol Venereol* 1992;119:551-3.
- Salmon-Ehr V, Belaich S, Tran C, Biaunie G, Serpier H, Bressieux JM, et al. Naevus de Spitz eruptifs multiples disseminés: un cas. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120:822-4.
- Dawe RS, Wainwright NJ, Evans AT, Lowe JG. Multiple widespread eruptive Spitz naevi. *Br J Dermatol* 1998;138:872-4.
- Onsun N, Saracoglu S, Demirkesen C, Balsever Kural Y, Atilganoglu U. Eruptive widespread Spitz nevi: can pregnancy be a stimulating factor? *J Am Acad Dermatol* 1999;40:866-7.
- Fass J, Grimwood RE, Kraus E, Hyman J. Adult onset of eruptive widespread Spitz's nevi. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:142-3.
- Morgan CJ, Nyak N, Cooper A, Pees B, Friedman PS. Multiple spitz naevi: a report of both variants with clinical and histopathologic correlation. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:368-71.
- Rim JH, Won CH, Lee JS, Cho KH. A case of multiple disseminated eruptive spitz nevi. *J Dermatol* 2002;29:380-2.
- Bovenschen HJ, Tjioe M, Vermaat H, Hoop D de, Witteman BMJ, Janssens RWA, et al. Induction of eruptive benign melanocytic naevi by immune suppressive agents, including biologicals. *Br J Dermatol* 2006;154:880-4.
- Levy RM, Ming ME, Shapiro M, Tucker M, Guerry D, Cirillo-Hyland VA, et al. Eruptive disseminated Spitz nevi. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:519-23.

SAMENVATTING

Eruptieve gedissemineerde spitznaevi is een zeldzame aandoening die bestaat uit een explosieve toename van spitznaevi over het gehele lichaam. De diagnose wordt gesteld op basis van de kliniek en histopathologisch onderzoek. Hier bespreken wij een casus van een 16-jarige patiënt met multiële vlakke 1-4 mm grote spitznaevi, waarbij de cosmetische problematiek voor de patiënt op de voorgrond staat. De behandeling bestaat uit punchbiopten van de meest opvallende laesies in het gelaat.

TREFWOORDEN

eruptieve – spitznaevi

SUMMARY

Eruptive disseminated Spitz nevi is a rarely reported condition which is characterized by an explosive eruption of Spitz nevi over the entire body. The diagnosis is made on clinical grounds and histopathological examination. Here we present a case of a 16 year old boy with hundreds of macular and papular Spitz naevi 1-4mm in size. The cosmetic implication was the patients biggest concern. The most prominent lesions on the face were treated with punch excisions.

KEYWORDS

eruptive – Spitz nevi

INTERVIEW

Dr. Suzanne Pasmans

De uitgangsituatie is elke keer hetzelfde: “Antwoord geven op de vragen van het kind met een huidafwijking en zijn ouders.”

I.S. van Houdt

*Wetenschapsjournaliste, DCHG, Haarlem**Correspondentieadres:
DCHG**Mevrouw dr. I.S. van Houdt
Hendrik Figeeweg 3G-20
2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
E-mail: inge.vanhoudt@dchg.nl*

Elk jaar stelt Leo Pharma de LEO Dermatology Award ter beschikking aan een Nederlandse dermatoloog die zich op een bijzondere manier heeft ingezet voor de verbetering van de dermatologische zorg in Nederland. De prijs – uitgereikt tijdens de vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie – is dit jaar gewonnen door dr. Suzanne Pasmans. Zij is het hoofd van de afdeling Kinderdermatologie en -allergologie van het Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ) in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). “Tijdens de prijsuitreiking vertelde de voorzitter van de jury, dermatoloog Christiane van Gerven, waarom de prijs dit jaar naar mij ging. In een heel leuke presentatie linkte ze oude foto’s van onder andere het dermatologencabaret aan dingen waar ik me binnen de kinderdermato-allergologie mee bezig heb gehouden. Ik ben dan ook heel trots dat ik samen met mijn team deze prijs heb gekregen. We genieten! Dit geeft ons weer nieuwe energie om door te gaan. Veel dank aan degene(n) die mij/ons heeft genomineerd – ik weet niet wie – en aan de jury.”



ZORGINNOVATIES

In 2000 startte Pasmans in het WKZ met het reorganiseren van de polikliniek, met als doel een brug te slaan tussen de dermatologische en allergologische patiëntenzorg en het translationeel onderzoek. “Een goed georganiseerde kliniek is de basis. De patiënt is daarbij het uitgangspunt, een inspiratiebron. We zien hier op de polikliniek veel jonge patiëntjes met allerlei soorten huidafwijkingen. Deze kinderen (en hun ouders) hebben een specifieke zorgvraag. Wij proberen die zorgvraag altijd zo goed mogelijk te beantwoorden vanuit het oogpunt van het kind en de ouders.”

