



# Licht en huid: zonne-allergie

## Trefwoorden

- zonlicht
- uv-straling
- immuunsuppressie
- cellulaire immuniteit
- zonne-allergie
- Chronisch Polymorfe Licht-dermatose, CPLD
- vertraagd-type overgevoeligheidsreactie
- contact-overgevoeligheid
- gewenning

## Samenvatting

Ultraviolette (uv) straling in zonlicht kan in allerlei organische moleculen (foto)chemische reacties opwekken en de huid is daar noodzakelijk op aangepast. Bij gezonde personen wordt bij een bepaalde blootstelling aan UV-straling de cellulaire immuniteit in de huid onderdrukt. Deze onderdrukking voorkomt waarschijnlijk ongewenste immunoreacties tegen de uv-bestraalde huid. Recent onderzoek bevestigt deze veronderstelling, omdat Chronisch Polymorfe Licht-Dermatose (CPLD) - in de volksmond ook wel 'zonne-allergie' genoemd - blijkt samen te hangen met een verminderde immuunsuppressieve respons na uv-geïnduceerde zonnebrand.

(Ned Tijdschr Allergie 2003;1:10-16)

## Auteur

F.R. de Gruijl

## Inleiding

Ultraviolette straling ligt voor het menselijk oog onzichtbaar voorbij de paarse begrenzing van de regenboog: allereerst uva-straling en vervolgens nog een klein beetje uvb-straling. De aan zonlicht blootgestelde huid is vooral gevoelig voor dit spoortje uvb-straling, waarmee de toxische reacties ontstaan die uitmonden in zonnebrand. Ultraviolette straling wordt geabsorbeerd in de huid en dringt niet dieper door. Glas laat uva-straling door maar absorbeert de uvb-straling sterk, waardoor achter glas normaal gesproken geen zonnebrand ontstaat.

In organische moleculen wordt uvb-straling, en in sommige gevallen ook uva-straling, vooral geabsorbeerd door meervoudige geconjugeerde bindingen, dit zijn afwisselend verzadigde en onverzadigde bindingen, in lineaire of ringvormige structuren. Zulke structuren komen veelvuldig voor in eiwitten en met name ook in DNA, een prominent uvb-absorberend molecuul in de cel. Na absorptie kan het molecuul gemodificeerd (beschadigd) raken of de energie overdragen aan een radicaal, wat tot verdere chemische reacties aanleiding kan geven. Vanwege deze (bio)chemische activiteit werden uv-stralen vroeger wel 'chemical rays' of 'chemischen Strahlen' genoemd. De door uvb-straling veroorzaakte

DNA-schade in de actieve genen van huidcellen blijkt in hoge mate verantwoordelijk voor zonnebrand.<sup>1</sup>

In dit licht gezien is het niet erg verbazingwekkend dat de huid op zoveel verschillende manieren op uv-bestralingen kan reageren. Uv-straling beïnvloedt niet alleen de gezonde, maar ook de zieke huid, waarbij de conditie kan verslechteren of verbeteren. In 1903 kreeg Neils Finsen de Nobelprijs voor zijn bevinding dat huidtuberculose (lupus vulgaris) genas door uv-bestraling. Maar hij vond ook dat pokken verergerde onder invloed van zonlicht, wat tot meer littekenvorming leidde. Hoewel veel van de vroegere helio- of fotherapieën in onbruik zijn geraakt, behoort de uv-bestraling nog steeds tot het dermatologisch therapeutisch arsenaal, met name voor psoriasis. Volgens huidige inzichten wordt de therapeutische werking hoofdzakelijk toegeschreven aan de immuunmodulerende werking van uv-straling.<sup>2</sup>

Ultraviolette straling in zonlicht kan een grote verscheidenheid aan huidandoeningen provoceren of verergeren (lupus erythemathodes, atopische en seborrhoïsche eczeem, parapemphigus et cetera) en het is waarschijnlijk dat de immuunmodulerende werking ook hierbij een oorzakelijke rol speelt. De

idiopathische fotodermatosen, met Chronisch Polymorfe Licht-Dermatose (CPLD) als de meest voorkomende vorm (zie *Figuur 1*), zijn natuurlijk het raadselachtigst, omdat de oorzaak per definitie onbekend is. Maar recente ontwikkelingen in het onderzoek naar de pathogenese van CPLD wijzen op een verstoorde balans in de immunologische respons van de huid op uv-bestraling.

