

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

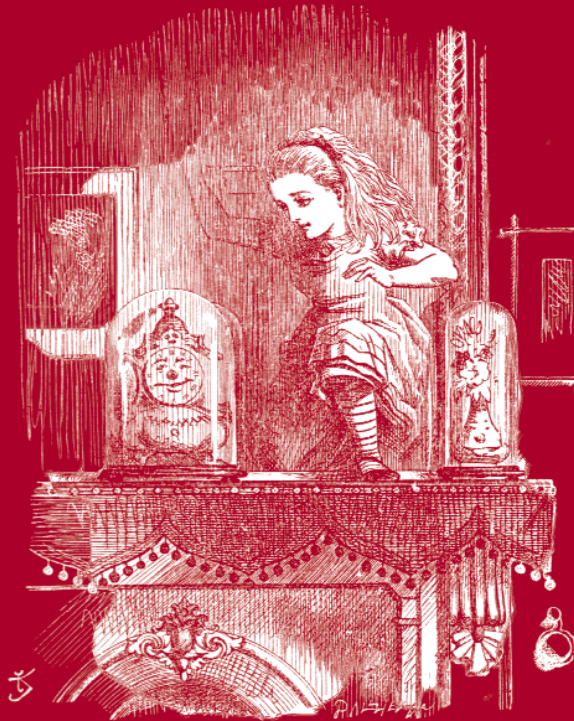
The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/19114>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Genodermatologie: *“through the looking glass”*



dr. P.M. Steijlen

Genodermatologie: “through the looking glass”

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt
van hoogleraar in de Genodermatologie
aan de Faculteit der Medische Wetenschappen / UMC St Radboud
van de Katholieke Universiteit Nijmegen
op vrijdag 8 maart 2002

door

dr. P.M. Steijlen



Katholieke *Universiteit* Nijmegen

*“In another moment Alice was through the glass...
Then she began looking about and noticed that what could be seen
from the old room was quite common and uninteresting,
but that all the rest was as different as possible.”*

Through the looking glass, Lewis Carroll (1871)

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

De genodermatologie is het onderdeel van de dermatologie dat zich bezighoudt met de diagnostiek, de behandeling en het onderzoek van erfelijke aandoeningen van de huid, de haren en de nagels. Vaak zijn deze afwijkingen onderdeel van een uitgebreider syndroom, waarbij andere orgaansystemen zijn aangedaan. Aanvankelijk was het onderzoek van genodermatosen puur fenomenologisch van aard. In de vorige eeuw waren het S. Mendes da Costa (1862-1943) en vooral H.W. Siemens (1891-1969), die veel genetische huid-aandoeningen hebben beschreven. In de huidige tijd heeft vooral R. Happle (1938) vanuit de fenomenologie nieuwe genetische verklaringen en concepten ontwikkeld. Recente ontwikkelingen in het onderzoek van het humaan genoom hebben de studie van erfelijke huidafwijkingen, ofwel genodermatosen, sterk beïnvloed. Als geen ander onderdeel van de dermatologie laat de genodermatologie de invloed van moderne moleculaire biologie op de dermatologische diagnostiek en classificatie zien. De classificatie van genodermatosen vindt meer en meer plaats op basis van het oorzakelijke gendefect. Door de opheldering van de genetische defecten kunnen de ziekteverschijnselen vaak beter worden verklaard.

Met de benoeming van R. Happle in 1985 als hoogleraar aan de Katholieke Universiteit Nijmegen werd voor het eerst de genodermatologie een facultair zwaartepunt. In hetzelfde jaar werd in Nederland de Landelijke Werkgroep Genodermatosen van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie opgericht. Door deze gebeurtenissen werd de genodermatologie in Nederland een begrip, en het UMC St Radboud een landelijk referentiecentrum voor patiënten met een erfelijke huidziekte.

Het speerpunt genodermatologie heeft als doelstelling het ontwikkelen van de diagnostiek en behandeling van genodermatosen, en het ophelderen van basale biologische mechanismen met als doel verbetering van de klinische zorg. Een goede diagnostiek is nodig om de prognose te bepalen, een erfelijkheidsadvies te geven en uiteindelijk voor het vaststellen van een even-

tuele therapie. Het vergaren van kennis staat daarbij zeker niet op de laatste plaats. Omdat het in de genodermatologie om zeldzame aandoeningen gaat, wordt de maatschappelijke relevantie van het onderzoek naar deze aandoeningen dikwijls onderschat. Men moet zich daarentegen realiseren dat het begrip van deze aandoeningen grote betekenis kan hebben voor een beter inzicht in de vaak voorkomende, zogenaamde multifactoriële huidaandoeningen. Aan het zeldzame Netherton syndroom bijvoorbeeld liggen mutaties in het gen SPINK5 ten grondslag. Uit een recent onderzoek van een Engelse groep blijken polymorfismen in SPINK5 een rol te spelen bij de genetische predispositie om atopisch eczeem te ontwikkelen. Een ander voorbeeld is het Sjögren-Larsson syndroom. Bij deze aandoening gaan de huidverschijnselen gepaard met ernstige jeuk. Onderzoek van de biochemische gevolgen van het gendefect op de vetstofwisseling door de afdeling kinderneurologie van het UMC St Radboud heeft geleid tot nieuwe inzichten in het ontstaan van jeuk. Hypermobiliteit ofwel extreme lenigheid kan een invaliderende ziekte zijn. In de populatie als geheel komen alle gradaties van lenigheid voor, variërend van stijve hark tot slangenmens. Tot nu toe was de biologische basis hiervan onduidelijk. Onlangs heeft de Nijmeegse dermatologie (een project van dr. J. Schalkwijk), in samenwerking met een Amerikaanse groep, een onverwachte verklaring gevonden bij een aantal patiënten met een ernstige vorm van hypermobiliteit, die gepaard gaat met huidafwijkingen. Het gevonden gendefect kan ook helpen de moleculaire basis van normale lenigheid te verklaren. Zo draagt de bestudering van zeldzame genodermatosen bij tot een beter begrip van veel voorkomende huidaandoeningen en normale variaties in de bevolking.

In 1882 zei Paget over zeldzame aandoeningen al: “We ought not to set them aside with idle thoughts or idle words about “curiosities” or “chances”. Not one of them is without meaning; not one that might not become the beginning of excellent knowledge...”

Bestudering van genodermatosen heeft geleid tot tal van nieuwe genetische concepten die betekenis hebben voor andere deelgebieden in de geneeskunde. Voorbeelden zijn de concepten van de letale mutatie die kan overle-

ven in het mozaïek, de “twin spotting” en het concept van de paradominante overerving.

In Nederland leven circa 450.000 mensen met een aangeboren afwijking, waarvan ongeveer een derde gepaard gaat met huidafwijkingen. Het percentage patiënten dat het UMC St Radboud bezoekt met een genetische aandoening wordt geschat op 5%. Het aantal patiënten dat jaarlijks het spreekuur genodermatosen bezoekt is de afgelopen jaren gegroeid tot circa 750 in 2001. Hiervan komt 80% van de patiënten van buiten de regio. Ongeveer een derde (925) van de 3312 syndromen die staan vermeld in McKusick's “Mendelian Inheritance in Man. A Catalog” gaat gepaard met huidafwijkingen. Omdat de huidafwijking vaak de sleutel is tot de diagnose, worden in toenemende mate consulten door andere specialismen aangevraagd, al dan niet op multidisciplinaire spreekuren.