“Een van de dingen die we willen bereiken”, stelt Pasmans, “is dat kinderen met huidafwijkingen een – zowel lichamelijk als psychosociaal – zo normaal

mogelijke ontwikkeling doorlopen. Om dat te bereiken moet de zorg verbeteren en veranderen. Tot nu toe hebben we speciale zorg ontwikkeld voor kinderen met constitutioneel eczeem, voedselallergie, aangeboren vaatafwijkingen (zoals hemangiomen), mastocytose, syndroom van Netherton, genodermatosen en lichtdermatosen.

In eerste instantie zijn we begonnen – met een subsidie van de Stichting Kinderpostzegels Nederland – met het verzorgen van voorlichting aan (ouders van) kinderen met eczeem door zowel de dermatoloog als de dermatologisch verpleegkundige. Aanvankelijk in de vorm van presentaties, later – ook op verzoek – in de vorm van hand-outs, brochures en informatieklaars. Nu geven we ook digitaal voorlichting via een website (<http://www.umcutrecht.nl/subsite/eczeem-kinderen>). Deze website is toegankelijk voor iedereen: patiënten, huisartsen, ouders, vriendjes, de juffrouw op school. Er staan bijvoorbeeld behandelplannen en afbouwschema's voor het gebruik van hormoonzalf. Ook wordt er aan de hand van de fingertip-unit uitgelegd hoeveel zalf patiënten kunnen smeren. Het klinkt misschien overbodig maar het helpt mensen en het geeft vertrouwen. Ook staat er informatie over hooikoorts en voedselallergie: Hoe geef je jezelf adrenaline? Wat moet je doen als je een allergische reactie hebt? Ondertussen worden alle kinderen met eczeem standaard gezien door de dermatologisch verpleegkundige op een eigen spreekuur."

Kinderen met eczeem hebben vaak ook een of meerdere andere ziekten binnen het atopiesyndroom (voedselallergie, hooikoorts of astma). Vandaar dat er behoefte was aan gestructureerd overleg met andere specialismen. Pasmans vertelt verder: "In 2003 zijn we met een team van psychologen, diëtisten, verpleegkundigen, kinderartsen en doktersassistenten het Centrum voor Kinderallergologie gestart. In dit centrum krijgen kinderen met allergologische problemen een multidisciplinaire evaluatie, behandelplan en behandeling. Het team van specialisten bespreekt de problemen van het kind en daaruit rolt de complete diagnose en een allesomvattend behandelplan."

EFFICIËNTIE

Het succes van het Centrum voor Kinderallergologie en de toenemende mate van allergologische problemen bij kinderen zorgden ervoor dat de wachttijd voor kinderen met eczeem voor het centrum snel opliep van drie maanden tot een jaar. Dit leidde tot een onhoudbare en onwenselijke situatie. Door het gebrek aan middelen om meer poli's te draaien of meer personeel aan te nemen, dwong het team van het centrum om creatief te zijn en nog gestructureerder te werk gaan. "We hebben ouders van kinderen met eczeem daarom vóór het spreekuur schriftelijk informatie gegeven over eczeem en voedselallergie en hebben ze een vragenlijst laten invullen. Zowel ouders als kinderen met eczeem waren hierdoor beter in staat hun hulpvraag te formuleren. En wij konden – aan de hand van de vragenlijst –

veel sneller de problemen analyseren. Door de beter gestructureerde en efficiëntere consulten konden bij 80% van de patiënten binnen één of twee consulten de hulpvragen worden beantwoord met goede informatie en instructies en een zelfmanagementplan. Hierdoor werden de wachtlijsten korter en kwam tijd en expertise vrij om de overige patiënten, die meer zorg nodig hadden, intensiever te begeleiden. Voor deze patiënten zijn we vervolgens het gezamenlijk medische afspraken (GMA) gaan opzetten."