### Foto-immunologie

De foto-immunologie houdt zich bezig met de effecten van uv-straling op het immuunsysteem en is een vrij jong onderzoeksgebied. Het begon eigenlijk met het werk van Dr. Margaret Kripke in het begin van de zeventiger jaren van de vorige eeuw.<sup>3</sup> Kripke en medewerkers vonden dat uv-straling de immuniteit onderdrukte tegen huidtumoren die met uv-straling waren opgewekt. Zij (en andere groepen) toonden vervolgens aan dat uv-bestralingen een specifieke tumortolerantie veroorzaakten door de inductie van T-suppressor cellen: met de T-cellen uit de milt kon deze tumortolerantie worden overgedragen naar een andere genetisch identieke gastheer. In experimenten met eenvoudige antigene stoffen, die op of in de huid werden aangeboden, bleek dat uv-straling de vertraagde, cellulair-gemedieerde immunoreacties tegen deze antigenen onderdrukte en antigeen-specifieke tolerantie kon induceren. Dit laatste bleek ook overdraagbaar met T-cellen uit de milt. Humorale immunoreacties werden niet onderdrukt door uv-straling.

In een volgend baanbrekend onderzoek toonde de groep van Dr. Wayne Streilein aan dat de immunisatie (sensitisatie) tegen contact-allergenen ook bij de mens door uv-straling werd onderdrukt en bij sommige proefpersonen zelfs in antigeenspecifieke tolerantie resulteerde.<sup>4</sup> Vooral personen bij wie huidcarcinomen waren verwijderd waren gevoelig voor deze onderdrukkende werking van uv-straling. In een experiment waarbij de uv-doseringen werden afgestemd op de individuele zonnebrandgevoeligheid van iedere proefpersoon, bleek dat de sensitisatie tegen een contact-allergeen bij vrijwel iedereen te onderdrukken valt met uv-straling.<sup>5</sup>

### Gezonde immuunsuppressie

In de context van huidkanker is de door uv-straling geïnduceerde suppressie van cellulaire immuniteit een duidelijk ongewenst effect. Het vermoeden rees dat deze immuunsuppressie ook bepaalde infecties nadelig zou kunnen beïnvloeden. Dit vermoeden



**Figuur 1.** Een huidreactie met grote papels bij een patiënt met CPLD.

werd vervolgens in vele dierexperimenten bevestigd (zie het recente overzichtsartikel van *Sleijffers en Van Loveren*).<sup>6</sup> Zo ontstond er een overwegend negatief beeld van de door uv-straling veroorzaakte immuunsuppressie.