“Wat heb ik dokter?”

Patiënten met een huidafwijking die een dermatoloog bezoeken willen weten “wat heb ik” en “hoe kom ik er vanaf”. In het kader van de diagnostiek begint de genodermatoloog, net als vroeger, met het nauwkeurig beschrijven van de klinische verschijnselen. Vaak gaat het om een “Blick” diagnose maar soms is dit niet het geval. Door de verschijnselen dan te vergelijken met die van andere in de literatuur en in databanken beschreven aandoeningen, kan worden nagegaan of het om bekende of nieuwe klinische entiteiten gaat. Hierbij is het een vaardigheid om hoofd- en bijzaken te scheiden en de juiste zoektermen te gebruiken. Daarvoor zijn goed opgeleide artsen nodig die ook goed overweg kunnen met informatietechnologie. Indien het defect bekend is, is biochemisch onderzoek of DNA diagnostiek de sluitpost van de diagnostiek. Soms leidt een enkel poliklinisch consult tot een nieuw wetenschappelijk project, of een nieuw genetisch inzicht.

Aan de hand van een aantal in het kort beschreven casuïstieken krijgt u een beeld, over de wijze waarop de genodermatologie in de praktijk wordt bedreven.

Voorbeeld 1

Bekende ziekte met een bekende oorzaak bij een grote familie en een verrassende wetenschappelijke bevinding

Op het spreekuur genodermatologie worden een vader en zoon gezien met een bruinigrijze sterk verdikte hoornlaag aan de handpalmen en voetzolen. De afwijkingen blijken sinds eeuwen al in de familie voor te komen bij zowel mannen als vrouwen. De aangedane familieleden hebben last van ruwe handen en de afwijkingen geven cosmetische bezwaren. De familie heeft zelf voor de aandoening een goede verklaring, die ook bekend staat als de legende van Doesburg. Het verhaal gaat dat een verre voorvader in het begin van de 16^e eeuw als stadswacht in Doesburg een brand wilde blussen in de spits van de kerktoeren. Tijdens de brand werd zijn vluchtweg via de torentrap geblokkeerd door de brand, en moest hij gebruik maken van het klokkentouw. Veilig beneden aangekomen, bleken zijn handpalmen in hun geheel bloedig ontveld. Zijn vrouw, die zwanger was, schrok erg van de aanblik. Toen zijn vrouw vervolgens beviel van een zoon, bleek dit kind “zwarte handen” te hebben. Dit kind was dus de eerst aangedane telg van de familie. Een dergelijk fenomeen werd tot eind 19^e eeuw in de medische literatuur als de “*imaginatio gravidarum*” beschreven en aan alle grote universiteiten onderwezen.

Bij één van de patiënten werd een huidbiopt afgenomen van de voetzool. Elektronen microscopisch onderzoek liet zien dat de cellen in de bovenste lagen van de opperhuid beschadigd waren, waarschijnlijk als gevolg van een gestoord functioneren van het celskelet. Deze bevinding paste bij het beeld, dat epidermolytische hyperkeratose wordt genoemd. Tot dusver werd aangenomen dat een verhoorningsstoornis van handpalmen en voetzolen met epidermolytische hyperkeratose steeds het gevolg is van mutaties in het celskelet-eiwit keratine 9. Mutaties in een keratine leiden tot een niet adequaat celskelet, waardoor na trauma (stoten, wrijven) de cellen gemakkelijk kapot gaan. Onderzoek bij de patiënt wees uit dat het keratine 9 niet afwijkend was. Omdat keratine 1 ook in de handpalmen en voetzolen voorkomt, werd in samenwerking met de Epithelial Genetics Group in Dundee het gen, dat hier-

voor codeert ook nagekeken, en werd een mutatie gevonden op een ongewone plaats (Linker12) in het gen dat codeert voor keratine 1. Keratine 1 komt echter ook in de rest van de huid voor en mutaties op cruciale plaatsen in het gen leiden tot een ernstige vorm van ichthyosis (vissenhuid). Bij aangedane familieleden was de huid, behalve van handpalmen en voetzolen, klinisch niet afwijkend. Het onderzoek bij deze familie leert ons dat mutaties in de “Linker12” van het gen alleen tot huidafwijkingen leiden op de voetzolen en de handpalmen, mogelijk omdat deze huid meer aan wrijven en druk onderhevig is. Met het onderzoek van deze familie werd de legende van Doesburg een sprookje.

Voorbeeld 2

Bekende ziekte met een onbekende oorzaak, bij een aantal families.

Op de polikliniek genodermatologie was een viertal families bekend, die klachten hadden van schilferende huidafwijkingen op met name de scheenbenen, rond de oksels en de navel. Soms gingen de afwijkingen gepaard met de vorming van blaasjes. Bij elektronenmicroscopisch onderzoek van een huidbiopt bleken de cellen in de bovenste lagen van de epidermis een afwijkend celskelet te hebben. De keratinefilamenten die het celskelet vormen waren geklonterd en de cellen lagen onderling los van elkaar. Een beeld dat epidermolytische hyperkeratose wordt genoemd. Op grond van het klinisch en het microscopische beeld werd de diagnose ichthyosis bullosa van Siemens gesteld. In samenwerking met de afdeling antropogenetica van het UMC St Radboud werd aannemelijk gemaakt dat de plaats van het oorzakelijke gendefect lag op de lange arm van chromosoom 12. In dit gebied liggen verschillende keratines waaronder keratine 2e. Keratine 2e komt alleen voor in de allerbovenste lagen van de opperhuid. Dit was dus een belangrijke kandidaat. Tegelijkertijd met een groep uit het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten werden inderdaad mutaties gevonden in dit gen bij patiënten met ichthyosis bullosa van Siemens. De mutaties leiden tot een minder goed functionerend celskelet waardoor na geringe belasting de cellen kapot

gaan en blaartjes ontstaan. De beschadigde huidcellen worden door nieuwe vervangen waardoor schilfering optreedt.

Voorbeeld 3

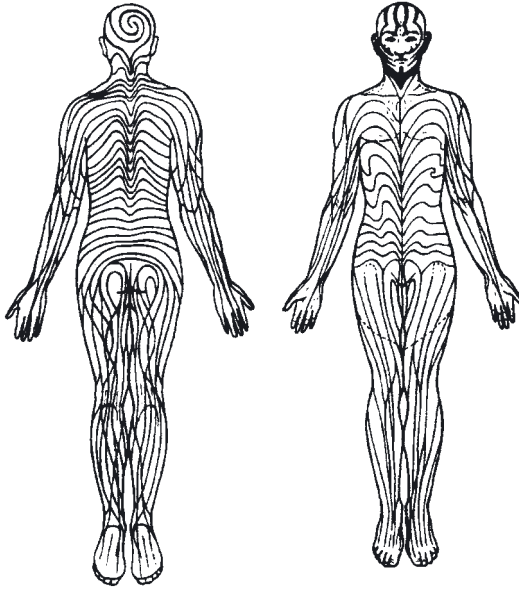
Bekende ziekte met een bekende oorzaak bij een sporadische patiënt en een bijzondere wetenschappelijke bevinding

Een 33-jarige man bezocht het spreekuur genodermatosen met een gemakkelijk verwondbare huid. Daarnaast vertelde hij dat hij pijnloos zijn haren kon uittrekken. De haren waren overal dun ingeplant. De voetzolen lieten een versterkte verechting met diepe kloven zien. De nagels waren verdikt. Bij histopathologisch onderzoek bleek dat de huidcellen gedeeltelijk van elkaar los lagen (acantholyse), verder viel op dat het aantal contactplaatsen (desmosomen) tussen de huidcellen opvallend verlaagd was. Dergelijke contactplaatsen zijn opgebouwd uit verschillende eiwitten, waarvan meerdere hiervoor coderende genen bekend zijn. Het gen dat codeert voor plakophiline-1 bleek bij deze patiënt een mutatie te bevatten. Normaal leidt zo'n mutatie tot een niet meer functionerend eiwit en een zeer ernstig ziektebeeld waarbij reeds tijdens de geboorte de huid wordt "gestript". In het geval van deze patiënt bleek de mutatie gedeeltelijk omzeild te worden door een correctie waardoor een nog enigszins functionerend eiwit werd afgelezen. Dit verklaart waarom de patiënt een relatief mildere aandoening heeft dan eerder gepubliceerde patiënten. Een dergelijke eigen gentherapie kan een model zijn om gentherapie bij andere patiënten te ontwikkelen.

Voorbeeld 4

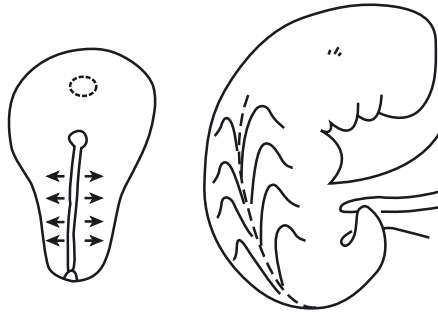
Bekende ziekte met een bekende oorzaak bij een sporadische patiënt en een bijzondere klinische bevinding

Een 2^{1/2} jarig meisje werd vanuit Maastricht verwezen naar het spreekuur genodermatologie voor een zweettest. Zij vertoonde kegelvormige tandjes en plaatselijk dunner ingeplant haar. Röntgenonderzoek van de kaken liet een ver-



Figuur 1. De lijnen van Blaschko

minderde tandaanleg zien. Er werd in Maastricht gedacht aan geslachtschromosoom- (X-) gebonden recessieve hypo(an-)hidrotische ectodermale dysplasie. Deze ziekte komt in principe bij mannen voor en opvallend is dat deze niet kunnen zweten. Echter hier ging het om een meisje. Besloten werd om een zweetest uit te voeren. De huid van de rug van patiëntje en van haar niet aangedane moeder en niet aangedane broertje werd ingesmeerd met een jodiumoplossing en daarna bedekt met zetmeel. Vervolgens nam de familie plaats in de sauna op de afdeling dermatologie. Na enkele minuten ontstond er door de transpiratie alleen bij de moeder en het broertje een normale egale paarszwarte verkleuring. Het meisje liet echter een typisch streepvormig patroon zien met lijnen van zwarting en lijnen waar geen zwarting was opgetreden. Met andere woorden, het beeld liet een mozaïekpatroon zien. De verklaring hiervoor ligt in de zogenaamde X-chromosoom inactivatie. Een vrouw heeft twee X-chromosomen. Het meisje draagt op een van de X-chromosomen een muta-



Figuur 2. Het tot stand komen van de lijnen van Blaschko als gevolg van de X-chromosoom inactivatie

tie in het betreffende gen, en op het andere X-chromosoom een normaal functionerend gen. Vroeg in de embryonale ontwikkeling wordt bij de vrouw willekeurig een X-chromosoom uitgeschakeld. Als het chromosoom met het normale gen wordt aangeschakeld ontstaat een kloon, bestaande uit normaal functionerende cellen, als het chromosoom met het aangedane gen wordt aangeschakeld ontstaat een kloon van cellen die niet normaal kunnen functioneren. Het meisje bestaat dus uit twee populaties cellen die genetisch onderling verschillen. Men noemt zo'n individu een genetisch mozaïek. Het patroon zoals te zien bij de zweettest verloopt volgens de lijnen van Blaschko (*figuur 1*). Hoe komen deze lijnen tot stand? Vroeg in de embryogenese liggen de voorlopercellen van de huid nog langs de neuraalbuis. Aangedane en niet aangedane cellen liggen hier willekeurig verspreid. Bij de verdere ontwikkeling van het embryo groeien deze voorlopercellen verder uit en migreren naar het oppervlak. Door de lengtegroei en de buiging van het embryo ontstaat een interferentiepatroon dat op de rug leidt tot een V-vormige verdeling (*figuur 2*). Dat het meisje relatief ernstig was aangedaan komt waarschijnlijk doordat de populatie afwijkende cellen groter is dan de populatie normale cellen. Omdat moeder een volkomen normaal zweetpatroon had, heeft het meisje waarschijnlijk wat men noemt een nieuwe mutatie, en is het herhalingsrisico bij een eventuele volgende zwangerschap van de moeder gering.

Voorbeeld 5

Bekende ziekte met een onbekende oorzaak bij een sporadische patiënt en een bijzondere klinische bevinding

Een 15-jarige meisje werd vanuit Zagreb verwezen in verband met scherp omschreven rode huidafwijkingen die bedekt waren met een gele, wasachtige schilfering. De afwijkingen waren rechts duidelijker aanwezig dan links. Zij waren met name gelokaliseerd in de rechter lies, de rechter helft van de nek, de rechter oksel en in beide elleboogsplooiën. Daarnaast bestond er een verminderde ontwikkeling van de rechter lichaamshelft met een sterke verkorting van de ledematen. Bovendien had zij meerdere andere afwijkingen zoals afwezigheid van de rechter nier. Bij nauwkeurige navraag bleek de moeder van de patiënte als kind streepvormige huidafwijkingen te hebben gehad, gelokaliseerd aan de kin en de middel- en ringvinger van de linkerhand. Deze afwijkingen verdwenen op circa 20-jarige leeftijd met achterlating van enkele haarloze streepvormige huidgebieden en een gestoorde nagelgroei van haar linker middelvinger. De diagnose bij de dochter was evident: CHILD (congenitale hemidysplasie met ichthyosiforme erythrodermie en defecten van de ledematen) syndroom. Op grond van het klinische verhaal en de huidafwijkingen moest moeder, zij het minimaal, ook zijn aangedaan. Het CHILD syndroom komt in principe alleen bij vrouwen voor en nooit bij mannen. Het klinisch beeld laat altijd een mozaïekverdeling zien; nooit is een patiënt geheel aangedaan. Daarom wordt aangenomen dat het om een geslachtschromosoom (X-) gebonden dominante ziekte gaat die letaal is voor mannelijke embryo's. Als gevolg van de X-chromosoom inactivatie kan de ziekte in principe alleen bij vrouwen bestaan. Deze eerste observatie van dit syndroom bij moeder en dochter gaf aan deze hypothese ondersteuning. Tien jaar later heeft A. König uit Marburg, een van de ontdekkers van de genetische oorzaak voor CHILD syndroom, een mutatie in het NSDHL gen aangetoond bij zowel de moeder als de dochter, en de observatie moleculair genetisch onderbouwd.