GEMEENSCHAPPELIJKE MEDISCHE AFSPRAKEN

Pasmans legt uit: "Naar het Amerikaanse concept van Ed Noffsinger, door het CBO naar Nederland gehaald, hebben we het GMA aangepast naar onze behoefte aan een multidisciplinair format. In 2005 zijn we als eerste in Europa begonnen met de gemeenschappelijke medische afspraken; we – de dermatoloog en de dermatologische verpleegkundige (en de psycholoog) – behandelen patiënten dan één-op-één, maar tijdens het consult zijn andere patiënten aanwezig. Het is geen groepsvoorlichting en het doel van deze GMA's is het op gang krijgen van de groepsdynamiek zodat kinderen en ouders elkaars hulpvragen gaan beantwoorden. Het is dus een door vraag van het kind of zijn ouders gestuurd consult. De aanwezige kinderen en ouders worden uitgenodigd om antwoord te geven op de vragen van het kind met eczeem en zijn ouders wat op dat moment wordt consulteerd door het team. De kunst bij deze gezamenlijke consulten is het loslaten. Je moet niet als dokter je verhaal willen vertellen, maar de patiënten de ruimte geven om antwoord te geven. En dat gebeurt ook echt! We hadden bijvoorbeeld een jongen bij wie we het eczeem maar niet onder controle kregen omdat hij niet wilde smeren. Tijdens het gezamenlijke consult zei een ander meisje tegen hem: "Als je de zalf niet gaat smeren, kan je ook niet gaan zwemmen." Het advies van dit lotgenootje was precies wat hij nodig had: de eerstvolgende keer dat we hem zagen was zijn eczeem onder controle. Een tweede bijkomend voordeel van de GMA's is dat niet alleen de kinderen maar ook de ouders zien hoe het bij andere gezinnen is. De GMA's zijn een succes! En behalve dat is het ook een feest om te doen! Er loopt nu een gerandomiseerd onderzoek waarin we het effect op de ernst en de beleving van het eczeem bij kinderen en ouders van drie standaard één-op-één consulten met drie van deze groepsconsulten vergelijken. Uit deze studie hopen we te leren voor welke kinderen met matig tot ernstig eczeem en hun ouders een GMA goed is voor het eczeem en waarom."

SAMENWERKING MET HET NEDERLANDS ASTMACENTRUM IN DAVOS

"Ondanks deze innovaties," gaat Pasmans verder, "bleef er toch een groep kinderen met matig tot ernstig eczeem over, die nog niet voldoende geholpen konden worden. Dat is zowel voor de kinderen,

hun ouders als voor behandelaars erg frustrerend. In het verleden hebben wij enkele kinderen wel eens naar het Nederlandse Astmacentrum Davos (NAD), in Zwitserland verwezen, en met succes. Dat zette ons aan het denken. We wilden inzicht krijgen waarom deze patiënten in Davos beter hun eczeem onder controle hadden. In een gerandomiseerde studie gaan we de multidisciplinaire zorg van het WKZ vergelijken met de zorg in het NAD. Aan deze studie doen 86 kinderen mee met matig tot ernstig eczeem, astma, voedselallergie en/of hooikoorts. Na randomisatie zal de helft van deze kinderen zes weken in het WKZ behandeld worden, de andere helft zal zes weken in Davos behandeld worden. Na die zes weken worden alle patiënten nog een half jaar vervolgd. Ze leren om te gaan met eczeem en met hun andere problemen zoals astma. Tevens zien ze dat er meer kinderen zijn met vergelijkbare aandoeningen. Deze kinderen krijgen iets mee voor het leven en daar komt bij dat ze samen iets leuks gaan doen: ze gaan samen aan een cabaret werken, begeleid door een kleinkunstenaar en een regisseur. Deze studie zal binnenkort starten: zie <http://www.umcutrecht.nl/subsite/digitaaleczeemcentrum>. Vorig jaar is de studie geopend met een feestelijke gebeurtenis met een openingscabaret van vijf kinderen met eczeem en zal ook worden afgerond met een cabaret, maar dan met alle 86 kinderen."

DIGITAAL ECZEEM CENTRUM

Davos ligt ongeveer 1000 km hier vandaan! Hoe houden jullie contact met de (ouders van) patiënten en de zorgverleners in Davos? "Enkele jaren geleden zijn we met digitale zorg gestart voor ouders van kinderen met eczeem door de gewone standaardzorg te vergelijken met digitale zorg. Dit is een uitkomst gebleken voor ouders van kinderen met eczeem, die op het moment van het spreekuur relatief weinig klachten hadden, maar bij wie de symptomen eerder veel heftiger waren. Zij kregen zo de mogelijkheid om – direct op het moment dat ze klachten hadden – via de computer de klachten door te geven. In plaats van te moeten wachten op een consult kregen deze patiënten direct feedback. Deze digitale zorg is door ouders van jonge kinderen met eczeem als goed ervaren. Om het probleem van de afstand naar Davos te ondervangen, hebben we een volgende digitale innovatiestap gemaakt door het Digitale Eczeem Centrum Utrecht te ontwikkelen. Dit Centrum is meer dan een portaal en meer dan een digitaal ziekenhuis voor atopie. Daarnaast kan iedereen die geautoriseerd is en betrokken bij behandeling van die patiënt – een groot team bestaande uit de verwijzer, een kinderdermatoloog, kinderarts, kindergeneeskundige, kinderallergoloog, fysiotherapeut, diëtist, psycholoog, een dermatologische verpleegkundige en de groepsleiding – inloggen. Ook het kind zelf en zijn ouders kunnen inloggen en zijn eigen medische digitale dossier inzien. Alle betrokkenen kunnen in één oogopslag zien wat de problemen en de behandeldoelen zijn en wat het stappenplan voor de behandeling gaat worden. De patiënt krijgt

