

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. Uitentuis (*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 > 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)

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 CO₂-voetafdruk van dit
drukwerk is berekend met
ClimateCalc en
gecompenseerd bij: Gold
Standard certified climate
projects
www.climatecalc.eu
Cert. no. CC-000174/NL

INHOUD

SNNDV-NASCHOLINGSDAGEN:

DE NEUTROFIEL IN DE DERMATOLOGIE: VRIEND OF VIJAND?

Gastredacteurs: An Van Laethem en Sharon Dodemont

- 3** Programma
- 5** De neutrofiel: meer dan een allesverdelger
- 9** Autoinflammatoire (huid)aandoeningen
- 13** Sweet-syndroom en zijn varianten: klinische en pathogenetische inzichten met therapeutische implicaties
- 17** Acne en acneïforme erupties - Trending topics van 2025
- 21** Hidradenitis suppurativa, een behandelupdate
- 27** Leefstijlgeneseeskunde: wat, waarom en hoe?
- 31** Neutrofiele drug erupties
- 34** Pustuleuze dermatosen bij de neonat

ALGEMEEN

- 39** Kennisquiz importdermatosen
- 40** Pijnlijke nodulus op de bovenarm: een onverwachte diagnose
- 45** Kennisquiz importdermatosen: antwoorden
- 46** Leidraad voor veneus duplexonderzoek van de benen

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.

SNNDV Nascholingsdagen 2025

De neutrofiel in de dermatologie: vriend of vijand?

Donderdag 13 november 2025

09.00 – 10.00 **Ontvangst en registratie**

10.00 – 11.00 **Workshops – Deel 1**

Workshop A

Mind the Gap – sluiten van huiddefecten bij dermatochirurgie

Annik van Rengen & Stijn Kouwenhoven

Workshop B

Immunologie voor dermies

Marleen Verkaaik

Workshop C

'Not so basic' dermatoscopie workshop

Yannick Elshot

Workshop D

Hands-on Nails

Leon Plusjé

Workshop E

Dermatopathologie: de neutrofiel onder de loep

Gaëlle Leemans

11.00 – 11.30 **Koffiepauze & Bezoek expo**

11.30 – 12.30 **Workshops – Deel 2**

12.30 – 13.25 **Lunchpauze**

SESSIE 1

13.25 – 13.30

Opening

Elodie Mendels

13.30 – 14.00

De neutrofiel: de hardwerkende soldaat van het immuunsysteem

Bing Thio – Dermatoloog – Erasmus MC

14.00 – 14.30

Autoinflammatoire (huid)aandoeningen

Heleen De Koning – Dermatoloog – Erasmus MC

14.30 – 15.00

Sweet en sweet-like syndromen

Reinhart Speeckaert – Dermatoloog – UZ Gent

15.00 – 15.30

Koffiepauze

SESSIE 2

15.30 – 16.00

Pyoderma gangrenosum - de ulcererende uitdaging

Louise Gerbens – Dermatoloog – Amsterdam UMC en HuidMC

16.00 – 16.30

Acne en acneïforme erupties

Rieke Driessen – Dermatoloog – Radboudumc

16.30 – 17.00

Aftosis: met of zonder Behçet?

Olivier Aerts – Dermatoloog – UZ Antwerpen

Vrijdag 14 november 2025

SESSIE 1

- 09.25 – 09.30 **Opening**
Elodie Mendels
- 09.30 – 10.00 **De neutrofiel in de pathologie**
Marijke van Dijk – Patholoog – UMC Utrecht
- 10.00 – 10.30 **Dermatitis Herpetiformis**
Barbara Horváth – Dermatoloog – UMC Groningen
- 10.30 – 11.00 **Hidradenitis suppurativa: Hoe staat het met de Armada?**
An Van Laethem – Dermatoloog – UZ Leuven
- 11.00 – 11.30 **Koffiepauze**

SESSIE 2

- 11.30 – 13.00 **Casuïstiek uit de lage landen**
- Paraneoplastische sclerodermie**
Elif Sali
- Vasculitis: tell me everything**
Charlotte Vanderstraeten
- Livedo racemosa als waarschuwing voor cerebraal infarct**
Ine Romaen
- Tussen lymfoom en pseudolymfoom: de grijze zone van PCSMLPD**
Barbara Devocht
- Pancreatitis, panniculitis, polyarthritis**
Dani Heuts
- Diepe dermatofytose door T. rubrum**
Emma Haentjens
- Een dermatologische dubbelganger**
Maite Mustafovski
- Sweet syndroom bij kinderen**
Claudia Leichtenberg
- 13.00 – 14.15 **Lunch & bezoek expo**

SESSIE 3

- 14.15 – 15.00 **Keynote: Levensstijlgeneskunde, wat, waarom en hoe?**
Hanno Pijl – Internist-endocrinoloog – LUMC Leiden
- 15.00 – 15.30 **Koffiepauze**

SESSIE 4

- 15.30 – 16.00 **Neutrofiele drug erupties**
Stefan Kerre – Dermatoloog – Imeldaziekenhuis Boheiden
- 16.00 – 16.30 **Pustuleuze dermatosen bij de neonat**
Marianne Morren – Dermatoloog – Lausanne/ Zwitserland
- 16.30 – 17.00 **Antibiotica in de dermatologie: kernboodschappen**
Dirk Vogelaers – Dermatoloog – AZ Delta
- 17.00 – 17.05 **Slotbeschouwingen**
Elodie Mendels



De neutrofiel: meer dan een allesverdelger

Raël Guha¹, Bing Thio²

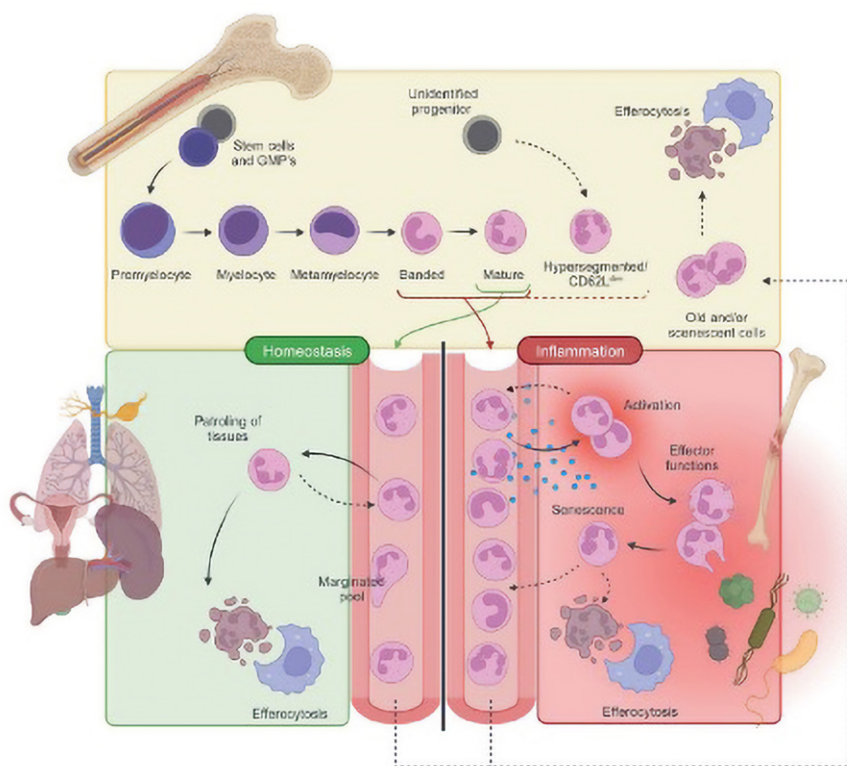
Neutrofiële granulocyten vormen een essentieel onderdeel van het menselijke immuunsysteem. Deze cellen werden lange tijd beschouwd als kortlevende, onspecifieke leukocyten die pus vormden en toevallig ook bacteriën en doden. Tegenwoordig is het echter duidelijk dat neutrofielen, naast hun rol in de eliminatie van bacteriën en schimmels een belangrijke functie vervullen in de modulatie van verschillende immuunprocessen. Neutrofielen zijn de meest voorkomende leukocytensoort en vertegenwoordigen met een concentratie van 2,5 tot 7,5 miljoen cellen per liter bloed circa 60% van alle circulerende leukocyten. [1,2] Zij worden vaak aangeduid als de 'voetsoldaten' van het aangeboren immuunsysteem en vormen doorgaans de eerste cellulaire respons op infectieuze of pro-inflammatoire stimuli.

LEVENSZYCLUS

Oorsprong

Neutrofielen worden in het beenmerg geproduceerd (figuur 1). [1] Dit proces verloopt in opeenvolgende stadia, allereerst de differentiatie van hematopoëtische stamcellen tot myeloblasten. Vervolgens ontwikkelen zich promyelocyten, gekarakteriseerd door hun vermogen om granules aan te maken. Dit zijn orga-

nellen die enzymen en eiwitten bevatten die essentieel zijn voor neutrofiële functies. Hierop volgen de stadia van myelocyt en metamyelocyt, waarna de staafkernige (immature) neutrofiel ontstaat. Deze rijpt uiteindelijk uit tot de volwassen neutrofiel met de karakteristieke gelobde kern. Een deel van de volwassen neutrofielen blijft als reserve aanwezig in het beenmerg, terwijl de rest in de circulatie terechtkomt. Neutrofielen werden lange



Figuur 1. Overzicht van de levenscyclus, karakteristieken en functies van een neutrofiel zowel in gezondheid als ziekte. Conceptie en uitrijping van neutrofielen (geel), rekrutering naar de bloedsomloop en weefsels tijdens homeostase (groen), en inflammatie (rood). [1]

¹ Medisch student, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

tijd beschouwd als cellen met een korte halfwaardetijd van slechts enkele uren. Recente in-vivo studies suggereren echter een halfwaardetijd van dagen. [1,3] Een deel van de neutrofielen keert aan het einde van de levenscyclus terug naar het beenmerg, waar zij door macrofagen via efferocytose worden verwijderd. [4]

Soorten neutrofielen

Er bestaan verschillende soorten neutrofielen, waarvan er drie het meest prominent in het bloed circuleren tijdens ontstekingsreacties: de staafkernige neutrofiel, de volwassen neutrofiel en de hypersegmentkernige neutrofiel. Opvallend is dat de hypersegmentkernige neutrofiel minder effectief is in antibacteriële functies dan de andere soorten. Mogelijk vervult dit celtype andere rollen in het lichaam, zoals het reguleren van ontstekingsreacties en het bevorderen van weefselherstel. [1]

FUNCTIE EN INTERACTIE MET HET ADAPTIEVE IMMUUNSISTEEM

De primaire functie van neutrofielen is het detecteren van en reageren op pro-inflammatoire signalen. Dit gebeurt door allereerst te reageren op signaalstoffen zoals cytokines, chemokinen en zogenoemde *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Activatie resulteert in priming van neutrofielen, waardoor zij vervolgens snel en adequaat kunnen reageren op pathogenen. Migratie naar geïnfecteerde weefsels vindt plaats door chemotaxis, een proces waarbij neutrofielen zich oriënteren langs specifieke chemokinegradiënten. Daarnaast is aangetoond dat neutrofielen 'patrouilleren' in weefsels. Dit doen zij in bijzonder in weefsels met een lage bloedstroomsnelheid, zoals de longen, lever, milt en beenmerg. [1,3,5]

Eenmaal aangekomen op hun bestemming zijn neutrofielen verantwoordelijk voor het doden van exogene organismen; dit doen zij onder andere via fagocytose. Hierbij wordt het micro-organisme geabsorbeerd in een fagosoom, dat vervolgens fuseert met lysosomen tot een fagolysosoom waarin pathogenen door proteolytische activiteit worden vernietigd. [1,3] Het doden van een organisme kan plaatsvinden via zowel zuurstofafhankelijke (met productie van reactieve zuurstofsoorten, ROS) als zuurstofonafhankelijke mechanismen (via enzymatische degradatie van bacteriële celwanden).

Neutrofielen beschikken daarnaast over alternatieve strategieën voor het doden van pathogenen, waaronder degranulatie (exocytose van granules), productie van cytokinen en de formatie van neutrofiele extracellulaire traps (NETs) (figuur 2). [3,6,7]

IMMUUN-MODULATIE

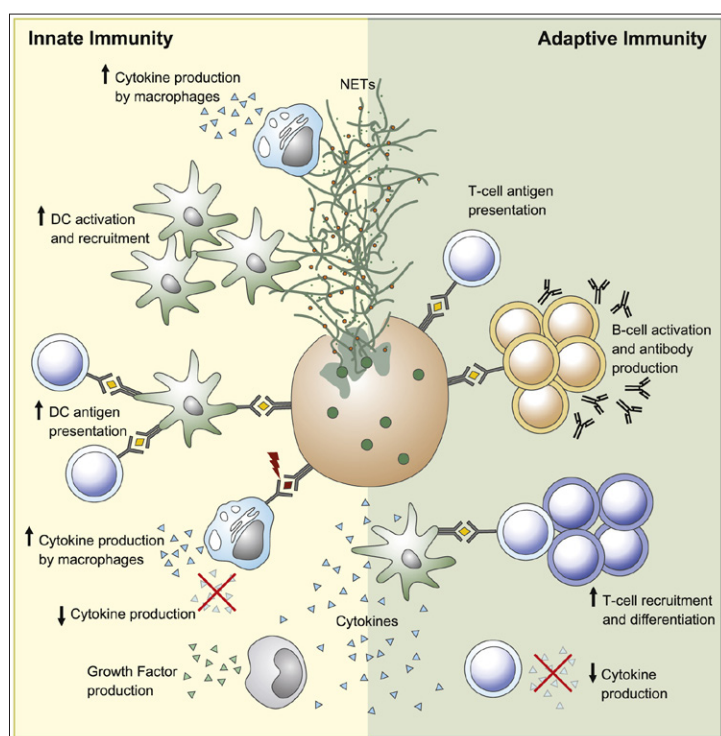
Hoewel neutrofielen doorgaans als primitieve effectorcellen worden beschouwd, moduleren zij met hun producten (ROS, NETs en cytokines) ook de adaptieve immuunrespons. Zo versterken zij cytokineproductie door macrofagen, faciliteren zij de rekrutering van dendritische cellen en bevorderen zij antigeenpresentatie. Tevens dragen zij bij aan B-celproliferatie en antilichaamproductie. Neutrofiel-afgeleide cytokinen kunnen bepaalde T-celfuncties moduleren: zowel stimulerend als remmend. [3]

Naast het bestrijden van ziekteverwekkers en het initiëren van pro-inflammatoire responsen kunnen neutrofielen ook immuunremmende functies uitoefenen. Efferocytose van apoptotische neutrofielen door macrofagen induceert bijvoorbeeld een fenotypische verschuiving in macrofagen waarbij zij immuun-onderdrukkende cytokinen afscheiden. [1] Ook produceren neutrofielen zelf cytokinen met immuunsuppressieve eigenschappen. Hypersegmentkernige neutrofielen zijn in staat T-celproliferatie te onderdrukken of T-cellen functioneel te remmen. [8]

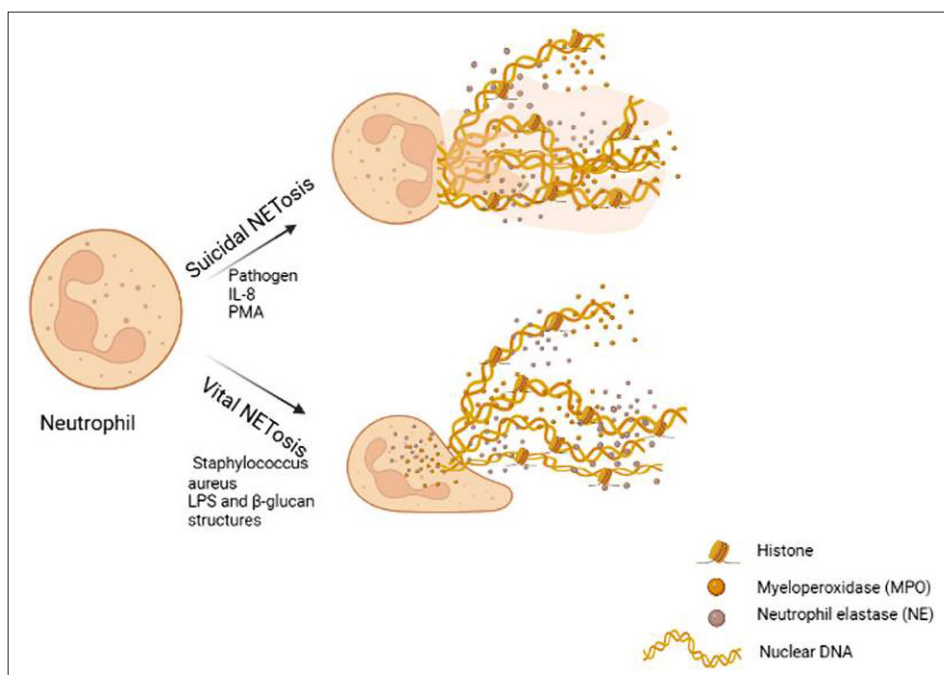
NEUTROFIELE EXTRACELLULAIRE TRAPS (NETs)

Een andere effectieve manier waarop neutrofielen bijdragen aan een goed werkend afweersysteem is via de vorming van neutrofiele extracellulaire vallen (NETs: *neutrophil extracellular traps*). NETose, de formatie van NETs, kan worden geïnduceerd door pathogenen, antilichamen, immuuncomplexen, cytokinen en fysiologische stimuli. [5,6,9] Tijdens dit proces worden DNA-strengen, verrijkt met bactericide en cytotoxische enzymen, uitgescheiden als een soort net. Hiermee worden micro-organismen zoals schimmels en grampositieve en gramnegatieve bacteriën gevangen, geïmmobiliseerd en gedood. [6]

Er worden twee typen NETose onderscheiden: lytische of suïcidale NETose. Lytische NETose is wanneer reactieve zuurstofsoorten worden ingezet om celmembranen af te breken en de neutrofielen zelf afsterven. Terwijl bij klassieke NETose neutrofielen kernloos eindigen, maar het proces wel overleven. Het type NETose wordt vermoedelijk bepaald door de aard en intensiteit van de stimulus. [1] Een adequaat NET-respons vormt een essentiële verdedigingslinie, maar excessieve NETvorming is betrokken bij diverse auto-inflammatoire en auto-immuunziekten. [1,3,5,8]



Figuur 2. Neutrofielen als modulators van het immuunrespons. [3]



Figuur 3. Twee soorten NETosis. Suicidale/ lytische en vitale NETosis en de signaalmoleculen waarmee deze worden geïnduceerd. [8]

DISBALANS

Het belang van neutrofielen voor het handhaven van homeostase binnen het immuunsysteem is niet te onderschatten. Neutropenie is een levensbedreigende aandoening, wat de onmisbare rol van neutrofielen in het immuunsysteem onderstreept. Overmatige anti-inflammatoire activiteit kan leiden tot immuunparalyse, met ernstige infecties als gevolg. [1] Omgekeerd kan hyperactivatie van neutrofielen bijdragen aan vertraagde wondgenezing, orgaanfalen, auto-immuunziekten en tumorprogressie. [1,3,5] Tijdens een hyperinflammatoire toestand kan de combinatie van hoge cytokineniveaus en verminderde perfusie leiden tot neutrofiel-accumulatie in organen zoals lever, nieren en longen. Deze accumulatie en daaropvolgende NETose veroorzaken significante lokale weefschade. [1,3,7]

In auto-immuunziekten zoals systemische lupus erythematosus (SLE) kunnen NETs geïdentificeerd als bronnen van auto-antigenen; dit kan bijdragen aan verdere inflammatie en immuundysregulatie. Studies tonen een correlatie tussen de hoeveelheid NETs in nieren, huid en bloed en ziekteactiviteit bij SLE-patiënten. [9] Ook bij dermatologische aandoeningen zoals psoriasis, hidradenitis suppurativa, andere neutrofiele dermatosen en het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) is mogelijk een cruciale rol van neutrofielen en NETose beschreven. [7]

NEUTROFIELEN EN MALIGNITEIT

Neutrofielen en hun producten spelen uiteenlopende rollen die zowel tumorregressie kunnen versterken als tumorgroei en -metastase kunnen bevorderen. Een verhoogde neutrofiel/lymfocytenratio wordt in bepaalde maligniteiten gebruikt als prognostische marker. Neutrofielen kunnen tumorcellen direct aanvallen door ROS-productie en het stimuleren van T-cellen via cytokinen. Anderzijds kunnen neutrofiel-afgeleide producten tumorgroei bevorderen door migratie, proli-

feratie en angiogenese van tumorcellen te ondersteunen en T-celactiviteit te remmen. NETs kunnen metastasering faciliteren door tumorcellen te vangen en hiermee te verspreiden. Tumoren kunnen ook neutrofielen beïnvloeden om immuun onderdrukkende signalen af te geven [3,5]

Immunotherapie heeft geleid tot belangrijke therapeutische doorbraken in oncologische behandeling. Immunotherapie gericht op neutrofielen heeft zijn effectiviteit bewezen in het remmen van tumorgroei en metastasering, terwijl ernstige toxiciteit die gepaard gaat met huidige therapieën kan worden verminderd. [5] Immuuncheckpointremmers zoals nivolumab en pembrolizumab, toegepast onder andere bij de behandeling van zowel plaveiselcelcarcinomen als melanomen, blokkeren eveneens de programmed death receptor (PD-1) op neutrofielen. Daarmee wordt het immuun onderdrukkende effect van neutrofielen op T-cellen geblokkeerd, waardoor deze effectiever kunnen optreden tegen tumorcellen. Hoewel zeldzaam zijn neutrofiele dermatosen, zoals het Sweet-syndroom, ook gemeld als bijwerking van anti-PD-1-therapie. Dit onderstreept het belang van een gebalanceerde reactie van neutrofielen in het immuunsysteem. [10]

CONCLUSIE

Neutrofielen zijn cruciale regulatoren van het immuunsysteem, met een rol die verder reikt dan enkel pathogeen-eliminatie. Hun activiteiten variëren van directe antimicrobiële functies (fagocytose, degranulatie, NETose) tot modulatie van adaptieve immuniteit. Deze veelzijdigheid maakt hen zowel onmisbaar voor infectiebestrijding als potentieel schadelijk bij disbalans, waar zij bijdragen aan auto-immuniteit, weefschade en tumorprogressie. Het groeiende inzicht in hun heterogeniteit en functies opent nieuwe perspectieven voor diagnostiek en gerichte therapieën.

SAMENVATTING

Neutrofiele granulocyten zijn de meest voorkomende leukocyten en vervullen een centrale rol binnen het aangeboren immuunsysteem. Zij worden in het beenmerg geproduceerd en elimineren pathogenen via fagocytose, degranulatie, ROS (Reactive Oxygen Species, in het Nederlands: reactieve zuurstofradicalen) en de vorming van neutrofiele extracellulaire trappen (NETs). Naast directe antimicrobiële functies moduleren neutrofielen de adaptieve immuniteit door interacties met macrofagen, dendritische cellen, B- en T-cellen. Deze dubbelrol kan zowel immunostimulerend als immunosuppressief zijn. Een verstoorde balans in neutrofielenactiviteit heeft klinische consequenties: neutropenie leidt tot verhoogde infectierisico's, terwijl overactivatie bijdraagt aan orgaanschade, auto-immuunziekten en tumorprogressie. NETs

worden daarbij gezien als belangrijke mediators in zowel infectiebestrijding als immuunpathologie. In maligniteiten hebben neutrofielen eveneens een tweezijdige functie, variërend van tumorregressie tot bevordering van groei en metastase. Het begrijpen van neutrofiele heterogeniteit is cruciaal voor toekomstige diagnostische en therapeutische strategieën.

TREFWOORDEN

Neutrofielen - immuun-modulatie - neutrofiele extracellulaire trappen (NETs) - auto-immuunziekten

KEYWORDS

Neutrophils – immunomodulation - neutrophil Extracellular Traps (NETs) - autoimmune diseases

LITERATUUR

1. Bongers, HB. Neutrophil defence explored: A balancing act of shifts in phenotype and function during inflammation. PhD thesis. University of Utrecht, the Netherlands; 2025. Accessed September 2025. <https://www.uu.nl/agenda/promotie-neutrophil-defense-explored-a-balancing-act-of-shifts-in-phenotype-and-function-during>.
2. Hua J, Shaw R. Corona virus (COVID-19) "infodemic" and emerging issues through a data lens: The case of China. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2020 Mar 30;17(7):2309. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/7/2309>.
3. Burn GL, Foti A, Marsman G, Patel DF, Zychlinsky A. The Neutrophil. *Immunity* [Internet]. 2021 Jul;54(7):1377–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761321002508>.
4. Quarato ER, Salama NA, Li AJ, Smith CO, Zhang J, Kawano Y, et al. Efferocytosis by bone marrow mesenchymal stromal cells disrupts osteoblastic differentiation via mitochondrial remodeling. *Cell death & disease* [Internet]. 2023 Summer;14(7):428. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37452070/>
5. Zhang F, Xia Y, Su J, Quan F, Zhou H, Li Q, et al. Neutrophil diversity and function in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [Internet]. 2024 Dec 5 [cited 2024 Dec 9];9(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-02049-y>
6. Monsalve DM, Yeny Acosta-Ampudia, Acosta NG, Celis-Andrade M, Şahin A, Yilmaz AM, et al. NETosis: A key player in autoimmunity, COVID-19, and long COVID. *Journal of Translational Autoimmunity* [Internet]. 2025 Feb 21 [cited 2025 Apr 30];10:100280–0. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11894324/>
7. Li S, Ying S, Wang Y, Lv Y, Qiao J, Fang H. Neutrophil extracellular traps and neutrophilic dermatosis: an update review. *Cell Death Discovery* [Internet]. 2024 Jan 10 [cited 2024 Jul 24];10(1):1–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41420-023-01787-2>
8. Fidan K, Kocak S, Soylemezoglu O, Atak Yucel A. A well-intentioned enemy in autoimmune and autoinflammatory diseases: NETosis. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2023 Jan 2;58(1):10.
9. Moore S, Hsin Hsuan Juo, Christoffer Tandrup Nielsen, Tydén H, Bengtsson A, Lood C. Role of neutrophil extracellular traps regarding patients at risk of increased disease activity and cardiovascular comorbidity in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 2019 Dec 15;47(11):1652–60.
10. Malviya N, Tattersall IW, Leventhal J, Alloo A. Cutaneous immune-related adverse events to checkpoint inhibitors. *Clin Dermatol* [Internet]. 2020;38(6):660–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.06.011>

CORRESPONDENTIEADRES

Bing Thio

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl



Autoinflammatoire (huid)aandoeningen

Heleen de Koning

Autoinflammatoire syndromen zijn aandoeningen die het gevolg zijn van overmatige activatie van het aangeboren immuunsysteem, in tegenstelling tot autoimmuunziekten die vooral het verworven immuunsysteem betreffen (tabel 1). Het betreft echter een spectrum aangezien bij meerdere aandoeningen zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem betrokken zijn. [1] Bij autoinflammatoire aandoeningen leiden genetische mutaties tot overmatige activatie of defecte remming van ontsteking, wat afhankelijk van het aangedane eiwit leidt tot een scala aan symptomen. Dit kan variëren van koorts en artritis tot conjunctivitis en lipodystrofie.