Voorbeeld 6

Bekende ziekte in een familie, oorzaak onbekend

Een moeder die op het spreekuur kwam met twee zoons die beide huidafwijkingen hebben. De huidafwijkingen bestonden uit uitgebreide oppervlakkige ontvellingen op vooral armen en benen. Behalve cosmetische bezwaren hadden de zoons er weinig last van. De moeder werd er regelmatig van verdacht dat zij haar beide kinderen mishandelde. Na elektronen microscopisch onderzoek bleken de afwijkingen te berusten op een defect in de aanhechting van de hoornlaag. De diagnose “peeling skin” werd gesteld.

Sommige huidziekten lijken op huidafwijkingen als gevolg van mishandeling. Voor de ouders was daarom de vaststelling van de diagnose alleen al van groot belang.

Voorbeeld 7

Bekende ziekte bij een sporadische patiënt, oorzaak onbekend.

Een vrouw van middelbare leeftijd was op de genodermatologie bekend met doofheid, ontstekingen van het hoornvlies waardoor ze slechtziend werd. De huid op armen, benen en in het gelaat liet scherp omschreven roodbruine, schilferende plekken (erythrokeratodermie) zien. Daarnaast had zij verminderde haargroei. Tevens was zij in het verleden behandeld voor een plaveiselcelcarcinoom op de rechter enkel. De diagnose werd gesteld op keratitis, ichthyosis en doofheid (KID) syndroom. Wat opviel was de combinatie van erythrokeratodermie met doofheid. De erythrokeratodermie van Mendes da Costa gaat soms ook gepaard met doofheid, en kan veroorzaakt worden door de connexine genen 30.3 en 31. Deze genen zijn verantwoordelijk voor rechtstreekse communicatie tussen cellen onderling. Deze kennis heeft de groep genodermatologie ertoe gebracht om alle connexines die in de huid voorkomen op mutaties te onderzoeken. Inderdaad bleek zich in een van de connexine genen een mutatie te bevinden, die naar verwachting de onderlinge interactie van connexines dusdanig verstoort dat deze hun normale functie

niet langer kunnen uitoefenen. Naast de bevinding dat een bekend syndroom genetisch is opgehelderd, is dit ook belangrijk voor het kankeronderzoek omdat hiermee voor het eerst is aangetoond dat kiemlijn mutaties in connexine genen kunnen bijdragen tot het ontstaan van kanker bij de mens. Van andere connexines bij de muis was dit al bekend. Deze vondst was voor ons aanleiding om een nieuw project te initiëren.

Voorbeeld 8

Nieuwe ziekte bij een grote familie, oorzaak onbekend

Een jonge vrouw werd door de dermatoloog uit Zwolle verwezen in verband met bros-, stroachtig en nauwelijks te kammen haar, vroegtijdig verlies van tanden door cariës, overmatige eeltvorming van handpalmen en voetzolen en brossen nagels. Meerdere familieleden bleken dezelfde afwijkingen te hebben waaronder haar dochter die bijzondere tandheelkundige aandacht behoeft om haar tanden te behouden. De patiënte wilde erg graag weten wat er met haar familie aan de hand was. Vervolgens werd de gehele familie onderzocht en bleken acht leden identiek te zijn aangedaan. Uitgebreide literatuur en database onderzoek toonden aan dat het om een nieuwe entiteit ging en de aandoening is als zodanig gepubliceerd. De ziekte kreeg de naam “wooly hair, premature loss of teeth, nail dystrophy, acral hyperkeratosis, and facial abnormalities” en de stamboom liet een autosomaal dominant overervingpatroon zien. De familie vond de aandacht zeer belangrijk.

Omdat de familie zo groot is, is het mogelijk om met behulp van positionele klonering het gen te vinden. Hierbij gaat het om de lokalisering van het oorzakelijk gen op een van de chromosomen. Op grond van het klinisch beeld en gelijkenissen met andere reeds opgehelderde aandoeningen gaat het zeer waarschijnlijk om een probleem van een van de desmosomale eiwitten. Hierdoor is het mogelijk gericht te zoeken. Pas na identificatie en het analyseren van de genetische code (“sequenzen”) van het gen, kan de biologische functie worden afgeleid. Het oorzakelijk gen moet een belangrijke functie hebben bij de ontwikkeling van tanden, haren en nagels en het voorkomen

van tandbederf. Deze observatie heeft geleid tot een nieuw project in samenwerking met de Epithelial Genetics group in Dundee.

Voorbeeld 9

Nieuwe ziekte bij een sporadische patiënt, oorzaak onbekend

Een 33-jarige man bezocht het spreekuur genodermatologie met huidafwijkingen die bestonden uit hoornproppen en reuzenmee-eters. De afwijkingen waren gerangschikt volgens de lijnen van Blaschko, verdeeld over het gehele lichaam. Microscopisch onderzoek van de huid liet overmatige hoornvorming zien en plaatselijk loslating van de huidcellen. De verdeling van de huidafwijkingen duidt op een genetisch mozaïek. Dit mozaïek is waarschijnlijk het gevolg van een mutatie in een voorloper cel vroeg in de ontwikkeling van het embryo. Na opeenvolgende delingen komen deze cellen te liggen langs de neuralebuis, en als beschreven in voorbeeld 4 ontstonden zo de lineair gerangschikte huidafwijkingen. Deze nieuwe aandoening kreeg de naam naevus corniculatus. De oorzaak is vooralsnog onbekend.

Opvallend aan de genodermatologische zorg is dat patiënten al vaak veel hebben aan het feit dat hun ziekte een naam krijgt. De voorbeelden illustreren dat het wetenschappelijk onderzoek nauw verweven is met de klinische zorg, sterker nog, ze gaan naadloos in elkaar over.

“Dokter hoe kom ik ervan af?”

In de genodermatologie is de behandeling vooral symptomatisch van aard, immers vooralsnog is het oorzakelijke gendefect niet te repareren. Desondanks moeten de huidige mogelijkheden van een symptomatische behandeling niet worden onderschat. Zo kunnen retinoiden (vitamine A-zuur derivaten) bij veel patiënten met een verhoorningsstoornis met succes worden toegepast. Voorbeelden zijn bepaalde vormen van palmoplantaire keratosen en ichthyosis. Ook de lokale behandeling met vitamine D derivaten is

succesvol bij de behandeling van ichthyosis. Epidermale naevi kunnen chirurgisch worden verwijderd zover als mogelijk. Bij de behandeling van M. Hailey-Hailey, een aandoening waarbij na gering trauma ontvellingen optreden, is dermabrasie (frezen) of laser-ablatie een therapeutische optie.