zo een rol in zijn eigen behandelplan. Om te zorgen dat iedereen online dezelfde "taal" spreekt, goed geïnformeerd is en de communicatie goed verloopt, zit er ook een stukje educatie – e-learning – in het centrum voor ouders van kinderen en professionals. We zijn daarvoor ook een zelfmanagementcursus voor zowel kinderen, ouders van kinderen als zorgverleners aan het ontwikkelen. Op deze manier proberen we naast patiëntenzorg ook het onderwijs verder te digitaliseren."

WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

"Doordat we gestructureerde patiëntenzorg aanbieden werd het steeds makkelijker om de brug naar wetenschappelijk onderzoek te slaan. Aanvankelijk meer klinisch en later ook translationeel. In de studie waarin we de multidisciplinaire zorg in het WKZ vergelijken met die in het Nederlands Astma Centrum in Davos bijvoorbeeld meten en vergelijken we ook de bloedwaarden bij de kinderen. We hopen dat we op deze manier de psychosociale en medische onderzoeksresultaten van deze studie ook immunologisch kunnen onderbouwen.

Veel kinderen met matig tot ernstig eczeem hebben ook een ernstige voedselallergie. Een ander onderzoek dat nu loopt, is bij kinderen met een voedselallergie voor hazelnoten. De allergische reactie kan per patiënt enorm verschillen en wat we willen weten is of we op basis van de bloedwaarden kunnen voorspellen of een kind een acute ernstige allergische reactie op hazelnoot zal ontwikkelen.

Verder zien we ook kinderen met andere – meer chronische of zeldzamere – huidafwijkingen. Een voorbeeld hiervan is het syndroom van Netherton waarvoor we expertisecentrum zijn in Nederland. Kinderen en volwassenen met deze ernstige verhoorningstoornis hebben meestal ook een allergische aanleg met een ernstige voedselallergie en immunologische afwijkingen. Deze patiënten hebben meer dan een huidafwijking en dienen gezien te worden in een centrum met expertise.

Het onderzoek bij kinderen met een huidafwijking is nu nog verspreid in Nederland, maar het is de wens dat de domeingroep kinderdermatologie een rol gaat spelen in het structureren van landelijk onderzoek binnen de kinderdermatologie. Samen met de actieve leden hoop ik dat we met zijn allen iets moois kunnen bouwen voor de toekomst."

ONDERWIJS

Ongeveer 30% van de kinderen die een huis- of kinderarts bezoekt heeft dermatologische klachten. Daarom is het belangrijk om meer aandacht te creëren voor de zorg voor kinderen met huidafwijkingen. "Wat we ons te weinig realiseren is dat de artsen die veel kinderen met huidafwijkingen zien – huisartsen, kinderartsen, jeugdgezondheidsartsen – relatief weinig kennis hebben van kinderdermatologie. Dat komt voornamelijk omdat er weinig aandacht voor is in deze opleidingen. Ik zou graag zien dat ook deze artsen expert worden op het gebied

van de meest voorkomende huidaandoeningen die ze kunnen tegenkomen bij kinderen: huidinfecties, eczeem en luierdermatitis. Als de basiskennis solide is, dan kan er specifieker worden behandeld en doorverwezen. Dit zorgt er dan weer voor dat er tijd en expertise vrijkomt bij de (kinder) dermatologen en zij zich daardoor weer bezig kunnen houden met specifieke zorg en chronische of zeldzame afwijkingen, onderwijs en onderzoek. Op dit moment worden richtlijnen ontwikkeld voor de jeugdgezondheidszorg voor kinderen met huidafwijkingen. Voor het onderwijs zijn er ook belangrijke taken weggelegd voor de domeingroep kinderdermatologie. Landelijk wordt onderwijs gegeven aan dermatologen en kinderartsen. Voor kinderen met zeldzame huidafwijkingen en moeilijk te behandelen huidafwijkingen, hetgeen vaker wordt gezien bij genodermatosen, is de werkgroep genodermatose (als onderdeel van de domeingroep kinderdermatologie) een belangrijk platform voor dermatologen.”

