



Epidermal Differentiation Disorders: vernieuwde classificatie voor ichthyosen, palmoplantaire keratodermieën, morbus Darier en morbus Hailey-Hailey

Antoni Gostyński¹, Karin Veldman², Femke Tammer³, Michel van Geel⁴, Julia Clabbers¹

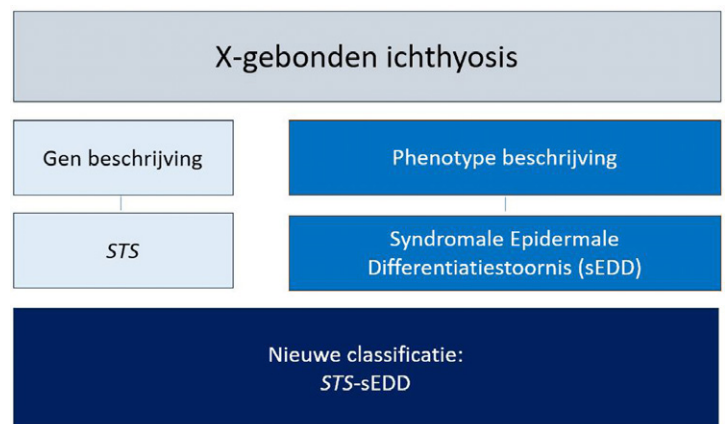
De afgelopen 2,5 jaar heeft een groep van zeventien internationale experts en patiëntenvertegenwoordigers gewerkt aan een vernieuwde classificatie van ichthyosen, palmoplantaire keratodermieën en andere aangeboren aandoeningen die de differentiatie van de epidermis beïnvloeden, zoals *CARD14*-geassocieerde papulo-squameuze erupties en morbus Darier. Dit werk heeft geleid tot vier afzonderlijke publicaties. Het eerste artikel geeft een algemene introductie en licht de rationale achter de vernieuwing in classificatie en naamgeving toe. [1] De overige drie artikelen beschrijven elk van de subgroepen uitvoerig en bieden uitgebreide achtergrondinformatie. [2-4] Namens het Expertisecentrum voor Genodermatosen vatten wij de nieuwe classificatie samen.

INLEIDING

Epidermale differentiatiestoornissen (EDDs) vormen een groep zeldzame, erfelijke huidziekten, gekenmerkt door afwijkingen in de epidermale differentiatie. [1] Voorheen werden dit ook wel erfelijke keratinisatiestoornissen of mendeliaans overervende verhoorningsstoornissen genoemd, waaronder ichthyosen en palmoplantaire keratodermieën. [5] Deze termen waren niet meer correct op basis van de huidige kennis van pathofysiologie en moleculaire oorzaken (ook andere processen dan alleen de verhoorning kunnen betrokken zijn). De vernieuwde classificatie onderscheidt drie hoofdgroepen:

- niet-syndromale EDDs (nEDDs)
- syndromale EDDs (sEDDs)
- palmoplantaire EDDs (pEDDs).

Deze pathogenese-geleide classificatie combineert fenotypische en genetische informatie, waardoor diagnostiek en behandeling beter op elkaar afgestemd kunnen worden. Door aandoeningen volgens gedeelde pathogenetische mechanismen te groeperen, ontstaat een duidelijke structuur die nieuwe therapeutische mogelijkheden faciliteert. Hierbij wordt een dyadische nomenclatuur gehanteerd, waarin genetische informatie direct gekoppeld is aan klinische manifestaties (bijv. *KRT10*-nEDD-epidermolytisch), wat leidt tot betere herkenning en begrip onder klinici (zie figuur 1 en 2 ter illustratie, de volledige uitwerking vindt u terug in de betreffende publicaties). [1-4]



Figuur 1. Voorbeeld van naamgeving in vernieuwde classificatie van epidermale differentiatiestoornissen, van 'X-linked ichthyosis' naar 'STS-sEDD'.

SUBGROEPEN

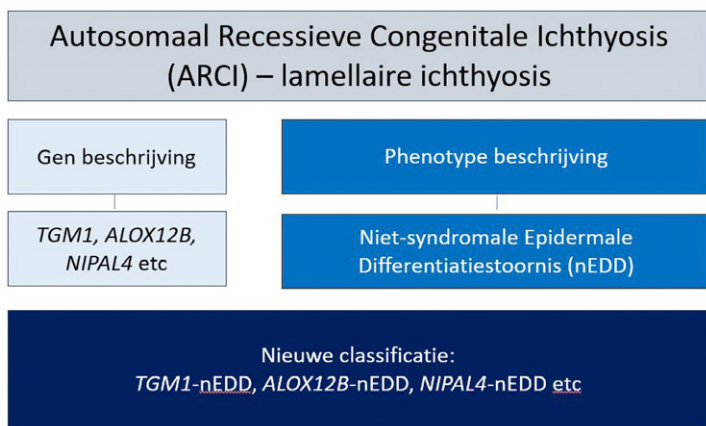
Niet-syndromale EDDs (nEDDs) kenmerken zich door afwijkingen van de huid en adnexen, zonder extracutane manifestaties. Deze groep omvat onder andere aandoeningen die eerder bekend stonden als ichthyosis vulgaris, autosomaal recessieve congenitale ichthyosis, erythrokeratodermia variabilis et progressiva, de ziekte van Hailey-Hailey en de ziekte van Darier. De nieuwe nomenclatuur is gebaseerd op het genetisch

¹ Dermatoloog, Expertisecentrum voor Genodermatosen, Maastricht UMC+ en Universiteit Maastricht

² Voorzitter Vereniging voor Ichthyosis Netwerken

³ Klinisch geneticus, Expertisecentrum voor Genodermatosen, Maastricht UMC+ en Universiteit Maastricht

⁴ Laboratoriumspecialist klinische genetica, Expertisecentrum voor Genodermatosen, Maastricht UMC+ en Universiteit Maastricht



Figuur 2. Voorbeeld van veranderde naamgeving van 'autosomaal recessieve congenitale ichthyosis' of 'lamellaire ichthyosis' in vernieuwde classificatie van epidermale differentiatiestoornissen.

defect in het betrokken gen en categoriseert 53 genetisch verschillende aandoeningen. Historische termen zoals 'harlekijn ichthyosis' (nu *ABCA12*-nEDD) en 'ichthyosis vulgaris' (nu *FLG*-nEDD) zijn vervangen vanwege stigmatiserende associaties en beperkte klinische relevantie. [2]

Syndromale EDDs (sEDDs) kenmerken zich door klinisch relevante extracutane manifestaties. Voorbeelden zijn *SPINK5*-sEDD (voorheen Netherton syndroom) en *STS*-sEDD (voorheen X-gebonden ichthyosis). De herkenning van sEDDs vindt vaak kort na de geboorte plaats op basis van huidafwijkingen zoals erythrodermie of een collodionmembraan, waarna diagnostiek naar extracutane manifestaties volgt. Hoewel sommige sEDDs uiterst zeldzaam zijn, biedt het overzichtsartikel een uitgebreide samenvatting van de kenmerken en kan ondersteuning bieden bij het bepalen van geschikte diagnostiek. [3]

Palmoplantaire EDDs (pEDDs), voorheen palmoplantaire keratodermieën genoemd, betreffen vooral de handpalmen en voetzolen. Deze aandoeningen zijn vaak sterk invaliderend door pijn, mobiliteitsproblemen en kunnen soms leiden tot amputaties of contracturen. De vernieuwde classificatie van pEDDs omvat 58 aandoeningen veroorzaakt door mutaties in 49 genen. Historische geografische of fenotypische namen (zoals Mal de Meleda) zijn vervangen door genotypische termen. [4]