In dit artikel worden de belangrijkste autoinflammatoire syndromen die gepaard gaan met huidsymptomen besproken, verdeeld in vier hoofdgroepen: inflammasomopathieën, interferonopathieën, NF-κB-pathieën en enkele uit de groep van overige autoinflammatoire syndromen. In het tweede deel wordt de benadering omgedraaid en wordt besproken welke huidaandoeningen bij bepaalde autoinflammatoire syndromen kunnen horen.

Autoinflammatoire syndromen zijn aandoeningen die het gevolg zijn van een disfunctie in het aangeboren immuunsysteem, waarbij de lichaamseigen weefsels onterecht ontsteken zonder een infectie of auto-immuunreactie als oorzaak. Bij veel van deze syndromen spelen genetische mutaties een belangrijke rol, wat leidt tot een verstoorde regulatie van ontstekingsprocessen. Hoewel de meeste autoinflammatoire syndromen systemische symptomen veroorzaken, kunnen ook de huid en de daaruit voortvloeiende symptomen van groot belang zijn. In dit overzicht worden de belangrijkste autoinflammatoire syndromen die gepaard gaan met huidsymptomen besproken, verdeeld in vier hoofdgroepen: inflam-

masomopathieën, interferonopathieën, NF-κB-gerelateerde syndromen en andere zeldzame aandoeningen. [2,3] Van iedere categorie volgen enkele voorbeelden.

1. INFLAMMASOMOPATHIEËN

Inflammasomen zijn eiwitcomplexen die de activatie van onder andere het potente pro-inflammatoire cytokine interleukine-1β (IL-1β) reguleren. Genetische mutaties in genen die betrokken zijn bij inflammasomen kunnen leiden tot overmatige productie van IL-1β en verschillende autoinflammatoire syndromen.

1.1 CAPS (cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen)

De cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS) zijn autoinflammatoire aandoeningen die worden veroorzaakt door mutaties in het NLRP3-gen, dat codeert voor het eiwit cryopyrine, een belangrijk onderdeel van het inflammasoom. Drie belangrijke aandoeningen vallen onder CAPS: de familiale koude urticaria (FCAS), Muckle-Wells-syndroom (MWS) en de neonatale multisysteem inflammatoire ziekte (NOMID). Ze erven autosomaal dominant over, maar er zijn ook tientallen

Tabel 1. Autoinflammatie versus autoimmunititeit

	Autoinflammatoir	Autoimmuun
	Activatie aangeboren immuunsysteem	Activatie verworven immuunsysteem
Genetisch	> monogeen	> polygeen
Immunologisch mechanisme	Continue activatie of defecte remming van proinflammatoire cytokines	Auto-reactieve T-cellen en/of antistoffen (falende immuuntolerantie)
Aanvang	> kinderleeftijd	> volwassenen
Familie	> familiair (AD/AR)	Soms familiale autoimmuunziekten
Bijkomende klachten	> (periodieke) koorts; breed spectrum	< koorts; breed spectrum klachten
Diagnostiek o.a.	- CRP, BSE, leuko-diff, SAA tijdens klachten - genpanel of gericht sequencen	- Hb, leuko-diff, kreat etc - auto-antistoffen
Therapie	o.a. anti-IL-1, JAK-remmers	o.a. hydroxychloroquine, methotrexaat, ciclosporine, JAK-remmers

(Kinder)dermatoloog, Erasmus MC en Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

casus beschreven van somatisch mosaïcisme. [4] FCAS wordt gekarakteriseerd door herhaalde koortsaanvallen, gewrichtspijn en urticariële dermatitis, meestal na blootstelling aan koude temperaturen.

Bij MWS gaat urticariële dermatitis samen met artritis, conjunctivitis, koorts en doofheid.

NOMID is de meest ernstige vorm van CAPS en begint bij de geboorte. Naast urticariële dermatitis en koorts krijgen patiënten mutilerende artritis en neurologische klachten.

1.2 PAPA-syndroom (pyogene artritis, pyoderma gangrenosum en acne)

Zoals het acroniem aangeeft, komt bij dit syndroom de trias pyoderma gangrenosum, artritis en acne conglobata voor. Pyoderma gangrenosum komt vaak op de onderbenen voor. Het PAPA-syndroom wordt veroorzaakt door een autosomaal dominante mutatie in het PSTPIP1-gen, wat leidt tot een dysregulatie van de ontstekingsreacties.

1.3 FMF (Familiaire mediterrane koorts)

Familiaire mediterrane koorts is een autosomaal recessieve aandoening die wordt gekarakteriseerd door episodes van koorts en serositis (vaak peritonitis of pleuritis). De kenmerkende cutane uiting is erysipelas-achtig erytheem op de onderbenen en voeten. Mutaties in het MEFV-gen, dat codeert voor het eiwit pyrine, leiden tot overactivatie van IL-1 β . Zoals de naam impliceert, wordt deze aandoening vooral gezien bij mensen van Turkse, Armeense, Arabische en Sephardisch Joodse afkomst.

2. INTERFERONOPATHIEËN

Interferonopathieën zijn aandoeningen die gepaard gaan met een overmatige productie van type I interferonen (IFN-I), zoals IFN- α en IFN- β . Deze stoffen zijn cruciaal voor de afweer tegen virussen, maar kunnen ook bijdragen aan chronische ontstekingen. Genetische mutaties die de regulatie van interferonen verstoren, kunnen leiden tot de ontwikkeling van interferonopathieën. In principe kunnen bepaalde autoimmuunziekten, zoals lupus erythematoses, ook tot deze groep gerekend worden. Er is dan ook veel overlap in de symptomen.

2.1 AGS (Aicardi-Goutières-syndroom)

Dit is een ernstige aandoening die in de eerste maanden na de geboorte tot uiting komt met neurologische klachten zoals spasticiteit, psychomotore retardatie en epileptische insulten. Het typische huidbeeld dat hierbij voorkomt is perniones. Mutaties onder andere de genen TREX1, SAMHD1 en ADAR leiden tot dit fenotype en de overerving is meestal autosomaal recessief.

2.2 CANDLE-syndroom (chronische atypische neutrofiële dermatose met lipodystrofie en verhoogde temperatuur)

Bij het CANDLE-syndroom komen verschillende huidafwijkingen voor vanaf het eerste levenjaar: 1) acrale perniosis-achtige plaques aan vingers, tenen, neus, oren vanaf de geboorte of op peuterleeftijd; 2) recidiverende annulaire erythemateuze of livide plaques vanaf peuterleeftijd of kinderleeftijd; 3) lipodystrofie, eerst in het gelaat, onder de ogen en op de wan-

gen, later ook op de romp en extremiteiten, wat vaak voor de leeftijd van 2 jaar begint; 4) perioraal and perioculair livide-rode oedemateuze plaques vanaf peuter of kinderleeftijd. Daarnaast is er sprake van recidiverende koorts en kunnen op termijn andere organen aangedaan raken. Het CANDLE-syndroom is autosomaal recessief en wordt veroorzaakt door mutaties in het PSMB8-gen. Dit is betrokken is bij het immunoproteasoom dat signaaleiwitten afbreekt. CANDLE valt onder het bredere spectrum van PRAAS (proteasoom-geassocieerde autoinflammatoire syndromen).

2.3 SAVI-syndroom (STING-geassocieerde vasculopathie met aanvang in de kindertijd)

In de eerste levensmaanden ontstaan bij dit autosomaal dominante syndroom koorts, polyartritis en op termijn progressieve interstitiële longfibrose. De typerende livide pernionis-achtige huidafwijkingen van de acra betreffen de wangen, neuspunt, oren, vingers en tenen, waarbij ulceraties en necrose kunnen ontstaan. Deze kunnen door koude worden uitgelokt. Het SAVI-syndroom wordt veroorzaakt door mutaties in het STING-gen, wat leidt tot ongeremde interferonproductie.

3. NF- κ B-PATHIEËN

De NF- κ B-signaleringsroute speelt een sleutelrol in de regulatie van ontstekingen. Mutaties in genen van deze route kunnen leiden tot overmatige ontstekingsreacties, wat kan leiden tot een scala aan autoinflammatoire syndromen. Hieronder volgt een selectie.

3.1 Blau-syndroom

Blau-syndroom is een autosomaal dominante aandoening die wordt gekarakteriseerd door chronische granulomateuze ontsteking, met name in de huid, ogen (uveïtis) en gewrichten (symmetrische polyartritis van vooral polsen, handen en voeten). Het huidbeeld betreft vele tientallen rode tot bruine papeltjes op romp en/of ledematen. Het Blau-syndroom komt meestal tot uiting voor het 5e levensjaar en wordt veroorzaakt door mutaties in het NOD2-gen, dat betrokken is bij de activering van NF- κ B. Het klinische en histologische beeld kan lijken op sarcoidose, maar dat ontstaat pas op volwassen leeftijd.

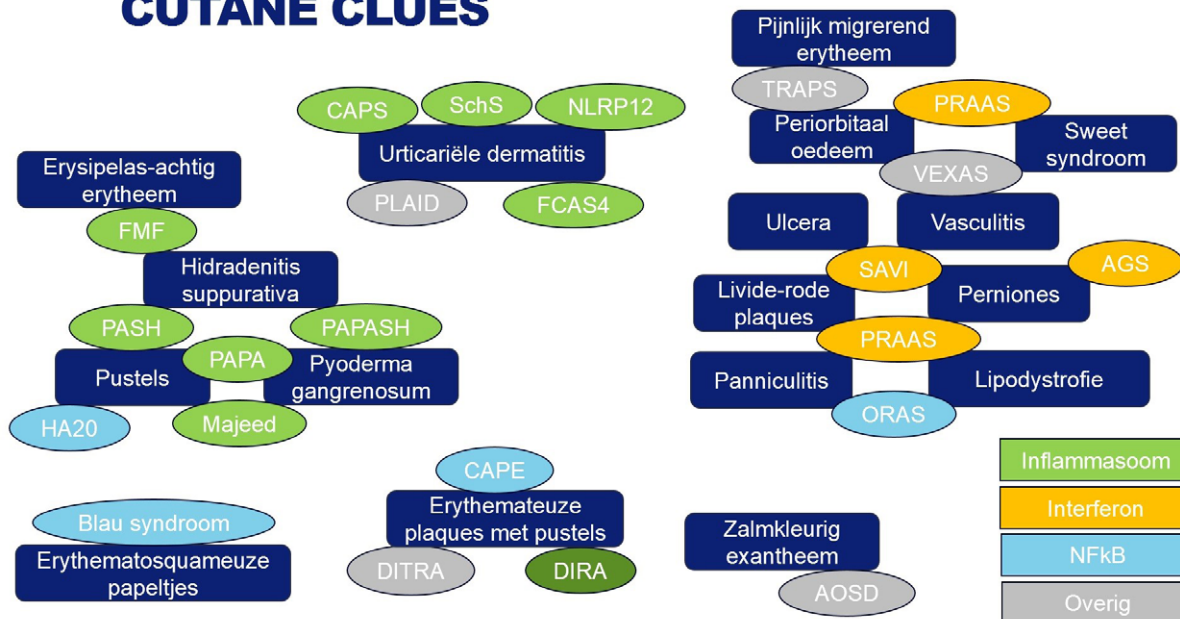
3.2 HA20-syndroom (Haploinsufficiëntie van A20)

De huidafwijkingen bij dit autosomaal dominante syndroom variëren van pustels, vasculitis, urticaria tot maculae. Patiënten hebben pijnlijke orale en genitale ulcera die gepaard gaan met recidiverende koorts, artritis en soms inflammatoire darmziekte. HA20 wordt veroorzaakt door mutaties in het TNFAIP3-gen, dat betrokken is bij de remming van NF- κ B activiteit.

3.3 CAPE syndroom (CARD14-geassocieerde papulosquameuze dermatose)

Het fenotype bij CAPE varieert van psoriatiforme erythematosquameuze plaques en gegeneraliseerde pustulaire psoriasis tot pityriasis rubra pilaris. Het is een autosomaal dominante aandoening met mutaties in het CARD14-gen, dat NF- κ B activeert.

CUTANE CLUES



Figuur 1: Cutane clues voor autoinflammatoire aandoeningen

AGS: Aicardi-Goutières-syndroom; AOSD: syndroom van Still; CAPS: cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen; CAPE: CARD14-geassocieerde papulosquameuze dermatose; DIRA: deficiëntie van de interleukin-1 receptor antagonist; DITRA: deficiëntie van de interleukin-36 receptor antagonist; FCAS4: familiair koude autoinflammatoir syndroom 4; FMF: familiale mediterrane koorts; HA20: haploinsufficiëntie van A20; NLRP12-AID: NLRP12-geassocieerd autoinflammatoir syndroom; ORAS: otulin-gerelateerd autoinflammatoir syndroom; PAPA: pyogene artritis, pyoderma gangrenosum en acne; PAPASH: pyogene artritis, pyoderma gangrenosum, acne vulgaris, en hidradenitis suppurativa; PASH: pyoderma gangrenosum, acne en hidradenitis suppurativa; PLAID: PLCG2-geassocieerde immuundysregulatie; PRAAS: proteasoom-geassocieerd autoinflammatoir syndroom (waaronder CANDLE: chronische atypische neutrofiele dermatose met lipodystrofie en verhoogde temperatuur); SAVI: STING-geassocieerde vasculopathie met aanvang in de kindertijd; SchS: Schnitzler syndroom; TRAPS: TNF-receptor geassocieerd periodiek syndroom; VEXAS: vacuoles, E1 enxym, X-linked, autoinflammatoir, somatisch.

4. OVERIGE AUTOINFLAMMATOIRE SYNDROMEN

4.1 VEXAS-syndroom (Vacuoles, E1 enxym, X-linked, autoinflammatoir, somatisch)

VEXAS-syndroom neemt een bijzondere plaats in binnen de autoinflammatoire syndromen, aangezien dit een verworven aandoening is die wordt veroorzaakt door somatische mutaties in het UBA1-gen, dat een rol speelt in de ubiquitinatie.

Aangezien deze mutaties pas later in het leven optreden en het UBA1 gen op het X-chromosoom ligt, wordt deze aandoening vrijwel uitsluitend gezien bij oudere mannen. Het is een zeer ernstig en vaak fataal inflammatoir syndroom met koorts, relapsing polychondritis van neus en oor, buik- en longbetrokkenheid en hematologische aandoeningen zoals myelodysplastisch syndroom. Cutane uitingen zijn neutrofiele

Tabel 2. Handvat bij verdenking autoinflammatoir syndroom

Anamnese	1. Aanvang op kinderleeftijd (soms latere aanvang) 2. Cutane inflammatie met systemische symptomen: o.a. koorts, gewrichts-/botpijn, oogklachten, buikklachten, groeiachterstand, neurologische klachten 3. Aangedane familieleden, consanguiniteit
Lichamelijk onderzoek	1. Primaire efflorescenties en distributie 2. Bijkomende kenmerken: artritis, conjunctivitis, chondritis, lipodystrofie, lymfadenopathie, groeiachterstand, etc.
Aanvullend onderzoek	1. Huidbiops 2. Bloedonderzoek (tijdens klachten!): BB met diff, CRP, BSE, SAA, NF, (evt IgG, IgM, IgA) 3. Gericht genetisch onderzoek (in expertisecentrum) 4. Verwijzen naar kinderarts/internist (gespecialiseerd in autoinflammatoire aandoeningen)
Behandeling	1. Hangt af van specifieke aandoening; bijvoorbeeld IL-1 remming bij inflammasomopathieën JAK-remmers bij een deel van de interferonopathieën 2. Tevens: cave genetische counseling

dermatose (lijkt op Sweet syndroom), urticaria, periorbitaal oedeem en (leukocytoclastische) vasculitis. [5]

4.2 DITRA-syndroom (deficiëntie van de interleukin-36 receptor antagonist)

Deze aandoening bestaat uit uitgebreide erythematosquameuze en pustuleuze plaques. Het wordt veroorzaakt door mutaties in het IL36RN-gen, dat codeert voor een antagonist van de IL-36-receptor, die specifiek betrokken is bij ontstekingsreacties in de huid.

4.3 AOSD (Adult-onset Still's Disease)

AOSD komt voor bij volwassenen en het beeld bestaat uit hoge koorts, gewrichtspijn, keelpijn en een zalmroze exantheem. Hoewel bekend is dat IL-1 β en IL-6 een belangrijke rol spelen in de pathogenese, is nog geen (genetische) oorzaak achterhaald.

Voor dermatologen zijn cutane uitingen altijd het vertrekpunt voor het stellen van een diagnose. In figuur 1 is schematisch

weergegeven welke huidaandoeningen voorkomen bij de verschillende autoinflammatoire syndromen. Daarbij is te zien dat verschillende inflammasomopathieën en interferonopathieën clusteren rond bepaalde cutane symptomen.

Tot slot wil ik u met tabel 2 een handvat meegeven wanneer u differentiaal diagnostisch aan een autoinflammatoire aandoening dient te denken.

CONCLUSIE

De dermatoloog kan een belangrijke rol spelen in het herkennen van autoinflammatoire syndromen. Specifieke cutane uitingen kunnen een clue vormen bij het stellen van de diagnose van verschillende inflammasomopathieën, interferonopathieën, NF- κ B-pathieën en andere syndromen. Gedurende de afgelopen decennia zijn tientallen syndromen genetisch ontrafeld, wat gerichte behandeling met bijvoorbeeld IL-1-antagonisten en JAK-remmers mogelijk maakte.

SAMENVATTING

Autoinflammatoire aandoeningen kenmerken zich door spontane activatie van componenten van het aangeboren immuunsysteem. Dit kan ontstaan door een activerende mutatie of door wegvallen van een remmende factor. Afhankelijk van het aangedane gen wordt een bepaalde inflammatoire cascade geactiveerd. Grofweg zijn de autoinflammatoire aandoeningen in te delen in enkele hoofdgroepen: de inflammasomopathieën, interferonopathieën, NF- κ B-pathieën, en een groep van overige aandoeningen. Dit artikel geeft een overzicht van

deze aandoeningen en biedt handvatten om vanuit een dermatologisch perspectief deze aandoeningen te herkennen.

TREFWOORDEN

Autoinflammatoir – autoinflammatie – inflammasomopathieën – interferonopathieën

KEYWORDS

Autoinflammatory – autoinflammation – inflammasomopathies – interferonopathies

LITERATUUR

1. Lamas A, Faria R, Marinho A, Vasconcelos C. The mosaic of systemic lupus erythematosus: From autoimmunity to autoinflammation and immunodeficiency and back. *Autoimmun Rev.* 2024;23(12):103675.
2. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory diseases: A review. *J Rheumatol.* 2024;51(9):848-61.
3. Manthiram K, Zhou Q, Aksentjevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol.* 2017;18(8):832-42.
4. Cooper MA. Somatic mosaicism in genetic errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;155(3):759-67.
5. Kosmider O, Posseme C, Temple M, Corneau A, Carbone F, Duroyon E, et al. VEXAS syndrome is characterized by inflammasome activation and monocyte dysregulation. *Nat Commun.* 2024;15(1):910.

CORRESPONDENTIEADRES

Heleen de Koning

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



Sweet-syndroom en zijn varianten: klinische en pathogenetische inzichten met therapeutische implicaties

Reinhart Speeckaert

Sweet-syndroom, ook bekend als *acute febrile neutrophilic dermatosis*, werd in 1964 voor het eerst beschreven door Robert Douglas Sweet, die acht vrouwen rapporteerde met koorts, malaise en pijnlijke erythemateuze huidletsels die histologisch een dense neutrofiële infiltratie vertoonden zonder vasculitis. [1] Inmiddels blijkt duidelijk dat dit syndroom een heterogeen ziektebeeld met meerdere klinische en histologische varianten is. Naast idiopathische vormen worden secundaire gevallen frequent gezien in associatie met maligniteiten, auto-immuunziekten, infecties, zwangerschap en geneesmiddelen. [2,3] Het herkennen van Sweet-syndroom is daarom van groot klinisch belang, niet alleen vanwege de cutane manifestaties, maar vooral omdat het vaak fungeert als venster naar een onderliggende systemische aandoening.

EPIDEMIOLOGIE EN NATUURLIJK BELOOP

Sweet-syndroom is zeldzaam, met een geschatte incidentie van 2 tot 3 gevallen per miljoen inwoners per jaar. [4] De prevalentie onder dermatologische patiënten bedraagt 0,02%. [5] Vrouwen hebben het Sweet-syndroom vaker dan mannen (ongeveer 60% van de gevallen), met een piekincidentie tussen het dertigste en zestigste levensjaar. [6] De aandoening kan echter in alle leeftijdsgroepen voorkomen, inclusief bij kinderen. Bij pediatrie patiënten zijn infecties en genetische syndromen vaker triggers, terwijl bij volwassenen maligniteiten en geneesmiddelen een grotere rol spelen. Het verloop van Sweet-syndroom is vaak recidiverend. Ongeveer een derde van de patiënten ervaart een of meerdere recidieven, vaak binnen enkele jaren na de eerste episode. [1] Recidieven komen vaker voor bij mensen met hematologische maligniteiten, inflammatoire darmziekten en bij zwangere patiënten. [2,7] In oncologische context kan een nieuwe episode zelfs het eerste klinische signaal zijn voor progressie of recidief van de onderliggende maligniteit. [2] De prognose varieert sterk en is afhankelijk van de associatie. Idiopathische vormen hebben doorgaans een gunstig beloop, terwijl maligniteit geassocieerd Sweet-syndroom vaak samenhangt met een ongunstige prognose. [2,3] Mortaliteit door Sweet-syndroom zelf is uitzonderlijk.

KLINISCHE KENMERKEN EN DIAGNOSTIEK

Cutane manifestaties

De klassieke presentatie bestaat uit plots ontstane, pijnlijke erythemateuze papels, noduli of plaques, vaak oedemateus en asymmetrisch verdeeld. De plekken bevinden zich meestal in het gelaat, de nek en de bovenste extremiteiten (5). Ze kunnen

confluerend zijn en soms blaarvorming, pustels of centrale necrose vertonen.

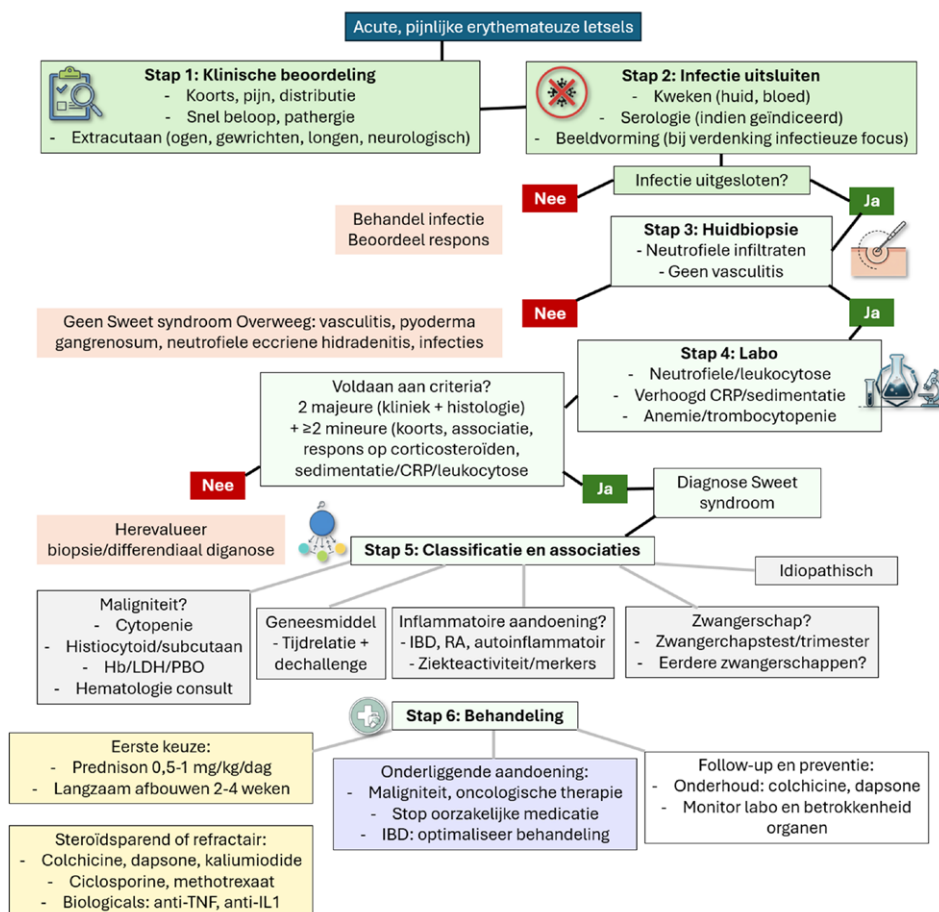
Extracutane manifestaties

Sweet-syndroom is niet beperkt tot de huid. Aantasting van de gewrichten komt voor bij 30–40% van de patiënten en manifesteert zich als artralgie of artritis. Bij ongeveer 20% ontstaan er oogklachten, waaronder conjunctivitis, episcleritis en uveïtis. [6] Pulmonale betrokkenheid kan leiden tot hoest, dyspneu en radiologisch zichtbare infiltraten. Leverstoornissen zoals hepatomegalie of verhoogde leverenzymen zijn gerapporteerd. Splenomegalie kan optreden, met name bij aan maligniteit geassocieerde gevallen. Nierfalen is zeldzaam maar beschreven, meestal in de vorm van interstitiële nefritis. Neuro-Sweet vertegenwoordigt een bijzondere vorm waarin het centrale zenuwstelsel betrokken is, met symptomen variërend van meningitis tot encefalitis. [6] Gastro-intestinale manifestaties overlappen vaak met onderliggende inflammatoire darmziekten (Crohn, colitis ulcerosa).

Laboratorium en histologie

Laboratoriumonderzoek toont meestal neutrofilie, leukocytose en verhoogde acute-fase parameters zoals CRP en ESR. Anemie en trombocytopenie kunnen wijzen op onderliggende hematologische ziekten. Histologisch wordt een dense infiltratie van neutrofielen in de dermis gezien, zonder vasculitis [1,8] Vaker dan gedacht kunnen secundair destructieve veranderingen optreden, zoals necrose of leukocytoclastische fragmentatie, hoewel fibrinoïde necrose van vaatwanden ontbreekt.

Dermatoloog, Dienst Huidziekten, Universitair Ziekenhuis Gent, Gent, België



Figuur 1. Flow chart voor de diagnose en behandeling van Sweet-syndroom.

Diagnostische criteria (figuur 1)

De criteria van Su en Liu (1986), later aangepast door von den Driesch (1994), zijn internationaal het meest gebruikt. [8] Zij vereisen:

- **Majeure criteria:** typische klinische letsels en histologisch neutrofiel infiltraat zonder vasculitis.
- **Mineure criteria:** koorts $>38^{\circ}\text{C}$, associatie met onderliggende ziekte of trigger, goede respons op corticosteroiden of kaliumjodide en afwijkende laboratoriumparameters.

Een diagnose wordt gesteld bij twee majeure criteria en ten minste twee mineure criteria. In de praktijk geldt de snelle respons op corticosteroiden vaak als diagnostisch bewijs.

Differentiële diagnose

De differentiaaldiagnose van Sweet-syndroom is breed en omvat meerdere aandoeningen met inflammatoire huidafwijkingen. Pyoderma gangrenosum vormt ulceratieve laesies met ondermijnde randen en histologisch necrose met meestal trager beloop dan Sweet-syndroom. Leukocytoclastische vasculitis vertoont fibrinoïde necrose van vaatwanden en immuundeposities die bij Sweet-syndroom ontbreken. [8] Cellulitis en bacteriële infecties zijn klinisch soms moeilijk te onderscheiden van Sweet-syndroom, maar infecties vertonen vaak systemische tekenen van sepsis en positieve kweken. Lupus erythematosus en erythema multiforme zijn deel van een klinisch overlappend spectrum, maar onderscheiden zich door serologische en histologische kenmerken. Tenslotte komt

neutrofiële eccrine hidradenitis voor bij patiënten onder chemotherapie met histologisch infiltratie rond eccrine klieren. Een zorgvuldige klinische en histologische beoordeling is noodzakelijk om verkeerde diagnoses en onnodige antibiotica of chirurgie te vermijden.

VARIANTEN VAN SWEET-SYNDROOM (TABEL 1)

Histologische subtypes

Het histiocytoid subtype bevat infiltraten van immature myeloïde cellen die histiocyten imiteren. Dit subtype is in ongeveer 40% van de gevallen gelinkt aan maligniteiten, meestal met myelodysplastisch syndroom (MDS) of acute myeloïde leukemie (AML). [3] Het subcutane subtype toont infiltraten in het vetweefsel en presenteert zich vaak als panniculitis, eveneens vaak maligniteit-geassocieerd. [2]

Klinische subtypes

Naast de klassieke vorm zijn meerdere varianten beschreven. Neuro-Sweet-syndroom heeft naast cutane kenmerken ook neurologische symptomen. Deze vorm komt vaak voor in Japan en is geassocieerd met HLA-Bw54. [6] Zwangerschap-geassocieerd Sweet-syndroom treedt vaak op in het eerste of tweede trimester en is soms recidiverend bij opeenvolgende zwangerschappen. [7] Bij bulleus Sweet-syndroom ontstaat blaarvorming bovenop de typische plaques. Cellulitis-achtig of necrotiserend Sweet-syndroom lijkt sterk op infecties, waardoor foutieve antibioticabehandeling frequent voorkomt. [9] Neutrofiële dermatose van de dorsale handen is een

Tabel 1. De varianten van Sweet-syndroom en de kenmerken, typische associaties, prognostische implicatie en therapeutische aanpak.

Variant	Kenmerken	Typische associaties	Prognostische implicatie	Behandeling
Klassiek	Papels, plaques, koorts, artralgieën, neutrofilie	Infecties, idiopathisch	Goed, recidief mogelijk	Corticosteroïden
Gelinkt aan maligniteit	Vaak ernstiger, recidiverend	AML, MDS, solid tumoren	Slechtere prognose	Oncologische therapie + steroïden
Geneesmiddel-geïnduceerd	Start na medicatie (antibiotica, cytostatica, G-CSF, ATRA,...)	Cytostatica, antibiotica	Goed bij stoppen oorzakelijke medicatie	Stop medicatie, evt. steroïden
Histiocytoid	Histiocytose-achtig infiltraat (immature myeloïde cellen met histiocytoid morfologie)	Hematologische maligniteit	Vaak geassocieerd met maligniteit	Corticosteroïden + maligniteit aanpakken
Subcutaan	Panniculitis-achtig	Hematologische maligniteit, idiopathisch	Recidiverend	Corticosteroïden
Neuro-Sweet	Huid + neurologische symptomen	Japan, HLA-Bw54, aseptische meningo-encefalitis	Variabel	Corticosteroïden, immunosuppressiva
Zwangerschap	Tijdens 1e–2e trimester	Zwangerschap, recidiverend	Goed, recidieven mogelijk	Corticosteroïden

gelokaliseerde variant met ulceratieve laesies aan de handen. [10] Post-vaccinatie Sweet-syndroom is beschreven na influenza- en COVID-19-vaccinatie, wat wijst op immunologische triggers. [9] Deze varianten benadrukken de klinische diversiteit en het belang van histologie voor de diagnose.

ASSOCIATIES MET ONDERLIGGENDE ZIEKTEN

Maligniteiten

Ongeveer een derde van alle gevallen is maligniteit-geassocieerd, waarvan driekwart hematologische maligniteiten zoals AML en MDS betreft. [2] Solide tumoren zijn minder frequent, maar borstkanker, genito-urinaire tumoren en gastro-intestinale carcinomen zijn gerapporteerd. [2] Het klinisch herkennen van Sweet-syndroom kan daarom leiden tot vroege detectie van onderliggende maligniteit.

Inflammatoire en auto-immuunziekten

Sweet-syndroom wordt frequent geassocieerd met inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn), reumatoïde artritis en auto-inflammatoire syndromen zoals PAPA (pyoderma gangrenosum, acne, pyogenic arthritis). [4,6]

Infecties

Infectieuze triggers, vooral respiratoire of gastro-intestinale infecties, worden vaak gezien bij idiopathische vormen. Zowel bacteriële als virale infecties zijn beschreven, waaronder streptokokken, yersinia en hepatitis virussen. [10]

Geneesmiddelen

Geneesmiddel-geïnduceerd Sweet-syndroom is vaak gelateerd aan G-CSF, all trans retinoïnezuur, bortezomib en antibiotica. Het stoppen van het veroorzakende middel leidt meestal tot snelle verbetering. [10]

Zwangerschap

Zwangerschap-geassocieerd Sweet-syndroom is zeldzaam maar belangrijk, omdat recidieven bij opeenvolgende zwangerschappen voorkomen. [7]

PATHOGENESE

Cytokinen en neutrofielen

De pathogenese van Sweet-syndroom is complex en multifactorieel. Een centrale rol is weggelegd voor cytokinen die neutrofiel activatie en -migratie stimuleren. IL-1, IL-6, IL-8 en G-CSF zijn frequent verhoogd. [10] Deze mediators zorgen voor recrutering en activatie van neutrofielen in de dermis.

Neutrofiele extracellulaire traps (NETs)

Recente studies tonen dat NETs bijdragen aan weefselschade en inflammatie. [6] NETs kunnen tevens auto-immuniteit bevorderen door blootstelling van nucleaire antigenen.

Aangeboren en adaptieve afweer

Naast neutrofielen spelen ook T-cellen en dendritische cellen een rol. T-helpercellen produceren cytokinen die de inflammatie versterken, terwijl dendritische cellen bijdragen aan de activatie van het aangeboren immuunsysteem.

Genetische predisposities

Bij Japanse patiënten is een associatie met HLA-Bw54 ontdekt. [6] Daarnaast tonen muismodellen met PTPN6-mutaties, die leiden tot deficiëntie van de tyrosine fosfatase SHP-1, spontane neutrofiele dermatosen die sterk lijken op Sweet-syndroom. [10]

THERAPIE

Corticosteroïden blijven eerste keus. Prednison (0,5–1 mg/kg/dag) geeft vaak binnen enkele dagen spectaculaire verbetering. [5] Na 2–4 weken kan de dosis meestal worden afgebouwd. Bij recidiverende of refractaire gevallen worden colchicine, dapsone en kaliumjodide gebruikt, met wisselend succes. [10] Ciclosporine en methotrexaat zijn opties bij ernstige ziekte of bij contra-indicaties voor corticosteroïden. TNF- α -remmers (infliximab, adalimumab) en IL-1-blokkers (anakinra, canakinumab) zijn effectief gebleken bij refractaire ziekte, vooral bij patiënten met IBD of auto-inflammatoire syndromen. [4,6] IL-6-remmers (tocilizumab) en JAK-remmers

worden momenteel onderzocht en lijken veelbelovend. [6] Bij maligniteit-geassocieerd Sweet-syndroom is oncologische therapie essentieel. [2] Bij geneesmiddel-geïnduceerde vormen volstaat meestal het staken van het verantwoordelijke middel. [10] Voor patiënten met frequente recidieven kan onderhoudsbehandeling met colchicine of dapsone worden overwogen. Prospectief bewijs ontbreekt echter, waardoor dit beleid grotendeels empirisch is. [6]

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Sweet-syndroom is een signaaldiagnose die clinici moet alarmeren op onderliggende maligniteiten, inflammatoire ziekten of medicatie-gerelateerde complicaties. Toch blijven er belangrijke wetenschappelijke tekorten bestaan. Biomerkers die onderscheid maken tussen idiopathische en secundaire vormen ontbreken. Er is tevens nog onvoldoende kennis over genetische predispositie. Het prospectief bewijs voor therapieën is beperkt, waardoor de behandeling grotendeels gebaseerd blijft op casusreeksen.

De toekomst van de behandeling van Sweet-syndroom ligt vermoedelijk bij doelgerichte immunomodulatie. Corticosteroïden blijven voorlopig de basis, maar biologicals en JAK-remmers zullen een steeds grotere rol spelen.

CONCLUSIE

Sweet-syndroom is een zeldzame, maar klinisch belangrijke neutrofiele dermatose met een breed spectrum aan klinische en histologische varianten. Het syndroom is vaak een signaaldiagnose die wijst op onderliggende systemische ziekte. De pathogenese wordt gestuurd door immuundisregulatie en cytokineproductie, mogelijk beïnvloed door genetische predispositie. Hoewel corticosteroïden de hoeksteen van de behandeling blijven, is er groeiende evidentie voor de rol van alternatieve immunomodulatoren en biologicals. Toekomstig onderzoek moet zich richten op het ontrafelen van de pathogenese en het ontwikkelen van gepersonaliseerde behandelingsstrategieën.

SAMENVATTING

Sweet-syndroom is een zeldzame neutrofiele dermatose die zich presenteert met acute pijnlijke erythemateuze huidletsels, koorts en systemische ontstekingsverschijnselen. Het klinisch spectrum is breed en omvat naast de klassieke idiopathische vorm meerdere varianten, waaronder histiocytoid, subcutaan, neuro-Sweet en zwangerschap-geassocieerd Sweet-syndroom. De aandoening kan geïsoleerd voorkomen maar is vaak secundair aan hematologische maligniteiten, inflammatoire darmziekten, auto-inflammatoire syndromen, infecties of medicatiegebruik. De pathogenese is complex, met een centrale rol voor cytokines, immuundisregulatie en genetische predispositie. Corticosteroïden vormen de hoeksteen van de therapie, maar alternatieve immunomodulatoren en biologicals zijn vaak

nodig bij recidiverende of refractaire ziekte. Toekomstig onderzoek is nodig om de rol van biomerkers, genetische risicofactoren en doelgerichte therapieën te verduidelijken. Sweet-syndroom is daarmee zowel een klinische uitdaging als een belangrijk signaal van onderliggende systemische pathologie.

TREFWOORDEN

Sweet-syndroom - neutrofiele dermatosen - maligniteit - histiocytoid variant - behandeling

KEYWORDS

Sweet syndrome - neutrophilic dermatoses - malignancy - histiocytoid variant - therapy

LITERATUUR

- Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol*. 2003;42(10):761-78.
- Nelson CA, et al. Sweet syndrome in patients with and without malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):303-9.
- Rocha VB, et al. Risk of malignancy in histiocytoid Sweet syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):661-3.
- Sleiman J, et al. Sweet syndrome associated with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(11):1864-76.
- Joshi TP, et al. New practical aspects of Sweet syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):301-18.
- Calabrese L, et al. Sweet syndrome: an update on clinical aspects, pathophysiology, and treatment. *Ital J Dermatol Venereol*. 2024;159(6):645-62.
- Villarreal-Villarreal CD, et al. Sweet syndrome: a review and update. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(5):369-78.
- Villarreal C, et al. Sweet syndrome: classification and therapy. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(5):369-78.
- Glennon K, et al. Sweet syndrome in pregnancy: a narrative review. *Int J Gynecol Obstet*. 2024;164(1):34-41.
- Nofal A, et al. Sweet's syndrome: diagnostic criteria revisited. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(11):1081-9.
- Orfalya VE, et al. Sweet syndrome: a review of published cases. *Dermatology*. 2023;239(6):664-9.
- Shakshouka H, et al. Sweet syndrome: a review of cases. *Dermatology*. 2023;239(6):664-9.
- Glennon K, et al. Sweet syndrome in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2024;164(1):34-41.
- Nofal A, et al. Diagnostic criteria revisited. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(11):1081-9.
- Calabrese L, et al. Pathophysiology and treatment update. *Ital J Dermatol Venereol*. 2024;159(6):645-62.

CORRESPONDENTIEADRES

Reinhart Speeckaert

E-mail: reinhart.speeckaert@uzgent.be



Acne en acneïforme erupties

Trending topics van 2025

Rieke Driessen

ROL VAN DE NEUTROFIEL

Acne vulgaris is een complexe inflammatoire huidaandoening waarbij verschillende pathogenetische factoren, zoals verhoogde talgproductie, folliculaire keratinisatie (of abnormale differentiatie van voorlopercellen van de talgklier), kolonisatie met *Cutibacterium acnes* (voorheen *Propionibacterium acnes*) en inflammatie, een rol spelen. De exacte pathogenese van acne vulgaris, en de volgordelijkheid waarin pathogenetische factoren elkaar opvolgen, is tot op heden echter niet geheel opgehelderd. [1] Van oudsher wordt de neutrofiële granulocyt beschouwd als een cruciale speler in het ontstekingsproces, hoewel de aandacht in basaal wetenschappelijk onderzoek de laatste jaren vaak uitgaat naar andere celtypen.

Neutrofielen worden gerecruteerd in de haarfollikels als reactie op ontstekingsmediatoren zoals lipase, die vrijkomen door *C. acnes*. [2] Deze cellen dragen bij aan de pathogenese door de productie van reactieve zuurstofspecies (ROS), proteolytische enzymen en pro-inflammatoire cytokinen zoals IL-1 β en TNF- α , wat leidt tot weefselbeschadiging en daarmee toename van de ontsteking. [3]

Neutrophil extracellular traps (NETs)

Een 'nieuw', potentieel belangrijk mechanisme waarmee neutrofielen de ontstekingsreactie moduleren, is via de vorming van neutrophil extracellular traps (NETs). NETs zijn netwerkachtige structuren bestaande uit DNA, histonen en antimicrobiële eiwitten die door neutrofielen worden uitgestoten om pathogenen te immobiliseren en te doden. De laatste jaren is er toenemend interesse in de rol van NETs in inflammatoire (huid)ziekten, waaronder hidradenitis suppurativa, pyogene artritis, pyoderma gangrenosum en acne (PAPA) syndroom en psoriasis. [4] Ook bij acne vulgaris spelen NETs mogelijk een rol, hoewel het aantal onderzoeken op dit gebied nog beperkt is. De onderzoeksgroep van Kim et al. toonde aan dat NETose wordt geïnduceerd in door *P. acnes* geïnduceerde huidontsteking bij muizen, en dat remming van NETose de door *P. acnes* geïnduceerde huidontsteking verlichtte. [5] Het beter begrijpen van de rol van o.a. de neutrofiële granulocyt in acne kan leiden tot gerichte therapieën die specifiek cellulaire en moleculaire processen moduleren.

ACNE EN SOCIAL MEDIA

Het zal de meeste artsen niet zijn ontgaan dat social media het zorglandschap, met name op het gebied van informatie-

voorziening aan patiënten, de afgelopen jaren sterk hebben beïnvloed. Op dermatologisch vlak is acne vulgaris met recht een 'trending topic' te noemen. Via de sociale kanalen worden patiënten van informatie (en desinformatie) voorzien over thema's zoals huidverzorging, gebruik van cosmetische producten, voeding, en nieuwe medische behandelingen, veelal overgewaaid uit de Verenigde Staten. Niet zelden leidt dit tot vragen in de spreekkamer.

Daarnaast worden via social media soms trends aangewakkerd, die in eerste instantie niet direct van invloed lijken op de dermatologische praktijk, maar toch aanleiding kunnen geven tot huidproblemen. Het gebruik van sportsupplementen is daarvan een goed voorbeeld.

Skin care bij acne vulgaris

De afgelopen jaren is, met name door de invloed van social media, de aandacht voor huidverzorging van zowel de gezonde als zieke huid fors toegenomen. Ook als het gaat om 'skin care' bij acne vulgaris circuleren er talloze filmpjes op internet waarin specifieke producten worden aanbevolen, vaak met ogenschijnlijk verbluffende resultaten. Op medisch wetenschappelijk gebied is er voor dit soort producten of routines echter nauwelijks onderbouwing. Verondersteld wordt dat huidverzorgingsproducten geen vervanging zijn voor farmacologische therapieën, maar mogelijk wel positief bijdragen aan het verbeteren van de huidconditie en het verminderen van bijwerkingen van topische medicatie.

In de Nederlandse richtlijn Acne Vulgaris (gebaseerd op de NICE guideline) is door de richtlijnwerkgroep lang nagedacht over huidverzorgingsadviezen voor patiënten. Het advies luidt om dagelijks een synthetisch reinigingsmiddel als reinigingsproduct ('zeepvrije zepen' of 'syndets') te gebruiken op de aangedane huid en mild te wassen met lauwwarm water zonder te schuren of te scrubben. Het gebruik van licht zure syndets wordt aanbevolen boven traditionele (alkalische) zeep, omdat ze minder irriteren en de huidbarrière beter behouden. Hoewel gebaseerd op zeer beperkte wetenschappelijke evidence, is deze aanbeveling voornamelijk opgenomen om patiënten (en artsen) tegemoet te komen in hun wens om gerichte adviezen op dit gebied, en om overmatige zelfzorg van patiënten te voorkomen.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

Daarnaast wordt aangenomen dat dagelijks gebruik van een geschikte moisturizer, bijvoorbeeld met ceramiden, en goede fotoprotectie in combinatie met acne-medicatie leiden tot hoge patiënttevredenheid, minder huidirritatie en betere therapietrouw. [6] Head-to-head studies waarin verschillende emollientia in acne onderling worden vergeleken, ontbreken echter.

Spironolacton en clascoterone

Spironolacton, een kaliumsparend diureticum met anti-androgene eigenschappen, heeft zich de afgelopen jaren gepositioneerd als een waardevolle off-label therapeutische optie bij volwassen vrouwen met acne vulgaris, met name bij 'hormonale' acne. In de Verenigde Staten is spironolacton voor de behandeling van acne vulgaris al jaren populair, ondanks het feit dat robuuste evidence aanvankelijk ontbrak. Sinds de publicatie van enkele prospectieve studies is spironolacton recentelijk ook opgenomen in de laatste Europese acne richtlijn als alternatieve off-label behandeling van acne vulgaris bij vrouwen.

In de multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde en dubbelblinde FASCE-studie van Dréno et al. werd spironolacton (50–100 mg/dag) plus benzoylperoxide vergeleken met doxycycline plus benzoylperoxide gedurende zes maanden. Na vier en zes maanden was de respons significant beter in de spironolacton-groep (OR respectievelijk 1,37 en 2,87; $p = 0,007$), met tevens een betere kwaliteit-van-leven score bij het AFAST-instrument. [7] Systematische reviews en meta-analyses bevestigen een significante afname van de acne severity index (MD= -6.53, 95% CI: -10.83 to -2.22) op korte termijn en met een acceptabel bijwerkingenprofiel. [8-11] Retrospectieve cohortonderzoeken laten zien dat meer dan 80 % van de patiënten verbetering ervaart bij behandelingen tot vier jaar, met een laag risico op klinisch relevante hyperkaliëmie bij jongvolwassen vrouwen zonder hart- of nierproblemen. Bijwerkingen zoals polyurie, borstgevoeligheid of menstruatiestoornissen komen bij ongeveer 20–30 % voor, maar leiden zelden tot staken van de behandeling. [12,13] Spironolacton biedt daarom een effectief en goed getolereerd alternatief voor langdurige antibioticatherapie bij acne bij volwassen vrouwen zonder actuele kinderwens.

Clascoterone is een topische androgeenreceptorremmer die de werking van dihydrotestosteron (DHT) in de huid beïnvloedt. Het middel werd in augustus van dit jaar door de European Medicines Agency (EMA) goedgekeurd voor de behandeling van acne in het gelaat van volwassenen en adolescenten tussen 12 en 18 jaar. Aanvankelijk had de EMA in april van 2025 nog een negatief oordeel uitgebracht, vanwege het mogelijke risico op suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) bij adolescenten. Tijdens de herbeoordeling stelde het bedrijf aanvullende maatregelen voor om het risico op HPA-asonderdrukking te minimaliseren, zoals het beperken van de dosis, het monitoren van de behandeling en het verstrekken van voorlichtingsmateriaal aan zorgprofessionals. Het is nog onzeker of en wanneer clascoterone in Nederland en België in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem zal worden opgenomen.

Sportsupplementen

Het gebruik van sportsupplementen, met name wei-eiwitisolaat (commercieel bekend als whey protein), is populair onder zowel recreatieve als professionele sporters vanwege het positieve effect op spieropbouw en herstel. Er is echter toenemende aandacht voor mogelijke dermatologische bijwerkingen, waaronder het ontstaan of verergeren van acne. Whey protein, een melkderivaat rijk aan aminozuren, kan via endocriene routes de insulin-like growth factor 1 (IGF-1) verhogen, wat leidt tot een verhoogde talgproductie en folliculaire keratinisatie, twee belangrijke factoren in de pathogenese van acne vulgaris. [14] Verschillende onderzoeken laten consistent een toename van de ernst van acne en de ontwikkeling van acnelaesies zien bij personen die whey protein supplementen gebruikten. Verbeteringen werden waargenomen na het stoppen met deze supplementen. [15].

Daarnaast vormen androgene anabole steroïden (AAS), die soms gecombineerd worden met supplementen, een nog grotere risicofactor voor acne. AAS verhogen de androgene stimulatie van de talgklieren, wat resulteert in overmatige talgproductie en comedogenese. Klinische studies bevestigen dat het gebruik van AAS leidt tot een snelle en vaak ernstige acneontwikkeling, vooral op het gezicht, de rug en de borst. Tevens wordt in recente onderzoeken gesuggereerd dat hoge doseringen vitamine B12 (al dan niet gecombineerd met vitamine B6), vaak aanwezig in pre-workout supplementen, acne kunnen verergeren door microbiële veranderingen in de huid die ontstekingsprocessen stimuleren. [16].

Gezien het risico op recalcitrante acne en andere ernstige bijwerkingen, is het essentieel dat dermatologen bij patiënten die intensief sporten of bodybuilding beoefenen, specifiek vragen naar het gebruik van supplementen, anabole steroïden en preparaten met vitamine B12. In het geval van een recalcitrante acne is het advies alle verdachte supplementen te staken, wat in de praktijk vaak weerstand oproept bij de (veelal jonge) gebruikers.

SAMENVATTING

- Acne vulgaris is een inflammatoire huidaandoening waarbij neutrofielen een centrale rol spelen. Recente aandacht gaat uit naar de rol van NETs (neutrophil extracellular traps) in de ontstekingsreactie.
- Met name op social media is er toenemende aandacht voor huidverzorging bij acne, al ontbreekt sterke wetenschappelijke onderbouwing. Dagelijks gebruik van syndets, moisturizers en SPF kan de huidconditie verbeteren en therapietrouw bevorderen.
- Spironolacton blijkt een effectieve off-label behandeling voor vrouwen met hormonale acne en heeft een gunstig veiligheidsprofiel. Clascoterone, een nieuwe topische anti-androgeen, is recent goedgekeurd door de EMA, maar vergoeding in Nederland en België is nog onzeker.
- Sportsupplementen zoals whey-eiwit en anabole steroïden kunnen acne verergeren via hormonale routes zoals IGF-1 en androgene stimulatie. Dermatologen moeten actief navraag doen naar gebruik hiervan.

LITERATUUR

1. Kim HJ, Kim YH. Exploring acne treatments: From pathophysiological mechanisms to emerging therapies. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10).
2. Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(5):337-49.
3. Kardeh S, Moein SA, Namazi MR, Kardeh B. Evidence for the important role of oxidative stress in the pathogenesis of acne. *Galen Med J.* 2019;8:e1291.
4. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(2):134-47.
5. Kim HJ, Lee YS, Lee BS, Han CH, Kim SG, Kim CH. NLRP3 inflammasome activation and NETosis positively regulate each other and exacerbate proinflammatory responses: implications of NETosis inhibition for acne skin inflammation treatment. *Cell Mol Immunol.* 2024;21(5):466-78.
6. Kircik L, Tan J, Lain ET, Belezny K, Chavda R, Lachmann N, et al. One acne: A holistic management approach to improve overall skin quality and treatment outcomes in acne with or without sensitive skin. *Int J Dermatol.* 2025;64(4):637-46.
7. Dreno B, Nguyen JM, Hainaut E, Machet L, Leccia MT, Beneton N, et al. Efficacy of spironolactone compared with doxycycline in moderate acne in adult females: Results of the multicentre, controlled, randomized, double-blind prospective and parallel female acne spironolactone vs doxycycline efficacy (FASCE) study. *Acta dermato-venereologica.* 2024;104:adv26002.
8. AlEdani EM, Abo Zeid M, Khalefa K, Abbas AW, Aboali AA, Raslan HAS, et al. Oral and topical spironolactone in acne treatment: A meta-analysis of effectiveness and safety. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2025;398(7):9005-19.
9. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS, Thiruchelvam K. Spironolactone for the treatment of moderate to severe acne in adult women: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Australas J Dermatol.* 2025;66(3):165-8.
10. Farrag M, Abo Elnaga AA, Alsaied MA, Serag I, Elkholy MKA, Ibrahim OH, et al. Efficacy and safety of spironolactone in treating patients with acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis of 1,086 patients. *Arch Dermatol Res.* 2025;317(1):328.
11. Basendwh MA, Alharbi AA, Bukhamsin SA, Abdulwahab RA, Alaboud SA. The efficacy of topical clascoterone versus systematic spironolactone for treatment of acne vulgaris: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2024;19(5):e0298155.
12. Smith CA, Gosnell E, Karatas TB, Deitelzweig C, Collins EMB, Yeung H. Hormonal therapies for acne: A comprehensive update for dermatologists. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2025;15(1):45-59.
13. Grandhi R, Alikhan A. Spironolactone for the treatment of acne: A 4-year retrospective study. *Dermatology.* 2017;233(2-3):141-4.
14. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos GA. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2007;57(2):247-56.
15. Cava E, Padua E, Campaci D, Bernardi M, Muthanna FMS, Caprio M, et al. Investigating the health implications of whey protein consumption: A narrative review of risks, adverse effects, and associated health issues. *Healthcare (Basel).* 2024;12(2).
16. Du-Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, Guillot B. Drug-induced acneiform eruption. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(4):233-45.

CORRESPONDENTIEADRES

Rieke Driessen

E-mail: rieke.driessen@radboudumc.nl



Hidradenitis suppurativa, een behandelupdate

Lisa Van Eycken¹, An Van Laethem²

Hidradenitis suppurativa (HS) blijft een uitdagende huidaandoening. Het is een chronische ziekte die zich tegelijk acuut presenteert met pijnlijke opstoten van inflammatoire noduli, abscessen en drainerende tunnels. De behandeling dient zich dan ook te richten op deze beide aspecten en vergt zowel een medicamenteuze als een chirurgische aanpak. De verschillende factoren (hormonaal, metabool, levensstijl,...) die het ziekteverloop kunnen beïnvloeden, alsook de co-morbiditeit (diabetes, IBD,...) waarmee de ziekte gepaard kan gaan, vragen om een multidisciplinaire benadering. De dermatoloog staat centraal bij het integreren van de multimodale behandelstrategie en het toepassen van het groeiende behandelarsenaal.

INTRODUCTIE

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische, recidiverende, inflammatoire aandoening van de haarfollikel met een voorkeur voor intertrigineuze zones die rijk zijn aan apocriene klieren. HS wordt gekenmerkt door folliculaire occlusie en inflammatie waardoor recidiverende pijnlijke noduli en abscessen ontstaan, die kunnen evolueren naar fistels en uitgebreide cicatisatie.

HS beïnvloedt in belangrijke mate de 'quality of life' (QoL) [1] vanwege het chronisch recidiverende verloop met vaak uitgebreide zichtbare aantasting en pijn, de angst voor stigmatisatie en de impact op het psychosociaal functioneren. De prevalentie van HS varieert sterk volgens gerapporteerde regio en etnische categorie en ligt voor de Westerse landen rond 0,4% [2], met een vrouwelijke predominantie (man/vrouw ratio 1/2) maar ernstiger verloop bij mannen. [3] De behandeling van HS is complex en vereist vaak een combinatie van therapeutische strategieën. Tot voor kort gebeurde deze behandeling grotendeels op empirische basis. Recente gepubliceerde Europese S2K richtlijnen [4] pleiten voor een meer gestructureerde behandelapproach afgestemd op ziekteactiviteit en -ernst. Hoewel deze richtlijnen in beperkte mate aanbevelen om rekening te houden met enkele patiëntgebonden factoren en comorbiditeiten, zijn ze nog niet gebaseerd op fenotypische kenmerken of moleculaire typering. Een écht gepersonaliseerde behandeling is daarmee voorlopig nog toekomstmuziek.

DEFINITIE EN DIAGNOSE

Tijdens de eerste internationale conferentie over HS in Dessau, Duitsland (2006) werd HS gedefinieerd als volgt: "Hidradenitis suppurativa/acne inversa is een chronische, inflammatoire, recidiverende en invaliderende huidaandoening

van de terminale haarfollikel, die meestal na de puberteit ontstaat met pijnlijke, diepliggende, ontstoken laesies in gebieden van het lichaam waar apocriene klieren voorkomen, met name in de oksels, liezen en anogenitale regio." [1] Voor een adequate behandeling van HS is niet alleen een eenduidige definitie en diagnose van belang, maar ook een heldere omschrijving van een opstoot of 'flare', inclusief de frequentie en de ernst ervan. Deze parameters vormen essentiële uitkomstmaten en bepalen mede het verdere behandeltraject. Volgens internationale consensus wordt een acute opstoot gedefinieerd als "het optreden van nieuwe of een significante toename van bestaande klinische tekenen of symptomen van de ziekte" [5], wat geobjectiveerd kan worden als een HiSCR-verlies (zie verder).

De diagnose van HS wordt klinisch gesteld op basis van (1) de aanwezigheid van typische HS-letsels, zijnde noduli, abscessen, sinusgangen en/of littekenvorming (2) de voorkeur voor intertrigineuze gebieden en (3) het chronische recidiverende verloop (tenminste 2 inflammatoire episoden in zes maanden). [1]

STAGING

Voor de stadiëring van HS bestaan inmiddels diverse scoringsystemen, die grofweg ingedeeld kunnen worden in (1) systemen die vooral de uitgebreidheid beoordelen, (2) systemen die primair de mate van inflammatie kwantificeren, (3) systemen die deze beide parameters combineren en (4) patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten. Voorbeelden van deze laatste zijn de meer algemene *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) score of de *Visual Analog Scale* (VAS) pijnscore en meer specifiek de HSIA (*Hidradenitis Suppurativa Impact Assessment*) en de HSSA (*Hidradenitis Suppurativa Symptom Assessment*) waarbij gebruikt gemaakt wordt van een vragenlijst. [6]

¹ Arts-assistent in opleiding, departement Dermatologie, UZ Leuven

² Hoogleraar dermatologie, departement Dermatologie, UZ Leuven

1. Systemen gericht op uitgebreidheid

Het oudste en wereldwijd meest gebruikte systeem is de Hurley-classificatie [1]:

- Graad I: Recidiverende abcedatie zonder fistelvorming of littekenvorming.
- Graad II: Recidiverende abcedatie met fistelvorming en littekenvorming, met tussenliggende onaangetaste huid.
- Graad III: Diffuse aantasting met meerdere onderling verbonden fistels en abcessen.

Hoewel de Hurley-classificatie eenvoudig en klinisch goed toepasbaar is, houdt zij geen rekening met de graad van inflammatie. Hierdoor is de score niet geschikt om het effect van medische behandelingen te beoordelen, maar wel bruikbaar om de noodzaak en het potentieel nut van chirurgische interventies in te schatten. De Nederlandse Hidradenitis Suppurativa Expertgroep heeft de klassieke Hurley-classificatie verfijnd tot een zevenstadia-indeling om behandelkeuzes beter te ondersteunen. [7] Hierbij worden Hurley-stadium I en II onderverdeeld in drie sub stadia: mild (A), matig (B) en ernstig (C). Hurley-stadium III wordt niet verder onderverdeeld en wordt altijd als ernstig beschouwd.

2. Systemen gericht op inflammatie

Nieuwere scores, zoals de HS-PGA (*Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*) [1] en de IHS4 (*International*

Hidradenitis Suppurativa Severity Score System) [4] evalueren voornamelijk de graad van inflammatie. Deze vertrekken vanuit het tellen van de actieve letsels, de abcessen (A), noduli (N) en drainerende fistels (F), de zogenaamde AN(F) count.

De IHS4 wordt berekend door een vermenigvuldigingsfactor toe te kennen aan de actieve letsels ($Nx1 + Ax2 + Fx4$). Een totaalscore van 0-3 komt overeen met milde ziekte, 4-10 met matige ziekte en een score van ≥ 11 betekent ernstige ziekte. De HiSCR (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*) [4] is een dichotome uitkomstmaat, retrospectief ontwikkeld in een fase-2-studiepopulatie met adalimumab. De HiSCR identificeert behandelresponders als diegene die ten minste een 50% reductie bereiken in AN-count, zonder toename van AF count ten opzichte van de baseline. In België vormt deze score de parameter voor de terugbetalingscriteria van biologicals. Analoot aan de HiSCR werd ook een dichotome uitkomstmaat afgeleid uit de IHS4 score om de behandelresponders te definiëren ($> 55\%$ reductie van de IHS4 score t.o.v. baseline), namelijk de IHS4-55 score. [4]

3. Systemen die beide parameters combineren

De *Hidradenitis Suppurativa Area and Severity Revised* (HASI-R) en de *Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa* (SAHS) [4] zijn scoringsystemen die zowel rekening houden met de graad van inflammatie als de oppervlakte van aantasting. Deze systemen vereisen nog verdere validatie.

Tabel 1. Veelvoorkomende comorbiditeiten en screeningstools voor de behandelende dermatoloog. Gebaseerd op referentie 8 en 9. KO: klinisch onderzoek, BD: bloeddruk, BMI: body mass index, HbA1c: hemoglobine A1c, PCOS: polycystisch ovarieel syndroom.

Comorbiditeit	Evaluatie	Frequente evaluatie	Advies
Roken	Anamnese, Vragenlijst	Eerste consult, vervolgspraken	Rookstop (met hulp van huisarts +-verwijzing tabakoloog)
Psychiatrische impact of aandoeningen (depressie, angsten, suicidaliteit)	Anamnese (eventueel via huisarts) Vragenlijst	Jaarlijks	Ondersteuning via huisarts met zo nodig verwijzing psychiatrie
Inflammatoire darmziekten	Anamnese, Vragenlijst KO: perineaal Stoelgang: calprotectine bij suggestieve klachten of klinisch onderzoek	Eerste consult, vervolgspraken	Verwijzing gastro-enteroloog
Spondylarthropathie	Anamnese, Vragenlijst Biochemie: Serum HLA-B27 bij suggestieve klachten	Eerste consult, vervolgspraken	Verwijzing reumatoloog
Diabetes mellitus type 2	Biochemie: Nuchtere glucose, HbA1c	Eerste consult, 1x per jaar	Verwijzing endocrinoloog
PCOS	Anamnese, vragenlijst Klinisch onderzoek: tekens van hirsutisme, acne Biochemie: testosteron, FSH, LH (bij suggestieve symptomen)	Eerste consult, vervolgspraken	Verwijzing gynaecoloog of endocrinoloog
Cardiovasculair risico/Metabool syndroom(obesitas, hypertensie, dyslipidemie...)	Anamnese (roken, fysieke activiteit, dieet) Vragenlijst, KO: BD, buikomtrek, gewicht, BMI Biochemie: lipidenset, nuchtere glucose, HbA1c	Jaarlijks	Opvolging via huisarts (levensstijlmaatregelen, medicamenteus), eventueel verwijzing cardioloog of endocrinoloog
Dermatologische comorbiditeiten (acne vulgaris/conglobata, psoriasis, dissecting folliculitis van de scalp, pilonidale cyste, pyoderma gangrenosum)	Anamnese Klinisch onderzoek	Eerste consult, vervolgspraken	Opvolging en behandeling via dermatoloog

Tabel 2. Screeningsvragen (anamnese of vragenlijsten).

Comorbiditeit	Vragen
Roken	Heeft u in het afgelopen jaar gerookt? Zo ja: hoeveel sigaretten gemiddeld? (< 1 per maand, <1 per week of aantal sigaretten per dag)
Psychiatrische impact of aandoeningen	Hoe vaak heeft u zich de afgelopen 2 weken slecht gevoeld door weinig interesse of plezier in dingen doen? Hoe vaak heeft u zich de afgelopen 2 weken neerslachtig, depressief of hopeloos gevoeld? Bovenstaande vragen omvatten de PHQ-2 (korte screening), zo afwijkend kunnen deze, via de huisarts, aangevuld worden met PHQ-9 of bij vermoeden van een angstproblematiek de GAD-7 vragenlijst.
Inflammatoire darmziekten	Heeft u last van abdominale pijnklachten of krampen ten minste 3x per week voor ten minste 4 weken? Heeft u last van bloederige stoelgang? Heeft u last van diarree (> 3x stoelgang per dag) voor 7 opeenvolgende dagen? Is uw slaap verstoord geweest door abdominale pijnklachten of diarree?
Spondylarthropathie	Heeft u last van pijnklachten of stijfheid in de gewrichten die het meest uitgesproken is 's morgens of na een periode van inactiviteit en die beter gaat bij beweging? Heeft u nachtelijke gewrichtspijnklachten die uw slaap verstoren en waarvoor u dient op te staan?
PCOS	Is uw menstruele cyclus regelmatig? Heeft u in het verleden problemen gehad met zwanger worden?
Cardiovasculair risico/metabool syndroom	Bent u gekend met een hoge bloeddruk, verhoogde cholesterol of diabetes?

SCREENING COMORBIDITEITEN

HS is geassocieerd met diverse comorbiditeiten. Tijdige herkenning en behandeling van deze comorbiditeiten is van belang om complicaties en ziektelast te voorkomen. De associatie van bepaalde comorbiditeiten met HS zal ook de behandelkeuze van de HS mee bepalen (o.a. vermijden van anti-IL17 bij IBD). Tabellen 1 en 2 geven de belangrijkste comorbiditeiten en screeningstools weer, gebaseerd op de aanbevelingen uit referenties 8 en 9. De dermatoloog heeft voornamelijk een screenende rol; opvolging en behandeling dienen gecoördineerd te worden met de huisarts, met zo nodig specialistische verwijzing. Een multidisciplinaire aanpak is essentieel voor een optimale behandeling van patiënten met HS.

BEHANDELSHEMA

Het behandelingsschema in figuur 1 is gebaseerd op de recent gepubliceerde Europese S2k-richtlijnen (oktober 2024), een update van de eerdere S1 Europese richtlijnen uit 2015. [1,4] Patiënten worden ingedeeld volgens ziekteactiviteit in een predominant inflammatoire of niet-inflammatoire vorm van HS. Vervolgens wordt de ziekte-ernst beoordeeld a.d.h.v. gevalideerde scoringssystemen. De aanbevolen behandeling is afgestemd op deze indeling. Ten opzichte van de richtlijnen uit 2015 wordt nu gebruikgemaakt van de nieuw gevalideerde classificatietool ISH4. Als tweede belangrijk verschil met de voorgaande richtlijnen wordt binnen de klassieke medicamenteuze behandelingen de effectiviteit van systemische tetracyclines gelijk gesteld aan die van de combinatie van clindamycine-rifampicine. Verder kan clindamycine monotherapie (2x300 mg/d voor 12 weken) worden ingezet of kan de totale duur van systemische antibioticatherapie worden verkort tot een 5-daagse intraveneuze toediening van clindamycine (3x 600 mg). Intralesionele corticosteroïden en intermitterende antibioticakuren blijven nuttig om inflammatie bij een acute

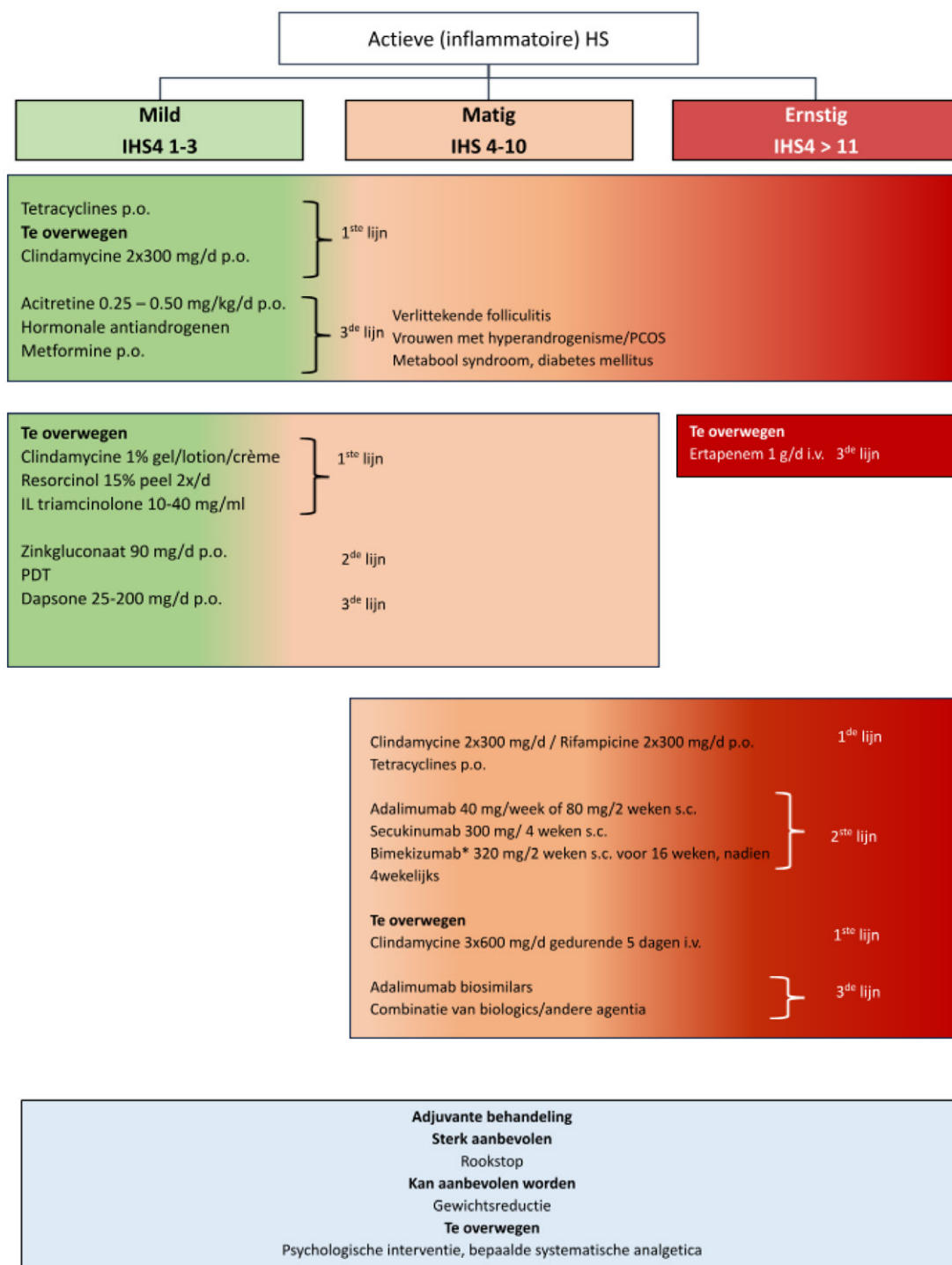
opstoot snel te onderdrukken. Bij ernstigere opstoten kan worden gekozen voor systemische corticosteroïden in een snel afbouwschema, hoewel dit een risico geeft op exacerbaties bij het afbouwen. Tot slot is het arsenaal aan biologicals verder uitgebreid, dankzij recente gunstige studieresultaten.

De richtlijnen benadrukken het belang van regelmatige evaluatie en bijsturen van de behandeling bij veranderende ziekte-ernst. Als na 12 weken geen significante reductie optreedt van de ziekte-ernst (geobjectiveerd a.d.h.v. het niet-bereiken van de HiSCR of de IHS4-55 score) of als geen verbetering is van de QoL, wordt aanbevolen de behandeling te herzien. De richtlijnen adviseren verder een holistische aanpak, waarin vaak een combinatie noodzakelijk is van medische behandelingen (gericht op inflammatiereductie) en chirurgische interventies (voor verwijdering van irreversibele weefselschade). Een beperking van deze richtlijnen is echter dat er weinig onderscheid wordt gemaakt tussen acute versus chronische behandelingen (onderhoud of kuur). Daarnaast worden de therapieën wel afgestemd op ziekteactiviteit en -ernst, maar ontbreekt een verdere indeling op basis van moleculaire karakterisatie of fenotype. Wel worden in beperkte mate patiëntgebonden kenmerken en comorbiditeiten meegerekend. Zo wordt een fenotype met meer folliculitis genoemd als mogelijke voorspeller voor een gunstige respons op acitretine, worden patiënten met PCOS of metabool syndroom aangeduid als geschikte kandidaten voor behandeling met metformine en wordt bij hyperandrogenisme of PCOS ook het gebruik van anti-androgenen aanbevolen.

Gezien de klinische heterogeniteit van HS is het aannemelijk dat toekomstige richtlijnen zullen evolueren naar een indeling gebaseerd op ziekteactiviteit, -ernst én fenotype, waardoor een meer gepersonaliseerde behandeling mogelijk wordt. Er

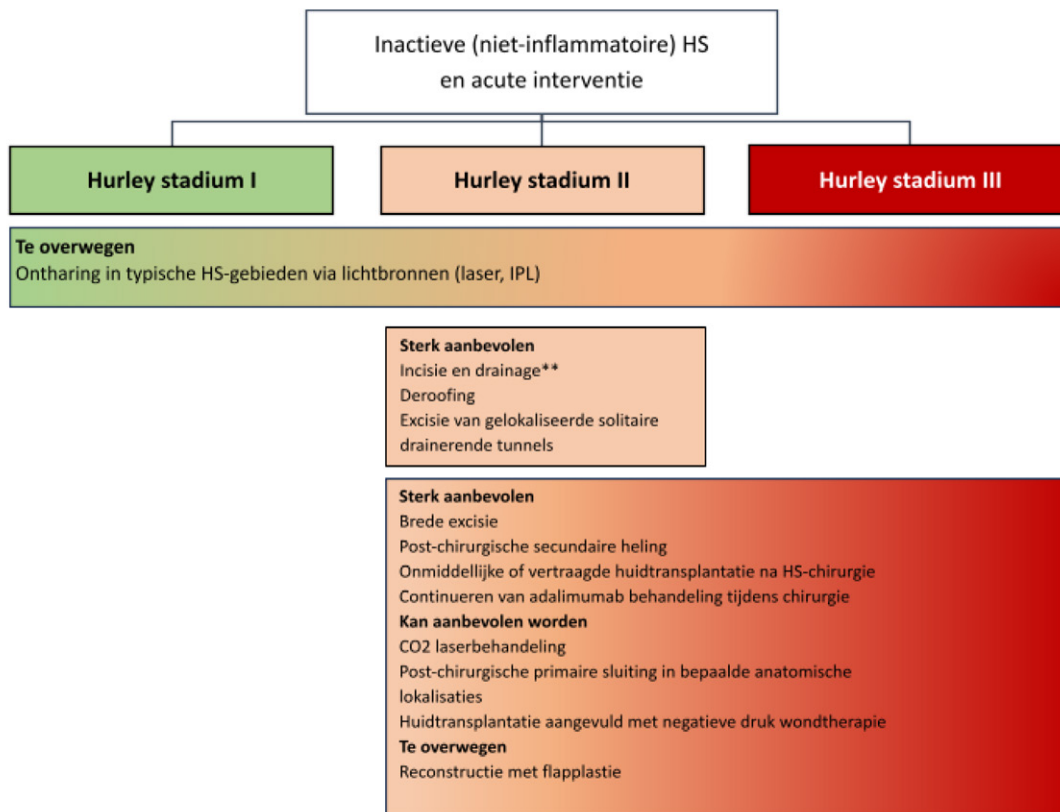
werden reeds enkele fenotypische classificaties voorgesteld. [10-13] Eén van de meest gebruikte classificaties is deze van Van der Zee et al., die zes fenotypen onderscheidt: het reguliere type, het frictionele furunculoïde type, het verlittekende folliculitis type, het conglobata type, het syndromale en het ectopische type. [10] Het doel is om o.b.v. deze indeling het ziekteverloop beter te voorspellen en de behandeling hierop te kunnen afstellen. Zo lijkt het folliculitis/frictionele subtype

minder geschikt te zijn voor chirurgie, maar wel beter te reageren op behandeling met acitretine. [14] Daarnaast wordt het gebruik van isotretinoïne afgeraden bij het acne conglobata fenotype. [15] Hoewel verdere validatie nodig is, vormen deze classificaties een veelbelovende stap richting een gepersonaliseerde behandeling – niet alleen qua medische en chirurgische interventies, maar ook voor de screening en aanpak van geassocieerde comorbiditeiten.



Figuur 1. HS behandelalgoritme. Aangepast en vertaald uit Zouboulis CC, et al. *Journal of European academy of dermatology & veneerology*. p.o. per oraal; PCOS polycysteus ovarium syndroom; IL intralesioneel PDT fotodynamische therapie; s.c. subcutaan.

*Geregistreerde behandeling in Nederland, enkel via Medical Need program in België



Figuur 1. HS-behandelalgoritme – vervolg.

**acute interventie

CONCLUSIE

HS blijft een uitdagende aandoening die vraagt om een multidisciplinaire en dynamische aanpak. Waar voorheen een uniforme, stapsgewijze behandelstrategie centraal stond, is er nu steeds meer aandacht voor een geïndividualiseerde aanpak. De nieuwe Europese richtlijnen bieden hiervoor een helder kader dat rekening houdt met inflammatie en ziekte-ernst, en met nadruk op een holistische benadering (met combinatie

van medische en chirurgische interventies) evenals regelmatige evaluatie. Meer aandacht voor comorbiditeiten en toenemende kennis omtrent klinische fenotypes en moleculaire subtypes zal in de toekomst verder bijdragen aan een meer gepersonaliseerde toepassing van het groeiende behandelarsenaal. Dit biedt perspectief op gerichtere therapiekeuzes, betere responsvoorspelling en uiteindelijk een lagere ziektelast voor de patiënt.

LEERPUNTEN

- Hidradenitis suppurativa is een recidiverende, inflammatoire aandoening van de haarfollikel, vaak met pijnlijke noduli, abscessen, fistels en littekenvorming, die de kwaliteit van leven aanzienlijk beïnvloedt.
- HS wordt klinisch gediagnosticeerd op basis van typische letsels, voorkeur voor intertrigineuze gebieden en een chronisch recidiverend verloop (minimaal 2 episoden in 6 maanden).
- Een effectieve, holistische behandeling vereist een combinatie van medische therapieën (inflammatiereductie) en chirurgische interventies (verwijdering van irreversibele schade).
- Ziekte-activiteit en ernst (geobjectiveerd aan de hand van gevalideerde scores) bepalen therapie (geobjectiveerd a.d.h.v. gevalideerde scores) met regelmatige evaluatie en bijsturing.

- Aanwezigheid van comorbiditeiten zoals IBD, PCOS of metabool syndroom beïnvloeden therapiekeuze bij HS.
- Groeiende kennis over patiëntgebonden kenmerken, klinische fenotypes en moleculaire karakterisering vormen een stap richting gerichtere en gepersonaliseerde behandeling.

TREFWOORDEN

Hidradenitis suppurativa – richtlijnen – comorbiditeiten – scoringsystemen

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Zouboulis CC, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):619-44. doi: 10.1111/jdv.12966.
2. Prevalence of hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-regression analysis. *JAMA Dermatol*. 2021 Aug 1;157(8):924-931.
3. Clinical and demographic features of hidradenitis suppurativa: a multicentre study of 1221 patients with an analysis of risk factors associated with disease severity. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Apr;46(3):532-540. doi: 10.1111/ced.14478.
4. Zouboulis CC, et al. European S2k guidelines for hidradenitis suppurativa/acne inversa part 2: Treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025 May;39(5):899-941.
5. Lewitt TM, et al. Internationale consensus definition of disease flare in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2022 Nov;187(5):785-787. doi: 10.1111/bjd.21647.
6. Kimball AB, Sundarum M, Banderas B, Foley F, Shields AL. Development and initial psychometric evaluation of patient-reported outcome questionnaires to evaluate the symptoms and impact of hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat*. 2018 Mar;29(2):152-164. doi: 10.1080/09546634.2017.1341614.
7. Horváth B, Janse IC, Blok JL, et al. Hurley staging refined: a proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group *Acta Derm Venereol*. 97 (2017):412-413.
8. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV, Hamzavi I, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jan;35(1):50-61. doi: 10.1111/jdv.16677.
9. Garg A, et al. Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: Evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2022 May;86(5):1092-1101. doi: 10.1016/j.jaad.2021.01.059.
10. Van Der Zee HH, Jemec GBE. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: S23-6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.047.
11. Canoui-Poitine F, Le Thuaud A, Revuz JE, Vialette C, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross sectional study *J Invest Dermatol*. 2013;133:1506-1511.
12. Martorell-Calatayud A, Sanz-Motilva V, Alfaro-Rubio A, et al. Phenotypic heterogeneity in hidradenitis suppurativa *J Am Acad Derm*. 2015;72(5):AB150
13. Naasan H, Affleck A. A typical hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40:891-893
14. Sánchez-Díaz M, Díaz-Calvillo P, Rodríguez-Pozo JÁ, Arias- Santiago S, Molina-Leyva A. Effectiveness and safety of acitretin for the treatment of hidradenitis suppurativa, predictors of clinical response: a cohort study. *Dermatol Basel Switz*. 2023;239(1):52.
15. Daoud M, Suppa M, Heudens S, Daxhelet M, Njimi H, Nobile L, et al. Treatment of acne with isotretinoin should be avoided in patients with hidradenitis suppurativa 'Conglobata phenotype'. *Dermatol Basel Switz*. 2023;239(5):738-45.

CORRESPONDENTIEADRES

Lisa Van Eycken

E-mail: lisa.vaneycken@uzleuven.be

An Van Laethem

E-mail: an.vanlaethem@uzleuven.be



Leefstijlgeneskunde: wat, waarom en hoe?

Hanno Pijl

Onze samenleving wordt geteisterd door een tsunami van niet-overdraagbare aandoeningen, die niet alleen veel persoonlijk leed veroorzaken, maar ook het zorgsysteem dreigen te overspoelen met alle maatschappelijke gevolgen van dien. [1] Hoewel de geneeskunde belangrijke stappen maakt in de bestrijding van niet-overdraagbare ziekten, blijft aandacht voor de drijvende krachten achter de pandemie onderbelicht. Steeds meer wetenschappelijke gegevens vertellen ons dat wij zelf, door ons gedrag, de kans op ziekte sterk vergroten. [2] Leefstijlgeneskunde richt zich op schadelijk gedrag en vermindert daarmee schade inductie. Het moet daarom structureel onderdeel zijn van de zorg van de toekomst.

DE HUIDIGE PANDEMIE

Vrijwel iedereen in Nederland krijgt in de loop van het leven ten minste 1 chronische ziekte. [3] Het alom bekende feit dat de ziektelast toeneemt met de leeftijd [3] heeft geleid tot het wijdverbreide misverstand dat 'de vergrijzing' van de bevolking de (hoofd)oorzaak is van de huidige problemen: we worden ouder, dus we worden ziek is het idee. Hoewel het verouderingsproces de kans op ziekte onmiskenbaar verhoogt [4], hoeft veroudering niet met ziekte gepaard te gaan. Gedragmatige en omgevingsfactoren dragen sterk bij aan het verouderingsproces zelf [5] en aan het ziekterisico op oudere leeftijd. [6] Dat we nog steeds ouder worden in onze samenleving is vooral het gevolg van steeds betere zorg die ons in leven houdt wanneer wij ziek worden, terwijl we aan eenzelfde ziekte in het verleden eerder zouden zijn overleden: 'uitgestelde mortaliteit'. [7] In de meeste gevallen blijft zorg echter levenslang nodig, omdat de aandoening wel onder controle te krijgen is met de huidige aanpak, maar niet te genezen. Betere zorg draagt dus enerzijds bij aan een langere levensverwachting, maar paradoxaal genoeg ook aan de huidige ziektelast.

ONS ZORGSTEEEM

Ons denken over de behandeling van ziekte wortelt in de negentiende/vroeg twintigste eeuw en heeft zich ontwikkeld met de bedoeling de ziekten van die tijd te bestrijden. Infecties en ongelukken waren destijds de voornaamste aandoeningen waar we iets aan konden doen. In geval van een pneumonie of gebroken arm doen we uiteraard niets tot er iets gebeurt, en lost de dokter de problemen vervolgens effectief op met een antibioticum of operatie. Dat kan in deze gevallen, omdat het om hele simpele, uni-factoriële aandoeningen gaat die veroorzaakt worden door een vluchtig insult, dat gevoelig is voor een specifieke behandeling.

De aard van de ziektelast is over de afgelopen eeuw echter sterk veranderd. Cardiovasculaire ziekte, diabetes, kanker,

depressie, auto-immuunziekten en andere niet-overdraagbare aandoeningen van vandaag zijn zonder uitzondering zeer complexe, multifactoriële ziekten, die veroorzaakt worden door celschade als gevolg van persistente insulten.

Het verouderingsproces wordt gedreven door continue inductie van schade aan celstructuren. [8] Ziekte wordt veroorzaakt door cellulaire dysfunctie, dus het mag niet verbazen dat de kans dat we ziek worden groter wordt met de leeftijd. Verschillende elementen van onze huidige manier van leven veroorzaken echter ook schade aan onze cellen die het verouderingsproces versnellen en de kans op niet-overdraagbare ziekte groter maken.

We hebben ons 'zorg-denken' onvoldoende aangepast aan de veranderde etiologie van de ziekten waar wij vandaag mee te maken hebben.

LEEFSTIJL EN ZIEKTE

Er zijn steeds meer wetenschappelijke gegevens die zeggen dat de kans op een breed scala aan niet-overdraagbare ziekten toeneemt door onze huidige manier van leven. Te veel van de verkeerde voeding, te weinig lichamelijke activiteit, te korte slaap, stress, het gebruik van alcohol en tabak, en toxines uit de omgeving, die wij inademen, onbewust opeten en die via onze huid binnenkomen, induceren direct of indirect een pro-inflammatoir cytokineprofiel dat chronisch wordt als de schadelijke gewoontes aanhouden. [9,10] Chronische inflammatie leidt tot celschade en verhoogt de kans op een scala aan niet-overdraagbare ziekten zoals cardiovasculaire ziekte, kanker, diabetes, COPD, depressie, en auto-immuunziekten. [2,11] Twintig jaar geleden al werd geschat dat 60-90% van de belangrijkste niet-overdraagbare ziekten voorkomen zou kunnen worden door onze manier van leven aan te passen. [12] Het besef dat leefstijlmaatregelen ook belangrijk kunnen zijn voor het genezingsproces als mensen eenmaal ziek zijn, kwam echter pas de laatste jaren in Nederland. Toch ligt dat idee erg

Internist-endocrinoloog, afdeling Interne Geneeskunde, LUMC, Leiden

voor de hand: zo lang mensen schade blijven maken door zich ongezond te gedragen blijven we in de zorg met medicamenten, en soms ook met operaties, achter de feiten aan hollen. We dweilen met de kraan open. Het is dus hoog tijd dat er meer aandacht komt voor wat de Amerikanen al veel langer 'Lifestyle Medicine' noemen. [13]

LEEFSTIJLGENEESKUNDE

Leefstijlgeneeskunde is niets meer of minder dan leefstijlaanpassing als onderdeel van de behandeling van ziekte in de curatieve zorg. Het is dus geen alternatief voor de 'reguliere geneeskunde', maar zou als integraal deel van de reguliere zorg moeten worden gebruikt om verdere schade-inductie te voorkomen. Wat is daar voor nodig?

We kijken in de zorg voor zieke mensen nu in de eerste plaats naar de biologie van de ziekte. Dat is en blijft uiteraard belangrijk, maar niet voldoende. Gedrag kan, zoals gezegd, een belangrijke oorzaak zijn van schade-inductie en verdient daarom ook aandacht. Een gedegen analyse van relevante leefstijlelementen van patiënten zou aan de basis moeten staan van het therapeutisch plan. Daarbij dienen belangrijke aspecten van de sociale context, die sterk bepalend zijn voor ons gedrag en onze gezondheid [14], in de opmaak van het plan te worden betrokken: schuldensanering zal meestal prioriteit moeten hebben boven aanpassing van de voeding, omdat schulden in het dagelijks leven allesoverheersend zijn.

Er is een cultuuromslag nodig als het gaat om de verantwoordelijkheid voor gezondheid. In ons huidige zorgsysteem legt een patiënt zijn of haar probleem de facto neer bij een zorgprofessional. Structurele gedragsverandering is echter nog lastiger dan het al is wanneer het probleem wordt geëxternaliseerd. Mensen moeten voelen dat zij zelf een rol te spelen hebben in het herstel van hun gezondheid willen ze zich gezonder gaan gedragen. Het is daarom van groot belang dat hulpverleners een stapje terug doen en meer acteren als adviseur dan als dirigent. Dat betekent niet dat patiënten aan hun lot overgelaten moeten worden, integendeel! Zij moeten grondig worden geïnformeerd over de aard van hun aandoening en de rol die zij zelf kunnen spelen bij de aanpak van hun ziekte. Implementatie van persoonlijk leefstijladvies moet krachtig worden ondersteund door ter zake kundigen, naast eventuele medicamenteuze en chirurgische maatregelen.

Het lijkt mij niet realistisch om te veronderstellen dat steun bij leefstijlaanpassing in de toekomst geleverd wordt door artsen. Gedragsverandering verdient evidence-based ondersteuning door goed onderlegde professionals die naast kennis van de ziekte van hun patiënt verstand hebben van gedragsveranderingstechnieken en inzicht hebben in sociale structuren en hoe daarin te manoeuvreren. Dat vraagt om leefstijlcoaches met een gedegen opleiding. Het is denk ik ook van groot belang dat patiënten op dagelijkse basis inzicht hebben in essentiële aspecten van hun conditie, zodat zij daarop kunnen acteren. Ik denk dan aan vigerende glucoseconcentraties, lipide profielen, bloeddruk, gewicht, inflammatieparameters en dergelijke, wanneer relevant in de context van de ziekte. Dat kan inmiddels voor veel van deze parameters met e-health instrumenten. In de nabije toekomst kunnen gedragsmatige parameters (voeding, lichamelijke activiteit, slaap, stress) wellicht met de biologische parameters worden geïntegreerd met kunstmatige intelligentie om tot persoonlijke leefstijladviezen te komen. Tot slot kan 'peer-to-peer' coaching door ervaringsdeskundige lotgenoten mijns inziens een hele belangrijke rol gaan spelen in de zorg van de toekomst. Er zijn inmiddels aansprekende voorbeelden van deze vorm van zorg. [15]

CONCLUSIES

Ons zorgsysteem heeft zich in de loop van de vorige eeuw onvoldoende aangepast aan de aard van de vigerende ziekte-last. Zonder aandacht voor schadelijk gedrag dweilen we met medicamenten en operaties als therapeutische instrumenten met de kraan open. Om ruimte te bieden aan effectieve leefstijlgeneeskunde is fundamentele aanpassing van de zorgstructuur (en -financiering) noodzakelijk.

Tot slot nog dit. We weten allemaal hoe lastig het is om gezond te leven in een samenleving die ons voortdurend verleidt tot ongezond gedrag. In wezen is de tsunami van niet-overdraagbare ziekten voor een belangrijk deel het gevolg van de manier waarop wij onze samenleving hebben ingericht en daarmee een maatschappelijk probleem, dat vraagt om een maatschappelijke oplossing. Zonder politiek gedragen aanpassingen van onze leefomgeving vecht de zorg tegen de bierkaai in haar strijd tegen de pandemie van niet-overdraagbare aandoeningen.

SAMENVATTING

Ons huidige zorgsysteem is onvoldoende toegerust om de pandemie van niet-overdraagbare ziekten het hoofd te bieden. Er is onvoldoende aandacht voor aanpassing van gedrag dat schadelijk is voor celstructuren en daarmee de kans op ziekte verhoogt. Zo lang mensen zelf schade blijven maken door slechte voeding, te weinig lichamelijke activiteit, slechte slaap, chronische stress, roken en alcoholgebruik, zijn wij in de reguliere zorg met medicamenten en operaties als therapeutische instrumenten aan het dweilen met de

kraan open. De zorg van de toekomst vraagt om ruimte voor leefstijlgeneeskunde. Patiënten moeten veel meer verantwoordelijkheid krijgen voor hun eigen gezondheid, en tegelijkertijd door goed opgeleide leefstijlcoaches en/of ervaringsdeskundige lotgenoten worden begeleid bij aanpassing van hun schadelijke leefgewoontes. E-health instrumenten kunnen worden gebruikt voor regelmatige thuis-monitoring van de gezondheid, zodat de behandeling (in termen van leefstijl en/of medicamenteuze therapie) tijdig kan worden aangepast.

TREFWOORDEN

Gezondheidszorg - leefstijlgeneeskunde - niet-overdraagbare ziekte - chronische inflammatie - leefstijl

KEYWORDS

Healthcare - lifestyle medicine - non-communicable disease - chronic Inflammation - lifestyle

LITERATUUR

1. Wetenschappelijk Raad voor het Regeringsbeleid. Kiezen voor houdbare zorg; mensen middelen en maatschappelijk draagvlak. WRR rapport 104, 2021. <https://open.overheid.nl/documenten/ronl-98c53f-96b9ec2f838e238fa1a83d72e3b2fo8e88/pdf>
2. Furman D, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the lifespan. *Nat Med*. 25:1822-1832, 2019.
3. Rijksoverheid, Volksgezondheid en Zorg info. <https://www.vzinfor.nl/chronische-aandoeningen-en-multimorbiditeit/leeftijd-en-geslacht>. Geraadpleegd op 8 Augustus 2025.
4. Guo J, et al. Aging and age-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther*. 7:391, 2022. doi: 10.1038/s41392-022-01251-0.
5. Lu, W-H. Effect of modifiable lifestyle factors on biological aging. *JAR Life*. 13:88-92, 2024.
6. Vita AJ, et al. Aging, health risks, and cumulative disability. *N Engl J Med*. 338:1035-1041, 1998.
7. Vaupel JW. Biodemography of human aging. *Nature*. 464:536-542, 2010.
8. Lopez-Otin C, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*. 186:243-278, 2023.
9. Guo L, et al. Associations of lifestyle characteristics with circulation immune markers in the general population based on NHANES 1999 to 2014. *Sci Rep*. 14:13444, 2024. doi.org/10.1038/s41598-024-63875-2.
10. Norling LV, Halade GV. Helpful inflammation turned harmful in non-communicable diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 67:102317, 2022. doi.org/10.1016/j.coph.2022.102317.
11. Christ A, et al. Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity* 51:794-811, 2019.
12. Willett WC. Balancing lifestyle and genetics research for disease prevention. *Science*. 296:695-698, 2002.
13. Lippman D, et al. Foundations of lifestyle medicine and its evolution. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 8:97-111, 2024.
14. Bundy JD, et al. Social determinants of health and premature death among adults in the USA from 1999 to 2018: a national cohort study. *Lancet Publ Health*. 8:E422-E431, 2023.
15. Je Leefstijl Als Medicijn. <https://www.jeleefstijlalsmedicijn.nl/>

CORRESPONDENTIEADRES

Hanno Pijl

E-mail: h.pijl@lumc.nl



Neutrofiele drug erupties

Stefan Kerre

1. AGEP

Een AGEP is een zeldzame, acuut en snel optredende, ernstige huidreactie hoofdzakelijk veroorzaakt door medicatie. AGEP is het gevolg van een infiltratie door neutrofielen in de epidermis. [1]

Kliniek

In het acroniem AGEP zit de typische presentatie ervan vervat. De dermatose ontstaat typisch acuut, meestal tussen de 24 en 48 h, na de uitlokkende factor. AGEP begint als een oedemateus erytheem waarop vervolgens talrijke niet folliculair gebonden, steriele pusteltjes verschijnen. Vervolgens ontstaat er afschilfering om na 15 dagen volledig te verdwijnen. Prodromale symptomen zijn koorts, malaise met biochemisch neutrofilie en soms eosinofilie. Orgaanaantasting, meestal van lever, nier of longen is eerder uitzonderlijk. [1]

De voornaamste differentiaal diagnose voor de klassieke presentatie is een generaliseerde pustulaire psoriasis (GPP). Voornaamste argumenten voor een pustulaire psoriasis zijn meerdere opstoten, en een voorgeschiedenis van psoriasis of psoriatische artritis. Deze kenmerken maken deel uit van een recent gepubliceerd scoring systeem om de beide aandoeningen gemakkelijker te differentiëren van elkaar. [2]

Atypische presentaties behelzen:

- Trager optredende vormen zoals dit het geval is bij hydroxychloroquine. [3]
- Minder inflammatoire vormen waarbij vooral schilfering op de voorgrond staat.
- Meer uitgesproken vormen met targeïde afwijkingen en soms blaarvorming. [4] Bij deze laatste vormen staan een DRESS en vooral een SJS/Ten in de differentiaal diagnose. Overlap tussen verschillende SCAR's (Severe Cutaneous Adverse Reaction) is dan ook een mogelijkheid. [5,6]
- ALEP, een acroniem waarbij de L voor localized staat, is een gelokaliseerde vorm. [7]

Oorzaken

AGEP wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door medicatie, waarbij antibiotica, en meer in bijzonder de betalactams op de eerste plaats staan. Hydroxychloroquine is een andere gekende uitlokker met een langere latentietijd als opvallend kenmerk. [1] Terbinafine, naltrexone, upadacitinib, behorend tot het dermatologische arsenaal kunnen ook een AGEP uitlokken. Voor gehospitaliseerde patiënten is het belangrijk ook de RCM's (Radio Contrast Media) niet te vergeten. Icotinib en

atezolizumab zijn nieuwe anti-kanker middelen die gerapporteerd werden als uitlokkers. Een uitvoerige lijst van uitlokkende medicatie kan in de literatuur teruggevonden worden. [8] Naast voorschrift plichtige medicatie kunnen ook, vaccins, otc's (pholcodine hoestsiroop) supplementen, natuurlijke middeltjes en zelfs voeding (bv Shiitake) een AGEP uitlokken. Infecties als oorzaak dienen vooral bij kinderen overwogen te worden. [9] Topica kunnen ten gevolge van systemische absorptie een echte of een AGEP-like allergische contact-dermatitis veroorzaken. [10] Interactie van keratinocyten, monocyten T-lymfocyten en finaal leukocyten, met als belangrijkste cytokines il-36, il-17 en CXCL8 zijn de protagonisten in de pathogenese. Mutaties in de Il-36 pathway kunnen een rol spelen. [11]

Diagnose

De diagnose berust op de kliniek en de histologie. Klinisch betreft het een pustuleuze eruptie die optreedt snel in aansluiting op het gebruik van een medicament. Een huidbiopt met spongiforme subcorneale of Intra epidermale pustels, vacuolaire interfase en aanwezigheid van eosinofielen past bij een AGEP waarbij de laatste twee kenmerken pleiten tegen een GPP. Dif kan uitgevoerd worden bij twijfel aan een auto-immune blaarziekte, in het bijzonder een IgA pemfigus. [1]

Een bloedonderzoek (crp, formule met aandacht voor leukocytose en eosinofilie, een lever – en nierset, serologie, PCR) en wissers dienen enerzijds om systeemaantasting vast te stellen en anderzijds om te differentiëren met infecties. [1] Om de diagnose te confirmeren werd door de Euroscar study group een score ontwikkeld. Patch testing met verdachte medicatie blijkt een succesvolle (bij 50% van de patiënten) en veilige methode om de rol van de uitlokkende medicatie te bevestigen. De succesratio kan verhoogd worden d.m.v. scratch patch-testen, of intradermotesten. [12]

Behandeling

De behandeling berust op de eerste plaats op het stoppen van de verdachte medicatie, en ondersteunende behandeling met topische, hetzij systemische steroïden waarbij de aandoening meestal na een 15 dagen verdwijnt. Bij patiënten met een contra-indicatie voor steroïden of waarbij steroïden de oorzaak zijn, of bij onvoldoende effect kan ciclosporine gebruikt worden. [1] Het gebruik van Infliximab, secukinumab en meer recent spesolimab, berustend op de pathogenese werd in case reports beschreven. [13]

Dermatoloog, Imeldaziekenhuis Bonheiden, België

2. ACUTE NEUTROFIELE DERMATOSE OF SWEET SYNDROOM

Een acute neutrofiele dermatose is een acuut optredende dermatose gekenmerkt door een infiltratie van neutrofielen in de dermis. De aandoening wordt klassiek ingedeeld volgens de etiologie d.w.z. de klassieke of idiopathische Sweet, de maligniteit geassocieerde vorm en tenslotte de medicatie geïnduceerde vorm. [14]

Kliniek

Een acute neutrofiele dermatose wordt gekenmerkt door het acuut optreden van pijnlijke erythemateuze papels die kunnen uitgroeien tot plaques bij een zieke, koortsige patiënt. Variaties op de kliniek zijn pustuleuze, bulleuze, necrotische vormen. De letsels komen vooral voor op de bovenste extremiteiten en het gelaat; aantasting van de dorsale zijde van de handen (neutrofiele dermatose van de dorsale zijde van de handen) is een aparte presentatie. Mucosale aantasting is zeldzaam en zou meer voorkomen bij associatie met een maligniteit. [15]

De medicament geassocieerde vorm presenteert zich meestal niet anders, maar koorts en neutrofilie kunnen afwezig zijn (bv bij proteozoom inhibitoren) veroorzaakt door de onderliggende pathologie en gebruik van andere medicatie. [16] Differentiaal diagnosen zijn infecties en andere neutrofiele dermatosen.

Oorzaken

Medicatie behorend tot verschillende farmacologische groepen werden als trigger voor een Sweet gerapporteerd. Hierbij dient opgemerkt te worden dat een deel hiervan berust op, al dan niet goed gefundeerde, case reports. Uit een goed gedocumenteerde Franse databank blijken sulfamethoxazole-trimetoprim, azathioprine, bortezomib, azacitidine, en filgrarim de meest voorkomende uitlokkers te zijn. [16,20] Opvallend hierbij zijn de meldingen van medicatie gebruikt in (vooral hematologische) oncologie zoals all-trans retinoïne (ATRA) acid, azacitidine en meer recent de FTL3 inhibitoren (een klasse van tyrosine kinase inhibitoren ter behandeling van AML met FTL3 mutaties). Aangezien Sweet ook geassocieerd is met hematologische maligniteiten kan het moeilijk zijn, medicatie als oorzaak te weerhouden. [17] Voor ATRA, azacitidine en

FTL3 inhibitoren berust de pathofysiologie vermoedelijk op de inductie van differentiatie van de neutrofielen, voor andere medicatie is er nog veel onduidelijkheid. [18,19]

Diagnose

De diagnose van een Sweet berust op drie criteria:

- abrupt ontstaan van pijnlijke erythemateuze nodi en of plaques;
- koorts >38°;
- histologische beeld van een dens neutrofilair infiltraat zonder vasculitis.

Hierbij dient opgemerkt te worden dat een medicamenteuze Sweet zich kan presenteren zonder koorts (en ook zonder neutrofilie).

Voor een medicamenteuze Sweet gelden nog twee bijkomende criteria

- een duidelijke tijdsrelatie tussen de inname van het medicament en het ontstaan van de kliniek of een duidelijke tijdsrelatie bij een rechallenge;
- een duidelijke tijdsrelatie tussen het stoppen van de medicatie en het opklaren van de kliniek. [21]

De bijkomende criteria zijn in de praktijk soms moeilijk haatbaar. De gemiddelde latentietijd voor een medicamenteuze Sweet bedraagt 15 dagen, maar kan ook maanden tot zelfs jaren zijn. Rechallenge is uiteraard geen evidente optie bij een Sweet.

Een bijzonder probleem bij de diagnose van een medicamenteus uitgelokte Sweet is dat ook de onderliggende aandoening (inflammatoire ziekte, maligniteit) op zich een Sweet kan uitlokken. Een snelle opklaring na het stoppen van het verdachte medicament pleit voor een medicamenteuze oorzaak. [16,17,22]

Behandeling

Stoppen van de oorzakelijke medicatie is zoals steeds bij medicamenteuze erupties de regel. Systemische steroïden blijven de hoeksteen van de behandeling. In resistente gevallen kunnen andere anti-neutrofilaire medicamenten zoals minocycline, colchicine of dapsone gebruikt worden. Case reports getuigen ook van goede resultaten met biologicals waaronder ook spesolizumab, en jak inhibitoren. [23,24]

SAMENVATTING

Neutrofiele drug erupties zijn minder vaak voorkomende uitingen van een overgevoeligheid voor geneesmiddelen, waarbij neutrofielen centraal staan in de pathogenese. De lokalisatie van dit neutrofilair infiltraat in de huid (epidermis, dermo-epidermale junctie, peri-adnexieel, subcutaan) bepaalt de klinische en pathologische presentatie.

Pustels, inflammatoire papels of plaques, bullae en erosies zijn de dermatologische manifestaties bij vaak

zieke, koortsige patiënten. Het globale klinische plaatje bij patiënten die bovendien nog vaak een onderliggend (infectieus, inflammatoir, oncologisch) probleem hebben, kan verontrustend en verwarrend zijn. In deze tekst wordt dieper ingegaan op de kliniek en de differentiaal diagnose van twee van deze dermatosen namelijk een AGEP (acuut gegeneraliseerde exanthemische pustulose) en een medicamenteuze Sweet.

TREFWOORDEN

Drugeruptie – AGEP – Sweet – neutrofiele dermatose

LITERATUUR

1. Tetart F, Walsh S, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: European expert consensus for diagnosis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 Nov;38(11):2073-2081.
2. Yamanaka-Takaichi M, Watanabe M, et al. Differentiating generalized pustular psoriasis from acute generalized exanthematous pustulosis. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Jun;90(6):1289-1291.
3. Bang A., Blank N. Multi-institutional retrospective review of AGEP induced by hydroxychloroquine. *JEADV clinical practice*. 2024;3:641-646.
4. Hadavand MA, Kaffenberger B, et al. Clinical presentation and management of atypical and recalcitrant acute generalized exanthematous pustulosis. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Sep;87(3):632-639.
5. Gallardo MA, Mallela T, et al. Demographic and laboratory differences seen between acute generalized exanthematous pustulosis and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A cross-sectional analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2023 May;88(5):1142-1145.
6. Tedbirt B, Viart-Commin MH, et al. Severe acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) induced by miconazole oral gel with overlapping features of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Contact Dermatitis*. 2021 Jun;84(6):474-476.
7. Villani A, Baldo A, De Fata Salvatores G, et al. Acute localized exanthematous pustulosis (ALEP): Review of literature with report of case caused by amoxicillin-clavulanic acid. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Dec;7(4):563-570.
8. Vallejo-Yagüe E, Martinez-De la Torre A, et al. Drug triggers and clinic of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A literature case series of 297 patients. *J Clin Med*. 2022 Jan 13;11(2):397.
9. Parisi R, Shah H, Navarini AA, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical features, differential diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2023 Jul;24(4):557-575.
10. Traineau H, Benassaia E, et al. Allergic contact dermatitis from benzyl alcohol mimicking acute generalized exanthematous pustulosis. *Contact Dermatitis*. 2022 Jul;87(1):100-102.
11. Benezeder T, Bordag N, et al. IL-36-driven pustulosis: Transcriptomic signatures match between generalized pustular psoriasis (GPP) and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). *J Allergy Clin Immunol*. 2025 Jun;155(6):1913-1927.
12. de Groot AC. Results of patch testing in acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A literature review. *Contact Dermatitis*. 2022 Aug;87(2):119-141.
13. Gualtieri B, Solimani F, et al. Interleukin 17 as a therapeutic target of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):2081-2084.
14. Hrin ML, Huang WW. Sweet syndrome and neutrophilic dermatosis of the dorsal hands. *Dermatol Clin*. 2024 Apr;42(2):193-207.
15. Joshi TP, Friske SK, et al. New practical aspects of Sweet syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2022.
16. Martin S, Trenque T, Herlem E, et al. Drug-induced Sweet's syndrome: A case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Aug;90(8):1873-1879.
17. deCampos-Stairiker M, Kody S, et al. Drug-Induced and malignancy-associated neutrophilic dermatoses in patients with hematologic malignancies: A single institution experience. *Dermatology*. 2024;240(4):659-664.
18. Larson RA. Differentiation syndrome associated with treatment of acute leukemia update. Update platform Wolters-Kluwer.
19. Yang L, Zhang R, Ma H. Sweet syndrome induced by FLT3 inhibitors: case report and literature review. *Hematology*. 2024 Dec;29(1):2337230.
20. McKenzie T, Dheda S, et al. Azathioprine hypersensitivity syndrome: report of two cases. *BMJ Case Rep*. 2021.
21. Walker DC, Cohen PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatitis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1996 May;34(5 Pt 2):918-23.
22. Yang JJ, Maloney NJ, et al. Sweet syndrome as an adverse reaction to tyrosine kinase inhibitors: A review. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14461.
23. Melboucy-Belkhir, F Brigantet al. Sweet syndrome successfully treated with ruxolitinib in JAK-2 positive myeloproliferative disorders. *International Archives of Internal Medicine*. 2018, 2:008.
24. Spesolimab response in a patient with steroid-resistant Sweet syndrome. *JAMA Dermatology*. January 2025 (161): 1.

CORRESPONDENTIEADRES

Stefan Kerre

E-mail: stefankerre@gmail.com



Pustuleuze dermatosen bij de neonaat

Marie-Anne Morren

Wanneer een pasgeborene pustels vertoont, veroorzaakt dit vaak onrust bij de ouders. Nochtans gaat het meestal om een banale, transiente aandoening. Dit dient gedifferentieerd te worden van een infectieuze oorzaak of van pustels als teken van een systemische aandoening.

BANALE, TRANSIENTE, ASEPTISCHE PUSTULOSEN

Erythema toxicum neonatorum (ETN)

Haast 50% van alle neonati vertoont ETN. Tussen dag 1 en 4, uitzonderlijk tot 1 maand na de geboorte, ontstaan papels, vaak ook pustels op een erythemateuze, slecht begrensde bodem. De romp is vooral aangedaan, handpalmen en voetzolen blijven gespaard. Het aantal laesies is meestal beperkt. Spontane regressie binnen de 4 dagen is typisch, pustels blijven vaak meer dan een week aanwezig. [1-3]

Transiente melanocytaire pustulose (TMP)

TMP ziet men vooral bij phototype V of VI. Pustels zijn typisch aanwezig bij de geboorte, drogen snel in en laten een postinflammatoire pigmentatie na (figuur 1). Voorkeurslokalisaties zijn romp en ledematen, soms ook palmen en zolen. De pustuleuze fase gaat vaak ongemerkt, maar, indien uitgebreid, kan ze weken aanslepen. De hyperpigmentatie blijft maandenlang aanwezig. [1-3]

Neonatale cephalische pustulose (NCP)

Vaak verkeerdelijk aanzien voor neonatale acne is deze zeer frequente eruptie, in tegenstelling, monomorf en bestaat uit

pustels en papulopustels. Aanvang is typisch tussen week 1 en 4 postnataal. De convexe delen van het gelaat zijn aangedaan, en uitzonderlijk oogleden, bovenarmen en décolleté. [1-4]

Zoals bij de twee voorgaande pathologieën is meestal geen behandeling nodig. Een topisch antimycoticum kan, zo uitgebreid, aangeraden worden, daar het vermoedelijk een reactie op *Malassezia* gisten betreft. [4]

Miliaria rubra

Zuigelingen blootgesteld aan warmte (exogeen of koorts) vertonen vaak papels en papulopustels op het voorhoofd, in de halsplooï of op de romp. Deze laesies zijn inflammatoir en confluëren vaak tot grotere erythemateuze zones. Spontane resolutie treedt op bij verdwijnen van de warme omstandigheden. [1-3]

Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp

Werd uitzonderlijk gerapporteerd bij neonaten, die tijdens de bevalling een trauma van de scalp opliepen. Pustels blijven na genezing van de necrose gedurende meerdere maanden optreden. Antibiotica helpen niet, topische corticosteroïden kunnen genezing brengen, evenwel met verlittekening. [5]

POTENTIEEL GEVAARLIJKE INFECTIEUZE OORZAKEN

Superficiële staphylococcus aureus (*S aureus*) of uitzonderlijk Streptococcus infectie

Enkele dagen tot weken na de geboorte kan een Staphylogene folliculitis optreden, soms gecombineerd met impetigo, furunkels, mastitis, omphalitis of abscessen, uitzonderlijk voorafgaand aan Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS). Klinisch ziet men folliculair gebonden pustels met perifolliculair erytheem, later drogen deze in en schilferen af. Voorkeurslokalisaties zijn oksels, halsplooï en luiere regio; een vochtige omgeving is voorbeschikkend. Bij ongecompliceerde folliculitis blijft de algemene toestand van de zuigeling ongedoerd. Een bacteriële cultuur is belangrijk om methicilline resistente *S aureus* uit te sluiten. Bestrijden van de vochtige omgeving, in combinatie met lokale antiseptica is de basisbehandeling, zelden zijn topische antibiotica noodzakelijk. Bij recidief of multiële casi zal men dragerschap in neus en genitalia opsporen bij de neonaat en/of contactpersonen en dit



Figuur 1. Transiente melanocytaire pustulose. Kenmerkende hyperpigmentaties die maandenlang persisteren. De pustuleuze fase gaat vaak ongemerkt.

Dermatoloog, afdeling Pediatrische Dermatologie, Centre hospitalier universitaire Vaudois, Lausanne, Zwitserland

behandelen. Zo geassocieerd aan uitgebreide impetigo, diepe infecties en zeker bij SSS zijn methicilline resistente penicillines noodzakelijk. [1-3]

Listeria monocytogenes infectie

Verticale transmissie is de oorzaak van een listeria infectie van de neonaat. Het presenteert zich typisch met gedissemineerde pustels, congenitaal of neonataal, geassocieerd met petechiën, en erythematouse maculae. De neonaat vertoont tekenen van sepsis, meningitis en respiratoir falen. [1-3] Dood in utero of post-partum is frequent. Onmiddellijk opstarten van antibiotica (penicilline, macroliden, aminoglycosiden ... maar resistent aan cephalosporine) voor het resultaat van huid en hemocultuur bekend zijn is bij verdenking aan te raden. [1-3]

Cutane congenitale candida infectie

Als gevolg van een chorioamnionitis ziet men vanaf de geboorte gedissemineerde papels die evolueren tot melkwitte pustels, vooral uitgesproken op handpalmen en voetzolen. Placenta en navelstreng vertonen typisch witte stippen. Als het gaat om een aterm neonaat, blijft de eruptie meestal beperkt tot de huid en treedt vaak spontane genezing op. Vooral bij prematuren, minder dan 1kg, is het risico voor een systemische infectie groot. In dat geval is er eerder erytheem en erosies (verbrande huid), zelden pustels. Huidcultuur en microscopisch onderzoek, bij extreme prematuren aangevuld door een cultuur van bloed en cerebrospinaal vocht, dienen te gebeuren. Leucocytose en hyperglycemie zijn de regel. Bij louter cutane infectie volstaan topische, bij systemische infectie zijn systemische antimycotica nodig. [1-3,6]

Als de baby tijdens de geboorte of postnataal geïnfecteerd wordt, treedt een gelokaliseerde infectie op, in het geval van lui-dermatitis ook met de karakteristieke melkwitte pustels. [1-3]

Aspergillus infectie

Uitzonderlijk, maar levensbedreigend, is een opportunistische infectie met aspergillus bij extreme prematuren. Primair treden pustels op, vaak op een plaats waar de huid beschadigd was, gevolgd door ulceraties. [1]

Herpes infecties

De primaire laesies bij neonatale herpes zijn (gegroepeerde) vesikels, die optreden de dagen na de geboorte. De inhoud kan troebel worden en crustae treden vaak op. Oorzaak is overdracht van het virus door de moeder. Het verloop kan ernstig zijn met hepatitis en/of encephalitis. De diagnose dient met PCR van vesikelvocht bevestigd te worden. Ophtalmologisch onderzoek, leverfunctie, coagulatietesten en een lumbaal punctie dienen te gebeuren. [1,7]

Ook varicella presenteert zich primair met vesikels, die later troebel kunnen worden. Het is vooral een ernstige aandoening indien overdracht van een moeder met varicella tijdens de periode van 5 dagen voor tot 2 dagen na de bevalling, wegens afwezige beschermende antistoffen. De huidaantasting is dan vaak hemorragisch en lever en longaantasting zijn frequent. [1-3]

Aanbevolen behandeling van neonatale herpes en varicella is IV acyclovir 60mg/kg/d in 3 dosissen 2 à 3 weken (evt plus antizoster IVIG).

Chicungunya, Haemophilus influenzae, Pseudomonas, syphilis en scabies zijn zeldzame oorzaken van pustels bij de neonaat. [1,2]

ZELDZAME NIET- INFECTIEUZE AANDOENINGEN

Neonatale acne

Neonatale acne is minder frequent dan NCP en kan ervan gedifferentieerd worden door het aanwezig zijn van comedo's. Meestal beperkt en zelflimiterend, volstaat een topische behandeling met benzoylperoxide, macroliden of retinoiden. [1]

Langerhanscelhistiocytose (LCH)

Congenitale of neonatale LCH presenteert zich vaak als een polymorfe eruptie met gedissemineerde pustels, vesikels, erosies, ulcera en crustae die gedurende enkele weken regelmatig recidiveren, seborroïsch eczeem-achtige laesies en purpura zijn zeldzamer (figuur 2). [1,8] Een biopt toont een dermaal infiltraat met mononucleaire cellen positief voor S100, CD1a en Langerin (CD207). Deze kinderen dienen een volledig klinisch onderzoek te ondergaan evenals RX van de scalp en longen en een bloedname met formule en leverfunctietests. Een regelmatige follow-up is nodig tot 5 jaar na volledige afwezigheid van letsels. Als enkel de huid is aangedaan, volstaan topische steroïden. Bij multisysteemaantasting vormen systemische steroïden en vinblastine de eerstelijns behandeling, bij mutaties in *BRAF* of *MEK* is een doelgerichte therapie een optie. [8]



Figuur 2. Typische vesiculopustuleuze laesies bij Langerhanscelhistiocytose.

Infantiele eosinofiele pustuleuze folliculitis

Hoewel eerder een aandoening van jonge kinderen, treden de eerste laesies soms gedurende de neonatale periode op. Pustels, soms solitair maar vaker gegroepeerd, komen voor op de scalp, soms meer gegeneraliseerd. Jeuk kan aanwezig zijn. Erupties van nieuwe pustels die na 10-30 dagen verdwijnen, zijn kenmerkend. Meestal is er een spontane regressie rond

de leeftijd van 3 jaar. Een uitstrijkje toont tal van eosinofielen, die ook verhoogd kunnen zijn in bloed, [1-3,9]

Een behandeling met topische steroïden helpt vrij goed, systemische corticosteroïden, erythromycine of dapson zijn zelden nodig. [9]

Infantiele acropustulose (IA)

IA start meestal de eerste levensmaanden, uitzonderlijk neonataal. Vesiculopustels op handpalmen en voetzolen, uitzonderlijk meer uitgebreid, zijn typisch. Jeuk kan hevig zijn. Erupties die 7-10 dagen duren en heroptreden na 2-3 maand zijn karakteristiek. De frequentie neemt spontaan af met volledige genezing rond de leeftijd van 2 jaar. De oorzaak is onbekend, een scabiës infectie (de belangrijkste differentieel diagnose) kan uitlokkend zijn. Als behandeling volstaan vaak topische corticosteroïden eventueel in associatie met perorale antihistaminica, Sulfonen waren afdoend in enkele resistente gevallen. [1-3]

Pustuleuze eruptie bij neonati met Down syndroom

Vijf percent van de trisomie 21 neonaten met transiente myeloproliferatieve ziekte (TMZ), ontwikkelen, meestal tussen dag 1 en 23, papulovesikels en pustels vooral in het gelaat, nadien vaak ook op de extremiteiten. Histologisch vindt men subcorneale pustels, al dan niet met atypische megakaryoblasten. Bloedname toont een hoge leukocytose en blasten evenals een gemuteerd *GATA1*. Huidletsels regresseren meestal spontaan samen met de TMZ rond de leeftijd van 1 à 2 jaar. [10]

Auto-inflammatoire ziekten (AIZ)

Pustels, geassocieerd aan koorts en systemische symptomen, kunnen wijzen op een AIZ. *Mongenetische vormen van pustuleuze psoriasis* zoals DIRA en DITRA vertonen de eerste laesies meestal tijdens de kinderjaren, uitzonderlijk reeds tijdens de neonatale periode. *PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation* (APLAID) syndroom daarentegen,

presenteert zich typisch wel neonataal met een uitgebreide pustuleuze eruptie. Later zijn ook erythemateuze papels en plaques aanwezig en autoinflammatie van andere organen evenals infecties. [11]

Neonatal Behçet syndroom

Een spontaan resolutieve eruptie de eerste maanden na de geboorte, optredend bij zuigelingen waarvan de moeder Behçet syndroom heeft, presenteert zich met aften en soms cutane pustels. [1,12]

Sweet syndroom

Uitzonderlijk in neonati, en bijna steeds geassocieerd aan een onderliggende aandoening zoals neonatale lupus, rectovestibulaire fistula, inflammatoire darmziekte, gastrooesophagale reflux (GERD), vaccinatie met bacillus van Calmette–Guerin (BCG), myelodysplastisch syndroom, chronische granulomateuze ziekte, of bovenste luchtweginfectie. De aandoening presenteert zich met papels die confluëren en eerder uitzonderlijk met pustels. [1,13]

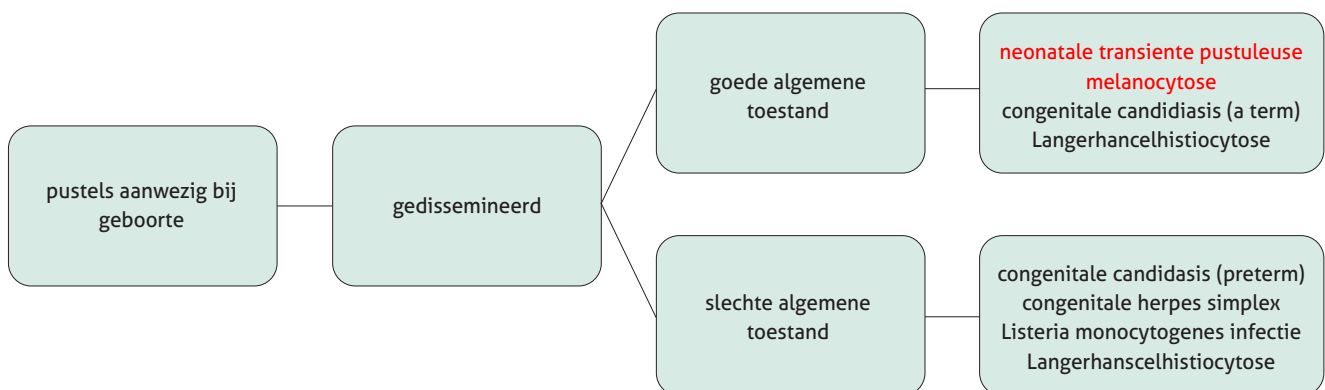
Immuundeficiëntie

Een pustuleuze eruptie kan de eerste manifestatie van een *immuundeficiëntie* zijn. Zo zijn pustels op de scalp, analoog aan eosinofiele folliculitis, vaak aanwezig neonataal bij *hyper-IgE syndroom*. Pas na de neonatale periode treden dan de andere symptomen op (eczeem, infecties, ...). [1,14]

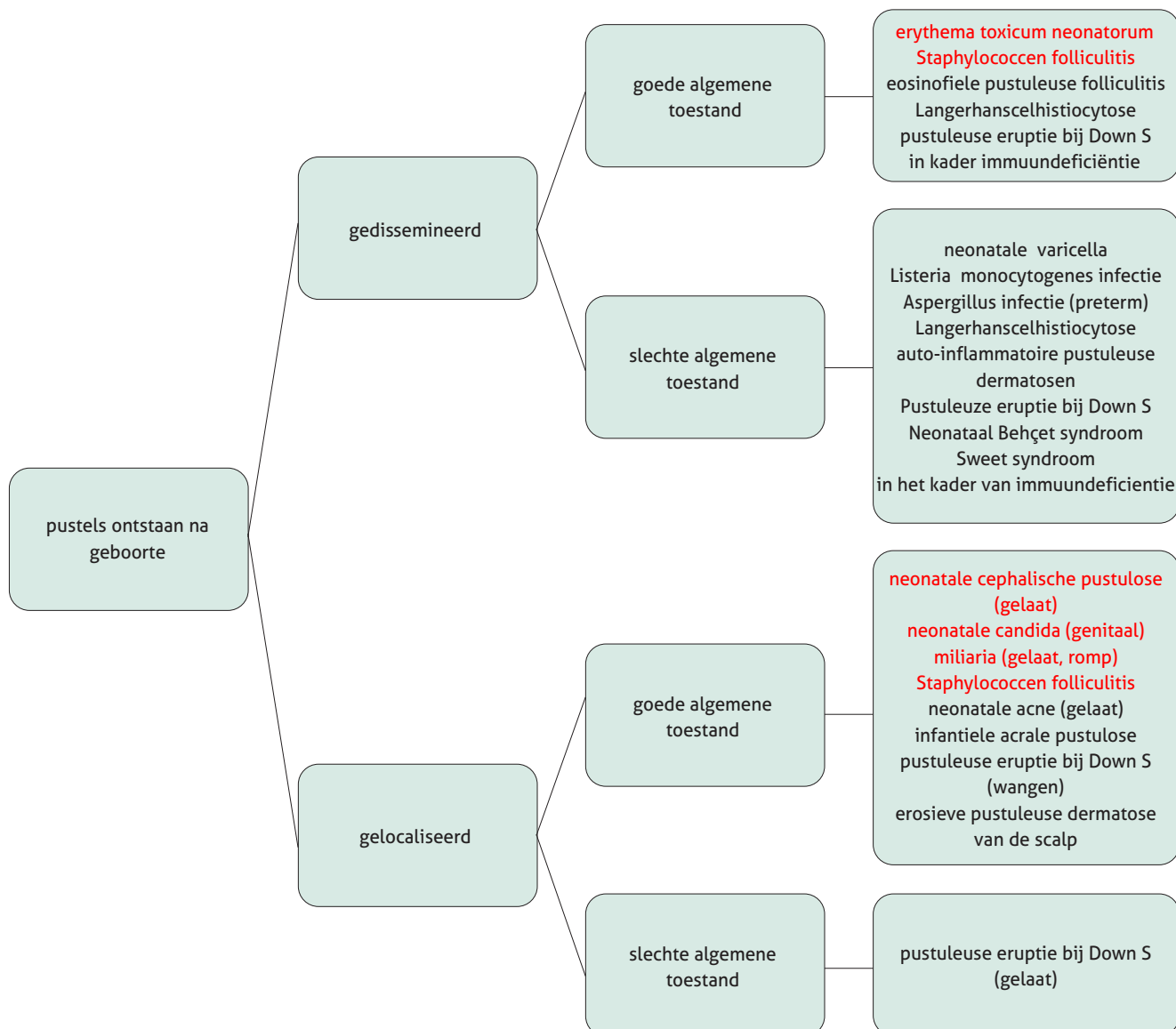
Besluit

De frequentste pustuleuze erupties bij neonati zijn banale transiente vormen. Bij atypische presentatie dienen PCR onderzoek, culturen van de pustels en eventueel biopsies en bloedname, enerzijds infectieuze en anderzijds zeldzame systemische aandoeningen te differentiëren, die ernstiger zijn. Tijdstip van optreden, lokalisatie van de huidlaesies en geassocieerde symptomen kunnen oriënterend zijn (schema 1). [1,2,15]

Schema 1. Diagnostisch algoritme bij neonatale pustels.



1a: Pustels die bij de geboorte aanwezig zijn (de aandoening in rood is frequent).



1b: Pustels die, meestal, de dagen na de geboorte verschijnen (de aandoeningen in rood zijn frequent).

SAMENVATTING

Pustels bij de neonat (vaak in combinatie met vesikels, erosies, crustae of ulceraties), veroorzaken onrust zowel bij de ouders als bij de arts, meestal onterecht maar af en toe terecht. Dit artikel geeft een overzicht van deze entiteiten waarbij pustels frequent zijn. Frequentie banale erupties zijn erythema toxicum neonatorum, transiente melanocytaire pustulose, miliaria en neonatale cephalische pustulose. Infectieuze oorzaken die niet mogen gemist worden zijn Staphylogene folliculitis, Listeria infectie, congenitale candidiase, herpes infecties (eerder vesikels) en uitzonderlijk syphilis. Eosinofiele folliculitis en infantiele acropustulose beginnen zelden gedurende de neonatale periode. Zeldzame maar potentieel ernstige aandoeningen zijn vooral Langerhanscelhistiocytose, Sweet syndroom en auto-inflammatoire aandoeningen.

LITERATUUR

1. Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB. Neonatal dermatology 2nd edition Saunders, Elsevier, 2008.
2. Lalor LE, Chiu YE. Rare vesiculopustular eruptions of the neonatal period. Clin Perinatol. 2020;47:53-75.
3. Ghosh S. Neonatal pustular dermatosis: an overview. Indian J Dermatol. 2015;60:211.
4. Bernier V, Weill FX, Hirigoyen V, et al. Skin colonization by Malassezia species in neonates: a prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis. Arch Dermatol. 2002;138:215-8.
5. Siegel DH, Holland K, Phillips RJ, Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Erosive pustular dermatosis of the scalp after perinatal scalp injury. Pediatr Dermatol. 2006;23:533-6.
6. Shope C, Ritter A, Karlin S, Lee LW, Cotton CH. Congenital cutaneous candidiasis in preterm infants. Neoreviews. 2023 1;24:e175-e180.
7. Samies NL, James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus disease: Updates and continued challenges. Clin Perinatol. 2021;48:263-274.

8. Morren MA, Vanden Broecke K, Vangeebergen L, et al. Diverse cutaneous presentations of Langerhans cell histiocytosis in children: A retrospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:486-92.
9. Hernández-Martín Á, Nuño-González A, Colmenero I, Torrelo A. Eosinophilic pustular folliculitis of infancy: a series of 15 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:150-5.
10. Brazzelli V, Segal A, Bernacca C, et al. Neonatal vesiculopustular eruption in Down syndrome and transient myeloproliferative disorder: A case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:702-706.
11. Moreno-Artero E, Torrelo A. Pediatric neutrophilic dermatoses. *Dermatol Clin*. 2024;42:267-283.
12. Chang YS, Yang YH, Chiang BL. Neonatal Behçet's disease without maternal history. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1641-1645.
13. Coias JL, Tollefson MM. Neonatal Sweet syndrome with associated rectovestibular fistula and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2024;41:1144-1147.
14. Giberson M, Finlayson L. Hyper-IgE syndrome in an infant. *J Cutan Med Surg*. 2016;20:340-2.
15. Aronson PL. Afebrile neonates with pustules should not be managed as febrile infants. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:696-697.

CORRESPONDENTIEADRES

Marie-Anne Morren

E-mail: morrenmarieanne@gmail.com



Importdermatosen: casus 4

De vliegensvlugge hitchhiker

Ruud Horlings

In het UMCG worden, in een tijdsbestek van enkele maanden, twee patiënten gezien die furunkel-achtige huidafwijkingen ontwikkelden, vrij snel na terugkomst van een reis door 'Centraal-Amerika'. De ene reiziger heeft twee ulcererende papels op zijn behaarde scalp (afbeelding 1a), terwijl de ander er drie op zijn onderarmen heeft (afbeelding 1b). Beide patiënten hebben het gevoel dat er iets onder hun huid kruipt. Wanneer de dermatoloog de openingen van de papel afsluit

met wat vaseline, verschijnen er luchtbelletjes, als teken dat er inderdaad iets levends onder de huid lijkt te zitten dat adem probeert te halen. De dermatoloog probeert na het plaatsen van een klein sneetje het 'onderhuidse beestje' los te peuten, maar dat blijkt nog niet zo gemakkelijk. Met meerdere weerhaakjes aan zijn thorax kan het organisme zich behoorlijk stevig verankeren. Toch trekt de dermatoloog uiteindelijk zowel letterlijk als figuurlijk aan het langste eind (afbeelding 2)



Afbeelding 1a. De (onbedekte) scalp is een voorkeurslocatie voor deze parasiet.



Afbeelding 1b. Op deze arm zijn de typische steenpuistachtige papels goed zichtbaar.



Afbeelding 2. De boosdoener, met op zijn thorax multiple en bij de mondholt een tweetal weerhaakjes.

VRAAG 1

Hoe heet deze huidaandoening en welk organisme (afbeelding 2) werd er uit de huid gevist?

VRAAG 2

Waarom wordt er in het kader van dit huidprobleem gesproken over het "hitchhiker fenomeen"?

Zie voor de antwoorden en toelichting pagina 45.

Namens de commissie Global Dermatology. Afdeling dermatologie, Martini ziekenhuis Groningen en Universitair Medisch Centrum Groningen, Universiteit van Groningen



Pijnlijke nodulus op de bovenarm: een onverwachte diagnose

Sue Fa Liu¹, Karin Shanta Mireille Sewpersad², Mikel Chan³

In het streekziekenhuis van Nickerie, Suriname, presenteerde zich een man met een solitaire, pijnlijke nodulus op de rechterbovenarm. Histopathologisch onderzoek na excisie toonde een glomustumor: een relatief zeldzame, goedaardige vasculaire tumor uitgaand van het glomuslichaam, die doorgaans op de acra voorkomt. De lokalisatie op de bovenarm betreft een atypische presentatie.

CASUS

Een 63-jarige Creoolse man met een voorgeschiedenis van hypertensie, diabetes mellitus en een doorgemaakte diepe veneuze trombose van het linkeronderbeen meldde zich op de polikliniek Dermatologie van het Mungra Medisch Centrum in Nickerie met een solitaire, zeer pijnlijke nodulus op de rechterbovenarm. Deze nodulus was ongeveer een jaar aanwezig en spontaan ontstaan, zonder voorafgaand trauma.

De laesie was zeer gevoelig bij aanraking, zowel fysiek als door kleding, en vertoonde geen toename van pijn bij temperatuurveranderingen. De continue pijn vormde een aanzienlijke belemmering in het dagelijks functioneren.

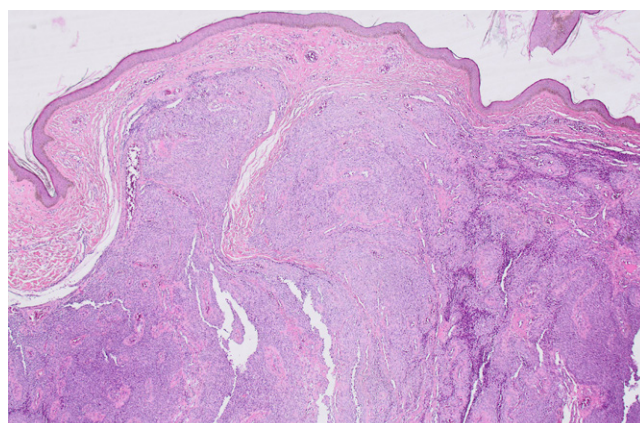
Bij lichamelijk onderzoek werd een solitaire, 7 mm grote, erythemateuze, glanzende en elastisch aanvoelende nodulus gezien, gelokaliseerd lateraal op het proximale deel van de

rechterbovenarm (afbeelding 1). Er werd gedacht aan een keloïd of dermatofibroom. Het typische verhaal van een keloïd met een voorafgaand huiddefect ontbrak echter, en de laesie week qua aspect af van het dermatofibroom zoals wij dat bij patiënten met een donkere huid kennen: een hypergepigmenteerde, soms pijnlijke nodulus. Vanwege klinische twijfel werd de laesie in zijn geheel geëxcideerd voor histopathologisch onderzoek.

Microscopisch werd een tumor gezien met opvallend vertakte bloedvaten, omgeven door monomorfe cellen met middelgrote kernen, kleine nucleoli en incidentele mitosefiguren, passend bij een glomustumor (afbeelding 2 en 3).



Afbeelding 1.



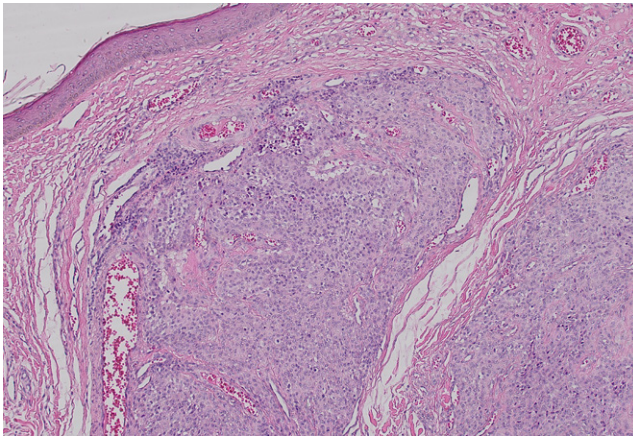
Afbeelding 2.

De tumor was bij deze patiënt echter niet radicaal verwijderd, waardoor een recidief optrad (afbeelding 4 en 5). De patiënt wordt ingepland voor een ruimere excisie van deze goedaardige vasculaire tumor.

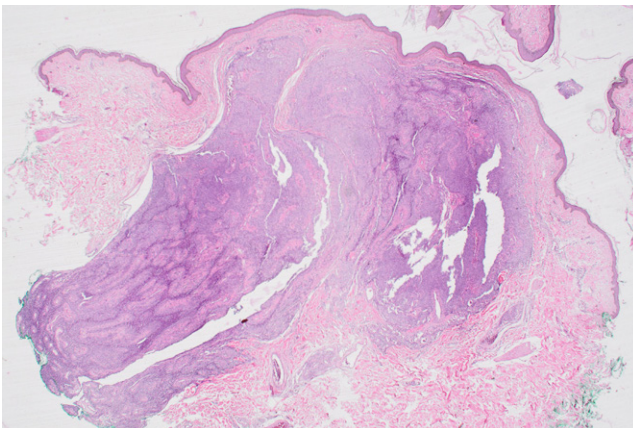
¹ Dermatoloog in opleiding, Dienst Dermatologie, Paramaribo, Suriname

² Dermatoloog, Dienst Dermatologie, Paramaribo, Suriname

³ Patholoog, Academisch ziekenhuis, Paramaribo, Suriname



Afbeelding 3.



Afbeelding 4.



Afbeelding 5.

BESPREKING

De glomustumor is een relatief zeldzame, goedaardige vasculaire tumor die ontstaat uit de peri-arteriolaire gladde spiercellen van het glomuslichaam. In 1812 werd deze tumor voor het eerst beschreven door Wood als 'pijnlijke subcutane tuberkels'. [1] Glomuslichaampjes zijn kleine, thermoregulerende orgaantjes die zich in de reticulair dermis van het gehele lichaam bevinden, met een hoge concentratie in de acra. [2] Dit verklaart de voorkeurslocatie van de glomustumor.

Glomustumoren vormen 1,6% van alle bindweefselstumoren van de extremiteiten en 1–5% van alle handtumoren. [2,4] Van alle glomustumoren bevindt 75% zich op de handen, waarvan de helft subunguaal is gelokaliseerd. Subunguale glomustumoren komen vaker voor bij vrouwen, meestal tussen het 30e en 50e levensjaar, en kunnen geassocieerd zijn met trauma of neurofibromatose. [2,3,8–10]

In zeldzame gevallen kunnen glomustumoren ook buiten de acra voorkomen, bijvoorbeeld op niet-acrale extremiteiten of op locaties waar glomuslichaampjes fysiologisch niet aanwezig zijn, zoals in de longen en de maag. Van de extradigitale glomustumoren bevindt 25–50% zich aan de bovenste extremiteiten. [2,3] Deze tumoren worden vaker gezien bij mannen, meestal tussen het 40e en 70e levensjaar. Een verband met

trauma of neurofibromatose is hierbij minder duidelijk. [2,3,8–10]

Glomustumoren zijn meestal solitaire laesies. In zeldzame gevallen kunnen ze multipel of segmentaal voorkomen. De grootte van deze tumoren is doorgaans kleiner dan 1 cm en de kleur kan variëren van rood tot paars of blauw, afhankelijk van de diepte in de huid. [3,12,15]

De klassieke triade van symptomen bij glomustumoren bestaat uit gelokaliseerde pijn, koudeovergevoeligheid en drukgevoeligheid. Pijn is doorgaans de meest prominente klacht. [3]

Klinische tests die kunnen bijdragen aan de diagnostiek van een glomustumor zijn de Love-pin test, de Hildreth-test en de cold sensitivity test. Bij de Love-pin test wordt met een puntig voorwerp op de plek van de tumor gedrukt; de test is positief als deze hevige, gelokaliseerde pijn uitlokt. Bij de Hildreth-test wordt een bloeddrukmanchet opgeblazen rond het bovenste deel van de arm of het been (afhankelijk van de locatie van de tumor) om de bloedtoevoer tijdelijk af te sluiten. Tijdens het opblazen wordt gekeken of de pijn bij druk op de tumor afneemt of verdwijnt. Bij een glomustumor neemt de pijn meestal af als de bloedtoevoer wordt geblokkeerd. Wanneer

de manchet wordt losgelaten, keert de pijn terug. De sensitiviteit, specificiteit en diagnostische nauwkeurigheid van deze tests variëren. [3]

Bij elke pijnlijke huidtumor dient, naast een glomustumor, ook aan andere pijnlijke huidtumoren gedacht te worden. Ter ondersteuning bij het overwegen van de volledige differentiaaldiagnose kan het acroniem 'CALM HOG FLED PEN AND GETS BACK' worden gehanteerd (tabel 1). [13]

Bij deze patiënt met een donkere huid werd aanvankelijk gedacht aan een pijnlijk keloïd, een aandoening die in de Surinaamse setting vaker voorkomt bij mensen van Afrikaanse of Indonesische afkomst, of aan een pijnlijk dermatofibroom, een diagnose die in Suriname relatief vaak wordt gesteld.

Als beeldvormend onderzoek gewenst is bij een glomustumor, bijvoorbeeld bij diagnostische twijfel, kan worden gekozen voor echografie, MRI of conventionele radiografie. Echografie is bij glomustumoren weinig specifiek. [3,6]

Voor glomustumoren van de hand is MRI nauwkeuriger, met een sensitiviteit van 90%, een specificiteit van 50%, een positieve voorspellende waarde van 97% en een negatieve voorspellende waarde van 20%. [15] Voor extradigitale glomustumoren zijn dergelijke gegevens niet beschikbaar.

Acroniem pijnlijke huidtumoren: CALM HOG FLED PEN AND GETS BACK
Calcinosis cutis
Angioendotheliomatosis
Leiomyoma
Metastases
Hidradenoma
Osteoma cutis
Glomus tumor
Fibromyxoma
Leiomyosarcoma
Eccrine angiomatous hamartoma
Dercum's disease
Piezogenic pedal papule
Eccrine spiradenoma
Neurilemmoma
Angiolipoma
Neuroma
Dermatofibroma
Granular cell tumor
Endometriosis
Thrombus
Scar
Blue rubber bleb nevus
Angioma
Chondrodermatitis nodularis helices
Keloid

Conventionele radiografie kan bijdragen aan de diagnose van glomustumoren in de hand wanneer er sprake is van osteolyse, maar heeft geen meerwaarde bij extradigitale glomustumoren. [2,3]

De diagnose glomustumor wordt bevestigd middels histopathologisch onderzoek. [2,12] Microscopisch bestaan glomustumoren uit drie componenten: glomuscellen, bloedvaten en gladde spiercellen. Een typische glomustumor is een goed omschreven, vaak geëncapsuleerde nodulaire tumor in de dermis of subcutis, bestaande uit uniforme, ronde tot polygonale glomuscellen met eosinofiel cytoplasma en ronde kernen zonder atypie. De vasculaire component bevat dunwandige, vaak vertakte en soms ectatische bloedvaten, bekleed met normale endotheelcellen, en vertoont een prominente perivasculaire proliferatie van glomuscellen. Soms is ook een gladde spiercomponent aanwezig in de vorm van spindelcellen rond de vasculaire structuren. Er zijn weinig mitosen, zonder significante atypie of necrose, behalve bij zeldzame maligne varianten zoals het glomussarcom. [12]

De voorkeursbehandeling van glomustumoren is radicale excisie. De prognose is goed en de kans op recidief na volledige excisie is laag. Bij een recidief dient een zeldzaam glomussarcom te worden uitgesloten. [2,4]

LEERPUNTEN

- Een glomustumor is een relatief zeldzame, goedaardige, vasculaire tumor die ontstaat uit het glomuslichaam.
- De voorkeurslocatie van een glomustumor is de hand, met name de vingertoppen en in het bijzonder de subunguale regio. In zeldzame gevallen kunnen glomustumoren ook elders in het lichaam voorkomen zoals op de bovenarm.
- Pijn bij aanraking, druk, temperatuursverandering of spontaan is een belangrijk klinisch kenmerk van een glomustumor.
- Een glomustumor dient te worden overwogen in de differentiaaldiagnose van elke pijnlijke huidtumor, met name bij subunguale lokalisatie.
- Histopathologisch onderzoek is de diagnostische gouden standaard.
- De voorkeursbehandeling is een radicale excisie. De prognose is goed en de kans op recidief is laag.
- Bij recidief na radicale excisie dient een zeldzaam glomussarcom te worden uitgesloten.

TREFWOORDEN

Extradigitale glomustumor - glomus lichamen - pijnlijke benigne tumor - pijnlijke bovenarm tumor

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. Wood W. On painful subcutaneous tubercle. *Edinburgh Med Surg J*. 1812; 8:283-291.
2. Schiefer TK, Parker WL, Anakwenze OA, Amadio PC, Inwards CY, Spinner RJ. Extradigital glomus tumors: A 20-year experience. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10):1337-44.
3. Chou T, Pan SC, Shieh SJ, Lee JW, Chiu HY, Ho CL. Glomus tumor. *Ann Plast Surg*. 2016;76(Suppl 1): S35-S40.
4. Oztekin HH. Popliteal glomangioma mimicking Baker's cyst in a 9-year-old child: an unusual location of a glomus tumor. *Arthroscopy* 2003;19: E19-E23.
5. Rao AG, Indira D, Kamal J. Extra digital glomangioma. *Indian J Dermatol*. 2010;55(4):397-8.
6. Lee JA, Lee S, Joo KB, Ryu JA, Lee BK, Park CK. An extradigital glomus tumor in the upper arm: a case report. *J Korean Soc Radiol*. 2011;65(4):421-4.
7. Al-Janabi MH, Abdallah G, Deeb H, Melhem F, Salloum R. Extradigital glomus tumor: a rare case report. *Int J Surg Case Rep*. 2024; 116:109466.
8. Beaton LI, Davis L. Glomus tumor: report of three cases: analysis of 271 recorded cases. *Q Bull Northwest Univ Med Sch*. 1941; 15:245-254.
9. Van Geertruyden J, Lorea P, Goldschmidt D, de Fontaine S, Schuind F, Kinnen L, Ledoux P, Moermans J-P. Glomus tumors of the hand: A retrospective study of 51 cases. *J Hand Surg Br Eur Vol*. 1996;21B (2):257-60.
10. Maxwell GP, Curtis RM, Wilgis EF. Multiple digital glomus tumors. *J Hand Surg [Am]*. 1979; 4:363-367.
11. Heys SD, Brittenden J, Atkinson P, Eremin O. Glomus tumour: an analysis of 43 patients and review of the literature. *Br J Surg*. 1992; 79:345-347.
12. Gombos Z, Zhang PJ. Glomus tumor. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(9):1448-1452.
13. Cohen PR, Erickson CP, Calame A. Painful tumors of the skin: "CALM HOG FLED PEN AND GETS BACK." *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019; 12:123-32.
14. Strauchen JA. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002 Sep 12;347(11):854-5.
15. Al-Qattan MM, Al-Namla A, Al-Thunayan A, Al-Subhi F, El-Shayeb AF. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of glomus tumours of the hand. *J Hand Surg [Br]*. 2005; 30:535-540.

CORRESPONDENTIEADRES

Sue Fa Liu

E-mail: liusuefa@hotmail.com



Importdermatosen

Zie pagina 39 voor de vragen.

De beschreven aandoening heet myiasis en het verwijderde organisme uit afbeelding 2 is de larve van een vlieg (vraag 1). In Midden- en Zuid-Amerika is dit een horzel, de zogenaamde *Dermatobia Hominis* (human botfly). Deze horzel is een obligate parasiet, wat betekent dat hij de levenscyclus niet kan voltooien zonder een geschikte gastheer. De vlieg kan zelf niet steken, maar klampt zich vast aan een prikkende gastheer, zoals een muskiet, en draagt zo de eitjes over op diens lichaam. Dit wordt het 'hitchhiking fenomeen' genoemd (vraag 2). De eitjes komen via de ingang van de muskietenbeet onder de huid van de getroffene en ontwikkelen zich daar tot larven. Hierbij ontstaat een chronische granulomateuze reactie op een vreemd lichaam die jeuk, pijn en zwelling kan veroorzaken. Klinisch uit zich dat in 1 of vaak meerdere steenpuistachtige laesies vandaar dat over furunculair myiasis wordt gesproken. Hoewel de infectie meestal zelf limiterend is en de larven uiteindelijk het lichaam verlaten, kunnen de plekken gemakkelijk secundair geïnfecteerd raken. Om deze reden en ter symptoomverlichting,

worden de larven meestal chirurgisch verwijderd (afbeelding 3). In Afrika wordt furunculair myiasis meestal door de 'Toemboevlieg' (*Cordylobia antrhopophaga*) veroorzaakt. Hoewel de klinische verschijnselen overeenkomstig zijn, verloopt de transmissie van de eitjes niet volgens het hitchhiker fenomeen. De Toemboevlieg legt zijn eitjes op vuile zandgrond en kleding (afbeelding 4). Dit verklaart waarom de huishoudelijke hulp in Tanzania, tijdens mijn stage in Moshi, zelfs mijn onderbroeken streek. Door de hitte worden de eitjes van de vlieg gedood.

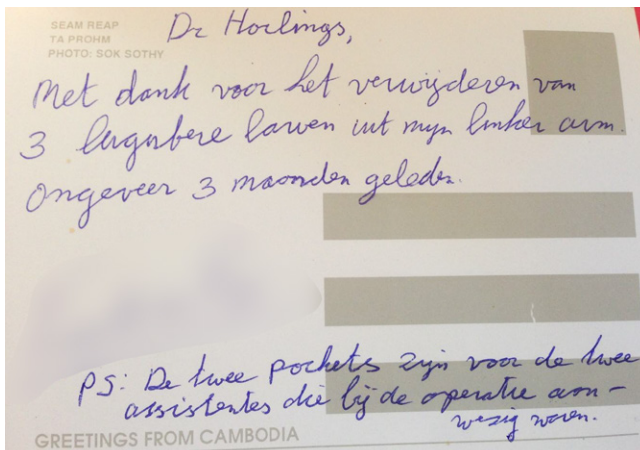
LITERATUUR

Francesconi F, Omar L. Myiasis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012;25:1

CORRESPONDENTIEADRES

Ruud Horlings

E-mail: ruud.horlings@mzh.nl



Afbeelding 3. Freek Vonk liet ooit, voor zijn televisieprogramma, drie larven zich tot vlieg ontwikkelen in zijn lichaam. De meeste patiënten zijn echter toch blij met chirurgische verwijdering.



Afbeelding 4. De binnentuin van het KCMC ziekenhuis in Moshi, Tanzania. In Afrika wordt de was dikwijls op de grond gedroogd. De toemboevlieg kan hier zijn eitjes op achterlaten.



Leidraad voor veneus duplexonderzoek van de benen

Jan-Gert Geerdink^{1*}, Rutger van der Waal^{2*}, Simone van der Velden^{3,4*}, Renate van den Bos³, Wendy Malskat³, Kees-Peter de Roos³, Laura Kienhorst², Bibi van Montfrans^{3*}

Duplexonderzoek maakt al meer dan 25 jaar een essentieel onderdeel uit van de inventarisatie van chronisch veneuze ziekte van de benen. In aanloop naar het cursorisch onderwijs flebologie eind 2024, misten wij als domeingroep Vaten echter een leidraad om dit veneuze duplexonderzoek helder en gestructureerd aan de aios dermatologie over te brengen. Daarop namen wij het initiatief om samen met andere experts uit het veld deze praktische leidraad op te stellen. Voor de één een eye-opener, voor een ander een soort opfrisser plus handige checklist.

FLEBOLOGIE EN VENEUS DUPLEXONDERZOEK

Flebologie is het deelgebied van de geneeskunde en het onderdeel van de dermatologie dat zich richt op het onderzoek en de behandeling van veneuze aandoeningen. Flebologische inventarisatie behelst naast anamnese en lichamelijk onderzoek ook duplexonderzoek.

Duplexonderzoek is een combinatie van echografie en pulsed doppler, en kan daarmee informatie geven over zowel de anatomie als over de flow in het veneuze systeem. Met de ontwikkeling van deze veilige en kosteneffectieve techniek zijn invasieve onderzoeken zoals flebografie en varicografie naar de achtergrond verdwenen. [1] Duplexonderzoek is opgenomen in de flebologische eindtermen van de opleiding tot dermatoloog. [2]

Zowel anatomie, klepinsufficiëntie als obstructie zijn met duplexonderzoek goed in kaart te brengen. Met duplexonderzoek is ook het diepe veneuze systeem goed in beeld te brengen. Duplexonderzoek voor chronische veneuze ziekte (CVZ) bestaat uit drie componenten: visualisatie van anatomie en veneuze flow, provocatie van reflux met provocatietesten en beoordelen van comprimeerbaarheid. Naast de goede reproduceerbaarheid is het niet-invasieve karakter van duplexonderzoek een groot voordeel. Daarmee is duplexonderzoek de gouden standaard geworden als diagnosticum bij de verdenking op CVZ, zowel voor het oppervlakkige als voor het diepe veneuze systeem. [1] De betrouwbaarheid van duplexonderzoek is afhankelijk van de onderzoeker. Duplexonderzoek geeft geen kwantitatieve informatie over veneuze reflux waardoor het niet geschikt is om de klinische relevantie ervan



Praktische opstelling bij veneus duplexonderzoek.

vast te stellen. Met de introductie van duplexonderzoek zijn andere niet-invasieve diagnostische technieken zoals doppler en plethysmografie grotendeels verdwenen. Voor beide laatstgenoemde technieken is dan ook geen plaats meer bij de (routinematige) evaluatie van CVZ. [1]

De uitgebreidheid van het duplexonderzoek is mede afhankelijk van het klachtenpatroon, kliniek en bevindingen. Bij ernstige CVZ (CEAP >C4), na een diep veneuze trombose en bij snel recidiverende varices is het van belang het diepe

¹ Dermatoloog afdeling Dermatologie, Nij Smellinghe, Drachten

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Tergooi MC, Hilversum

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Rotterdam

⁴ Dermatoloog Bergman Clinics, Eindhoven

* Mede namens de overige leden van de NVDV domeingroep Vaten: Linda Timmer-de Mik, Birgitte Visch.

systeem van tenminste de benen in beeld te brengen. [1] Bij stamvaricose volstaat een beperkter onderzoek van het diep veneuze systeem. [1] Wanneer een patiënt onverklaard (unilateraal) oedeem, varices of een veneus ulcus op (extreem) jonge leeftijd, trabekels in de vena femoralis communis (VFC), afwezigheid van ademhalingsvariatie in de VFC, een Palma vene of andere buikwandcollateralen heeft, is aanvullend duplexonderzoek van de iliacale venen en vena cava inferior nodig. Soms is aanvullende beeldvorming met computer tomografie venogram/magnetic resonance venogram aangewezen. Bijvoorbeeld bij verdenking op pelvic venous disorder of veneuze compressiesyndromen zoals May-Thurner syndroom of notenkrakersyndroom.

DOEL, SETTING, INDICATIES EN MATERIALEN

Doel

Het uniform uitvoeren van veneus duplexonderzoek van de benen.

Toepassingsgebied

Polikliniek, vaatfunctie afdeling en spatadercentrum

Verantwoordelijkheden en bevoegdheden

De onderzoeker (arts, PA/VS of vaatlaborant) is verantwoordelijk voor de technische uitvoering, interpretatie en verslaglegging van het onderzoek.

Aard handeling

Het betreft geen risicovolle of voorbehouden handeling.

Indicaties voor veneus duplexonderzoek van de benen

- Geen zichtbare afwijkingen, toch klachten
- Teleangiëctasieën of reticulair venen
- Primaire en recidief varices
- Oedeem
- Pigmentatie, eczeem, corona flebectatica, lipodermatosclerose en/of atrofie blanche
- Genezen en/of actief ulcus cruris venosum
- Oppervlakkig of diep veneuze trombose
- Posttrombotisch syndroom
- Veneuze, arterioveneuze of lymfatische malformaties
- Diep veneuze trombose

Contra-indicatie voor veneus duplexonderzoek van de benen

- Ernstig overgewicht. Als een patiënt onwel wordt, kan dit een gevaarlijke situatie opleveren voor patiënt en onderzoeker. Geprobeerd kan worden het onderzoek zonder flebologietrap te doen met de patiënt staand op de grond.
- Een patiënt die niet kan staan, kan zittend of liggend worden onderzocht. Reflux kan dan echter niet of minder goed gemeten worden.

Risico's en complicaties

Het onderzoek wordt uitgevoerd bij patiënten in staande houding. Soms kunnen patiënten onwel worden tijdens het onderzoek of zelfs collaberen. Patiënten die niet kunnen staan kunnen in (half)zittende houding worden onderzocht, maar de onderzoeksresultaten zijn hierdoor minder betrouwbaar.

Materiaal

Duplexapparatuur, contactgel, flebologietrap of in hoogte verstelbaar krukje, zwarte/rode of grijze stift/potlood, centimeter.

WERKWIJZE [3-5]

Voorbereiding

- Controleren of patiënt en EPD overeenkomen (naam en geboortedatum vragen).
- Betrek de anamnese of decursus van de patiënt.
- Bekijk eerdere onderzoeken, indien aanwezig.
- Vraag naar eerdere ervaring (zoals vasovagale reactie) tijdens veneus duplexonderzoek.
- Geef vooraf korte uitleg over het duplexonderzoek en geef duidelijke instructies.
- Vraag de patiënt om schoenen, eventuele (steun)kousen en broek uit te doen.
- Waarborg de privacy van de patiënt bij ontkleden, tijdens het duplexonderzoek en bij het aankleden.
- Onderzoek de patiënt in een staande houding op een flebologietrap met beugel/houvast op een wijze die ergonomisch verantwoord is voor de onderzoeker.
- Beoordeel het been op aanwezigheid van eventuele littekens in de liezen en op onderbeen (in verband met mogelijke voorgeschiedenis van crossectomie en/of strip).
- Kies de veneuze preset in het duplexsysteem.

Uitvoering van het onderzoek

Keuze van de transducer en nut van contactgel

Met de keuze van de transducer (echokop) bepaalt de onderzoeker de penetratie en de resolutie. De lineaire probe (sonde) met een hoge frequentie (7-12 MHz) is ideaal voor oppervlakkige venen en niet te diep gelegen diepe venen (< 5 cm diep). Een microconvexe probe (8 MHz) is ook geschikt voor de diepe venen van het been en met een convexe probe met lage frequentie (5 MHz) kunnen abdominale venen worden onderzocht. Deze kan ook worden gebruikt voor de diepe beenvenen als er sprake is van uitgesproken oedeem of obesitas. De frequentie van de transducer kan soms nog aangepast worden, waarbij de balans tussen resolutie en penetratie geoptimaliseerd kan worden. Echogel helpt de transducer goed aan te laten sluiten op de huid. De druk van de transducer moet licht blijven, omdat venen gemakkelijk dichtgedrukt kunnen worden of incompetent venen competent kunnen lijken.

Positie van de patiënt

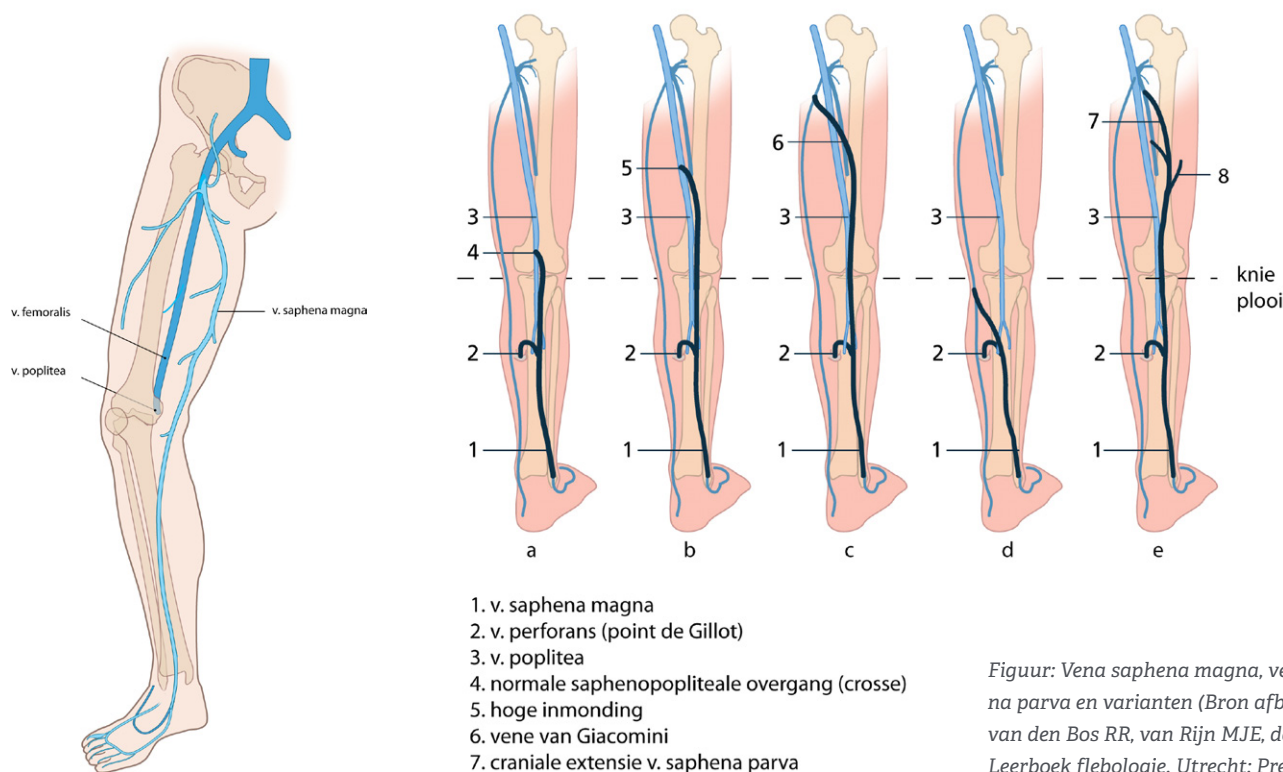
- Vraag de patiënt deze drie stappen te volgen: Zet de benen iets uit elkaar; zorg voor lichte buiging van de knie van het te onderzoeken been; en draai het te onderzoeken been iets naar buiten.
- In deze positie is het contralaterale been het standbeen, waardoor de spieren van het onderzochte been minder verstoring geven. Voor het onderzoek van de kuit staat de patiënt met de rug naar de onderzoeker toe, met het te onderzoeken been lichtjes gebogen, de voeten recht naar voren en het gewicht op het andere been.
- Vraag de patiënt direct aan te geven bij onwel of licht in het hoofd worden, zodat deze tijdig veilig van de flebologietrap af kan stappen en kan komen zitten of liggen.

- Anatomie, comprimeerbaarheid en de veneuze flow en reflux worden beoordeeld:
 1. Eerst wordt de anatomie beoordeeld, waarbij de probe transversaal in een hoek van 90° op de huid geplaatst wordt om de anatomie en ligging van de venen te beoordelen.
 2. Daarna wordt met compressie van de venen met de probe de comprimeerbaarheid gecontroleerd om eventuele acute trombose of posttrombotische resten te detecteren.
 3. Tot slot worden de veneuze flow en reflux gemeten met transversale scanning met de probe in een hoek van 45-60° op de huid. Met een stevige kneep van de hand kan vervolgens op het bovenbeen of de kuit compressie worden gegeven. Andere manieren van het opwekken van reflux zijn het in- en desouffleren van een manchet, actieve dorsiflexie van de voet en het laten uitvoeren van een Valsalva manoeuvre (voor reflux t.h.v. de sapheno-femorale junctie, SFJ). Desgewenst kan longitudinale scanning met de pulsed wave (PW)-doppler gebruikt worden voor een precieze meting.
- Noteer aanwezigheid relevante intraluminale afwijkingen, zoals een syphon, een endovasculair lastig of niet te passeren bocht (die vaak met de transducer in longitudinale stand niet in één beeld te visualiseren zijn), en posttrombotische afwijkingen zoals trabekels en trombi.
- Ga na of de VSM dubbel is aangelegd.
- Noteer zo nodig relevante insufficiënte zijtakvarices.
- Breng de VS-AA in beeld (als deze aanwezig is), knijp distaal hiervan in het bovenbeen en kijk of er reflux is. Als de VS-AA insufficiënt is (reflux t > 0,5s): VS-AA vervolgen en, bij reflux, noteer over welk traject de VS-AA reflux heeft. Meet diameter VS-AA op een representatief punt (niet op een focale dilatatie) in geval van reflux. Indien kort traject van reflux: noteer lengte traject.
- T.a.v. VS-AP geldt vergelijkbare instructie met die rondom de VS-AA in geval van klachten of veneuze afwijkingen in dit gebied.

1. Vena saphena magna (VSM)

- Start met duplex scannen ter hoogte van de lies: eerst met de transducer transversaal oriënteren.
- Breng de VSM-crosse (SFJ) met transducer transversaal in beeld, knijp distaal hiervan in het bovenbeen en kijk of er reflux in de VSM-crosse is. Als de VSM-crosse insufficiënt is (reflux t > 0,5s): VSM vervolgen en, bij reflux, noteer over welk traject de VSM reflux heeft. Meet diameter VSM op een representatief punt halverwege het bovenbeen (niet op een focale dilatatie) in geval van reflux. Indien kort traject van reflux: noteer lengte traject.

De lengte van het rechte, insufficiënte traject van stamvarices is relevant voor eventuele endovasculaire behandeling. Vaak wordt een minimale lengte van 6-7 cm aangehouden om met een 3 cm behandel-tip te kunnen behandelen met radiofrequente ablatie. Bij laserablatie kan deze afstand nog iets korter zijn. Hulpmiddel bij inschatten van voldoende lengte is dat de breedte van de echokop doorgaans 5cm is. Bij uitdraaien naar longitudinale richting kan zo een goede inschatting worden gemaakt. Om voldoende lengte te hebben voor endovasculaire behandeling kan soms ook in de zijtak worden aangeprikt mits deze recht verloopt.



Figuur: Vena saphena magna, vena saphena parva en varianten (Bron afbeeldingen: van den Bos RR, van Rijn MJE, de Roos KP. Leerboek flebologie. Utrecht: Prelum; 2022).

2. Vena saphena parva (VSP)

- Laat de patiënt omdraaien terwijl deze zich vast blijft houden en laat de patiënt het te onderzoeken been iets buigen/ontspannen.
- Start met duplex scannen ter hoogte van de knieholte: eerst met transducer transversaal oriënteren.
- Breng de VSP-crosse (sapheno-popliteale junctie, SPJ) transversaal in beeld, knijp distaal hiervan in het been en kijk of er reflux is. Als de VSP insufficiënt is (reflux t >0,5s): VSP vervolgen en, bij reflux, noteer over welk traject de VSM reflux heeft. Noteer diameter VSP op een representatief punt (niet op een focale dilatatie) in geval van reflux. Indien kort traject van reflux: noteer lengte traject.
- Noteer aanwezigheid relevante intraluminaire en posttrombotische afwijkingen zoals trabekels en trombi (zie hiervoor bij VSM).
- Ga na of de VSP dubbel is aangelegd.
- Noteer zo nodig relevante insufficiënte zijtakvarices.
- Als de VSP geen inmonding ter hoogte van de knieplooi heeft en cranialer het bovenbeen in verloopt (zgn. craniale extensie van de VSP, zie toelichting in kader hieronder): de transducer ter hoogte van de knieplooi plaatsen en VSP cranialer over posterieure zijde bovenbeen nalopen en aangeven of en waar (aantal cm's boven de knieplooi) er een verbinding is met het diepe systeem, deze is soms wel te vinden.

CRANIALE EXTENSIE VAN DE VSP [3,4]

De craniale extensie van de vena saphena parva (VSP) kan zich als volgt manifesteren:

1. Als bovenbeenextensie (thigh extension of the small saphenous vein), die posterieur verloopt in het bovenbeen tussen de biceps femoris en de semi-membraneuze spieren en rechtstreeks verbinding maakt met één of meer oppervlakkige of perforerende venen in het bovenbeen of de bilregio.
2. Verloopt rechtstreeks naar de diepe femoralis venen via posterieure of posterolaterale bovenbeensperforant(es).
3. Splitst zich in diverse musculaire of subcutane zijtakken in het posterieure bovenbeen.
4. Als Giacomini (communicans) vene die de craniale extensie van de VSP met de VSM verbindt via de vena circumflexa femoris posterior.

Regelmatig komen ook combinaties van hierboven genoemde beschrijvingen voor.

Het is belangrijk zich te realiseren dat er sprake kan zijn van secundaire insufficiëntie van de VSP-stam waarbij de VSP crosse zelf sufficiënt is, maar de insufficiëntie wordt veroorzaakt door verbinding met een insufficiënte VSM via communicerende zijtakvenen of een zogenaamde intersaphene van Giacomini.

Dit is ook relevant om te vermelden in het verslag, omdat dit van belang kan zijn voor de behandelstrategie. In het

algemeen ligt de focus doorgaans op de behandeling van de primaire bron van veneuze insufficiëntie. Zo kan bijvoorbeeld secundaire VSP insufficiëntie weer normaliseren na behandeling van de VSM insufficiëntie zonder dat de VSP stam zelf behandeld wordt. Dit voorkomt overbehandeling en draagt bij aan zinnige en zuinige zorg.

3. Venae perforantes

Als na het in kaart brengen van VSM, VS-AA en VSP geen goede verklaring gevonden wordt voor evident aanwezige zijtakvarices is het te adviseren deze zijtakvarices met de transducer te vervolgen en alert te zijn op eventueel onderliggende insufficiënte venae perforantes die draineren naar het diepe systeem.

Als er een klinisch relevante insufficiënte vena perforans wordt gevonden is het advies om te noteren:

- Aanwezigheid van reflux en refluxduur (>1 s).
- Locatie met afstand in centimeters op bovenbeen vanaf lies/knie en op onderbeen vanaf enkel.
- Lengte van de v. perforans en al dan niet aanwezig zijn van een (kort) recht traject of kronkeligheid; dit ten behoeve van beoordelen van eventuele endovasculaire behandeloptie.
- Locatie ten opzichte van en relatie met een eventueel aanwezig veneus ulcus (indien relevant)

4. Diepe systeem

Tijdens het onderzoek van de SFJ-crosse kan direct de vena femoralis communis (VFC) beoordeeld worden op insufficiëntie en trabekels/comprimeerbaarheid. Het is goed te realiseren dat crosse-insufficiëntie van de terminale klep t.p.v. SFJ op het echobeeld reflux zal laten zien over een kort traject in de vena femoralis ter hoogte van de SFJ. Er zal immers een kleine kolom bloed naar caudaal in de VSM terugvloeien. Dit is een zogenaamd aanzuigend effect en betekent niet dat de vena femoralis zelf insufficiënt is. Bij twijfel over reflux van de vena femoralis moet deze enkele centimeters naar caudaal worden beoordeeld op aanwezigheid reflux. Diepe venen zijn insufficiënt bij een refluxduur langer dan 1 seconde. Bovenstaande geldt ook voor beoordeling van eventuele insufficiëntie van de vena poplitea ter hoogte van de SPJ-crosse. Beoordeel de mediale en laterale venae gastrocnemici op hun anatomie en beloop. Let daarbij op eventuele grote kaliberverschillen (diameter > 8-9mm is afwijkend) en een tortueus/variceus verloop. Als bij screenend in kaart brengen van de anatomie of op basis van klachten (kuitkrampen, vermoeide kuit) er een verdenking is op kuitvene-insufficiëntie, beoordeel dan ook eventueel de aanwezigheid van reflux en/of trabekels in de kuitvenen.

5. Oppervlakkige varices

Als er varices op een been zichtbaar zijn, probeer deze te vervolgen, te kijken waar ze vandaan komen en beoordeel waar het primaire drukprobleem ligt. Dit kan zijn vanuit een insufficiënte stamvene zijn, vanuit een onderliggende insufficiënte vena perforans, vanuit neovascularisatie vanuit de crosse (meestal als recidief bij status na crossectomie/strip) of soms vanuit hogerop gelegen vulvaire varices of bekkenvarices. Als

alleen vulvaire varices en/of beenvarices vanuit het kleine bekken aanwezig zijn, kunnen deze regulier worden behandeld. Overweeg verwijzing naar een gespecialiseerd centrum voor eventuele embolisatie met coils van de bekkenvarices als tevens klachten van pelvic venous disorder (buikpijn in de onderbuik waarbij afname in ligging en/of dyspareunie) bestaan.

6. Oppervlakkig en diep veneuze trombose

Beschrijving van veneus duplexonderzoek bij verdenking op oppervlakkig of diep veneuze trombose valt buiten bestek van dit artikel maar is wel opgenomen in de full text versie van deze Leidraad op de website van de NVDV.

Nazorg veneus duplexonderzoek

- Gelresten door patiënt laten verwijderen met tissues of een handdoek.
- Transducer schoonmaken met speciale doekjes.

Administratie

- Verslag maken in EPD.
- Eventueel tekening maken en insufficiëntie (rood), relevante zijtak (zwart) en trombus (grijs) markeren.
- Eventueel tekening inscannen in EPD.

LITERATUUR

1. Richtlijn Veneuze pathologie, Varices-diagnostiek en onderzoek. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/veneuze_pathologie_varices/varices-diagnostiek_en_onderzoek/varices-duplex.html. Geraadpleegd dd 18-06-2025.
2. van der Waal RIF, van Montfrans C, Geerdink JG, Timmer-de Mik L, van der Velden SK, Visch MB. Flebologie als onderdeel van de dermatologie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2024;3:33-5.

LEGENDA

CVZ	chronisch veneuze ziekte
VSM	vena saphena magna
VS-AA	vena saphena accessoria anterior
VS-AP	vena saphena accessoria posterior
ALT	anterolaterale tak (zijtakvene vanuit de VS-AA)
VFC	vena femoralis communis
VSP	vena saphena parva
SFJ	sapheno-femorale junctie
SPJ	sapheno-popliteale junctie
Vv	venen

3. Cavezzi A, Labropoulos N, Partsch H, Ricci S, Caggiati A, Myers K, Nicolaidis A, Smith PC. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs — UIP consensus document. Part II. Anatomy. *Eur J Endovasc Surg*. 2006;31:288-99.
4. De Maeseneer M, Pichot O, Cavezzi A, Earnshaw J, Van Rij A, Lurie F, Smith PC. Duplex ultrasound investigation of the veins of the lower limbs after treatment for varicose veins – UIP consensus document. *Eur J Vas Endovasc Surg*. 2011;42:89-102.
5. Malskat WS. Duplexonderzoek. In: *Leerboek flebologie. Diagnostiek en behandeling van veneuze ziekten*. De Roos KP, Van den Bos RR, Van Rijn MJ (red). Utrecht: Prelum, 2022:89-102.

CORRESPONDENTIEADRES

Jan-Gert Geerdink

E-mail: j.geerdink@nijsmellinghe.nl



Aantekeningen

[illegible]