AWARD

Het gewonnen bedrag wordt geschonken aan een door de winnaar aan te wijzen doel ter bevordering van de dermatologische zorg. Wat gaat u doen met het geld van de LEO Dermatolgy Award? “Ik denk toch dat we het gaan gebruiken voor de digitale applicaties voor de kinderen met huidafwijkingen. Wat ik zelf heel graag wil, is het Digitaal Eczeem Centrum voor Atopie verder ontwikkelen naar een Digitaal Kinderdermatologie Centrum. Daarvoor

wil ik ook nog subsidies aanvragen. Uiteindelijk is het de bedoeling dat een kind met huidafwijkingen zoveel mogelijk behandeld kan worden in de eigen omgeving. De (ouders van) kinderen hoeven dan minder vaak langs te komen. Vervolgens communiceren de leden van het multidisciplinaire team via het Digitale Kinderdermatologie Centrum. Kinderdermatologen kunnen dan meer coachen en behandelen op afstand.”

BALANS

Heeft u naast uw werk nog tijd over voor andere zaken? “Ik vind het belangrijk om naast het werk ook van andere dingen te genieten. Ik heb mijn gezin. Ook is sport een goede uitlaatklep voor mij en het zorgt voor balans. Genieten van wat ik doe en met wie is voor mij een belangrijke drive! Ook voor ons als team. We dagen elkaar uit, hebben plezier en komen tot een professioneel goed plan. Natuurlijk is mijn werk een uitdaging door de manier waarop we het willen doen. Als je er maar plezier in hebt en niet vergeet de successen te vieren. De Leo Pharma Award bijvoorbeeld!”

VOOR VERWIJZING OF ADVIES:

Mevrouw dr. S.G.M.A. Pasmans
Universitair Medisch Centrum Utrecht: 088-7557389/88
Wilhelmina Kinderziekenhuis: 088- 7554776
E-mail: s.pasmans@umcutrecht.nl

VERENIGING BESTUUR

Beste collegae,

Vanaf heden zal het bestuur ook regelmatig een bijdrage leveren aan het tijdschrift. De onderwerpen die wij aansnijden zullen variëren. Het zullen vooral beleidszaken zijn waarover wij van gedachten met u willen wisselen. In deze eerste aflevering komen wij terug op alle discussies die wij het afgelopen jaar voerden met zorgverzekeraar Menzis over de inkoop van dermato-oncologische zorg in Zelfstandige Behandeling Centra (ZBC's).

Een jaar geleden berichtte Menzis extramuraal werkende dermatologen dat zij geen zorg meer wilde inkopen met betrekking tot metastaserende huidtumoren. De reden hiervoor zou zijn dat de ZBC's niet in staat werden geacht voldoende continuïteit te bieden en interdisciplinair overleg te voeren. Daarnaast zou Menzis op dit gebied relatief meer klachten hebben gekregen van patiënten over de kwaliteit van zorg in ZBC's.

Het bestuur van de NVDV heeft zich van meet af aan op het standpunt geplaatst dat de zorg in ZBC's niet wezenlijk verschilt van die welke in ziekenhuizen wordt gegeven. Alle ZBC's worden onderworpen aan een kwaliteitsvisite conform de richtlijnen van de NVDV. Daarbij wordt eveneens bekeken of de betreffende ZBC zorg levert conform de geldende richtlijnen. Tot nu toe heeft de NVDV geen ZBC's kunnen aanwijzen waar dat niet het geval was. Nadat de NVDV hierover in Medisch Contact publiceerde, zijn Menzis en de NVDV weer om de tafel gaan zitten. Dat gesprek verliep veel voorspoediger dan de voorgaande briefwisseling zou hebben doen vermoeden.

NVDV en Menzis kwamen overeen dat de afspraken vooralsnog beperkt zouden blijven tot het melanoom

(over het plaveiselcarcinoom zullen later afspraken worden gemaakt). De zorg van patiënten met een melanoom is het beste gewaarborgd indien die zorg zoveel mogelijk in overeenstemming is met de landelijke richtlijn en een aantal toetsbare criteria bevat, ongeacht of die zorg plaatsvindt in een ZBC. De NVDV zou hiervoor met een voorstel komen. Dit voorstel hebben wij 9 april naar alle leden van de NVDV gemaïld.