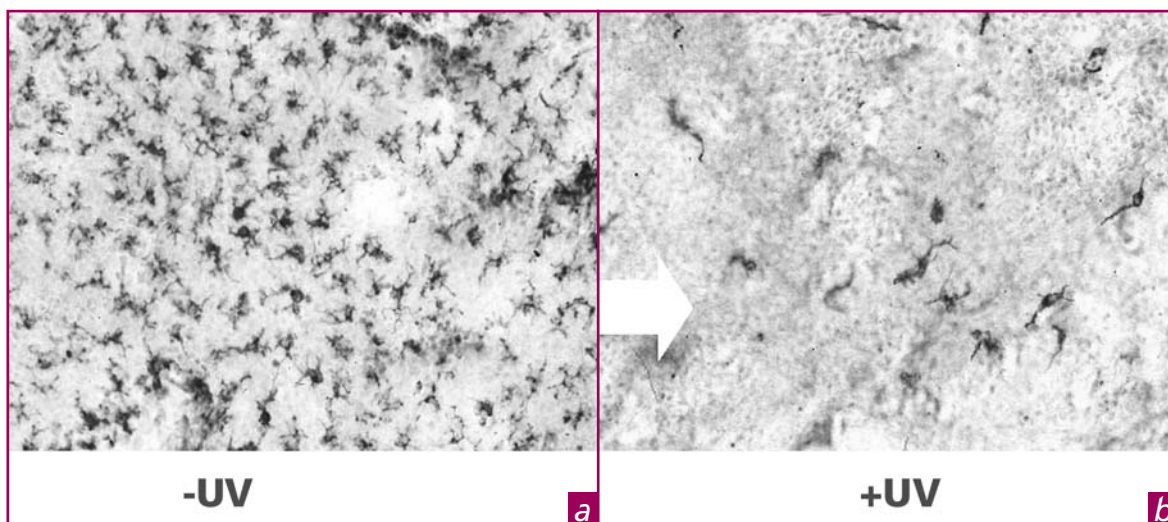
Maar het feit dat iedereen bij een bepaalde uv-dosis deze immuunsuppressie vertoont, wijst er op dat het een normale fysiologische respons betreft met naar alle waarschijnlijkheid een nuttig effect. Bij het uitblijven van deze suppressie zouden er immunoreacties kunnen ontstaan tegen allerlei componenten van epidermale cellen die onder invloed van uv-straling chemische veranderingen hebben ondergaan. Deze redenering leidt tot de conclusie dat de huid pathologisch zal reageren als er geen of onvoldoende immuunsuppressie optreedt na uv-blootstelling. Zo zou er een fotodermatose ontstaan, een ‘zonne-allergie’ zoals CPLD.<sup>7</sup>

### Chronisch Polymorfe Licht-Dermatose (CPLD)

Het klinisch en histopathologisch beeld van de huidlaesies bij CPLD suggereert inderdaad dat de aandoening een gevolg is van een cellulair-gemedieerde immunoreactie: het komt op als een vertraagd-type overgevoelighedsreactie, vaak na herhaalde blootstelling aan zonlicht. Het hierbij prominente T-cel-infiltraat lijkt op dat van een allergische contact-dermatitis met een sterke expressie van adhesiemoleculen, met name ICAM-1 (zie recent uitgebreid review).<sup>8</sup> Naast uvb- kan ook uva-straling de huidlaesies provoceren. Reeds in 1942 opperde Epstein dat CPLD een vertraagd-type overgevoelighedsreactie is op een door uv-straling gevormd ‘neo-antigeen’. In tegenstelling tot enkele andere ideeën lijkt deze stelling voor de pathogenese van CPLD nog steeds houdbaar, maar het ‘neo-antigeen’ zelf blijft na 60 jaar vooralsnog hypothetisch.

Te oordelen naar enkele onderzoeken, waarbij als steekproef enkele honderden mensen ondervraagd

**Figuur 2. a)** Een bovenaanzicht van een vrijgeprepareerde onbelichte opperhuid met daarin de CD1a-positieve Langerhans-cellen, en **b)** Een vergelijkbaar bovenaanzicht van de opperhuid van een gezonde vrijwilliger na een overdosis uv-straling. Bij CPLD patiënten is er nauwelijks of geen afname in Langerhans-cellen waarneembaar na zo'n overdosis (foto's met toestemming overgenomen van drs. Wendy Kölgen).



worden, heeft zo'n 10 tot 20% van de bevolking in Noord-West Europa last van huiduitslag, zoals bij CPLD, na blootstelling aan zonlicht. Het treedt meestal op na de eerste zonnige dagen in de lente of tijdens een zonvakantie. De meeste gevallen zijn mild. Uit ervaring weet men dat men wat voorzichtig moet zijn met de zon en dat het na ongeveer een week zonder littekens vanzelf overgaat. Het bijvoeglijk naamwoord 'chronisch' in CPLD lijkt daarom ook niet erg toepasselijk en zou eigenlijk weggelaten moeten worden (de benaming 'Polymorphous Light Eruption', PLE, die wordt gebruikt in de Engelstalige literatuur, is om die reden beter). Slechts een geringe minderheid heeft het in zulke ernstige mate dat men een huisarts, of zelfs een huidarts, bezoekt. CPLD komt twee- tot driemaal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen, wat aan hormonale verschillen wordt toegeschreven.<sup>8</sup>

### Diagnostiek, therapie en prognose

Bij de meest voorkomende vorm van CPLD ontstaan rode papels in zonbeschenen huid, meestal met voorafgaand wat jeuk en een vlekkerige roodkleuring van de huid. *Figuur 1*, op pagina 11, laat een grove vorm van CPLD zien, meestal zijn de papels kleiner, ongeveer 1-2 mm in doorsnede. Maar zoals het bijvoeglijk naamwoord 'polymorfe' aangeeft, kan CPLD zich uiten in andere huidlaesies, zoals plaques of een papulo-vesiculaire reactie. Ondanks de mogelijke verschillen in laesies, geldt toch over het algemeen dat een patiënt monomorf, dit wil zeggen iedere keer met dezelfde laesies reageert. Of eczematuze reacties tot CPLD gerekend mogen worden, is controversieel. Veel (foto)dermatologen zijn van mening dat dit niet het geval is. In tegenstelling tot

de meeste patiënten met CPLD, zijn de eczematuze reagerende patiënten meestal mannen ouder dan 50 jaar en vertonen zij vaak een verhoogde zonnebrandgevoeligheid. Dit wijst eigenlijk op (verwantschap aan) een ander beeld, namelijk Chronische Actinische Dermatitis. Om deze reden besloten de zes fotodermatologische groepen (waaronder die van het Leids Universitair Medisch Centrum), die deelnemen in een Europees onderzoek naar de pathogenese van CPLD, unaniem om een eczematuze reactie als exclusiecriteria te hanteren (zie [www.sunall.org](http://www.sunall.org)).

In vele gevallen kan de diagnose alleen gesteld worden aan de hand van anamnese, omdat de patiënt bij de dokter komt op een moment dat de reactie grotendeels verdwenen is (na een week). Indien nodig zou de diagnose onderbouwd kunnen worden met een kunstmatige provocatie van de CPLD reactie door herhaalde uv-blootstelling van een beperkt huidveld op de onderarm, bijvoorbeeld met behulp van een Philips CLEO-lamp, waarmee uv-straling uit zonlicht kan worden gesimuleerd. De academische centra in Utrecht en Leiden voeren zulke provocatietesten uit met verscheidene typen uva- en uvb-lampen. Na 3 tot 4 herhaalde belichtingen reageert een meerderheid (60-80%) van de CPLD patiënten. Voor een minderheid van de patiënten zijn meer belichtingen nodig, maar dat is in de praktijk niet goed haalbaar. Bij deze testen zou ook onderzocht kunnen worden of er geen sprake is van een zogeheten fotocontactallergie. Hierbij laat een foto-sensibiliserende stof, bijvoorbeeld van huidverzorgingsproducten, de huid pathologisch reageren op uv-blootstelling. In fotoplakproeven worden op kleine huidveldjes eerst de verdachte stoffen aangebracht, waarna de testveldjes aan uv-straling (meestal uva) worden blootgesteld.

In de differentiaal diagnose is het onderscheid met fotogevoelige varianten van lupus erythematoses (LE) van primair belang, vooral bij huidreacties met grote papels of plaques. Een belangrijk onderscheid is dat bij LE de laesies 2 tot 3 weken na intensieve zonblootstelling kunnen verschijnen en meerdere weken persisteren. In tegenstelling tot CPLD zijn schedelhuid en de binnenzijde van de oorschelp ook vaak aangedaan en kan er atrofie optreden. Bij immunohistochemisch onderzoek kan bij LE de karakteristieke 'band' van immunoglobulines en complementfactoren gevonden worden in het basaal-membraan van de opperhuid. Patiënten met LE vertonen antilichamen in het bloed tegen factoren uit de celkern ('anti-nuclear antibodies', ANAs, anti-SSA/Ro en anti-SSB/La). Sommige patiënten met CPLD hebben deze antilichamen echter ook. Voor milde gevallen van CPLD volstaat een goed advies over blootstelling aan zonlicht. Topicale corticosteroiden kunnen de ontstekingen verminderen en het ongemak verkorten. In het begin van de zeventiger jaren ontdekte de lichtfysicus Dr. Jan van der Leun in Utrecht bij toeval dat sommige patiënten bij herhaalde uv-bestralingen geen laesies ontwikkelden maar juist bijzonder ongevoelig werden.<sup>9</sup> Deze bevinding werd vervolgens gebruikt in de zogeheten gewenningstherapie waarin blootstellingen aan uv-straling, al dan niet in combinatie met een fototoxisch agens zoals 8-methoxypsoralen, geleidelijk worden opgevoerd zodat de patiënt 'gehard' raakt zonder allergisch te reageren. Veel patiënten met ernstige vormen van CPLD, die elk jaar weer in de problemen komen, hebben baat bij deze fotherapie. Patiënten met incidentele, sterke reacties worden behandeld met systemische glucocorticoiden of in zeer ernstige gevallen soms zelfs met immuunsuppressiva zoals azathioprine.

Naar het beloop van CPLD op de lange termijn is nog weinig onderzoek gedaan. Er is gerapporteerd dat in de meeste gevallen de aandoening jarenlang aanhoudt, maar dat de patiënt ermee leert omgaan. In een krappe meerderheid lijkt een gestage verbetering op te treden. Bij circa een kwart van de patiënten verdwijnen de symptomen uiteindelijk na tientallen jaren, en bij nog eens een kwart treedt geen verbetering of zelfs een verslechtering op.<sup>10</sup>

### Afwijkende respons op uv-straling

De vele studies naar de door uv-geïnduceerde huidlaesies hebben uiteindelijk teleurstellend weinig kennis opgeleverd over de concrete pathogene mechanismen bij CPLD. Klaarblijkelijk is het stadium

waarin de laesies zich hebben ontwikkeld te laat, en zijn de laesies niet specifiek genoeg om informatie te verschaffen over de pathogenese. De stappen die voorafgaan aan de laesies zijn meer bepalend voor de pathogenese. Vanuit de foto-immunologie dienen zich hiervoor nieuwe hypothesen aan en deze hypothesen zijn direct experimenteel te toetsen. Zoals genoemd, betreft het hier mogelijke storingen in de normaal door uv-straling geïnduceerde immuunmodulerende reacties. Deze reacties treden kort na de uv-blootstelling op, ruim voordat huidlaesies zich zouden kunnen ontwikkelen. Omdat deze reacties in alle gezonde personen optreden, zijn de juiste controle experimenten eenvoudig uit te voeren.

De door uv-straling veroorzaakte immuunsuppressie bij gezonde vrijwilligers gaat gepaard met een afname van Langerhans-cellen in de epidermis na 12 tot 24 uur en vervolgens met een influx van andere cellen, zoals neutrofielen.<sup>5,7</sup> De Langerhans-cellen zijn de antigeen presenterende cellen die in de epidermis resideren. Deze cellen spelen een belangrijke rol bij het initiëren van immuunreacties tegen agentia die via de huid binnendringen. De afname van deze cellen na uv-bestraling is voornamelijk het gevolg van migratie.<sup>11</sup> Testen werden uitgevoerd op bilhuid, die gedurende langere tijd (twee maanden of langer) niet was blootgesteld aan uv-straling. Uit deze testen bleek dat bij gezonde vrijwilligers het overgrote deel van de Langerhans-cellen verdween na een overdosis uv-straling, dit is zesmaal de drempeldosering voor een juist waarneembare zonnebrand (Figuur 2). Bij patiënten was het overgrote deel van de Langerhans-cellen echter nog aanwezig. Dit verschil met de gezonde proefpersonen was significant en overduidelijk.<sup>7</sup> Ook werd er een verschil in de influx van cellen waargenomen. In de epidermis van de patiënten werden geen neutrofielen gezien en na de uv-bestraling werden in de dermis vooral macrofagen gevonden in plaats van neutrofielen, zoals bij de gezonde vrijwilligers. Bij deze testen met eenmalige overdoseringen aan uv-straling op de bilhuid lieten de patiënten geen pathologische huidreacties zien. Hierbij dient te worden opgemerkt dat deze huidvelden niet of nauwelijks eerder waren blootgesteld aan uv-straling en in ieder geval nooit een pathologische reactie na uv- of zonblootstelling hadden doorgemaakt, in tegenstelling tot andere huidvelden zoals borst, armen of gezicht. Uit klinische ervaring is bekend dat provocatie van de huidlaesies door herhaalde blootstelling aan uv-lampen het meest succesvol is op huidvelden die aan zonlicht zijn blootgesteld en eerder de laesies hebben ontwikkeld. Dit geeft aan dat er een lokale geheugenwerking is

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- De 'zonne-allergie', CPLD, ontstaat het meest bij vrouwen tussen 20 en 35 jaar na een plotselinge toename in zonblootstelling, zoals na een winter of tijdens een zonzvakantie.
- Advies om voorzichtig om te gaan met de zon (de blootstelling geleidelijk opvoeren zodat de huid zich kan aanpassen) en, indien echt nodig, hierbij gebruik maken van goede anti-zonnebrandcrèmes (beschermend tegen uvb zowel als uva, met beschermingsfactoren van 10 of hoger).
- Voor ernstige gevallen met jaarlijks terugkerende huidrupties verdient een (preventieve) uv-gewenningskuur de voorkeur boven andere behandelingen.
- Onderscheid van foto-contactallergie kan belangrijk zijn, omdat dan het vermijden van het fotosensibiliserend agens een eenvoudige oplossing kan bieden.

betrokken bij de veronderstelde foto-allergische reactie. Hierbij kan men zich afvragen of er specifieke T-memory cellen in de huid bestaan.

Uit eerdere experimenten is gebleken dat bepaalde cytokinen belangrijk zijn voor de door uv-straling veroorzaakte migratie van de Langerhans-cel en de immuunsuppressie, met name IL-1 $\beta$  en TNF- $\alpha$ , maar ook IL-4 en IL-10. Er zijn nu aanwijzingen dat deze cytokinen inderdaad minder sterk geïnduceerd worden door uv-straling bij patiënten met CPLD (persoonlijk bericht van drs. Wendy Kölgen; artikel in voorbereiding). Het vervolgonderzoek van de afdeling Huidziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum Leiden richt zich daarom op afwijkingen in de cytokineprofielen die door uv-straling worden geïnduceerd.

### Conclusie

Kennis over de normale immuunsuppressieve respons na uv-blootstelling voerde in dit artikel naar de pathogenese van CPLD. Hierbij is een interessante parallel te onderkennen met de ontdekking van de pathogenese van een andere fotodermatose, xeroderma pigmentosum. Dr. Jim Cleaver stelde in 1968 het uiteindelijke ziektebeeld van deze dermatose vast aan de hand van een storing in een normale fysiologische respons na uv-straling, met name in het herstel van DNA-schade.<sup>12</sup>

Deze voorbeelden geven aan dat algemeen basaal onderzoek op een zeer directe en vaak onverwachte wijze de kern van een bepaalde pathogenese kan blootleggen, beter dan het onderzoek dat specifiek gericht was op het ziektebeeld. De weg van deze eerste basale kennis over de pathogenese naar een

doelgerichte, efficiënte therapie is waarschijnlijk erg lang. De pathogene mechanismen moeten eerst volledig begrepen worden, bijvoorbeeld door de cytokinen die een belangrijke rol spelen bij de pathogenese te bepalen en door het eventuele bestaan van uv-geïnduceerde neo-antigenen aan te tonen. Vervolgens moeten geschikte aangrijpingspunten voor een therapie worden gevonden, waarbij gedacht kan worden aan het bevorderen van cellulaire immuunsuppressie. Uiteindelijk moeten de daarbij behorende medicijnen, bijvoorbeeld een equivalent van TNF- $\alpha$ , worden ontwikkeld. Maar de eerste schreden op deze fascinerende weg lijken te zijn gezet.

### Dankwoord

Drs. Wendy Kölgen heeft het bovenvermelde experimentele werk gedaan in het kader van haar promotieonderzoek naar afwijkende uv-responsen in patiënten met (C)PLD. De auteur bedankt haar en drs. Soe Janssens voor het aandachtig nalezen van het manuscript.

### Referenties

1. Berg RJW, Ruven HJ, Sands AT, de Gruijl FR, Mullenders LH. Defective global genome repair in XPC mice is associated with skin cancer susceptibility but not with sensitivity to UVB induced erythema and edema. *J Invest Dermatol* 1998;110:405-9.
2. Beissert S, Schwarz T. Role of immunomodulation in diseases responsive to phototherapy. *Methods* 2002;28:138-44.
3. Kripke ML. Antigenicity of murine skin tumors induced by ultraviolet light. *J Natl Cancer Inst* 1974;53:1333-6.
4. Yoshikawa T, Rae V, Bruin-Slot W, van der Berg JW, Taylor JR, Streilein JW. Susceptibility to effects of UV-B

- radiation of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. *J Invest Dermatol* 1990;95:530-6.
5. Cooper KD, Oberhelman L, Hamilton TA, Baardgaard O, Terhune M, LeVee G, Anderson T, Koren H. UV exposure reduces immunization rates and promotes tolerance to epicutaneous antigens in humans: relationship to dose, CD1a-DR+ epidermal macrophage induction and Langerhans cell depletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:8497-501.
6. Sleijffers A, Garssen J, van Loveren H. Ultraviolette straling en het immuunsysteem. *Ned Tijdschr Allergie* 2002;5:187-96.
7. Kölgen W, van Weelden H, den Hengst S, Guikers KL, Kiekens RC, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA, van Vloten WA, de Gruijl FR. CD11b+ cells and ultraviolet-B-resistant CD1a+ cells in skin of patients with polymorphous light eruption. *J Invest Dermatol* 1999;113:4-10.
8. Stratigos AJ, Antoniou C, Katsambas AD. Polymorphous Light Eruption. *JEADV* 2002;16:193-206.
9. Van der Leun JC, Van Weelden H. Light-induced tolerance to light in photodermatoses [abstract]. *J Invest Dermatol* 1975; 64:280.
10. Hasan T, Ranki A, Jansen CT, Karvonen J. Disease associations in polymorphous light eruption. A long term follow-up study of 94 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:1081-5.
11. Kölgen W, Both H, van Weelden H, den Hengst S, Guikers KL, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, van Vloten WA, de Gruijl FR. Epidermal Langerhans cell depletion after artificial ultraviolet B irradiation of human skin in vivo: apoptosis versus migration. *J Invest Dermatol* 2002;118:812-7.
12. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature* 1968;218:652-6.

**Correspondentie-adres auteur:**

**Dr. F.R. de Gruijl, fotobioloog**

**Leids Universitair Medisch Centrum**

**Afdeling Huidziekten**

**Sylvius Laboratorium**

**kamer 3038**

**Postbus 9503**

**2300 RA Leiden**

**Tel: 071-5271902**

**E-mail: F.R.de\_Gruijl@lumc.nl**