BELANG VAN GENETISCH ONDERZOEK EN TOEKOMST VAN THERAPIE

De vernieuwde classificatie benadrukt het belang van genetische diagnostiek die met de huidige kennis, mogelijkheden en expertise niet meer optioneel maar essentieel is bij patiënten met EDDs. Deze aanpak verbetert de diagnostische precisie en daarmee kennis over eventuele geassocieerde symptomen, prognose, counseling van familie en bij eventuele (toekom-

stige) kinderwens. Daarnaast verhoogt een genetisch bevestigde diagnose de kans op het vinden van effectieve, gerichte behandelingen [6] en deelname in de trials, zoals binnenkort kallikreïne-inhibitoren bij *SPINK5*-sEDD [6-10], biologicals of JAK inhibitoren bij nEDD en sEDD [11,12,18], en al breed in gebruik topisch statine-cholesterol bij cholesterol-gereleerde aandoeningen (voorheen porokeratose of CHILD-syndroom) [13, 14]. Pathogenese-gerichte behandelingen voor pEDDs zoals botulinetoxine-injecties bij *KRT16*-pEDD-PC (voorheen pachyonychia congenita) [15,16] en EGFR-remmers zoals erlotinib bij *TPRV3*-pEDD (voorheen Olmsted syndroom) [17] bieden hoopvolle vooruitzichten.

NIEUWE NAAMGEVING

Wij realiseren ons dat deze nieuwe naamgeving een aanzienlijke verandering inhoudt, zowel voor artsen als patiënten en patiëntenorganisaties. Vanuit ons expertisecentrum werken wij samen met de diagnosethesaurus in Nederland om de nieuwe termen te koppelen aan bestaande ICD-10-codes en DBC's. Daarnaast adviseren wij voorlopig het gebruik van de nieuwe nomenclatuur te combineren met de oude benaming, om verwarring te voorkomen en een geleidelijke overgang van naamgeving te faciliteren. Hierbij enkele voorbeelden hoe dit toe te passen in de verslaglegging:

- *FLG*-nEDD (voorheen ichthyosis vulgaris)
- *TGM1*-nEDD (voorheen autosomaal recessieve congenitale ichthyosis, lamellaire ichthyosis)
- *AAGAB*-pEDD (voorheen palmoplantaire keratodermie punctata).

Voor patiënten is er in internationale samenwerking een informatiefolder opgezet, in verschillende talen beschikbaar. Deze is te vinden op de website van Maastricht UMC+ Expertisecentrum voor Genodermatosen: genodermatologie.mumc.nl.

CONCLUSIE

De recente herziening van de classificatie voor epidermale differentiatiestoornissen is een belangrijke verandering voor iedereen die met patiënten met deze aandoeningen te maken heeft. Een uniforme, genetisch en pathologisch onderbouwde nomenclatuur leidt tot een meer precieze diagnose, zal doelgericht onderzoek faciliteren en patiëntgerichte therapieën bevorderen. Deze nieuwe classificatie zal naar verwachting bijdragen aan betere zorgkwaliteit en prognose voor patiënten met deze zeldzame aandoeningen.

Vanuit het Expertisecentrum voor Genodermatosen in het Maastricht UMC+ bieden wij graag ondersteuning en staan wij open voor overleg over diagnostiek en therapeutische interventies (website: genodermatologie.mumc.nl en e-mail: genodermatose@mumc.nl).

LEERPUNTEN

- Recent is een nieuwe classificatie verschenen van aandoeningen voorheen bekend als onder andere ichthyosen en palmoplantaire keratodermieën, nu genaamd 'epidermale differentiatiestoornissen' (EDDs).
- De vernieuwde classificatie onderscheidt drie hoofdgroepen: niet-syndromale EDDs (nEDDs), syndromale EDDs (sEDDs) en palmoplantaire EDDs (pEDDs).
- De dyadische nomenclatuur combineert genetische informatie aan klinische manifestaties, met als doel een meer precieze diagnose en een betere koppeling tussen pathogenese en therapeutische opties.
- Om verwarring te voorkomen en een geleidelijke overgang van naamgeving te faciliteren, adviseren wij voorlopig het gebruik van de nieuwe nomenclatuur

te combineren met de oude benaming. Hierbij enkele voorbeelden hoe dit toe te passen in de verslaglegging:

- FLG-nEDD (voorheen ichthyosis vulgaris)
- TGM1-nEDD (voorheen autosomaal recessieve congenitale ichthyosis, lamellaire ichthyosis)
- AAGAB-pEDD (voorheen punctata palmoplantaire keratodermie).

TREFWOORDEN

Epidermale differentiatiestoornissen – ichthyosis - palmoplantaire keratodermie - morbus Darier - morbus Hailey-Hailey

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Hernández-Martín Á, Paller AS, Sprecher E, Akiyama M, Granier Tournier C, Aldwin-Easton M, et al. A proposal for a new pathogenesis-guided classification for inherited epidermal differentiation disorders. *Br J Dermatol*. 2025.
2. Akiyama M, Choate K, Hernandez-Martín A, Aldwin-Easton M, Bodemer C, Gostyński A, et al. Nonsyndromic epidermal differentiation disorders: New classification and nomenclature based on disease-associated genes leading to targeted therapy. *Br J Dermatol*. 2025.
3. Paller AS, Teng J, Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín Á, Tournier CG, Hovnanian A, et al. Syndromic epidermal differentiation disorders: New classification towards pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol*. 2025.
4. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Schwartz J, Akiyama M, Aldwin-Easton M, Choate K, et al. Palmoplantar epidermal differentiation disorders: a new classification towards pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol*. 2025.
5. Oji V, Tadani G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):607-41.
6. Joosten MDW, Clabbers JMK, Jonca N, Mazereeuw-Hautier J, Gostyński AH. New developments in the molecular treatment of ichthyosis: review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):269.
7. Liddle J, Beneton V, Benson M, Bingham R, Bouillot A, Boullay AB, et al. A potent and selective Kallikrein-5 inhibitor delivers high pharmacological activity in skin from patients with Netherton Syndrome. *J Invest Dermatol*. 2021;141(9):2272-9.
8. A Phase I & 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo within-patient controlled, first-in-human (FIH) proof of concept (PoC) study to evaluate the safety and efficacy of topically applied SXR1096 cream in patients with Netherton syndrome (NS). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05211830>.
9. A study evaluating the safety and efficacy of topical BPR277 for the treatment of atopic dermatitis and Netherton syndrome. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01428297>.
10. Open label, safety and efficacy study of QRX003 lotion in subjects with Netherton syndrome. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789056>.
11. Lefferdink R, Rangel SM, Chima M, Ibler E, Pavel AB, Kim H, et al. Secukinumab responses vary across the spectrum of congenital ichthyosis in adults. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(2):305-15.
12. Mazereeuw-Hautier J, Granier Tournier C, Hernandez-Martín A, Milesi S, Texier H, Severino-Freire M, et al. Biologics in congenital ichthyosis: are they effective? *Br J Dermatol*. 2025;192(2):327-34.
13. Atzmony L, Lim YH, Hamilton C, Leventhal JS, Wagner A, Paller AS, et al. Topical cholesterol/lovastatin for the treatment of porokeratosis: A pathogenesis-directed therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):123-31.
14. Paller AS, van Steensel MA, Rodriguez-Martín M, Sorrell J, Heath C, Crumrine D, et al. Pathogenesis-based therapy reverses cutaneous abnormalities in an inherited disorder of distal cholesterol metabolism. *J Invest Dermatol*. 2011;131(11):2242-8.
15. Swartling C, Vahlquist A. Treatment of pachyonychia congenita with plantar injections of botulinum toxin. *Br J Dermatol*. 2006;154(4):763-5.
16. Koren A, Sprecher E, Reider E, Artzi O. A treatment protocol for botulinum toxin injections in the treatment of pachyonychia congenita-associated keratoderma. *Br J Dermatol*. 2020;182(3):671-7.
17. Lin MH, Chang KW, Lin SC, Miner JH. Epidermal hyperproliferation in mice lacking fatty acid transport protein 4 (FATP4) involves ectopic EGF receptor and STAT3 signaling. *Dev Biol*. 2010;344(2):707-19.
18. Rossel SVJ, Clabbers JMK, Steijlen PM, van den Akker PC, et al. Expanding the molecular and clinical spectrum of autosomal recessive congenital ichthyosis caused by pathogenic variants in NIPAL4 and PNPLA1 and evaluation of novel therapeutic interventions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Dec;37(12):e1405-e1409. doi: 10.1111/jdv.19340. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37458571.

CORRESPONDENTIEADRES

Antoni Gostyński

E-mail: antoni.gostynski@mumc.nl