Daarop kregen wij een aantal procedurele en inhoudelijke reacties. Wat betreft de inhoud zullen er nog een paar wijzigingen worden aangebracht. De vermelding van de fieldblock-anesthesie en de markering van het excisiepreparaat komen te vervallen. In de zin 'Bij elke patiënt die een dermatoloog raadpleegt met een gepigmenteerde laesie, verricht de dermatoloog dermatoscopie', wordt het woord 'gepigmenteerd' vervangen door 'melanocytair'. Wat betreft de procedure spits de discussie zich toe op de rol van verzekeraar als 'kwaliteitsbewaker'. Verschillende dermatologen hebben aangegeven dat zij vinden dat Menzis buiten zijn boekje gaat. Ziektenkostenverzekeraars kunnen echter wel degelijk zorginhoudelijke kwaliteitseisen afdwingen. Die rol hebben zij gekregen van de overheid. Het is zelfs wettelijk vastgelegd in de Zorgverzekeringswet. Vanzelfsprekend moet een verzekeraar hierbij uitgaan van wat er in algemeen geaccepteerde richtlijnen staat. In die zin loopt de NVDV met haar richtlijn-programma hierop vooruit. We hebben nog een hoop te doen de komende jaren.

P. Steijlen, voorzitter NVDV

BOEKBESPREKING

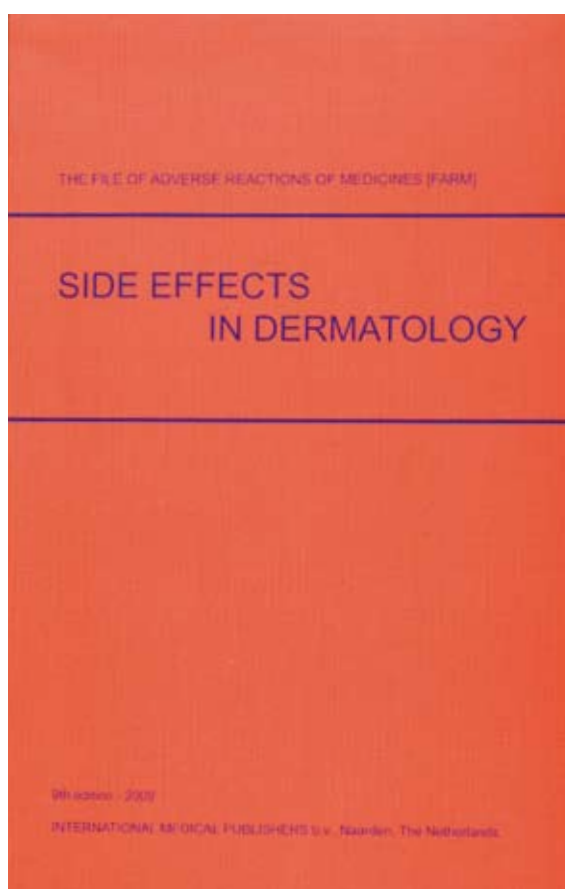
Side effects in dermatology

W.M.C. Mulder, M.M.H.M. Meinardi, D.P. Bruynzeel (redactie)

P.G.M. van der Valk

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie,
UMC St Radboud, Nijmegen*

*Correspondentieadres:
Dr. P.G.M. van der Valk
Afdeling Dermatologie
UMC St Radboud
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
E-mail: P.vanderValk@derma.umcn.nl*



Side Effects in Dermatology is een zeer handzaam boekje. Het past in de zak van de doktersjas. Sinds de eerste editie in 1973 heeft het boekje generaties van dermatologen geholpen bij het opsporen van mogelijke boosdoeners bij (verdenking op) cutane geneesmiddelenreacties.

De inhoud van het boekje is gebaseerd op *The file of Adverse Reactions of Medicines database (FARM)*. Het boekje vormt een intermediair tussen deze database en de gebruiker.

In de negende editie is het boekje up-to-date gebracht, veel nieuwe middelen zijn opgenomen, zoals EGF-receptorantagonisten.

In hoofdstuk 4 staat een lijst van medicamenten met voor ieder medicament aangegeven de kans op urticaria en exantheem. Deze kans is weergegeven op een schaal van 1 tot 4 (>2%, 1-2%, 0.1-1% en < 0.1%). Hoewel het exantheem niet nader wordt getypeerd, is deze globale indeling zeer nuttig bij het inschatten van de kans op een reactie en het opstellen van een volgorde van waarschijnlijkheid bij het gebruik van meerdere middelen.

Daarnaast worden zeldzamere reacties opgesomd met referenties. De kans hierop wordt niet gegeven. Met een asterisk wordt van sommige middelen aangegeven of de urticaria non-immunologisch zijn bepaald of dat er positieve huidtesten zijn beschreven. Niet duidelijk is hoe deze vermelding tot stand komt en niet van iedere asterisk is duidelijk wat deze betekent.*

Hoofdstuk 3 geeft een lijst van cutane bijwerkingen. In hoofdstuk 5 wordt hiervan een selectie nader besproken.

Een lijst van referenties completeert het boekje. De redactie geeft aan dat niet gestreefd is naar uitvoerige literatuuronderbouwing. In een tijd van 'Pubmed' lijkt dit derhalve overbodig.

Al met al een nuttig boekje voor de dagelijkse praktijk. Indien de kliniek een grondigere analyse nodig heeft, dienen nadere bronnen te worden geraadpleegd.

* Een erratum zal worden bijgevoegd.

W.M.C. Mulder, M.M.H.M. Meinardi,
D.P. Bruynzeel (redactie)
Side effects in dermatology
The file of adverse reactions of medicines (FARM)
Naarden: IMP B.V. International Medical
Publisher ISBN: 978-90-5884-004-2
145 pagina's, negende editie
Prijs € 79,50

COMMENTAAR OP INTERVIEW MET DR. PETER VELTHUIS

(NTvDV februari 2010, pagina 95-8)

“Dermatologen moeten zich goed bezinnen op hun positie”

P.J.M. Berretty

Dermatoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Correspondentieadres:

Dr. P.J.M. Berretty

E-mail: p.berretty@perfect-skin.nl

De titel van het interview is in zijn algemeenheid prikkelend genoeg om te willen weten wat een collegiale boodschap is.

Als ik goed ben geïnformeerd, is de schrijfster van het interview, de wetenschapsjournaliste mevrouw S. Hijlkema (namens de rubrieksredactie) getriggerd door het onderwerp dat een privékliniek een serieuze concurrent wordt voor het ziekenhuis. Voor het schrijven van haar artikel kiest ze niet voor een interview met een dermatoloog met een ZBC maar ondervraagt ze een ondernemer in de cosmetiek die zelf nauwelijks of geen dermatologie bedrijft en doende is een ZBC-poot dermato-oncologie aan zijn privékliniek te koppelen. Vanuit die visie en positie doet collega Velthuis uitspraken over de dermato-oncologische zorg die zorgelijk zijn en mijns inziens de kwaliteit van de dermatologische zorg gaan aantasten.

COMMERCIEEL ONDERNEMEN

Een commerciële instelling hoeft je niets te leren over ondernemen, hoe cliënten moeten worden overgehaald om naar de instelling te komen en hoe een goede boterham aan de marktvraag verdiend kan worden. De strategie van collega Velthuis berust zeker op het streven naar een goede kwaliteit van zijn cosmetische behandelingen. Bij een commerciële onderneming moet daarnaast echter ook de reclamemachine continu draaien om de positie ten aanzien van de concurrentie niet te verzwakken. Er worden daarom advertenties geplaatst, men laat zich interviewen en plaatst advertorials. Ook het bij regelmaat poneren van de beste behandeling, die ook de allernieuwste is, is een normale bezigheid die je bij een commerciële onderneming mag verwachten (de nieuwste laser, injectabel, vaatbehandeling et cetera).

ONTWIKKELINGEN

Verbetering van de zorg voor de naar ons verwezen patiënten met een dermatologisch probleem, de zorg die we moeten gaan bieden aan groeiende patiëntenstromen is een ‘hot item’ waar we de komende jaren mee worstelen. Dat dermatologische zorg ook buiten de ziekenhuismuren zal worden aangeboden is een feit. Over de organisatie zal worden gediscussieerd (bijvoorbeeld hoe het beste dermato-oncologie kan worden aangeboden).

Door te luisteren naar de motivatie van collega Velthuis en te kijken naar de manier waarop hij zich nu profileert, kan opgemaakt worden dat door zijn sterke commerciële inslag een correcte opvang van de dermato-oncologie in ieder geval niet wordt bereikt.

De eerste ‘oefeningen’ naar het opzetten van een tak verzekerbare zorg in zijn commerciële cosmetische kliniek, was het leveren van flebologische patiëntenzorg. Nu verplaatst de belangstelling zich naar de dermato-oncologie. Wat zijn zijn motieven en hoe wil hij zijn commercieel cosmetisch bedrijf op een geloofwaardige manier uitbouwen naar een kliniek waar ook verzekerbare zorg wordt geleverd? Anders gezegd: hoe kap je je commerciële wortels door (niet je ondernemingszin) in de zorgsector.

MOTIEVEN

Zijn motieven zijn in ieder geval de wens om te groeien en deels maatschappelijke overwegingen. Daarnaast een checklist van voorwaarden (gemakkelijke communicatie en gemakkelijke organisatie). Niet genoemd

wordt dat de interesse voor verzekerbare zorg en de maatschappelijke betrokkenheid op het moment van het invoeren van het B-segment actueel werd.

KWALITEIT VAN ZORG

In de opzet van de dermato-oncologische zorg in de door Velthuis geregisseerde klinieken blijken de commerciële wortels niet gekapt te worden. Er is geen koerswijziging in zijn bedrijfsvoering waardoor de kwaliteit van de zorg, door onze beroepsgroep opgebouwd, wordt aangetast. In de loop van het vorig jaar werd al discussie gevoerd over de commercialisering van de dermato-oncologie op de verenigingswebsite (het dermatologen forum).¹ Gewezen werd dat het inzetten van bijvoorbeeld basisartsen en de daarbij behorende/ontbrekende scholing en supervisie de kwaliteit van zorg zal aantasten. Het bestuur van de NVDV gaf aan ook deze kwaliteit te willen bewaken.

Zorg over de kwaliteit van hetgeen geboden gaat worden, wordt nu nog sterker gevoed door het gegeven interview. Om het niet te moeilijk te maken worden alleen die patiënten ontvangen die in de setting van de Velthuis klinieken passen. Naar wie moet een patiënt met een door de telefoniste niet uitgefilterde maligniteit? Gaat deze patiënt een tweede poging elders wagen? Wat gebeurt er met de patiënt die geen maligniteit heeft en toch bij hem is binnengekomen? Is de smalle keuze van geleverde zorg niet ongewenst en beschadigt het de reguliere dermatologie niet? Als in de toekomst klinieken zullen komen die een deel van de zorg zullen leveren dan zullen dat kwaliteitsklinieken zijn met een brede ondersteuning om de optimale zorg aan de patiënt te kunnen bieden en niet 'het krenten uit de pap pikkende' type wat collega Velthuis voorstaat. Velthuis geeft aan voor concurrentie te gaan en adviseert collegae zich daar tegen te wapenen door net zo goed of beter te zijn. Zijn dermatologische 'bemanning' kan echter niet zwaar genoemd worden. Enkele dagdelen een collega-dermatoloog en een niet praktiserende dermatoloog (hijzelf).

Hij zet in op dezelfde reclametechnieken die in zijn cosmetische setting worden gebruikt om de cliëntèle naar zijn klinieken te trekken. Zegt zonder gêne dat hij goed is. Zorgt voor en zoekt de publiciteit en zorgt voor een goede relatie met de journalisten zoals in het interview in ons tijdschrift.² Hij brengt ook nu weer met verve het laatste nieuwe waar patiënten eigenlijk niet zonder zouden kunnen. 'De fotofinder' wordt zwaar ingezet in zijn vernieuwende, kwaliteits-ZBC. In de reguliere zorg gelden echter andere kwaliteitscriteria. Het profileren met: het 'nieuwste apparaat' wat zorgt voor het voorkomen van risico's voor patiënten, is niet gepast omdat het niet waar is. Patiënten onzeker maken hoort niet bij kwaliteitszorg. Velthuis geeft echter aan dat hij met houten planken onder zijn voeten aanvoelt dat patiënten er beter van worden en nodigt huisartsen en collega's uit (veel?) patiënten naar hem door te sturen. Er bestaat nog geen enkel wetenschappelijk bewijs dat er een meerwaarde zou zijn boven zelfcontrole, geeft hij toe. In Australië wordt de techniek al 10! jaar toegepast wat volgens zijn zeggen heeft geleid tot een mediaan van 0 mm Breslow dikte (dat wil zeggen 50 procent !!! overtreatment, hoort u de kassa al rinkelen !!)

CONCLUSIE

Al met al moeten we ons zorgen maken over de kwaliteit van de dermato-oncologie als de commercialisering van de zorg zijn intrede zal doen en een invulling volgens collega Velthuis zou plaats vinden. We moeten ons zorgen maken over het commercieel marktgericht denken. De redactie van ons tijdschrift heeft er goed aangedaan om hier inzicht in te geven. Collegae denk na over uw positie en vorm u een mening over de randverschijnselen die het B-segment hebben opgeroepen. Het stoppen van ongewenste ontwikkelingen is een gezamenlijke verantwoordelijkheid.

LITERATUUR

1. www.huidarts.info - P.Berretty. Commercialisering dermato-oncologie, 23-12-2009 Forum (actuele discussie).
2. Hijlkema S. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 2010;20:95-8.