COLOFON

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)*
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)*
Dr. M.E.C. van Winden *(Domeingroep oncologie)*

WERKGROEP 'IN HET KORT'
Dr. K. Bouwman
Dr. M.A. Lamberts
Dr. A.N. Voorberg

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN
www.nvdv.nl > wetenschap en innovatie > NTvDV
https://www.nvdv.nl/wetenschap-en-innovatie/ntvdv/

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

De opbrengsten uit de uitgave van dit tijdschrift komen nagenoeg geheel (ten minste 90%) ten goede aan Stichting Fonds Onderzoek Huidziekten (ANBI), ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek naar huidziekten.

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
©2026 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ISSN 0925-8604

ABONNEMENTEN
Standaard € 285,- per jaar.
Studenten (NL) € 140,- per jaar.
Buitenland € 395,- per jaar.
Losse nummers € 40,00.
Contactadres: redactiesecretariaat

De CO_2-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

WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING MAASTRICHT UMC+

Gastredacteuren: Nicole Kelleners-Smeets, Victoria Tedjawirja, Floor Lijten

3 Voorwoord
4 Programma
5 Groepsportret

Blok 1: Oncodermatologie
6 Diagnostiek buiten de lijntjes
9 Morbus Bowen: snijden of smeren?
13 Gevorderd basaalcelcarcinoom: de mogelijkheden van hedgehog-remmers
17 Acrolentigineus melanoom: chirurgisch maatwerk
21 De beschermende rol van de galea
25 Het plaveiselcelcarcinoom van de scalp: wanneer het te laat is

Blok 2: Genodermatologie
29 Erfelijke huidaandoeningen en de preïmplantatie genetische test: het belang van genetische diagnostiek
33 Onychomycose of toch een genodermatose?
37 Behandeling van epidermale differentiatiestoornissen: van publicatie naar patiënt
43 Epidermale differentiatiestoornissen: meer dan alleen de huid
50 De puzzelstukjes leggen: postzygotisch mozaïcisme in basaalcelnaevus syndroom

Blok 3: Academische dermatologie
54 Orofaciale granulomatose: de kip of het ei?
59 'Periodieke dermatosen'
63 De diagnostische dilemma's van non-Langerhanscelhistiocytosen
67 Post-kala-azar dermale leishmaniasis
71 Een storm van pustels: gegeneraliseerde pustulaire psoriasis

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 verveelvoudigd, 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.

Voorwoord

Met veel genoegen presenteren wij dit themanummer ter gelegenheid van de 366e Wetenschappelijke Vergadering van de NVDV, die op 20 november in Maastricht zal plaatsvinden. Tijdens deze dag zullen alle aios Dermatologie uit Maastricht een bijdrage leveren in de vorm van een gevarieerde casusbespreking. In dit nummer vindt u alvast een voorproefje van de casuïstiek die tijdens het programma centraal zal staan.

De casussen zijn met zorg samengesteld waarbij we hebben gekozen voor een gevarieerd aanbod dat niet alleen diagnostische en therapeutische dilemma's belicht, maar ook inzicht geeft in de academische speerpunten van onze vakgroep. Zo krijgen de aandachtsgebieden oncodermatologie en genodermatologie bijzondere aandacht, naast een reeks zeldzame en bijzondere dermatologische ziektebeelden die illustreren hoe divers ons vakgebied is.

De beschreven casuïstiek is door de aios uitgewerkt onder begeleiding van dermatologen uit onze drie ziekenhuizen, het Maastricht UMC+, het Catharina Ziekenhuis Eindhoven en het Sint Jans Gasthuis Weert en weerspiegelen de breedte en diepte van de dermatologische expertise en interesse binnen ons team.

Wij hopen dat dit nummer u inspireert, nieuwsgierig maakt en uitnodigt tot verdere discussie tijdens de Wetenschappelijke Vergadering. Bovenal zien wij het als een voorproefje van wat ongetwijfeld een mooie en leerzame bijeenkomst zal worden.

Wij hopen u op 20 november persoonlijk te mogen verwelkomen in Maastricht. Met Limburgse vlaai bij de koffie, uitzicht op de Maas en de karakteristieke Maastrichtse bruggen vormt de stad een passend decor voor een dag vol dermatologische kennisuitwisseling. En voor wie nog wat langer blijft, biedt het bourgondische zuiden volop gelegenheid om ook na afloop van het programma verder te genieten van de gastvrijheid waar Limburg om bekendstaat.

Namens de aios en staf Dermatologie Maastricht,
Klara Mosterd

PROGRAMMA WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING DERMATOLOGIE 2026

20 november 2026, Crowne Plaza Maastricht

09.30 – 10.10 **Ontvangst en inschrijving met koffie/ thee**

10.10 – 10.20 **Opening**
Klara Mosterd

10.20 – 11.30 **Blok 1: Onco-dermatologie: buiten de lijntjes**
Voorzitters: Eva van Loo en Aimée Arits
1. **Diagnostiek buiten de lijntjes**
   Maxime Klaps
2. **Morbus Bowen: snijden of smeren?**
   Shima Ahmady
3. **Gevorderd basaalcelcarcinoom: de mogelijkheden van hedgehog-remmers**
   Anne Fledderus
4. **Acrolentigineus melanoom: chirurgisch maatwerk**
   Renu Bahadoer
5. **De beschermende rol van de galea**
   Marloes van Muijen
6. **Het plaveiselcelcarcinoom van de scalp: wanneer het te laat is**
   Sanne Gillissen

11.30 – 12.00 **Pauze met koffie/ thee en Limburgse vlaai**

12.00 – 13.10 **Blok 2: Geno-dermatologie: familielijnen**
Voorzitters: Antoni Gostynski en Julia Clabbers
1. **Onychomycose of toch een genodermatose?**
   Laura van der Meulen
2. **Alopecie in perspectief**
   Isha Sijben
3. **De puzzelstukjes leggen: postzygotisch mozaicisme in basaalcelnaevus syndroom**
   Myrthe Moermans
4. **Epidermale differentiatiestoornissen: meer dan alleen de huid**
   Marie-Eline Debeuf
5. **Behandeling van epidermale differentiatiestoornissen: van publicatie naar patiënt**
   Otte Borghouts
6. **Erfelijke huidaandoeningen en preïmplantatie genetische test: het belang van genetische diagnostiek**
   Fauve van Veen

13.10 – 14.00 **Lunchpauze**

14.00 – 15.00 **Algemene Ledenvergadering NVDV**

15.00 – 15.30 **Pauze**

15.30 – 16.40 **Blok 3: Academische dermatologie: korte lijnen**
Voorzitters: Marieke Reinders en Frank van Leersum
1. **Orofaciale granulomatose: de kip of het ei?**
   Ine Romaen
2. **Periodieke dermatosen**
   Charlotte Burms en Tom Wolswijk
3. **Ulceratie na borstreconstructie**
   Joyce Diep
4. **De diagnostische dilemma's van non-Langerhanscelhistiocytosen**
   Emmy Crüts
5. **Post-kala-azar dermale leishmaniasis**
   Vanya Rossel
6. **Een storm van pustels**
   Ellen Oyen

16.40 – 17.30 **Afsluitende netwerk borrel**

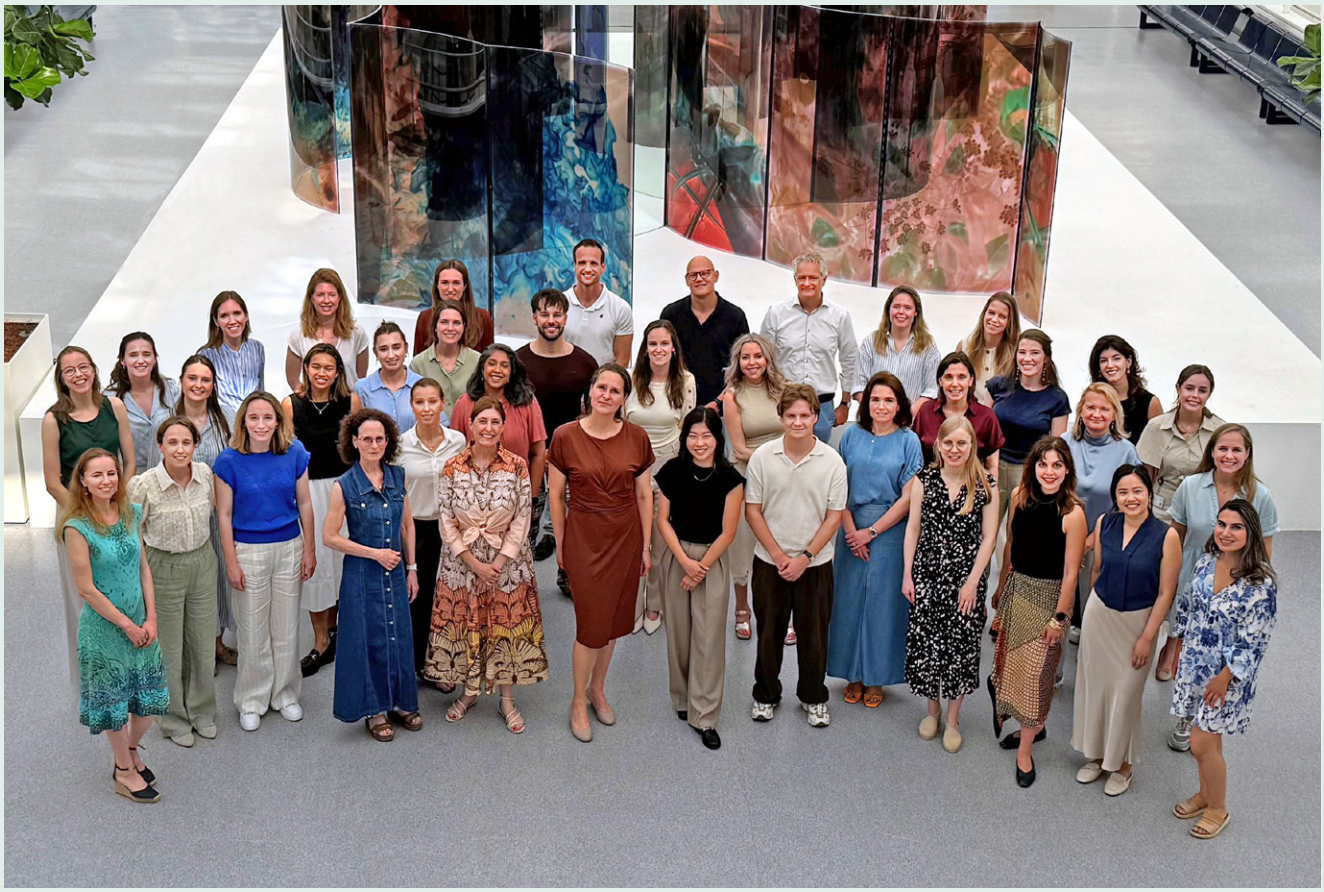


Foto: Cato Lacquet (co-assistent). Modificatie: Engelbert Schins (medisch fotograaf).



1. Marike Leijs
2. Paula van Lümig
3. Marieke Reinders
4. Monique Thissen
5. Valerie Verstraeten
6. Klara Mosterd
7. Joyce Diep
8. Dani Heuts
9. Aimée Arits
10. Julia Clabbers
11. Anna Patsea Massella
12. Victoria Tedjawirja
13. Shima Ahmady
14. Maxime Klaps
15. Vanya Rossel
16. Sharon Dodemont
17. Isha Sijben
18. Renu Bahadoer
19. Yara Valkenburg
20. Tjinta Brinkhuizen
21. Nicole Kelleners-Smeets
22. Martina van Geel-Kucháreková
23. Pip Vlaanderen
24. Marie-Eline Debeuf
25. Laura van der Meulen
26. Anne van Ratingen
27. Otte Borghouts
28. Ellen Oyen
29. Tom Wolswijk
30. Frank van Leersum
31. Wouter Touwslager
32. Michel van Geel
33. Floor Lijten
34. Linde de Wijs
35. Marloes van Muijen
36. Fauve van Veen
37. Myrthe Moermans
38. Sanne Gillissen

Niet-aanwezigen op de foto: Charlotte Burms, Betül Cosgun, Emmy Cruts, Anne Fledderus, Antoni Gostynski, Eva van Loo, Ine Romaen, Rachelle Sliepen, Lotte Voeten.

Diagnostiek buiten de lijntjes

Maxime Klaps[1], Yara Valkenburg[2], Tjinta Brinkhuizen[3], Klara Mosterd[4], Eva van Loo[3]

Op het hoofd-hals huidtumoren spreekuur in het MUMC+ presenteerde zich een 86-jarige patiënte met dertien voor basaalcelcarcinoom (BCC) verdachte laesies in het gelaat. Patiënten met multipele BCC's vormen een diagnostische en therapeutische uitdaging, waarbij het verrichten van meerdere huidbiopten belastend kan zijn. Deze casus illustreert hoe optische coherentietomografie (OCT) kan bijdragen aan een patiëntvriendelijke, efficiënte en gepersonaliseerde diagnostische strategie.

Achtergrond

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende huidmaligniteit. In Nederland ontwikkelt naar schatting één op vijf mensen gedurende het leven een BCC. [1,2] De diagnostische gouden standaard is een huidbiopt gevolgd door histopathologisch onderzoek. [1,3]

De afgelopen jaren heeft optische coherentietomografie (OCT) zijn intrede gemaakt als niet-invasief diagnostisch hulpmiddel binnen de dermatologie. OCT is een beeldvormende techniek, waarbij in vivo dwarsdoorsneden van de huid tot een diepte van circa 1,5 millimeter kunnen worden verkregen. De techniek is gebaseerd op lichtinterferometrie: variaties in lichtreflectie tussen huidstructuren maken het mogelijk om de architectuur van epidermis en dermis, en eventuele afwijkingen daarin, te visualiseren. [4,6] BCC en de verschillende subtypes laten duidelijke karakteristieken zien op OCT, waardoor het onderscheid tussen BCC en non-BCC laesies en tevens subtype BCC gemaakt kan worden met OCT. [6,7]

Een multicenter gerandomiseerde non-inferiority trial heeft aangetoond dat OCT-geleide diagnostiek en behandeling van BCC verdachte laesies non-inferieur en kosteneffectiever is ten opzichte van biopt-geleide diagnostiek en behandeling. [5] OCT kan een biopt vervangen als de diagnose BCC én het bijbehorende subtype met hoge diagnostische zekerheid kan worden gesteld op OCT. In dat geval kan behandeling direct worden geïnitieerd. Bij onvoldoende diagnostische zekerheid blijft een biopt noodzakelijk. Hierdoor kan een groot deel van de invasieve biopten worden voorkomen en kan OCT-geleide diagnostiek bijdragen aan meer patiëntvriendelijke, efficiënte en tevens kosteneffectieve zorg.

De huidige Nederlandse richtlijn voor BCC adviseert OCT uitsluitend als alternatief voor een huidbiopt bij voor BCC verdachte laesies buiten de H-zone van het gelaat. De reden hiervoor is dat in bovengenoemde trial laesies binnen de H-zone zijn geëxcludeerd, waardoor de wetenschappelijke onderbouwing voor veilige toepassing in dit gebied momenteel beperkt is. [1,5]
De H-zone valt samen met de embryonale splijtlijnen in het gelaat en omvat de neus, (peri)oculaire en (peri)auriculaire regio's, lippen en nasolabiaal plooien. BCC's in dit gebied worden als hoog-risico beschouwd vanwege het hogere risico op lokaal invasieve groei en recidief. [3,8] Dit is een reden geweest voor exclusie binnen de trial. Een tweede reden was de veronderstelling dat het scannen binnen de H-zone bemoeilijkt zou worden door de contouren van het gelaat, waardoor de relatief grote scan kop niet altijd goed gepositioneerd kan worden.

Juist in een tertiair centrum presenteren zich regelmatig patiënten bij wie de standaard diagnostische route of de richtlijn de complexe klinische realiteit onvoldoende dekt. In dit geval een patiënt met multipele laesies op cosmetisch kwetsbare lokalisaties waarbij herhaalde biopten, ziekenhuisbezoeken en behandelingen een aanzienlijke belasting voor de patiënt kunnen vormen, mede gezien de aanwezige taalbarrière.

Casus

Een 86-jarige patiënte presenteerde zich bij het eerste consult met 13 voor BCC verdachte laesies in het hoofd-hals gebied (figuur 1 en 2). Van de 13 laesies bevonden zich er acht in de H-zone. Er werd een biopt afgenomen van de grootste laesie frontaal (6x3,5cm, figuur 1 – laesie 1), onder de differentiaaldiagnose van onder andere BCC, plaveiselcelcarcinoom, amelanotisch melanoom, sarcoom en merkelcelcarcinoom. Daarnaast werd een voor BCC verdachte laesie frontaal links in de haargrens (figuur 1 – laesie 2) ook gebiopteerd. Om de belasting voor de patiënt te beperken, werd van de overige

1. Aios, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht
2. Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht
3. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht
4. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht

zes laesies in de H-zone, met klinisch en dermatoscopisch vergelijkbare en verdachte kenmerken voor BCC een OCT-scan gemaakt. In alle gevallen konden de diagnose BCC en het subtype met hoge zekerheid worden vastgesteld. Ook van alle vijf voor BCC verdachte laesies buiten de H-zone werd een OCT-scan verricht waarbij de diagnose en het subtype met hoge zekerheid kon worden vastgesteld.



Figuur 1. Klinische patiënt foto waarop meerdere voor BCC verdachte laesies a vue (niet allen afgetekend). Van laesie 1 en 2 werd een biopt afgenomen.



Figuur 2. Klinische patiënt foto waarop meerdere voor BCC verdachte laesies a vue (niet allen afgetekend).

Histopathologisch onderzoek van de grote laesie frontaal toonde een infiltratief BCC. Behandeling met slow-Mohs chirurgie werd ingepland in verband met de grootte van de tumor. Voor twee BCC's in de H-zone werd gekozen voor conventionele excisie op basis van subtypering. Tot slot werden, na informed consent van de patiënt, vijf laesies off-label behandeld met imiquimod 5%-crème gedurende 12 weken, gelet op de omvang van het totale behandeltraject, het aantal reeds verrichte en geplande chirurgische ingrepen en de wens van de patiënt om aanvullende chirurgie en belasting zo mogelijk te beperken. Bij de vijf BCC's buiten de H-zone werd er op basis van subtype tweemaal gekozen voor conventionele excisie en driemaal voor behandeling met imiquimod 5%-crème gedurende 12 weken.
Na conventionele excisie vond histopathologisch onderzoek plaats, wat in alle gevallen het op OCT vastgestelde subtype en radicaliteit bevestigde. Voor de laesies behandeld met imiquimod 5%-crème werd een follow-up na zes maanden afgesproken.

Discussie

In de beschreven patiënt heeft OCT bij 11 van de 13 laesies, zowel binnen als buiten de H-zone, met hoge zekerheid geleid tot een diagnose voor BCC en subtype. De inzet van OCT heeft daarmee biopten voorkomen.
Op de poli dermatologie in het MUMC+ wordt OCT inmiddels routinematig ingezet. Hiervoor is een OCT-dagdeel ingericht waarop oncologie spreekuren gecentreerd zijn. Een arts die middels een e-learning en individuele begeleiding door een OCT-expert is getraind in het maken en beoordelen van OCT-scans, is op deze dagdelen op afroep beschikbaar om OCT-scans te vervaardigen en te beoordelen bij patiënten met voor BCC verdachte laesies en een indicatie voor een biopt. Het betreft dan laesies waarbij een BCC in de differentiaaldiagnose staat of voor BCC verdachte laesies waarbij twijfel is over het subtype. Daarnaast worden er op het spreekuur van de OCT-arts een aantal patiënten ingepland die specifiek voor beoordeling met OCT verwezen zijn. Dit zijn bijvoorbeeld patiënten met multipele voor BCC verdachte laesies, maar ook patiënten met relatieve contra-indicaties voor een biopt (onder andere kwetsbare ouderen, verhoogd bloedingsrisico en cosmetisch kwetsbare locaties).
Binnen het MUMC+ loopt momenteel tevens een implementatietraject waarbij wordt onderzocht hoe OCT patiëntvriendelijk, veilig en efficiënt kan worden ingezet in de praktijk. Het doel is om een implementatiestrategie te ontwikkelen inclusief een handboek dat fungeert als springplank voor centra die willen starten met inzet van OCT in de klinische praktijk. Een belangrijk onderdeel van veilige implementatie is scholing. Voor het trainen van OCT-beoordeling is een e-learning module ontwikkeld met een geïntegreerde cumulatieve-som-analyse (CUSUM), waarmee zowel gebruiker als trainer de leercurve kunnen volgen en beoordelen of de prestaties voldoende zijn en blijven. Uit onderzoek blijkt dat zorgverleners na het volgen van de online training voldoende zijn voorbereid om OCT veilig in de kliniek toe te passen en BCC van non-BCC te onderscheiden. Voor deze analyse werden de resultaten meegenomen van 17 deelnemers die de training

volledig hadden afgerond. Zij besteedden hieraan een mediane tijd van 11 uur (IQR: 7-12) en bereikten een adequaat prestatieniveau na het beoordelen van een mediaan aantal van 385 scans (IQR: 314-429). [9,10] Hoewel het online training platform belangrijke ondersteuning biedt bij het aanleren en bijhouden van OCT-beoordeling, is klinische ervaring met OCT essentieel om de vaardigheid te behouden en de diagnostische zekerheid te vergroten.

Conclusie

Patiënten met multipele voor BCC verdachte laesies, zoals in deze casus, behoeven een gepersonaliseerde aanpak. Het biopteren van meerdere laesies kan in deze setting een aanzienlijke belasting voor de patiënt met zich meebrengen. De toepassing van OCT bij voor BCC verdachte laesies binnen de H-zone valt momenteel buiten de aanbeveling van de Nederlandse richtlijn. In deze casus werd in overleg met patiënt gekozen voor het inzetten van OCT in enkele laesies, waarbij de voor- en nadelen van deze keuze goed met de patiënt werden besproken. Diagnostiek "buiten de lijntjes" betekent in dit kader niet dat de grenzen van bewijs en veiligheid worden losgelaten. Het betekent dat nieuwe technologie zorgvuldig wordt geïntegreerd in complexe klinische situaties waarin standaard diagnostiek niet altijd het meest patiëntvriendelijke antwoord biedt. Bij een dergelijke toepassing dienen de momenteel beperkte wetenschappelijke onderbouwing en het alternatief van histopathologisch onderzoek met de patiënt te worden besproken. Daarnaast dient OCT te worden toegepast door getrainde gebruikers, met kennis van de beperkingen en met laagdrempelige inzet van histopathologie wanneer de diagnostische zekerheid onvoldoende is.

Leerpunten

- Patiënten met multipele BCC's vormen een diagnostische en therapeutische uitdaging en vragen om gepersonaliseerde benadering.
- OCT is een waardevolle niet-invasieve diagnostische methode voor BCC's die kan leiden tot een reductie van het aantal huidbiopten en de belasting voor de patiënt en welke ook van meerwaarde kan zijn bij complexe casuïstiek.
- Kennis van de beperkingen en juiste indicatiestelling blijft essentieel, histopathologie behoudt een centrale rol bij twijfel of wanneer de diagnose BCC en het subtype niet met hoge zekerheid kan worden vastgesteld.

Trefwoorden

Basaalcelcarcinoom – OCT-scan – diagnostiek – hoofd-hals oncologie

Literatuur

1. *Kelleners-Smeets N. Richtlijn Basaalcelcarcinoom 2024 [Available from: https://nvdv.nl/professionals/richtlijnen-en-onderzoek/richtlijnen/richtlijn-bcc.]*
2. *Flohil SC, de Vries E, Neumann HA, et al. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. Acta Derm Venereol. 2011;91(1):24-30.*
3. *Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. Eur J Cancer. 2023;192:113254.*
4. *Sinx KAE, van Loo E, Tonk EHJ, et al. Optical coherence tomography for noninvasive diagnosis and subtyping of basal cell carcinoma: A prospective cohort study. J Invest Dermatol. 2020;140(10):1962-7.*
5. *Adan F, Nelemans PJ, Essers BAB, et al. Optical coherence tomography versus punch biopsy for diagnosis of basal cell carcinoma: a multicentre, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2022;23(8):1087-96.*
6. *Hussain AA, Themstrup L, Jemec GB. Optical coherence tomography in the diagnosis of basal cell carcinoma. Arch Dermatol Res. 2015;307(1):1-10.*
7. *Wolswijk T, Nelemans PJ, Adan F, et al. Accuracy of optical coherence tomography for subtyping basal cell carcinoma: Using histopathology of biopsy and entire lesion as reference standard. Acta Derm Venereol. 2023;103:adv00889.*
8. *Newman JC, Leffell DJ. Correlation of embryonic fusion planes with the anatomical distribution of basal cell carcinoma. Dermatol Surg. 2007;33(8):957-64; discussion 65.*
9. *van Loo E, Sinx KAE, Welzel J, et al. Cumulative sum analysis for the learning curve of optical coherence tomography assisted diagnosis of basal cell carcinoma. Acta Derm Venereol. 2020;100(19):adv00343.*
10. *Wolswijk T, Nelemans PJ, Adan F, et al. Cumulative sum analysis-integrated e-learning for differentiation between basal cell carcinoma and non-basal cell carcinoma on optical coherence tomography: An observational cohort study. Int J Dermatol. 2025;64(10):1870-8.*

Correspondentieadres

Maxime Klaps

E-mail: maxime.klaps@mumc.nl

Morbus Bowen: snijden of smeren?

Shima Ahmady[1], Aimée Arits[2], Klara Mosterd[3]

Een 84-jarige vrouw met een uitgebreide morbus Bowen pre-auriculair rechts wenst geen invasieve behandeling en kiest voor 5% 5-fluorouracilcrème. Vier jaar later is zij nog steeds vrij van recidief. Hoe verhoudt deze behandelkeuze zich tot wat we inmiddels weten over effectiviteit, langetermijnresultaten en vooral het risico op progressie naar een invasief plaveiselcelcarcinoom?

Casus

Een 84-jarige vrouw presenteert zich op de polikliniek dermatologie met een histopathologisch bevestigde morbus Bowen pre-auriculair rechts, met een klinische afmeting van 35×33 mm (figuur 1). Patiënte wenste deel te nemen aan onze gerandomiseerde studie waarin chirurgische excisie, 5% 5-fluorouracilcrème en methylaminolevulinaat-fotodynamische therapie (MAL-PDT) werden vergeleken. Na randomisatie gaf zij echter aan geen invasieve behandeling te willen ondergaan en koos zij voor behandeling met 5-fluorouracilcrème. Hiermee werd behandelsucces bereikt. Gedurende vier jaar follow-up werd geen recidief vastgesteld.

Deze casus illustreert een vraag die zich in de dagelijkse praktijk regelmatig voordoet. Chirurgische excisie is het meest effectief, maar is dat voor iedere patiënt noodzakelijk? Bij grote, meerdere of ongunstig gelegen laesies kan het disproportioneel belastend zijn. Hoeveel effectiviteit leveren we daadwerkelijk in wanneer we voor een niet-invasieve behandeling kiezen? En hoeveel ruimte is er voor een niet-invasieve behandeling wanneer ook laesiegrootte, kosten, cosmetisch resultaat en patiëntvoorkeur worden meegewogen?



Figuur 1. Klinisch beeld van de morbus Bowen pre-auriculair rechts bij de beschreven patiënte, met een klinische afmeting van 35 × 33 mm.

Van casus naar bewijs

Morbus Bowen wordt beschouwd als een plaveiselcelcarcinoom in situ, waarbij atypische keratinocyten beperkt blijven tot de epidermis. Om doorgroei naar een plaveiselcelcarinoom te voorkomen wordt het behandeld.

Chirurgische excisie geldt als een van de meest effectieve behandelingen en biedt bovendien de mogelijkheid tot histologische controle. Niet-invasieve behandelingen, zoals 5-fluorouracil en MAL-PDT, vermijden een chirurgische ingreep en daarmee mogelijke complicaties zoals nabloeding, wondinfectie, gestoorde wondgenezing en littekenvorming. [1]

Om de behandelopties rechtstreeks te vergelijken verrichtten wij een multicenter gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie bij 250 patiënten met een histologisch bevestigde primaire morbus Bowen met een diameter van 4 tot 40 mm. Patiënten werden gerandomiseerd naar excisie met een marge van 5 mm, 5% 5-fluorouracilcrème tweemaal daags gedurende vier weken of twee behandelingen met MAL-PDT met een interval van één week. De primaire uitkomstmaat was de proportie patiënten zonder klinisch residu of recidief twaalf maanden na behandeling. [2]

Vooraf werd een non-inferioriteitsmarge van 22% vastgesteld. Een niet-invasieve behandeling werd als niet-inferieur beschouwd wanneer op basis van het betrouwbaarheidsinterval kon worden uitgesloten dat het verlies aan behandelsucces ten opzichte van excisie groter was dan deze marge. Deze marge werd acceptabel geacht vanwege het niet-invasieve en

1. Aios en arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht, Nederland en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht
2. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
3. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht

Tabel 1. Behandelsucces na 12 maanden en op lange termijn bij morbus Bowen

Behandeling	Behandelsucces na 12 maanden, mITT % (n/N)	Absoluut verschil t.o.v. excisie (%)	Eenzijdig 95%-BI	Eenzijdige P-waarde	4-jaars kans op tumorvrije overleving, mITT % (95%-BI)
Chirurgische excisie	97,4 (75/77)	Referentie	Referentie	Referentie	97,5 (90,4–99,4)
5% 5-fluorouracil	85,7 (66/77)	−11,7	−18,9 tot −4,5	0,0049	86,2 (76,4–92,1)
MAL-PDT	82,1 (64/78)	−15,4	−23,1 tot −7,6	0,00078	82,7 (72,6–89,4)

Afkortingen: mITT, modified intention-to-treat; BI, betrouwbaarheidsinterval; 5-FU, 5-fluorouracil; MAL-PDT, methylaminolevulinaat-fotodynamische therapie.

doorgaans langzaam groeiende karakter van morbus Bowen en de mogelijkheid om een residu/recidief alsnog te behandelen. [2]

Korte termijn

Na twaalf maanden was 97,4% van de patiënten na excisie vrij van residu of recidief, tegenover 85,7% na 5-fluorouracil en 82,1% na MAL-PDT. Het absolute verschil tussen 5-fluorouracil en excisie bedroeg −11,7% met een eenzijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval van −18,9% tot −4,5% (Tabel 1). Omdat de ondergrens binnen de vooraf vastgestelde marge van −22% bleef, werd 5-fluorouracil als niet-inferieur aan excisie beschouwd. Voor MAL-PDT kon non-inferioriteit niet worden aangetoond. [2]
Effectiviteit is echter niet de enige relevante uitkomst. Het cosmetische resultaat werd door onafhankelijke beoordelaars op een vierpuntsschaal beoordeeld als slecht, matig, goed of uitstekend. Een goed of uitstekend resultaat werd gezien bij 53,2% van de patiënten na excisie, tegenover 81,8% na 5-fluorouracil en 84,6% na MAL-PDT. Ook patiënten beoordeelden het cosmetische resultaat vaker als goed of uitstekend na de niet-invasieve behandelingen. [2]

En op lange termijn?

De deelnemers werden drie tot vijf jaar na de oorspronkelijke behandeling opnieuw geëvalueerd. [3] Vrijwel alle residuen en recidieven traden binnen het eerste jaar op. Tijdens de verdere follow-up werd slechts één aanvullend recidief vastgesteld, vijf jaar na MAL-PDT. De cumulatieve kans om na vier jaar vrij te blijven van residu of recidief bedroeg 97,5% na excisie, 86,2% na 5-fluorouracil en 82,7% na MAL-PDT (tabel 1). Ook op langere termijn bleef 5-fluorouracil daarmee niet-inferieur aan excisie. [3]
Een vooraf vastgestelde secundaire uitkomstmaat was het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom in het behandelde gebied. Tijdens de lange termijn follow-up ontwikkelde geen enkele patiënt een plaveiselcelcarcinoom in het behandelde gebied. [3]

Hoe groot is het risico op een plaveiselcelcarcinoom?

Het voorkomen van progressie van in-situ carcinomen is een belangrijke reden om te behandelen. Toch is weinig bekend over de daadwerkelijke kans op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom uit een (al dan niet behandelde) morbus Bowen. In de literatuur wordt vaak een progressierisico van 3–5% genoemd. [4,5] Deze schatting is echter gebaseerd op twee oudere studies, waarin het type behandeling en de duur van de follow-up niet werden beschreven. Recenter onderzoek naar het laesie specifieke progressierisico ontbreekt. Tokez et al. vonden in een Nederlandse populatiestudie dat patiënten met morbus Bowen een hoger algemeen risico hebben om later een plaveiselcelcarcinoom te ontwikkelen dan personen zonder morbus Bowen. [6] Dit risico was vooral verhoogd op chronisch zonbeschadigde huid. De studie geeft echter geen directe informatie over progressie van de oorspronkelijke morbus Bowen-laesie.
Onze lange termijn studie geeft juist informatie op laesieniveau: in geen van de behandelde gebieden ontstond gedurende de follow-up een plaveiselcelcarcinoom. [3] Deze bevinding onderstreept het geringe maligne potentieel van morbus Bowen. Omdat alle patiënten actief werden behandeld, kan echter geen uitspraak worden gedaan over het natuurlijke beloop of het progressierisico van onbehandelde morbus Bowen. Daarvoor is prospectief onderzoek nodig, idealiter met een vergelijking tussen actieve behandeling en actieve surveillance.

Laesiegrootte doet ertoe

In een aanvullende analyse van 169 patiënten behandeld met 5-fluorouracil of MAL-PDT onderzochten we welke klinische en histologische kenmerken samenhingen met het behandelresultaat. [7] Alleen de klinische laesiediameter bleek geassocieerd met de kans op residu of recidief. Bij laesies groter dan 10 mm bedroeg deze kans 23,4%, tegenover 10,3% bij laesies van 10 mm of kleiner. Histologische kenmerken, waaronder laesiedikte en uitbreiding langs haarfollikels, waren niet significant geassocieerd met het behandelresultaat. [7]
Mogelijk spelen hierbij zowel tumorbiologische als farmacokinetische factoren een rol. [8,9] Grotere laesies bestaan mogelijk langer en kunnen daardoor meer genetische veranderingen hebben opgebouwd. Daarnaast neemt bij een groter aantal atypische cellen ook de kans toe dat een deel van de cellen niet op de behandeling reageert. Bij grotere laesies kan bovendien de relatieve hoeveelheid aangebrachte 5-fluorouracil -crème lager zijn en kan de crème minder gelijkmatig over het gehele oppervlak worden verdeeld. Bij kleinere laesies kan 5-fluorouracil mogelijk ook via de omliggende gezonde huid de laesie bereiken, terwijl de penetratie bij grotere laesies in sterkere mate afhankelijk is van het aangedane, vaak hyperkeratotische oppervlak.
Onze patiënte had met 35×33 mm een relatief grote laesie en behoorde daarmee tot de groep met een verhoogde kans op residu of recidief. Haar laesie viel echter wel binnen de inclusiecriteria van de studie. Ondanks de omvang werd met 5-fluorouracil behandelsucces bereikt en bleef zij geduren-

de vier jaar vrij van recidief. Laesiegrootte helpt dus bij het inschatten van de kans op succes, maar betekent niet dat een grotere laesie per definitie niet succesvol niet-invasief kan worden behandeld. Juist bij grote laesies kan een niet-invasieve behandeling in de praktijk aantrekkelijk zijn.

Kosten en behandelvoorkeur

Bij een steeds groter wordende groep oudere patiënten met morbus Bowen spelen ook zorgkosten een rol. Eén jaar na behandeling bedroegen de gemiddelde totale kosten per patiënt €527 voor 5-fluorouracil, tegenover €838 voor excisie en €841 voor MAL-PDT. [10] De kosten van behandeling met 5-fluorouracil waren daarmee gemiddeld €311 lager dan voor excisie en €314 lager dan voor MAL-PDT. Deze kosten zijn gemiddelden en kunnen per ziekenhuis en behandelsetting verschillen, echter in onze analyse werd rekening gehouden met verschillen tussen academische en perifere ziekenhuizen en tussen behandeling op de polikliniek en de operatiekamer. In de kosteneffectiviteitsanalyse werd bekeken of de lagere kosten van 5-fluorouracil opwegen tegen de iets hogere kans op residu of recidief. Bij deze afweging kwam 5-fluorouracil als meest kosteneffectieve behandeling naar voren. Daarbij speelt mee dat een residu of recidief doorgaans relatief eenvoudig en tegen beperkte kosten opnieuw kan worden behandeld. De relatief lage behandelkosten en de mogelijkheid om de behandeling thuis uit te voeren maken 5-fluorouracil ook vanuit zorgperspectief aantrekkelijk.

Toch betekent een gunstige combinatie van effectiviteit, cosmetische uitkomsten en kosten niet automatisch dat patiënten zelf voor 5-fluorouracil kiezen. In een discreet keuze experiment kregen 215 patiënten herhaaldelijk hypothetische keuzes voorgelegd tussen behandelingen met verschillende niveaus van effectiviteit, cosmetisch resultaat en bijwerkingen. Chirurgische excisie werd het vaakst gekozen (57%), gevolgd door 5-fluorouracil (26%) en MAL-PDT (17%). [11,12] De behandelvoorkeur werd significant beïnvloed door de gepresenteerde effectiviteit, het cosmetische resultaat en de bijwerkingen van de behandeling. De sterke voorkeur voor chirurgische excisie kan echter deels zijn beïnvloed door de informatie die in de introductie van het keuze-experiment over morbus Bowen werd gegeven. Zo werd morbus Bowen beschreven als een vorm van huidkanker die kan doorgroeien naar een plaveiselcelcarcinoom, zonder daarbij te benadrukken dat de aandoening niet-invasief is en dat het risico op progressie laag of onzeker is. Dit kan de voorkeur voor de meest effectieve behandeling, chirurgische excisie, hebben versterkt.

Onze patiënte laat juist zien waarom individuele voorkeur niet uit percentages alleen kan worden voorspeld. Ondanks deelname aan een gerandomiseerde studie wilde zij geen invasieve behandeling ondergaan en koos zij bewust voor 5-fluorouracil.

Wat betekent dit voor follow-up?

De langetermijnresultaten roepen ten slotte de vraag op hoeveel controle na succesvolle behandeling nodig is. Vrijwel alle residuen en recidieven werden binnen het eerste jaar vastgesteld; daarna trad slechts één aanvullend recidief op, na MAL-PDT. [3] Op basis van onze studie lijkt routinematige langdurige controle na een klinisch succesvolle behandeling dus niet noodzakelijk. Een meer risico gestuurde aanpak lijkt daarom passend. Deze bevinding sluit aan bij de Britse richtlijn voor morbus Bowen, waarin wordt geadviseerd de noodzaak en duur van follow-up individueel te bepalen op basis van onder andere laesiegrootte, behandelmodaliteit, anatomische locatie en immuunsuppressie. [1]

Samenvattend ondersteunen deze resultaten een meer patiëntgerichte benadering van de behandeling van morbus Bowen, waarbij 5% 5-fluorouracilcrème in veel gevallen als eerste keus behandeling kan worden overwogen.

Leerpunten

- Chirurgische excisie geeft de hoogste kans op behandelsucces, maar 5% 5-fluorouracil was binnen de vooraf vastgestelde marge zowel na één jaar als op langere termijn niet-inferieur aan excisie.
- Na het eerste jaar traden nauwelijks nog nieuwe recidieven op en tijdens de lange termijn follow-up ontwikkelde geen enkele patiënt een plaveiselcelcarcinoom in het behandelde gebied.
- Een grotere laesiediameter is significant geassocieerd met een hogere kans op residu of recidief na niet-invasieve behandeling, maar sluit een succesvolle behandeling met 5-fluorouracil niet uit.
- 5-fluorouracil heeft gunstige cosmetische uitkomsten en lagere kosten dan chirurgische excisie, maar de voorkeur van de patiënt blijft een belangrijke factor in de behandelkeuze.

Trefwoorden

morbus Bowen - 5-fluorouracil – plaveiselcelcarcinoom - chirurgische excisie - niet-invasieve behandeling

Literatuur

1. *Sharma A, Birnie AJ, Bordea C, Cheung ST, Mann J, Morton CA, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen disease) 2022. Br J Dermatol. 2023;188(2):186-94.*
2. *Ahmady S, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ, Arits A, de Rooij MJM, Kessels J, et al. Surgical excision versus topical 5% 5-fluorouracil and photodynamic therapy in treatment of Bowen's disease: A multicenter randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2024;90(1):58-65.*
3. *Moermans MMG, Ahmady S, Nelemans PJ, Arits A, Kessels J, van Pelt HPA, et al. Surgical excision versus topical 5% 5-fluorouracil and photodynamic therapy in the treatment of Bowen's disease: Long-term results of a multicenter randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2026;94(5):1447-53.*
4. *Peterka ES, Lynch FW, Goltz RW. An association between Bowen's disease and internal cancer. Arch Dermatol. 1961;84:623-9.*
5. *Kao GF. Carcinoma arising in Bowen's disease. Arch Dermatol. 1986;122(10):1124-6.*
6. *Tokez S, Wakkee M, Louwman M, Noels E, Nijsten T, Hollestein L.*

Assessment of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) in situ incidence and the risk of developing invasive cSCC in patients with prior cSCC in situ vs the general population in the Netherlands, 1989-2017. JAMA Dermatol. 2020;156(9):973-81.

7. *Ahmady S, Nelemans PJ, Abdul Hamid M, Demeyere TBJ, van Marion AMW, Kelleners-Smeets NWJ, et al. Prognostic factors for treatment failure of photodynamic therapy and 5-fluorouracil in Bowen's Disease. Dermatology. 2024;240(5-6):869-74.*
8. *Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(6):CD007281.*
9. *Kibbi N, Zhang Y, Leffell DJ, Christensen SR. Photodynamic therapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ: Impact of anatomic location, tumor diameter, and incubation time on effectiveness. J Am Acad Dermatol. 2020;82(5):1124-30.*
10. *Ahmady S, van Riel CAM, Kelleners-Smeets NWJ, Mosterd K, Essers BAB. Cost-Effectiveness of Photodynamic Therapy and 5-Fluorouracil Cream versus Surgical Excision in Treatment of Bowen's Disease: A Trial-Based Economic Evaluation. Dermatology. 2025;241(5-6):489-98.*
11. *Ahmady S, Mosterd K, Jansen MHE, Kelleners-Smeets NWJ, Essers BAB. Patient preferences for the treatment of Bowen disease. Br J Dermatol. 2025;192(4):653-9.*
12. *Jansen GT, Dillaha CJ, Honeycutt WM. Bowenoid conditions of the skin: treatment with topical 5-fluorouracil. South Med J. 1967;60(2):185-8.*

Correspondentieadres
Shima Ahmady
E-mail: shima.ahmady@mumc.nl

Gevorderd basaalcelcarcinoom: de mogelijkheden van hedgehog-remmers

Anne Fledderus[1], Anna Patsea[2], Klara Mosterd[3]

Vrijwel iedere dermatoloog behandelt basaalcelcarcinomen, maar slechts een enkeling ziet een patiënt met een zodanig gevorderd basaalcelcarcinoom dat chirurgie of radiotherapie geen optie meer is. Deze patiënten kunnen verwezen worden voor behandeling met hedgehog pathway inhibitors (HHI's), een systemische therapie die in Nederland slechts bij een handvol nieuwe patiënten per jaar wordt ingezet. Wat gebeurt er nadat de patiënt is verwezen? Welke resultaten zijn te verwachten en hoe wordt omgegaan met de vaak aanzienlijke bijwerkingen? In dit artikel bespreken we de werkingsmechanismen, indicaties, effectiviteit en praktische uitdagingen van HHI-behandeling, geïllustreerd aan de hand van een patiëntencasus.

Introductie

De behandeling van een basaalcelcarcinoom (BCC) is één van de meest voorkomende werkzaamheden van de dermatoloog. [1] Zeldzamer is het echter wanneer basaalcelcarcinomen uitbreiden en 'buiten de lijntjes' groeien. Een gevorderd basaalcelcarcinoom wordt gekenmerkt door lokaal destructieve groei en kan in zeldzame gevallen metastaseren. [2] Wanneer een patiënt met een gevorderd BCC niet in aanmerking komt voor chirurgie of radiotherapie, kan de tumor systemisch behandeld worden met één van de hedgehog pathway inhibitors (Hedgehog-remmers, HHI's), vismodegib of sonidegib. [2] Naast lokaal gevorderde en gemetastaseerd BCC's, kunnen HHI's meerdere tumoren tegelijk behandelen, zoals bij patiënten met het basaalcelnaevussyndroom. [3]

Casus

Een vrouw van 67 jaar presenteerde zich op de polikliniek dermatologie in het MUMC+ met een gevorderd BCC in het gelaat. Patiënte had sinds ongeveer twintig jaar een afwijking ter hoogte van de rechter mediale ooghoek, die tien jaar later histopathologisch werd bevestigd als solide en deels micronodulair BCC (afbeelding 1). Destijds zag zij af van behandeling met Mohs-chirurgie vanwege angst voor de ingreep en de mogelijke cosmetische gevolgen. Inmiddels was sprake van uitgebreide groei naar het rechteroog met verminderd zicht, en patiënte vreesde uitbreiding naar het linkeroog (afbeelding 2). Om volledig verlies van gezichtsvermogen te voorkomen, wenste patiënte nu wel behandeling.

Bij lichamelijk onderzoek werd een uitgebreide necrotiserende tumor gezien met een diameter van circa 8 cm, gelokaliseerd



Afbeelding 1. Basaalcelcarcinoom perioculair rechts bij eerste presentatie.



Afbeelding 2. Lokaal gevorderd basaalcelcarcinoom perioculair rechts bij start Hedgehog-remmer, met een uitgebreide necrotiserende tumor.

1. Aios, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht
2. Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht
3. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht

over de gehele neusrug met uitbreiding naar de linker mediale ooghoek. Daarnaast was er betrokkenheid van zowel het boven- als onderooglid rechts, met verdenking van betrokkenheid van de rechter oogbol, die een glazig aspect vertoonde. Perifeer van de tumor werd een glanzende erythemateuze rand gezien, met typische arboriserende vaten bij de dermatoscopie.

MRI van het aangezicht toonde uitbreiding van de tumor naar de rechter extraconale ruimte, betrokkenheid van de rechter oogbol en uitbreiding naar de linker ooghoek, met nauwe betrokkenheid van de musculus rectus medialis beiderzijds.

Op basis van de histopathologische en radiologische bevindingen werd de diagnose cT4b solide basaalcelcarcinoom van het aangezicht gesteld, met betrokkenheid van de neus en het rechteroog, en verdenking op uitbreiding richting het linkeroog. De casus werd besproken in het multidisciplinair overleg, waarin de voorkeursbehandeling bestond uit een neusamputatie gecombineerd met een exenteratio orbitae rechts, gevolgd door postoperatieve radiotherapie, waarbij er niet kon worden gegarandeerd dat het linkeroog gespaard zou blijven. Als alternatief werd systemische behandeling met HHI's besproken. Na meerdere gesprekken met de KNO-arts, oncologisch chirurg en oncoloog koos de patiënte voor behandeling met HHI's. Voor haar was behoud van zelfstandigheid van groot belang; zij gaf aan dat zij bij volledig verlies van het gezichtsvermogen een euthanasietraject zou overwegen.



Afbeelding 3. Na acht maanden behandeling met vismodegib, forse afname van de tumor zichtbaar.

Behandeling met vismodegib 1dd150mg werd gestart waarna al na vier weken het eerste klinisch effect zichtbaar was; de tumor was aanzienlijk vlakker geworden. Op dat moment had patiënte nog geen bijwerkingen. In de daaropvolgende maanden trad een indrukwekkende tumorregressie op (afbeelding 3). De linker mediale ooghoek en linker neusvleugel waren klinisch volledig vrij van tumor. Op de neusrug resteerden slechts crustae, histologisch passend bij regressie van de tumor.
Gedurende de behandeling ontwikkelde patiënte echter geleidelijk toenemende toxiciteit, bestaande uit fors haarverlies waarvoor zij een haarwerk droeg, persisterend smaakverlies, misselijkheid en ernstige spierkrampen. Een dosisverlaging naar een schema om de twee dagen zorgde voor een gedeeltelijke afname van de bijwerkingen, maar deze bleven ondanks deze aanpassing progressief. Na acht maanden behandeling toonde een biopt geen resterende tumor, passend bij een complete respons. Gezien deze respons, in combinatie met deze cumulatieve bijwerkingen werd de behandeling met vismodegib uiteindelijk gestaakt.

In de periode na het staken van de behandeling bleef de klinische respons behouden. Een controlebiopt negen maanden na het staken toonde geen aanwijzingen voor residuele maligniteit, en radiologische evaluatie liet een beeld passend bij remissie zien. Twee jaar na staken HHI waren er nog steeds geen tekenen van recidief (afbeelding 4).



Afbeelding 4. Twee jaar na staken van vismodegib, zonder klinische aanwijzingen voor een recidief.

Beschouwing

Bij deze patiënt konden beide ogen en daarmee de visus behouden blijven, met een goed cosmetisch en functioneel resultaat. Tegelijkertijd gaf patiënte aan dat de bijwerkingen een grote impact hadden op haar kwaliteit van leven, en uiteindelijk was de cumulatieve toxiciteit de reden om de behandeling te staken. Deze combinatie van en goede tumorrespons naast een aanzienlijke behandellast is een veelvoorkomend probleem bij patiënten die behandeld worden met een HHI.

Hedgehog-signaalroute

De Hedgehog-signaalroute speelt een essentiële rol tijdens de embryonale ontwikkeling en is betrokken bij processen zoals celgroei en cel differentiatie bij de vorming van organen en botten. [4] Verstoring van deze signalering tijdens de embryonale ontwikkeling kan leiden tot congenitale afwijkingen, terwijl overactiviteit van deze signaalroute wordt geassocieerd met het ontstaan van diverse tumoren, waaronder het basaalcelcarcinoom. [4] De naam van het gen gaat terug op fruitvlieglarven met een mutatie in deze route, die een stekelig uiterlijk krijgen dat aan een egel doet denken. Een variant kreeg het voorvoegsel Sonic, naar het gelijknamige computerspel. [5]

Behandeling met hedgehog-remmers

Er zijn momenteel twee geregistreerde medicijnen die deze signaalroute remmen, vismodegib, gedoseerd 150 mg 1×/dag en sonidegib, 200 mg 1×/dag. Directe vergelijkende trials ont-

breken, maar op grond van de beschikbare studies lijken beide middelen vergelijkbaar effectief. [6,7] In de praktijk wordt vaak al na één tot twee maanden een duidelijke tumorregressie gezien. [8]

In een retrospectieve studie binnen het Nederlandse patiëntencohort werd bij lokaal gevorderde BCC's behandeld met vismodegib in 95% van de patiënten een partiële response gezien na drie maanden, en bij 34% een volledige respons na zes maanden. [8] De mediane progressie-vrij overleving bedroeg in dit cohort ongeveer 10 maanden. [8]

Juist in BCCs in het perioculair gebied, zoals bij deze patiënte, biedt behandeling met HHI's een waardevolle oogsparende optie, waarmee een exenteratio orbitae met functieverlies vaak kan worden voorkomen. [9] Recidieven na staken van de behandeling komen echter regelmatig voor en de behandeling heeft dan ook een overwegend palliatief karakter. [10] Daarnaast kan tijdens de behandeling verworven resistentie ontstaan, meestal door mutaties in andere genen van de signaalroute, zoals het smoothened (SMO)-gen, waarbij de tumor progressie vertoont ondanks continueren van de therapie. Dit bemoeilijkt het vervolgbeleid.

Vrijwel alle patiënten ontwikkelen één of meerdere bijwerkingen, waarvan spierkrampen, gewichtsverlies, vermoeidheid, alopecia, dysgeusie (smaak anders dan verwacht) of ageusie (afwezige smaak) het meest frequent voorkomen. [6,7] Bij gebruik van HHI's kunnen verhoogde creatinekinase (CK) en leverwaarden worden waargenomen, die echter zelden leiden tot klinische consequenties. Voor sonidegib wordt een CK-bepaling geadviseerd vóór aanvang en op klinische indicatie, vanwege het zeldzame risico op rabdomyolyse. [11,12] In klinische trials, was toxiciteit bij tot 30% van de patiënten de reden van staken van de behandeling. [6,13] Goede patiëntvoorlichting en actieve begeleiding zijn daarom essentieel, waarbij dosisaanpassingen tijdig ter sprake moeten komen.

Om deze reden wordt, in samenspraak met de patiënt, steeds vaker overgestapt op een flexibel doseerschema, met behandelpauzes of verlaagde doseerfrequenties. Voor vismodegib toonde het inlassen van behandelpauzes goede effectiviteit bij patiënten met multipele BCC's. [14] Voor sonidegib is een dosering om de dag on-label goedgekeurd, vanuit het uitgangspunt dat toxiciteit een belangrijke belemmering vormt voor het voortzetten van de behandeling. [12] Ook bij deze patiënte werd de dosering verlaagd naar een schema om de twee dagen vanwege cumulatieve toxiciteit. De bijwerkingen namen hierdoor slechts gedeeltelijk af en bleven progressief, waarna de behandeling alsnog werd gestaakt. Dosisaanpassing volstaat dus niet altijd om de behandeling te kunnen continueren.

Gedurende de behandeling doen zich meerdere beslismomenten voor, zoals continueren, staken, een tijdelijke pauze of alternerend doseren, waarbij herhaaldelijk interdisciplinair overleg plaatsvindt. Ook de keuze voor HHI's ten opzichte van chirurgie of radiotherapie wordt al bij de indicatiestelling multidisciplinair afgewogen. Het multidisciplinaire overlegteam bestaat onder andere uit een dermatoloog, (hoofd-hals) chirurg, plastisch chirurg, radiotherapeut, radioloog of nucleair geneeskundige, patholoog en medisch oncoloog. [2] Wanneer de tumorrespons afneemt, wordt binnen dit overleg beoordeeld of er nog aanvullende lokale behandelopties zijn, zoals radiotherapie, chirurgie, of, in andere landen, immuuncheckpointremmers. [15] Omdat behandeling met HHI's bij gevorderd BCC in de meeste gevallen een palliatief karakter heeft, wordt hiervoor in de regel pas gekozen wanneer de patiënt daadwerkelijk tumorgerelateerde klachten ontwikkelt.

Behandeling met HHI's wordt in Nederland slechts bij een beperkte groep patiënten toegepast, naar schatting 10 tot 15 patiënten per jaar. [8] Deze zeldzame behandeling wordt in Nederland door ofwel de dermatologen ofwel de medisch oncoloog uitgevoerd, en gezien het lage aantal patiënten is de individuele ervaring beperkt tot enkele behandelaren. De academische centra werken daarom landelijk samen binnen een HH-registratie-werkgroep, die gezamenlijk behandelgegevens bijhoudt in een register en een paar keer per jaar bijeenkomt om ervaringen en resultaten te bespreken.

Conclusie

HHI's hebben de behandeling van gevorderd BCC veranderd en bieden een waardevol systemisch alternatief voor patiënten voor patiënten bij wie chirurgie of radiotherapie niet haalbaar is. Bij deze patiënte werd hiermee orbita-exenteratie voorkomen en was zij twee jaar na het staken van vismodegib nog in remissie, al is langere follow-up nodig is om te beoordelen of de respons duurzaam is. De behandeling heeft een palliatief karakter en gaat gepaard met bijwerkingen die de kwaliteit van leven kunnen beïnvloeden, en bij een aanzienlijk deel van de patiënten tot staken leiden. Winst en belasting moeten herhaaldelijk met de patiënt worden afgewogen, waarbij verwachtingen over behandelduur en mogelijke recidieven worden benoemd. Tijdige verwijzing is essentieel: een BCC dat niet zonder functieverlies of mutilerende ingreep te behandelen is, verdient multidisciplinaire beoordeling voordat onomkeerbare chirurgie plaatsvindt.

Literatuur

1. *Schreuder K, Hollestein L, Nijsten TEC, Wakkee M, Louwman MWJ. A nationwide study of the incidence and trends of first and multiple basal cell carcinomas in the Netherlands and prediction of future incidence. Br J Dermatol. 2022;186(3):476-84.*
2. *Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Basaalcelcarcinoom: Richtlijndatabase; 2015 [updated 3 Juni 2024. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/basaalcelcarcinoom/basaalcelcarcinoom_-_korte_beschrijving.html.*
3. *Tang JY, Ally MS, Chanana AM, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Lindgren JA, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(12):1720-31.*
4. *Zhang Y, Beachy PA. Cellular and molecular mechanisms of Hedgehog signalling. Nat Rev Mol Cell Biol. 2023;24(9):668-87.*
5. *Riddle RD, Johnson RL, Laufer E, Tabin C. Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA. Cell. 1993;75(7):1401-16.*

Leerpunten

- Gevorderd basaalcelcarcinoom (BCC) is zeldzaam en wordt gekenmerkt door lokaal vergevorderde destructieve groei die niet (meer) in aanmerking komt voor chirurgie of radiotherapie. Gevorderd BCC kan in zeldzame gevallen metastaseren.
- Hedgehog pathway inhibitors (HHI's) bieden een behandelmogelijkheid bij patiënten met gevorderd BCC of met meerdere BCC's, zoals bij het basaalcelnaevussyndroom. De behandeling heeft echter een palliatief karakter en na staken van de behandeling recidiveert het BCC over het algemeen. Daarnaast treedt vaak resistentie op tijdens de behandeling.
- Bijwerkingen zijn een belangrijke beperkende factor in de behandeling met HHI's. Bij toenemende toxiciteit kan worden gekozen voor een behandelpauze of een verlaagde doseerfrequentie.
- De behandeling van vergevorderd BCC vraagt om een multidisciplinaire aanpak en wordt in Nederland geconcentreerd uitgevoerd in gespecialiseerde centra die onderling hun ervaringen delen.

Trefwoorden

Basaalcelcarcinoom – oncologie - hedgehog-remmer – vismodegib – sonidegib - perioculair

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Prof. dr. Mosterd ontving consultancy- of sprekersvergoedingen van Pierre Fabre, Janssen-Cilag en Almirall, en een onderzoeksbeurs van Sun Pharma, los van het hier gepresenteerde werk. De overige auteurs verklaren geen belangenverstrengeling te hebben.

6. *Dummer R, Guminksi A, Gutzmer R, Lear JT, Lewis KD, Chang ALS, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. Br J Dermatol. 2020;182(6):1369-78.*
7. *Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. BMC Cancer. 2017;17(1):332.*
8. *Verkouteren BJA, Wakkee M, Reyners AKL, Nelemans P, Aarts MJB, Racz E, et al. Eight years of experience with vismodegib for advanced and multiple basal cell carcinoma patients in the Netherlands: a retrospective cohort study. Br J Cancer. 2021;124(7):1199-206.*
9. *Sagiv O, Ding S, Ferrarotto R, Glisson B, Altan M, Johnson F, et al. Impact of food and drug administration approval of vismodegib on prevalence of orbital exenteration as a necessary surgical treatment for locally advanced periocular basal cell carcinoma. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2019;35(4):350-3.*
10. *Eiger-Moscovich M, Reich E, Tauber G, Berliner O, Priel A, Ben Simon G, et al. Efficacy of vismodegib for the treatment of orbital and advanced periocular basal cell carcinoma. Am J Ophthalmol. 2019;207:62-70.*
11. *Massella Patsea AAL, Verkouteren BJA, Mosterd K. Transforming outcomes in advanced basal cell carcinoma: The evolving role of systemic therapy. Am J Clin Dermatol. 2026;27(4):765-77.*
12. *European Medicines Agency. Odomzo: EPAR – Product information 2025 [updated 17 November 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/odomzo.*
13. *Basset-Seguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dreno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. Eur J Cancer. 2017;86:334-48.*
14. *Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille B, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18(3):404-12.*
15. *Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, Arenberger P, Bastholt L, Seguin NB, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. Eur J Cancer. 2023;192:113254.*

Correspondentieadres

Anne Fledderus

E-mail: anne.fledderus@mumc.nl

Acrolentigineus melanoom: chirurgisch maatwerk

Renu Bahadoer[1], Aimée Arits[2], Shan Shan Qiu[3], Kristien Keymeulen[4], Marieke Reinders[5]

Het acrolentigineus melanoom is zeldzaam en stelt behandelaars voor complexe keuzes. Bij lokale ziekte blijft chirurgie de hoeksteen van de behandeling, terwijl juist op acrale locaties functieverlies en morbiditeit aanzienlijk kunnen zijn. Aan de hand van drie patiënten laten we zien hoe patiënt- en tumorkenmerken, multidisciplinaire samenwerking en gedeelde besluitvorming kunnen leiden tot een chirurgische behandeling op maat.

Het acrolentigineus melanoom is een zeldzaam maar agressief subtype van het cutaan melanoom en verantwoordelijk voor 2-3% van alle cutane melanomen. [1,2] Het is de minst voorkomende vorm van melanoom bij personen met een lichte huidskleur en de meest voorkomende vorm bij de donkere huid. [2,3] Ten tijde van diagnose presenteren patiënten zich vaker met een grotere breslowdikte en een hoger ziektestadium. Wanneer een diagnostische excisie niet haalbaar is, geven meerdere biopten de meest representatieve stadiering voorafgaand aan de behandeling. Van de patiënten met een acrolentigineus melanoom presenteert slechts 38% zich met stadium I ziekte, tegenover 68% van de patiënten met andere histologische subtypen van cutaan melanoom. [2,4] Acrale afwijkingen bevinden zich op locaties die minder gemakkelijk worden opgemerkt en kunnen klinisch worden aangezien voor benigne aandoeningen, zoals een hematoom, ulcus, wrat, eeltplek of schimmelinfectie. Daarnaast presenteren patiënten met een donkere huidskleur zich mogelijk later vanwege de soms subtiele afwijkingen die in eerste instantie lijken te passen bij hun huidtype. [1,5] Mechanische belasting en traumata zijn onderzocht als mogelijke etiologische factoren voor het ontstaan van acrolentigineus melanoom. Verschillende anatomische mappingstudies laten zien dat plantaire melanomen relatief vaak voorkomen op drukbelaste delen van de voetzool, met name de hiel en de voorvoet. [6,7]

De prognose van het acrolentigineus melanoom is gemiddeld slechter dan die van andere cutane melanoomsubtypen. [2,3,6,8] Een belangrijk deel van dit verschil wordt verklaard door de grotere breslowdikte, frequentere ulceratie en daardoor hoger stadium bij diagnose. Maar ook wanneer er gecorrigeerd wordt voor stadium, lijkt dit type melanoom een lagere overlevingskans te hebben. Dit laatste suggereert dat tumorbiologie medeverantwoordelijk is voor een slechtere prognose. Acrolentigineuze melanomen hebben een ander genetisch profiel en de invloed van UV-straling is beperkt. Slechts in 15% wordt een BRAF-mutatie gevonden. Ook het tumor-immuunmicromilieu verschilt van andere melanomen, wat een verklaring kan zijn voor de verminderde respons op immunotherapie in geval van gemetastaseerde ziekte. [8,9]

Ruime resectie, al dan niet in combinatie met een schildwachtklierprocedure, is de eerste keus behandeling bij lokale ziekte. [10] De locatie is vaak chirurgisch uitdagend en reconstructie is gericht op behoud van functie. In het verleden werd amputatie van een vinger, teen of zelfs voet laagdrempeliger toegepast in de behandeling van acrolentigineus melanoom. Een overlevingswinst is hierbij nooit aangetoond, [10,11] terwijl deze chirurgie wel een negatieve impact op functionaliteit en kwaliteit van leven kan hebben. Om deze reden wordt amputatie afgeraden indien niet strikt noodzakelijk. Behandeling met micrografisch gecontroleerde chirurgie geeft een vergelijkbare ziekte-specifieke overleving ten opzichte van ruime resectie, met het voordeel van weefselbesparing en volledige snijrand onderzoek. [12] Mogelijke indicaties voor micrografisch gecontroleerde chirurgie zijn klinisch slecht afgrensbare melanomen (in situ), meerdere irradicale resecties of wanneer weefselbesparing gewenst is voor behoud van functie. Gebruik van paraffine coupes zorgt voor een langere wachttijd tussen de excisierondes, maar biedt de mogelijkheid om immunohistochemische kleuringen te gebruiken wanneer deze niet beschikbaar zijn voor vriescoupes. [13,14] Een speciale vorm van micrografisch gecontroleerde chirurgie is de 'spaghetti techniek', welke ook is beschreven als behandeltechniek bij acrolentigineuze melanomen. [13,14] Hierbij blijft het centrale deel van de afwijking tijdens de procedure in situ en wordt in

1. AIOS dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht
2. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis Eindhoven en Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht
3. Plastisch chirurg, afdeling Plastische chirurgie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht
4. Oncologisch chirurg, afdeling Heelkunde, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht
5. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht

eerste instantie alleen een circulaire rand weggenomen voor snijrandonderzoek. Wanneer radicaliteit is bereikt, wordt ook het centrale deel gereseceerd, waarbij de diepe resectiemarge afhankelijk is van de eerdere diagnostiek. De spaghetti techniek heeft als bijkomend voordeel dat het huiddefect kleiner is in de wachttijd tussen de excisierondes, waardoor de patiënt minder fysiek ongemak ervaart van de wond.

Hieronder bespreken we drie behandelstrategieën bij verschillende patiënten met een lokaal acrolentigineus melanoom.



Foto 1. Patiënt 1. Slecht afgrensbaar melanoom in situ onder de linkervoet.

De eerste patiënte van 78 jaar onderging in 2004 een radicale excisie van een pT2a melanoom onder de linkervoet in een perifeer ziekenhuis. In 2023 ontdekte zij een nieuwe bruine verkleuring in de omgeving van het litteken. Pas na meerdere biopten, afgenomen over een periode van 1,5 jaar, werd hierin een melanoom in situ aangetoond (foto 1). Op dat moment werd zij verwezen naar de afdeling dermatologie van het Maastricht UMC+. Patiënte, bekend met diabetes mellitus type 2, liep geen grote afstanden meer, maar wel in huis zonder hulpmiddel en had een WHO Performance status van 2. In het multidisciplinaire huidtumoren overleg (het MDO) werd besproken dat resectie van de gehele laesie een hoge morbiditeit en verminderde kwaliteit van leven zou kunnen geven door verslechtering van de mobiliteit. Het MDO sprak een voorkeur uit voor follow-up met als doel vroege detectie van progressie naar melanoom. Zowel dit afwachtende beleid met nauwe follow-up als een operatie werden met patiënte besproken. Reconstructieve opties werden door de plastisch chirurg toegelicht. Uiteindelijk koos patiënte voor nauwe follow-up en wordt zij elke 4 maanden poliklinisch gecontroleerd. Tijdens één van deze controles werd een subtiele verandering in kleur opgemerkt. Een biopt voor histopathologisch onderzoek liet opnieuw melanoom in situ zien, waarna de follow-up gecontinueerd werd. Op moment van schrijven is patiënte 10 maanden in het MUMC onder controle.

De tweede patiënte, een vrouw van nu 77 jaar, onderging in 2016 elders een resectie van een pT3aN0 (SN) superficieel spreidend melanoom van de hiel links, het defect werd gesloten met een split skin graft. In januari 2025 ontstond een lokaal recidief dan wel satellietmetastase aan de mediale rand van de split skin graft. Deze werd in het perifere ziekenhuis waar zij onder controle was geëxcideerd. In september 2025 trad opnieuw een recidief melanoom op aan de rand van het



Foto 2a. Patiënt 2. Eerste presentatie MUMC+ na meerdere resecties elders, centraal een split skin graft, geen residu zichtbaar.

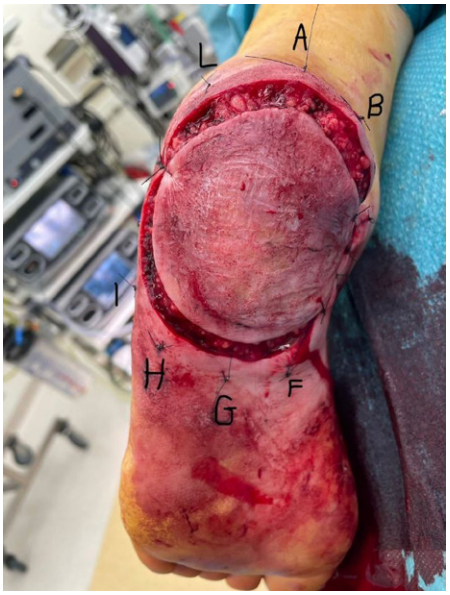


Foto 2b. Patiënt 2. Operatiedefect na 1e ronde micrografisch gecontroleerde chirurgie.



Foto 2c. Patiënt 2. Drie maanden na reconstructie met een gesteelde sensibele mediale plantaire arterie lap.

transplantaat. Na 4 ingrepen onder narcose resteerde een melanoom in situ in de zijsnijranden en werd patiënte verwezen naar de afdeling dermatologie van het MUMC+. Klinisch en dermatoscopisch werd geen residu gezien (foto 2a). Patiënte had een WHO Performance status van 2, was ADL-zelfstandig, normaliter goed ter been, en wandelde geregeld. Haar voorgeschiedenis vermeldde alleen hypertensie. Een PET-CT scan liet geen lymfeklier- of afstandsmetastasen zien. Na bespreking in het MDO werd besloten om patiënte met micrografisch gecontroleerde chirurgie te behandelen. Om de impact van de ingreep voor patiënte zo klein mogelijk te maken werd gebruik gemaakt van de 'spaghetti-techniek'. Er werd gekozen voor anesthesie middels een regionale zenuwblokkade van de n. poplitea. Na het weefsel van de eerdere excisies te hebben bekeken in de dermatopathologie-bespreking, werd bij de 1e ronde een marge van 5 tot 10mm aangehouden (foto 2b). In verband met gedeeltelijke irradicaliteit vond een 2e excisieronde plaats met 5mm marge. Na een 3e ronde werd radicaliteit behaald en vond reconstructie plaats onder volledige narcose. Het centrale deel (oude split-skin-graft) werd verwijderd en het defect werd door de plastisch chirurg gesloten met een gesteelde sensibele mediale plantaire arterie lap van dezelfde voet. Het voordeel van deze lap is dat het gevoel brengt naar het gewicht-dragende gedeelte van de voet en weinig morbiditeit veroorzaak ter hoogte van de donor site. Het donorsite defect werd bedekt met een split-skin-graft van het bovenbeen links. Drie maanden na de reconstructie (foto 2c) is patiënte thuis aan het revalideren met 1 keer per week fysiotherapie, zij moet met name het afwikkelen van de voet opnieuw aanleren. Thuis is patiënte ADL-zelfstandig, buitenshuis maakt zij nog wel gebruik van een rollator voor extra stabiliteit.

De derde patiënt is een man, die zich op 58-jarige leeftijd presenteerde met een sinds een half jaar bestaande verkleuring op de rechter hiel en sinds kort ook een wond (foto 3a). Hij had geen relevante voorgeschiedenis en een WHO Performance status van 0. Twee huidbiopten bevestigden de diagnose melanoom met een breslowdikte van tenminste 1,4 mm, minimaal stadium pT2b. Na bespreking in het MDO vond excisie met 1cm marge en een schildwachtklierprocedure plaats door de oncologisch chirurg, gevolgd door een reconstructie met een fasciocutane anterolaterale-dijbeen lap door de plastisch chirurg. Histopathologisch onderzoek toonde een pT3bN0 melanoom. Hierna werd patiënt opgevolgd door de dermatoloog. Na ruim 3,5 jaar follow-up is patiënt nog steeds ziektevrij met goede functionaliteit van de flap (foto 3b, c). Patiënt werkt in de horeca en heeft geen klachten bij staan of lopen.

Het acrolentigineus melanoom is een relatief zeldzaam subtype van het cutane melanoom en kent een agressiever biologisch gedrag. Een multidisciplinaire behandeling op maat waarbij ook buiten de kaders gedacht wordt is bij deze diagnose noodzakelijk. Vanwege de grote impact van chirurgische behandeling is gedeelde besluitvorming van uitermate belang.

Leerpunten

- Chirurgische behandeling van acrolentigineus melanoom kan door de anatomische locatie aanzienlijke gevolgen hebben voor functie, mobiliteit en kwaliteit van leven. Behoud van functie is een belangrijk onderdeel van de behandelstrategie, waarbij samenwerking met de plastisch chirurg essentieel is.
- Micrografisch gecontroleerde chirurgie kan ingezet worden wanneer het melanoom slecht te begrenzen is, eerdere resecties irradicaal waren of weefselbesparing nodig is voor behoud van functie.
- De optimale behandeling vergt een multidisciplinaire benadering, afgestemd op tumorstadium, anatomische locatie, patiëntkenmerken, functionaliteit en behandelvoorkeuren.



Foto 3a. Patiënt 3. Melanoom op de linkerhiel.

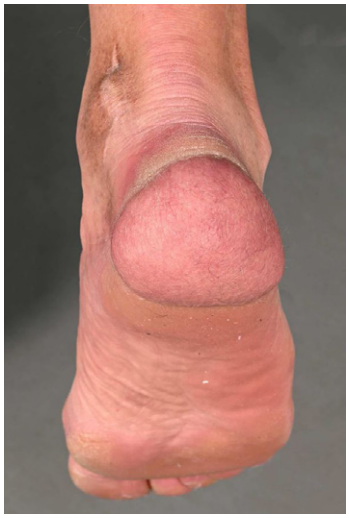


Foto 3b. Patiënt 3. 3,5 jaar na reconstructie met een fasciocutaan anterolaterale-dijbeen lap, onbelast.



Foto 3c. Patiënt 3. 3,5 jaar na reconstructie met een fasciocutaan anterolaterale-dijbeen lap, belast.

Trefwoorden
Acrolentigineus melanoom – acraal melanoom – micrografisch gecontroleerde chirurgie – reconstructieve chirurgie – gedeelde besluitvorming

Literatuur

1. *Thakker S, Jaguan D, Belzberg M, Gulati N, Campbell JR, DeClerck BK, et al. Acral lentiginous melanoma. Part I. Epidemiology, etiology, clinical presentation, and diagnosis. J Am Acad Dermatol. 2026;94(2):421-32.*
2. *Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. Arch Dermatol. 2009;145(4):427-34.*
3. *Huang K, Fan J, Misra S. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival in the United States, 2006-2015, an analysis of the SEER registry. J Surg Res. 2020;251:329-39.*
4. *Bian SX, Hwang L, Hwang J, Ragab O, In GK, Peng D, et al. Acral lentiginous melanoma-Population, treatment, and survival using the NCDB from 2004 to 2015. Pigment Cell Melanoma Res. 2021;34(6):1049-61.*
5. *Soon SL, Solomon AR, Jr., Papadopoulos D, Murray DR, McAlpine B, Washington CV. Acral lentiginous melanoma mimicking benign disease: the Emory experience. J Am Acad Dermatol. 2003;48(2):183-8.*
6. *Jung HJ, Kweon SS, Lee JB, Lee SC, Yun SJ. A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: relevance of spreading pattern and physical stress. JAMA Dermatol. 2013;149(11):1281-8.*
7. *Sheen YS, Liao YH, Lin MH, Chen JS, Liau JY, Tseng YJ, et al. A clinicopathological analysis of 153 acral melanomas and the relevance of mechanical stress. Sci Rep. 2017;7(1):5564.*
8. *Newell F, Wilmott JS, Johansson PA, Nones K, Addala V, Mukhopadhyay P, et al. Whole-genome sequencing of acral melanoma reveals genomic complexity and diversity. Nat Commun. 2020;11(1):5259.*
9. *Jaguan D, Thakker S, Belzberg M, Gulati N, Campbell JR, DeClerck BK, et al. Acral lentiginous melanoma. Part II. Staging, surgical management, the role of systemic therapy, shortcomings, and future directions. J Am Acad Dermatol. 2026;94(2):435-46.*
10. *Nguyen JT, Bakri K, Nguyen EC, Johnson CH, Moran SL. Surgical management of subungual melanoma: mayo clinic experience of 124 cases. Ann Plast Surg. 2013;71(4):346-54.*
11. *Moehrle M, Metzger S, Schippert W, Garbe C, Rassner G, Breuninger H. "Functional" surgery in subungual melanoma. Dermatol Surg. 2003;29(4):366-74.*
12. *Taylor MA, Beach L, McGrath J, Shelton E, Sharma D, Wysong A. Comparable disease-specific survival between Mohs surgery and wide local excision for acral lentiginous melanoma: A National Cohort Study. J Am Acad Dermatol. 2026;94(4):1272-5.*
13. *Pride RLD, Miller CJ, Murad MH, Erwin PJ, Brewer JD. Local recurrence of melanoma is higher after wide local excision versus Mohs Micrographic Surgery or staged excision: A systematic review and meta-analysis. Dermatol Surg. 2022;48(2):164-70.*
14. *Gaudy-Marqueste C, Perchenet AS, Tasei AM, Madjlessi N, Magalon G, Richard MA, et al. The "spaghetti technique": an alternative to Mohs surgery or staged surgery for problematic lentiginous melanoma (lentigo maligna and acral lentiginous melanoma). J Am Acad Dermatol. 2011;64(1):113-8.*

Correspondentieadres
Renu Bahadoer
E-mail: renu.bahadoer@mumc.nl

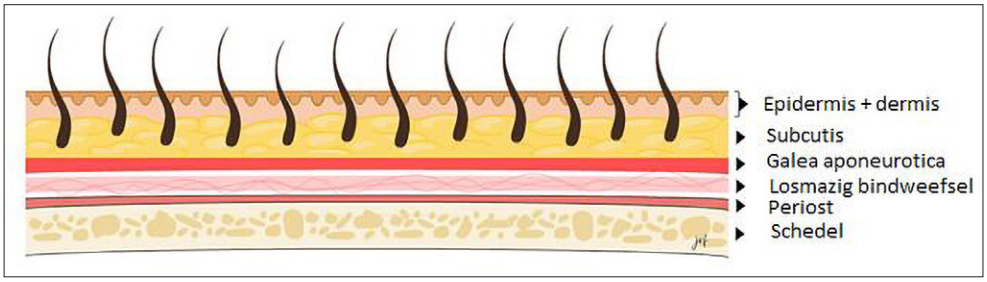
De beschermende rol van de galea

Marloes van Muijen[1], Aimée Arits[2], Eva van Loo[3], Myrurgia Abdul Hamid[4], Sharon Dodemont[5]

De Nederlandse richtlijn voorziet in helder advies over excisie- en histologische marges bij primaire excisie van het plaveiselcelcarcinoom en adviseert bij krap radicale marges een re-excisie. Re-excisie van plaveiselcelcarcinomen gelokaliseerd op de scalp is echter belastend voor zowel patiënt als het zorgsysteem. Hierbij rijst de vraag of re-excisie bij krap radicale marges op de scalp zinvol is. Zijn er pre-existente factoren die een re-excisie meer noodzakelijk maken? Een recente studie toonde aan dat bij een krap radicale marge in de bodem zonder galeabetrokkenheid het risico op recidief niet verhoogd is. In dergelijke gevallen zou mogelijk, in afwezigheid van andere risicofactoren, van re-excisie kunnen worden afgezien.

Het cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC) is de tweede meest voorkomende cutane maligniteit waarbij een aanzienlijk deel (3-20%) op de (onbehaarde) scalp voorkomt. [1-4] De huidige Nederlandse richtlijn Plaveiselcelcarcinoom adviseert bij conventionele chirurgische excisie klinische marges van ≥ 4mm, ≥ 6mm en ≥ 10mm voor respectievelijk laag-, intermediair-, en hoog-risico cPCCs. [5] De histologische marge is vastgesteld op ≥ 1mm voor laag-risico cPCCs, en ≥ 2 mm voor intermediair- en hoog-risico cPCCs. Een uitzondering hierop vormt micrografisch gecontroleerde chirurgie. Hieruit volgt ook de aanbeveling om bij krap radicale histologische marges (> 0mm maar ≤ 1mm) een re-excisie te verrichten. Indien re-excisie niet mogelijk is of gepaard gaat met een aanzienlijke morbiditeit wordt geadviseerd de patiënten te bespreken in een multidisciplinair team. Bij immuuncompetente patiënten met een krap geëxcideerd laag-risico cPCC kan eventueel gekozen worden voor een strikte follow-up.

Khan et al. rapporteerden in 2013 dat bij >90% van de irradicaal geexcideerde cPCC's het positieve snijvlak ter hoogte van het bodemresectievlak was gelegen. Deze bevinding werd in 2022 bevestigd in een Nederlandse studie. [6,7] Met andere woorden, de meeste re-excisies zullen vanwege een positief bodem snijvlak verricht worden. De richtlijn adviseert om bij primaire excisie het subcutane vet mee te nemen in het preparaat tot aan de volgende anatomische structuur waarbij men bij laesies op de scalp de galea (aponeurotica) als de volgende anatomische structuur dient te beschouwen (zie figuur 1). Ter overweging wordt gegeven om op de scalp tot subgaleaal te excideren vanwege de vergrote kans op radicaliteit en de gunstige effecten op het kunnen sluiten van de wond.
Een resterend klinisch vraagstuk bij de excisie van cPCCs gelokaliseerd op de scalp blijft het te volgen traject bij krap radicale histologische marges. Juist deze vraag wordt onderzocht in de publicatie van Verdaguer-Faja et al. uit 2025. [8] De auteurs includeerden retrospectief patiënten met primaire cPCCs van de scalp waarbij primaire excisie met minimaal 4mm marge en een bodemresectie inclusief de galea werd verricht. Geëxcludeerd werden patiënten met positieve of niet te beoordelen snijvlakken of botinvasie. De geïncludeerde tumoren werden ingedeeld naargelang de behaalde histologische marge in het bodem snijvlak (< 1mm of ≥ 1mm). Vervolgens werd er gekeken naar het ontwikkelen van lokaal recidief c.q. lokale of afstandsmetastasen in de eerste drie



Figuur 1. Overgenomen en vertaald uit: Verdaguer-Faja et al. Histological deep margins in cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp and risk of recurrence. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025;39(4):855-864. doi:10.1111/jdv.20250

1. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht
2. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven en Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht
3. Dermatoloog, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht
4. Patholoog Maastricht UMC+, Maastricht
5. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven en Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht

Tabel 1. Overgenomen uit: Verdaguer-Faja et al. Histological deep margins in cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp and risk of recurrence. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025;39(4):855-864. doi:10.1111/jdv.20250

Model 1: Classification according to deep margin [a, b]

Variable	SHR (95% CI)	*p* Value
Age (years)	0.98 (0.95–1.01)	0.207
Female sex	2.08 (0.63–6.84)	0.228
Immunosuppression	2.90 (1.23–6.82)	0.015
T diameter ≥2 cm	3.79 (1.56–9.21)	0.003
T deep invasion	1.53 (0.63–3.71)	0.348
T perineural invasion	4.70 (2.13–10.34)	<0.001
T poor differentiation	1.73 (0.69–4.36)	0.244
Adjuvant radiotherapy	0.40 (0.12–1.30)	0.127
Peripheral margin <1 mm	5.01 (1.68–14.93)	0.004
Deep margin <1 mm	1.96 (0.87–4.41)	0.103

Model 2: Classification according both to deep margin and status of galea aponeurotica [a, b]

Variable	SHR (95% CI)	*p* Value
Age (years)	0.98 (0.95–1.01)	0.244
Female sex	2.32 (0.69–7.84)	0.175
Immunosuppression	3.27 (1.26–8.50)	0.015
T diameter ≥2 cm	3.85 (1.59–9.33)	0.003
T deep invasion	1.35 (0.49–3.74)	0.567
T perineural invasion	4.59 (2.18–9.66)	<0.001
T poor differentiation	1.66 (0.66–4.16)	0.279
Adjuvant radiotherapy	0.41 (0.14–1.24)	0.114
Peripheral margin <1 mm	6.11 (1.85–20.11)	0.003
Deep margin ≥1 mm with invasion of galea [c]	0.89 (0.15–5.26)	0.899
Deep margin <1 mm without invasion of galea [c]	1.44 (0.48–4.30)	0.514
Deep margin <1 mm with invasion of galea [c]	3.52 (1.24–10.01)	0.018

Abbreviations: SHRs, subhazard ratios; T, primary tumour.
a. In the first model only distance to deep margin is considered for classification of deep margin status while in the second model, both distance to deep margin and galeal invasion are considered.
b. For all binary variables, the absence of each characteristic was used as the reference category.
c. Reference category: Deep margin ≥1 mm without invasion of galea.

jaar na excisie. Er werd gebruik gemaakt van een Fine-Gray *competing risk* model waarbij recidief cPCC als de *event of interest* werd gezien en sterfte door een andere oorzaak als competing event. Het voordeel van dit model ten opzichte van de gebruikelijkere Kaplan-Meier of Cox regressiemodellen is dat het minder gevoelig is voor overschatting van het absolute recidief risico wanneer er, zoals in dit cohort vanwege de hoge gemiddelde leeftijd, een aanzienlijk risico is op sterfte door andere oorzaken. Behoudens de behaalde histologische marge tot het bodem snijvlak werden ook data over patiënt-, behandelings- en tumorkarakteristieken verzameld, waaronder de behaalde histologische marge naar de zijsnijranden en betrokkenheid van de galea. Er werden 295 patiënten met een totaal van 338 cPCCs geïncludeerd waarvan 51,8% T1-tumoren, 18,3% T2-tumoren en 29,9% T3-tumoren. De gemiddelde leeftijd lag op 82 jaar en grofweg 90% van de patiënten waren mannen. De mediane follow-up lag op 31 maanden en het recidiefpercentage bedroeg 9% (n=30); de mediane duur tot recidief was 6,5 maanden en van de recidieven ontstond 87% in de eerste twee jaar na excisie. In totaal overleed 32% van de patiënten gedurende de follow-up waarvan 3% (n=9) specifiek ten gevolge van cPCC.
Multivariate Fine-Gray analyse toonde aan dat een krappe (<1 mm) perifere histologische marge (subhazard ratio [SHR] 5.01, betrouwbaarheidsinterval [CI] 1.68-14.93, p=0.004), immuungecompromitteerde status (SHR 2.90, CI 1.23-6.82, p=0.015, tumordiameter >2 cm (SHR 3.79, CI 1.56-9.21, p=0.003) en perineurale invasie (SHR 4.70, CI 2.13-10.34, p<0.001) onafhankelijk geassocieerd waren met een verhoogd risico op recidief, waarbij een histologische bodem marge van <1 mm geen associatie vertoonde (SHR 1.96, CI 0.87-4.41, p=0.103).

Het toevoegen van galeabetrokkenheid als variabele aan het model toonde aan dat de combinatie van een histologische bodem marge <1 mm mét daarbij betrokkenheid van de galea wél geassocieerd was met een verhoogd risico op recidief (SHR 3.52, CI 1.24-10.01, p=0.018) ten opzichte van een diepe marge ≥1mm zonder betrokkenheid van de galea (tabel 1).

De auteurs suggereren aan de hand van deze bevindingen dat de galea een barrière vormt tegen tumorinvasie richting diepere structuren. Het al dan niet invaderen van de tumor in de galea is wellicht een belangrijkere voorspeller van recidief cPCC vergeleken met het niet behalen van een histologisch vrije bodem marge van ≥ 1mm. Een eerdere studie concludeerde dat excisie van scalp-cPCCs tot de galea geassocieerd was met toegenomen irradicaliteit en lokaal recidief in vergelijking met excisie tot het periost. [9] Een andere studie over chirurgisch behandelde cPCCs over het gehele lichaam stelde wel dat er een associatie was tussen histologische bodem marge

en de kans op recidief; de tumoren in die studie betroffen echter met name cPCCs op andere lichaamsdelen dan de scalp, waar een mogelijk beschermend effect van de galea niet van toepassing is. [10]

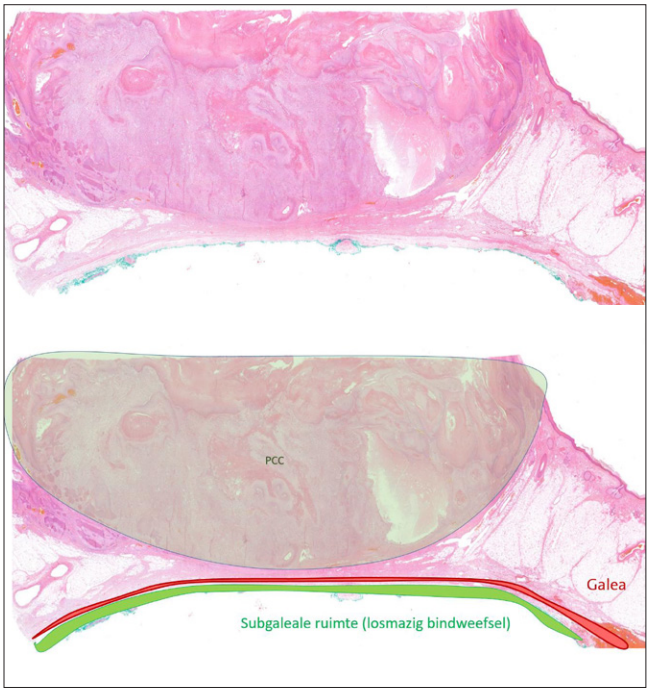
Concluderend kan de vraag over de toegevoegde waarde van een re-excisie van een scalp-cPCC bij een krap radicale histologische bodem marge (<1mm) beantwoord worden. Een re-excisie lijkt niet zinvol aangezien deze marge niet geassocieerd is met een hoger risico op recidief mits er geen betrokkenheid van de galea is en er geen sprake is van andere risicofactoren zoals perineurale invasie en krappe perifere marges. Een hieruit volgende aanbeveling is om bij primaire excisie van scalp-cPCCs de galea mee te excideren vanwege 1) de verhoogde kans op radicaliteit, 2) het gemakkelijker kunnen sluiten van de wond en 3) het kunnen beoordelen op betrokkenheid van de galea om in het geval van krap radicaal diepe marges beter geïnformeerd te kiezen tussen het wel of niet verrichten van een re-excisie.

Casusbeschrijving

Een 62-jarige patiënt met een blanco dermato-oncologische voorgeschiedenis, presenteerde zich op ons gespecialiseerde hoofd-hals spreekuur in verband met een exofytische tumor pariëtaal paramediaan links (23x23 mm, figuur 2). Patiënt gebruikt immuunsupressiva bij status na een longtransplantatie. Een biopt toonde een niet nader te typeren zeer cysteuze squameuze laesie zonder atypie. Bij sterke verdenking op plaveiselcelcarcinoom werd een excisie met 6 mm marge, inclusief de galea, tot op het periost verricht. Het defect werd bedekt met donorhuid in afwachting van histopathologisch onderzoek. In het excisiepreparaat (figuur 3) werd een deels exo- deels endofytisch groeiend matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom gezien, met een invasiediepte van 8 mm. Er was geen sprake van ingroei in de galea, of perineurale of (lymf)angio-invasieve groei. De krapste marge betrof 0,7 mm naar het bodemsnijvlak, met perifere marges van 3,5 mm richting occipitaal, en tenminste 10 mm naar de overige snijvlakken. In het MDO hoofd-hals werd besloten om de marge naar de bodem te accepteren, waarna het defect werd gesloten door de plastisch chirurg. Patiënt blijft uiteraard onder dermato-oncologische follow-up.



Figuur 2. Plaveiselcelcarcinoom op de scalp ten tijde van presentatie op de polikliniek zoals beschreven in de casus



Figuur 3. HE-coupe van het pT3 plaveiselcelcarcinoom uit de casusbeschrijving, met weergave van de betreffende anatomische lagen.

Leerpunten

- Bij cPCC op de scalp lijkt het behalen van een histologische marge van ≥1mm niet noodzakelijk mits de galea ook geëxcideerd is en bij histopathologisch onderzoek vrij van invasie blijkt
- Bij primaire excisie van cPCC op de scalp is het raadzaam om de galea mee te excideren om de kans op radicaliteit te vergroten, sluiting van de wond te vergemakkelijken en de galea te kunnen beoordelen op tumorinvasie

Trefwoorden

Plaveiselcarcinoom – scalp – excisie - re-excisie - marge

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

Literatuur

1. *Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol. 2012;166(5):1069-1080.*
2. *Youl PH, Janda M, Aitken JF, Del Mar CB, Whiteman DC, Baade PD. Body-site distribution of skin cancer, pre-malignant and common benign pigmented lesions excised in general practice. Br J Dermatol. 2011;165(1):35-43.*

3. *Verdaguer-Faja J, Toll A, Boada A, Guerra-Amor Á, Ferrándiz-Pulido C, Jaka A. Management of cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp: The role of imaging and therapeutic approaches. Cancers (Basel). 2024;16(3):664.*
4. *NKR Cijfers | Incidentie - Grafiek. Accessed June 7, 2026. https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=aac0dabd-66ac-4a16-81d4-95e860a0cf1d.*
5. *Startpagina - Plaveiselcelcarcinoom - Richtlijn - Richtlijnendatabase. Accessed June 7, 2026. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/plaveiselcelcarcinoom/startpagina_-_plaveiselcelcarcinoom.html.*
6. *Khan AA, Potter M, Cubitt JJ, et al. Guidelines for the excision of cutaneous squamous cell cancers in the United Kingdom: The best cut is the deepest. J Plast Reconstr Aesthetic Surg. 2013;66(4):467-471.*
7. *Van Lee CB, Kouloubis N, Wakkee M, et al. Rate and characteristics of incompletely excised cutaneous squamous cell carcinoma: A dermatological daily practice multicenter prospective cohort study. Dermatologic Surg. 2022;48(12):1269-1273.*
8. *Verdaguer-Faja J, Guerra-Amor Á, Ferrándiz-Pulido C, et al. Histological deep margins in cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp and risk of recurrence. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2025;39(4):855-864.*
9. *Brewer CF, Chawla R, Patel AJK. Galea vs periosteum: impact of excision depth on outcomes for cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp. J Plast Surg Hand Surg. 2023;57(1-6):253-256.*
10. *Sepehripour S, Dawood O, Hatter S, et al. An assessment of histological margins and recurrence of completely excised cutaneous SCC. J Plast Reconstr Aesthetic Surg. 2020;73(5):899-903.*

Correspondentieadres
Marloes van Muijen
E-mail: marloes.van.muijen@mumc.nl

Het plaveiselcelcarcinoom van de scalp: wanneer het te laat is

Sanne Gillissen[1], Nicole Kelleners-Smeets[2], Eva van Loo[2]

Een plaveiselcelcarcinoom op de scalp lijkt vaak goed behandelbaar. Maar wat als de eerste behandeling nét niet radicaal is? Reexcisie, radiotherapie of een expectatief beleid? Twee casus laten zien hoe een irradicale behandeling binnen een jaar uitmondt in een irresectabel recidief, waarbij enkel nog palliatie rest. De kern: bij een plaveiselcelcarcinoom telt vooral de éérste behandeling.

Introductie

Het cutane plaveiselcelcarcinoom (PCC) is na het basaalcelcarcinoom de meest voorkomende huidkanker, met een stijgende incidentie. De meeste PCC's zijn laag-risico en worden met een excisie genezen, met genezingspercentages boven de 90%. [1] Een deel betreft echter hoog-risicotumoren, onder andere door de grootte, invasiediepte, perineurale groei, recidivering of bij een patient met immuunsuppressie, met een reëel risico op lokaal recidief en metastasering. [1]

De Nederlandse richtlijn beschouwt chirurgie als eerstelijnsbehandeling, met als doel een radicale resectie met histologische controle van de snijranden. Bij positieve snijranden dient bij operabele patiënten een re-excisie te worden verricht. Is dat niet mogelijk, dan moet adjuvante radiotherapie worden overwogen. [1]

Wij presenteren twee patiënten met een PCC op de scalp bij wie de behandeling tekortschoot ten opzichte van de richtlijn, met een snel recidief en uiteindelijk uitsluitend palliatieve opties tot gevolg.

Casus 1

Een 87-jarige man, sinds jaren bekend met multipele PCC's op de scalp, werd in 2024 gediagnosticeerd met een T2 plaveiselcelcarcinoom op de scalp. Excisie vond elders plaats door de



Afbeelding 1a. Eerste tumorrecidief PCC in de rand van het SSG.



Afbeelding 1b. Tumorprogressie PCC gedurende cemiplimab.

1. Aios, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht
2. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht

plastisch chirurg waarbij het defect direct werd gesloten met een split skin graft (SSG). Histopathologisch onderzoek van het excisiepreparaat toonde een matig gedifferentieerd PCC met een invasiediepte van 5,3 mm waarbij de tumor de galea invadeert, irradicaal in de bodem. De casus werd in een MDO van een perifeer centrum besproken waaruit het advies volgende voor re-excisie door de hoofd-hals oncologisch chirurg of postoperatieve radiotherapie. Dit advies werd door de plastisch chirurg met patiënt besproken waarna patiënt afzag van behandeling. De medische voorgeschiedenis vermeldde hypertensie, een chronische nierfunctiestoornis en een prostaatcarcinoom waarvoor hormoontherapie. Zijn algehele conditie was relatief goed met een WHO-performance status van 1.

Negen maanden later ontstond een recidief T2 plaveiselcelcarcinoom in de rand van de SSG waarna patiënt naar het multidisciplinaire hoofd-hals huidtumorenspreekuur van ons centrum werd verwezen. Echo hals toonde geen lymfkliermetastasen maar op een CT-schedel werd ossale aantasting gezien. Patiënt werd besproken op het MDO waarna hem 2 curatieve opties werden geboden: chirurgie of radiotherapie. Een uitgebreide resectie door hoofd-hals chirurg, neurochirurg en plastisch chirurg werd na beoordeling te risicovol geacht voor deze patient op leeftijd. Patiënt wenste wel een behandeling in curatieve opzet en er werd gekozen voor radiotherapie. De tumor slonk en de bestralingswond verbeterde langzaam. Zo'n vijf maanden na het afronden van de radiotherapie ontstond een pijnlijke, rode zwelling aan de dorsale wondrand. MRI van de schedel toonde een tweede recidief van het plaveiselcelcarcinoom met toename van het schedeldefect. Chirurgie was - zoals eerder ook besproken - te risicovol voor patiënt en radiotherapie was geen optie omdat patiënt al bestraald was in dit gebied. Omdat er geen curatieve opties meer waren, werd palliatieve behandeling met cemiplimab geadviseerd. Gedurende vier kuren verdroeg de patiënt de immunotherapie goed, echter ging hij lichamelijk in algehele conditie steeds meer achteruit. Tevens was er klinisch en radiologisch sprake van tumorprogressie. Behandeling met cemiplimab werd gestaakt en een best support of care beleid werd ingezet. Patient werd opgenomen in een hospice en is daar na korte tijd overleden.

Casus 2

Een 87-jarige vrouw presenteerde zich in december 2024 met een T3 PCC van de vertex in een perifeer ziekenhuis. Er vond een excisie plaats door de plastisch chirurg tot op het periost, gevolgd door directe sluiting met een SSG. Bij histopatologisch onderzoek bleek de tumor zich uit te breiden tot in de galea en was irradicaal verwijderd in de bodem. Door de plastisch chirurg werden de volgende behandelopties met patiënte besproken: re-excisie inclusief periost en reconstructie middels rotatielap, of postoperatieve radiotherapie. Beide opties vond patiënte op dat moment te ingrijpend. Zij zag af van behandeling en er werd gekozen voor follow-up door de dermatoloog. Achteraf vertelde patiente dat zij de indruk had gekregen dat een extra behandeling niet noodzakelijk zou zijn. Patiënte was bekend met een beginnende ziekte van Alzheimer, maar er was voldoende ziekte-inzicht.

Vijf maanden later ontstond er een recidief waarna patiënte naar het multidisciplinair hoofd-hals huidtumoren spreekuur van ons centrum werd verwezen. Op de CT-schedel werd ossale aantasting gezien, waardoor er sprake was van een recidief T4 PCC. Patiënte werd besproken op het MDO hoofd-hals huidtumoren, waarna de volgende curatieve behandelopties werden geadviseerd: excisie inclusief het weghalen van de tabula externa waarna sluiting via rotatielap of curatieve



Afbeelding 2a. Eerste tumorrecidief PCC na irradicale excisie



Afbeelding 2b. Tweede tumorrecidief PCC na eerdere excisie tabula externa en adjuvante radiotherapie

radiotherapie (echter mogelijk niet voldoende effectief door de ossale betrokkenheid). Ook palliatieve opties zoals palliatieve radiotherapie en cemiplimab werden besproken. Patiënte besloot- ondanks dat ze eerder had afgezien van aanvullende chirurgie- voor de chirurgische optie te gaan. Excisie van de aangedane huid en tabula externa vond plaats door de hoofd-halschirurg waarbij direct sluiting via rotatielap en SSG plaatsvond door de plastisch chirurg. Histopathologisch onderzoek van het excisiepreparaat en het bot toonde een sprieterige tumor welke irradicaal verwijderd was in de (bot) bodem. Het schedelbot was peroperatief ook nog afgefreesd, maar waarschijnlijk microscopisch niet tumorvrij. Er volgde adjuvante radiotherapie.

Acht maanden later ontstond er een tweede recidief. Patiënte werd opnieuw in het MDO besproken. Curatieve chirurgie zou een resectie van het schedeldak betekenen met waarschijnlijk een indicatie voor nabestraling. Conditioneel was patiente niet fit genoeg om zo'n zware ingreep te ondergaan en nadien hiervan te herstellen. Daarbij zou deze optie ook onvoldoende curatief zijn omdat er geen ruimte is voor herbestraling, aangezien er reeds bestraald was in dit gebied. De medisch oncoloog heeft uitgebreid met patiënte gesproken over de voor- en nadelen van palliatieve behandeling van cemiplimab. Deze behandeling zou voor patiënte erg belastend zijn (mede gezien 1x per 3 weken naar het ziekenhuis komen voor infusen) en er werd ingeschat dat ze onvoldoende lichamelijke reserveres zou hebben om eventuele bijwerkingen op te vangen. Er werd gekozen voor best supportive care in de thuissituatie.

Beschouwing

In beide casus was de primaire behandeling van een cutaan PCC op de scalp microscopisch irradicaal, en bleef een re-excisie uit. In beide gevallen ontstond binnen een jaar een recidief met ossale betrokkenheid, waarna in opzet curatieve behandeling toch onvoldoende bleek.

De richtlijn is hierin expliciet: chirurgie is de eerste keus behandeling en streeft naar een resectie met histologische snijrandcontrole. [1] Verdere aanbevelingen uit de richtlijn omtrent histologische excisiemarges worden besproken in het artikel van Van Muijen et al. in dit tijdschrift.

In de richtlijn worden tevens indicaties benoemd voor het bespreken van patienten op een MDO. Erwordt geadviseerd patiënten met laag-risico of intermediair-risico tumoren met onvoldoende histologische marge, te bespreken op een lokaal MDO. Patiënten met een hoog risico PCC én T1 en T2 tumoren waarbij er er onvoldoende histologische marge kan worden bereikt en/of wanneer weefselbesparing belangrijk is, dienen besproken te worden in een MDO van een referentiecentrum. Voor hoog-risico PCC's in het hoofd-hals gebied dient patiënt te worden besproken in het MDO van een Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren (NWHHT) geaccrediteerd centrum. [1]

Een irradicale excisie is een ongunstige bevinding. In een serie van 24 irradicaal verwijderde PCC's (79% bevond zich in het hoofd-hals gebied, 54% waren T1 tumoren en de meeste tumoren hadden een grootte van 10-40 mm) werd bij re-excisie in 100% resttumor aangetroffen, en in 62,5% bleek de tumor bij re-excisie minder goed gedifferentieerd. Dit bleek met name zo te zijn bij tumoren die irradicaal verwijderd waren in de bodem van het preparaat en minder vaak bij tumoren die in de zijsnijvlakken irradicaal verwijderd waren. [2] De theorie is dat dit komt doordat de resttumor zich door hypoxie en inflammatie kan differentieren naar een slechtere graad en dat dieper in het weefsel de tumor een slechtere differentiatie heeft, waardoor bij oppervlakkige excisie de differentiatiegraad werd onderschat. De richtlijn benadrukt dat de gevolgen van het afzien van adequate behandeling met de patiënt moeten worden besproken: gedeelde besluitvorming vereist dat de patiënt begrijpt dat afzien van re-excisie of radiotherapie de kans op een irresectabel recidief substantieel vergroot. [1] In beide casus betrof het een relatief vitale maar patient op hoge leeftijd bij wie een adequate primaire behandeling — re-excisie of postoperatieve radiotherapie — wel mogelijk was geweest, maar achterwege bleef. In soortgelijke casus merken wij geregeld dat patienten de potentiële gevolgen van een recidief zich niet goed gerealiseerd hebben na de eerste uitleg van de behandelaar. Goede voorlichting en visie van meerdere specialisten zoals binnen een hoofd-hals team, kunnen hierin het verschil maken. De richtlijn waarschuwt dat leeftijd of fragiliteit alléén een slecht argument is om onder te behandelen: de snelheid van tumorgroei overtreft doorgaans de algemene achteruitgang, waardoor een aanvankelijk 'eenvoudig' PCC groeit tot een onbeheersbaar, pijnlijk probleem; precies wat beide casus illustreren.

Hoewel het, zeker bij oudere kwetsbare patienten, invoelbaar is om maar één ingreep te willen doen, is het advies om een reconstructie met een lap of transplantaat pas te doen nadat radicaliteit histologisch is bevestigd. Bij bovenstaande casus werden de primaire operatiewonden direct gesloten met een SSG. Mogelijk hebben de reeds voltooide wondgenezing en het vooruitzicht van een tweede reconstructie de beslissing beinvloed om van verdere behandeling af te zien. Als een wond nog open is, is het gesprek over een re-excisie eenvoudiger te voeren en de drempel tot de chirurgische uitvoering ervan wellicht lager.

Wanneer een PCC niet meer curatief te behandelen is en patiënt fit genoeg is, kan palliatief immunotherapie (anti-PD-1, cemiplimab, Libtayo(R)) een optie zijn. Cemiplimab is eerstelijns systeemtherapie bij lokaal uitgebreid of irresectabel PCC dat niet curatief te opereren of te bestralen is. [1] Deze behandeling is gericht op het vertragen van de tumorgroei en daarmee het verbeteren van de kwaliteit van leven. De responskans van cemiplimab is 54,3%. [3] Toxiciteit treedt bij zo'n 30% van de patiënten op en is bij 10% van de patienten een reden om de behandeling vroegtijdig te staken. [3]

Naast de palliatieve behandeling middels cemiplimab zijn er studies die de waarde van (neo)adjuvante immunotherapie onderzocht hebben met positief resultaat (MATISSE trial en C-POST trial). [4] Om de meest optimale en up-to-date behan-

deling te kunnen inzetten, dient een patient met een hoog-risico PCC in een referentiecentrum te worden besproken.

Leerpunten

- Bij een plaveiselcelcarcinoom is de éérste behandeling essentieel: streef naar een radicale excisie met voldoende histologische vrije marge.
- Een irradicale excisie is geen onschuldige bevinding: bij re-excisie wordt vrijwel altijd resttumor gevonden, vaak met een slechtere differentiatie van de tumor.
- Bespreek bij afzien van adequate behandeling expliciet de consequenties; hoge leeftijd alléén is geen goed argument om van verdere behandeling af te zien.
- Bespreek patiënten met een hoog-risico PCC in het hoofd-hals gebied in een multidisciplinair hoofd-hals team.

Trefwoorden

Plaveiselcelcarcinoom – scalp - irradicale snijranden - re-excisie - cemiplimab

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

De auteurs verklaren geen (financiële) belangenverstrengeling te hebben.

Literatuur

1. *Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom. Module Conventionele chirurgische excisie. Utrecht: NVDV; 2024. Beschikbaar via: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/plaveiselcelcarcinoom/plaveiselcelcarcinoom_-_behandeling/conventionele_chirurgische_excisie_bij_rl_plaveiselcarcinoom.html. Geraadpleegd 16 augustus 2026.*
2. *Spyropoulou GA, Pavlidis L, Trakatelli M, Foroglou P, Pagkalos A, Tsimponis A, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma with incomplete margins demonstrate higher tumour grade on re-excision. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(7):1478-81.*
3. *Verkerk K, Geurts B, Zeverijn L, et al. Cemiplimab in locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: prospective real-world data from the DRUG Access Protocol. Lancet Reg Health Eur. 2024;39.*
4. *Rischin D, Porceddu S, Day F, et al. Adjuvant cemiplimab or placebo in high-risk cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med. 2025;393(8):774-85.*

Correspondentieadres

Sanne Gillissen

E-mail: sanne.gillissen@mumc.nl

Erfelijke huidaandoeningen en de preïmplantatie genetische test: het belang van genetische diagnostiek

Fauve van Veen[1,2], Julia Clabbers[2,3], Femke Tammer[4], Michel van Geel[2,5], Malou Heijligers[2,4], Antoni Gostyński[2,3]

In de dagelijkse dermatologische praktijk wordt het onderwerp kinderwens nog niet vaak ter sprake gebracht, terwijl een erfelijke huidaandoening (lees: genodermatose) de kinderwens voor koppels kan compliceren. Er zijn meer dan 500 bekende genodermatosen: individueel zeldzaam, als groep toch frequent voorkomend. Veel patiënten willen overerving van de aandoening voorkomen, waarbij verschillende reproductieve opties, waaronder de preïmplantatie genetische test (PGT) en prenatale diagnostiek (PND), ter sprake kunnen komen tijdens een reproductieve counseling. In dit artikel wordt besproken waarom het belangrijk is een genodermatose genetisch te bevestigen ter bevordering van de reproductieve autonomie. Daarnaast worden handvatten geboden voor dermatologen om een kinderwens tijdig bespreekbaar te maken en, indien nodig, te verwijzen naar een klinisch geneticus en dermatoloog met expertise in genodermatologie.

Casus

Sinds haar 14de levensjaar ontwikkelde patiënte diffuus verspreide miliaire, keratotische, en deels confluerende, erythemateuze papels, met name op de armen en in mindere mate op de benen. Op de onderarmen waren forse crustae en meerdere erosies zichtbaar (figuur 1). Daarnaast was zij slechthorend als gevolg van nauwe gehoorgangen. Op basis van het klinisch beeld en de aanwezigheid van overeenkomstige fenotypische kenmerken bij haar moeder, werd er bij patiënte gedacht aan de klinische diagnose van Morbus Darier. Histopathologisch onderzoek toonde een suprabasale acantholytische dermatose, ook hierbij passend. In 2014 werd DNA-onderzoek verricht van het *ATP2A2*-gen welke geen oorzakelijke variant aantoonde, in de coderende exonen en direct flankerende splice sites. Vanwege een sterke klinische verdenking, werd aanvullende RNA-analyse op bloed in 2015 ingezet voor het *ATP2A2*-gen en dit toonde een afwijkend RNA-transcript (deletie exon 4). Opvolgend (short-read) genoomsequencing in 2023 om een onderliggende intronische oorzaak te identificeren, toonde geen relevante variant. Het afwijkende RNA-transcript wees op betrokkenheid van het gen en gaf een sterk vermoeden voor een pathogene DNA-variant, echter kon deze niet bevestigd worden.



Figuur 1. Foto van patiënte met klinische uitingen van Morbus Darier / ATP2A2-nEDD.

In 2025 presenteerde de inmiddels 26-jarige patiënte zich op het genodermatologie spreekuur in MUMC+. De huidklachten en slechthorendheid veroorzaakten een aanzienlijke

1. Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
2. GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht
3. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Expertisecentrum voor Genodermatosen, ERN-Skin centrum, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
4. Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, PGT-centrum, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
5. Laboratoriumspecialist Klinische Genetica, afdelingen Dermatologie en Klinische Genetica, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

psychosociale belasting. Bovendien maakte zij zich, gezien de ernst van de aandoening bij moeder, zorgen over de evolutie van haar eigen symptomen. Moleculaire bevestiging van de diagnose was voor patiënte heel belangrijk, aangezien zij een actieve kinderwens had en in aanmerking wilde komen voor de preïmplantatie genetische test (PGT).

Het DNA-onderzoek werd in 2025 opnieuw aangevraagd en uitgevoerd met long-read-Whole Genome Sequencing (WGS) op materiaal geïsoleerd uit aangedane huid om eventueel mozaïcisme ook te kunnen detecteren. Genetische analyse van het *ATP2A2*-gen identificeerde twee varianten met onbekende klinische relevantie (*variant of uncertain significance*; VUS) in de voor het gen gelegen ongetransleerde regio (*untranslated region*, 5'-UTR), verantwoordelijk voor correcte genexpressie. Vervolgens werd segregatieonderzoek gedaan bij de aangedane moeder, en niet aangedane zus en opa van patiënte. Hiermee werd aangetoond dat één van de op hetzelfde allel gekoppelde varianten spontaan (*de novo*) is ontstaan bij de moeder, die zij vervolgens aan patiënte heeft doorgegeven, echter niet aan de niet aangedane zus van patiënte. Op basis hiervan werd deze VUS geclassificeerd als waarschijnlijk pathogeen en de gekoppelde tweede VUS als waarschijnlijk benigne (alléén aanwezig bij niet aangedane opa). Daarmee werd de diagnose moleculair bevestigd en zou het paar voor PGT in aanmerking kunnen komen mits zij aan de overige criteria voldeden. [1]

Bespreking

Morbus Darier behoort tot de groep van erfelijke monogenetische huidaandoeningen (ook genodermatosen genoemd). Volgens de huidige nomenclatuur wordt Morbus Darier aangeduid als *ATP2A2*-niet-syndromale epidermale differentiatiestoornis (*ATP2A2*-nEDD, afgekort DD van Darier's Disease). [2,3] In het artikel van Debeuf et al. in deze editie van het NTvDV kunt u een samenvatting terugvinden van recente management aanbevelingen voor DD. [4] Genetische diagnostiek is van belang voor het bevestigen van de diagnose en voor counseling. Bij reproductieve counseling wordt uitleg gegeven over de aard van een erfelijke aandoening, het overervingspatroon, en wat de beschikbare reproductieve opties zijn. Het is wenselijk om genetische diagnostiek tijdig in te zetten, voordat een actieve kinderwens ontstaat, zodat er rekening kan worden gehouden met reproductieve opties. Bij voorspellend (presymptomatisch) DNA-onderzoek wordt diagnostiek ingezet bij iemand waarbij een aandoening voorkomt in de familie en er nog geen klachten zichtbaar zijn. Bij presymptomatisch onderzoek is verwijzing naar een klinisch geneticus aangewezen. [5] Ook bij behoefte aan aanvullende genetische en/of reproductieve counseling voor de patiënt of diens familie wordt verwijzing naar een klinisch geneticus geadviseerd.

Genetische diagnostiek

Afhankelijk van de klinische verdenking kan worden gekozen voor conventionele DNA-analyse (zoals Sanger sequentie-analyse) van 1 gen, een genpanel of bredere diagnostiek met whole exome sequencing (WES) of whole genome sequencing (WGS). Deze methoden maken veelal gebruik van *short read* next generation sequencing (NGS), waarbij relatief korte DNA-fragmenten worden uitgelezen en vervolgens vergeleken met het 'normale' referentiegenoom.

Met conventionele short read NGS worden met name single nucleotide variants (SNV's) en kleine inserties en deleties (indels) betrouwbaar gedetecteerd. Afhankelijk van de gebruikte techniek en analyse kunnen ook copy number variants (CNV's), zoals deleties en duplicaties van grotere DNA-segmenten, worden opgespoord. Hiervoor kunnen tevens aanvullende technieken, zoals Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA), worden ingezet. De diagnostische detectie van varianten met short-read WES en WGS is inmiddels aanzienlijk verbeterd, maar niet volledig. Zo kunnen pathogene varianten in moeilijk te sequencen of repetitieve DNA-segmenten, diep intronische of regulerende gebieden, complexe structurele herschikkingen en bepaalde vormen van mozaïcisme onopgemerkt blijven.

In dergelijke gevallen kan aanvullende diagnostiek, zoals long-read whole genome sequencing (LR-WGS), uitkomst bieden. LR-WGS maakt gebruik van aanzienlijk langere DNA fragmenten, waardoor deze methode het DNA in complexe of repetitieve regio's beter kan overbruggen en naast elkaar liggende SNV's te koppelen aan hetzelfde of het andere allel (haplotype fasering). [6,7] Bij een sterke klinische verdenking kan overleg met een klinisch geneticus, MDO en/of bespreking in de landelijke werkgroep genodermatologie helpend zijn om te beoordelen of aanvullende diagnostiek, zoals LR-WGS geïndiceerd is. Dit is zeer relevant voor de genetische diagnose en met name wanneer een moleculaire bevestiging consequenties heeft voor familieonderzoek of ter bevordering van de reproductieve autonomie.

Genetische varianten

Het aantonen van een genetische variant betekent niet automatisch dat deze variant pathogeen is (ziekte veroorzakend). Genetische varianten worden geïnterpreteerd aan de hand van gestandaardiseerde criteria, waaronder de richtlijnen van het American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) en de Association for Molecular Pathology (AMP). [8] Deze classificatie onderscheidt vijf categorieën:

- pathogeen (klasse 5);
- waarschijnlijk pathogeen (klasse 4);
- variant van onbekende relevantie (variant of uncertain significance; VUS, klasse 3);
- waarschijnlijk benigne (klasse 2);
- benigne (klasse 1).

Een VUS kan op basis van de beschikbare gegevens niet als pathogeen of benigne worden geclassificeerd en is een exclusiecriterium voor PGT. Nieuwe gegevens kunnen aanleiding geven tot herclassificatie, zoals functioneel onderzoek of familieonderzoek. Bij segregatieonderzoek wordt onderzocht of een genetische variant overerft met de aandoening binnen een familie. Co-segregatie met aangedane familieleden en afwezigheid bij niet-aangedane familieleden levert aanvullend bewijs voor pathogeniciteit (ACMG-criterium PP1). [9]

Bijvoorbeeld het aantonen van een de novo-variant, waarbij de variant niet bij beide 'gezonde' ouders wordt gevonden, kan bijdragen aan een classificatie (ACMG-criterium PS2/PM6). [8]

Reproductieve opties

Mensen met een erfelijke huidaandoening dienen geïnformeerd te worden over reproductieve opties (figuur 2). [10] Deze omvatten i) natuurlijke conceptie zonder genetische diagnostiek (met risico op overerving), ii) natuurlijke conceptie met prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie), iii) PGT, iv) het gebruik van donorzaad of -eicellen, v) adoptie of pleegzorg, of vi) het afzien van een kinderwens.

PGT, ook embryoselectie genoemd, is een medische methode om vóór de zwangerschap de aanleg van een ernstige erfelijke aandoening te voorkomen bij het nageslacht. Na een Intra Cytoplasmatische Sperma Injectie (ICSI)/In Vitro Fertilisatie (IVF) behandeling worden embryo's genetisch onderzocht op de familiaire variant, waarna enkel embryo's zonder deze variant voor terugplaatsing in aanmerking komen. In Nederland wordt PGT uitgevoerd in het Maastricht UMC+ in samenwerking met IVF-transportcentra in Amsterdam, Utrecht en Groningen.

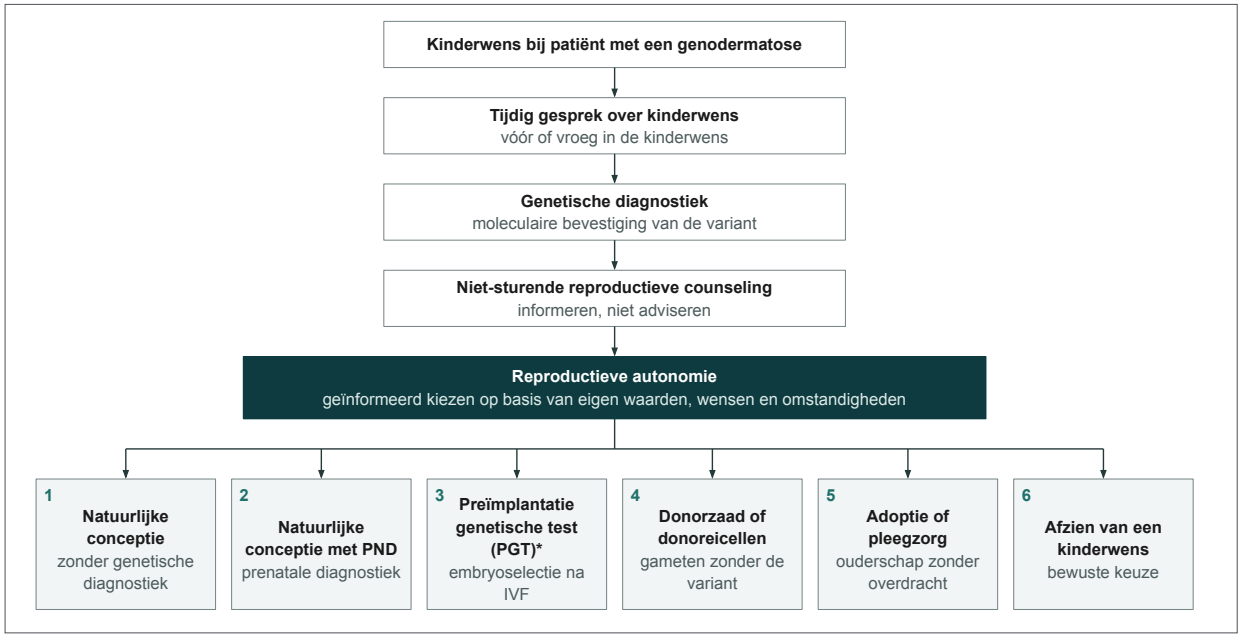
Voor veel paren met een erfelijke huidaandoening kan PGT de mogelijkheid bieden een genetisch verwant kind te krijgen zonder het risico de familiaire variant door te geven. De keuze voor PGT is echter persoonlijk en kan gepaard gaan met ethische, religieuze of levensbeschouwelijke overwegingen. Bovendien kan het traject fysiek en emotioneel belastend zijn door het IVF-traject, de onzekerheid over het verkrijgen van niet-aangedane embryo's en de beperkte kans op een succesvolle zwangerschap per behandelcyclus. Daarom is goede preconceptionele counseling door een klinisch geneticus hieromtrent essentieel.

In Nederland worden nieuwe indicaties voor PGT beoordeeld door de werkgroep PGT in het MUMC+, welke advies kan inwinnen bij de Landelijke Indicatiecommissie (LIC). In de LIC zitten specialisten zoals klinisch genetici, ethici, gynaecologen en leden van patiëntenorganisaties. Hierbij worden onder andere de ernst en de aard van de aandoening, de behandelmogelijkheden, aanvullende medische criteria, en psychische en morele factoren meegewogen. Voor toelating tot een PGT-traject moet de variant bovendien moleculair zijn bevestigd en geclassificeerd zijn als (waarschijnlijk) pathogeen (ACMG-klasse 4 of 5). [8] Voor up-to-date informatie is doorverwijzing naar een klinisch geneticus gewenst.

Deze casus illustreert het belang van tijdige genetische diagnostiek bij patiënten met een erfelijke huidaandoening en een (toekomstige) kinderwens. Hoewel de klinische diagnose van DD al geruime tijd aannemelijk was, maakte pas de moleculaire bevestiging van de waarschijnlijk pathogene variant een PGT-traject mogelijk. De moleculaire diagnose heeft patiënte reproductieve autonomie gegeven, door haar de mogelijkheid te bieden om de aandoening gericht te voorkomen bij een volgende generatie.

Contactgegevens

Bij een klinische verdenking op een genodermatose kan DNA-diagnostiek worden aangevraagd bijvoorbeeld via het Laboratorium Klinische Genetica Maastricht, onderdeel van het Expertisecentrum voor Genodermatosen. Voor het aanvragen van genetische diagnostiek is verwijzing naar een klinisch geneticus niet altijd noodzakelijk. Het is wel essen-



*Figuur 2. Traject van kinderwens tot reproductieve keuze bij een monogene genodermatose. Na een tijdig gesprek en moleculaire bevestiging van de variant volgt niet-sturende counseling; de reproductieve opties (1–6) worden gelijkwaardig en zonder rangorde gepresenteerd. *Voor PGT is een moleculair bevestigde (waarschijnlijk) pathogene variant vereist (ACMG-klasse 4 of 5).*

tieel dat de aanvragend medisch specialist de genetische uitslag kan interpreteren en voldoende kennis heeft over de aandoening en overerving om deze te bespreken met de patiënt. Laagdrempelig overleg met of verwijzing naar het Expertisecentrum Genodermatosen is uiteraard altijd mogelijk.

- Expertisecentrum voor Genodermatosen, genodermatose@mumc.nl; website: http://genodermatologie.mumc.nl
- Aanvraagformulieren DNA-diagnostiek, https://klinische-genetica.mumc.nl/ik-ben-zorgprofessional/aanvraagformulieren
- PGT Nederland, https://www.pgtnederland.nl/ met Webinar Thema: Erfelijke huidaandoeningen en kinderwens [vanaf 13-10-2026 zichtbaar]

Leerpunten

- Vraag aan patiënten met een (vermoedelijke) genodermatose, bij voorkeur vóór een actieve kinderwens, of zij over kinderwens, overerving en reproductieve opties willen spreken.
- Reproductieve autonomie betekent dat patiënten op basis van adequate informatie en hun eigen waarden kunnen kiezen uit het volledige spectrum aan reproductieve opties. Een moleculaire diagnose kan deze keuzeruimte vergroten doordat variantgerichte diagnostiek, zoals prenatale diagnostiek (PND) en de preïmplantatie genetische test (PGT), mogelijk wordt.
- Een negatieve DNA-analyse sluit een genetische diagnose niet uit. Bij een sterke klinische verdenking en relevante consequenties voor familieleden of reproductieve keuzes kunnen aanvullende technieken, zoals RNA-analyse, segregatieonderzoek en long-read-whole genome sequencing (LR-WGS), bijdragen aan moleculaire bevestiging.
- Voor PGT en PND is in Nederland een familiaire variant vereist die als waarschijnlijk pathogeen of pathogeen is geclassificeerd (ACMG-klasse 4 of 5). Een variant van onbekende relevantie (VUS, ACMG-klasse 3) is hiervoor onvoldoende; aanvullend onderzoek kan leiden tot herclassificatie van een variant.
- Overleg met of verwijzing naar een klinisch geneticus en/of dermatoloog met expertise in genodermatologie ondersteunt passende diagnostiek, niet-sturende counseling en geïnformeerde besluitvorming.

Trefwoorden

Genodermatosen – epidermale differentiatiestoornissen (EDDs) – genetische diagnostiek – preïmplantatie genetische test (PGT) – kinderwens – reproductieve counseling

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

AI statement

Tijdens de revisie van dit manuscript heeft auteur FvV ChatGPT (OpenAI) gebruikt om haar aanpassingen taalkundig te controleren. Alle door ChatGPT voorgestelde wijzigingen zijn door FvV beoordeeld, waar nodig aangepast en goedgekeurd. De auteurs blijven volledig verantwoordelijk voor de inhoud en integriteit van het manuscript.

Literatuurlijst

1. *van Veen F, Koster S, Gostyński AH. 'When diagnostics become prevention': A patient's perspective on Darier's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2026.*
2. *Akiyama M, Choate K, Hernandez-Martin 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. British Journal of Dermatology. 2025:ljaf154.*
3. *Harmon RM, Ayers JL, McCarthy EF, Kowalczyk AP, Green KJ, Simpson CL. Pumping the breaks on acantholytic skin disorders: Targeting calcium pumps, desmosomes, and downstream signaling in Darier, Hailey-Hailey, and Grover Disease. J Invest Dermatol. 2025;145(3):494-508.*
4. *Labbouz S, Hovnanian A, Xiong G, Murrell DF, Mueller SM, Ezzedine K, et al. Darier disease—A review highlighting new insights from the Darier Disease International Task Force. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2026;n/a(n/a).*
5. *(VKGN) VKGN. Leidraad aanvragen genetische diagnostiek in de kiembaan door niet klinisch genetische zorgprofessionals 2024 [Available from: https://www.vkgn.org/vakinformatie/richtlijnen-en-protocollen/leidraad-aanvragen-genetische-diagnostiek-in-de-kiembaan-door-niet-klinisch-genetische-zorgprofessionals/.*
6. *Eisfeldt J, Ek M, Nordenskjöld M, Lindstrand A. Toward clinical long-read genome sequencing for rare diseases. Nature Genetics. 2025;57(6):1334-43.*
7. *de Boer EN, Grutters LA, Baardman R, Schoonhoven D, Bremer J, Venema RR, et al. Long-read sequencing cracks unsolved cases and further improves genome diagnostics in epidermolysis bullosa. J Dermatol Sci. 2025;119(2):97-100.*
8. *Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine. 2015;17(5):405-24.*
9. *Jarvik GP, Browning BL. Consideration of cosegregation in the pathogenicity classification of genomic variants. Am J Hum Genet. 2016;98(6):1077-81.*
10. *van Veen FCAP, Borghouts OJM, Clabbers JMK, Steijlen PM, Veldman K, Tammer F, et al. Patient perspectives, unmet needs and dilemmas in reproductive decision-making for genodermatoses: A qualitative interview study. Acta Dermato-Venereologica. 2026;106:adv-2025-0278.*

Correspondentieadres

Fauve van Veen

E-mail: fauve.van.veen@mumc.nl

Onychomycose of toch een genodermatose?

Laura van der Meulen[1], Antoni Gostyński[2], Julia Clabbers[2]

Verdikte nagels worden in de dagelijkse praktijk meestal toegeschreven aan een onychomycose, trauma of psoriasis. Wanneer nagelafwijkingen vanaf jonge leeftijd aanwezig zijn, ook als slechts enkele nagels zijn aangedaan, moet echter een erfelijke aandoening altijd worden overwogen. Het herkennen van deze aandoeningen is belangrijk vanwege de mogelijke ontwikkeling van andere klachten, het wisselende beloop en de implicaties voor familieleden en nageslacht. In dit artikel illustreren twee patiënten met nagelafwijkingen hoe een zeldzame genodermatose zich kan presenteren als een ogenschijnlijk alledaags nagelprobleem.

Casus 1

Een 18-jarige man presenteerde zich op de polikliniek dermatologie met sinds de neonatale periode aanwezige verdikking van de nagels aan handen en voeten. Mycologisch onderzoek elders was negatief. Zelfs milde mechanische belasting, zoals het dragen van teenslippers, veroorzaakte eeltvorming aan de voetzolen. Er was geen sprake van leukoplakie, neonatale tanden of cystes. De familieanamnese was negatief voor soortgelijke nagelafwijkingen en palmoplantaire keratodermie (PPK).



Figuur 1. Nagelafwijkingen aan handen (a) en voeten (b) behorend tot 18-jarige patiënt uit casus 1.

Bij lichamelijk onderzoek werden vooral aan digiti I-III van beide handen en alle teennagels geelbruin verdikte nagelplaten gezien met distaal donkerbruine tot zwarte lijnen (figuur 1). Dermatoscopie liet splinterbloedingen en een subunguaal hematoom op digitus V van de rechter voet. Plantair werd geringe focale hyperkeratose gezien op de drukpunten.

Vanwege het ontstaan van de nagelafwijkingen in de neonatale periode en de combinatie met milde plantaire hyperkeratose werd genetische diagnostiek verricht via een whole-exome sequencing-panel voor PPK. [1] Er werd een autosomaal dominant overervende pathogene variant aangetoond in het KRT6A gen: c.526T>C p.(Ser176Pro), passend bij de diagnose palmoplantaire epidermale differentiatiestoornis (epidermal differentiation disorder, EDD) - pachyonychia congenita (pEDD-PC).

Casus 2

Een jongen werd op de leeftijd van 20 maanden via een collega verwezen vanwege sinds de eerste levensweken bestaande afwijkingen aan de teennagels. Ouders geven aan dat de nagels lastig te knippen zijn. Er waren geen afwijkingen van haren, gebit of slijmvliezen. Evenmin bestond destijds eeltvorming van handpalmen of voetzolen. De familieanamnese was negatief voor nagelafwijkingen of PPK.

Bij lichamelijk onderzoek werd hyperkeratose van de teennagels gezien met distale onycholyse en een versterkte curvatuur van de nagelplaat (figuur 2). Zes vingernagels waren in mildere mate aangedaan. Een PAS-kleuring van de nagel toonde geen aanwijzingen voor mycose. Sanger sequentieanalyse werd verricht naar het GJB6-pEDD (voorheen Clouston syndroom), en keratine genen gericht op pEDD-PC (*KRT6A*,

1. Aios, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
2. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Expertisecentrum voor Genodermatosen, ERN-Skin centrum, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht



Figuur 2. Nagelafwijkingen aan de voeten behorend tot casus 2, op de leeftijd van 20 maanden (a) en 7 jaar (b).

KRT6B, KRT16, KRT17). Het onderzoek toonde een autosomaal dominant overervende pathogene variant van *KRT17* (c. 274A>G (p. (Asn92Asp)), passend bij pEDD-PC.

Tijdens de follow-up ontwikkelde de patiënt op driejarige leeftijd milde hyperkeratose van handpalmen en voetzolen. Daarnaast ontstonden op zevenjarige leeftijd meerdere cysten axillair en op de rug, en keratosis pilaris op de bovenbenen. Adviezen bestonden uit pedicure, adapaleen gel om cyste vorming te verminderen, ureum 10% crème voor de keratosis pilaris en ureum 15% crème ter verzachting van de nagels.

Bespreking

Klinisch spectrum van pEDD-PC

Pachyonychia congenita (PC; Latijn en Grieks voor 'aangeboren verdikking van de nagels') werd voor het eerst beschreven in 1906. Hoewel de naam verwijst naar nagelverdikking, staat de aandoening tegenwoordig vooral bekend om de pijnlijke plantaire keratodermie, die vaak een invaliderend symptoom vormt. Nagelafwijkingen zijn bovendien niet bij alle patiënten aanwezig. Dit is een van de redenen om de naam PC te vervangen door pEDD-PC.

pEDD-PC is een zeldzame autosomaal dominant overervende aandoening. Naast plantaire keratodermie en nagelafwijkingen kunnen onder andere cysten, folliculaire hyperkeratose/keratosis pilaris, orale leukokeratose, neonatale tanden en hyperhidrose voorkomen. [2,5] De eerste symptomen kunnen al in de neonatale periode aanwezig zijn, maar ook pas later in de kinderleeftijd ontstaan. De aandoening wordt veroorzaakt door pathogene varianten in de genen *KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT16 en KRT17*. Circa 30% van de pathogene varianten ontstaat de novo, waarbij de familie anamnese dus negatief kan zijn. [6,7]

De prevalentie van pEDD-PC wordt geschat op ongeveer 0,9 per miljoen inwoners. Waarschijnlijk is dit een onderschatting, omdat patiënten met een mild fenotype, zoals in de twee gepresenteerde casus, niet altijd worden herkend en niet alle patiënten genetisch worden onderzocht. [2]

Cohortstudies van pEDD-PC patiënten laten zien dat dit een breed klinisch spectrum is waarbij de afwijkingen ook mild kunnen zijn en niet alle symptomen van de aandoening aanwezig hoeven te zijn. [4,5,8] Er is wel sprake van enige genotype-fenotype correlatie, bepaalde klinische verschillen zijn afhankelijk van het aangedane gen (tabel 1). Varianten in *KRT6A* worden bijvoorbeeld vaker geassocieerd met uitgebreide nagelhypertrofie en orale leukokeratose, terwijl KRT17-varianten vaker samengaan met cystevorming en neonatale tanden. [3,5]

Tabel 1. Klinische presentatie van pEDD-PC op basis van subtype en betreffende genen.

Subtype	Gen	Frequent voorkomende kenmerken*	Kenmerkende aanvullende bevindingen
PC-K6A	*KRT6A*	Nagelafwijkingen, plantaire pijn en palmoplantaire keratodermie	Frequente orale leukokeratose, folliculaire hyperkeratose en cysten
PC-K6B	*KRT6B*	Plantaire pijn, afwijkingen van de teennagels en plantaire keratodermie	Relatief frequent cysten, folliculaire hyperkeratose in mindere mate
PC-K6C	*KRT6C*	Plantaire keratodermie, plantaire pijn en afwijkende teennagels	In mindere mate folliculaire hyperkeratose en cysten
PC-K16	*KRT16*	Plantaire keratodermie, afwijkingen van de teennagels, plantaire pijn, palmaire keradermie, afwijkingen van de vingernagels	In mindere mate folliculaire hyperkeratose en cysten
PC-K17	*KRT17*	Nagelafwijkingen, plantaire pijn en plantaire keratodermie	Neonatale en prenatale tanden, cysten en folliculaire hyperkeratose

**Genoteerd op basis van volgorde van frequentie en een frequentie boven de 50%*
Deze tabel is een bewerkte weergave van de gegevens gepubliceerd door McCarthy et al. [4] en is gebaseerd op een cohort van 1038 patiënten uit het International Pachyonychia Congenita Research Registry (IPCRR). [13]

De beschreven casus illustreren dat pEDD-PC bij een mild fenotype gemakkelijk over het hoofd kan worden gezien. Zo waren bij casus 1 slechts enkele nagels aangedaan en was de plantaire keratodermie beperkt. De ziektelast was voor deze patiënt dermate gering dat hij afzag van verdere topicale of systemische behandeling. Een dergelijk mild fenotype bij een ouder betekent echter niet dat het klinische beeld bij het nageslacht eveneens mild zal zijn. Door de aanzienlijke interfamiliaire fenotypische variabiliteit kan een kind van een nauwelijks aangedane patiënt een veel ernstiger, en potentieel invaliderend, fenotype ontwikkelen. Juist daarom is ook bij geringe klinische klachten een correcte genetische diagnose van belang voor prognostische informatie, genetische counseling en begeleiding bij een eventuele kinderwens. [4,9]

Voor pEDD-PC bestaat momenteel geen curatieve behandeling en de huidige therapie is daarom vooral symptomatisch. Mogelijke interventies zijn mechanische verwijdering van de plantaire hyperkeratose door patiënt zelf of pedicure, topicale keratolytica zoals ureum en salicylzuur, drukontlasting met steunzolen en pijnstilling. Voor patiënten met ernstige plantaire pijn zijn in de literatuur ook gunstige resultaten beschreven met botulinetoxine-injecties. [10] Indien deze maatregelen onvoldoende effect hebben, kunnen systemische therapieën worden overwogen, waaronder orale retinoïden. Van deze middelen is alleen acitretine geregistreerd voor pEDD-PC bij volwassenen. [4]

Tegelijkertijd ontwikkelt het onderzoeksveld zich snel. Een veelbelovende therapeutische benadering is remming van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR). Verhoogde EGFR-signalering lijkt een rol te spelen in de pathogenese van de pijnlijke keratodermie, en dus ook bij pEDD-PC, waardoor EGFR-remmers als potentiële doelgerichte behandeling naar voren zijn gekomen. In lijn hiermee rapporteerden Basset et al. veelbelovende resultaten met erlotinib (een tyrosinekinaseremmer), waarbij een duidelijke verbetering van pijn en hyperkeratose werd gezien bij drie patiënten met pEDD-PC. [11,12] Ook verhoogde transient receptor potential vanilloid 3 (TRPV3) signalering lijkt een rol te spelen in het ontstaan van plantaire hyperkeratose en pijn in pEDD-PC. Momenteel loopt een klinische studie naar een topische TRPV3-remmer. [4] Hoewel deze therapeutische strategieën nog in een vroege onderzoeksfase verkeren, bieden de eerste resultaten perspectief op effectievere, ziektegerichte behandelingen voor patiënten met pEDD-PC.

Wanneer denken aan pEDD-PC?

De beschreven casus illustreren dat pEDD-PC zich ook mild kan presenteren, waarbij nagelafwijkingen jarenlang het meest opvallende of zelfs vrijwel enige kenmerk zijn. Bij enkele dystrofische nagels zal in de dagelijkse praktijk eerder worden gedacht aan veelvoorkomende oorzaken, zoals onychomycose, psoriasis unguium of trauma, zoals ook bij casus 1. Ook andere kenmerken kunnen gemakkelijk anders worden geïnterpreteerd: orale leukokeratose kan worden aangezien voor candidiasis of andere vormen van leukoplakie, en cysten voor hidradenitis suppurativa, acne of solitaire cysten.

Denk aan pEDD-PC bij een combinatie van de volgende aanwijzingen:

- nagelverdikking of -dystrofie vanaf jonge leeftijd, ook wanneer slechts enkele nagels zijn aangedaan;
- focale plantaire of palmaire keratodermie en/of onverklaarde plantaire pijn;
- bijkomende kenmerken zoals orale leukokeratose, cysten, folliculaire hyperkeratose, hyperhidrose of neonatale tanden;
- persisterende nagelafwijkingen ondanks behandeling voor een veronderstelde onychomycose;
- een positieve familieanamnese voor vergelijkbare klachten.

Een negatieve familieanamnese sluit pEDD-PC nadrukkelijk niet uit: circa 30% van de pathogene varianten ontstaat de novo, zoals ook bij onze casus. Een zorgvuldige anamnese en, bij klinische verdenking, genetische diagnostiek kunnen daarom essentieel zijn om de diagnose te stellen.

Herkenning is ook bij een mild fenotype van belang. Door de aanzienlijke fenotypische variabiliteit kan een kind van een nauwelijks aangedane patiënt een veel ernstiger en potentieel invaliderend fenotype ontwikkelen, bijvoorbeeld met ernstige pijnlijke plantaire keratodermie. Omdat effectieve behandelopties momenteel beperkt zijn, zijn een correcte diagnose en tijdige genetische counseling van patiënt en familie des te belangrijker.

Conclusie

pEDD-PC is een zeldzame, mogelijk ondergediagnosticeerde aandoening die ook met een mild fenotype kan presenteren. Denk aan de diagnose bij vroeg ontstane nagelafwijkingen, vooral in combinatie met palmoplantaire keratodermie of andere passende kenmerken. Een negatieve familieanamnese sluit pEDD-PC niet uit en een mild fenotype bij een ouder garandeert geen mild ziektebeeld bij het nageslacht. Genetische diagnostiek is daarom belangrijk voor bevestiging van de diagnose en adequate counseling. Voor diagnostiek en behandeling kan laagdrempelig worden overlegd met of verwezen naar het Expertisecentrum voor Genodermatosen van het MUMC+.

Literatuur

1. *Dna-diagnostiek A. Laboratorium Klinische Genetica STICKER Laboratorium Klinische Genetica. Afdeling Klinische Genetica Maastricht UMC+. AF1 versie 47 januari 2026: DNA diagnostiek [internet]. Maastricht: Maastricht UMC+; 2026 [geraadpleegd 1 sep 2026]. Beschikbaar via: https://klinischegenetica.mumc.nl/sites/klinische_genetica/files/2026-01/AF1. p. 1–13.*
2. *Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Schwartz J, Akiyama M, Aldwin-Easton M, Choate K, et al. Palmoplantar epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy. Vol. 193, British Journal of Dermatology. Oxford University Press; 2025. p. 364–80.*
3. *Samuelov L, Smith FJD, Hansen CD, Sprecher E. Revisiting pachyonychia congenita: a case-cohort study of 815 patients. Br J Dermatol. 2020 Mar 1;182(3):738–46.*
4. *McCarthy RL, de Brito M, O'toole E. Pachyonychia congenita: Clinical*

Leerpunten

- pEDD-PC is de nieuwe benaming voor pachyonychia congenita binnen de palmoplantaire epidermale differentiatiestoornissen.
- pEDD-PC kan zich mild presenteren, bijvoorbeeld met slechts enkele afwijkende nagels vanaf jonge leeftijd en weinig of geen palmoplantaire klachten.
- Denk aan pEDD-PC bij vroeg ontstane of persisterende nagelafwijkingen, vooral in combinatie met palmoplantaire keratodermie, plantaire pijn, cysten, orale leukokeratose of neonatale tanden.
- Een negatieve familieanamnese sluit pEDD-PC niet uit: circa 30% van de pathogene varianten ontstaat de novo.
- Een mild fenotype bij een ouder garandeert geen mild ziektebeeld bij het nageslacht; genetische diagnostiek is daarom belangrijk voor diagnose en adequate genetische counseling.

Trefwoorden

Pachyonychia congenita; epidermale differentiatiestoornis; pEDD-PC; erfelijke palmoplantaire keratodermie; nagelafwijkingen; genodermatose

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

Sponsoring

De auteurs ontvingen geen financiële ondersteuning voor de totstandkoming van dit manuscript.

AI statement

Tijdens het schrijven van dit manuscript heeft de auteur gebruikgemaakt van Microsoft Copilot en OpenAI ChatGPT (Astra) voor taalkundige controle en tekstuele redactie. Na dit proces hebben de auteurs de gegenereerde tekst volledig gecontroleerd. Alle door Microsoft Copilot voorgestelde wijzigingen zijn door LvdM, AG en JC beoordeeld, waar nodig aangepast en goedgekeurd. De auteurs blijven volledig verantwoordelijk voor de inhoud en integriteit van het manuscript.

features and future treatments. Vol. 74, Keio Journal of Medicine. Keio University School of Medicine; 2025:52–60.

5. *Curtis KL, Schwartz J, Evans H, Lipner SR. Pachyonychia congenita: Spectrum of cutaneous disease. J Am Acad Dermatol. 2024 Nov 1;91(5):1021–5.*
6. *Smith FJD, Liao H, Cassidy AJ, Stewart A, Hamill KJ, Wood P, et al. The genetic basis of pachyonychia congenita. 2005.*
7. *Shah S, Boen M, Kenner-Bell B, Schwartz M, Rademaker A, Paller AS. Pachyonychia congenita in pediatric patients natural history, features, and impact. JAMA Dermatology. 2014;150(2):146–53.*
8. *Eliason MJ, Leachman SA, Feng BJ, Schwartz ME, Hansen CD. A review of the clinical phenotype of 254 patients with genetically confirmed pachyonychia congenita. J Am Acad Dermatol. 2012;67(4):680–6.*
9. *Fu T, Leachman SA, Wilson NJ, Smith FJD, Schwartz ME, Tang JY. Genotype-phenotype correlations among pachyonychia congenita patients with K16 mutations. J Invest Dermatol. 2011;131(5):1025–8.*
10. *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 Mar 1;182(3):671–7.*
11. *Basset J, Marchal L, Hovnanian A. EGFR signaling is overactive in pachyonychia congenita: Effective treatment with oral erlotinib. J Invest Dermatol [Internet]. 2023;143(2):294-304.e8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.08.045*
12. *Coulombe PA, Orosco A. Inhibiting EGFR signaling holds promise for treating palmoplantar keratodermas. Vol. 143, Journal of Investigative Dermatology. Elsevier B.V.; 2023:185–8.*
13. *Schwartz JN, Evans HA, O'toole EA, David Hansen C. Pachyonychia Congenita Project: Advancing research and drug development through collaboration. Keio J Med. 2025;74(1):61–6.*

Correspondentieadres

Laura van der Meulen
E-mail: laura.vander.meulen@mumc.nl
http://genodermatologie.mumc.nl

Behandeling van epidermale differentiatiestoornissen: van publicatie naar patiënt

Otte Borghouts[1], Anna Pasmooij[2,3], Julia Clabbers[4], Antoni Gostyński[4]

Voor patiënten met epidermale differentiatiestoornissen (EDDs), een groep aandoeningen waartoe onder andere ichthyosis en palmoplantaire keratodermieën behoren, was de boodschap jarenlang: er bestaan geen goede behandelingen, hooguit symptoombestrijding. Maar dat beeld begint te kantelen door onder andere de toepassing van biologicals, JAK-remmers, enzymvervangende therapieën en gentherapieën. Nieuwe inzichten in de moleculaire mechanismen achter aandoeningen zoals *SPINK5*-sEDD (Netherton syndroom), *ATP2A2*-nEDD (morbus Darier) en erfelijke palmoplantaire keratodermieën (pEDDs) hebben geleid tot een groeiend aantal gerichte therapieën, soms met bijzonder positieve resultaten. De grootste uitdaging is tegenwoordig niet altijd het vinden van een potentiële behandeling, maar het daadwerkelijk toegankelijk maken van die behandeling voor de patiënt. Hoe vertaal je een veelbelovende publicatie naar de spreekkamer? En wat is ervoor nodig om innovatieve therapieën buiten de reguliere zorg vergoed en verantwoord toe te passen?

Introductie

Epidermale differentiatiestoornissen (EDDs) vormen een heterogene groep erfelijke huidaandoeningen waarbij de differentiatie en barrièrefunctie van de epidermis zijn verstoord. De in 2025 geïntroduceerde, op pathogenese-gebaseerde classificatie onderscheidt niet-syndromale, syndromale en palmoplantaire EDDs. [1] Hieronder vallen aandoeningen die voorheen onder meer werden aangeduid als ichthyosis, palmoplantaire keratodermieën (PPK), morbus Hailey-Hailey en morbus Darier. [1] Deze nieuwe classificatie beoogt genetische diagnostiek en de ontwikkeling van gerichte therapieën te bevorderen. [1] De behandeling van EDDs bestaat namelijk vooral uit symptoombestrijding met emolliens, keratolytica, lokale ontstekingsremmers en lokale of systemische retinoiden (voor een samenvatting van de meest recente managementrichtlijnen, zie Debeuf et al. in ditzelfde nummer). [2,3] Deze behandelingen zijn vaak beperkt effectief en grijpen niet aan op het onderliggende ziektemechanisme. [4] In de afgelopen jaren zijn echter nieuwe inzichten opgedaan omtrent de pathofysiologie van EDDs. [4] Zo liet immuunfenotypering verhoogde activatie van de Th17/IL-23-as zien bij verschillende EDD-subtypen. [4] Dit heeft vervolgens de rationale gevormd voor behandeling met biologicals die oorspronkelijk voor psoriasis of atopisch eczeem zijn ontwikkeld. [4] Deze toepassing van bestaande geneesmiddelen voor een andere indicatie, ook wel *drug repurposing* genoemd, is vaak substantieel sneller en goedkoper dan het ontwikkelen van een nieuw medicijn. Biologicals blijken in ongeveer 18-46% effectief bij EDDs. [5] Ook JAK-inhibitoren, zoals tofacitinib en upadacitinib, tonen positieve effecten in 3D-modellen en enkele case-reports. [6] Naast hergebruik van bestaande medicijnen wordt ook gewerkt aan nieuwe gerichte behandelopties, zoals enzymvervangende therapieën en gentherapie. [4] Voorbeelden van gentherapeutische strategieën zijn retrovirale TGM1-correctie, adenine-base-editing van TGM1 en ABCA12-gentransfer, die preklinisch zijn onderzocht, evenals de HSV-1-vector KB105, die in fase 1-2 klinisch onderzoek is getest. [7] Hoewel de bewijskracht soms nog beperkt is, komen er voor EDDs dus steeds vaker rationele behandelopties.

Casus: van bewijs naar behandeling

In de dagelijkse praktijk kan een potentiële, gerichte therapie echter niet altijd direct aan de patiënt worden voorgeschreven. Zo blijkt ook uit de volgende casus. Een 42-jarige man met genetisch bevestigde *SLURP1*-pEDD (PPK type Mal de Meleda) werd verwezen in verband met zeer uitgebreide

1. Arts-onderzoeker, afdeling dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+), Expertisecentrum voor Genodermatosen, Maastricht
2. Hoofd van de afdeling Wetenschap bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Utrecht
3. Universitair hoofddocent Bètawetenschappen, farmaceutische wetenschappen en farmaco-epidemiologie en klinische farmacologie, universiteit Utrecht, Utrecht
4. Dermatoloog, afdeling dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+), Expertisecentrum voor Genodermatosen, Maastricht



Afbeelding 1. Klinische presentatie van patiënt met SLURP1-pEDD, gekenmerkt door diffuse hyperkeratose met onderliggend erytheem op de handen (a, b) en voeten (c), voorafgaand aan behandeling middels erlotinib.

transgradiënte hyperkeratose van de handen en voeten (afbeelding 1). De klachten waren fors beperkend in het dagelijks leven en de patiënt rapporteerde een NRS-pijnscore van 8. Hij werd eerder off-label behandeld met adalimumab op code 970 (*zie hieronder 'Vergoeding extramurale off-label medicatie', weesindicatie*) met onvoldoende effect. Vanwege de hoge ziektelast en het ontbreken van effectieve alternatieven werd behandeling met erlotinib, een tyrosinekinaseremmer, overwogen. Erlotinib is geregistreerd voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom, maar in de literatuur diverse malen beschreven als effectieve behandeling voor pijnlijke pEDDs, zoals *TRPV3*-pEDD (Olmsted syndroom), *KRT6A*- en *KRT16A*-pEDD-PC (Pachyonychia congenita). [8,9] De rationale hiervoor is gebaseerd op de blokkade van de epidermal growth factor receptor signaalcascade. Immunohistochemisch onderzoek toonde aan dat deze signaalcascade bij diverse pEDDs, waaronder *SLURP1*, verhoogd tot expressie komt. Omdat dit geen standaardindicatie betreft, werd een gemotiveerd verzoek tot vergoeding bij de zorgverzekeraar gedaan. De aanvraag werd echter afgewezen omdat de zorgverzekeraar de 'stand van de wetenschap en praktijk' (SWP) voor deze indicatie onvoldoende aangetoond achtte. Hoewel dit binnen het huidige beoordelingskader verklaarbaar is, vormt de zeldzaamheid van *SLURP1*-pEDD een belangrijk knelpunt: robuust klinisch bewijs is nauwelijks haalbaar. Behandeling met gestructureerde evaluatie van effectiviteit en veiligheid kan in dergelijke situaties zowel de patiëntenzorg als verdere bewijsvorming ondersteunen. De verzekeraar stelde vervolgens een gefaseerde route voor: de eerste twaalf behandelweken betaald vanuit de Beschikbaarheidsbijdrage Academische Zorg (BBAZ), waarna op basis van de gedocumenteerde behandelrespons opnieuw vergoeding vanuit de zorgverzekeraar aangevraagd kan worden. Hierop kon patiënt deze alsnog starten met deze behandeling.

Theoretisch kader

Registratiestatus en voorwaarden off-label voorschrijven

De eerste stap is het vaststellen van de registratiestatus via de geneesmiddeleninformatiebank van het College ter Beoordeling-Geneesmiddelen (CBG). [10] Of een geneesmiddel *off-label*, buiten de goedgekeurde indicaties, kan worden voorgeschreven, hangt af van de professionele standaard binnen de beroepsgroep. Daarbij is met name van belang of de toepassing wordt ondersteund door een landelijke richtlijn, standaard of protocol. [10] Wanneer een toestemmend protocol nog in ontwikkeling is, is onder andere overleg met een apotheker noodzakelijk. [10] Ontbreekt een standaard of protocol, dan is off-label voorschrijven volgens de IGJ in beginsel niet mogelijk buiten onderzoeksverband. [10]

Vergoeding extramurale off-label medicatie

De bekostiging van off-label medicatie verloopt via een apart verzekerings- en bekostigingstraject. Het type geneesmiddel (extramuraal of intramuraal) speelt hierbij een rol. Extramurale geneesmiddelen zijn op recept van een arts verkrijgbaar bij de apotheek. [11] Deze geneesmiddelen komen voor vergoeding uit het basispakket in aanmerking als deze door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) zijn geselecteerd en opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). [11] Het Zorginstituut Nederland (ZIN) en Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseren hierin. [11] Soms zijn er aanvullende voorwaarden gesteld aan vergoeding (zogenoemde bijlage 2-medicatie). [11] Het kan bijvoorbeeld gaan om het beperken van vergoeding tot bepaalde indicaties of patiëntengroepen. De wijze waarop wordt gecontroleerd of aan de aanvullende vergoedingsvoorwaarden wordt voldaan, verschilt per geneesmiddel. [12] Afhankelijk van het middel kan: 1) geen aanvullende toetsing nodig zijn; 2) controle door de apotheek plaatsvinden aan de hand van een apotheekinstructie; 3) een artsenverklaring in combinatie met

een apotheekinstructie vereist zijn; of 4) beoordeling door de zorgverzekeraar nodig zijn. [12]

Voor een aantal geneesmiddelen bestaat daarnaast een bijzondere vergoedingsmogelijkheid bij een niet-geregistreerde, zeer zeldzame indicatie, ook wel 'weesindicatie' genoemd (code 970). [12,13] Hiervoor geldt onder meer dat:

- De aandoening in Nederland niet vaker voorkomt dan 1: 150.000 inwoners.
- De werkzaamheid van het geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd.
- Er in Nederland geen andere behandeling (beschikbaar) is voor die indicatie.

Een voorbeeld betreft zileuton bij *ALDH3A2*-sEDD (Sjögren-Larsson syndroom). De behandelend arts kan voor dergelijke aanvragen rechtstreeks bij de zorgverzekeraar een gemotiveerde vergoedingsaanvraag indienen.

Vergoeding van intramurale off-label medicatie

Intramurale geneesmiddelen worden toegepast als onderdeel van een medisch-specialistische behandeling. [14] In plaats van het GVS moeten deze, om in aanmerking te komen voor vergoeding uit het basispakket, voldoen aan de SWP. [14] Dit wettelijke criterium houdt in dat voldoende bewijs beschikbaar moet zijn over de effectiviteit van de behandeling. [14] Dit geldt zowel voor geregistreerd als voor off-labelgebruik.
De kosten van intramurale geneesmiddelen worden in beginsel bekostigd via het DBC-zorgproduct. [14] Wanneer onzekerheid bestaat over de aanspraak of bekostiging, kan het ziekenhuis vooraf toestemming bij de zorgverzekeraar vragen. De procedure hiervoor verschilt per zorgverzekeraar.

Voor bepaalde geneesmiddelen binnen de medisch-specialistische zorg is een afzonderlijke *add-onprestatie* vastgesteld. De kosten van het geneesmiddel kunnen afzonderlijk, naast het DBC-zorgproduct, bij de zorgverzekeraar worden gedeclareerd. [15] Een add-on is daarmee vooral een wijze van bekostiging en declaratie. [15] Biologicals, maar ook erlotinib zoals in het voorbeeld, zijn add-on geneesmiddelen. Bijbehorende indicaties van een add-on geneesmiddel zijn vastgelegd in de add-ondatabank. Deze gegevens worden gepubliceerd in de G-standaard van Z-index, een geneesmiddelendatabank. [13,15] In de G-standaard is per indicatie de aanspraakstatus opgenomen. Een positieve aanspraakstatus ('Ja') betekent dat het geneesmiddel voor die indicatie als verzekerde zorg kan worden gedeclareerd. [15] Voor een off-label indicatie geldt een aparte route. Wanneer een add-on geneesmiddel structureel voor een off-label indicatie bij een patiëntengroep wordt toegepast, kan de betreffende wetenschappelijke vereniging deze indicatie ter beoordeling indienen bij de Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen (CieBAG) van Zorgverzekeraars Nederland. [15] De CieBAG beoordeelt op populatieniveau of de toepassing voldoet aan de SWP. [15] Bij een positieve beoordeling wordt de off-label indicatie in de G-standaard verwerkt en kan deze als add-on worden gedeclareerd.

Ontbreekt een positieve aanspraakstatus, dan kan voor een individuele patiënt een machtiging bij de zorgverzekeraar worden aangevraagd. [15] Een vergoedingsaanvraag bij de zorgverzekeraar bevat bij voorkeur de bevestigde diagnose en ziektelast; eerder toegepaste behandelingen en het ontbreken van alternatieven; de mechanistische rationale en beschikbare literatuur; verwachte voordelen en risico's; een nulmeting en gestandaardiseerde uitkomstmaten; start-, evaluatie- en stopcriteria; en een plan voor veiligheidsmonitoring. [12,14]

Ontbrekende vergoeding vanuit zorgverzekeraar

Wanneer een zorgverzekeraar de vergoedingsaanvraag afwijst, zijn er nog enkele andere mogelijke routes, waaronder een intern ziekenhuis- of innovatiebudget, academische instellingsgelden, financiering via onderzoek of subsidie of ondersteuning door een fabrikant. Een universitair medisch centrum (UMC) kan soms intern onderzoeken of tijdelijke financiering past binnen middelen voor topreferente academische zorg, waaronder de BBAZ. Deze middelen ondersteunen onder meer het ontwikkelen en evalueren van nieuwe behandelingen voor complexe patiënten zonder passende standaardbehandeling binnen de academische zorgsetting. BBAZ is geen individuele aanspraak of rechtstreeks aan te vragen vergoeding, maar een vorm van instellingsfinanciering waarover het UMC zelf besluit. [16]

Pakketsluis

Een afzonderlijke beperking geldt voor geneesmiddelen in de 'pakketsluis'. Een middel (of indicatie) in de sluis is tijdelijk wettelijk uitgesloten van het basispakket. Vergoeding wordt pas mogelijk nadat de sluisprocedure is afgerond, vaak na afspraken over gepast gebruik en prijsonderhandelingen.
Een geneesmiddel kan daarbij voor nieuwe en toekomstige indicaties in de sluis blijven, terwijl reeds toegelaten indicaties expliciet van de sluis zijn uitgezonderd. Ook geprotocolleerd of gestandaardiseerd off-labelgebruik kan hierbij als een nieuwe indicatie worden beschouwd. Hierdoor kan hetzelfde geneesmiddel voor de ene indicatie wel en voor een andere, nieuwe off-label indicatie niet uit het basispakket worden vergoed. Zo is guselkumab voor plaque psoriasis bij volwassenen uitgezonderd van de sluis, terwijl de toepassing bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar in augustus 2026 nog in de sluis is opgenomen. Behandeling met middelen in de sluis is alleen mogelijk wanneer een andere partij de kosten draagt, bijvoorbeeld een onderzoekssponsor, fabrikant of het ziekenhuis zelf. [17]

Vergoeding van niet-geregistreerde en experimentele geneesmiddelen

Vergoeding van medicatie die tijdelijk niet verkrijgbaar is, een middel zonder handelsvergunning in Nederland (of de Europese Unie), een experimenteel middel waarvoor nog registratieonderzoek loopt of een apotheekbereiding verloopt grofweg via twee routes: de levering op artsenverklaring (*Named Patient Use*, NPU) en een *Compassionate Use Programma* (CUP). [10]

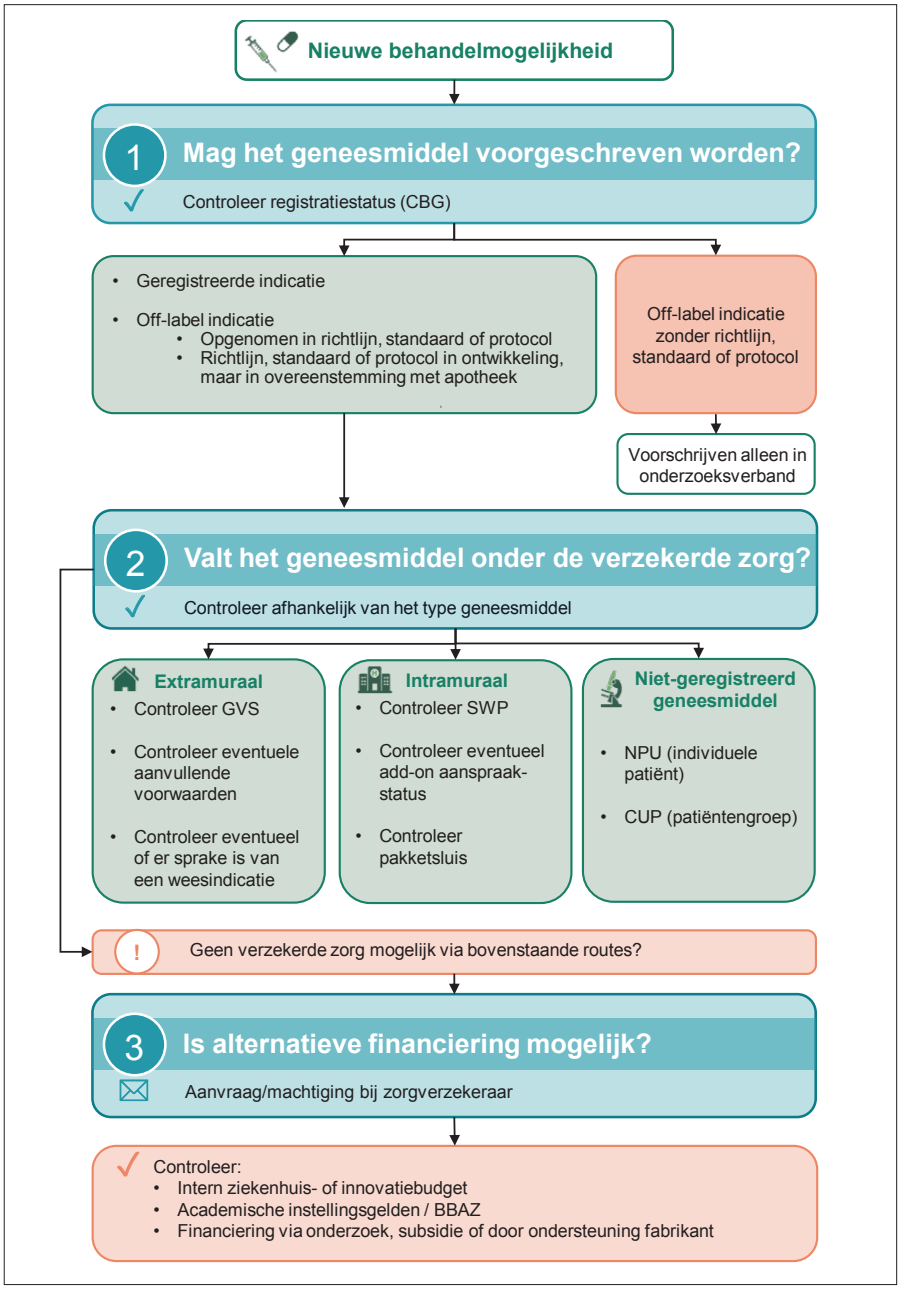
De levering op artsenverklaring is bedoeld voor individuele patiënten voor wie behandeling met in Nederland toegelaten en beschikbare geneesmiddelen niet mogelijk is. [10] De

behandelend arts doet een toestemmingsaanvraag bij de IGJ. Vergoeding is hiermee niet automatisch gegarandeerd. [18]

Een CUP is bedoeld voor een groep patiënten met een chronische, ernstig invaliderende of levensbedreigende aandoening die onvoldoende met een geregistreerd middel kan worden behandeld. [10,18] Bovendien moet voor dit middel een registratieaanvraag zijn ingediend of moet er klinisch onderzoek naar het middel lopen. De fabrikant dient zelf de aanvraag in bij de CBG. De kostenverdeling moet binnen het programma worden vastgelegd en kan bij de fabrikant, het ziekenhuis, de verzekeraar of een andere financierder liggen. [10]

Conclusie

Voor EDDs ontstaan door nieuwe moleculaire inzichten en drug repurposing steeds meer gerichte behandelopties, zoals off-label toepassing van biologicals of proteïnekinaseremmers, waaronder erlotinib. De toepassing hiervan is in de praktijk echter complex en tijdrovend vanwege vereisten rondom off-label voorschrijven, wetenschappelijke onderbouwing en bekostiging. Juist omdat deze routes niet bij iedere zorgverlener bekend zijn, blijven mogelijkheden soms onbenut. UMC's en expertisecentra spelen hierbij een belangrijke rol door het afwegen van behandelopties en het verkennen van mogelijke routes voor vergoeding of andere toegang tot een geneesmiddel. Ook patiënten en patiëntenorganisaties kunnen hieraan bijdragen door ziektelast, behandelprioriteiten en relevante uitkomsten vanuit patiëntperspectief in te brengen. Overleg met een expertisecentrum kan helpen om behandelopties en mogelijke vergoedingsroutes zorgvuldig te beoordelen.



Afbeelding 2. Stroomschema voor off-label voorschrijven en vergoeding. Deze figuur is gemaakt door de auteurs, waarbij sommige illustratieve onderdelen zijn vervaardigd met behulp van ChatGPT en BioRender.

Leerpunten

- Moleculaire inzichten in de pathofysiologie creëren nieuwe behandelmogelijkheden voor epidermale differentiatiestoornissen (voorheen bekend als o.a. ichthyosis, palmoplantaire keratodermie, Morbus Darier en Morbus Hailey-Hailey).
- Het organiseren van toegang tot die therapie kan in de praktijk een uitdaging vormen.
- Klinische zorg, onderzoek en organisatie van financiering zijn natuurlijkerwijs met elkaar verbonden bij zeldzame huidaandoeningen zoals EDDs.

Trefwoorden

Epidermale differentiatiestoornissen – innovatieve therapieën – off-label behandeling – vergoeding

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

Financiële ondersteuning

De auteurs ontvingen geen financiële ondersteuning voor de totstandkoming van dit manuscript.

AI statement

Tijdens het opstellen van dit manuscript heeft auteur OB ChatGPT (OpenAI) gebruikt ter ondersteuning van de taalkundige redactie, onder meer door suggesties te vragen voor mogelijke verbeteringen in formulering, stijl en leesbaarheid. Deze suggesties zijn door de auteur kritisch beoordeeld en, waar passend, aangepast en verwerkt. De auteur heeft alle AI-ondersteunde tekstuele en visuele bijdragen gecontroleerd en blijft volledig verantwoordelijk voor de inhoud, juistheid en integriteit van het manuscript.

Literatuur

1. *Hernández-Martín Á, et al. A proposal for a new pathogenesis-guided classification for inherited epidermal differentiation disorders. British Journal of Dermatology. 193.3 (2025):544-548.*
2. *Mazereeuw-Hautier J, Paller AS, Dreyfus I, Sprecher E, et al. Management of congenital ichthyoses: guidelines of care: Part one: 2024 update, British Journal of Dermatology, Volume 193, Issue 1, July 2025:16–27.*
3. *Has C, et al. Consensus recommendations for management of Darier Disease: A practical approach. Dermatology and Therapy, (2026):1-32.*
4. *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 Jul 15;17(1):269. doi: 10.1186/s13023-022-02430-6. PMID: 35840979; PMCID: PMC9287901.*
5. *Mazereeuw-Hautier J, Granier Tournier C, Hernández-Martín A, et al. Biologics in congenital ichthyosis: are they effective? Br J Dermatol. 2025;192:327–334.*
6. *Lin YC, Hong YK, Aala WJF, Hitomi K, Akiyama M, McGrath JA, Hsu CK. Tofacitinib ameliorates skin inflammation in a patient with severe autosomal recessive congenital ichthyosis. Clin Exp Dermatol. 2024 Jul 19;49(8):887-892. doi: 10.1093/ced/llae080. PMID: 38469681.*
7. *Koutsoukos SA, Bilousova G. Highlights of gene and cell therapy for epidermolysis bullosa and ichthyosis. Dermatol Ther (Heidelb). 2024 Sep;14(9):2379-2392. doi: 10.1007/s13555-024-01239-4. Epub 2024 Aug 7. PMID: 39112824; PMCID: PMC11393223.*
8. *Basset J, Marchal L, Hovnanian A. EGFR signaling is overactive in pachyonychia congenita: effective treatment with oral erlotinib. Journal of Investigative Dermatology. 143.2 (2023): 294-304.*
9. *Greco C, et al. Use of epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib to treat palmoplantar keratoderma in patients with Olmsted syndrome caused by TRPV3 mutations. JAMA dermatology. 156.2 (2020): 191-195.*
10. *Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. (2026, May 13). Standpunt IGJ over off-label voorschrijven. Ministerie Van Volksgezondheid, Welzijn En Sport.*
11. *Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. (2023, March 20). Vergoeding van extramurale geneesmiddelen (GVS). Ministerie Van Volksgezondheid, Welzijn En Sport.*
    Zorgverzekeraars Nederland. (2024, November 27).
12. *ZN formulieren - Zorgverzekeraars Nederland. https://www.zn.nl/zn-formulieren/*
13. *Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. (2026, August 18). Excel-bestand Add-on GS september 2026. Ministerie Van Volksgezondheid, Welzijn En Sport. https://www.farmatec.nl/documenten/2026/08/18/excel-bestand-add-on-gs-september-2026*
14. *Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. (2025c, December 2). Beoordeling van nieuwe zorg. Ministerie Van Volksgezondheid, Welzijn En Sport.*
15. *Zorgverzekeraars Nederland. (2025, June 18). CieBAG-criteria en standpunten - Zorgverzekeraars Nederland.*
16. *Beleidsregel Beschikbaarheidbijdrage academische zorg 2026 - BR/REG-26142 - Nederlandse Zorgautoriteit. (n.d.).*
17. *Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. (2026, May 7). Sluis voor dure geneesmiddelen. Ministerie Van Volksgezondheid, Welzijn En Sport.*
18. *Timmerman A, et al. Factors influencing pharmaceutical companies' decisions to pursue compassionate use programs in the EU: a qualitative study in The Netherlands. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice. 19.1 (2026): 2605391.*

Correspondentieadres

Otte Borghouts

E-mail: genodermatose@mumc.nl

Epidermale differentiatiestoornissen: meer dan alleen de huid

Marie-Eline Debeuf[1,2], Julia Clabbers[2,3], Antoni Gostyński[2,3]

Ichthyosis, palmoplantaire keratodermie, porokeratose, Morbus Hailey-Hailey en Morbus Darier (DD) vormen een heterogene groep van epidermale differentiatiestoornissen (EDDs) die wordt onderverdeeld in syndromaal (sEDD), niet-syndromaal (nEDD) en palmoplantair (pEDD). In tegenstelling tot de traditionele naamgeving, die gebaseerd was op fenotypische kenmerken of de ontdekker van het ziektebeeld, worden deze genodermatosen nu ingedeeld op basis van het causale gen. [1] In dit artikel geven wij een beknopt overzicht van recent gepubliceerde management richtlijnen van congenitale ichthyosis (publicatiejaar 2025) en Morbus Darier (publicatiejaar 2026), waaraan het Expertisecentrum voor Genodermatosen actief heeft bijgedragen. [2-4] Daarnaast wordt ingegaan op ervaringen van patiënten met EDDs, om de impact van deze aandoeningen vanuit patiëntperspectief te belichten.

Congenitale ichthyosis (nEDD/sEDD)

Congenitale ichthyosis wordt in de nieuwe classificatie onderverdeeld in nEDDs en sEDDs. Het is een heterogene groep van erfelijke huidaandoeningen gekenmerkt door hyperkeratose, schilfering en inflammatie van de huid. Inmiddels zijn circa 75 verschillende causale genen geïdentificeerd. In 2025 is een update van de behandelrichtlijn voor congenitale ichthyosis gepubliceerd. [2,3] Deze samenvatting focust op herkenning van nEDD/sEDDs, mogelijke complicaties, behandeladviezen, en verwijsmogelijkheden.

Herkenning

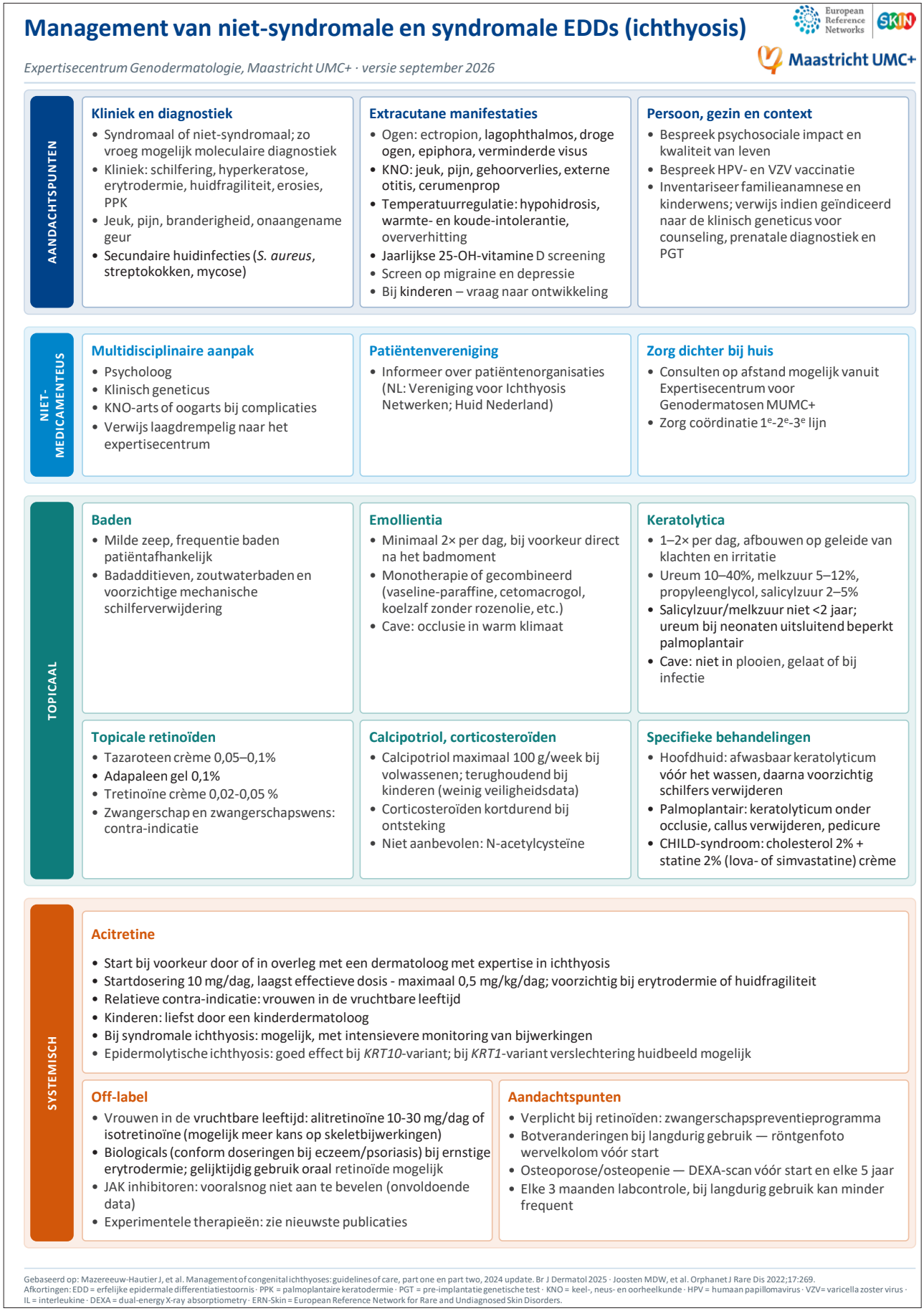
nEDDs en sEDDs zijn zeldzame tot zeer zeldzame aandoeningen, waarvoor slechts beperkte prevalentie gegevens beschikbaar zijn. Ter illustratie wordt de prevalentie van *STS*-sEDD (X-linked ichthyosis) geschat op 1:2000 tot 1:6000 en van *TGM1*-nEDD (autosomale recessieve congenitale ichthyosis, lamellair type) geschat op 1:200.000 tot 1:300.000. [5,6] Vanwege de zeldzaamheid en klinische heterogeniteit, is herkenning en erkenning van nEDD/sEDD lastig.
Meer informatie en clues voor cutane en extracutane manifestaties per subtype is te vinden in de classificatie-artikelen van syndromale en niet-syndromale epidermale differentiatiestoornissen. [7-9] Clues voor *STS*-sEDD zijn bijvoorbeeld gegeneraliseerde donkerbruine schilfering, uitsparingen bij de elleboogplooien en knieholtes en meer fijnere schilfering peri-auriculair. [8] Voor *KRT10*-nEDDs zijn het blaarvorming, erosies, erytheem, lokale of diffuse hyperkeratose en schilfering, en voor *TGM1*-nEDD het frequent voorkomen van een collodionmembraan bij de geboorte, schilfering die kan variëren van milde fijne schilfering tot grote bruine schilfering, en erytheem. [7] Hoewel erkenning patiënten helpt om beter te leren omgaan met hun chronische huidaandoening, wordt hun leven vaak aanzienlijk beïnvloed (zie 'leven met EDDs' onderaan in dit artikel). De aanbeveling is daarom om aan alle nEDD/sEDD patiënten psychologische hulp aan te bieden en ze te attenderen op het bestaan van de patiëntenvereniging. De patiëntenvereniging (Vereniging voor Ichthyosis Netwerken – www.ichthyosisnetwerken.nl) kan ondersteuning bieden aan patiënten en hen helpen om in contact te komen met lotgenoten.

Complicaties, follow-up en verwijzing

Een belangrijk aandachtspunt bij patiënten is oververhitting, veroorzaakt door verstopping van de zweetklieren door hyperkeratose. Alarmsymptomen zoals duizeligheid, algehele malaise, vermoeidheid, spierkrampen en dorst dienen bij het stellen van de diagnose besproken te worden met de patiënt. Als de patiënt weet hiervan last te hebben, wordt geadviseerd om extreme temperaturen en buitenactiviteiten tijdens de warmste uren van de dag te vermijden. In warme klimaten helpt frequent douchen, het dragen van natte kledij en het opzoeken van ruimtes met airconditioning. [3]

Naast cutane clues, worden in de nieuwe classificatie-artikelen en richtlijn ook mogelijke extra-cutane manifestaties besproken. [7,8] Genotype-fenotypecorrelaties tonen bijvoorbeeld een associatie tussen *TGM1*-varianten en het optreden van oculaire complicaties (ectropion), alopecia en oorproblemen, terwijl *KRT10* -varianten vaker gepaard gaan met een

1. Aios en arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
2. GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht
3. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Expertisecentrum voor Genodermatosen, ERN-Skin centrum, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht



Figuur 1. Schematische weergave van de management richtlijn voor niet-syndromale en syndromale EDDs (ichthyosis), gebaseerd op Mazereeuw-Hautier, et al. [2,3]

pijnlijke huid en secundaire infecties. [10-12] Zowel de oogleden, klieren van Meiboom, conjunctiva als cornea kunnen aangedaan zijn. Dysfunctie van de klieren van Meiboom kan bijdragen aan droge ogen en wordt onder andere vaker gezien bij *TGM1*-nEDD. Bij aanwezigheid van lagophtalmos (=onvolledige sluiting oogleden), is het langdurig gebruik van oogdruppels noodzakelijk. Andere oculaire complicaties worden verder in de richtlijn besproken. [3]

Ook in het KNO gebied kunnen complicaties optreden die uiteindelijk kunnen leiden tot gehoorverlies. Beschreven zijn pijn, otitis externa, oordeformaties en obstructie van de uitwendige gehoorgang door ophoping van squamae. Met name bij kinderen is vroege herkenning van belang om spraak- en taalontwikkelingsproblemen te voorkomen. [3] Vraag daarom altijd de algemene ontwikkeling van kinderen uit, evenals mogelijke oogklachten en gehoorproblemen bij zowel kinderen als volwassenen. Verwijs laagdrempelig door naar een kinderarts, oogarts of KNO-arts. [3] Vanwege de onbekendheid van nEDD/sEDDs, is het belangrijk om de verwijzer van gerichte informatie te voorzien, en naar relevante bronnen te verwijzen voor verdere verdieping (bv. genodermatologie.mumc.nl, ERN-Skin, mogelijke bestaande richtlijnen over de betreffende EDD). Vanwege het risico op vitamine-D-deficiëntie dient de vitamine D status jaarlijks geëvalueerd te worden bij zowel kinderen als volwassenen. [3]

Niet-medicamenteuze en topicale behandeling

De reguliere behandeling van nEDD/sEDDs bestaat uit het smeren van verschillende basis emollientia (figuur 1). Dit dient minimaal 2 keer per dag aangebracht te worden, en bij voorkeur na een badmoment. Er bestaat geen voorkeur voor het type. Zalven werken meer occlusief dan crèmes, wat bij hoge temperaturen kan resulteren in oververhitting. Vanwege de hyperkeratose, is toevoeging van topicale keratolytica zoals ureum en salicylzuur vaak nodig. Belangrijk is om hiermee rekening te houden met de leeftijdsgrenzen en concentraties (figuur 1). In de huidplooien, gelaat, of bij aanwezigheid van een huidinfectie, worden keratolytica niet aanbevolen. Voor topicale retinoïden is volgens de richtlijn tazaroteen gel 0.05-0.1 % de eerste keuze. In tegenstelling tot de Verenigde Staten, is dit in Nederland niet geregistreerd. Alternatieven zijn adapaleen 1 mg/g gel, tretinoine crème 0,02-0,05%, of 0,02-0,1% oplossing. Zoutwaterbaden zorgen dat schilfers verzachten en makkelijker loslaten. Hoewel vaak wordt aangenomen dat baden slechts enkele keren per week mag, is de frequentie patiëntafhankelijk en geldt voor watercontact/baden geen beperking. Routinematig gebruik van antiseptica is niet aangeraden. Topicale statines (lovastatine of simvastatine 2%) in combinatie met 2% cholesterol is een opkomende target specifieke behandeling die veelbelovende resultaten laat zien in *NSDHL*-sEDD-CHILD en porokeratose. [2] Een andere mogelijk effectieve topicale behandeling is een vitamine-D-analoog (figuur 1).

Systemische behandeling

In Nederland is acitretine de enige geregistreerde systemische behandeling voor nEDD/sEDD, waarvoor het meeste bewijs is. In het algemeen leiden orale retinoïden tot vermindering van schilfering en dikte van hyperkeratose. Het effect op erytheem is variabel. Derhalve worden ze met name toegepast bij uitgesproken hyperkeratose en schilfering, zoals de nEDD/sEDD subtypes *TGM1*-nEDD, en *ABCA12*-nEDD (o.a. voorheen Harlekijn ichthyosis). Het kan ook effectief zijn bij andere EDDs zoals bijvoorbeeld *STS*-sEDD of *PNPLA1*-nEDD.
Bij kinderen wordt acitretine enkel geadviseerd bij een ernstig fenotype of functionele beperkingen. Bij subtypes met erythrodermie of epidermolysis, zoals *SPINK5*-sEDD, of *KRT1/10*-nEDD kan behandeling met retinoïden echter leiden tot een toename van huidfragiliteit en is derhalve voorzichtigheid geboden. [2,3] Bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd wordt off-label gebruik van alitretinoine geadviseerd, vanwege de aanzienlijke kortere anticonceptie termijn na het staken van de behandeling ten opzichte van acitretine (1 maand versus 3 jaar). [13] De adviezen met betrekking tot dosering staan beschreven in figuur 1. Bij langdurig gebruik van orale retinoïden zijn botveranderingen beschreven waaronder (extra)spinale hyperostosis, calcificaties van de pezen en ligamenten, osteoporose en osteopenie. [2,14] Derhalve wordt voorafgaand aan start van de behandeling een röntgenfoto aangeraden van de cervicale en thoracale wervelkolom in zijaanzicht, van beide calcanei (inclusief de achillespees), en van de heupen. Tijdens de follow-up is deze beeldvorming enkel geïndiceerd bij klachten van gewrichtsstijfheid, pijn, of verminderde flexibiliteit. Om mogelijke osteoporose en osteopenie in kaart te brengen, is voorafgaand aan de behandeling en hierna eens per 5 jaar een DEXA scan geadviseerd. [3]

Off label, nieuwe en experimentele behandelingen

In toenemende mate worden biologicals als behandeling ingezet, mede gebaseerd op bevindingen dat nEDD/sEDD geassocieerd kan zijn met een predominantie van Th17-gemedieerde ontstekingsreacties [2] De effectiviteit van biologicals is echter wisselend en vooralsnog voornamelijk gebaseerd op kleine patiëntcohorten. [2,15] Biologicals mogen gecombineerd worden met orale retinoïden en zijn waarschijnlijk met name zinvol bij patiënten met prominent erytheem. Andere opkomende off-label behandelingen zijn de janus kinase inhibitors, maar biologisch bewijs en effectiviteit hiervan zijn nog niet voldoende onderzocht. Advanced therapeutics, waaronder biologicals en targeted small molecules, worden off-label voorgeschreven en dus niet standaard vergoed. Het theoretisch kader hiervan, inclusief een illustratieve casus, wordt besproken in het NTvDV-artikel van Borghouts et al. In 2027 start in Maastricht UMC+ de BEDD-trial, een gerandomiseerde studie naar bimekizumab. Patiënten met nEDD/sEDD kunnen voor mogelijke deelname verwezen worden naar het expertisecentrum.

ATP2A2-nEDD (Morbus Darier, DD)

Morbus Darier (DD) is een autosomaal dominant overervende genodermatose die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *ATP2A2* gen, dat codeert voor de SERCA2-calciumpomp in het endoplasmatisch reticulum. De naamgeving binnen de EDD classificatie betreft *ATP2A2*-nEDD; voor de leesbaarheid wordt de afkorting DD gebruikt. De ziekte kenmerkt zich door

Management van ATP2A2-nEDD (Morbus Darier, DD)

Expertisecentrum Genodermatologie, Maastricht UMC+ · versie september 2026

European Reference Networks | SKIN | Maastricht UMC+

AANDACHTSPUNTEN

Kliniek & diagnostiek
- Klassiek: keratotische papels, acrale pits, wratachtige laesies
- Nagelafwijkingen (95%) en mucosale laesies (15–50%)
- Niet-klassiek: acrale keratodermie, blaarvorming
- Secundaire infecties (bacterieel/viraal)
- Vroege manifestatie = ernstiger beloop
- Diagnostiek: genetisch onderzoek (*ATP2A2*) + eventueel histopathologie

Extracutane manifestaties
- Neurologie: epilepsie, ataxie, migraine
- Oculair: blefaritis, keratitis, cataract
- Buccaal: parotiszwelling, xerostomie
- Psychiatrisch: stemming, suïcidaliteit
- Cognitief: leerstoornissen

Persoon, gezin & context
- Bespreek psychosociale impact en kwaliteit van leven
- Familieanamnese en kinderwens uitvragen
- Verwijs bij indicatie naar klinisch geneticus (counseling, PGT)

NIET-MEDICAMENTEUS

Triggers vermijden
- UV, hitte, zweten, wrijving, stress
- Hormonaal: menstruatie, zwangerschap, OAC
- Medicatie: lithium, Ca-antagonisten, azathioprine

Multidisciplinaire aanpak
- Psycholoog / psychiater
- Neuroloog, oogarts, tandarts
- Gynaecoloog bij vulvaire klachten
- Laagdrempelig verwijzen naar het Expertisecentrum Genodermatologie (bv. Maastricht UMC+)

Zorg dichter bij huis
- Mogelijkheid tot intercollegiaal overleg, telefonisch consult of videoconsult met het expertisecentrum

TOPICAAL

Basis
- Antiseptica: chloorhexidine 40 mg/ml of povidonjodium 75 mg/ml, 2–3×/week
- Doel: minder bacteriële kolonisatie en infecties

Verdenking infectie
- Bij erosies, exsudaat of crustae: kweek/PCR
- Verwekkers: S. aureus, Candida, HSV, HPV, VZV
- Fusidinezuurcrème bij S. aureus-superinfectie

Hyperkeratose
- Adapaleen 1 mg/g gel, tretinoïne 0,01% crème of tazaroteen 0,01–0,1% gel
- Duur: 1 dd 1, gedurende 2 maanden

Corticosteroïden
- Klasse II–III: met afbouwschema
- Klasse IV: kortdurend bij acute exacerbatie

Calcineurineremmers
- Indicatie: plooien en gelaat
- Tacrolimus 1 mg/g of pimecrolimus 10 mg/g, 2 dd 1
- Voorzichtig bij infecties

Overige
- 5-FU, vitamine D-analogen, diclofenac
- Alle: wisselend effect en kans op recidief

SYSTEMISCH

Geregistreerd
- Acitretine 0,25–0,5 mg/kg/dag
- Verplicht: strikte anticonceptie bij postmenarchale vrouwelijke patiënten

Off-label & beperkt bewijs
- Doxycycline 100 mg/dag (casuïstiek)
- Laaggedoseerd naltrexon 1,5–2,5 mg/dag (case series)
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd: alitretinoïne 10–30 mg/dag, off-label (case series)
- Isotretinoïne: liefst kortdurend (open-label studie, 104 patiënten)
- Oraal magnesium 300 mg/dag (casuïstiek)
- IVIg 0,4 g/kg per 3 weken bij ernstige ziekte (casuïstiek)
- Biologicals: IL-17-, IL-23- en IL-4/13-remmers (case series)
- JAK-remmers (casuïstiek)

Experimenteel
- MEK-remmers
- Dantroleen (ryanodinereceptor-antagonist)
- HSV-1-gebaseerde topicale gentherapie

INTERVENTIE

Indicatie: lokale, therapieresistente laesies of als aanvulling op medicamenteuze therapie

Ablatieve lasers
- CO_2 / Er:YAG — meeste evidence

Cryotherapie, chirurgie
- Risico op litteken en recidief

Fotodynamische therapie
- beperkt bewijs, >50% respons

Botulinetoxine
- vermindering zweetflares, tijdelijk effect

Radiotherapie
- Kleine arealen; Risico van maligne ontaarding

Gebaseerd op: Has C, et al. Consensus recommendations for management of Darier disease: a practical approach. Dermatol Ther (Heidelb) 2026 · Ettinger M, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2025;39:942–56.
Afkortingen: EDD = epidermal differentiation disorder· nEDD = niet-syndromale EDD · DD = ziekte van Darier (ATP2A2-nEDD) · OAC = orale anticonceptie · 5-FU = 5-fluorouracil · IVIg = intraveneuze immunoglobulinen · JAK = Janus-kinase · IL = interleukine · MEK = mitogeen-geactiveerde proteïnekinase-kinase · PGT = pre-implantatie genetische test · ERN-Skin = European Reference Network for Rare Skin Disorders.

Figuur 2. Schematische weergave van de management richtlijn voor ATP2A2-nEDD (M.Darier), gebaseerd op Has, et al. [4]

een grote klinische heterogeniteit, waarbij cutane afwijkingen het meest op de voorgrond staan. [16] Recent is een Europese consensus richtlijn gepubliceerd waarin aanbevelingen van experts uit 13 verschillende landen gegeven wordt (figuur 2). [4]

Herkenning
Net zoals bij sEDD/nEDD, blijkt herkenning en erkenning voor zowel de patiënt als zorgverlener soms lastig, en wordt de kwaliteit van leven aanzienlijk beïnvloed. Momenteel bestaat er nog geen Nederlandse patiëntenvereniging voor DD patiënten. