

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

#### HOOFDREDACTIE

Dr. Janine L. Dickinson – Blok  
Meander MC  
Maatweg 3  
3813 TZ Amersfoort  
Telefoon: 06 48955595  
E-mail: j.dickinson@nvdv.nl

Het katern Vereniging staat open voor nieuws en mededelingen vanuit bestuur, domeingroepen, commissies en werkgroepen van de NVDV. Het katern valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur. Dit wil echter niet noodzakelijkerwijs zeggen dat alle meningen en standpunten de visie van het bestuur weergeven.

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

#### THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

#### REDACTIE

Dr. A.M. van Coevorden (*Domeingroep cosmetische dermatologie*)  
P.K. Dikrama (*Domeingroep haar & nagels*)  
Dr. M.B.A. van Doorn (*Domeingroep inflammatoire dermatosen*)  
Dr. S. van der Geer-Rutten (*Domeingroep dermatochirurgie & lasers*)  
Dr. A. Galimont-Collen (*Domeingroep dermatotherapie*)  
E. Huis in 't Veld (*Domeingroep oncologie*)  
C.J. de Jonge (*Domeingroep kinderdermatologie*)  
M.J. Jonker (*Domeingroep anogenitale dermatosen*)  
Prof. dr. T. Rustemeyer (*Domeingroep allergie & eczeem*)  
Dr. H.B. Thio (*Domeingroep huidinfecties en SOA*)  
Dr. S.E. Uittentuis (*Domeingroep pigmentstoornissen*)  
Dr. M.B. Visch (*Domeingroep Vaten*)

#### WERKGROEP 'IN HET KORT'

Dr. K. Bouwman  
Dr. M.A. Lamberts  
Dr. A.N. Voorberg

#### INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:  
zie [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl) > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVDV.  
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

#### UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie  
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht  
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

#### REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

#### BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

#### VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen ([www.dandez.nl](http://www.dandez.nl))

#### DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

#### COPYRIGHT

©2025 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

#### ISSN 0925-8604

#### ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.  
Studenten (NL) € 120,- per jaar.  
Buitenland € 375,- per jaar.  
Losse nummers € 32,50.  
Contactadres: redactiesecretariaat



De CO<sub>2</sub>-voetafdruk van dit  
drukwerk is berekend met  
ClimateCalc en  
gecompenseerd bij: Gold  
Standard certified climate  
projects  
[www.climatecalc.eu](http://www.climatecalc.eu)  
Cert. no. CC-000174/NL

# INHOUD

## DERMATOLOGENDAGEN

Voorzitters/gastredacteurs: drs. L. Vink, dr. M. de Graaf, drs. M.J. Koldijk, prof. dr. M.H. Vermeer, prof. dr. R. van Doorn, prof. dr. R.M. Luiten, dr. D.M.W. Balak, drs. D.P. Hack, prof. dr. K. Mosterd, drs. G.L. van Rooijen

### 3 Programma

## BLOK 1. KINDERDERMATOLOGIE.

### 4 Vaatanomalieën: classificatie, genetica en semantiek

### 7 Congenitale melanocytair naevi

### 13 Biologics en JAK-remmers voor kinderen met constitutioneel eczeem - Recente ontwikkelingen

## BLOK 2. PATHOLOGIE

### 17 Histopathologie van inflammatoire dermatosen: systematische diagnostiek

## BLOK 3. WHAT'S NEW

### 25 Vitiligo en huidkanker: auto-immuniteit als gids voor effectieve tumorimmunitet

### 28 Evaluation of CD39, CD73, and CD38 as potential biomarkers for monitoring Mogamulizumab response in Sézary Syndrome (abstract)

### 29 Regulatie van huidcellen via de aryl koolwaterstofreceptor (AHR) verloopt stapsgewijs

## BLOK 4. AUTO-INFLAMMATIE

### 31 Autoinflammatoir syndroom: het Schnitzlersyndroom

### 34 VEXAS syndroom: cutane manifestaties bij een nieuw auto-inflammatoir syndroom (samenvatting)

### 37 Huidafwijkingen bij het antisynthetase syndroom, MDA-5 dermatomyositis en Wong type dermatomyositis

## BLOK 5. SOCIAL MEDIA EN DE DERMATOLOGIE

### 43 Hoe helpen we een patiënt op weg in de jungle van social media?

## BLOK 6. ONCOLOGIE

### 46 Ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van intra-epidermale neoplasieën

### 49 Atypische melanocytair laesies

## ALGEMEEN

### 52 Opinie: De consequenties van een acrylaatallergie-praktische adviezen

## VERENIGING

### 55 In Memoriam. Prof Dr Eric Bleumink (1935 – 2025)

### 56 Bestuurscolumn: Memoires van een bestuurslid

### 59 Ilse Kroft: "Duurzaamheid is geen eindbestemming maar een continu proces"

## ILLUSTRATIE OMSLAG

© Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijnse en Jean-Marc van Tol.

## AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, 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 of producten van advertenties.

## SPECIALS

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.

## PROGRAMMA

### Donderdag 10 april

**08.45** **Ontvangst en registratie**

09.25 Welkom

**BLOK 1 KINDERDERMATOLOGIE**

09.30 - 11.00 *Voorzitters: Liselot Vink & Marlies de Graaf*

09.30 Hemangiomen en vaatmalformaties  
*Dr. C. (Carine) van der Vleuten, dermatoloog, RadboudUMC, Nijmegen*

10.00 Congenitale melanocytische naevi  
*Prof. S.G.M.A. (Suzanne) Pasmans, dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam*

10.30 Constitutioneel eczeem bij kinderen  
*Dr. M. (Marlies) de Graaf, dermatoloog, UMC Utrecht*

**11.00 Koffiepauze**

**BLOK 2 PATHOLOGIE**

11.30 - 13.00 *Voorzitters: Marjolein Koldijk & Maarten Vermeer*

Coupedoos quiz Dermato-pathologie  
*Drs. M.V. (Markus) Starink, dermatoloog, Amsterdam UMC & Prof. M.R. (Marijke) van Dijk, patholoog, UMC Utrecht*

**13.00 Lunchpauze**

**BLOK 3 WHAT'S NEW NVED**

14.00 - 15.40 *Voorzitters: Remco van Doorn & Rosalie Luiten*

14.00 Vitiligo en huidkanker: hoe autoimmunititeit een gids kan zijn voor effectieve tumorimmunititeit  
*Prof. dr. R.M. (Rosalie) Luiten, Professor of Experimental Dermatology, Amsterdam UMC*

14.30 Breaking news NVED 1: Regulatie van huidcellen via aryl koolwaterstofreceptor (AHR) verloopt stapsgewijs  
*Dr. J.P.H. (Jos) Smits, onderzoeker, RadboudUMC, Nijmegen*

14.45 Breaking news NVED 2: Evaluation of CD39, CD73, and CD38 as potential biomarkers for monitoring Mogamulizumab response in Sézary Syndrome  
*S. (Sara) Marchisio, researcher, LUMC, Leiden & University of Turin, Italy*

**15.00 Korte pauze**

15.15 **Keynote**  
Zo de ouden zongen, zo piepen de jongen  
*Em. prof. dr. P.M. (Peter) Steijlen, dermatoloog, Universiteit Maastricht*

15.55 ALV NVDV

**16.45 Borrel & speeddates of mogelijkheid voor een wandeling**

**18.00 Diner/avondprogramma**

### Vrijdag 11 april

**08.30** **Ontvangst en registratie**

**BLOK 4 AUTO-INFLAMMATIE/AUTO-IMMUNITEIT**

09.00 - 10.30 *Voorzitters: Deepak Balak & Dennis Hack*

09.00 Auto-inflammatoir syndroom: het Schnitzler syndroom  
*Dr. H.D. (Heleen) de Koning, dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam*

09.30 VEXAS syndroom  
*Dr. J.M. (Joost) Meijer, dermatoloog, UMCG, Groningen*

10.00 Dermatomyositis  
*Drs. D.P. (Dennis) Hack, dermatoloog, Amsterdam UMC*

**10.30 Koffiepauze**

**BLOK 5 SOCIAL MEDIA EN DE DERMATOLOGIE**

11.00 - 12.30 *Voorzitter: Maarten Vermeer*

11.00 Hoe helpen we een patiënt op weg in de jungle van social media  
*Dr. A.F.S. (Annemie) Galimont-Collen, dermatoloog, DermaTeam, Middelburg & Bravis Ziekenhuis, Roosendaal*

11.20 Hoe werk je met alle social media  
*Dr. A.F.S. (Annemie) Galimont-Collen, dermatoloog, DermaTeam, Middelburg & Bravis Ziekenhuis, Roosendaal*

11.50 De psychologie achter misinformatie – oorzaken en oplossingen  
*Dhr. T. (Tom) van Bommel, Unravel behavior*

**12.30 Lunchpauze**

**BLOK 6 ONCOLOGIE**

13.30 - 15.10 *Voorzitters: Klara Mosterd & Göran van Rooijen*

13.30 AK/Bowen: Nieuwe therapieën/inzichten  
*Prof. dr. K. (Klara) Mosterd, dermatoloog, MUMC+, Maastricht*

14.00 Atypische melanocytische laesies  
*Dr. W.A.M. (Willeke) Blokx, patholoog, UMC Utrecht*

14.30 **Keynote**  
Intralesional treatment options for cutaneous BCC and SCC – where are we?  
*Prof. dr. A. (Antonio) Cozzio, dermatologist, Kantonsspital St. Gallen, Switzerland*

**15.10 Afsluiting**



# Vaatanomalieën: classificatie, genetica en semantiek

C.J.M. van der Vleuten

---

**Aangeboren vaatafwijkingen zijn in de neonatale fase, maar soms ook later, soms lastig te duiden, terwijl de juiste diagnose essentieel is voor verder beleid. Wereldwijd wordt er gewerkt aan adequate classificatie met nieuwe kennis over genetica, die enerzijds helderheid schept, maar anderzijds nieuwe vragen (en uitdagingen) oproept.**

Congenitale vaatanomalieën kunnen zich op vele manieren presenteren: rood- of blauw-verkleuringen, al dan niet met zwellingen; progressief, regressief of juist stabiel. In het begin kan het onderscheid tussen vaattumoren (waaronder infantiele hemangiomen) en vaatmalformaties en het stellen van de juiste diagnose lastig zijn.

Vroeger... werden veel vaatanomalieën 'hemangioom' genoemd; dat gaf onjuiste informatie over beloop en prognose en maakt ook dat oude literatuur lastig te interpreteren is. Zelfs in de huidige tijd leidt het onjuist benoemen van vaatanomalieën tot bijzondere misverstanden. Een voorbeeld hiervan is het geven van orale bètablokkers bij volwassenen met een lever-hemangioom (vaak een veneuze vaatmalformatie). Classificatie is daarom essentieel. Pas bij een juiste diagnose is er zicht op prognose en kan een juiste aanpak worden gekozen.

In 1982 is door Mulliken en Glowacki een start gemaakt met classificatie van vaatanomalieën gebaseerd op endotheliale karakteristieken. [1] Later is deze classificatie verder ontwikkeld door de wereldwijde organisatie voor congenitale vaatanomalieën (ISSVA) die deze blijft ontwikkelen op basis van voortschrijdende kennis over klinische, biologische en genetische eigenschappen van vaatanomalieën. [2]

Het bleek dat vaattumoren, zoals de veel voorkomende infantiele hemangiomen, andere klinische en histologische karakteristieken (proliferatief endotheel) hebben dan vaatmalformaties (inactief endotheel). Naast infantiele hemangiomen worden ook andere benigne en maligne vaattumoren onderscheiden; aangezien de ISSVA-classificatie met name door pathologen is vormgegeven is het onderscheid in de verschillende (zeldzame) vasculaire tumoren zeer gedetailleerd. Verder omvat de ISSVA-classificatie vaatmalformaties. Over het algemeen wordt de diagnose vaatmalformatie gesteld op basis van kliniek en beeldvorming; niet zozeer op basis van het histopathologisch beeld. Het onderzoek op weefsel sluit zo nodig wel maligniteiten uit en kan met behulp van celtype en immuunhistochemie info geven over de origine van de vaatmalformatie. [2-4]

Sinds 1982 is kennis over de klinische en moleculaire pathogenese gegroeid en is het duidelijk geworden dat vaattumoren en -malformaties significante elementen in hun pathogenese delen. In de in 2025 herziene ISSVA-classificatie bleek het echter (nog steeds) niet mogelijk een adequate definitie van vaattumor te genereren die vaatmalformatie volledig uitsluit (en vice versa).

Anderzijds: het onderscheid tussen tumor en malformatie is cruciaal geweest voor het groeiend begrip van vaatanomalieën en blijft een nuttig klinisch onderscheid, ook in de recent vernieuwde ISSVA-classificatie.

Het is overigens nu algemeen erkend dat veel vaatmalformaties een proliferatief potentieel hebben/ behouden; toename in grootte van vaatmalformaties met progressie van klachten in de loop van het leven is bekend en beschreven. [5]

De ISSVA-classificatie blijft ook in een herziene vorm een levend document dat updates en revisies nodig zal blijven hebben. Het doel is niet om nú de classificatie 'perfect' te maken, maar om deze continu te verbeteren, op basis van de huidige kennis.

Belangrijk is méér aandacht voor genetische oorzaken van vaatanomalieën. Veelal betreft de origine een pathogene somatische mozaïekmutatie, maar er zijn ook kiembaanmutaties beschreven bij vaatanomalieën. [6,7] Ondanks deze nieuwe inzichten wordt een puur genetische classificatie niet ideaal gevonden, aangezien er steeds meer bewijs is dat uiteenlopende fenotypes moleculaire en cellulaire pathways delen en vice versa.

Met nieuwe inzichten in pathogenese van congenitale vaatanomalieën zou ook een nieuwe nomenclatuur kunnen worden voorgesteld. Door toenemende genetische kennis kan eenvoudiger een juiste diagnose worden gesteld waarbij het gebruik van eponiemen (zoals het eponiem Klippel-Trenaunay syndroom) steeds minder waarde krijgt. [8,9] Echter, het veranderen van de naam van een aandoening zou over het

---

Dermatoloog, Radboudumc, Nijmegen en voorzitter Radboudumc Expertisecentrum Hecovan



Figuur 1. Casus 1: Jongen van 5 jaar oud met ter hoogte van de linker oksel: een handpalm-groot gebied met livide-erythemateuze teleangiëctasieën met pijnklachten ter hoogte van de oksel, zich uitbreidend naar de elleboog. Opvallend: grote schedelomtrek (macrocefalie) van 55,7cm (+2.3SD).

ECHO: ter hoogte van de oksel en in mindere mate de elleboog: licht verdikt en echorijk aspect van de subcutis, asymmetrisch t.o.v. rechts. Hierin geen aantoonbare verhoogde flow. Mogelijk signaal van een onderliggende veneuze malformatie. Advies MRI.

MRI: geen aanwijzingen voor een onderliggende vaatmalformatie.

De combinatie van macrocefalie en vaatmalformatie was reden voor consult klinisch geneticus. Bij bloedonderzoek werd een kiembaanmutatie in het PTEN-gen gevonden (c.1003C>T p.(Arg335\*). Dit past bij de diagnose PTEN Hamartoma Tumor Syndroom (PHTS).

algemeen vermeden moeten worden omdat het mogelijk verwarring geeft en discontinuïteit in de literatuur creëert. Om deze reden worden sommige namen van aandoeningen (en eponiemen) die niet langer nauwkeurig de huidige kennis weerspiegelen, tóch behouden.

In de toekomst kunnen namen van specifieke genen worden gebruikt als aanpassing of toevoeging van conditienamen om hun aard nauwkeuriger te definiëren, maar tot nu toe lijkt het begrip nog niet voldoende om hiertoe helemaal over te gaan.

Enkele voorbeelden om bovenstaande te illustreren:

#### **Nieuwe inzichten in vaatmalformaties door genetica: PTEN Hamartoma Tumor Syndroom (PHTS)**

Met de definitie van hamartoom: 'goedaardige mengtumor, afkomstig van mesenchymaal weefsel, bestaande uit normale orgaanbestanddelen; één element overheerst hierbij veelal; stopt vaak met groeien wanneer het lichaam volgroeid is' [10] in gedachte zouden vaatmalformaties als hamartoom kunnen worden gezien. Dit lijkt een semantische kwestie, echter met de toenemende kennis over genetica bij vaatmalformaties blijkt dat een deel van de vaatmalformaties veroorzaakt wordt door een PTEN-mutatie en de vaatmalformatie een vroege of eerste uiting kan zijn van het PTEN Hamartoma Tumor Syndroom (PHTS), ofwel Cowden syndroom, een aandoening met verhoogde kans op maligniteiten op latere leeftijd. Vanuit het perspectief van vaatmalformaties: deze PTEN-gerelateerde vaatmalformaties hebben een atypisch en therapieresistent karakter. De combinatie van een (atypische) vaatmalformatie met macrocefalie zou hiervoor een aanwijzing kunnen zijn. (casus 1; figuur 1)

#### **Onderscheid tumor versus malformatie**

Infantiele hemangiomen komen veel voor en zijn bij de geboorte nog niet of nauwelijks aanwezig. Dit in tegenstelling tot congenitale hemangiomen, onmiskenbaar tumoren, die op het moment van de geboorte al volgroeid zijn. [11] Van de congenitale hemangiomen kan het klinische traject variëren van zwellingen die spontaan en vlot involueren (snel ('Rapidly') Involuerend Congenitaal Hemangioom; 'RICH') (casus 2; figuur 2), niet involueren (Niet Involuerend Congenitaal Hemangioom; 'NICH') of gedeeltelijke involutie vertonen (gedeeltelijk ('Partially') Involuerend Congenitaal Hemangioom; 'PICH'). RICH, NICH en PICH worden gezien als spectrum.

Congenitale hemangiomen hebben zeker aspecten van 'hemangiomen' vanwege het circumscripte karakter en high flow bij ECHO. Echter de immuunhistochemie is anders dan bij infantiele hemangiomen (GLUT-1-negatief). [4] En de component van grote vaten (slagaders en aders) en lymfevaten lijkt meer op een vaatmalformatie en minder op een tumor. Verder worden de meeste laesies veroorzaakt door somatische mutaties in GNAQ of GNA11 [12]; ook dit is in analogie aan (capillaire) vaatmalformaties waarbij een vergelijkbare somatische mutatie wordt gezien. Vanaf de eerste beschrijving van congenitale hemangiomen werden deze als de 'missing link' tussen vaat tumoren en vaatmalformaties benoemd. [13]

Voor nu lijkt het er op dat classificatie van vaatmalformaties op basis van combinatie van klinische, radiologische, histopathologische en genetische informatie steeds beter inzicht geeft op wat er aan de hand is. Dit schept orde in een grote en diverse



Figuur 2. Casus 2: Typisch beloop van RICH met op dag 1 een handpalm-grote, livide, vasculaire tumor met snelle regressie tot een livide macula op de leeftijd van respectievelijk 8 dagen, 4,5 maanden en 21 maanden.

groep aandoeningen, maar wel met als perspectief dat de genetische duiding veel extra helderheid geeft én uiteindelijk een rationeel target voor therapie biedt. [6]

### LEERPUNTEN

- Vaatanomalieën worden onderscheiden in vaattumoren en vaatmalformaties.
- Het stellen van de juiste diagnose is soms lastig, maar essentieel.
- Nieuwe genetische kennis geeft inzicht in de juiste diagnose en classificatie.
- Veel vaatanomalieën zijn een gevolg van somatisch mozaïcisme, maar er zijn ook vaatanomalieën op basis van kiembaanmutaties.
- Het onderscheid tussen vaattumoren en -malformaties is met de nieuwe (genetische) inzichten minder dichotoom dan tot nu toe gemeend

### TREFWOORDEN

Vaatanomalieën – classificatie - somatisch mozaïcisme - PTEN Hamartoma Tumor Syndroom - Rapidly Involuting Congenitaal Hemangioom

### GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

### LITERATUUR

1. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69(3):412-22.
2. ISSVA Classification; <https://www.issva.org/classification>.
3. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations from

the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203-14.

4. van Vugt LJ, van der Vleuten CJM, Flucke U, Blokk WAM. The utility of GLUT1 as a diagnostic marker in cutaneous vascular anomalies: A review of literature and recommendations for daily practice. *Pathol Res Pract*. 2017;213(6):591-7.
5. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Alomari AI, Zurakowski D, Greene AK. Venous malformation: risk of progression during childhood and adolescence. *Ann Plast Surg*. 2012;68(2):198-201.
6. Coulie J, Boon L, Vikkula M. Molecular pathways and possible therapies for head and neck vascular anomalies. *J Oral Pathol Med*. 2022.
7. Soblet J, Kangas J, Natynki M, Mendola A, Helaers R, Uebelhoer M, et al. Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome is caused by somatic TEK (TIE2) mutations. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):207-16.
8. Dompmartin A, van der Vleuten CJM, Dekeuleeneer V, Duprez T, Revencu N, Desir J, et al. GNAI1-mutated Sturge-Weber syndrome has distinct neurological and dermatological features. *Eur J Neurol*. 2022;29(10):3061-70.
9. van der Vleuten CJM. Genetic understanding of vascular anomalies: better classification and risk-stratification with targeted therapeutic options - a new horizon for vascular anomaly patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(6):765-6.
10. [https://pinkhof.ivdnt.org/docs/hamartoom/\\_6078acd9d5y.NL01](https://pinkhof.ivdnt.org/docs/hamartoom/_6078acd9d5y.NL01).
11. Leaute-Labreze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet*. 2017;390(10089):85-94.
12. Ayturk UM, Couto JA, Hann S, Mulliken JB, Williams KL, Huang AY, et al. Somatic activating mutations in GNAQ and GNAI1 are associated with congenital hemangioma. *Am J Hum Genet*. 2016;98(6):1271.
13. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: Missing links. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(6):875-82.

### CORRESPONDENTIEADRES

Carine van der Vleuten

E-mail: [carine.vandervleuten@radboudumc.nl](mailto:carine.vandervleuten@radboudumc.nl)



# Congenitale melanocyttaire naevi

A.C. Fledderus<sup>1</sup>, C.J.A. van Eijsden<sup>1</sup>, N. den Hertog<sup>2,3</sup>, M.S. van Kessel<sup>4</sup>, A. Wolkerstorfer<sup>2</sup>, M.M. Pleumeekers<sup>3</sup>, S.G.M.A. Pasmans<sup>1</sup>

Congenitale melanocyttaire naevi (CMN) zijn aangeboren moedervlekken die grote delen van het lichaam kunnen bedekken. CMN kunnen een aanzienlijke impact hebben op het leven van individuen door het ervaren stigma, het risico op melanoomontwikkeling en neurologische complicaties. Om deze complicaties te behandelen en te voorkomen, is adequaat onderzoek en richtlijnontwikkeling noodzakelijk.

In deze review presenteren we een samenvatting van de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn, de lessen die zijn geleerd tijdens de implementatie, en de aanvullende informatie die in samenwerking met de patiëntenvereniging is ontwikkeld. We introduceren ook de kernresultaten van het OCOMEN-project, dat gericht is op het standaardiseren van uitkomsten voor zowel onderzoek als zorg bij CMN. De volgende stap is de ontwikkeling van bijbehorende instrumenten op internationaal niveau.

## INLEIDING

Congenitale melanocyttaire naevi (CMN) zijn geboortevlekken die aanwezig zijn bij de geboorte of ontstaan binnen het eerste levensjaar. Ze kunnen solitair of multipel voorkomen, of als een grote CMN met kleinere 'satellietnaevi'. CMN zijn doorgaans groter dan verworven melanocyttaire naevi en hebben andere morfologische kenmerken. De grootte van CMN wordt geclassificeerd op basis van de verwachte grootte op volwassen leeftijd: de voorspelde volwassen grootte, de Projected Adult Seize (PAS). Grootte, aantal en morfologie kunnen worden ingedeeld volgens de Krengel-classificatie (tabel 1). CMN komen relatief vaak voor, met een incidentie van 1:100 bij pasgeborenen. Grote (>20 cm PAS) of gigantische (>40 cm PAS) CMN zijn echter zeldzaam, met een geschatte prevalentie van respectievelijk 1:20.000 en 1:500.000 bij pasgeborenen. Een enkele postzygotische somatische mozaïekmutatie kan CMN veroorzaken. Hoe eerder de mutatie tijdens de embryogenese optreedt, hoe uitgebreider de klinische presentatie, inclusief grotere huidgebieden en neurologische betrokkenheid.

## MEDISCHE COMPLICATIES EN BEHANDELING

De grootste zorg bij CMN is het risico op neurologische complicaties en/of maligniteiten, voornamelijk melanoom. Naast deze medische complicaties kan de aanwezigheid van CMN ook psychosociale uitdagingen met zich meebrengen, zoals zorgen over het uiterlijk, toekomstige complicaties en de mogelijke behoefte aan extra zorg.



Het risico op maligniteiten en neurologische complicaties neemt toe met de grootte en het aantal (satelliet)naevi. Andere complicaties die kunnen voorkomen bij (grotere) CMN zijn de ontwikkeling van proliferatieve noduli, folliculitis/hidradenitis-achtige laesies en jeuk. Proliferatieve noduli ontwikkelen zich vaak in de kindertijd en groeien snel, wat de differentiatie van melanoom bemoeilijkt, zowel klinisch als histopathologisch. Een ander probleem bij patiënten met grotere CMN is hyperthermie bij hoge temperaturen of tijdens sporten, vanwege het gebrek aan zweetklieren in het CMN-gebied. Adequate richtlijnen zijn nodig om bovengenoemde complicaties te

<sup>1</sup> Afdeling Dermatologie, Centrum voor Kinderdermatologie, Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus MC Expertisecentrum Zeldzame Huidaandoeningen, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam. Nederlands Multidisciplinair Congenitale Nevus Network. ERN-SKIN-Subthematische groep Mozaïcisme.

<sup>2</sup> Afdeling Dermatologie, Amsterdam Universitair Medisch Centrum Amsterdam. Nederlands Multidisciplinair Congenitaal Nevus Network.

<sup>3</sup> Afdeling Plastische Chirurgie, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam. Nederlands Multidisciplinair Congenitaal Nevus Network. ERN-SKIN-Subthematische groep Mozaïcisme.

<sup>4</sup> Patiëntenvereniging Congenitale Melanocyttaire Nevi: Nevus Network Nederland, Naevus Global. Nederlands Multidisciplinair Congenitaal Nevus Network.

Tabel 1. Kregel-classificatie <sup>2</sup>

| CMN parameters                             | Terminologie                                                                                                     | Definitie                                                |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| CMN projected adult size (P.A.S.)          | Kleine CMN                                                                                                       | <1,5 cm                                                  |
|                                            | Medium CMN                                                                                                       |                                                          |
|                                            | M1                                                                                                               | 1.5-10 cm                                                |
|                                            | M2                                                                                                               | >10-20 cm                                                |
| Grote CMN                                  |                                                                                                                  |                                                          |
|                                            | L1                                                                                                               | >20-30 cm                                                |
|                                            | L2                                                                                                               | > 30-40 cm                                               |
|                                            | Zeer groot CMN                                                                                                   |                                                          |
|                                            | G1                                                                                                               | >40-60 cm                                                |
|                                            | G2                                                                                                               | > 60 cm                                                  |
|                                            | Meerdere middelgrote CMN                                                                                         | > 2 middelgroot CMN, zonder een dominante CMN            |
| CMN localization*                          |                                                                                                                  |                                                          |
| CMN of head                                | Gelaat, schedel                                                                                                  |                                                          |
| CMN of trunk                               | Nek, schouders, bovenrug, middelste deel rug, lagere deel van de rug, mammae borstkast, buik, flank, anogenitaal |                                                          |
| CMN op extremiteiten                       | boven arm, hand, dij, onderbeen, voet                                                                            |                                                          |
| Aantal satelliet-moedervlekken             | S0                                                                                                               | geen satellieten                                         |
|                                            | S1                                                                                                               | < 20 satellieten                                         |
|                                            | S2                                                                                                               | 20-50 satellieten                                        |
|                                            | S3                                                                                                               | > 50 satellieten                                         |
| Additionele morfologische karakteristieken | C0, C1, C2                                                                                                       | geen, matig, uitgebreide kleur heterogeniteit            |
|                                            | R0, R1, R2                                                                                                       | geen, matig, uitgebreide ruwheid van het oppervlak       |
|                                            | N0, N1, N2                                                                                                       | geen, verspreid, uitgebreide dermale of subcutane noduli |
|                                            | H0, H1, H2,                                                                                                      | geen, matig, uitgebreid hypertrichosis                   |

CMN: congenitale melanocytair naevus, M: medium, L: large, G: giant, S: satelliet naevi, C: kleur heterogeniteit, R: onregelmatigheid oppervlak, N: noduli, H: hypertrichosisme.

voorkomen en te behandelen. In 2017 is de Nederlandse CMN-richtlijn ontwikkeld door een multidisciplinaire werkgroep van specialisten samen met de patiëntenvereniging. Deze richtlijn is opgesteld door bestaande literatuur kritisch te beoordelen in combinatie met inzichten en ervaringen van de werkgroep.

De Nederlandse richtlijn ontwikkelde een risicoclassificatie (I-V) op basis van het risico op maligniteiten en neurologische complicaties bij CMN-patiënten, wat leidde tot verschillende zorgstandaarden (tabel 2). De zorg en het follow-up-schema zijn gebaseerd op het risiconiveau en de chirurgische complexiteit (tabel 3).

Behandeling van CMN met een hogere risicoclassificatie (klasse III, IV en V) vereist een multidisciplinaire aanpak. Het is belangrijk om een gespecialiseerd team van deskundigen te betrekken, waaronder dermatologen, plastisch of kinderchirurgen, pathologen, kinderartsen gespecialiseerd in zeldzame aandoeningen, neurologen en psychologen, en indien nodig (kinder)oncologen.

## PATIËNTONDERSTEUNING

Naast medische zorg zijn psychosociale ondersteuning en educatie van de patiënt, zorgverleners en families essentieel,

zowel op korte als lange termijn. De betrokkenheid van de patiëntenvereniging is hierbij cruciaal, evenals die van een maatschappelijk werker of (kinder)psycholoog in het multidisciplinaire team.

Voor ondersteuning en educatie zijn in samenwerking met patiënten, ouders, patiëntenverenigingen en professionals diverse hulpmiddelen ontwikkeld. Relevante informatie is opgesteld langs de CMN-patiëntreis. Wanneer een kind wordt geboren met CMN, zijn zowel ouders als betrokken professionals vaak niet op de hoogte van de aandoening. Op internet kunnen zij informatie vinden op Huidhuis.nl (<https://huidhuis.nl/aandoeningen/moedervlek-aangeboren/>) met actuele informatie en hulpmiddelen voor zowel kinderen als ouders als professionals.

## TOEKOMSTIGE RICHTINGEN

Tijdens de ontwikkeling van de Nederlandse richtlijn ontdekten we dat de kwaliteit van onderzoek naar CMN over het algemeen laag is. Grote CMN (>20 cm) zijn zeldzaam, wat het lastig maakt om voldoende deelnemers te includeren in klinische studies. Een andere uitdaging is dat studies uit verschillende internationale onderzoekscentra uiteenlopende uitkomsten meten met verschillende meetinstrumenten, wat

Tabel 2. Risicoclassificatie<sup>1</sup>

|                                                      | Een CMN        |                  |                         | Multipele CMN                   |                      |
|------------------------------------------------------|----------------|------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------------|
|                                                      | I              | II               | III                     | IV                              | V                    |
|                                                      | CMN <10 cm PAS | CMN 10-20 cm PAS | CMN >20 cm PAS          | CMN >20 cm PAS + satellieten    | ≥3 CMN 1.5-20 cm PAS |
| Risico op cutaan melanoom                            | laag (<1%)     | laag (<1%)       | mogelijk licht verhoogd | verhoogd (2-3%, >60cm PAS ± 9%) | onbekend             |
| Risico op neurologische complicaties (NCM, melanoom) | laag           | laag             | laag                    | verhoogd*                       | verhoogd*            |
| Chirurgische complexiteit                            | laag           | complex          | erg complex             | erg complex                     | mogelijk complex     |

\* Het risico op NCM is moeilijk in te schatten door de verschillend gehanteerde definities en NCM classificaties in de literatuur.

cm: centimeters; NCM: Neurocutane Melanocytose; PAS: Projected Adult Size

Tabel 3. Follow-up aanbevelingen gebaseerd op de risicoclassificatie<sup>1</sup>

|                                                        | Een CMN                                                                                           |                                            |                                          | Multipele CMN                                    |                                           |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                        | I                                                                                                 | II                                         | III                                      | IV                                               | V                                         |
|                                                        | CMN <10 cm PAS                                                                                    | CMN 10-20 cm PAS                           | CMN >20 cm PAS                           | CMN >20 cm PAS + satellieten                     | ≥3 CMN 1.5-20 cm PAS*                     |
| Dermatoloog                                            |                                                                                                   |                                            |                                          |                                                  |                                           |
|                                                        | niet standard, wel bij verandering of zorgen door de patiënt                                      | periodieke evaluatie                       | periodieke evaluatie                     | periodieke evaluatie                             | periodieke evaluatie                      |
| Moet gezien worden in een expertisecentrum             | neen                                                                                              | alleen de eerste keer*                     | alleen de eerste keer *                  | ja                                               | ja                                        |
| Frequentie                                             | Indien nodig                                                                                      | 0-1 j: 2x/j<br>>1 j: elke 2 jaren of 1/j** | 0-1 j: 2x/j<br>>1j: Elke 2 jaar of 1/j** | 0-1 j: 3,6,12 maanden<br>>1 j: levenslang 1-2x/j | 0-1 j: 3,6,12 m<br>>1j: levenslang 1-2x/j |
| Plastisch chirurg***                                   |                                                                                                   |                                            |                                          |                                                  |                                           |
|                                                        | als er vragen zijn over chirurgie                                                                 | Informatie over behandeling                | Informatie over behandeling              | Informatie over behandeling                      | Informatie over behandeling               |
| Moet gezien worden in een expertisecentrum             | neen                                                                                              | expert centrum wordt geadviseerd           | ja                                       | ja                                               | expertisecentrum wordt geadviseerd        |
| Frequentie                                             | indien nodig                                                                                      | minstens eenmalig                          | minstens eenmalig                        | Jaarlijkse evaluatie                             | minstens eenmalig                         |
| Kinderarts gespecialiseerd                             |                                                                                                   |                                            |                                          |                                                  |                                           |
|                                                        | Niet nodig, als de ontwikkeling geregeld wordt gecontroleerd door de jeugdgezondheidsarts<br>**** |                                            |                                          | Periodieke evaluatie tot de leeftijd van 5 jaar  |                                           |
| Moet gezien worden in een expertisecentrum             | niet van toepassing                                                                               |                                            |                                          | neen                                             |                                           |
| Frequentie                                             | niet van toepassing                                                                               |                                            |                                          | eenmaal per jaar                                 |                                           |
| Psycholoog                                             |                                                                                                   |                                            |                                          |                                                  |                                           |
| Op indicatie;<br>Kan soms in de regio plaatsvinden     |                                                                                                   |                                            |                                          |                                                  |                                           |
| Huidtherapeut                                          |                                                                                                   |                                            |                                          |                                                  |                                           |
| Indien nodig                                           |                                                                                                   |                                            |                                          |                                                  |                                           |
| Neuroloog, patholoog, radioloog, oncoloog              |                                                                                                   |                                            |                                          |                                                  |                                           |
| als er complicaties optreden naar het expertisecentrum |                                                                                                   |                                            |                                          |                                                  |                                           |

\* Evaluatie in een expertisecentrum is geïndiceerd wanneer het aspect van het oppervlak of de locatie het goed opvolgen van de CMN bemoeilijkt. \*\* Afhankelijk van de klinische manifestaties, moet de dermatoloog beslissen of levenslange follow-up nodig is.

\*\*\* Als de CMN moeilijk te excideren is door de lokatie, dan schuift de classificatie voor chirurgische complexiteit naar een hogere categorie in het classificatieschema. \*\*\*\* in Nederland worden kinderen gemonitord door de jeugdgezondheidszorg.

cm: centimeters; NCM: Neurocutaneous Melanocytosis; PAS: Projected Adult Size.

vergelijking en bundeling van gegevens bemoeilijkt. In 2019 is het Outcomes for Congenital Melanocytic Nevi (OCOMEN; (OCOMEN; <https://www.c3outcomes.org/ocomen>)) project gestart binnen het Nederlandse CMN-netwerk, in samenwerking met Marseille Medical Genetics en de internationale patiëntenvereniging Naevus Global. Het doel van dit project is het ontwikkelen van uitkomstmaten (COS) voor CMN samen met internationale patiënten, ouders en specialisten. Inmiddels zijn door deze personen de uitkomstmaten vastgesteld voor zorg en onderzoek. De volgende stap is het selecteren van instrumenten bij deze uitkomstmaten. Toekomstige richtlijnen (inclusief de modulaire herziening van de Nederlandse richtlijn) zouden de volgende vragen, die samen met de ERN-SKIN-Mosaic groep zijn vastgesteld, moeten beantwoorden:

- Is een uitgangs MRI van het centrale zenuwstelsel geïndiceerd bij risicoklasse IV en V CMN?
- Hoe kan de voorlichting aan ouders bij hoog risico symptomen worden verbeterd zodat zij weten wanneer zij contact met het expertisecentrum moeten opnemen?
- Welke diagnostische methoden zijn geschikt voor histopathologie/moleculaire diagnostiek? En wanneer moeten we deze gebruiken?

- Hoe kunnen proliferatieve noduli, melanoom en metastasen worden onderscheiden met klinisch/histopathologisch/ moleculair en radiologisch onderzoek
- Wat is de beste behandeling van folliculitis/HS-like laesies?
- Welke psychologische begeleiding is wenselijk voor wie?
- Wat is de oorzaak van de jeuk en hoe te behandelen?
- Nieuwe behandelinzichten (chirurgie/laser)?
- Wat is de beste behandeling voor een melanoom in een CMN?

De multidisciplinaire richtlijnengroep zal deze vragen modulaair aanpakken. De conclusies zullen worden bediscussieerd met de leden van de ERN-SKIN-Mosaic groep. We danken de OCOMEN projectgroep (<https://www.c3outcomes.org/ocomen>) voor hun enthousiasme binnen de samenwerking. We danken prof. dr. Jan Kottner voor zijn waardevolle adviezen en voor zijn betrokkenheid evenals de leden van het European Reference Network-SKIN-Mosaic-groep (<https://ern-skin.eu/thematic-groups/>).

*Dit artikel is eerder gepubliceerd in het tijdschrift: JEADV Clinical Practice in 2025*

## FINANCIERINGSBRONNEN

We danken zowel de patiënten met CMN, de ouders en hun families en de betrokken patiëntenverenigingen Nevus Netwerk Nederland, and Naevus Global.

SP ontving een beurs van de European Academy Dermatology Venereology om de COS voor CMN te ontwikkelen. Voor het ontwikkelen van de instrumenten voor CMN binnen het OCOMEN-project samen met de ERN-SKIN-Mosaic Group ontvingen AF, SP, CE en MP in 2024 een subsidie van de Sophia Stichting van Erasmus MC. De modulaire herziening van de CMN richtlijn wordt gefinancierd vanuit de FMS.

## ETHISCHE GOEDKEURING

Niet van toepassing

## VERKLARING OVER GEGEVENSBSCHIKBAARHEID

Niet van toepassing

De richtlijn inclusief de literatuur is beschikbaar op: <https://nvdv.nl/professionals/richtlijnen-en-onderzoek/richtlijnen/richtlijn-cmn>.

Het OCOMEN-project is beschikbaar op: <https://www.c3outcomes.org/ocomen>

## TREFWOORDEN

Congenitale naevi – melanoom - neurocutane melanosis – richtlijn – kernuitkomstenset - patiënteninformatie

## GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

- A.C. Fledderus: ontving een onvoorwaardelijke subsidie van de Sophia Stichting van het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis
- C.J.A. van Eijssen: ontving een onvoorwaardelijke subsidie van de Sophia Stichting van het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis
- N. den Hertog: geen
- M.S. van Kessel: geen
- A. Wolkerstorfer: geen
- M.M. Pleumeekers: ontving een onvoorwaardelijke subsidie van de Sophia Stichting van het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis
- S.G.M.A. Pasmans: ontving onvoorwaardelijke subsidies van de European Academy Dermatology Venereology en van de Sophia Stichting van het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis

## LITERATUUR

1. Pasmans S, Eggen C, Bergman W, Kukutsch N, et al. Multidisciplinaire Richtlijn Congenitale Melanocytair Naevi 2017 ([https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/congenitale\\_melanocytair\\_naevi\\_cmn/achtergrond\\_cmn.html](https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/congenitale_melanocytair_naevi_cmn/achtergrond_cmn.html)).
2. Kregel S, Scope A, Duszka SW, et al. New recommendations for the

categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68: 441-51.

3. Hamm H, Hoger PH. Skin tumors in childhood. *Dtsch Arztebl int.* 2011;108:347-53.
4. Kinsler VA, Thomas AC, Ishida M, et al. Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by

- postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133:2229-36.
5. da Silva VM, Martinez-Barrios E, Tell-Martí G, et al. Genetic abnormalities in large to giant congenital nevi: beyond NRAS mutations. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019;139:900-8.
  6. Krengel S, Hauschild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2006;155:1-8.
  7. Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:747-55.
  8. Koot HM, de Waard-van der Spek F, Peer CD, et al. Psychosocial sequelae in 29 children with giant congenital melanocytic naevi. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:589-93.
  9. Phadke PA, Rakheja D, Le LP, et al. Proliferative nodules arising within congenital melanocytic nevi: a histologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 43 cases. *American Journal of Surgical Pathology*. 2011;35:656-69.
  10. Dhami RK, Isaq NA, Tollefson MM. Medium-sized congenital melanocytic nevus spontaneously lightening in a pediatric patient and management. *JAAD Case Rep*. 2023;34:74-6.
  11. Yu Q, Wu M, Sheng L, et al. Therapeutic effects of targeting RAS-ERK signaling in giant congenital melanocytic nevi. *American Journal of Translational Research*. 2018;10:1184.
  12. Rouillé T, Aractingi S, Kadlub N, et al. Local inhibition of MEK/Akt prevents cellular growth in human congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol*. 2019;139:2004-15.e13.
  13. Chitsazan A, Ferguson B, Villani R, et al. Keratinocyte sonic hedgehog upregulation drives the development of giant congenital nevi via paracrine endothelin-1 secretion. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138:893-902.
  14. Fledderus A, Franke C, Eggen C, et al. Outcomes and measurement instruments used in congenital melanocytic naevi research: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020;73:703-715.
  15. Oei W, Spuls PI, Fledderus AC, et al. Development of an international core outcome set for medium, large and giant congenital melanocytic nevi. *Br J Dermatol*. 2021;185:371-379.
  16. Fledderus AC, Pasmans S, Wolkerstorfer A, et al. Domains and outcomes of the core outcome set of congenital melanocytic naevi for clinical practice and research, part 2 (the OCOMEN project). *Br J Dermatol*. 2021;185:970-977.
  17. Oei W, Fledderus AC, Korfage I, et al. Protocol for the development of core set of domains of the core outcome set for patients with congenital melanocytic naevi (OCOMEN project). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:267-273.
  18. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials*. 2012;13:132.
  19. Kottner J, Schmitt J. Core outcome set in dermatology: next steps. *Br J Dermatol*. 2018;179:549-50.
  20. Fledderus A, Boom T, Legemate C, et al. Measurement instruments for the core outcome set of congenital melanocytic naevi and an assessment of the measurement properties according to COSMIN: a systematic review. *JPRAS open*. 2022; 23:35:58-75.

---

#### CORRESPONDENTIEADRES

Suzanne Pasmans

E-mail: s.pasmans@erasmusmc.nl



# Biologics en JAK-remmers voor kinderen met constitutioneel eczeem – Recente ontwikkelingen

L.P. van der Rijst<sup>1</sup>, M. de Graaf<sup>2</sup>.

Recent is het behandelarsenaal voor matig-tot-ernstig constitutioneel eczeem (CE) bij kinderen met de introductie van de JAK-remmers abrocitinib en baricitinib en de biologic lebrikizumab aanzienlijk uitgebreid. Bovendien is aangetoond dat dupilumab niet alleen effectief is bij de behandeling van CE, maar ook gunstige effecten heeft op atopische comorbiditeiten. Dit alles biedt nieuwe mogelijkheden voor het bereiken van ziektecontrole bij een grotere groep kinderen, met een potentieel grote impact op verbetering van hun kwaliteit van leven op meerdere vlakken. Ook stelt dit de behandelaar voor het keuzedilemma welke behandeling het meest geschikt is voor welke patiënt.

Matig-tot-ernstig constitutioneel eczeem (CE) heeft een grote impact op de kwaliteit van leven van kinderen en hun families, die toeneemt met de ernst van de ziekte (figuur 1). [1] Het toenemende aantal behandelopties voor deze kinderen biedt nieuwe mogelijkheden om ziektecontrole te bereiken, wat gepaard kan gaan met een significante verbetering van kwaliteit van leven (figuur 2). De effectiviteit en veiligheid van biologics dupilumab (kinderen  $\geq 6$  maanden) en tralokinumab (adolescenten  $\geq 12$  jaar), en Janus kinase (JAK)-remmer upadacitinib (adolescenten  $\geq 12$  jaar) voor de behandeling van (matig tot) ernstig CE werden besproken in Van der Rijst et al. [1] Ook zal de kindermodule van de herziene richtlijn Constitutioneel eczeem binnenkort beschikbaar komen en deze middelen belichten. Dit artikel belicht nieuwere middelen, waaronder de JAK-remmers abrocitinib en baricitinib, en biologic lebrikizumab. Daarnaast worden recente ontwikkelingen met betrekking tot het effect van dupilumab op atopische comorbiditeiten besproken.

## NIEUWE SYSTEMISCHE MIDDELEN

### Abrocitinib

Abrocitinib, een orale, selectieve Janus kinase 1 (JAK1)-remmer, is beschikbaar voor de behandeling van adolescenten ( $\geq 12$  jaar) met matig-tot-ernstig CE. De aanbevolen dosering van abrocitinib is, afhankelijk van de ziektelast 100mg/dag of 200mg/dag ( $\geq 40$ kg), en voor adolescenten 25-40kg 100mg/dag, met mogelijkheid tot verhoging naar 200mg/dag bij onvoldoende effectiviteit. [2]

Effectiviteit is aangetoond in twee fase III-monotherapiestudies (JADE MONO-1 en JADE MONO-2) bij volwassenen en adolescenten. De gerandomiseerde, dubbel-



Figuur 1. Ernstig constitutioneel eczeem met een indicatie voor systemische therapie. Ouders gaven toestemming voor publicatie van deze foto.

blinde, placebogecontroleerde fase III-studie JADE TEEN onderzocht de effectiviteit en veiligheid van abrocitinib specifiek bij adolescenten (12-17 jaar; n=285). Abrocitinib 200mg/dag en 100mg/dag werd vergeleken met placebo, allen gecombineerd met topicale corticosteroiden (TCS). Na 12 weken behaalde 72,0% en 68,5% van de patiënten, in respectievelijk de abrocitinib 200mg/dag en 100mg/dag groep,  $\geq 75\%$  verbetering van de Eczema Area and Severity Index (EASI-75), vergeleken met 41,5% in de placebogroep. Daarnaast rapporteerde 55,4% van de patiënten met abrocitinib 200mg/dag en 52,6% met

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

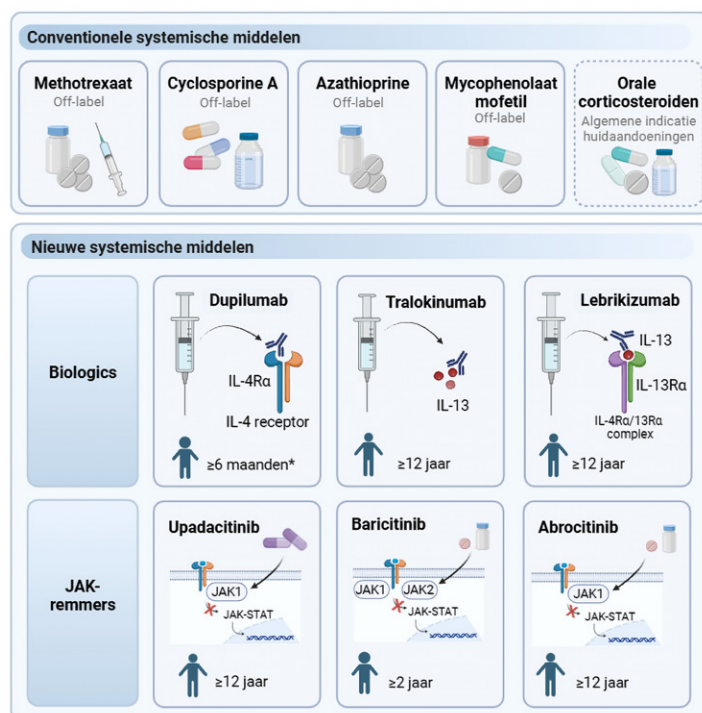
<sup>2</sup> (Kinder)Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

100mg/dag een afname van  $\geq 4$  punten op de Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS4), vergeleken met 29,8% in de placebogroep. Het bijwerkingenprofiel bestond voornamelijk uit milde bijwerkingen (figuur 3). Deze resultaten zijn consistent met eerdere studies bij adolescenten en volwassenen (JADE MONO-1/2). [2]

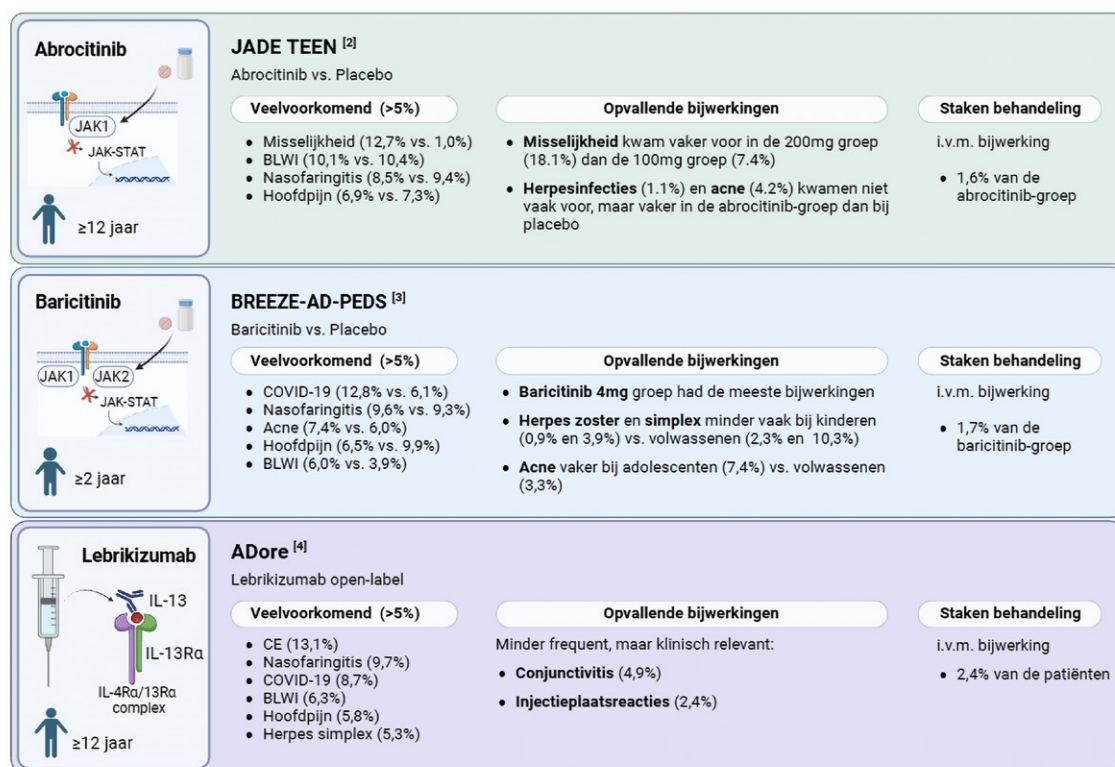
### Baricitinib

Baricitinib, een orale JAK1/2-remmer, is beschikbaar voor de behandeling van kinderen  $\geq 2$  jaar met matig-tot-ernstig CE. De aanbevolen dosering is 2mg/dag (10- $<30$  kg) of 4mg/dag ( $\geq 30$  kg).

De BREEZE-AD-PEDS, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie, onderzocht de effectiviteit en veiligheid van baricitinib in combinatie met TCS bij kinderen van 2-17 jaar met matig-tot-ernstig CE. Kinderen werden initieel 16 weken behandeld met baricitinib (n=467) en placebo (n=123), gevolgd door een extensiestudie zonder placeboarm. [3] Na 16 weken behaalde 52,5% en 40,0% van de patiënten, in respectievelijk de baricitinib 4mg- en 2mg-groep, EASI-75, vergeleken met 32,0% in de placebogroep. Daarnaast bereikte 35,5% en 25,8% van de patiënten PP-NRS4, vergeleken met 16,4% in de placebogroep. Na 52 weken behaalde 71,6% en 60,9% van de patiënten, in respectievelijk de baricitinib 4mg- en 2mg-groep, EASI-75, vergeleken met 61,1% in de placebogroep. De baricitinib 4mg-groep toonde zowel na 16 als 52 weken de hoogste effectiviteit. Het bijwerkingenprofiel bij kinderen is vergelijkbaar met dat bij volwassenen en meestal mild tot matig van ernst (Figuur 3). [3]



Figuur 2. Overzicht van de systemische middelen voor de behandeling van kinderen en adolescenten met constitutioneel eczeem in Nederland. Nieuwe systemische therapieën zijn goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor de behandeling van matig-tot-ernstig constitutioneel eczeem. \* Dupilumab is goedgekeurd voor ernstig constitutioneel eczeem bij patiënten van 6 maanden tot  $<6$  jaar, en voor matig-tot-ernstig constitutioneel eczeem bij patiënten van  $\geq 6$  jaar. Afkorting: IL, interleukine, JAK, Janus kinase. Figuur gemaakt met BioRender.



Figuur 3. Overzicht van het bijwerkingenprofiel van de JAK-remmers abrocitinib en baricitinib en biologische lebrizumab. Afkorting: BLWI, bovenste luchtweginfectie; CE, constitutioneel eczeem; IL, interleukine, JAK, Janus kinase. Figuur gemaakt met BioRender. Dit overzicht biedt geen volledig overzicht van alle gerapporteerde bijwerkingen, maar richt zich uitsluitend op informatieve trialdata. Voor deze middelen ontbreken heden lange-termijndata en real-world evidence bij kinderen.

## Lebrikizumab

Lebrikizumab, een monoklonaal antilichaam dat de IL-13-signaleringsroute blokkeert, is beschikbaar voor de behandeling van matig-tot-ernstig CE bij adolescenten ( $\geq 12$  jaar,  $\geq 40$  kg). Lebrikizumab wordt toegediend via subcutane injecties, met een startdosering van 500mg zowel bij aanvang als week 2, gevolgd door 250mg/2 weken. [4]

Effectiviteit werd aangetoond in drie fase-III, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (ADvocate1, ADvocate2, en ADhere) bij adolescenten en volwassenen met matig-tot-ernstig CE. De open-label fase-III studie ADore onderzocht lebrikizumab in combinatie met TCS bij enkel adolescenten ( $n=206$ ). In deze studie behaalde 81,9% na 52 weken EASI-75, en 62,6% bereikte een Investigator's Global Assessment (IGA)-score van 0 (geen laesies) of 1 (bijna geen laesies), met een reductie van  $\geq 2$  punten. De gemiddelde verbetering van EASI was 54,1% na 4 weken, 81,0% na 16 weken en 86,0% na 52 weken. [4] Deze bevindingen komen overeen met eerdere studies bij adolescenten en volwassenen (ADvocate1/2 en ADhere), zowel met als zonder TCS, en zijn vergelijkbaar met die van dupilumab. [5] Het bijwerkingenprofiel was consistent met eerdere studies, met voornamelijk milde tot matige bijwerkingen (figuur 3). [4]

## EFFECT VAN DUPILUMAB OP ATOPISCHE COMORBIDITEITEN

Kinderen met CE hebben vaak atopische comorbiditeiten, zoals astma, allergische rhinitis en voedselallergieën, gedreven door type-2 inflammatie waarbij cytokinen IL-4 en IL-13 een centrale rol spelen. [6,7] Dupilumab, een monoklonaal antilichaam dat de IL-4- en IL-13-signaleringsroutes remt, is naast de registratie voor de behandeling van (matig tot) ernstig CE ook geregistreerd voor de behandeling van ernstig astma ( $\geq 6$  jaar) en eosinofiele oesofagitis ( $\geq 1$  jaar). Recente studies tonen aan dat dupilumab ook een gunstig effect heeft op (andere) atopische comorbiditeiten.

Cohortstudies van Lin et al. en Tsai et al. tonen aan dat dupilumab het risico op astma en allergische rhinitis bij kinderen ( $<18$  jaar) met CE significant verlaagt. Het effect is het sterkst bij jonge kinderen ( $<6$  jaar), mogelijk vanwege de grotere immunologische plasticiteit op jongere leeftijd. [8,9] Daarnaast toonde recent onderzoek van het BioDay register dat één jaar behandeling met dupilumab resulteerde in significante verbetering van comorbide astma (zowel mild, matig, als ernstig) en een daling van inhalatie-specifiek IgE bij kinderen met CE en comorbide astma en/of allergische rhinitis. [6] Daarnaast werd een afname van voedsel-specifiek IgE van tien voedselallergenen (70,5-82,5%) na één jaar behandeling met dupilumab bij kinderen met CE en comorbide voedselallergie geobserveerd. [7]

Omdat kinderen vanaf de leeftijd van 6 maanden met dupilumab behandeld kunnen worden, biedt vroege en doelgerichte therapie mogelijk de kans om onderliggende factoren die bijdragen aan de ontwikkeling van atopische comorbiditeiten te verminderen of zelfs te voorkomen.

## CONCLUSIE

De behandelopties voor kinderen met matig-tot-ernstig CE zijn aanzienlijk toegenomen. Dit biedt ruimte om per patiënt

een afgewogen behandelkeuze te maken, gebaseerd op effectiviteit, bijwerkingenprofiel, effect op comorbiditeiten, toedieningsvoorkeur, en andere patiëntvoorkeuren (o.a. behandelduur). Hoewel de drie nieuwste middelen effectief en veilig blijken in klinische studies, zijn aanvullende lange-termijn en dagelijkse-praktijkdata nodig, waarvoor registers zoals BioDay en TREAT cruciaal zijn.

## LEERPUNTEN

- Matig-tot-ernstig constitutioneel eczeem heeft een grote impact op de kwaliteit van leven van kinderen.
- Het huidige behandelarsenaal is recent uitgebreid met de JAK-remmers baricitinib ( $\geq 2$  jaar) en abrocitinib ( $\geq 12$  jaar) en biologisch lebrikizumab ( $\geq 12$  jaar).
- De effectiviteit en veiligheid van deze middelen zijn via klinische trials vastgesteld, maar lange-termijn en dagelijkse-praktijkdata ontbreken nog.
- Dupilumab is niet alleen effectief in de behandeling van constitutioneel eczeem bij kinderen, maar vermindert mogelijk ook het risico op en de ernst van atopische comorbiditeiten.
- Per patiënt dient een afgewogen behandelkeuze te worden gemaakt, gebaseerd op o.a. effectiviteit, bijwerkingenprofiel, effect op comorbiditeiten, toedieningsvoorkeur en andere patiëntvoorkeuren.

## TREFWOORDEN

Constitutioneel eczeem - systemische therapie – biologics - JAK-remmers - kinderen

## GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Lisa van der Rijst is een spreker voor AbbVie. Marlies de Graaf is consultant, adviseur en/of spreker voor AbbVie, ALK, Amgen, Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Regeneron en Sanofi.

## LITERATUURLIJST

1. van der Rijst LP, de Graaf M. The new roaring twenties: therapeutische ontwikkelingen voor kinderen en adolescenten met constitutioneel eczeem. NTvDV. 2023;10.
2. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021;157(10):1165-73.
3. Wollenberg A, Ikeda M, Chu CY, et al. Longer-term safety and efficacy of baricitinib for atopic dermatitis in pediatric patients 2 to  $<18$  years old: a randomized clinical trial of extended treatment to 3.6 years. J Dermatolog Treat. 2024;35(1):2411834.
4. Paller AS, Flohr C, Eichenfield LF, et al. Safety and efficacy of lebrikizumab in adolescent patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A 52-Week, Open-Label, Phase 3 Study. Dermatol Ther (Heidelb). 2023;13(7):1517-34.
5. Drucker AM, Lam M, Prieto-Merino D, et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: Living systematic review and

- network meta-analysis update. *JAMA Dermatol.* 2024;160(9):936-44.
6. Rijst LPV, Groot KMW, Zuithoff NPA, de Bruin-Weller MS, de Graaf M. Effect of dupilumab on asthma and aeroallergen sensitization in pediatric atopic dermatitis patients: Results of the BioDay registry. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(6):e14178.
  7. van der Rijst LP, Hilbrands MS, Zuithoff NPA, et al. Dupilumab induces a significant decrease of food specific immunoglobulin E levels in pediatric atopic dermatitis patients. *CTA.* 2024;14(7):e12381.
  8. Lin TL, Fan YH, Fan KS, Juan CK, Chen YJ, Wu CY. Reduced atopic march risk in pediatric atopic dermatitis patients prescribed dupilumab versus conventional immunomodulatory therapy: A population-based cohort study. *JAAD.* 2024;91(3):466-73.
  9. Tsai SY, Gaffin JM, Hawryluk EB, et al. Evaluation of dupilumab on the disease burden in children and adolescents with atopic dermatitis: A population-based cohort study. *Allergy.* 2024;79(10):2748-58.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Marliers de Graaf

**E-mail:** m.degraaf-10@umcutrecht.nl

---



# Histopathologie van inflammatoire dermatosen: systematische diagnostiek

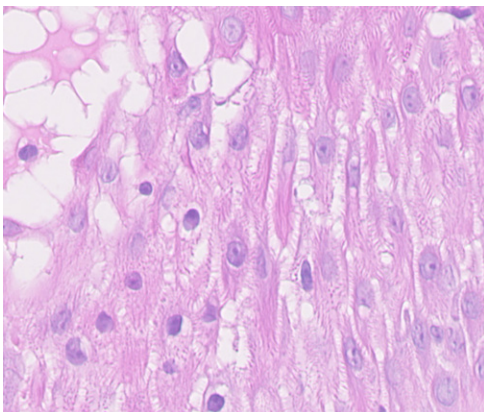
M.R. van Dijk<sup>1</sup>, M.V. Starink<sup>2</sup>

Dermatologie blinkt uit in aantallen diagnoses. Dit geldt daarmee ook voor de dermatopathologie. Beide vakgebieden kunnen niet zonder goed kijken en een systematische en logische benadering om uiteindelijk tot een goede diagnose te komen. Bernard Ackerman, een Amerikaanse dermatopatholoog, heeft eind jaren 70 een classificatiesysteem op basis van patronen ontwikkeld. Vergelijkbaar met de efflorescentieleer die ruim 200 jaar geleden door Alibert werd ontwikkeld voor de dermatologie. Een dergelijk classificatiesysteem is essentieel om het vak te leren en om op terug te kunnen vallen bij 'moeilijke' casus, en wordt dan ook door ervaren pathologen zeer frequent gebruikt.

Dit artikel dient als opfrisser voor de dermatopathologiequiz tijdens de Dermatologendagen. De belangrijkste inflammatoire reactiepatronen en ontstekingspatronen (tabel 1) worden besproken, alsmede de meest voorkomende **ontstekingscellen** in de huid (tabel 10), histopathologische **kleuringen** (tabel 11) en enkele **dermatopathologische begrippen/definities** (tabel 12).

Tabel 1

| Reactiepatronen (met name epidermaal)                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Spongietisch</li><li>- Psoriasiform</li><li>- Lichenoid (grensvlak dermatitis)</li><li>- Vesiculobulleus</li></ul>                                                                         |
| Ontstekingspatronen (met name dermaal)                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Granulomateus</li><li>- Vasculitis en vasculopathisch</li><li>- Superficiële perivasculaire ontsteking</li><li>- Superficiële en diepe dermale ontsteking</li><li>- Panniculitis</li></ul> |



Afbeelding1. Spongiose met op basis daarvan vesikelvorming

## SPONGIOTISCH

Bij dit reactiepatroon is er sprake van intercellulair oedeem. De keratinocyten worden uit elkaar gedrukt, waardoor desmosomen zichtbaar worden en soms intraepidermale vesikels ontstaan (Afbeelding 1). De mate van spongiose wisselt en is meestal multifocaal. Vaak infiltreren ontstekingscellen de epidermis, wat een aanwijzing kan zijn voor de diagnose (neutrofielen bij mycose, eosinofielen bij contactallergisch eczeem en scabiës). Boven spongiose ontstaat meestal parakeratose. Het is een zeer dynamisch reactiepatroon, classificatie is gebaseerd op bestaansduur in combinatie met andere veranderingen, zoals type infiltraat (nb: voor definities zie tabel 12).

### Acuut:

- Spongiose, +/- spongiotische vesikelvorming
- Exocytose van lymfocyten
- Superficiële perivasculaire lymfohistiocyttaire infiltraten, +/- eosinofielen

### Subacuut:

- Parakeratose
- Acanthose
- Superficiële perivasculaire lymfohistiocyttaire infiltraten, +/- eosinofielen

### Chronisch:

- Hyperkeratose, hypergranulose
- Acanthose
- Dermale fibrose (verticaal, in dermale papillen)

Eczeemen vallen binnen dit reactiepatroon (zie tabel 2), evenals geneesmiddelreacties en sommige vesiculobulleuze dermatosen. Dit is bij uitstek een patroon waar de patholoog de diagnose niet alleen kan stellen en waarbij clinicopathologische correlatie noodzakelijk is.

<sup>1</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

Tabel 2. Spongiotische dermatitis: clues

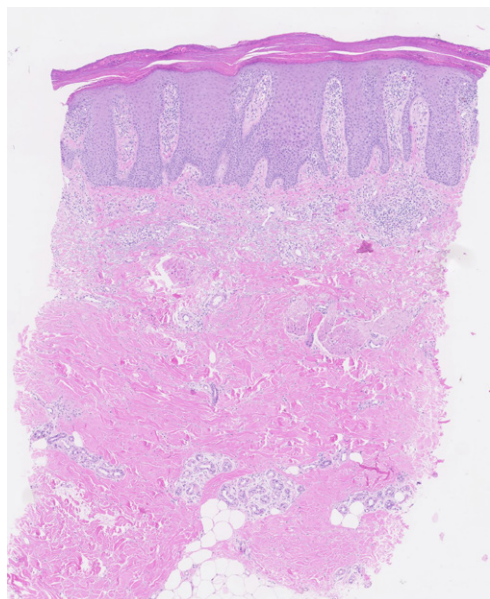
|                                                                |                                                       |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Eosinofielen in epidermis, intraepidermale vesikels            | Allergisch contacteczeem (bulleus pemfigoid, scabies) |
| Neutrofielen, ballooning, necrose                              | Ortho-ergisch contacteczeem                           |
| Acanthose, prominente vasculatuur, soms folliculaire spongiose | Atopisch eczeem                                       |
| Prominente vesikels, dik stratum corneum                       | Pompholyx/acrovesiculeus eczeem                       |
| Parakeratose rond follikels, neutro's                          | Seborrhoïsch eczeem                                   |
| Erythrocyten extravasatie, parakeratotische heuveltjes         | Pityriasis rosea                                      |
| Neutro's in epidermis, hyfen tussen stratum corneum            | Dermatomyecose                                        |

## PSORIASIFORM

Bij psoriasiforme dermatitis wordt epidermale hyperplasie gezien met verlenging en vaak ook verbreding van de rete-lijsten. Deze verlenging is bij psoriasis regelmatig. Andere kenmerken van *psoriasis vulgaris* zijn confluërende parakeratose (waarbij door de lichtbreking in de kernresten die de parakeratose vormt de karakteristieke witte schilfering ontstaat), hypogranulose, smalle en hoogoplopende dermale papillen met gedilateerde capillairen (wat de baksteen rode kleur geeft), exocytose van neutro's met vorming van Munro microabcessen en spongiforme pustels van Kogoj. *Psoriasis guttata* onderscheidt zich door kleine foci van parakeratose. Bij *pustuleuze* varianten van psoriasis worden grote spongiforme pustels intra- en subcorneaal gezien.

Onregelmatig verlengde rete-lijsten worden gezien bij onder andere chronisch eczeem, lichen simplex, pityriasis rubra pilaris. Voor een overzicht zie tabel 3.

Het spongiotische en psoriasiforme reactiepatroon kunnen zowel histologisch als klinisch overlappen. Hoe langer eczeem bestaat, hoe meer psoriasiform en hoe minder spongiotisch het wordt.



Afbeelding 2. Psoriasiform verbrede epidermis

Tabel 3. Psoriasiforme reactiepatroon: differentiële diagnose

| 'Major' psoriasiforme dermatosen |                                                                                           |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| -                                | psoriasis                                                                                 |
| -                                | dermatofytosen                                                                            |
| -                                | subacuut en chronisch eczeem                                                              |
| -                                | lichen simplex chronicus                                                                  |
| 'Minor' psoriasiforme dermatosen |                                                                                           |
| -                                | pityriasis rubra pilaris                                                                  |
| -                                | psoriasiforme geneesmiddelen-erupties                                                     |
| -                                | seborrhoïsche dermatitis                                                                  |
| -                                | pityriasis rosea                                                                          |
| -                                | ILVEN                                                                                     |
| -                                | rariteiten als pellagra, acrodermatitis enteropathica, glucagonoma en andere deficiënties |
| -                                | secundaire syphilis                                                                       |
| -                                | M. Bowen                                                                                  |
| -                                | clearcell acanthoom                                                                       |
| -                                | lamellaire ichthyosis                                                                     |

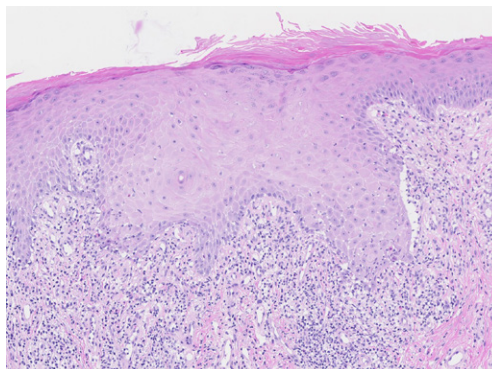
## LICHENOÏD / GRENSVLAK DERMATITIS

Bij dit reactiepatroon staat beschadiging van de basale cellen van de epidermis centraal, meestal op basis van een immunologische reactie. Deze beschadiging van basale keratinocyten wordt gekenmerkt door *basale vacuolaire degeneratie* en *apoptose*: Civatte bodies. Hierbij een in dichtheid en rangschikking wisselend voornamelijk mononucleair (lymfocytaire) ontstekingsinfiltraat. Tevens is er vaak pigmentincontinentie.

Er zijn twee hoofdtypen:

- Lichenoid, of 'celrijk', met een vaak bandvormig, lymfocytaire infiltraat, die het dermo-epidermale grensvlak 'omhelst' en versluiert (Afbeelding 3). Voorbeelden zijn lichen planus, lichenoid toxicodermie en benigne lichenoid keratose.
- Vacuolair of 'celarm', met vacuolisatie basale cellen en relatief weinig infiltraat. Voorbeelden zijn erythema multiforme, auto-immuunziekten zoals LE en dermatomyositis en bepaalde typen geneesmiddelreacties en virale exantheemen.
- Uiteraard zijn er ook mengbeelden.

Dit is vaak een bevredigend reactiepatroon. Op basis van histologische clues/kenmerken kan een patholoog regelmatig een definitieve diagnose stellen (tabel 4).



Afbeelding 3. Lichenoid grensvlakontsteking

Tabel 4. Histopathologische classificatie grensvlakdermatitis

| 1. Soort en mate van basale keratinocyten schade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- vacuolair: acute LE, dermatomyositis, poikilodermie</li><li>- gemengd vacuolair/apoptose: CDLE, geneesmiddelen, PLEVA</li><li>- samenvloeiende celnecrose: EEM, PLEVA, fixed drug</li></ul>                                                                                                                                                                                             |
| 2. Aard, samenstelling, distributie van ontstekingsinfiltraat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- bandvormig: LP</li><li>- oppervlakkig + diep: LE, fixed drug, syfilis, fotodermatitis</li><li>- uitbreiding rond follikels (LE, lichen planopilaris), zweetklieren (lichen striatus)</li><li>- bijmenging eo's (geneesmiddelen), plasmacellen (syfilis), reuscellen (lichen nitidus), neutro's (fixed drug, syfilis)</li><li>- grensvlakversluiering (EEM, fixed drug, PLEVA)</li></ul> |
| 3. Mate van pigmentincontinentie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| sterk bij o.a. LP pigmentosus, Ashy dermatose, geneesmiddelen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 4. Andere veranderingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- verdikte BM: LE; lymfocytair vasculitis +/- bloedingen: PLEVA, geneesmiddelen</li><li>- focale parakeratose: lichenoid geneesmiddeleneruptie, PLC, syfilis; etc.</li></ul>                                                                                                                                                                                                              |

VESICULOBULLEUS

Bij dit patroon zijn er vesikels of bullae in de epidermis of op het dermo-epidermale grensvlak of vlak eronder. Bij de diagnostiek wordt gekeken naar:

- Anatomisch slijtingsniveau (zie tabel 5)
- Het onderliggende slijtingsmechanisme:
  - mechanisch ten gevolge van druk/wrijving (kenmerkend 'losgescheurde' cellen)
  - coagulatie: thermisch/chemische beschadiging (egaal eosinofiel aankleurende cellen zonder structuur, zonder waarneembare celgrenzen)
  - uitgebreide spongiose (in blaarrand celbruggetjes)
  - acantholyse (afgeronde cellen)
  - ballooning degeneratie (opgeblazen cellen)
  - apoptose (eosinofiele cellen met hyperchrome kernresten)
  - grensvlakontsteking (basale vacuolisatie)
  - splitsing t.p.v. dermo-epidermale junctie
  - verandering samenstelling dermale weefsel (bijvoorbeeld oedeem, mucine, bindweefselveranderingen -> intradermale blaar)
- Ontstekingscomponent, met name van belang bij subepidermale blaren (eosinofiel bij o.a. pemfigoïd, insectenste-

Tabel 5. Diagnose op basis van slijtingsniveau

| Sub/intracorneale slijting                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Pemphigus foliaceus</li><li>- SSSS</li><li>- Bulleuze impetigo</li><li>- Pustuleuze dermatosen (bijv. subcorneale pustulaire dermatose, AGEP)</li></ul>                                                                                                          |
| Intraepidermale slijting                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Herpes</li><li>- Frictieblaar</li></ul>                                                                                                                                                                                                                          |
| Suprabasale slijting                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Pemphigus vulgaris</li><li>- Hailey-Hailey, Darier, Morbus Grover</li></ul>                                                                                                                                                                                      |
| Subepidermale slijting                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Autoimmuun blaarziekten; bulleus pemfigoïd en varianten, dermatitis herpetiformis</li><li>- Porphyrie/pseudoporphyrie</li><li>- Blaren door grensvlakontsteking: SJS/TEN, EEM</li><li>- Overig: oedeem, bij leucocytoclastische vasculitis, comablaren</li></ul> |

(met dank aan Gilles Diercks)

ken, geneesmiddelreacties, neutrofiel bij onder andere dermatitis herpetiformis, lineaire IgA dermatose, muceus membraan pemfigoïd, lymfocytair bij onder andere erythema multiforme, paraneoplastische pemphigus)

- Immunofluorescentie (zie tabel 6)

GRANULOMATEUS

Dit patroon wordt gekenmerkt door chronische granulomateuze ontsteking, met granulomen, oftewel gelokaliseerde collecties van epithelioid cellen, histiocyten, vaak reuscellen, lymfocyten, plasmacellen en fibroblasten. Op basis van aanwezige cellen en veranderingen zijn verschillende typen granulomen te onderscheiden, passend bij verschillende diagnoses.

Bij analyseren van de coupe moet naar het volgende worden gekeken:

Karakteristieken van het granuloom:

- Type granuloom (zie tabel 7)
- Associatie met structuren (haarfollikel, zenuwen, vaten)
- Associatie met veranderd weefsel/materiaal (necrobiose, deposities)
- Aantonen/uitsluiten infecties (immuno)histochemie, PCR,

Tabel 6. Diagnose op basis van directe immunofluorescentie

| Ziekte                         | Patroon                                                                | Antigeen                        |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Pemphigus foliaceus            | IgG, C3 - intercellulaire deposities in epidermis                      | Desmogleïne 1                   |
| Pemphigus vulgaris             | IgG, C3 - intercellulaire deposities in epidermis                      | Desmogleïne 3 en 1              |
| Paraneoplastische pemphigus    | IgG, C3 - intercellulaire deposities in epidermis en lineair langs DEJ | Periplakine, envoplakine, A2ML1 |
| Bulleus pemfigoïd              | C3, IgG - lineaire deposities DEJ, soms IgA                            | BP 180, BP 230                  |
| Muceus membraan pemfigoïd      | IgG, C3 - lineaire deposities DEJ, soms IgA                            | BP 180, laminine 332            |
| Pemfigoïd gestationis          | C3, IgG - lineaire deposities DEJ                                      | BP 180 (BP 230)                 |
| Epidermolysis bullosa aquisita | IgG, C3 - lineaire deposities DEJ, soms IgA                            | Collageen type VII              |
| Dermatitis herpetiformis       | IgA - granulaire deposities in papiltoppen, soms C3                    | Epidermal transglutaminase      |
| Lineaire IgA dermatose         | IgA en C3 - lineair DEJ                                                | BP 180 (BP 230)                 |

DEJ: dermo-epidermale junction/grensvlak. Naar Kempf et al, Dermatopathology

kweek)

- Vreemd lichaamsmateriaal? (*polarizeren*)
- Depositie van endogeen materiaal? (*keratine, kristallen*)

Al dan niet op basis van clinicopathologische correlatie kan vervolgens een diagnose gesteld worden.

Tabel 7. Histologische (sub)typen granulomen

|                                         |                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sarcoïd ('naakt')                       | Sarcoïdose<br>Sommige vreemd lichaam reacties                                                                                                                                                            |
| Tuberculoïd (omgevende lymfocytenkrans) | Tuberculose<br><br>Lepra<br>Late syfilis<br>Leishmaniasis<br>Granulomateuze rosacea<br>Granulomateuze periorificiale dermatitis<br>Acne agminata/LMDF<br>M. Crohn<br>Idiopathic facial aseptic granuloma |
| Necrobiotisch                           | Granuloma annulare<br>Necrobiosis lipoidica<br>Necrobiotisch xanthogranuloom<br>Reuma nodulus<br>Sommige vreemd lichaam reacties                                                                         |
| Suppuratief                             | Atypische mycobacteriële infectie<br>Leishmaniasis<br>Diepe mycosen<br>Actinomycetoom<br>Botryomycose<br>Kattenkrab ziekte<br>Granulomateuze variant pyoderma gangrenosum                                |
| Vreemd lichaam                          | Exogeen materiaal<br>Endogeen materiaal                                                                                                                                                                  |
| Xanthogranuloma                         | Juveniel xanthogranuloom<br>Non-Langerhanscel histiocytosen                                                                                                                                              |
| Overig                                  | Rosacea<br>Cheilitis granulomatosa<br>Interstitiële granulomateuze dermatitis<br>Interstitiële granulomateuze geneesmiddel reactie<br>CGD, GPA, EGPA<br>Granulomateus T-cel lymfoom                      |

## VASCULITIS EN VASCULOPATHISCH

Binnen dit patroon vallen alle ziektes met pathologische veranderingen in de bloedvaten. Vasculitis vormt de belangrijkste categorie. Histologisch wordt vasculitis gekenmerkt door endotheelzwellen, infiltratie van neutrofiele granulocyten en mononucleairen in de vaatwand, leukocytoclasie (kernpuin, meestal van neutrofielen), erythrocytenextravasatie, fibrinoïde necrose (depositie van eiwit rond de vaten) en perivascuair oedeem. In latere stadia is er toename van fibroblasten en histiocyten ('busy dermis'). IF-onderzoek kan van waarde zijn om IgA aan te tonen. Het stadium van biopteren is bij dit reactiepatroon van groot belang, HE-biopsie toont bijvoorbeeld pas na enkele dagen de karakteristieke fibrinoïde necrose. IF-biopsie (lesionaal!) mag niet ouder zijn dan 2 dagen. De diagnose

wordt gesteld op basis van onder andere het type betrokken vaten (tabel 8), bijkomende ontstekingscellen (eosinofielen bij EGPA en medicatie geïnduceerde vasculitis, histiocyten bij GPA), aanwezigheid trombi en eventueel IF-onderzoek. Andere entiteiten binnen dit reactiepatroon zijn onder andere lymfocytair vasculitis, capillaritis, neutrofiele dermatosen.

Tabel 8. Classificatie vasculitis o.b.v. grootte vaten

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Voornamelijk kleine-vaten vasculitis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leukocytoclastische vasculitis (cutaneous small-vessel vasculitis)</li> <li>- IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)</li> <li>- Urticariële vasculitis</li> <li>- Cryoglobulinaemische vasculitis</li> <li>- Vasculitis geassocieerd met maligniteit</li> </ul>                                                                  |
| <b>Middelgrote-en-kleine-vaten vasculitis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- ANCA-geassocieerde vasculitiden, zoals granulomatose met polyangiitis, eosinofiele granulomatose met polyangiitis, microscopische polyangiitis, drug induced ANCA-geassocieerde vasculitis</li> <li>- Vasculitis bij bindweefselziekten (SLE, RA, Sjögren syndroom)</li> <li>- Nodulaire vasculitis (erythema induratum)</li> </ul> |
| <b>Voornamelijk middelgrote-vaten vasculitis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polyarteritis nodosa (PAN)</li> <li>- Ziekte van Kawasaki</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                |

## SUPERFICIËLE PERIVASCULAIRE ONTSTEKING

Dit reactiepatroon is meestal geassocieerd met spongiotisch, psoriasiform of lichenoid reactiepatroon. Soms zijn de epidermale afwijkingen zeer mild of zelfs afwezig. Dit kan worden gezien bij onder andere geneesmiddelreacties, virale exanthenen, urticaria, erythema annulare en genezende dermatosen.

## SUPERFICIËLE EN DIEPE DERMAL ONTSTEKING

Dit patroon kan voorkomen in combinatie met (epidermale) reactiepatronen zoals CDLE met grensvlakafwijkingen en diepe infiltraten. Als er alleen dermale ontsteking aanwezig is moet gedacht worden aan 'eight L disease' en DRUGS (tabel 9).

Tabel 9. DD bij (geïsoleerde) oppervlakkige en diepe infiltraten: 8L en DRUGS

|                                                                       |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Light reactions</b>                                                | <b>Drug reactions</b>                                                                |
| Lymphoma (incl pseudolymphoma)                                        | Dermatophyte infections                                                              |
| Leprosy                                                               | Reticular erythematous mucinosis                                                     |
| Lues                                                                  | Urticaria (chronische urticaria, urticarieel stadium pemphigoid, herpes gestationis) |
| Lichen striatus                                                       | Gyrate erythemas (diepe type)                                                        |
| Lupus erythematosus                                                   | Scleroderma                                                                          |
| Lipoidica (incl necrobiosis lipoidica, incomplete granuloma annulare) |                                                                                      |
| Lepidoptera (insectensteken, parasitaire infestatie)                  |                                                                                      |

Naar Patterson, et al, Weedon's Skin Pathology

## PANNICULITIS

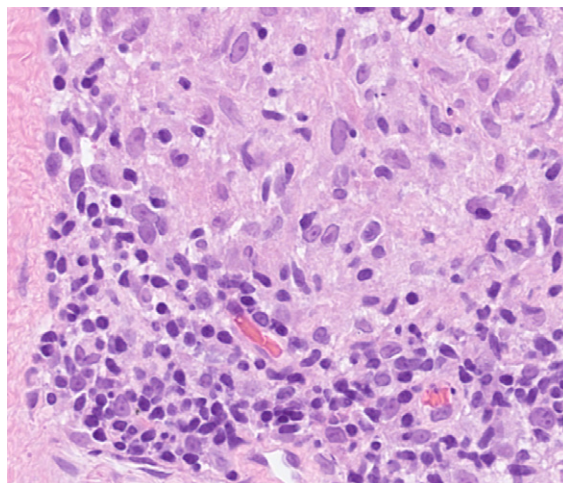
Dit is voor de patholoog een ondankbaar reactiepatroon. Vaak is het biopsie te ondiep of is het (ontstoken) vetweefsel tijdens afname afgescheurd. En hoe langer de ontsteking bestaat, hoe meer de verschillende vormen van panniculitis op elkaar gaan lijken. Classificatie is op basis van betrokken structuren. Septaal (erythema nodosum), lobulair of gemengd.

Tabel 10. Veelvoorkomende ontstekingscellen

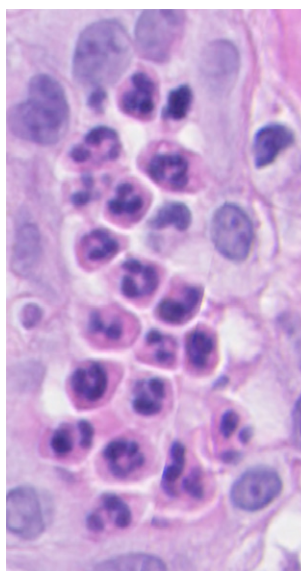
| Histiocyt                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monocyt, (weefsel) macrofaag                                                                                                                                      |
| Licht aankleurende kern, ruim, lichtpaars cytoplasma (Afbeelding 4)                                                                                               |
| Grootste witte bloedcel, 10-25µm                                                                                                                                  |
| Functie: 'veelvraat' -> omsluiten en fagocyteren resten van dode of beschadigde lichaamseigen cellen en lichaamsvreemde cellen (micro-organismen, vreemd lichaam) |
| Onder andere melanofagen (gevuld met melanine), siderofagen (gevuld met ijzerpigment)                                                                             |
| Epithelioid cel/histiocyt: geactiveerde histiocyt, veel cytoplasma en vesiculeuze kern, lijkt op epitheelcel                                                      |
| Reuscellen: macrofaag met meerdere kernen, als gevolg van fusie of ingestie                                                                                       |
| Granuloom: collectie van histiocyten, epithelioidcellen, vaak ook met reuscellen en (rondom) andere ontstekingscellen                                             |
| Lymfocyt                                                                                                                                                          |
| Grote, donkerpaarse kern, nauwelijks cytoplasma (Afbeelding 4)                                                                                                    |
| Doorsnede 8-12µm                                                                                                                                                  |
| Onderdeel van adaptieve immuunsysteem, aanwezig bij vrijwel elk inflammatoir proces                                                                               |
| Neutrofiële granulocyt (Afbeelding 5)                                                                                                                             |
| Kern bestaat uit segmenten, homogeen, eosinofiel cytoplasma                                                                                                       |
| Doorsnede: 10-15µm                                                                                                                                                |
| Onderdeel van aangeboren (innate) immuunsysteem. Aanwezig bij onder andere infecties, psoriasis                                                                   |
| Eosinofiele granulocyt                                                                                                                                            |
| Bilobulaire kern, eosinofiel aankleurend cytoplasma, gevuld met ongeveer 200 granulae (Afbeelding 6)                                                              |
| Doorsnede: 12-17µm                                                                                                                                                |
| Speelt rol bij onder andere allergische/overgevoeligheidsreacties, verdediging tegen parasitaire infecties: "bugs and drugs"                                      |
| Plasmacel                                                                                                                                                         |
| Excentrisch geplaatste, ronde, donkerpaarse kern met in 'spakwiel' gerangschikte chromatine. Aan één zijde lichtpaars cytoplasma (Afbeelding 6)                   |
| Doorsnede: 14-20µm                                                                                                                                                |
| Aanwezigheid kan duiden op o.a. syfilis en borrelia-infecties, maar komt ook voor in (rand) van ulcus, in slijmvlies of bijvoorbeeld necrobiosis lipoidica        |

Tabel 11. Histologische kleuringen

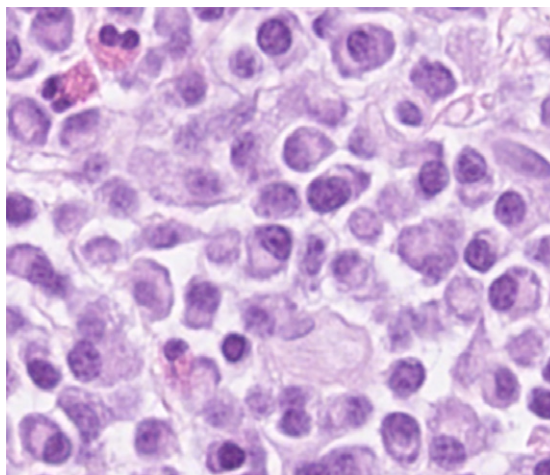
|                            |                                            |
|----------------------------|--------------------------------------------|
| Alcian blue                | Mucine, glycosaminoglycanen                |
| Congo rood                 | Amyloïd                                    |
| Giemsa                     | Parasieten, o.a. leishmaniasis. Mestcellen |
| Gram                       | Bacteriën: Gram +: blauw, Gram -: rood     |
| Grocott                    | Schimmels                                  |
| IJzer (Pruisisch blauw)    | Hemosiderine                               |
| Masson-Fonstana            | Melanine                                   |
| Myeloperoxidase            | Immature myeloïde cellen                   |
| Periodic acid-Schiff (PAS) | Schimmels, glycogeen, fibrine, amyloïd     |
| Toluidine blauw            | Mestcel granulae                           |
| Van Gieson                 | Collageen, elastinevezels, spiervezels     |
| Von Kossa                  | Calciumzouten                              |
| Wade Fite                  | Mycobacterium leprae                       |
| Warthin-Starry             | Spirocheten                                |
| Ziehl-Neelsen              | Zuur-vaste staven (mycobacteriën)          |



Afbeelding 4. Grote groep histiocyten (midden, boven, rechts) met aan de onderzijde van de afbeelding talrijke lymfocyten



Afbeelding 5: Groepje neutrofiële granulocyten



Afbeelding 6. Grote groep plasmacellen met twee eosinofiele granulocyten (linksboven)

De werkwijze is als volgt:

1. Bepalen: primaire panniculitis of secundair (ontsteking in dermis die zich uitstrekt naar subcutis, bijvoorbeeld necrobiosis lipoidica, PAN, erysipelas)
2. Bepalen: infiltraat vnl. septaal, voornamelijk lobulair, of gemengd lobulair/septaal
3. Type ontstekingsinfiltraat (plasmacellen bij LE en dermatomyositis)
4. Aanwezigheid vasculitis (erythema induratum)
5. Aanvullende kenmerken
  - Grensvlakafwijkingen (LE, dermatomyositis), necrose/vervloeiing (pancreatisch),  $\alpha_1$ -antitrypsine deficiëntie, kristallen (newborn), fibrose (lipodermatosclerose), erythrocyten/hemosiderine (traumatisch), 'beanbags' (cytophagische histiocytische) etc
6. Op indicatie
  - aanvullende kleuringen (elastine, mucine, microorganismen)
  - polariseren

Tabel 12. Begrippen

| Epidermis                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hyperkeratose                       | Verdikking van het stratum corneum                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Orthokeratose                       | Regelmatige verhoorning, afwezigheid celkernresten                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Parakeratose                        | Verstoorde en onvolledige verhoorning met aanwezigheid kernmateriaal in stratum corneum                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Hypergranulose                      | Verdikking van stratum granulosum                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Atrofie                             | Verdunning                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Acanthose                           | Verdikking van de epidermis (zonder stratum corneum)                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Papillomatosis                      | Verlenging en verbreding van dermale papillae met "finger-like" uitstulpingen van epidermis en papillaire dermis (verrucae)                                                                                                                                                                                                                |
| Spongiose                           | Intra- en intercellulair oedeem in stratum spinosum, "sponsachtig" aspect met zichtbare desmosomen                                                                                                                                                                                                                                         |
| Acantholyse                         | Verlies van adhesie of verstoorde vorming van (nieuwe) intercellulaire verbindingen (desmosomen) tussen keratinocyten                                                                                                                                                                                                                      |
| Dyskeratose/apoptose/Civatte bodies | Premature of verstoorde uitrijping van individuele keratinocyten, met condensatie van cytoplasmatische en nucleaire proteïnen. Gekrompen, homogeen roze cellen met soms kernrest                                                                                                                                                           |
| Ballooning degeneratie              | Intracellulair oedeem met grote en bleke keratinocyten (herpes)                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Exocytose                           | Migratie van ontstekingscellen naar de epidermis                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Erosie                              | Oppervlakkig defect epidermis, basale laag intact                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ulcus                               | Defect tot in dermis of subcutis                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Pustel                              | Oppervlakkige holte, gevuld met neutrofielen, soms eosinofielen                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Kogoj pustel                        | Collectie neutrofielen in stratum spinosum (psoriasis)                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Microabces                          | Kleine collectie neutrofielen in stratum corneum in psoriasis ( <i>Munro</i> microabces) of (misnomer) van atypische lymfocyten in epidermis in MF ( <i>Pautrier</i> microabces)                                                                                                                                                           |
| Psoriasiforme hyperplasie           | Epidermale hyperplasie met verlenging van retelijsen, vaak geassocieerd met parakeratose (kan bij psoriasis maar ook bij chronisch eczeem)                                                                                                                                                                                                 |
| Grensvlakdermatitis                 | Degeneratie en apoptose/necrose van basale keratinocyten ("Civatte body") met vacuulaire veranderingen in de basale cellen; (lymfocytair) infiltraat langs de dermo-epidermale overgang –vacuolair: vacuolisatie, weinig infiltraat, bijvoorbeeld erythema multiforme –lichenoid: dicht, bandvormig infiltraat, bijvoorbeeld lichen planus |
| Satelliet cel necrose               | Necrotische keratinocyt met cytotoxische T lymfocyt ("kiss of death")                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Vacuulaire degeneratie              | Celbeschadiging door vorming intercellulaire vacuolen, meestal in basale cellen bij grensvlakdermatitis, vaak gevolgd door celdood                                                                                                                                                                                                         |
| Dermis                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Fibrose                             | Celrijke bindweefselproliferatie                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sclerose                            | Celarme bindweefselproliferatie; verdikking en/of hyalinisatie van collageenvezels                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Actinische elastose                 | UV-geïnduceerde basofiele bindweefseldegeneratie                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Pigmentincontinentie                | Pigmentlekkage naar de bovenste dermis door basale inflammatie en/of celnecrose; zowel los gelegen als in macrofagen (melanofagen)                                                                                                                                                                                                         |
| Amyloïd                             | Abnormaal gevouwen proteïnen die fibrillen vormen en kunnen stapelen in weefsel                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Mucine                              | Type slijm geproduceerd door fibroblasten (o.a. in lupus, dermatomyositis, mucinosen)                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Necrobiosis                         | Veranderd/vervallen collageen, bleek grijze verkleuring, verdwijnen van vezelige structuur, homogenisatie. Aanwezigheid mucine                                                                                                                                                                                                             |
| Erythrocytenextravasatie            | Erythrocyten buiten bloedvaten, traumatisch of bij vasculitis                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Leukocytoclasie                     | Kernpuin van neutrofielen, in vasculitis of infecties                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Fibrinoïde necrose                  | Depositie van eiwitten naast beschadigde vaten, bij vasculitis                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Vasculitis                          | Ontsteking van bloedvaten, met zwelling endotheel, infiltratie endotheel en rondom door (meestal) neutrofielen, kernpuin, ( <i>leucocytoclastische vasculitis</i> ), erythrocytenextravasatie en depositie eiwit ('fibrinoïde necrose'). Lymfocytair vasculitis: dense ophoping lymfocyten, weinig kernpuin, wel vaak trombi/occlusie      |
| Reuscel                             | Macrofaag met meerdere nuclei, als gevolg van ingestie en fusie                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Granuloom                           | Collectie van histiocyten, epithelioidcellen, met reuscellen en (rondom) andere ontstekingscellen                                                                                                                                                                                                                                          |

### LEERPUNTEN

- Bij analyse van een inflammatoir biopt wordt gedacht in epidermale reactiepatronen en dermale ontstekingsreacties.
- De histologische diagnose moet altijd gecorreleerd worden aan de kliniek: clinicopathologische correlatie.

### TREFWOORDEN

Dermatopathologie – reactiepatronen – ontstekingspatronen  
- systematische diagnostiek

### GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

Barnhill RL, et al. *Barnhill's Dermatopathology*, 4e ed. Mc Graw Hill, 2020

Kempf W, et al. *Dermatopathology*, 1e ed. Springer, 2016

Patterson JW, et al. *Weedon's Skin Pathology*, 6e ed. Elsevier, 2024

### CORRESPONDENTIEADRES

Markus Starink

**E-mail:** m.v.starink@amsterdamumc.nl



# Vitiligo en huidkanker: auto-immuniteit als gids voor effectieve tumorimmunititeit

R.M. Luiten

Vitiligopatiënten hebben minder huidpigment, maar toch een verlaagd risico op huidkanker, zowel melanoom als keratinocyt kanker. Dit is een gunstige kant van de auto-immuniteit bij vitiligo die beschermend kan werken tegen huidkanker. De pathogenese van vitiligo geeft daarmee relevante aanwijzingen om effectieve immuuntherapie van huidkanker te ontwikkelen.

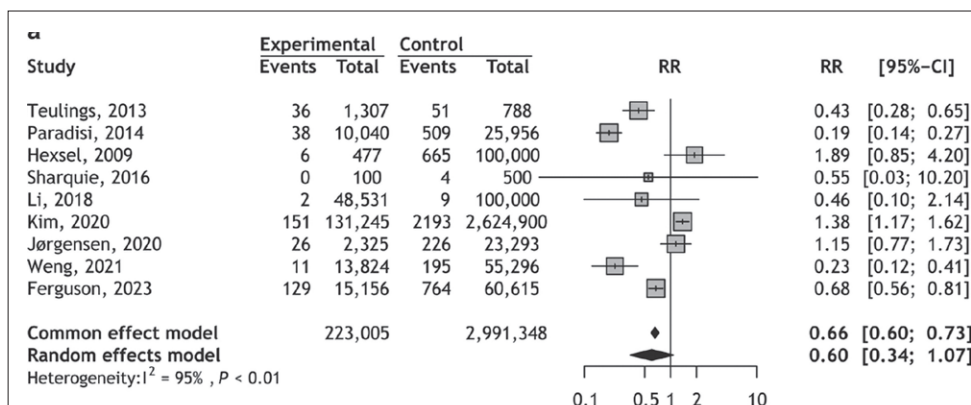
## AUTO-IMMUNITEIT BIJ NONSEGMENTALE VITILIGO

Nonsegmentale vitiligo kenmerkt zich door progressief verlies van huidpigment vanwege een auto-immuunreactie tegen melanocyten. [1,2] Nonsegmentale vitiligo verschilt van segmentale vitiligo waar de depigmentatie meestal stabiliseert en de immuun component wat minder aanwezig is. Naast erfelijke aanleg zijn er ook externe, omgevingsfactoren die auto-immuniteit van nonsegmentale vitiligo kunnen opwekken. Deze factoren dragen eraan bij dat de tolerantie voor lichaamseigen cellen zoals melanocyten wordt doorbroken en er een immuunreactie wordt opgewekt. Dit proces start met de activatie van dendritische cellen in de huid, die bovengenoemde factoren als gevaarsignaal ervaren, om vervolgens in de lymfklieren immuuncellen te activeren. Moleculaire analyses van genexpressie van vitiligo huid laten zien dat hier zowel aangeboren (innate) als verworven (adaptieve) immuniteit verhoogd aanwezig is. Deze immuniteit bestaat uit natural killer (NK) cellen, en een respons van cytotoxische CD8+ T lymfocyten die melanocyten kunnen doden. Deze T lymfocyten hebben het fenotype van weefselresidente T-cellen, en blijven ook in huid aanwezig nadat de vitiligo is behandeld.

Dit verklaart het optreden van de depigmentatie op dezelfde locaties, in het geval van terugkeer van vitiligo. Deze T-cellen scheiden ook een serie cytokines uit die de keratinocyten aanzetten tot de productie van chemokines. Deze chemokines trekken melanocyt-reactieve T-cellen uit het bloed aan om te migreren naar de huid. Dit heeft een versterkend effect op de vitiligo pathogenese. Bij nonsegmentale vitiligo worden ook autoantistoffen aangetroffen, die specifiek gericht zijn tegen melanocyt eiwitten, terwijl deze afwezig blijken in segmentale vitiligo. [3] In de pathogenese zouden deze antistoffen de activatie van T-cellen door dendritische cellen kunnen versterken, doordat immuuncomplexen van melanocyt eiwitten met autoantistoffen leiden tot hogere opname door dendritische cellen en effectievere immuunactivatie.

## IMMUNISERENDE WERKING VAN DE HUIDBLEKENDE FENOLVERBINDING MONOBENZON

De bekendste externe factor is het contact met chemische stoffen die ingrijpen op de melanine synthese. De verbinding 4-benzyloxyfenol, ofwel monobenzon, is een stof die huidbleking kan veroorzaken. In tegenstelling tot andere huidbleken-



Figuur 1. Meta-analyse van epidemiologische studies naar de incidentie van niet-melanoom huidkanker in vitiligopatiënten in vergelijking met gezonde controles of de algemene bevolking. Overgenomen uit ref 5.

Hoogleraar Experimentele Dermatologie in het bijzonder pigmentcelstoornissen aan de Universiteit van Amsterdam, Hoofd Laboratorium voor Experimentele Dermatologie, Afdeling Dermatologie en Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam institute for Immunology & infectious Diseases, Cancer Center Amsterdam

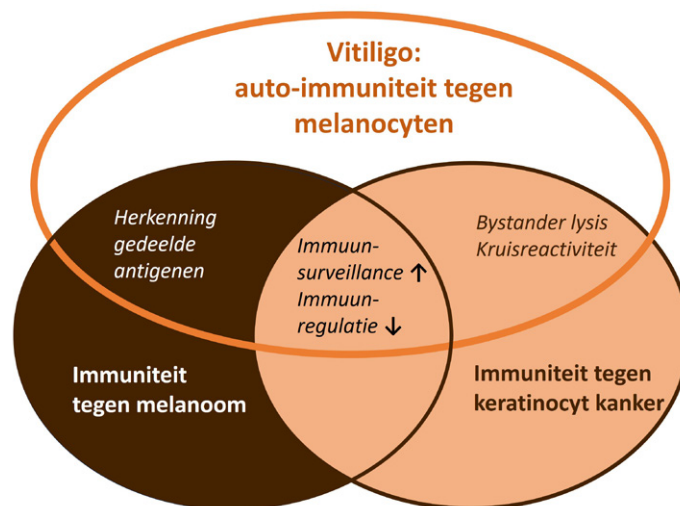
de stoffen zoals hydroquinon, kan de huidbleking door monobenzon ook optreden op andere locaties op het lichaam dan waar de blootstelling is geweest. Dit beeld is klinisch en histopathologisch vergelijkbaar met nonsegmentale vitiligo. Ons onderzoek heeft aangetoond dat monobenzon selectief aangrijpt op het enzym tyrosinase, dat cruciaal is voor de melanine synthese. [4] Dit leidt niet alleen tot blokkade van melanine synthese maar zorgt ook voor een verandering van het tyrosinase eiwit en andere melanocyt eiwitten. Het immuunsysteem herkent deze veranderde eiwitten nu als lichaamsvreemd, wat leidt tot het opwekken van een immuunreactie tegen melanocyten. Deze immuunreactie bevindt zich niet alleen lokaal bij monobenzon contact, maar verspreidt zich door het lichaam, en kan depigmentatie op afstand induceren.

## VITILIGO EN MELANOOM

Patiënten met nonsegmentale vitiligo hebben een lager risico op het krijgen van huidkanker, zowel melanoom als niet-melanoom huidkanker (figuur 1), en met name basaalcelcarcinoom. [5,6] De relatie van vitiligo en melanoom is te verklaren uit de overeenkomsten tussen melanocyten en melanoomcellen die uit melanocyten ontstaan. Een immuunreactie tegen de een zal ook de ander kunnen aangrijpen. Dit blijkt ook uit de observatie dat vitiligo als bijwerking van immuuntherapie van melanoom geassocieerd is met een betere overleving. [7] Deze vorm van melanoom-geassocieerde vitiligo is qua huidbeeld klinisch niet te onderscheiden van spontane vitiligo [8], hetgeen wijst op een vergelijkbare autoimmuun pathogenese. Je kunt dit ook positief inzetten door vitiligo actief uit te lokken als immuuntherapie van melanoom. Dit is onderwerp van lopend onderzoek in Amsterdam UMC en samenwerkende instituten. De eerste klinische studie heeft al positieve behandelresultaten laten zien van lokale behandeling van cutane metastasen van melanoom met monobenzon in combinatie met imiquimod. [9] Deze behandeling werd goed verdragen en wekte een specifieke immuunrespons op tegen de melanoomcellen zowel lokaal in de huid als systemisch in het bloed. Verder onderzoek zal uitwijzen hoe deze aanpak kan worden toegepast binnen de huidige immuuntherapieën voor melanoom.

## VITILIGO EN KERATINOCYT KANKER

Het verlaagde risico op niet-melanoom huidkanker, keratinocyt kanker, bij nonsegmentale vitiligo is opmerkelijk, aangezien deze vorm van kanker uit keratinocyten ontstaat en de vitiligo auto-immuniteit niet specifiek tegen keratinocyten is gericht. De regressie van BCC laesies met een halo in een patiënt met vitiligo en een patiënt met basaalcelnevussyndroom die na het ontstaan van vitiligo geen nieuwe BCC-laesies meer ontwikkelde zijn illustratief voor deze beschermende relatie tussen vitiligo en basaalcelcarcinoom. [10] Lopend onderzoek in Amsterdam UMC richt zich op mogelijke biologische verklaringen hiervoor (figuur 2) [5] en toekomstige medische toepassingen. De verhoogde staat van immuunactivatie in de huid bij nonsegmentale vitiligo kan breder beschermend werken tegen diverse soorten maligne cellen in de huid. Het nut van bredere immuunsurveillance door bijvoorbeeld NK cellen, is te zien bij orgaantransplantatie patiënten die



Figuur 2. Schematische weergave van de mogelijke immunologische mechanismen waardoor vitiligopatiënten een verlaagd risico op zowel melanoom als keratinocyt kanker hebben.

verhoogd risico hebben op cutane plaveiselcelcarcinomen door het gebruik van systemische immunosuppressiva. [11] Daarnaast is bij nonsegmentale vitiligo een verlaagd niveau van immuunregulatie gevonden, zoals minder regulatoire T-cellen. Deze cellen zijn bekend uit het oncologieveld om hun remmende werking van immuunreacties tegen kanker, en vormen een aangrijpingspunt voor de huidige immuun checkpointremmers. Minder regulatie geeft dus meer ruimte aan auto-immuniteit en tumorimmuuniteit. Hoewel specifiek gericht tegen melanocyten, zou de vitiligo T-celrespons ook een remmende werking kunnen hebben op keratinocyt kanker. Er zou een zekere mate van kruisreactiviteit kunnen zijn met keratinocyt antigenen. Deze vorm van 'epitope spreading' is aangetoond bij psoriasis waar ook melanocyt antigenen worden herkend. [12] Wat betreft het verlaagde risico op basaalcelcarcinoom is het relevant naar de histopathologie van BCC te kijken. BCC weefsels bevatten vaak melanocyten. Als melanocyt-specifiek T-cellen in een BCC de daar aanwezige melanocyten doden, dan kan dat ook effect hebben op naburige BCC cellen. Dit zogenaamde bystander lysis proces wordt gemedieerd door interferon-gamma dat lokaal vrijkomt tijdens de T-celactivatie. [13] Tenslotte kan de auto-antibody respons bij nonsegmentale vitiligo ook een rol spelen, al is daar nog niet veel over bekend. Preklinische modellen hebben de rol van B cellen aangetoond in de activatie van innate immuniteit voor de bescherming tegen plaveiselcelcarcinomen. [14]

Naast immuun mechanismen kan ook de biologie van de huid bij nonsegmentale vitiligo verschillen vertonen die een beschermend kunnen werken tegen keratinocyt kanker. [5] Het tumor suppressor eiwit TP53 is verhoogd aangetoond in vitiligohuid. De regulatie van TP53 expressie is bij vitiligo veranderd ten opzichte van gezonde donoren. Dit kan komen door de verhoogde oxidatieve stress in vitiligohuid, als gevolg van lage expressie van redox enzymen. Daarnaast zijn in vitiligohuid verschillen aangetoond in de eiwitten die TP53

reguleren, zoals de twee splicing varianten van MDM2. TP53 stuurt diverse cellulaire processen aan die cruciaal zijn voor leven of dood van weefselcellen, zoals apoptose, DNA repair, senescence en cell cycle arrest. In vitiligo is een verhoogde werking van DNA repair enzymen aangetoond. Gezien het gebrek aan pigment en daaruit volgende bescherming tegen UV-straling, werd het mutatie niveau ('mutational burden') in vitiligo laesies verondersteld hoger te zijn dan in gezonde huid. Echter, het mutatie niveau bleek lager in vitiligo huid dan in controles, wat ook wijst op sterkere DNA repair activiteit. [15] Tenslotte kan er een rol zijn weggelegd voor microRNAs, dat zijn kleine niet-coderende RNA-moleculen die eiwittranslatie kunnen remmen door het mRNA te destabiliseren. In vitiligo zijn afwijkingen in microRNAs aangetoond die een remmende invloed hebben op transcriptiefactoren die betrokken zijn keratinocyt kanker.

## CONCLUSIE

In tegenstelling tot wat verwacht zou worden bij verlies van huidpigment, is het risico op huidkanker bij vitiligo niet toegenomen maar juist afgenomen. Vitiligo is daarom een auto-immuniteit die relevante aanwijzingen geeft voor de dermatologie. Zowel immunologische als celbiologische aspecten van het huidweefsel spelen hierin een rol. Het samenspel van deze aspecten biedt unieke kennis om immuuntherapie van huidkanker te verbeteren.

### LEERPUNTEN

- De mogelijke mechanismen waardoor vitiligopatienten een verlaagd risico op zowel melanoom als keratinocyt kanker hebben, zijn:
  - Auto-immuniteit tegen melanocyten is ook actief tegen melanoomcellen
  - Verhoogde immuunactivatie en/of verminderde immuunregulatie bij vitiligo
  - Auto-immuniteit tegen melanocyten kan keratinocyt kankercellen elimineren via bystander lysis of kruisreactiviteit
  - verhoogde tumorsuppressor eigenschappen van vitiligo huid
- Uitlokken van vitiligo door monobenzone en imiquimod remt melanoomgroei

### TREFWOORDEN

Vitiligo – melanoom - keratinocyt kanker - auto-immuniteit - immuuntherapie

### GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taieb A. Vitiligo: Focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):52-67.

2. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Dellemijn TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol.* 2009;129(9):2220-32.
3. Willemsen M, Post NE, van Uden NOP, Narayan VS, Chielie S, Kemp EH, et al. Immunophenotypic analysis reveals differences in circulating immune cells in the peripheral blood of patients with segmental and nonsegmental vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2022;142(3 Pt B):876-83 e3.
4. van den Boorn JG, Melief CJ, Luiten RM. Monobenzone-induced depigmentation: from enzymatic blockade to autoimmunity. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24(4):673-9.
5. Rooker A, Ouwerkerk W, Bekkenk MW, Luiten RM, Bakker WJ. The risk of keratinocyte cancer in vitiligo and the potential mechanisms involved. *J Invest Dermatol.* 2024;144(2):234-42.
6. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, Nieuweboer-Krobotova L, Bos JD, Nijsten T, et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):162-71.
7. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, Luiten RM. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):773-81.
8. Lommerts JE, Teulings HE, Ezzedine K, van Geel N, Hartmann A, Speeckaert R, et al. Melanoma-associated leukoderma and vitiligo cannot be differentiated based on blinded assessment by experts in the field. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1198-204.
9. Teulings HE, Tjin EPM, Willemsen KJ, van der Kleij S, Ter Meulen S, Kemp EH, et al. Anti-melanoma immunity and local regression of cutaneous metastases in melanoma patients treated with monobenzone and imiquimod; a phase 2 a trial. *Oncoimmunology.* 2018;7(4):e1419113.
10. Rooker A, Bekkenk M.W., Jaspars, E.H., Luiten. R.M., Bakker, W.J. Vitiligo-associated protection against basal cell carcinoma: clinical observations. *JAAD Case Reports.* 2025;in press.
11. Bakker D, Bakker WJ, Bekkenk MW, Luiten RM. Immunity against non-melanoma skin cancer and the effect of immunosuppressive medication on non-melanoma skin cancer risk in solid organ transplant recipients. *Cells.* 2023;12(20).
12. Arakawa A, Siewert K, Stohr J, Besgen P, Kim SM, Ruhl G, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med.* 2015;212(13):2203-12.
13. Hoekstra ME, Bornes L, Dijkgraaf FE, Philips D, Pardieck IN, Toebes M, et al. Long-distance modulation of bystander tumor cells by CD8(+) T cell-secreted IFNγ. *Nat Cancer.* 2020;1(3):291-301.
14. de Visser KE, Korets LV, Coussens LM. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. *Cancer Cell.* 2005;7(5):411-23.
15. Gupta I, Shankrit S, Narta K, Ghazi M, Grover R, Pandey R, et al. Whole-exome sequencing of vitiligo lesions indicates lower burden of somatic variations: implications in risk for nonmelanoma skin cancers. *J Invest Dermatol.* 2023;143(6):1111-4 e8.

## CORRESPONDENTIEADRES

Rosalie Luiten

E-mail: r.m.luiten@amsterdamumc.nl



# Evaluation of CD39, CD73, and CD38 as potential biomarkers for monitoring Mogamulizumab response in Sézary Syndrome (abstract)

S. Marchisio<sup>1</sup>, Y. Yakymiv<sup>1</sup>, L. Lin<sup>1</sup>, E. Ortolan<sup>1</sup>, G. Rocuzzo<sup>2</sup>, F. J. de Bie<sup>3</sup>, L. Marega<sup>2</sup>, W. H. Zoutman<sup>3</sup>, A. J. van der Sluijs-Gelling<sup>3</sup>, S. de Haan<sup>3</sup>, F. A. Scheeren<sup>3</sup>, A. El Ghalbzouri<sup>3</sup>, C. P. Tensen<sup>3</sup>, M. H. Vermeer<sup>3</sup>, P. Quaglino<sup>2</sup>, A. Funaro<sup>1</sup>

**Background:** Sézary Syndrome (SS) is a rare and aggressive leukemic form of cutaneous T-cell lymphoma with neoplastic CD4<sup>+</sup> T cells (Sézary cells) in the skin, lymph nodes, and blood (1). The anti-CCR4 monoclonal antibody Mogamulizumab (Moga) has been shown to increase progression-free survival in advanced/refractory SS, though patients still ultimately progress (2). Recently, we and others demonstrated aberrant overexpression of CD39 or CD73 ectoenzymes (3,4) and low CD38 levels (5,6) on circulating and skin-homing CD4<sup>+</sup> T-cells from selected subgroups of SS patients.

To identify novel biomarkers for monitoring SS, we investigated the expression of these ectoenzymes in circulating CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cells in a cohort of SS patients treated with Moga.

**Methods:** Multiparametric flow cytometry was longitudinally performed on circulating CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells from 12 SS patients before (baseline) and during Moga.

**Results:** At the baseline, we identified a subgroup of patients with remarkable high frequency of CD39<sup>+</sup> cells among tumor cells. Genetic analysis confirmed that the CD39 levels in SS cells correlate with the rs10748643(A>G) polymorphism in the ENTPD1/CD39 gene. Specifically, patients with the GG and AG genotypes exhibited higher CD39 expression on SS cells, compared to AA individuals.

During Moga treatment, 10 out of 12 patients showed early complete or partial depletion of SS cells in the blood. This response was characterized by a rapid increase in CD38 expression in the repopulating circulating CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells. Additionally, AG and GG patients (with high baseline CD39 expression) exhibited a simultaneous reduction in CD39 levels in residual CD4<sup>+</sup> T cells. In one patient with the AA genotype, characterized by low CD39 but high CD73 expression at the baseline, the response to treatment led to a reduction in CD73 expression. On the contrary, non-responders showed no variation of the ectoenzymes on T cells.

Moreover, three responders experienced blood and/or skin disease progression. These patients were characterized by an opposite modulation of the ectoenzymes, with CD39 upregulation and CD38 downregulation on CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cells.

**Conclusions:** The aberrant expression of CD39 and CD73 on SS highlights the potential for exploiting these ectoenzymes as markers for SS cells identification. In addition, the different modulation of these markers on repopulating cells during Moga response and disease progression provides insights into the potential role of these ectoenzymes for monitoring patients' treatment response. A more in-depth characterization of the tumor and normal T-cell subsets expressing these ectoenzymes is ongoing.

## REFERENCES

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703–14.
2. Roelens M, de Masson A, Andrillon A, Ram-Wolff C, Biard L, Boisson M, et al. Mogamulizumab induces long-term immune restoration and reshapes tumour heterogeneity in Sézary syndrome\*. *Br J Dermatol*. 2022;
3. Yakymiv Y, Marchisio S, Ortolan E, Bracci C, Senetta R, Rumore MR, et al. CD39/CD73 dysregulation and adenosine metabolism contribute to T-cell immunosuppression in patients with Sézary syndrome. *Blood*. 2023;141(1):111–6.
4. Sonigo G. Letter to Blood Involvement of the CD39 / CD73 / adenosine pathway in T-cell proliferation and NK cell-mediated antibody-dependent cell cytotoxicity in Sézary syndrome. 2022;139(17):2712–6.
5. Quaglino P, Novelli M, Fava P, Ortolan E, Astrua C, Tonella L, et al. CD38 Expression by Circulating and Skin-Infiltrating Lymphocytes from Sézary Syndrome Patients: A Flow Cytometry and Immunohistochemistry Study. *Dis Markers*. 2022;2022:1–7.
6. Ta VA, Battistella M, Zhao LP, Dobos G, Ram-Wolff C, Madeline I, et al. CD38 Targeting in Aggressive, Treatment-Refractory Cutaneous T-Cell Lymphomas. *J Invest Dermatol*. 2023;143(7):1329–1332.e3.

## CORRESPONDENTIEADRES

Sara Marchisio

E-mail: s.marchisio@lumc.nl

<sup>1</sup> Laboratory of Immunogenetics, Department of Medical Sciences, University of Turin, Turin, Italy

<sup>2</sup> Dermatology Unit, Department of Medical Sciences, University of Turin, Turin, Italy

<sup>3</sup> Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands



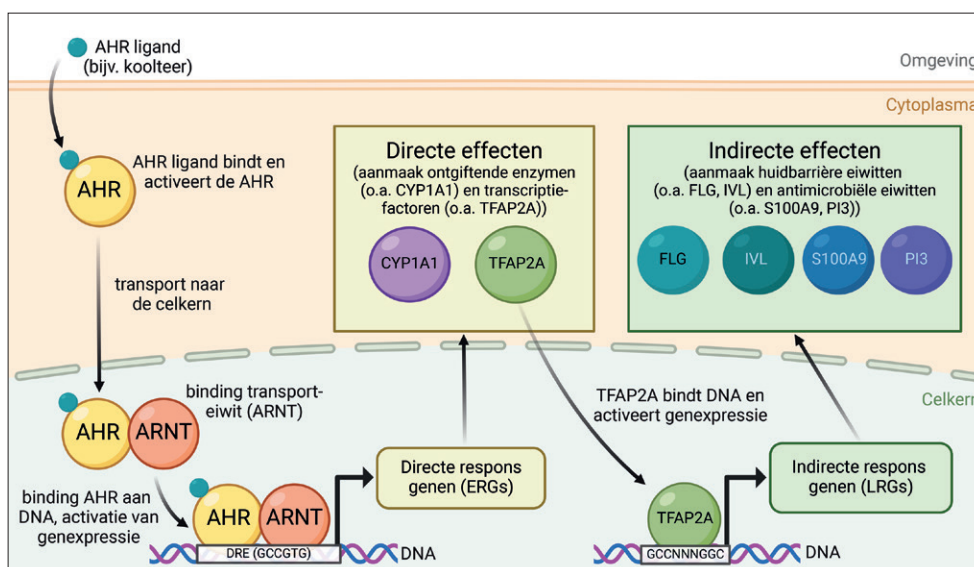
# Regulatie van huidcellen via de aryl koolwaterstofreceptor (AHR) verloopt stapsgewijs

J.P.H. Smits

Sinds jaar en dag weten we dat het smeren van koolteerzalf zorgt voor verlichting bij atopisch eczeem patiënten. De onstilbare jeuk wordt onderdrukt, de ontsteking gedempt, de disbalans in het microbioom herstelt zich, en de huid verbetert zichtbaar. Sinds enkele jaren weten we steeds beter hoe deze effecten bereikt worden, waarbij de arylkoolwaterstofreceptor (AHR) een onmiskenbare rol speelt. Activatie van de AHR onderdrukt Th2-gemedieerde ontsteking en vergroot de productie van eiwitten die belangrijk zijn voor de barrière van de huid (bijvoorbeeld filaggrine) [1,2] en antimicrobiële eiwitten (AMPs). [3] Alhoewel koolteerzalf goedkoop, veilig en effectief is, wordt deze begrijpelijkerwijs niet vaak meer voorgeschreven vanwege de kleur- en geurcombinatie. Nieuwe therapieën die de AHR activeren, zoals Tapinarof, zijn inmiddels in gebruik genomen naast uiteraard de conventionele zalven en biologics.

Onze studie [4], aangewezen als 'beste experimentele dermatologie artikel van 2024' door de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie (NVED), duikt dieper in de moleculair biologische gebeurtenissen die optreden na activatie van de AHR. We ontdekten dat we de gebeurtenissen kunnen

opdelen in directe en indirecte effecten. De AHR wordt gezien als omgevingssensor, een molecuul dat (schadelijke) stoffen snel moet opmerken en het ontgiften in gang moet zetten. De directe effecten van AHR zijn dus het produceren van zogenaamde cytochroom P450 enzymen (o.a. CYP1A1) om schadelijke stoffen onschadelijk te maken. Naast de productie van CYP1A1 zagen we dat ook uitzonderlijk veel transcriptiefactoren werden geactiveerd, waaronder Transcriptiefactor AP2alpha (TFAP2A). Transcriptiefactoren zijn moleculen die kunnen zorgen voor de activatie van andere biologische systemen, zoals de versterking van de huidbarrière en productie van AMPs. In het laboratorium maken we eczeem ziektemodellen, inclusief morfologisch relevante kenmerken, door toediening van pro-inflammatoire stoffen (o.a. Th2 cytokinen) aan onze gekweekte huid. Deze ziektemodellen kunnen we efficiënt herstellen door o.a. koolteer aan het ziektemodel toe te voegen om de AHR te activeren. Om te bewijzen dat de door ons gevonden effecten van AHR activatie op huidbarrière en AMP productie een indirect effect van AHR activatie waren, hebben we CRISPR/Cas9 gebruikt om huidcellen te produceren die geen TFAP2A eiwit kunnen maken. We verwachtten in



Regulatie van huidcellen via aryl koolwaterstofreceptor (AHR) verloopt stapsgewijs

Wetenschappelijk onderzoeker dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

deze situatie dat het ziektemodel niet efficiënt zou kunnen herstellen en inderdaad: de gekweekte ziektemodellen waren niet goed in staat zich te herstellen. Het vinden van deze AHR-TFAP2A-as is enerzijds belangrijk om de biologie achter AHR activatie verder te ontrafelen, maar deze nieuwe inzichten openen mogelijk ook de weg voor alternatieve behandelingen gefocust op de productie van TFAP2A.

## LITERATUUR

1. van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, van Vlijmen-Willems IM, Hato SV, van der Valk PG, et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2013;123(2):917-27.
2. Rikken G, van den Brink NJM, van Vlijmen-Willems I, van Erp PEJ, Pettersson L, Smits JPH, et al. Carboxamide derivatives are potential

therapeutic AHR ligands for restoring IL-4 mediated repression of epidermal differentiation proteins. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3).

3. Smits JPH, Ederveen THA, Rikken G, van den Brink NJM, van Vlijmen-Willems I, Boekhorst J, et al. Targeting the cutaneous microbiota in atopic dermatitis by coal tar via AHR-dependent induction of antimicrobial peptides. *J Invest Dermatol.* 2020;140(2):415-24 e10.
4. Smits JPH, Qu J, Pardow F, van den Brink NJM, Rodijk-Olthuis D, van Vlijmen-Willems I, et al. The aryl hydrocarbon receptor regulates epidermal differentiation through transient activation of TFAP2A. *J Invest Dermatol.* 2024;144(9):2013-28 e2.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Jos Smits

**E-mail:** Jos.PH.Smits@radboudumc.nl



# Autoinflammatoir syndroom: het Schnitzlersyndroom

H.D. de Koning

De symptomen van het Schnitzlersyndroom worden veroorzaakt door overactiviteit van interleukine-1 beta, maar een eventuele genetische oorzaak en de rol van de monoclonale gammopathie blijven voornog onopgehelderd.

## HET FENOMEEN AUTOINFLAMMATIE

Bij het Schnitzlersyndroom is er sprake van spontane activatie van het aangeboren immuunsysteem. Zo'n ziekte noemen we een 'auto-inflammatoire' ziekte. Bij spontane activatie van het verworven immuunsysteem daarentegen spreken we van auto-immuniteit. Hierbij is er sprake van autoreactieve T-cellen of auto-antistoffen. Inmiddels weten we dat een deel van de aandoeningen puur autoinflammatoir van aard is en een deel puur auto-immuun, maar dat er ook een breed spectrum is waarbij deze mechanismen overlappen. Het is belangrijk om autoinflammatoire aandoeningen in de differentiaal-diagnose op te nemen bij onbegrepen continue of recidiverende ontstekingen, vooral als deze meerdere orgaansystemen betreffen en als ze op de kinderleeftijd ontstaan. [1]

## CRITERIA EN EPIDEMIOLOGIE

Het Schnitzlersyndroom is vernoemd naar de Franse dermatoloog Liliane Schnitzler die in 1972 als eerste een patiënt beschreef met een chronische urticariële huiduitslag, monoclonale gammopathie, koorts en botpijn. [2] Officiële criteria werden opgesteld tijdens een internationale werkgroep in Strasbourg in 2012 (tabel 1). [3]

Er zijn inmiddels meer dan 350 patiënten beschreven. De man-vrouw ratio is 1,5:1 en het komt vooral voor bij mensen van middelbare leeftijd met een mediane aanvang van 51 jaar, maar er zijn ook enkele twintigers beschreven. [4]

## PATHOGENESE

Voorheen werd gedacht dat het Schnitzlersyndroom een hematologische of autoimmuunaandoening was. Er is echter geen sprake van autoreactieve T-cellen en autoantistoffen. Ook ontwikkelt zich bij het gros van de patiënten geen hematologische maligniteit en blijft het bij een monoclonale gammopathie / paraproteïne, waarvan de rol nog niet duidelijk is. De hypothese voor een autoinflammatoire origine kwam voort uit de observatie van klinische overeenkomsten tussen het Schnitzlersyndroom en het cryopyrine-geassocieerd periodiek syndroom (CAPS). CAPS wordt veroorzaakt door mutaties in *NLRP3*. Dit gen codeert voor het eiwit cryopyrine

Tabel 1. Diagnostische criteria

| Obligate criteria                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chronische urticariële dermatitis +<br>Monoclaal IgM of IgG                                                                                                                                                   |
| Minor criteria                                                                                                                                                                                                |
| Recidiverende koorts >38 °C<br>Objectieve kenmerken van abnormale botremodelling met of zonder botpijn <sup>1</sup><br>Een neutrofiel dermaal infiltraat in een huidbiopsie<br>Leukocytose en/of verhoogd CRP |
| Zekere diagnose indien                                                                                                                                                                                        |
| Twee obligate criteria EN minimaal twee minor criteria indien IgM, en drie minor criteria indien IgG                                                                                                          |
| Waarschijnlijke diagnose indien                                                                                                                                                                               |
| Twee obligate criteria EN minimaal een minor criterium indien IgM, en twee minor criteria indien IgG                                                                                                          |

<sup>1</sup> Vastgesteld via botsintigrafie, MRI of verhoogd alkaline fosfatase

dat betrokken is bij de activatie van IL-1 $\beta$ . De interleukine-1 receptor antagonist (IL-1Ra) anakinra was effectief in CAPS en bleek dit ook te zijn in het Schnitzlersyndroom, evenals het interleukine-1 beta (IL-1 $\beta$ ) blokkerende canakinumab. [4]. Dit bewees de rol van IL-1 $\beta$  in het Schnitzlersyndroom. Middels genetisch onderzoek vonden we somatisch mosaïcisme voor *NLRP3* mutaties in 2 patiënten met IgG variant Schnitzlersyndroom. [5] Inmiddels is dit in 70 patiënten in andere centra onderzocht, waarbij men geen pathogene mutaties vond in deze of andere primair inflammasoom-gerelateerde genen, wat suggereert dat de twee casus met *NLRP3* mosaïcisme wellicht toch verworven CAPS mozaïeken of overlapcasussen betreft. [6,7] Wel werd in enkele patiënten een mutatie gevonden in *MYD88*, wat ook bij de ziekte van Waldenström beschreven is en mogelijk dus een rol speelt bij een subset van de patiënten. [7] Er werden geen *UBA1* mutaties gevonden, zoals bij VEXAS. [6] Hoewel er nog geen genetische oorzaak is gevonden, ondersteunen verschillende *in vivo* en *in vitro* bevindingen de

Dermatoloog, Erasmus MC en Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

centrale rol van IL-1 $\beta$ . Proinflammatoire cytokines waren in het bloed van symptomatische patiënten verhoogd en weer normaal tijdens behandeling met IL-1-remmers. [8,9] In lesionale huid van patiënten was IL-1 $\beta$  aanwezig in mestcellen, terwijl dit niet het geval was bij controles. [10]

## KLINISCH BEELD

Chronische urticariële dermatitis is meestal het eerste symptoom dat zich ontwikkelt. Klassiek zijn dit erythema-teuze, niet-jeukende, soms branderig aanvoelende maculae en soms plaques, vooral op de romp en ledematen (figuur 1). Individuele maculae zijn binnen een dag verdwenen. Bij de meeste patiënten is de huid dagelijks aangedaan; bij een deel is de urticariële dermatitis intermitterend aanwezig. De systemische klachten variëren sterk tussen patiënten. Sommigen hebben vooral last van koortsepisodes, terwijl bij anderen botpijn op de voorgrond staat. Koorts komt bij 70% van de patiënten voor, variërend van chronisch tot sporadisch episodisch. Zo'n 55% van de patiënten heeft chronische botpijn, klassiek vooral in de tibiae en het bekken. Bij twee-derde van de patiënten wordt artralgie beschreven van de grote gewrichten; slechts zeer sporadisch artritis. Ook diffuse spierpijn komt vaak voor. Verder worden moeheid, gewichtsverlies, lymfadenopathie en hepatosplenomegalie beschreven en in enkele gevallen perifere neuropathie. [4]



Figuur 1. Urticariële dermatitis bij een man met Schnitzlersyndroom

## AANVULLEND ONDERZOEK EN DIFFERENTIAAL DIAGNOSE

De differentiaaldiagnose van het Schnitzlersyndroom is breed en omvat autoimmuun-, hematologische en autoinflammatoire aandoeningen. [4] Afhankelijk van het klinisch beeld dient gericht nader onderzoek gedaan te worden om deze uit te sluiten alvorens de diagnose Schnitzlersyndroom gesteld kan worden.

In het bloed zijn het C-reactive protein (CRP) en de bezinking goede markers voor de ziekte-activiteit. Deze zijn bij de meeste onbehandelde patiënten continu verhoogd. Verder worden vaak leukocytose met neutrofilie en anemie gevonden.

In de meeste gevallen betreft de monoclonale gammopathie een IgM paraproteïne van het kappa subtype; in zo'n 10 procent van de gevallen een IgG paraproteïne.

Het laboratoriumonderzoek moet bij screening voor het Schnitzlersyndroom in ieder geval de volgende bepalingen bevatten: volledig bloedbeeld met leukocyten-differentiatie, CRP, bezinking, kreatinine, calcium, alkalisch fosfatase, paraproteïne analyse en  $\beta$ 2 microglobulines. Verder dient de aanwezigheid van Bence Jones eiwitten in de urine onderzocht te worden. [3]

Histologisch onderzoek van lesionale huid toont een dermaal infiltraat van vooral neutrofielen, zowel perivasculaire als interstitieel. Tekenen van urticariële vasculitis ontbreken, evenals het dermale oedeem dat bij histamine-geïndiceerde urticaria wordt gezien.

Een beenmergbiopsie is noodzakelijk om hematologische maligniteiten uit te sluiten. Op botscans worden bij patiënten vaak osteosclerotische veranderingen gevonden, vooral in de distale femur en tibia, waar men ook meestal de botpijn ervaart. Een conventionele röntgenfoto is minder sensitief. [3]

## BEHANDELING EN PROGNOSE

Antihistaminica zijn niet effectief in het Schnitzlersyndroom. Voorheen waren behandelingen met systemische immunosuppressiva zoals prednison slechts deels effectief. De IL-1 $\alpha$  anakinra bleek zeer effectief en wordt inmiddels 20 jaar voorgeschreven. Een nadeel zijn de dagelijkse injecties. De IL-1 $\beta$  antistof canakinumab heeft het voordeel dat het maandelijks geïnjecteerd dient te worden en bleek zeer effectief. Het is wel een stuk duurder. Anti-IL-6 therapie met tocilizumab bleek ook effectief. [4]

Het beloop van het Schnitzlersyndroom is chronisch. Na 10 jaar ontwikkelt zich bij 16% van de patiënten een hematologische maligniteit, waarvan twee-derde Waldenström's macroglobulinemie. Het is nog niet duidelijk of therapeutische IL-1 remming de kans hierop beïnvloedt.

Wellicht dat in de komende jaren met nieuwe technieken

## LEERPUNTEN

- Het Schnitzlersyndroom bestaat uit een combinatie van chronische urticariële dermatitis, een monoclonale gammopathie en tekenen van systemische ontsteking, zoals koorts, botpijn en artralgie.
- Het is een IL-1 $\beta$ -gemedieerde autoinflammatoire aandoening.
- Anti-IL-1 $\beta$  therapie is effectief tegen de systemische ontsteking en alle symptomen, maar beïnvloedt de monoclonale gammopathie niet.

## TREFWOORDEN

Schnitzlersyndroom - monoclonale gammopathie - chronische urticaria - autoinflammatoir - interleukine-1 beta

## GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

De auteur heeft een investigator-initiated trial gedaan met Canakinumab in Schnitzlersyndroom. De auteur ontving hier geen persoonlijke gelden voor.

toch somatisch mosaïcisme voor inflammatoom-gerelateerde genen gevonden gaat worden en dat de relatie met het paraproteïne wordt opgehelderd.

## LITERATUUR

1. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory diseases: A review. *J Rheumatol*. 2024;51(9):848-61.
2. L. S. Lésions urticariennes chroniques permanentes (erytheme péta-loïde?) *Journee Dermatologique d'Angers*. 1972;Cas cliniques. No. 46B.
3. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Fermand JP, Grattan C, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013;68(5):562-8.
4. de Koning HD. Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases. *Clinical and translational allergy*. 2014;4:41.
5. de Koning HD, van Gijn ME, Stoffels M, Jongekrijg J, Zeeuwen PL, Elferink MG, et al. Myeloid lineage-restricted somatic mosaicism of NLRP3 mutations in patients with variant Schnitzler syndrome. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(2):561-4.
6. Louvrier C, Awad F, Amselem S, Lipsker D, Giurgea I. Absence of NLRP3 somatic mutations and VEXAS-related UBA1 mutations in a large cohort of patients with Schnitzler syndrome. *Allergy*. 2022;77(11):3435-6.
7. Pathak S, Rowczenio DM, Owen RG, Doody GM, Newton DJ, Taylor C, et al. Exploratory study of MYD88 L265P, rare NLRP3 variants, and clonal hematopoiesis prevalence in patients with Schnitzler Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(12):2121-5.
8. Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui JJ, Mensa-Vilaro A, Omoyinmi E, Brogan P, et al. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. *Blood*. 2018;131(9):974-81.
9. de Koning HD, Schalkwijk J, Stoffels M, Jongekrijg J, Jacobs JF, Verwiel E, et al. The role of interleukin-1 beta in the pathophysiology of Schnitzler's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:187.
10. de Koning HD, van Vlijmen-Willems IM, Rodijk-Olthuis D, van der Meer JW, Zeeuwen PL, Simon A, Schalkwijk J. Mast-cell interleukin-1beta, neutrophil interleukin-17 and epidermal antimicrobial proteins in the neutrophilic urticarial dermatosis in Schnitzler's syndrome. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):448-56.

## CORRESPONDENTIEADRES

Heleen de Koning

E-mail: h.d.dekoning@erasmusmc.nl



# VEXAS syndroom: cutane manifestaties bij een nieuw auto-inflammatoir syndroom

J.M. Meijer

Dermatologen zijn mogelijk de eerste clinici met een klinische verdenking op VEXAS syndroom, omdat huidafwijkingen vaak één van de eerste symptomen zijn in de ontwikkeling van deze auto-inflammatoire aandoening. De diverse symptomen van inflammatie in verschillende organen maken herkenning uitdagend, waarbij het van belang is om een hoog-risico populatie te identificeren. In dit overzicht worden de klinische aanwijzingen van VEXAS syndroom voor dermatologen besproken.

Het VEXAS syndroom is een relatief recent beschreven verworven auto-inflammatoire aandoening, waarbij voornamelijk oudere mannelijke patiënten zich presenteren met diverse symptomen van chronische inflammatie met koorts, verhoogde ontstekingswaarden, anemie met cytopenie en mogelijk een spectrum aan inflammatoire huidafwijkingen. [1,2] Het is een verworven, X-gebonden aandoening op volwassen leeftijd

veroorzaakt door mutaties in het *UBA1* gen in myeloïde voorlopercellen, met tot gevolg diverse symptomen van reumatologische, dermatologische of hematologische aandoeningen. [3] VEXAS staat voor de beschreven kenmerken van Vacuoles (in dysplastisch beenmerg), E1 enzyme, X-linked, Auto-inflammatoir, Somatisch. De diagnose VEXAS brengt diverse voorheen ongerelateerde auto-inflammatoire symptomen



Figuur 1. Cutane manifestaties bij een patiënt met VEXAS syndroom. A-C Erythemateuze, deels annulaire papels tot plaques in het gelaat en op het coeur, klinisch lijkend bij de ziekte van Sweet. Herdruk.<sup>2</sup>

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

samen en kan beschouwd worden als een nieuwe categorie van hemato-inflammatoire aandoeningen. De ziektegerelateerde mortaliteit is hoog (20-60%) met een significante morbiditeit in een oudere patiëntenpopulatie. [4,5] Vroegtijdige herkenning is daarom essentieel voor de prognose. Het klinische spectrum van huidafwijkingen wordt steeds beter in kaart gebracht, met de nadrukkelijke boodschap dat dermatologen een belangrijke rol spelen in het identificeren van VEXAS door herkenning van gerelateerde huidafwijkingen vroeg in het ziektebeloop.

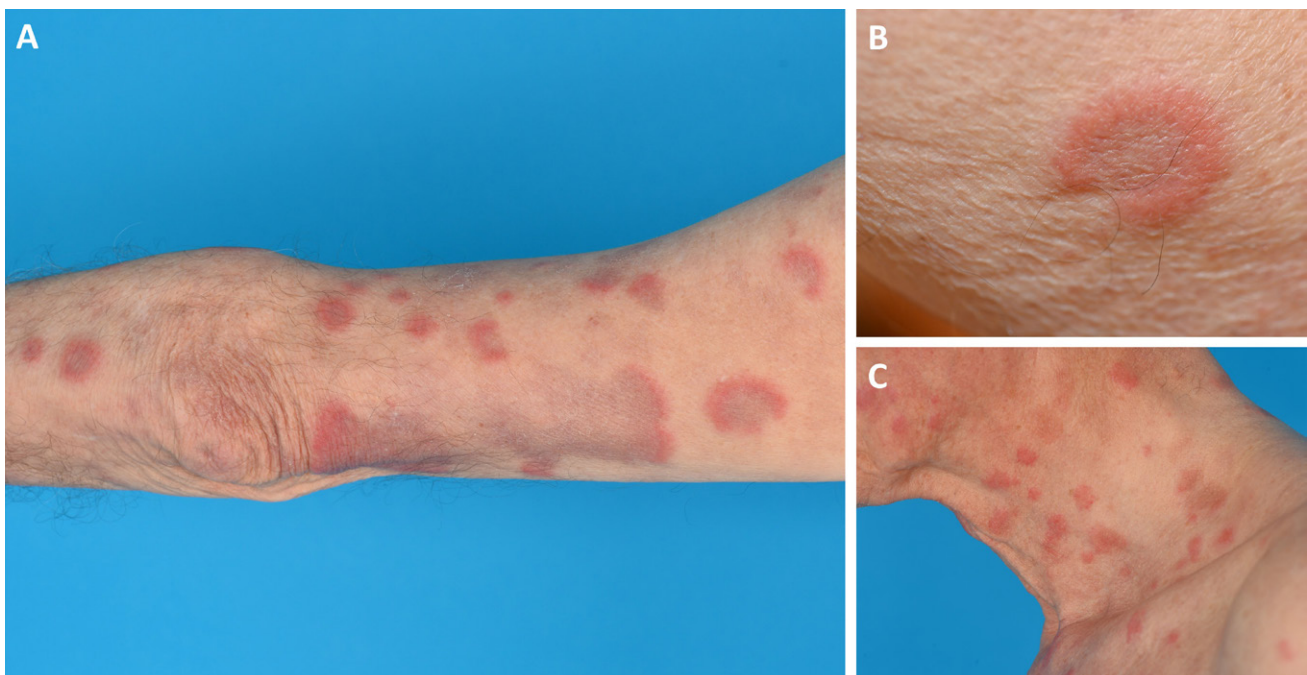
## CASUÏSTIEK

In het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie in 2022 (jaargang 32, nummer 5) beschreven wij 2 casus met huidafwijkingen bij VEXAS syndroom. [2] Bij patiënt A werd een duidelijke ontwikkeling van symptomen gezien met klachten van jeuk, een macrocytaire anemie en uiteindelijk een diagnose van myelodysplastisch syndroom (MDS). Daarnaast ontwikkelde hij inflammatoire huidafwijkingen van circinaire tot annulaire erythemateuze papels en plaques in het gelaat (figuur 1), klinisch en histologisch passend bij de ziekte van Sweet. Tijdens het ziektebeloop was sprake van constitutionele symptomen met koorts, nachtzweeten en afvallen. Op basis van MDS en diverse inflammatoire symptomen werd kort na de eerste publicaties over VEXAS syndroom ook bij deze patiënt een *UBA1* pathogene variant geïdentificeerd, diagnostisch voor VEXAS syndroom. Bij beschreven patiënt B werden diverse onbegrepen inflammatoire symptomen gezien suggestief voor een auto-inflammatoir syndroom. Er was sprake van inflammatoire huidafwijkingen klinisch geduid als erythema annulare centrifugum, artritis, episcleritis, anemie en leukopenie en pijnlijke oorschelpen geduid als chondritis. De huidafwijkingen

bestonden uit annulaire en circinaire erythemateuze papels tot plaques in het gelaat en bovenste extremiteiten (figuur 2). De histologische kenmerken in diverse biopten waren suggestief voor erythema annulare centrifugum, toxicodermie of ziekte van Sweet. Op basis van genetisch onderzoek werd uiteindelijk na 5 jaar klachten de diagnose VEXAS syndroom bevestigd.

## VEXAS SYNDROOM VOOR DE DERMATOLOOG

In een recente review (Sterling et al.,<sup>141</sup> casus) [5] en case series (Tan et al.,<sup>121</sup> casus) [4] werd huidbetrokkenheid gerapporteerd bij 83-86% van de patiënten met bevestigde VEXAS diagnose. Na koorts waren huidafwijkingen het meest frequente symptoom bij VEXAS, in circa 60% van de patiënten waren de huidafwijkingen bovendien het eerste klinische kenmerk. De meest voorkomende lokalisaties van huidafwijkingen waren op het bovenlichaam; in het gelaat, bovenste extremiteiten en romp, met voornamelijk efflorescenties van noduli, maculae en erytheem. In een minderheid waren petechiën en purpura aanwezig. Frequent voorkomende huidmanifestaties zijn circinaire tot annulaire erythemateuze plaques gelijkend de kliniek van de ziekte van Sweet. Chondritis (oor of neus, 48%) en peri-orbitaal oedeem (30%) waren regelmatig voorkomende uitingen. Patiënten met VEXAS syndroom met huidafwijkingen hadden vaker constitutionele symptomen vergeleken met patiënten zonder huidafwijkingen, voornamelijk koorts en gewichtsverlies. [4] Bij alle patiënten met VEXAS was sprake van verhoogd BSE en CRP. Therapeutisch werd een goede verbetering gezien met prednison, met wisselende effecten van methotrexaat, hydroxychloroquine, anti-IL1, en anti-IL6 therapie. Opvallend was de vermelding dat 62% van de patiënten met VEXAS syndroom die behandeld werden met anti-IL1 (anakinra) een lokale vertraagde inflammatoire erythemateu-



Figuur 2. Cutane manifestaties bij een patiënt met VEXAS syndroom. Erythemateuze, deels circinaire tot annulaire papels en plaques in het hoofd-hals gebied en bovenste extremiteiten, klinisch lijkend op erythema annulare centrifugum of de ziekte van Sweet. Herdruk.<sup>2</sup>

ze plaque ontwikkelde op de plek van injectie. [1] In biopsen van huidafwijkingen geassocieerd met VEXAS syndroom werd bij neutrofiele dermatosen voornamelijk een histiocytoïde vorm van neutrofielen gezien, met mogelijk leucocytoclasie zonder duidelijke kenmerken van vasculitis. [6] Van het inflammatoire infiltraat in de huid is aangetoond dat dit afkomstig is van dezelfde pathogene UBA1 myeloïde kloon als in het beenmerg, de huidafwijkingen zijn daarmee direct gerelateerd aan de onderliggende aandoening. [7] In de case series van Tan et al. werd de associatie onderzocht tussen het type huidafwijking en het type UBA1 variant. Patiënten met de leucine variant (p.Met41Leu) hadden vaker een klinische presentatie van een neutrofiele dermatose overeenkomend de ziekte van Sweet, terwijl de valine variant

(p.Met41Val) vaker geassocieerd was met vasculitis van de huid. [4] Deze specifieke genotypen en huid-fenotypen kunnen mogelijk als prognostische factor gebruikt worden voor het beloop van de aandoening.

## CONCLUSIE

Huidafwijkingen zijn een frequent en vaak vroegtijdig symptoom bij VEXAS syndroom, zoals inflammatoire huidafwijkingen bij neutrofiele dermatosen (ziekte van Sweet), vasculitis of erythema nodosum. VEXAS syndroom komt voor op oudere leeftijd bij voornamelijk mannelijke patiënten, met een belangrijke rol voor de dermatoloog om in deze hoog-risico populatie potentiële huidafwijkingen bij VEXAS syndroom te identificeren.

## SAMENVATTING

VEXAS syndroom is een relatief recent (2020) geïdentificeerd verworven auto-inflammatoir syndroom die zich op oudere leeftijd bij voornamelijk mannelijke patiënten presenteert. Huidafwijkingen zijn een frequent en vaak vroegtijdig symptoom bij VEXAS syndroom, zoals inflammatoire huidafwijkingen bij neutrofiele dermatosen, vasculitis of erythema nodosum. Het klinische spectrum van VEXAS syndroom wordt steeds beter in kaart gebracht. Vroegtijdige herkenning door dermatologen is van belang voor de diagnose en om de prognose te verbeteren.

## TREFWOORDEN

VEXAS syndroom - auto-inflammatie - neutrofiele dermatose - ziekte van Sweet

## KEYWORDS

VEXAS syndrome - auto-inflammation - neutrophilic dermatosis - Sweet Syndrome

## LITERATUUR

1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 31;383(27):2628–38.
2. Valk vd H, Horváth B, Bolling M, Diercks G, Leeuw de K, Rutgers A, et al. Cutane manifestaties bij auto-inflammatoir VEXAS syndroom. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. 2022 May;32(5).
3. van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, Willems HPJ, Kwakernaak AJ, de Sevaux RGL, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in UBA1: A Dutch case series of patients with VEXAS. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Jan 1;149(1):432–439.e4.
4. Tan IJ, Ferrada MA, Ahmad S, Fike A, Quinn KA, Groarke EM, et al. Skin manifestations of VEXAS Syndrome and associated genotypes. *JAMA Dermatol*. 2024 Aug 21;
5. Sterling D, Duncan ME, Philippidou M, Salisbury JR, Kulasekararaj AG, Basu TN. VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) for the dermatologist. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc.; 2022.
6. Ko CJ, Odell I, Gehlhausen JR, Leventhal J, McNiff JM, Zubeck A. VEXAS Syndrome: Histiocytoid cells with feathery cytoplasm as a clue to the diagnosis. *J Cutan Pathol*. 2024 Feb 1;
7. Zakine E, Schell B, Battistella M, Vignon-Pennamen MD, Chasset F, Mahévas T, et al. UBA1 Variations in neutrophilic dermatosis skin lesions of patients with VEXAS Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2021 Nov 1;157(11):1349–54.

## CORRESPONDENTIEADRES

Joost Meijer

E-mail: j.m.meijer@umcg.nl



# Huidafwijkingen bij het antisynthetase syndroom, MDA-5 dermatomyositis en Wong type dermatomyositis

D.P. Hack

Dermatomyositis (DM) is een auto-immuunziekte, die onderdeel uitmaakt van de groep idiopathische inflammatoire myopathiën, waarbij een ontstekingsproces van de dwarsgestreepte spieren kan leiden tot krachtsverlies. Een ontstekingsproces van de huid kan tevens zorgen voor huidafwijkingen, die tegelijkertijd met de myopathie of vaker er voorafgaand aan kunnen ontstaan. De meer karakteristieke huidafwijkingen zijn veelal bekend bij de dermatoloog, maar er zijn subtypes van dermatomyositis (en ziektebeelden geassocieerd met dermatomyositis) die gepaard kunnen gaan met minder karakteristieke huidafwijkingen, waardoor het stellen van de diagnose wordt bemoeilijkt. Het antisynthetase syndroom (geassocieerd met dermatomyositis), MDA-5 dermatomyositis en Wong type dermatomyositis zijn hier voorbeelden van.

Het herkennen van de huidafwijkingen bij deze ziektebeelden is belangrijk zodat er tijdig vervolgdagnostiek en behandeling, bijna altijd multidisciplinair, ingezet kan worden. Deze patiënten kunnen anders namelijk een niet herkende myositis, interstitiële longziekte of onderliggende maligniteit met bijkomende morbiditeit en mortaliteit hebben.

## HUIDAFWIJINGEN BIJ DERMATOMYOSITIS

De NVDV richtlijn 'Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis' (herzien in 2018) verdeelt huidafwijkingen bij dermatomyositis onder karakteristieke (afbeelding 1A-E) en compatibele verschijnselen (tabel 1). [1] Het antisynthetase syndroom, MDA-5 dermatomyositis en



Afbeelding 1. Karakteristieke huidafwijkingen bij dermatomyositis. Bron: Fotoarchief dermatologie AMC

A. Het teken van Gottron en Gottronse papels

B. Heliotroop erytheem [Daniel, de auteur vraagt of je de ogen in deze foto achter een zwarte balk kunt zetten]

C. 'Shawl sign'

D. Poikiloderma atrophicum vasculare

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, AmsterdamUMC en afdeling Dermatologie, Flevoziekenhuis, Almere

Tabel 1. Huidafwijkingen bij dermatomyositis. Bron: NVDV richtlijn 'Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis'

| Huidafwijkingen bij dermatomyositis   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Karakteristieke verschijnselen</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Het teken van Gottron                 | Symmetrisch gelokaliseerde erythematuze of livide atrofische maculae, met of zonder oedeem, aan interfalangeale of metacarpofalangeale gewrichten, ellebogen, knieën en mediale malleoli                                                                                                                                                            |
| Gotttronpapels                        | Symmetrisch gelokaliseerde, livide niet-schilferende papels (en plaques) aan de dorsale zijden van de interfalangeale en/of metacarpofalangeale gewrichten, ellebogen, knieën en mediale malleoli                                                                                                                                                   |
| Heliotroop erytheem                   | Rood-violetachtige verkleuring van de bovenoogleden of het periorbitale weefsel met of zonder oedeem                                                                                                                                                                                                                                                |
| Erytheem                              | Erytheem symmetrisch gelokaliseerd aan de dorsale zijde van de handen, vingers, strekzijde armen en benen, schouders en nek ('shawl sign'), coeur, gelaat en voorhoofd                                                                                                                                                                              |
| Poikiloderma atrophicans vasculare    | Symmetrisch gelokaliseerd aan de dorsale zijde van de handen, vingers, strekzijde armen en benen, schouders en nek ('shawl sign'), coeur, gelaat en voorhoofd                                                                                                                                                                                       |
| <b>Compatibele verschijnselen</b>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                       | Periunguaal erytheem, teleangiëctasieën, erytheem in het gelaat (niet rond de ogen), lichtgevoelig erytheem, pigmentatie van het gelaat/de nek/andere plaatsen, calcificaties van huid of spier, sclerodactylie, oedemateuze vingers/handen, ulcus aan de vingertoppen, ulcus aan de strekzijde van gewrichten, livedo reticularis, Raynaudfenomeen |
| Zelden                                | Erythrodermie, urticaria, hypertrichosis, panniculitis, folliculaire hyperkeratose, acanthosis nigricans, alopecia, lipatrofie, ichthyosis, papulaire mucinose en hyperkeratose van de handpalmen                                                                                                                                                   |

Wong type dermatomyositis kunnen naast karakteristieke huidafwijkingen voor dermatomyositis ook minder voorkomende huidafwijkingen voor dermatomyositis laten zien, maar welke wel meer specifiek zijn voor deze subtypes.

## ANTISYNTHETASE SYNDROOM

Het antisynthetase syndroom is een auto-immuunziekte, ook behorend tot de idiopathische inflammatoire myopathieën, waarbij patiënten antistoffen aanmaken gericht tegen een aminoacyl transfer RNA synthetase (meestal anti-Jo-1) en komt vaker voor bij vrouwen. Deze patiënten kunnen een dermatomyositis (of polymyositis) hebben als onderdeel van het antisynthetase syndroom. [2]

De meest voorkomende huidafwijkingen hierbij zijn scherp begrensde hyperkeratose en niet-jeukend erytheem op zowel de radiale als ulnaire en palmaire zijdes van de handen en vingers, met name de vingertoppen. Dit wordt ook wel 'mechanic hands' (afbeelding 2), zoals gezien kan worden bij monteurs, genoemd.



Afbeelding 2. 'Mechanic hands' bij het antisynthetase syndroom.

Bron: Fotoarchief dermatologie AMC

'Mechanic hands' kan ook bij dermatomyositis voorkomen.

Het wordt vaak aangezien voor handeczeem, waardoor het tijdig stellen van de diagnose vertraging kan oplopen.

Een huidbiopt laat hyperkeratose, focale parakeratose, psoriasisiforme acanthose, een vacuolaire grensvlakontsteking met Civatte bodies. Een mononucleair perivascuair ontstekingsinfiltraat en mucine depositie in de dermis zien. [3]

De histologie verschilt van eczeem en is dus van meerwaarde om te differentiëren tussen handeczeem en het antisynthetase syndroom.

Er is een hogere prevalentie (86%) [4] en hogere ernst van een interstitiële longziekte met snellere progressie in deze patiënten vergeleken met dermatomyositis en polymyositis patiënten. Dit zorgt voor een hogere morbiditeit en mortaliteit.

Een hogere incidentie van een non-erosieve artritis, fenomeen van Raynaud, gastro-oesofageale reflux en/of onverklaarbare koorts is beschreven en patiënten hebben vaak een meer therapieresistente myositis (prevalentie 73%) en/of interstitiële longziekte. Het risico op een onderliggende maligniteit lijkt niet verhoogd vergeleken met de algemene populatie. [5]

## MDA-5 DERMATOMYOSITIS

Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) geassocieerde dermatomyositis is een subvorm sinds 2005 bekend, die gepaard gaat met karakteristieke mucocutane afwijkingen. MDA-5 antistoffen zijn dermatomyositis specifiek en worden niet gevonden in andere auto-immuun bindweefselziekten of inflammatoire myopathieën. MDA-5 antistoffen correleren met ziekteactiviteit en kunnen niet detecteerbaar zijn als de ziekte onder controle is. [6]

Naast de karakteristieke huidafwijkingen bij dermatomyositis laat deze vorm specifieke huidbeelden voor dit subtype zien. Vaak zeer pijnlijke ulceraties (40-82%) zijn het meest uitgesproken huidbeeld hierbij, die vaak op de strekzijdes van gewrichten aanwezig zijn, diep zijn met soms hyperkeratotische crustae rondom. Ulceraties kunnen ook mucosaal voorkomen (50%). De cutane ulceraties zijn vaak aanwezig in



Afbeelding 3. Ulceratie in Gottronse papels bij een MDA-5 dermatomyositis. Bron: Fotoarchief dermatologie AMC



Afbeelding 4. Ulceratie in een teken van Gottron ter hoogte van de strekzijde van de elleboog bij een MDA-5 dermatomyositis. Bron: Fotoarchief dermatologie AMC

Gottronse papels (afbeelding 3), vaak op de vingertoppen, of in het teken van Gottron (afbeelding 4). Soms komen ze voor op zonlicht beschonen gebieden. Het ontwikkelen van osteomyelitis of gangreen door de ulceraties kan leiden tot vinger amputaties. Ulceraties bij MDA-5 dermatomyositis zijn een sterke voorspeller voor het ontwikkelen van een interstitiële longziekte.

Palmaire pijnlijke papels, maculae en plaques (20-60%) zijn andere unieke huidafwijkingen, welke meestal erythemateus ogen, maar ook bleek/atrofisch kunnen zijn op een livide achtergrond. De ulceraties en palmaire papels/maculae/plaques worden waarschijnlijk door een occlusieve vasculopathie veroorzaakt. Andere huidafwijkingen zijn een niet cicatriciële

diffuse alopecia (78%), 'mechanic hands' (67%) en panniculitis (20%). [6]

Histologie van palmaire papels en ulcera laten vaak een occlusieve vasculopathie zien van de kleine en middelgrote vaten in de dermis. Intravasculaire fibrinedeposities worden gezien, pauci-inflammatoir of met een mononucleair celfiltraat. Daarnaast laat de histologie een grensvlakontsteking met Civatte bodies, pigmentincontinentie, een oppervlakkig en dieprekend perivascular/peri-adnexaal infiltraat zien en dermale mucine depositie. Deze kenmerken zijn gelijkend op een cutane lupus erythematosus. [7]

Een vaak snel progressieve interstitiële longziekte (39-92%), vaak in patiënten van Aziatische afkomst, zorgt voor een hoge morbiditeit en mortaliteit. Patiënten zijn vaak klinisch amyopatisch (46-50%).

Andere bijkomende systemische verschijnselen zijn artralgie/arthritis (13-82%) en koorts (46-69%).

Het risico op een onderliggende maligniteit lijkt niet verhoogd. [6]

### WONG TYPE DERMATOMYOSITIS

Bij het zeldzame Wong type dermatomyositis, voor het eerst beschreven in 1969 en waarvan minder dan 45 casus bekend, kunnen er naast de karakteristieke huidafwijkingen bij dermatomyositis ook huidafwijkingen (afbeelding 5 en 6) ontstaan die erg lijken op pityriasis rubra pilaris (PRP). [8,9]

De erythemateuze hyperkeratotische folliculaire papels, confluërend tot plaques, komen over het gehele lichaam. Ze zijn met name prominent aanwezig op het voorhoofd, de nek en nabij de haargrens. Alopecia van de aangedane scalp is beschreven.

Op de voet- en handruggen zijn de papels vaak lineair gerangschikt over het verloop van zezen en benige uitstekels. Een enkele patiënt heeft hyperkeratose van de handpalmen en voetzolen. Het wordt vaak aangezien voor PRP en dermatomyositis wordt initieel vaak initieel overwogen.

Histopathologie, afgenomen van de papels, laat compacte orthokeratose, afwisselend met parakeratose in een checkerboard patroon zien (zoals ook bij PRP wordt gezien) en (non-)



Afbeelding 5. Op pityriasis rubra pilaris gelijkende laesies bij een Wong type dermatomyositis. Bron: Fotoarchief dermatologie AMC



Afbeelding 6. Op pityriasis rubra pilaris gelijkende laesies bij een Wong type dermatomyositis.  
Bron: Fotoarchief dermatologie AMC

folliculaire epidermale invaginaties gevuld met keratine met een mononucleair cel infiltraat in de dermis en soms pigmentincontinentie. Vaak is er maar heel subtiel grensvlakontsteking aanwezig met mucine depositie, waar overheen gekeken kan worden. [9]

Vanwege het lage aantal bekende casus is er geen duidelijk verband tussen dit type dermatomyositis en bepaalde myositis-specifieke auto-antistoffen en geen duidelijkheid over

bijkomende systemische verschijnselen. Het voorkomen van interstitiële longziekte is niet goed beschreven.

Deze vorm komt bij zowel kinderen als op oudere leeftijd voor en de incidentie van myositis lijkt vergelijkbaar met de 'klasieke vorm' van dermatomyositis. Het is niet geheel duidelijk of er een associatie is met onderliggende maligniteiten. [10]

## CONCLUSIES

Het antisynthetase syndroom, MDA-5 dermatomyositis en Wong type dermatomyositis geven minder klassieke huidafwijkingen, waarbij de dermatoloog de diagnose soms niet tijdig herkent en vervolgdagnostiek/behandeling vertraging oploopt. Hierdoor kunnen met name een bijkomende interstitiële longziekte en myositis ook gemist worden. Het risico op een onderliggende maligniteit bij het antisynthetase syndroom en MDA-5 dermatomyositis lijken niet verhoogd en bij Wong type dermatitis is dit onduidelijk (overzicht tabel 2). De NVDV richtlijn adviseert wel screening op maligniteiten bij volwassen dermatomyositis patiënten, de eerste drie jaar jaarlijks.[1] Vervolgdagnostiek wat de dermatoloog kan inzetten bij een vermoeden op dermatomyositis bestaat uit het afnemen van onder andere een huidbiopt en serologische (myositis specifieke) antistofbepaling. Anti-nucleaire antistoffen (ANA)/ANA cascade en een myositis blot worden hiervoor gebruikt. Belangrijk is om na te gaan welke antistoffen in de myositis blot van uw laboratorium bepaald kunnen worden, want dit kan verschillen per lab.

Tabel 2. Overzicht antisynthetase syndroom, MDA-5 dermatomyositis en Wong type dermatomyositis

|                                               | Antisynthetase syndroom                                                                                                                                                                     | MDA-5 dermatomyositis                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Wong type dermatomyositis                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Huidafwijkingen<sup>1</sup></b>            | 'Mechanic hands'                                                                                                                                                                            | Pijnlijke ulceraties (40-82%) vaak in Gottronpapels of teken van Gottron. Palmaire pijnlijke papels, maculae en plaques. Ook: diffuse non-cicatriciële alopecia (78%), mechanic hands (67%), orale ulceratie (50%), panniculitis (20%)                                                                  | Erythemateuze hyperkerratotische folliculaire papels (op PRP gelijkend) confluerend tot plaques                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Antistoffen</b>                            | Anti-Jo1, Anti-PL7, Anti-PL12, Anti-OJ, Anti-EJ, Anti-KS, Anti-Zo, Anti-SC, Anti-JS, Anti-YRS                                                                                               | Anti-MDA-5                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Geen duidelijk verband van bepaalde antistoffen met het ziektebeeld                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Histologie</b>                             | Hyperkeratose, focale parakeratose, psoriasiforme acanthose, vacuolaire grensvlakontsteking met Civatte bodies, mononucleair perivascuair ontstekingsinfiltraat en dermale mucine depositie | Grensvlakontsteking met Civatte bodies, pigmentincontinentie, oppervlakkig en diepreikend perivascuair/peri-adnexaal infiltraat, occlusieve vasculopathie van de kleine en middelgrote vaten in de dermis en intravasculaire fibrinedeposities (pauci-inflammatoir of met een mononucleair celfiltraat) | Compacte orthokeratose, afwisselend met parakeratose in een checkerboard patroon (zoals ook bij PRP) en (non-) folliculaire epidermale invaginaties gevuld met keratine met een mononucleair celfiltraat in de dermis en soms pigmentincontinentie. Vaak heel subtiel grensvlakontsteking met dermale mucine depositie |
| <b>Interstitiële longziekte</b>               | Prevalentie 86% en hoge ziekte-ernst met bijkomende morbiditeit en mortaliteit                                                                                                              | Vaak snel progressief (39-92%) met een hoge morbiditeit en mortaliteit                                                                                                                                                                                                                                  | Niet goed beschreven                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Myositis</b>                               | Prevalentie 73% en vaak therapieresistent                                                                                                                                                   | Vaak klinisch amyopatisch (46-50%)                                                                                                                                                                                                                                                                      | Incidentie myositis lijkt vergelijkbaar met 'klasieke' van dermatomyositis                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Kans op onderliggende maligniteit</b>      | Lijkt niet verhoogd                                                                                                                                                                         | Lijkt niet verhoogd                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Niet geheel duidelijk                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Andere bijkomende systemische klachten</b> | Non-erosieve artritis, fenomeen van Raynaud, gastro-oesofageale reflux en/of onverklaarbare koorts                                                                                          | Artralgie/artritis (13-82%) en koorts (46-69%)                                                                                                                                                                                                                                                          | Niet goed beschreven                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

<sup>1</sup> Naast de karakteristieke huidafwijkingen voor dermatomyositis

PRP Pityriasis rubra pilaris

Vraag naar niet-gebruikelijke spierpijn bij inspanning en ga na of er symmetrische spierzwakte optreedt aan de ledematen (proximaal), halsbuigspieren en slijkspiers. Bij afwezigheid van genoemde klachten kan er een amyopatische dermatomyositis spelen. Tevens kunnen bloedwaarden gerelateerd aan spierafbraak (met name creatinine kinase, lactaat dehydrogenase en ASAT/ALAT) afgenomen worden.

Ga na of er recent of in de voorgeschiedenis aanwijzingen zijn voor een interstitiële longziekte. Verdere diagnostiek en behandeling zal bijna altijd multidisciplinair moeten plaatsvinden (neuroloog, reumatoloog, internist, kinderarts, revalidatiearts en dermatoloog).

## LEERPUNTEN

- De huidafwijkingen bij klassieke dermatomyositis kunnen tegelijkertijd met de myositis of vaker er voorafgaand aan ontstaan.
- Het antisynthetase syndroom, MDA-5 dermatomyositis en Wong type dermatomyositis kunnen naast de karakteristieke huidafwijkingen voor dermatomyositis ook minder voorkomende huidafwijkingen voor dermatomyositis laten zien, maar welke wel meer specifiek zijn voor deze subtypes.
- Bij het antisynthetase syndroom ziet men vaak 'mechanic hands'.
- MDA-5 dermatomyositis laat (muco)cutane ulceratie zien, vaak bovenop karakteristieke afwijkingen voor dermatomyositis en palmar pijnlijke papels, maculae en plaques.
- Wong type dermatomyositis laat een op pityriasis rubra pilaris gelijkend huidbeeld zien.
- Een vaak snel progressieve interstitiële longziekte bij het antisynthetase syndroom en MDA-5 dermatomyositis zorgen voor een hoge morbiditeit en mortaliteit.

- Het risico op een onderliggende maligniteit bij het antisynthetase syndroom en MDA-5 dermatomyositis lijken niet verhoogd en bij Wong type dermatitis is dit onduidelijk.
- Vervolgdiagnostiek naar dermatomyositis wat de dermatoloog kan inzetten: een huidbiopt, serologische (myositis specifieke) antistof bepaling, bloedwaarden gerelateerd aan spierafbraak (met name creatinine kinase, lactaat dehydrogenase en ASAT/ALAT)
- Verdere diagnostiek en behandeling zal bijna altijd multidisciplinair moeten plaatsvinden (neuroloog, reumatoloog, internist, kinderarts, revalidatiearts en dermatoloog).

## TREFWOORDEN

Antisynthetase syndroom - MDA-5 dermatomyositis - Wong type dermatomyositis

## GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. NVDV richtlijn 'Dermatomyositis (DM), polymyositis (PM) en sporadische inclusion body'-myositis (sIBM)' (2005, herzien 2018)
2. Witt LJ, Curran JJ, Strek ME. The diagnosis and treatment of antisynthetase syndrome. *Clin Pulm Med.* 2016 Sep;23(5):218-226.
3. Mii S, Kobayashi R, Nakano T, Harada H, Okada M, Matsui Y, Fujii T, Eto H. A histopathologic study of mechanic's hands associated with dermatomyositis: a report of five cases. *Int J Dermatol.* 2009 Nov;48(11):1177-82.
4. Hervier B, Meyer A, Dieval C, et al. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival. *Eur Respir J.* 2013 Nov;42(5):1271-82.
5. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):210-7.
6. Kurtzman DJB, Vleugels RA. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: A concise review with an emphasis on distinctive clinical features. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Apr;78(4):776-785.
7. Chan AWS, Cheung CM, Wong PC, Choi PCL, Ng JKM, Li JJX. Increased histological severity and chronicity of interface inflammation in anti-MDA5 dermatomyositis-A comparative dermatopathological analysis. *Int J Rheum Dis.* 2023 Oct;26(10):2031-2036.
8. Wong KO. Dermatomyositis: a clinical investigation of twenty three cases in Hong Kong. *Br J Dermatol* 1969;81:544-547.
9. Kowalski EH, Kenney HM, Richardson CT. Wong-type dermatomyositis with interstitial lung disease and anti-SRP and -PM/Scl antibodies treated with intravenous immunoglobulin. *JAAD Case Rep.* 2023 Sep 9;41:26-29.
10. Mutasim DF, Egesi A, Spicknall KE. Wong-type dermatomyositis: a mimic of many dermatoses. *J Cutan Pathol.* 2016 Sep;43(9):781-6.

## CORRESPONDENTIEADRES

Dennis Hack

E-mail: d.p.hack@amsterdamumc.nl en dhack@flevoziekenhuis.nl



# Hoe helpen we een patiënt op weg in de jungle van social media?

A.F.S. Galimont – Collen

**Medische misinformatie is een groeiend probleem dat zorgverleners dagelijks raakt. Uit een enquête van de KNMG en NOS blijkt dat 85% van de artsen regelmatig geconfronteerd wordt met misleidende informatie, waarvan 54% wekelijks en 14% zelfs dagelijks. [1] Dit ondermijnt de kwaliteit van zorg, verstoort de vertrouwensrelatie tussen arts en patiënt en leidt tot inefficiënt gebruik van zorgmiddelen. Sociale media spelen hierin een centrale rol, omdat misleidende en foutieve informatie zich sneller en breder verspreidt dan wetenschappelijk onderbouwde feiten.**

De gevolgen van misinformatie zijn groot. Het kan een juiste diagnose vertragen, angst vergroten en conflicten veroorzaken tussen zorgverleners en patiënten. Daarbij wordt het probleem verder bemoeilijkt doordat de grens tussen oprechte misverstanden (misinformatie) en opzettelijke misleiding (desinformatie) vaak vaag is. Nepnieuws, dat sensatiegericht is en inspeelt op emotie en angst, draagt hier ook aan bij. Deze vormen van misleidende informatie ondermijnen de geloofwaardigheid van betrouwbare bronnen en zaaien wantrouwen in instituten zoals ziekenhuizen en overheden. [2]

Het onderscheid tussen misinformatie en desinformatie is cruciaal, benadrukt Alexander Pleijter, onderzoeker in online journalistiek en factchecking aan de universiteit van Leiden. [3] Door dit verschil te begrijpen, kunnen zorgverleners beter omgaan met de uitdagingen waarvoor deze vormen van misleidende informatie hen stellen.

## DE INVLOED VAN SOCIALE MEDIA

De invloed van sociale media op informatieverspreiding en misinformatie wordt gekenmerkt door een fundamenteel veranderde dynamiek, waarin sociale media een centrale rol spelen. Volgens José van Dijck, universiteitshoogleraar Media en digitale samenleving, geven algoritmes op deze platforms prioriteit aan emotionele en sensationele content, waardoor wetenschappelijk onderbouwde informatie minder zichtbaar wordt. Dit informatielandschap, waarin populariteit en betrokkenheid zwaarder wegen dan betrouwbaarheid, vergroot de verspreiding van foutieve informatie. [4]

Deze dynamiek heeft ook invloed op traditionele media, die steeds vaker berichten van sociale media overnemen zonder grondige verificatie, merkt Pleijter op. [3] Hierdoor wordt een circulaire informatiestroom gecreëerd waarin misinformatie breed wordt verspreid, terwijl correcties nauwelijks zichtbaarheid krijgen. Sociale mediaplatforms, die opereren op basis

van een commercieel model, hebben hierdoor de rol van traditionele media als ogenschijnlijk betrouwbare poortwachters grotendeels overgenomen.

Sociale media fungeren daarnaast als krachtige motoren voor misinformatie. De focus op engagement – het maximaliseren van likes, shares en reacties – versnelt de verspreiding van foutieve informatie, wat leidt tot een vertrouwensvacuüm. Dit ondermijnt de rol van traditionele instituten, zoals wetenschappelijke en medische organisaties, in het waarborgen van betrouwbare informatie.

Tot slot heeft de verschuiving van lineaire naar circulaire communicatiemodellen, zoals beschreven door Van Dijck, een blijvende impact. Algoritmes, influencers en viraal gedeelde content domineren nu de informatiestromen, waardoor traditionele poortwachters hun grip grotendeels hebben verloren. Het resultaat is een informatielandschap waarin vertrouwen in wetenschappelijke bronnen verder wordt uitgehold. [4]

## PSYCHOLOGISCHE BIASES

Volgens Van Dijck maken sociale media optimaal gebruik van psychologische biases zoals confirmation bias en framing, wat bijdraagt aan de verspreiding van misinformatie. [4] Psychologische biases versterken de impact van misinformatie. Confirmation bias, de neiging om informatie te zoeken die bestaande overtuigingen bevestigt, speelt hierin een grote rol. Mensen zijn eerder geneigd om berichten te geloven en te delen die aansluiten bij hun eigen wereldbeeld. Daarnaast speelt framing een belangrijke rol: de manier waarop informatie wordt gepresenteerd – bijvoorbeeld via emotioneel beladen taalgebruik – beïnvloedt de manier van perceptie van die informatie.

Sociale mediaplatforms maken gebruik van deze biases om gebruikers langer betrokken te houden. Berichten die inspelen

Dermatoloog, Bravis Ziekenhuis, Roosendaal



Illustratie: Loes Vos

op angst, woede of andere sterke emoties hebben daardoor meer kans om viraal te gaan, waardoor foutieve informatie sneller en breder wordt verspreid dan resultaten uit wetenschappelijk onderzoek.

### PRAKTIJKVOORBEELDEN VAN MISINFORMATIE

Tijdens de COVID-19-pandemie kwamen complottheorieën volop in de aandacht. Uit een onderzoek in 2021 bleek dat 27% van de Nederlanders een of meer complottheorieën over COVID-19 als geloofwaardig beschouwde. Voorbeelden hiervan zijn het idee dat vaccinaties microchips bevatten of dat het virus in een laboratorium is ontwikkeld. [5]

In de dermatologie zien artsen regelmatig de gevolgen van misinformatie. Patiënten weigeren hormooncrèmes omdat influencers deze als verslavend bestempelen. Zonnebrandmiddelen mijdt men vanwege ongefundeerde claims dat ze kankerverwekkend zouden zijn of de opname van vitamine D blokkeren. Daarnaast zijn er patiënten die dure en onnodige onderzoeken eisen op basis van de mythe dat aandoeningen zoals psoriasis en eczeem worden veroorzaakt door darmproblemen. Deze misvattingen leiden niet alleen tot inefficiënte zorg, maar ook tot frustratie bij zowel patiënten als artsen.

### AANPAK IN DE SPREEKKAMER

Om misverstanden en conflicten in de spreekkamer te vermijden, is patiëntgericht communiceren essentieel. [6] Dit houdt in dat zorgverleners niet alleen de medische klachten behandelen, maar ook aandacht besteden aan de zorgen, emoties en persoonlijke situatie van de patiënt. Door actief te luisteren, empathie te tonen en erkenning te geven, voelen patiënten zich gehoord en begrepen. Dit versterkt de vertrouwensrelatie

en bevordert zowel de therapietrouw als de tevredenheid van de patiënt.

Een belangrijk aspect van patiëntgericht communiceren is het creëren van een open en veilige sfeer waarin de patiënt zijn of haar zorgen kan uiten. Het helpt zorgverleners om de perspectieven en verwachtingen van patiënten beter te begrijpen, wat vooral belangrijk is bij complexe of emotioneel beladen situaties. Daarnaast kan een niet-directieve en uitnodigende communicatie, zoals het stellen van open vragen ('Hoe kunnen we u het beste helpen?'), valse verwachtingen en lastige interactiepatronen voorkomen.

De **LEAP-methode** ('Luisteren, Empathie, Akkoord, Partner') sluit hier goed op aan en biedt een praktische aanpak voor het omgaan met wantrouwen en claimend gedrag. [7] Deze methode helpt zorgverleners om conflicten te vermijden door begrip te tonen voor de emoties en overtuigingen van de patiënt, zonder direct in discussie te gaan. Bijvoorbeeld, als een patiënt een dure, niet-geïndiceerd onderzoek of behandeling eist, kan de arts door aandachtig te luisteren en alternatieven te bespreken het vertrouwen herstellen en tot een gezamenlijke oplossing komen. De methode werkt ook goed bij patiënten die geloven in complottheorieën, omdat het emoties erkent, empathie biedt en samenwerkingsgericht is.

### VERTROUWENSHERSTEL

Om vertrouwen in medische expertise te herstellen, moeten traditionele instituten zoals artsen en wetenschappelijke organisaties actiever zichtbaar worden op sociale media. Het produceren van toegankelijke, aantrekkelijke en wetenschappelijk correcte content kan concurreren met populaire maar foutieve berichten.

Neurochirurg Pieter van Eijsden benadrukt bovendien dat traditionele media hun rol als controlemechanisme opnieuw moeten invullen om de verspreiding van foutieve informatie te beperken. [8] Dit vraagt om een gezamenlijke inspanning van zowel journalisten als zorgverleners om feiten boven fictie te stellen.

## CONCLUSIE

Misinformatie is een complexe uitdaging die vraagt om een combinatie van educatie, effectieve communicatie en technologische aanpassing. Door consistent samen te werken, zowel binnen als buiten de gezondheidszorg, kunnen we bouwen aan een weerbaardere en beter geïnformeerde samenleving. Investerings in mediawijsheid, betere regulering van sociale media en een proactieve houding van zorgverleners zijn cruciaal om het tij te keren.

## DANKBETUIGING

Dit artikel is gebaseerd op inzichten van José van Dijk, Alexander Pleijter en Pieter van Eijsden. Hun bijdragen hebben geholpen om de impact van sociale media en de verspreiding van misinformatie beter te begrijpen. Bovendien is gebruikge- maakt van data en voorbeelden uit wetenschappelijke literatuur en praktijkervaringen binnen de medische wereld.

## LITERATUUR

1. <https://www.knmg.nl/actueel/nieuws/nieuwsbericht/medische-des-informatie-een-veelvoorkomend-fenomeen-in-de-sprekkamer>
2. [https://www.who.int/health-topics/infodemic/19#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/infodemic/19#tab=tab_1)
3. Pleijter ARJ. Foute informatie op sociale media: corrigeren of op zijn beloop laten? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2022;166:D7184.
4. van Dijk J. Sociale media en het vertrouwen in medische expertise. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2022;166: D7184.
5. Snel E. Nederland na de pandemie. Over de doorwerking van de coronapandemie op sociale cohesie. Amsterdam: Kieskompas; 2023.
6. van Staveren R. Patiëntgericht communiceren bij claimend gedrag. *Huisarts Wet* 2011;54(5): 272-4.
7. van Dam A. Samen bouwen aan vertrouwen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2025;169:D8424.
8. van Eijsden P. Het medium bepaalt de boodschap. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2022;166:D7417.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Annemie Galimont

**E-mail:** [annemiegaimont@outlook.com](mailto:annemiegaimont@outlook.com)



# Ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van intra-epidermale neoplasieën

M.M.G. Moermans, S. Ahmady, K. Mosterd

Onder intra-epidermale neoplasieën verstaan we premaligne voorloperstadia van het plaveiselcelcarcinoom (PCC). Binnen deze groep herkennen we morbus Bowen en actinische keratosen (AK). Morbus Bowen, ook wel PCC in situ genoemd, kenmerkt zich histologisch middels een hyperkeratotische en deels parakeratotische hoornlaag en celatypie over de gehele epidermis. AK kenmerkt zich door atypische keratinocyten door een of meerdere lagen van epidermis heen, waarbij we verschillende histologische varianten (graad 1, 2 en 3) kunnen onderscheiden. Bij een graad 3 AK is er sprake van atypie over alle lagen van de epidermis en het is dan ook de vraag of dit onderscheiden moet worden van een morbus Bowen. Bij morbus Bowen zien we ook atypie over de gehele epidermis, maar volgens nieuwe inzichten zou een uitsparing van een basale laag (palisaded basal sparing) hierbij typerend zijn. [1] Overigens dient de histologische onderverdeling van AK niet verward te worden met de klinische classificatie van AK in Olsen graad I, II, III. Bij deze klinische classificatie geldt dat graad I laesies minimaal palpabel zijn (beter voelbaar dan zichtbaar), graad II laesies matig dik (goed voelbaar en zichtbaar) en graad III laesies dik en hyperkeratotisch. [2]

Morbus Bowen is een relatief zeldzame (pre)maligne huidaandoening. In 1989 was de incidentie ongeveer 10/100.000 per soonsjaren, maar in 2017 werd in Nederland al een incidentie gevonden van ongeveer 70/100.000 en 500/100.000 in de leeftijdsgroep  $\geq 80$  jaar. [3] De stijgende incidentie is mogelijk toe te schrijven aan factoren zoals een toegenomen blootstelling aan ultraviolette straling en een vergrijzende bevolking. Behalve zonblootstelling worden immuunsuppressie en blootstelling aan het humaan papillomavirus ook als risicofactoren erkend. [3] Hoewel het primaire doel van de behandeling is om het risico op progressie naar invasief cutaan PCC te voorkomen, is de bewijslast hiervoor beperkt. Mogelijke behandelingen voor morbus Bowen zijn niet-invasieve en invasieve therapieën die verschillen in effectiviteit, bijwerkingen, cosmetisch resultaat, patiënttevredenheid en kosten. Er is momenteel een gebrek aan goed wetenschappelijk onderzoek dat de verschillende beschikbare behandelingen vergelijkt. Actinische keratosen (AK) is de meest voorkomende premaligne

huidaandoening in de Kaukasische populatie, met een prevalentie van 28-45% in de Nederlandse populatie boven de 45 jaar. [4] AK worden vaak behandeld omdat de patiënt klachten ervaart, zoals jeuk, schilfering, korstvorming of cosmetische bezwaren. De belangrijkste reden voor behandeling is het risico dat een AK zich kan ontwikkelen tot een PCC. [5,6] Het laesie-specifieke risico op PCC ontwikkeling blijft echter een punt ter discussie, aangezien het vaak een gebied van zonbeschadigde huid betreft (field cancerization). [5,6]

## EFFECTIVITEIT BEHANDELINGEN

### Morbus Bowen

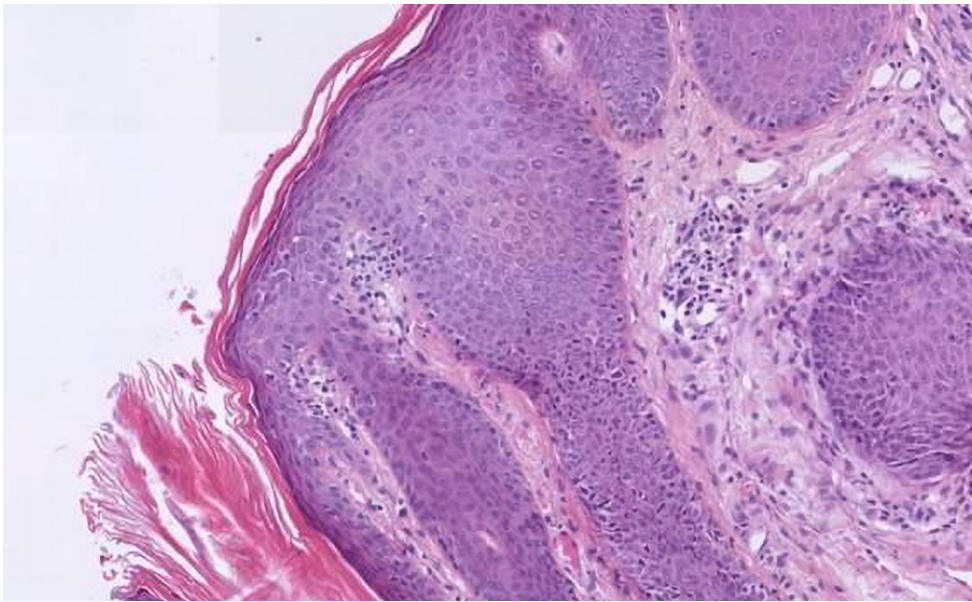
In een multicenter gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie werden niet-invasieve behandelingen, waaronder 5-fluorouracil (5FU) crème en Methylaminolevulinaat photodynamische therapie (MAL-PDT), vergeleken met chirurgische excisie bij patiënten met morbus Bowen. [7] Eén jaar na de behandeling was het percentage patiënten zonder residu of recidief 97,4% (75/77) in de excisiegroep, 85,7% (66/77) bij 5FU en 82,1% (64/78) bij MAL-PDT. Op basis van de vooraf gedefinieerde non-inferioriteitsmarge van 22% werd geconcludeerd dat 5FU crème niet inferieur was aan chirurgische excisie en bovendien gepaard ging met een beter cosmetisch resultaat. Voor MAL-PDT kon non-inferioriteit ten opzichte van excisie niet worden aangetoond. Tijdens de follow-up van één jaar werden geen PCC's waargenomen.

Preliminaire resultaten van de lange termijn follow-up van deze studiepopulatie, zullen worden gepresenteerd.

### Actinische keratose

In een multicenter randomized controlled trial, door Jansen en collegae, werden de 4 meest voorkomende veldbehandelingen voor AK met elkaar vergeleken: ingenol mebutaat (IM), 5% 5FU, 5% imiquimod (IMQ) en MAL-PDT. Van deze veldbehandelingen bleek 5FU het meest effectief, met 1-jaars waarschijnlijkheid op behandelingsucces van 74,4%. [8] Bij follow-up na gemiddeld 4-jaar bleek het risico op het ontwikkelen van een PCC in het behandelde gebied in deze studiepopulatie 3,7%. Dit risico was groter bij laesies met Olsen graad III (20,9%) en nam nog toe in geval van noodzaak tot herbehandeling.

Afdeling Dermatologie, Maastricht University Medical Center+, Maastricht en Grow Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht



Figuur 1. Histologische coupe van een actinische keratose, graad 3

ling tijdens de follow-up periode (33,5%). Van alle PCC's kwam 70% voort uit een pre-existente AK-laesie, Olsen graad II of III. [5] Omdat alle patiënten met AK in deze studie behandeling ondergingen, is vanuit deze resultaten niet te concluderen dat Olsen graad I AK niet behandeld zouden hoeven te worden. Naar het chemopreventieve effect van behandeling van milde AK (Olsen graad I) op de lange termijn is derhalve meer onderzoek nodig.

## NIEUWE UITDAGINGEN

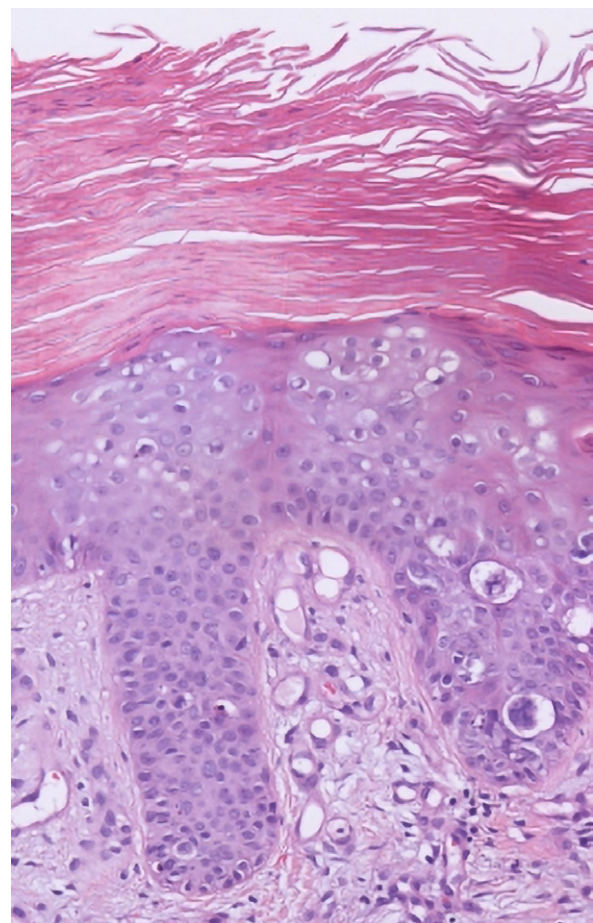
### Morbus Bowen

Preliminare resultaten van de RCT naar de verschillende behandelingen voor morbus Bowen, geven inzicht in de lange termijn recidieven en het risico op het ontwikkelen van PCC's in behandelde morbus Bowen.

### Actinische keratosen

In conclusie bleek behandeling met 5% 5FU het meest effectief en kosteneffectief, derhalve wordt 5FU ook geadviseerd als eerste keus behandeling voor AK. Daarnaast heeft 5FU mogelijk ook een chemopreventief effect op het ontwikkelen van een PCC tot 1 jaar na behandeling. In onze studie vonden we dat er geen verschil was in bijwerkingen tussen de behandelde groepen: bij alle behandelingen traden klachten op van erytheem, schilfering, korstvorming, jeuk en een brandend gevoel. [8]

Naast de bijwerkingen, gaat 5FU behandeling ook gepaard met het geadviseerde doseringsschema van 2 maal daags gedurende 4 weken, wat door patiënten als belastend kan worden ervaren en reden kan zijn voor slechte therapietrouw en vroegtijdig staken van de behandeling of zelfs weigering van 5FU behandeling in de toekomst. [9,10] In onze studie vonden wij dat 88,7% van de patiënten 100% therapietrouw was, echter in studies wordt de werkelijke compliance vaak overschat. Bovendien zagen wij ook in onze studie dat 50% van de patiënten afzag van deelname door sterke voorkeur



Figuur 2. Histologische coupe van morbus Bowen

of afkeer voor een bepaalde behandeling. [8] Hieruit blijkt dat patiëntvoorkeuren in de praktijk een grote rol spelen bij de behandelkeuze. Er lijkt een behoefte te zijn aan een meer verdraagbaar behandelalternatief met behoud van de effectiviteit van 5FU. [10]

Voorbeelden van nieuwe, mogelijk beter verdraagbare behandelingen zijn 4% 5FU, 0,5% 5FU in combinatie met 10% salicylzuur, tirbanibuline en 5% 5FU in combinatie met calcipotriol. Er is echter meer bewijslast nodig over de verdraagbaarheid en de effectiviteit van deze behandelingen op de lange termijn, bij voorkeur door de effectiviteit op een head-to-head manier te vergelijken met de huidige voorkeursbehandeling 5FU.

### LEERPUNTEN

- 5FU is non-inferieur ten opzichte van chirurgische excisie in de behandeling voor morbus Bowen met een 1-jaars kans op behandelsucces van 85,7%.
- 5FU is de meest effectieve behandeling voor actinische keratosen met 1-jaars waarschijnlijkheid op behandelsucces van 74,4%.
- Olsen graad III laesies hebben het grootste risico om zich te ontwikkelen tot een plaveiselcelcarcinoom.
- Er is meer onderzoek nodig naar de noodzaak tot behandeling van laag-risico actinische keratosen (Olsen graad I).
- Er is vraag naar een verdraagbaarder behandelalternatief voor 5FU, meerdere behandelalternatieven worden momenteel onderzocht.

### TREFWOORDEN

Intra-epidermale neoplasieën - morbus Bowen - actinische keratosen - behandeling

### GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Wood BA, Harvey NT, Mesbah Ardakani N, Paton D. Bowen disease is not synonymous with intraepidermal squamous cell carcinoma. *Pathology*. 2024 Apr;56(3):322-324. doi: 10.1016/j.pathol.2023.10.021. Epub 2024 Jan 23. PMID: 38360444.

2. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol*. 1991 May;24(5 Pt 1):738-43. doi: 10.1016/0190-9622(91)70113-g. PMID: 1869646.
3. Tokez S, Wakkee M, Louwman M, Noels E, Nijsten T, Hollestein L. Assessment of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) - In situ incidence and the risk of developing invasive cSCC in patients with prior cSCC in situ vs the general population in the Netherlands, 1989-2017. *JAMA Dermatol*. 2020;156(9):973-81.
4. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):1971-8.
5. Ahmady S, Jansen MHE, Nelemans PJ, Kessels J, Arits A, de Rooij MJM, et al. Risk of invasive cutaneous squamous cell carcinoma after different treatments for actinic keratosis: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2022;158(6):634-40.
6. Siegel JA, Korgavkar K, Weinstock MA. Current perspective on actinic keratosis: a review. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):350-8.
7. Ahmady S, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ, Arits A, de Rooij MJM, Kessels J, et al. Surgical excision versus topical 5% 5-fluorouracil and photodynamic therapy in treatment of Bowen's disease: A multicenter randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(1):58-65.
8. Jansen MHE, Kessels J, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits A, van Pelt HPA, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2019;380(10):935-46.
9. Ahmady S, Oyen EMM, Jansen MHE, Nelemans PJ, Kessels J, Kelleners-Smeets NWJ, Mosterd K. Patient-reported skin reactions to 5% 5-fluorouracil in treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2021;185(5):1050-2.
10. Singh R, McCain S, Feldman SR. Refusal of retreatment with topical 5-fluorouracil among patients with actinic keratosis: qualitative analysis. *JMIR Dermatol*. 2023;6:e39988.

### CORRESPONDENTIEADRES

Myrthe Moermans

E-mail: myrthe.moermans@mumc.nl



# Atypische melanocyttaire laesies

W.A.M. Blokk

**Het onderscheid tussen benigne en maligne melanocyttaire tumoren kan grote gevolgen hebben voor de patiënt. In de meeste gevallen kan de patholoog een duidelijke diagnose stellen. Echter, soms is de diagnose niet eenduidig en zijn melanocyttaire tumoren moeilijk te classificeren als goedaardig of kwaadaardig.**

In de World Health Organization (WHO) classificatie van 2023 is er erkenning van het bestaan van een tussengroep van intermediaire melanocyttaire laesies, melanocytoom genaamd. [1,2] In deze WHO classificatie wordt een melanocyttaire laesie op basis van lokalisatie, klinische context, cumulatieve zonneschade en moleculaire diagnostiek ingedeeld in een specifieke pathogenetische route ook wel 'pathway' genoemd. Er worden nu negen subtypen onderscheiden met in elk subtype diverse progressiestappen, van een benigne afwijking via laag- en hooggradige intermediaire afwijkingen (melanocytomen) naar het melanoom als eindpunt. Deze progressie is echter niet altijd lineair en een melanoom kan ook ontstaan zonder een pre-existente naevus.

## MELANOCYTOOM

Melanocytomen hebben genetische en histopathologische kenmerken die niet meer passen bij een benigne afwijking, maar op zichzelf niet de diagnose 'melanoom' rechtvaardigen. Een correcte classificatie heeft echter belangrijke implicaties voor zowel de behandeling als de prognose.

Melanocytomen hebben overwegend een laag risico op progressie en als dit optreedt, blijft dit veelal beperkt tot locoregionale uitbreiding met zelden afstandsmetastasering. Melanocytomen zijn relatief zeldzaam en leiden zowel klinisch als histologisch nogal eens tot een misdiagnose van melanoom.

Enkele voorbeelden zijn het WNT-geactiveerd melanocytoom, BAP1-geïnactiveerd melanocytoom, gepigmenteerd epithelioid melanocytoom (PEM), en het Spitz melanocytoom.

Laaggradige melanocytomen zijn tegenwoordig met aanvullende immunohistochemische technieken en moleculaire diagnostiek veelal goed te diagnosticeren.

Het graderen van melanocytomen is echter niet altijd mogelijk en het onderscheid met melanoom kan zeer lastig of niet goed mogelijk zijn in de hooggradige groep van melanocytomen. Objectieve histopathologische en moleculaire criteria voor het graderen van melanocytomen, en voor differentiatie van melanoom en consensus over criteria ontbreken op dit moment nog.

Als zekere differentiatie van een atypische melanocyttaire laesie met melanoom niet goed mogelijk is kan een differentiaal diagnose van hooggradig melanocytoom dan wel melanoom

worden afgegeven (waarbij het subtype gespecificeerd dient te worden indien bekend). [3]

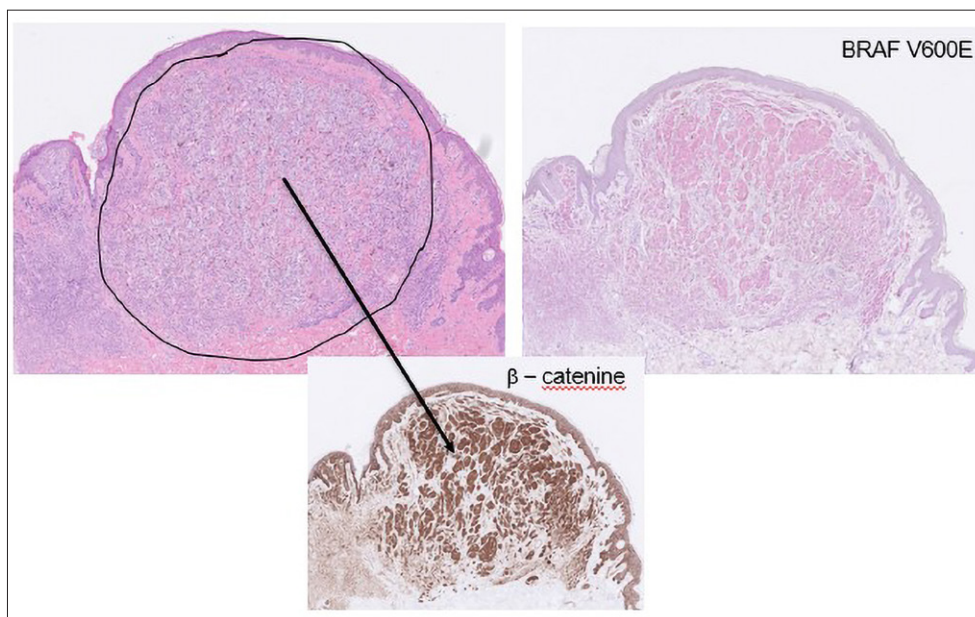
## SAMPUS/ MELTUMP/STUMP AANVULLENDE DIAGNOSTIEK VAN ATYPISCHE MELANOCYTTAIRE LAESIES.

Bij voorkeur worden alle atypische melanocyttaire laesies waarbij geen classificerende diagnose kan worden gesteld in het initiële beoordelende centrum en waarbij classificatie consequenties heeft voor het te volgen beleid ter consult aangeboden aan een expert patholoog die beschikking heeft over aanvullende immunohistochemische kleuringen en moleculaire diagnostiek om een zo zeker mogelijke diagnose te stellen. Als ook na aanvullende immunohistochemie en moleculaire diagnostiek geen passende classificatie kan worden afgegeven volgens de WHO is er nog beperkte ruimte voor gebruik van de term SAMPUS (superficial atypical melanocytic proliferation of uncertain significance) in oppervlakkige atypische melanocyttaire laesies of MELTUMP/STUMP (melanocytic tumor of uncertain malignant potential/ Spitz tumor of uncertain malignant potential) in dikkere melanocyttaire laesies. Bij voorkeur wordt echter een differentiaal diagnose gegeven in plaats van gebruik van deze terminologie.

Gezien het belang van een accurate diagnose bij atypische melanocyttaire laesies is zorgvuldige diagnostiek vereist. In geval van een atypische melanocyttaire laesie waarbij het onderscheid tussen een eenduidig benigne of maligne laesie niet kan worden gemaakt op basis van enkel histologisch onderzoek dient aanvullend immunohistochemisch en eventueel moleculair onderzoek te worden verricht.

Bij kleine atypische melanocyttaire laesies (<5mm) dient men voorzichtig om te gaan met het beperkte weefsel en wordt het maken van vele doorsnijdingen of opsnijden voor radicaliteit ontraden om weefselverlies voor eventueel later benodigde aanvullende diagnostische technieken te voorkomen.

Bij laaggradige melanocytomen is het Europese advies om bij re-excisie een vrije klinische marge van 2 mm aan te houden en bij hooggradige laesies een marge van 5-10 mm. [3] Deze marge bij hooggradige melanocytomen is ingegeven doordat



Voorbeeld van een WNT-geactiveerd melanocytoom met in de HE coupe een gecombineerde melanocyttaire laesie met centraal omcirkeld een duidelijk meer gepigmenteerde kloon en aan de randen een gewone naevus component. Beide componenten tonen expressie van BRAF V600E. De centrale omcirkelde kloon toont aberrante expressie van  $\beta$ -catenine. Dit duidt op de aanwezigheid van een tweetal mutaties in respectievelijk BRAF en het CTNNB1 gen. Gezien de aanwezigheid van twee mutaties wordt dit type laesies in de laatste WHO classificatie van 2023 per definitie als melanocytoom geclassificeerd, in dit geval een WNT-geactiveerd melanocytoom omdat de CTNNB1 mutatie leidt tot activatie van de WNT-pathway.

dit vaak dikke en diep dermaal uitbreidende laesies zijn in tegenstelling tot een melanoma in situ. Bij goed afgrensbare laaggradige intermediaire laesies met een vrije marge van ten minste 1 mm is een expectatief beleid ook goed verdedigbaar. Bij histologische marges van duidelijk minder dan 1 mm, zeker in combinatie met onscherpe histologische afgrenzing, wordt wel een re-excisie met 2 mm marge geadviseerd. Indien het onderscheid hooggradig melanocytoom of melanoom onzeker blijft dient de therapiekeuze (excisiemarge, wel of geen schildwachtprocedure) in interdisciplinair overleg en in samenspraak met de patiënt gemaakt te worden.

## LITERATUUR

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skin tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023 [cited 2024-10-10]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 12). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64>.

2. Van den Broeke LR, Ebbelaar CF, Hayes DP, Bousema MT, Blokx WAM. Melanocytoom, intermediair tussen naevus en melanoom: implicaties van de WHO indeling van melanocyttaire huidtumoren. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2023; 16
3. de la Fouchardière A, Blokx W, van Kempen LC, et al. ESP, EORTC, and EURACAN Expert Opinion: practical recommendations for the pathological diagnosis and clinical management of intermediate melanocytic tumors and rare related melanoma variants. *Virchows Arch.* 2021(479):3–11. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-03005-1>

## CORRESPONDENTIEADRES

Willeke Blokx

E-mail: [W.A.M.Blokx@umcutrecht.nl](mailto:W.A.M.Blokx@umcutrecht.nl)



# De consequenties van een acrylaatallergie: praktische adviezen

T.P. Buters<sup>1</sup>, M.J.C. Leijs<sup>2</sup>, A.C.M. Kunkeler<sup>3</sup>

Met dit opiniestuk willen wij aandacht vragen voor het toenemende aantal patiënten met een acrylaatallergie en de praktische consequenties hiervan. Patiënten worden met name allergisch door contact met acrylaten-bevattend nagelproducten, maar ook kinderen worden blootgesteld aan acrylaten, door gebruik van gelnagellak, alsook door populair speelgoed (MGA's Miniverse) waarbij acrylaten moeten worden uitgehard. We gaan in op de consequenties van een acrylaatallergie en we geven praktische adviezen over hoe hiermee om te gaan in de orthopedie en de tandheelkunde.

## INTRODUCTIE

Sinds de ontdekking van acrylzuur in 1843 en het polymerisatie proces van acrylaten in 1877 heeft het gebruik van (meth)acrylaten een grote vlucht genomen en lijken de toepassingen inmiddels eindeloos: van plexiglas tot lijm en van verf tot maandverband, maar ook in de medische sector wordt veelvuldig gebruik gemaakt van acrylaten. [1] Zo worden acrylaten in de tandheelkunde toegepast voor het vullen van kiezen en het maken van (tijdelijke) kronen of prothesen. [2] Ook zijn acrylaten terug te vinden in verschillende medische lijmen/plaklagen (onder andere in de plaklagen van glucosesensoren en insulinepompen) en zijn ze onderdeel van het botcement dat in de orthopedie wordt gebruikt. [3] Acrylaten worden gevormd uit (meth)acrylaatmonomeren die onder invloed van (UV)licht, warmte, een katalysator of spontaan uitharden tot polymeren. Het zijn de monomeren waar mensen allergisch voor kunnen worden en de uitgeharde polymeren worden veilig geacht. Als er echter door onvolledige uitharding nog restmonomeren aanwezig zijn, kunnen de uitgeharde producten alsnog tot allergische klachten leiden. Tot eind vorige eeuw kwam een acrylaatallergie met name voor bij mensen die beroepsmatig in contact kwamen met acrylaten waarbij de tandheelkundige sector de kroon spande. [4] Het afgelopen decennium zien we niet alleen een toename in het aantal patiënten met een acrylaatallergie, maar heeft er ook een verschuiving plaatsgevonden in de manier van blootstelling: medewerkers en klanten van nagelstudio's, maar ook mensen die zelf aan de slag gaan met acrylaat-bevattende nagelcosmetica, vormen nu de grootste groep. [5,6] Dit alles heeft er toe geleid dat in 2019 2-hydroxyethylmethacrylaat (HEMA) is opgenomen in de Europese standaardreeks. [7] Door de stijgende prevalentie is de kans groot dat een dermatoloog patiënten zal tegenkomen met een acrylaatallergie. Maar welke adviezen zijn er dan te geven als de patiënt vraagt of zij

of hij (de prevalentie en incidentie is tegenwoordig vele malen hoger onder vrouwen dan mannen [6]) nog wel een tandheelkundige ingreep met acrylaten kan ondergaan of op latere leeftijd een gewrichtsprothese kan krijgen?

## ACRYLATEN IN DE TANDHEELKUNDE

Zoals eerder aangegeven zijn volledig uitgeharde acrylaten veilig in gebruik, maar de praktijk laat zien dat het gebruik van acrylaten tijdens tandheelkundige zorg toch niet geheel zonder risico is. Gatica-Ortega et al. benaderden patiënten met een vastgestelde acrylaatallergie waarvan er 58, nadat de acrylaatallergie was vastgesteld, een tandheelkundige ingreep met (meth)acrylaten hebben moeten ondergaan. 9 van de 58 patiënten (15,5%) ervoeren een reactie ondanks dat zij hun tandarts op hun acrylaatallergie hadden gewezen. [8] De klachten ontstonden uren tot dagen na de ingreep en bestonden uit orale ulceraties en oedeem of eczeem van de lippen en één patiënt ontwikkelde een *burning mouth* syndroom dat zij relateerde aan de tandheelkundige ingreep. Eén patiënt had last van ulcera en oedeem van de lippen vier dagen na het plaatsen van de vulling. Bij vervolgingrepen werd gebruik gemaakt van een zogenaamde 'rubberdam' waarbij de tand of kies door middel van een rubber lapje wordt geïsoleerd en het mondslijmvlies wordt beschermd. Sindsdien had patiënt geen klachten meer na tandheelkundige ingrepen. Een andere patiënt kreeg na de bevestigde acrylaatallergie last van jeuk en gevoelig tandvlees na het gebruik van een knarsbitje waarop zij besloot het knarsbitje niet meer te gebruiken. Bij de overige patiënten waren de klachten, hoewel soms heftig, van tijdelijke aard en was het verwijderen van de vullingen niet nodig. [8] Quaade et al. beschrijven in een case report een patiënt met stomatitis klachten die zijn ontstaan na het dragen van een knarsbitje. Bij haar werd een acrylaatallergie vastgesteld en bleek het bitje niet volgens de instructies te

<sup>1</sup> Aios dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

<sup>2</sup> Orthopedisch chirurg, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft en Reinier Haga Orthopedisch Centrum, Zoetermeer

<sup>3</sup> Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

zijn vervaardigd: na polymerisatie zou het bitje drie dagen in water gewassen moeten worden om restmonomeren te onttrekken, maar deze stap was niet uitgevoerd. Het bitje werd vervolgens opnieuw uitgehard en wel drie dagen in water gewassen waarna patiënt het bitje zonder klachten kon gebruiken. [9] Een andere casus waaruit blijkt dat een acrylaatallergie niet direct een contra-indicatie is voor acrylaat-bevattende composietvulling wordt gepresenteerd door Wingfield Digby et al. waar een 40-jarige vrouw met fors handeczeem en pulpitis klachten als gevolg van een acrylaatallergie door nagelcosmetica, helemaal geen klachten had toen zeven amalgaamvullingen werden vervangen door acrylaat-bevattende composietvullingen. [10] Deze casus laten zien dat patiënten met een acrylaatallergie acrylaten in de tandheelkunde niet altijd strikt hoeven te mijden, maar dat de tandarts wel op de hoogte gebracht moet worden van de acrylaatallergie zodat contact met het mondslijmvlies vermeden kan worden (door gebruik van bijvoorbeeld een rubberdam) en de acrylaten zorgvuldig worden uitgehard om zo de hoeveelheid restmonomeren te beperken. Als patiënten toch allergisch reageren, lijken de klachten tijdelijk van aard te zijn. Een verklaring zou kunnen zijn doordat de meeste restmonomeren (ook onder ideale omstandigheden zullen er altijd tot 0,2% restmonomeren aanwezig zijn) in de eerste 12 uur vrijkomen. [11] Echter kunnen onvolledig uitgeharde bitjes en prothesen wel tot chronische klachten leiden, waarbij het voordeel is dat bitjes en prothesen eenvoudig te vervangen zijn of opnieuw uitgehard kunnen worden op een juiste manier.

## ACRYLATEN IN DE ORTHOPEDIE

In 1958 maakte Charnley voor het eerst gebruik van acrylaat-bevattend botcement bij een totale heupprothese. [12] Sindsdien heeft er veel ontwikkeling plaatsgevonden in de specifieke samenstelling van het botcement, maar bestaan de verschillende commercieel verkrijgbare botcementen allemaal uit een twee componenten systeem met vloeibaar methylet-acrylaat monomeren en een poeder dat polymeren bevat. Verder bevatten de vloeibare monomeren N,N-dimethyl-p-toluïdine als accelerator en hydroquinone als stabilisator ter voorkoming van spontane polymerisatie. Het poeder bevat verder nog benzoylperoxide dat als katalysator dient en zirkoniumoxide of bariumsulfaat dat het uiteindelijke botcement radiopaak maakt. [12] Na het plaatsen van de prothese in het botcement duurt het enkele minuten totdat het botcement is uitgehard. Echter zal er na uitharding altijd nog 2-6% van de monomeren niet volledig zijn omgezet tot polymeren, hiervan zal 80% in de komende weken alsnog uitharden tot polymeren, 15% zal als monomeren in het botcement aanwezig blijven en 5% wordt opgenomen en afgebroken. [12]

Een allergie voor een van de ingrediënten van het botcement kan leiden tot verschillende klachten zoals eczeem, pijn en zwelling rondom de prothese, en in het ernstigste geval aseptische loslating, zoals ook is beschreven voor patiënten met een allergie voor benzoylperoxide en dimethyl-p-toluïdine. [13-15] Restmonomeren in het botcement zouden dus, bij een reeds aanwezige acrylaatallergie, ook tot dergelijke klachten kunnen leiden. Al in 1985 werd een casus beschreven waarbij een

patiënt meerdere keren aan zijn bovenbeen werd geopereerd na een fractuur. Uiteindelijk ontwikkelde patiënt een osteomyelitis waarna de heup/femur prothese werd vervangen en er gentamicine en acrylaat-bevattende kralen werden achtergelaten. Vervolgens ontwikkelde de patiënt 15 dagen na de ingreep een eczeemplek op het bovenbeen. Na epicutaan allergologisch onderzoek bleek er sprake van een acrylaatallergie en werden de acrylaat-bevattende kralen verwijderd waarop zijn eczeemplek verdween. [16] Houghton et al. beschrijven een casus waarbij een patiënte met een acrylaatallergie, opgelopen door het gebruik van acrylnagels, een knieprothese kreeg met gebruik van botcement en daarna last kreeg van aseptische loslating van de prothese. Vervolgens werd de prothese succesvol vervangen door een ongecementeerde prothese. [17] Ook Pahlavan et al. beschrijven drie patiënten met klachten van pijn en chronische effusie na een knieprothese, echter is het bij deze patiënten niet te achterhalen of dit direct verband houdt met een acrylaatallergie, aangezien deze drie patiënten bij epicutaan allergologisch onderzoek op zowel de monomeren als de polymeren reageerden. Daarnaast reageerden ze ook op onder andere nikkel, kobalt, benzoylperoxide en een patiënt reageerde bij de lymfocyten transformatie test ook nog op vanadium en zirkonium. [13]

De belangrijke vraag is natuurlijk of een bewezen acrylaatallergie altijd tot klachten leidt bij het gebruik van een gecementeerde prothese en op deze vraag is op dit moment helaas nog geen antwoord te geven. Wel zijn de potentiële gevolgen van een acrylaatallergie in de orthopedie (aseptische loslating) groter dan in de hierboven beschreven tandheelkunde. Daarom zijn wij van mening om bij een bewezen allergie voor een van de bestanddelen van het botcement, inclusief de acrylaten, gebruik te maken van een ongecementeerde prothese wanneer dit mogelijk is.

## CONCLUSIE

Momenteel lijkt er sprake te zijn van een acrylaatallergie epidemie, ontstaan door het gebruik van acrylaat-bevattende nagelcosmetica. Gelukkig hebben de meeste patiënten nog niet de leeftijd dat zij op korte termijn een knie- of heupprothese moeten ondergaan. Toch kan een eenmaal opgelopen acrylaatallergie ook nu al tot hinderlijke klachten leiden bij diabetespatiënten met een glucosesensor en insulinepomp. [18] In de toekomst zal bij orthopedische ingrepen weloverwogen bekeken moeten worden of de ontwikkelde allergie geen contra-indicatie zal zijn voor het gebruiken van een gecementeerde prothese. Voor de tandheelkundige zorg lijkt een acrylaatallergie niet een absolute contra-indicatie voor het gebruik van acrylaten, wel is het belangrijk de composieten zorgvuldig uit te harden met de nodige maatregelen en het contact met het mondslijmvlies te vermijden.

## LITERATUUR

1. Gardeen S, Hylwa S. A review of acrylates: Super glue, nail adhesives, and diabetic pump adhesives increasing sensitization risk in women and children. *Int J Womens Dermatol.* 2020(6)4: 263-267.
2. Staehle HJ, Sekundo C. The origins of acrylates and adhesive technologies in dentistry. *J Adhes Dent.* 2021(23)5:397-406.

3. Magnan B, et al. Acrylic bone cement: current concept review. *Musculoskelet Surg.* 2013(97)2: 93-100.
4. Geukens S, Goossens A. Occupational contact allergy to (meth)acrylates. *Contact Dermatitis.* 2001(44)3:153-9.
5. Gonçalo M, et al. Allergic contact dermatitis caused by nail acrylates in Europe. An EECDRG study. *Contact Dermatitis.* 2018(78)4:254-260.
6. Steunebrink IM, de Groot A, Rustemeyer T. Contact allergy to acrylate-containing nail cosmetics: A retrospective 8-year study. *Contact Dermatitis.* 2024(90)3:262-265.
7. Wilkinson M, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis.* 2019(80)1:1-4.
8. Gatica-Ortega ME, et al. Prognosis and sequelae of meth(acrylate) sensitization in beauticians and consumers of manicure materials. *Contact Dermatitis.* 2023(89)6:471-479.
9. Quaade AS, Hald M, Johansen JD. Allergic contact stomatitis caused by (meth)acrylates in an occlusal splint. *Contact Dermatitis.* 2020(82)2:112-114.
10. Wingfield Digby SS, Thyssen JP. How should we advise patients with allergic contact dermatitis caused by (meth-)acrylates about future dental work? *Contact Dermatitis.* 2016(74)2:116-117.
11. Crissey JT. Stomatitis, dermatitis, and denture materials. *Arch Dermatol.* 1965(92)1:45-8.
12. Kuehn KD, Ege W, Gopp U. Acrylic bone cements: composition and properties. *Orthop Clin North Am.* 2005(36)1:17-28.
13. Pahlavan S, et al. Bone Cement hypersensitivity in patients with a painful total knee arthroplasty: A case series of revision using custom cementless implants. *Arthroplast Today.* 2021;11:20-24.
14. Haddad FS, et al. Hypersensitivity in aseptic loosening of total hip replacements. The role of constituents of bone cement. *J Bone Joint Surg Br.* 1996(78)4:546-9.
15. Frörschen FS, et al. A case series of cementless revision total knee arthroplasty in patients with benzoyl peroxide allergy. *Int Orthop.* 2019(43)10:2323-2331.
16. Romaguera C, Grimalt F, Vilaplana J. Methyl methacrylate prosthesis dermatitis. *Contact Dermatitis.* 1985(12)3:172.
17. Haughton AM, Belsito DV. Acrylate allergy induced by acrylic nails resulting in prosthesis failure. *J Am Acad Dermat.* 2008(59)5:S123-S124.
18. Van Oers EM, Ipenburg NA, de Groot AC, Rustemeyer T. Allergische reacties veroorzaakt door glucosesensoren en insulinepompen. *Ned Tijdschr Dermat Venereol.* 2025(35)1:50-55.

---

#### CORRESPONDENTIEADRES

Lia Kunkeler

**E-mail:** a.kunkeler@erasmusmc.nl



# Prof Dr Eric Bleumink (1935 – 2025)

P-J. Coenraads

De indrukwekkende staat van dienst van professor Bleumink, zoals weergegeven in het memoriam op de website van de Rijksuniversiteit Groningen, bevat geen woord te veel; gaarne nodig ik de lezer uit om daar een kijkje te nemen (<https://www.rug.nl/news/2025/02/in-memorial-eric-bleumink>).

Als toevoeging, in het kort: als hoogleraar bij de afdeling dermatologie van de RuG, respectievelijk het UMCG, wees hij mij de weg (en mij nooit de deur). Ik was net begonnen als relatief jonge aios toen prof Bleumink hoofd was van het biochemisch lab van de afdeling dermatologie. Dankzij mijn voorrecht om namens de arts-assistenten deel te nemen aan de vergaderingen van het afdelingsbestuur leerde ik hem nader kennen. Als jonge assistent vond ik destijds, eerlijk gezegd, de klinische staf/bestuursleden 'maf' (op dit moment zou ik, wijzer en milder, ze gewoon 'kleurrijk' noemen). De niet-klinische Bleumink maakte diepe indruk op mij met de wijze waarop hij het afdelingsbestuur in goede banen leidde. Voor belangrijke beslissingen presenteerde hij verreweg de beste en meest weloverwogen argumentaties. Geen wonder dat hij geleidelijk de afdeling ontsteeg naar hogere bestuurslagen, waarbij zijn inzet voor het wel en wee van de medische faculteit en indirect de afdeling dermatologie niet moet worden onderschat.

Velen worden bij hoger stijgen afstandelijker, of erger, arrogant. Hij niet, hij bleef toegankelijk en bereid om zich ook om klein leed te bekommeren. De aanvang van mijn arst-assistentenschap werd gecompliceerd door een netelige bureaucratistische kwestie: handenwringende stafleden, maar Bleumink vond een elegante oplossing.

Het was inmiddels de begintijd van de computernetwerken en ik had een modem nodig opdat ik voor mijn data (en die van andere junioren) niet steeds weer naar het rekencentrum moest fietsen. Een bakbeest, formaat drie schoenendozen, met een bakbeest-prijs waar de hele staf van schrok, behalve Bleumink die, zoals van veel ontwikkelingen, de toekomstige waarde inzag. Eenmaal aan de top van de Universiteit bleef zijn deur voor mij open: gedurende mijn twee periodes als afdelingshoofd had ik heel veel aan zijn adviezen hoe om te gaan met een paar lastige stafleden. En hij wees mij de weg naar interessante aankomende overheidsprojecten en internationaliseringstendensen. En hij leerde mij wanneer het verstandig is om niets te doen en af te wachten.



Volop zette hij zich in voor masterbeurzen ten behoeve van gemotiveerden en getalenteerden uit verre landen; hoe hij over de huidige anti-internationaliseringstendensen zou denken is niet moeilijk te raden.

Eric, namens de Nederlandse dermatologie heel hartelijk bedankt!

## CORRESPONDENTIEADRES

Pieter-Jan Coenraads

E-mail: [p.j.coenraads@rug.nl](mailto:p.j.coenraads@rug.nl)

Emeritus hoogleraar dermatologie UMC Groningen



# Memoires van een bestuurslid

A.F.S. Galimont – Collen

Sommige mensen stappen in een bestuur met een grootse visie en een helder, vooropgezet plan. Ik stapte erin na een telefoontje van Frans Meulenberg. Hij vroeg of ik zin had om te komen eten in Zierikzee. Klinkt gezellig, toch? Maar wacht, er was meer. "En," zei hij tussendoor, "zou je misschien ook te porren zijn voor een bestuursfunctie?" Ik dacht: watte?! Daar zat ik dan, mijn hoofd nog vol met patiënten en taken, en ineens stond er een bestuursfunctie op tafel naast het diner. En voor ik het wist, had ik 'ja' gezegd.

Niet omdat ik er al jarenlang van droomde om in het bestuur te zitten, maar omdat ik geloofde dat je niet aan de zijlijn moet blijven staan als je écht iets wilt veranderen. Omdat ik wist dat als ik het niet deed, ik me later zou afvragen waarom ik die kans had laten schieten.

Toen kwam COVID. Als er ooit een moment was waarop besturen niet sexy, hip en relaxed is, dan was het wel toen. De zorg stond onder hoogspanning en terwijl wij probeerden patiënten te helpen, waren we vooral bezig met regels, beperkingen en eindeloze Zoom-vergaderingen. Maar juist in die periode beseftte ik hoe belangrijk het is om invloed uit te oefenen. Om niet te wachten tot iemand anders de koers bepaalt, maar om zelf verantwoordelijkheid te nemen en mee te sturen.

## BLIK NAAR BUITEN

Het is niet alleen een mooie leerervaring voor jezelf, je kan ook veel betekenen voor je vakgebied. Van onderhandelen en strategisch denken tot omgaan met weerstand en het nemen van beslissingen onder druk. Het dwingt je om buiten je eigen praktijk te kijken, om nieuwe verbindingen te leggen en om samen te werken met professionals uit verschillende disciplines.

Bestuurswerk is een beetje zoals een complexe patiëntencasus. Een puzzel waarbij je voors en tegens afweegt, wikt en weegt, van mening verandert dan wel standvastig blijft. Waarin je nooit precies weet wat er op je pad komt, maar waarin je uiteindelijk zoekt naar de beste oplossing. En precies daarom zou ik het iedereen aanraden een bestuursfunctie te vervullen. Niet omdat het makkelijk is, want laten we eerlijk zijn: een bestuursfunctie behelst veel vergaderen, stukken lezen en becommentariëren en het nodige mailverkeer. Maar omdat je daarmee de kans krijgt om niet alleen je eigen praktijk te verbeteren, maar het hele vakgebied vooruit te helpen.

## LEREN EN AFLEVEREN

Kortom: vraag niet wat de NVDV voor jou kan doen, maar wat jij kunt bijdragen aan de NVDV. Want de vereniging draait niet op regels en protocollen, maar op mensen die zich inzetten,



## BINGO

|                                               |                                           |                                                                                                                                 |                                            |                                        |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|
| Mijn expertise komt met een prijskaartje      | Uw project verdient financiële waardering | Ook mijn rekeningen moeten betaald worden                                                                                       | Laten we overleggen bij een passend budget | Passie betekent niet gratis werk       |
| Heeft u geen budget hiervoor?                 | Ik sta klaar... maar mét contract         | Zorg verlenen is geen liefdadigheid                                                                                             | Vrijwilligerswerk doe ik elders            | Mijn opleiding was ook niet gratis     |
| Een offerte is zo geschreven!                 | Met wie kan ik over de factuur spreken?   | <br>Hosternokke, we hoor'n bie de #NeeVDV! | Vrije tijd is kostbaar, ook voor mij       | Uw enthousiasme betaalt mijn huur niet |
| Moet ik dit nu doen?                          | Zorgbudgetten bestaan niet voor niets     | Heeft u dit al besproken met de penningmeester?                                                                                 | Ook mijn rekeningen moeten betaald worden  | Wie financiert dit mooie initiatief?   |
| Kennis delen is prachtig, maar niet kosteloos | Pro bono? Alleen voor een goed doel       | Laten we dit professioneel aanpakken met een offerte                                                                            | Waarom ik? Waarom gratis? Waarom nu?       | Een goed idee verdient een goed budget |

meedenken en samen de koers bepalen.

Een van de belangrijkste lessen die ik leerde, is dat vooruitgang uitblijft als we alleen in onze eigen bubbel blijven zitten. Geen mens is een eiland, zoals John Donne in 1624 al zo mooi zei. Evenmin is dermatologie een eiland.

Dermatoloog, Bravis Ziekenhuis, Roosendaal en bestuurssecretaris NVDV

## GEOCOACHING

Bestuurswerk voelt soms ook wel een beetje als een schat-tenjacht waarbij je weet waar je naartoe wilt, maar de route ernaartoe zelden rechtlijnig is. Je volgt aanwijzingen, maar komt onderweg obstakels en onverwachte wendingen tegen. Soms denk je dat je de schat bijna hebt gevonden, maar dan blijkt iemand hem verplaatst te hebben en moet je opnieuw zoeken. Een voorstel dat leek te landen, wordt plots afgescho-ten, of een beleidslijn verandert halverwege het traject. Toch blijf je doorgaan, omdat je weet dat volharding loont. Maar met de juiste samenwerking, geduld en een scherpe blik, kom je uiteindelijk als bestuur precies waar je moet zijn.

Net als bij geocaching verloopt niet alles via de kortste weg, belangrijk zijn vooral de volharding en de teamspirit waarmee je die zoektocht te lijf gaat. In de afgelopen 5,5 jaar heb ik in fantastische, steeds wisselende teams meegedraaid. Van elk bestuurslid, directeur en medewerker van het bureau heb ik iets geleerd. Iedereen bracht zijn of haar eigen inzichten, expertise en perspectief in, wat maakte dat we samen sterker stonden.

Als er één ding is dat ik de afgelopen jaren heb gezien, dan is het dit: terwijl wij keihard werken om de zorg toegankelijk en werkbaar te houden, zijn er allerlei instanties bezig met het maken van papieren tijgers. We worden overspoeld met regis-traties, protocollen en systemen die ons vooral bezighouden, maar de patiëntenzorg nauwelijks verbeteren. En terwijl wij ons best doen om echte zorg te leveren, creëren anderen struc-turen die vooral bureaucratie nog verder aandikken. Een andere zorgelijke trend is dat de plaats van wetenschap niet meer vanzelfsprekend de waardering krijgt die het ver-dient. Geluiden vanuit de commercie beïnvloeden de dermato-logie in nog grotere mate door de rol die sociale media in het leven van mensen innemen.

## GEEN VAARWEL

Vandaag heb ik twee boodschappen voor dermatologen en de NVDV. Verbind met de aanpalende beroepen. Werk samen, kijk verder dan het eigen vakgebied en wees niet bang om exper-

tise van buiten de dermatologie te omarmen. Laten we geza-menlijk de juiste boodschap blijven geven en elkaar scherp houden om niet af te zakken naar de pseudowetenschappen. Alleen zo houden we de zorg werkbaar, toegankelijk en van hoge kwaliteit.

Als tweede: we moeten, in mijn ogen, ook eens 'nee' durven te zeggen. Als ik het badinerend mag verwoorden: wordt een NeeVDV. Zeg 'nee' tegen instanties die geen toegevoegde waarde hebben. Zeg 'nee' tegen nutteloze administratie en ein-deloze registraties die niets toevoegen aan de patiëntenzorg. En vooral, reageer niet met FOMO, fear of missing out, op elk nieuw systeem, project, register of certificeringstraject dat voorbijkomt. We hoeven niet overal in mee te gaan, laten we vooral doen wat werkt. Zo is het voor mij nog maar zeer de vraag wat de toegevoegde waarde is van de Zinnige Zorg initi-atieven van het Zorginstituut.

Nu is mijn aftreden nabij... Ik ben enorm dankbaar voor de kans die ik heb gekregen om in het bestuur te zitten. Voor het vertrouwen van jullie allemaal, voor de gesprekken, ja, ook de pittige, voor de momenten waarop we echt impact konden maken.

Ik hoop dat de NVDV blijft investeren in samenwerking, inno-vatie en het bestrijden van desinformatie en bureaucratische ballast. Want alleen zo houden we de zorg werkbaar en toe-komstbestendig. Gezamenlijk!

Ik zeg geen vaarwel, maar van harte een 'tot ziens'.

*Deze bestuurscolumn is geschreven op persoonlijke titel.*

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Annemie Galimont

**E-mail:** annemiegaimont@outlook.com



# Ilse Kroft: "Duurzaamheid is geen eindbestemming maar een continu proces"

M. Siemerink

Duurzaamheid is zo langzamerhand gemeengoed in het denken van medisch specialisten alsook dermatologen. Waar de eerste nog wat aarzelende stapjes zet, is een ander al veel verder. Zoals dr. Ilse Kroft, dermatoloog en eigenaar van ZBC Kliniek Twente: "Ik heb ervaren dat duurzaamheid verder gaat dan milieuvriendelijke keuzes; het raakt aan de kern van hoe we zorg verlenen en organiseren." Hoe geeft ze die verantwoordelijkheid handen en voeten?

Ze maakt een onderscheid tussen professionele en persoonlijke verantwoordelijkheid. "Professioneel betekent duurzaamheid voor mij het bevorderen van preventieve zorg, de gezondheid van patiënten te verbeteren en de druk op de gezondheidszorg te verminderen. Persoonlijk betekent dit het nemen van verantwoordelijkheid voor mijn acties en de impact daarvan op de wereld, zoals het delen van betrouwbare informatie en het aanmoedigen van gezonde, milieuvriendelijke keuzes." Kroft is ook ambitieus: "We streven ernaar om de meest duurzame zorginstelling van Nederland te worden. Dit doen we door onze ecologische voetafdruk te verkleinen en tegelijkertijd hoogwaardige zorg te bieden, veelal in one stop opzet."

"Verder beschikken we over een eigen green team, dat ieder werkproces kritisch heeft bekeken om verspilling tegen te gaan. Afval wordt gescheiden en we besloten na de publicatie van een systematische review en in overleg met onze hygiënist, geen steriele handschoenen meer te gebruiken bij huidoperaties, tenzij er sprake is van specifieke indicaties zoals immuun-gecompromitteerde patiënten of ingrepen dieper dan de subcutis. [1]

Als zich een buitenkans voordoet, grijpt ze die aan: "We maakten bij de renovatie van het kliniekgebouw meteen duurzame keuzes, zoals het installeren van Led-verlichting op detectie, extra isolatie en moderne verwarmingselementen. Samen met de gemeente plaatsten we een laadpaal naast het gebouw en breidden we de fietsenstalling uit met overdekte plaatsen."

## LOGISCH VERSTAND

"Duurzaamheid kent verschillende facetten. In ons vak draait het om preventieve zorg, zelfmanagement en educatie. We hebben bijvoorbeeld een leefstijlcoach in dienst en we delen uitgebreide informatie via blogs, video's en folders. Onze website wordt bovendien geoptimaliseerd door teksten op B1-niveau aan te bieden, informatie dus die patiënten makke-



lijk kunnen begrijpen. Duurzaamheid komt jaarlijks terug als SMART-doelstelling in onze jaarplanning." Aangenaam nuchter stelt Kroft: "In alles gebruiken we ons logisch verstand in combinatie met evidence-based resultaten."

Haar aandacht maakt een stap zijwaarts naar het thema milieuvriendelijkheid. "Dit betekent onder andere het gebruik van duurzame schoonmaakproducten en het minimaliseren van

Dermatoloog St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht en lid van de commissie DermateGroen

energie- en waterverspilling. Onze folders zijn vervangen door QR-codes, een aanpak die we ook hebben bepleit bij de NVDV. Dit verminderde het papierverbruik aanzienlijk.”

#### **Wat vind je het moeilijkst aan duurzaam leven?**

“Duurzaamheid vraagt soms om offers, zoals het aanpassen van routines. Het aanpassen van bestaande gewoonten blijft een uitdaging. Routinehandelingen, zoals het onnodig dragen van onsteriele handschoenen tijdens lichamelijk onderzoek, zijn moeilijk af te leren. Daarnaast brengen duurzame keuzes soms extra kosten en tijdsinvesteringen met zich mee. Denk bijvoorbeeld aan het bereiden van verse maaltijden in plaats van kant-en-klaar maaltijden of het zoeken naar tweedehands meubels die goed bij elkaar passen. Dat kost vaak meer tijd. Ook kan duurzaam leven inleveren op comfort betekenen. Een voorbeeld is het verlagen van de temperatuur in de wachtkamers in de praktijk, wat sommige patiënten misschien als onaangenaam ervaren. Toch maken deze bewuste keuzes een verschil. Natuurlijk leidt dit tot hogere initiële kosten”, erkent ze, maar deze uitdagingen wegen niet op tegen de voordelen. Door een bewuste aanpak zijn substantiële verbeteringen in zowel milieu-impact als efficiëntie te realiseren.”

Resumerend: “Duurzame producten en oplossingen zijn vaak duurder dan minder duurzame alternatieven. Hoewel de investering op lange termijn vaak loont, kunnen de initiële kosten een obstakel vormen. Net als het moeten inleveren op comfort en gemak. Dit kan variëren van minder gebruik van de auto tot het verminderen van energieverbruik in huis. Het was een bewuste keuze, maar hoe fijn is het dat ik op fiets- en zelfs op loopafstand woon van mijn werk.”

#### **Welke duurzame keuzes heb je nog meer gemaakt voor je praktijk?**

“Naast de eerder genoemde renovatie en werkprocessen hebben we ook andere duurzame stappen gezet. De sterilisator wordt pas aangezet als deze vol is en het voorraadbeheer is

geoptimaliseerd om verspilling te minimaliseren. Door een eigen laboratorium op te richten, besparen de patiënten tijd en kilometers, aangezien uitslagen binnen tien minuten beschikbaar zijn. Multidisciplinair overleg vindt digitaal plaats, wat veel autokilometers scheelt.”

“Daarnaast doneren we via onze foundation afgeschreven instrumenten en inrichting aan Afrika. Ook hebben we de werknemers voorzien van gepersonaliseerde mokken. Dit leidde tot minder afval/afwas en meer bewustzijn rondom verspilling. Een win-win situatie dus.”

#### **Heb je tips voor collega dermatologen?**

“Mijn belangrijkste tip is dat duurzaamheid vaak begint bij kleine veranderingen. Begin daarom laagdrempelig. Stel een ‘green team’ samen, deel ideeën met andere instellingen en gebruik beschikbare literatuur om gedegen keuzes te maken. Zelfs kleine stappen, zoals het beperken van medische verspilling of het introduceren van herbruikbare items, hebben impact. Het belangrijkste is echter te beseffen dat duurzaamheid geen eindbestemming is, maar een continu proces. Iedere stap, hoe klein ook, draagt bij aan een toekomstbestendige gezondheidszorg.”

### **LITERATUUR**

Mahraoui A, Goslings JC, Kluijfhout WP. The added value of sterility in minor surgical procedures in preventing infection: A systematic review. *Healthcare*. 2024(12);2101:1-9.

---

### **CORRESPONDENTIEADRES**

Mirte Siemerink

**E-mail:** m.siemerink@antoniusziekenhuis.nl