Nieuwe therapieën

Op dit moment werden reeds, op basis van de oorzaak van een aandoening, specifieke geneesmiddelen ontworpen in plaats van ontdekt. Dit zal in de nabije toekomst alleen maar meer worden. Een fraai voorbeeld uit de hematologie is de recente ontwikkeling van een geneesmiddel voor een vorm van chronische leukemie. Deze kwaadaardige bloedziekte wordt veroorzaakt door mutaties in een enzym, dat onder andere de deling van witte bloedcellen reguleert. Het geneesmiddel (Glivec®) schakelt selectief het gemuteerde enzym uit en doet de leukemie zonder bijwerkingen verdwijnen.

Voor erfelijk bepaalde aandoeningen, veroorzaakt door het ontbreken van een gen, is de ideale therapie het vervangen van het defecte gen door een intacte kopie. Aan deze “gentherapie” wordt over de hele wereld hard gewerkt met wisselend succes. Een van de moeilijkheden bij gentherapie is het therapeutisch gen op de juiste plaats te krijgen en het dan ook nog op het juiste moment te laten functioneren, ofwel tot expressie te brengen. De groep genodermatologie heeft een innovatieve benadering ontwikkeld, om juist dit probleem te omzeilen en werkt nu hard aan een gendrager (“vector”) die in staat zal zijn op iedere gewenste tijd en plaats een therapeutisch gen tot expressie te brengen.

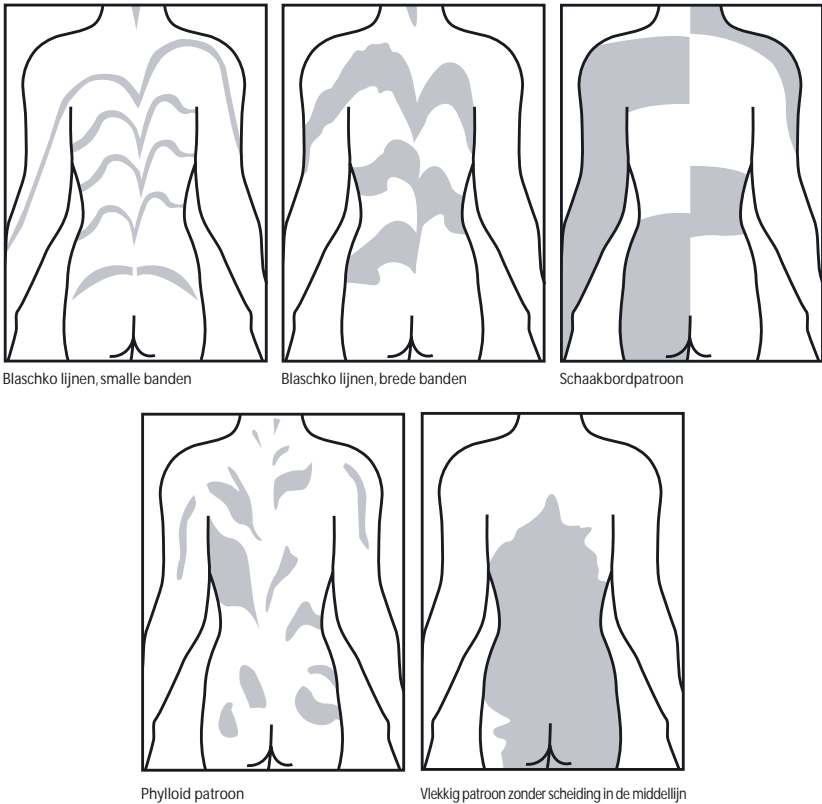
Nieuwe concepten vanuit de genodermatologie

Iedereen kent de wijnvlek van Mikhail Gorbachev. Niet iedereen kan dergelijke wijnvlekken duiden. Van het begin af aan werd ook hier de “*imaginatio gravidarum*” als verklaring gegeven. Tot eind 19^e eeuw werd in de medische literatuur aangenomen dat een wijnvlek het gevolg was van consumptie door de moeder van aardbeien, rodekool of door het contact met bloed tijdens de zwangerschap.

Uit een studie bij tweehonderd vrouwen uit Wales bleek een kwart deze mening nog te zijn toegedaan. Dus tot op heden wordt door leken de schuld bij de moeder gelegd, wellicht daarin gesterkt door vaderlijke overtuigingen.

Tegenwoordig weten we dat het gaat om een capillaire malformatie, een aanlegstoornis van de haarvaten. Deze aanlegstoornis is het gevolg van een mutatie in een gen dat de wijdte van de haarvaten reguleert. Deze zogenaamde somatische mutatie heeft plaatsgevonden tijdens de embryogenese; hierdoor ontstonden twee genetisch verschillende celklonen. Een kloon zonder de mutatie en een kloon met de mutatie. Wij spreken dan van een mozaïek. Hoe eerder de mutatie ontstaat, hoe uitgebreider de wijnvlek. In het geval van Mikhail Gorbachev gaat het om een mutatie laat in de embryogenese. Afhankelijk van waar in het lichaam de celkloon met de mutatie terecht komt, krijgt men een bepaald klinisch beeld. We weten dat, als de mutatie in de botten of weke delen (spieren, bindweefsel) zit, ook deze weefsels afwijkingen kunnen vertonen in de zin van overmatige groei of onderontwikkeling. Een ander opmerkelijk fenomeen is dat deze beelden altijd sporadisch voorkomen en dat nooit de gehele huid is aangedaan. Vroeger werden dergelijke ziektebeelden benoemd met eigennamen zoals het Sturge-Weber syndroom, het Klippel-Trenaunay syndroom, het Cobb syndroom en het proteus syndroom. Hoewel niet bewezen, is het aannemelijk dat dit allemaal het spectrum is van een mozaïek ten gevolge van een en hetzelfde gendefect. Deze theorie is een vrucht van het zogenaamde mozaïek-denken. R. Happle ontwikkelde in 1986 de letale gentheorie om dit te verklaren. De hypothese was dat cellen die de mutatie dragen alleen kunnen overleven in het mozaïek. Met ander woorden, cellen met een bepaalde mutatie kunnen alleen bestaan in de nabijheid van cellen die de mutatie niet dragen. Voor het eveneens altijd sporadisch voorkomende McCune-Albright syndroom is dit concept al geen hypothese meer, maar in een diermodel moleculair genetisch bewezen.

De mozaïeken op basis van een autosomale letale mutatie komen in principe alleen sporadisch voor, maar heel soms kunnen ze toch familiair optreden. Om dit te kunnen verklaren is vanuit de genodermatologie het concept van de paradominante overerving ontwikkeld.



Figuur 3. Pigment patronen die met mosaïcisme zijn geassocieerd

Een ander opmerkelijk verschijnsel is het fenomeen van de “twin spotting”. Hierbij is naast de naevus flammeus (capillaire malformatie, waarbij de vaten verwijd zijn) een naevus anaemicus (capillaire malformatie, waarbij de vaten vernauwd zijn) aanwezig. Dit is geen toeval, maar heeft een genetische oorzaak. De voorheen Nijmeegse collega’s R. Happle en R. Koopman beschreven dit als een allelische “twin spotting”. In de toxicologie was de “twin spotting” een al veel langer bekend fenomeen, dat werd gebruikt om mutageniteit van stoffen vast te stellen.

Een ander fenomeen is dat een naevus flammeus soms gezien wordt met een andere afwijking die zich in een mozaïek patroon manifesteert, namelijk een naevus spilus. Hier is sprake van non-allelische “twin spotting”. Bij planten en insecten was het fenomeen van “twinspotting” al lang bekend. Dankzij de genodermatologie is dit fenomeen nu ook in de geneeskunde geïntroduceerd. U ziet hier dat vanuit de dermatologie nieuwe concepten zijn ontwikkeld, die vervolgens door de moleculaire biologie zijn bewezen of nog moeten worden onderzocht. Voor de wetenschap is het startpunt steeds de fenomenologie, het beschrijven van de afwijkingen.

De mozaïeken spreken altijd sterk tot de verbeelding. We komen ze tegen in het plantenrijk en het dierenrijk. Het is daarom opmerkelijk dat klinische uitingen van mosaïcisme relatief laat in de geneeskunde hun intrede deden. A. Blaschko was de eerste dermatoloog die in 1901 verschillende lineair gerangschikte huidafwijkingen documenteerde. Nadat zijn publicatie in 1976 door R. Jackson en in 1977 door R. Happle herontdekt was, was het de laatste auteur, die de verklaring gaf dat deze lineaire huidafwijkingen uiting waren van mosaïcisme. Sindsdien spreekt men van de Blaschko lijnen. In de tussentijd zijn aan de typische Blaschko lijnen nog vier andere mozaïek patronen toegevoegd (*figuur 3*).

Genodermatologie in de toekomst

Naast het uitwerken van nieuwe genetische concepten, heeft het onderzoek binnen de genodermatologie zich tot op heden gericht op de identificatie van de genetische defecten die leiden tot een huidziekte. Een benadering was die van positionele klonering; een andere techniek ging uit van kandidaat-genen. Vaak werden beide benaderingen tegelijkertijd toegepast.

In de februari issues van Nature en Science werden de gegevens gepubliceerd van het menselijke genoom project. Met name de pers suggereerde dat nu het onderzoek naar het menselijk genoom gereed was. Dit is niet het geval, omdat van vele erfelijke aandoeningen het oorzakelijk gendefect nog

onbekend is en omdat van vele genen de functies nog onbekend zijn. Verder is het concept een gen, een eiwit, een ziekte een oversimplificatie. Het is in veel gevallen nog geheel onduidelijk hoe de genproducten, de eiwitten met elkaar een interactie aangaan. De functionele analyse, celbiologie en biochemie zullen een belangrijke rol gaan spelen.

Wat is het nut van het identificeren van aan ziekte gerelateerde genen? Een belangrijke bijdrage is dat het genetisch advies mogelijk maakt. Men kan mensen identificeren, die een risico hebben op de ziekte of een kans op kinderen met de ziekte. Verder kan men deze genen in vitro of in een diermodel manipuleren om de pathofysiologie te begrijpen van genodermatosen. Uiteindelijk kan de identificatie helpen om een getherapie te ontwikkelen. Nieuwere methodes om genen te identificeren, die kandidaat kunnen zijn voor een bepaalde genodermatose zijn SAGE (“serial analysis of gene expression”) en micro-array technologie. Hiermee is het mogelijk om het expressieprofiel van genen vast te stellen d.m.v. de totale expressie (kwalitatief en kwantitatief) van mRNA in een weefsel. De biostatistiek speelt hierbij een belangrijke rol. SAGE kan, indien toegepast op mozaïek beelden, belangrijke informatie verschaffen over de functie van voor normaal leven essentiële genen.

De beschikbare hoeveelheid informatie uit het Humane Genoom project, en de informatie uit diermodellen (transgene en knock-out muizen) m.b.t. structurele en functionele aspecten van genen nemen meer en meer toe. De toepassing van deze enorme hoeveelheid gegevens voor het genereren van hypothesen m.b.t. de genetische basis van de hierboven genoemde erfelijke huidziekten blijft voorlopig nog een grotendeels onontgonnen terrein. Met het Genodermatology Distributed Information System (GenoDIS) project beoogt de groep genodermatologie een geïntegreerde databank te creëren waarin de specifieke gegevens van patiënten met genodermatosen worden bewaard. Onder deze patiëntgegevens vallen algemene dossieranteekeningen, de klinische symptomen met, indien mogelijk, de diagnose, de ziektegeschiedenis in de familie weergegeven in de vorm van een stamboom, en de locatie van weefsels (bloed, biopten) en DNA/ RNA opgeslagen voor

wetenschappelijk onderzoek. Deze databank wordt verder gekoppeld aan de moleculaire data beschikbaar op het internet (NCBI/ Online Medelian Inheritance in Man). Op deze wijze kunnen hypothesen over de oorzaken van erfelijke huidaandoeningen snel aan de eigen populatie worden getoetst. Deze koppeling zal gebeuren met een op het “Centre of Molecular and Biomolecular Informatics” ontwikkeld zoekprogramma (<http://www.cmbi.kun.nl/genemachine>, Dr. J. Leunissen), dat interactief kandidaat-genen aanwijst voor mutatie analyse. De Gene Machine werkt door op het Internet te zoeken naar genen die een bepaald expressiepatroon hebben. De hypothese hier is dat het fenotype van de patiënt een reflectie is van het expressiepatroon van het oorzakelijk gen. Door het fenotype te reduceren tot een kenmerkende “fingerprint” van het syndroom, is het mogelijk om een syndroom in enige (drie tot vier) gestandaardiseerde termen te beschrijven. Deze termen kunnen vervolgens worden gebruikt om databanken te doorzoeken. Door de resultaten van iedere afzonderlijke zoekterm te combineren, wordt uiteindelijk een aantal kandidaat-genen geselecteerd. De genen kunnen vervolgens in het laboratorium experimenteel worden geëvalueerd. Naar verwachting zal deze koppeling leiden tot verbetering van de diagnostiek, therapie, genetische advisering en onderzoeksmogelijkheden. Vooral de voorgestelde koppeling met de Gene Machine en de verregaande integratie met het internet zullen het mogelijk maken om snel en efficiënt gebruik te maken van de rijkdom aan genetische informatie, die het resultaat is van het (inmiddels vrijwel voltooid) Humane Genoom (HUGO) Project. “Data mining” zal toenemend belangrijk worden voor moleculair genetisch onderzoek en het is van belang om in een zo vroeg mogelijk stadium voorbereidingen te treffen om ook werkelijk van alle informatie gebruik te kunnen maken.

Hoewel de “in silico” genetica steeds belangrijker wordt blijft ter verificatie van kandidaat-genen de “natte” genetica in het laboratorium nodig. Het laboratorium van de afdeling Dermatologie, gebouwd letterlijk boven op de polikliniek Dermatologie, biedt hiervoor een uitstekende mogelijkheid. De centrale sequence faciliteit en micro-array faciliteit zijn goed toegankelijk en bieden hierbij ondersteuning. Door actieve participatie in het Topcentrum

voor Genetische en Metabole aandoeningen en in het Institute of Cellular Signaling en door samenwerking met het onderzoekscentrum voor “Molecular Life Sciences” kan de genodermatologie zich verder profileren.

Voor de verdere ontwikkeling van de genodermatologie is het belangrijk om steeds gemotiveerde artsen, gezondheidswetenschappers en basale wetenschappers te interesseren. Artsen moeten naast empathie met de patiënt en andere vaardigheden, die nodig zijn als werker in de gezondheidszorg, belangstelling hebben voor de fundamentele wetenschap. De AGIKO (assistent geneeskundige in opleiding tot klinisch onderzoeker) constructie biedt hiervoor goede mogelijkheden. Belangrijk hierbij is dat de AGIKO, intrinsiek en authentiek geïnteresseerd is in het onderzoek, en dat hij/zij het AGIKO schap ervaart als een verrijking van zijn/haar klinische opleiding. Het is de plicht van de afdeling om hiervoor kansen te bieden en een goede begeleiding te geven. De dermatologie zal op talentenjacht moeten gaan. Dit zal al vroeg in het geneeskundeonderwijs moeten gebeuren, omdat in wetenschap geïnteresseerde medici meer en meer schaars worden. Tijdens de opleiding tot specialist biedt functiedifferentiatie de mogelijkheid om mensen met interesse en capaciteiten tijd aan onderzoek en fondsenwerving te laten besteden. Eenmaal specialist is een profileringsleerstoel ideaal om een specifiek vakgebied als de genodermatologie verder uit te bouwen.

Tot slot

Aan het einde van mijn rede gekomen, wil ik graag enkele personen en instanties noemen aan wie ik veel te danken heb.

Leden van het Stichtingsbestuur, Leden van het College van Bestuur van de Katholieke Universiteit Nijmegen, Leden van de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud,

Graag wil ik u bedanken voor mijn benoeming op de profileringsleerstoel genodermatologie. Ik ben u zeer erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen.

Leden van het Clusterbestuur,

Het clusterbestuur wil ik bedanken voor de steun die zij gegeven hebben aan mijn benoeming.

Hooggeleerde Prof. dr. P.C.M. van de Kerhof, beste Peter,

Als hoofd van de afdeling Dermatologie geef jij met veel energie leiding aan onze kliniek. Binnen de staf weet jij een uitstekende sfeer te creëren; de collegialiteit en het wederzijds respect staan bij jou hoog in het vaandel. Ik bewonder je managementsvaardigheden. Uit alle individuele doelen en belangen destilleer jij steeds een coherente afdelingsstrategie, waarbij eenieder de ruimte en vrijheid krijgt eigen deelgebieden te laten groeien en excelleren. In de afgelopen 14 jaar ben ik fluitend naar mijn werk gegaan en ik denk dat dat voor velen van ons geldt. Ik ben je dankbaar dat je de ontwikkeling van de genodermatologie van alle kanten hebt gesteund. We hebben samen veel klinisch onderzoek bij patiënten met een genodermatose gedaan. Dit onderzoek heeft geleid tot vele goede gezamenlijke publicaties, vooral omdat jij met grote regelmaat langs kwam om te informeren of een manuscript al de deur uit was. Het is de bedoeling dat wij ook in de toekomst samen vele publicaties de deur uit doen. Het was voor mij een voorrecht om één van je 28 promovendi te zijn. Ik ben je dankbaar dat je de initiator was van de profileringsleerstoel genodermatologie.

Hooggeleerde Prof. dr. D.J. Ruiter, beste Dirk,

Dirk, jou ben ik dankbaar dat jij bij mij het vuur hebt aangewakkerd voor het doen van wetenschappelijk onderzoek. Direct na mijn studie geneeskunde in 1983, bood jij mij de gelegenheid om, mede naar een idee van Prof. Dr. W.A. van Vloten onderzoek te doen naar de histologische criteria voor dysplastische moedervlekken. Het moet je tot tevredenheid stemmen dat het academisch vuur nog steeds brandt.

Hooggeleerde Prof. dr. R Happle, beste Rudi

De sollicitatie om in opleiding te komen kan ik mij nog goed herinneren. Op een lichtbak vol met dia's liet je mij allerlei huidziekten zien, vertelde daarover en vroeg regelmatig mijn mening. Nadat we hadden geluncht in het nabij gelegen Chinees restaurant - jij nam het vijfgangenmenu C en ik een mini loempia - deelde jij mij mede dat je wel met mij zou kunnen samenwerken. In de vijf jaar dat de samenwerking heeft geduurd, mocht ik het alopecia areata spreekuur doen (op zaterdag) en later het spreekuur genodermatologie. Ook al lag je met een zware griep op bed, voor iedere patiënt konden we je roepen. Samen met de andere collega's en de verpleging hebben we genoten van jouw dermatologische kennis, je operatieve vaardigheden waaronder de "Happle flap", je eruditie en je limericks. Van jou heb ik geleerd dat het schrijven van een casuïstiek nuttig is, liefst in een tijdschrift met een lage impact om met het artikel de citatie-index van het betreffende tijdschrift op te krikken. Het moet jou een genoegen doen om te zien dat dat, wat jij hebt gezaaid, uiteindelijk door ons wordt geoogst.

*Collegae stafleden van de afdeling Dermatologie,
dr. P.G.M. van der Valk, beste Pieter; dr. E.M.G.J. de Jong, beste Elke;
dr. M.J.P. Gerritsen, beste Rianne; dr. C.J.M. van der Vleuten, beste Carine;
ir. J. Boezeman, beste Jan, dr. P.E.J. van Erp, beste Piet en
dr. J. Schalkwijk, beste Joost,*

Ik ben dankbaar te mogen deelnemen in jullie team. De collegialiteit is groot zoals blijkt uit de soepelheid waarmee we onderling de taken verdelen. Joost, jou ben ik erkentelijk voor de mogelijkheid om in het laboratorium dermatologie, dat onder jouw leiding staat, onderzoek te doen.

*Dames en heren van de verpleegkundige staf, de administratie,
het staf-secretariaat en andere medewerkers,*

Zonder jullie was er geen genodermatologie geweest. Dankzij jullie professionele inzet loopt onze patiëntenzorg geolied. Mevrouw Kooijmans-Otero, beste Marisol, jouw bijdrage aan het genodermatologisch onderzoek is erg belangrijk.

Dames en heren studenten,

Vandaag aanvaard ik de leeropdracht om onderwijs te geven in de genodermatologie. Ik vind het een voorrecht om als Blokcöordinator van het blok “Zintuigen en Huid” te participeren in het onderwijs. Het nieuwe leerdoelgerichte onderwijs bevordert de communicatieve vaardigheden. Ik zal mijn best doen om u ook een wetenschappelijk en academische vorming aan te bieden. Het curriculum moet excellente studenten de ruimte geven om nog beter te worden, zodat de dermatologie op talentenjacht kan gaan. “(Geno)dermatology needs you!”

Dames en heren assistenten in opleiding tot dermatoloog-venereoloog en promovendi,

Meerderden van u tonen grote interesse in de genodermatologie. U moet de kans krijgen en grijpen om niet alleen te voldoen aan de opleidingseisen, maar u te blijven wijden aan academische verdieping.

Heren van de groep genodermatologie,

*Drs. M.A.M. van Steensel, beste Maurice; dr. M. van Geel, beste Michel;
ing. R. Bladergroen, beste Reno en ir. B. Jansen, beste Bas,*

Zonder jullie kan het onderzoek op het gebied van de genodermatologie niet floreren. Maurice, ik ben je dankbaar dat je na enkele oriëntaties elders, uiteindelijk voor de dermatologie hebt gekozen. Het werk dat je bij Prof. Dr. H. Brunner hebt gedaan is voor de genodermatologie van groot belang gebleken. Het GenoDIS project is hiervan een directe voortzetting. Naast je taken als AGIKO in het onderzoek en de patiëntenzorg, bleek je in staat zelfstandig meerdere subsidieaanvragen te schrijven en binnen te halen. In de drie jaar dat je nu op de afdeling werkt heb je genoeg publicaties geschreven voor minimaal drie promoties. Als moderne zorgvader heb je, om optimaal thuis te kunnen werken in je vrije tijd, een Macintosh PowerBook en een ADSL-aansluiting. Je bent hiermee een voorbeeld van hoe het ook kan. Michel, ik ben blij dat het ons gelukt is je weg te kopen bij Roswell Park, Buffalo. Jouw ervaring met genomics is voor het genodermatologisch onderzoek een grote aanwinst. Dankzij jouw werk heeft iedere kaalhoofdige nu een sprankje hoop op betere tijden. Bas, ik ben blij dat jij als moleculair plantkundige, onze groep versterkt met je vaardigheden op het gebied van de moleculaire biologie en in het bijzonder SAGE. Dankzij jou en Maurice is er een voor de genodermatologie innovatief getherapie project binnengehaald. Reno, ik ben erg blij dat je het Sylvius laboratorium, Instituut voor Moleculaire Plantkunde, voor dit project hebt verlaten en als superkloneerder en met superinzet hieraan werkt. De voor de genodermatologie zo belangrijke “botanie” krijgt met twee plantkundigen een nieuwe dimensie.

*Geachte collegae specialisten en overige leden van de
wetenschappelijke staf van het UMC St Radboud,*

Met velen onder u heb ik mogen samenwerken, zodat het onmogelijk is om eenieder persoonlijk te bedanken. Ik hoop dat deze samenwerking ook in de komende jaren zal worden voortgezet. De samenwerking met de collegae van de afdelingen antropogenetica, kindergeneeskunde, kinderchirurgie, plasti-

sche chirurgie, pathologie en het integraal kinderneurologisch centrum wil ik graag speciaal noemen. Met groot genoegen en belangstelling participeer ik in de multidisciplinaire werkgroep Hemangiomen en Vasculaire Anomalieën Nijmegen, die onder leiding staat van dr. P.M.A. Rieu. Ik ben trots dat we het volgende congres van de International Society of the Study of Vascular Anomalies hier in Nijmegen mogen organiseren.

Geachte collegae huisartsen en specialisten in de algemene ziekenhuizen,

Ik dank u voor het uit het aantal verwijzingen gebleken vertrouwen in onze kliniek. Telemedecine is goed, maar een verwijzing is soms beter.

Lieve moeder,

Hartelijk dank voor alles. Ook mijn overleden vader wil ik graag hier bedanken. Ons hele gezin betreurt het, dat hij deze dag niet meer heeft kunnen meemaken.

Lieve Jeanne Marie, lieve Annemarijn, Florentine, Olivia en Liedewij,

Vijf bloedmooie, lieve vrouwen; jullie brengen de poëzie in mijn leven. Leven samen met jullie, is leven als in Wonderland. Wat kan een man zich meer wensen. Niets.

Dank voor alles.

Ik heb gezegd.

Referenties

- Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin Genet* 1986; 29: 321-324
- Happle R, Steijlen PM. Phacomatosis pigmentovascularis gedeutet als ein Phänomen der Zwillingsflecken. *Hautartz* 1989; 40: 721-724
- Happle R, Koopman R, Mier PD. Hypothesis: vascular twin naevi and somatic recombination in man. *Lancet* 1990; 335: 376-378
- Happle R, Karlic D, Steijlen PM. CHILD Syndrom bei Mutter und Tochter. *Hautartz* 1990; 41: 105-108
- Happle R, Steijlen PM, Kolde G. Naevus corniculatus: a new acantholytic disorder. *Br J Dermatol* 1990; 122: 107-112
- Steijlen PM, van Dooren-Greebe RJ, Happle R, van de Kerkhof PCM. Ichthyosis bullosa of Siemens responds well to low-dosage oral retinoids. *Br J Dermatol* 1991; 125: 469-471
- Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1460-1470
- Bartstra HLJ, Hulsmans RFHJ, Steijlen PM, Ruige M, de Die-Smulders CEM, Cassiman JJ. Mosaic expression of hypohidrotic ectodermal dysplasia in an isolated affected female child. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1421-1424
- Kremer H, Zeeuwen P, McLean WHI, Mariman ECM, Lane EB, van de Kerkhof PCM, Ropers HH, Steijlen PM. Ichthyosis bullosa of Siemens is caused by mutations in the keratin 2e gene. *J Invest Dermatol* 1994; 103:286-289
- Steijlen PM, van Dooren-Greebe RJ, van de Kerkhof PCM. Acitretin in the treatment of lamellar ichthyosis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 211-214
- Kragballe K, Steijlen PM, Ibsen HH, van de Kerkhof PCM, Esmann J, Sorenson LH, Axelson MB. Efficacy, tolerability, and safety of calcipotriol ointment in disorders of keratinization. Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, right/left comparative study. *Arch Dermatol* 1995; 131: 556-560
- Van Steensel MAM, Celli J, Van Bokhoven JH, Brunner HG., Probing the gene expression database for candidate genes. *Eur J Hum Genet* 1999;7:910-919
- Van Steensel MAM, Koedam MI, Swinkels OQ, Rietveld F, Steijlen PM. Woolly hair, premature loss of teeth, nail dystrophy, acral hyperkeratosis, and facial abnormalities: possible new syndrome in a Dutch kindred. *Br J Dermatol* 2001; 145: 157-161
- Willemsen MA, Lutt MA, Steijlen PM, Cruysberg JR, van der Graaf M, Nijhuis-van der Sanden MW, Pasman JW, Mayatepek E, Rotteveel JJ. Clinical and biochemical effects of zileuton in patients with the Sjögren-Larsson syndrome. *Eur J Pediatr* 2001; 711-717
- Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, Dean WB, Taylor G, van Vlijmen IM, van Haren B, Miller WL, Bristow J. A recessive form of Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Eng J Med* 2001; 345: 1167-1175
- Van Steensel MAM, van Geel, Nahuys M, Sillevius Smitt JH, Steijlen PM. A novel connexin 26 mutation in a patient diagnosed with keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *J Invest Dermatol* in press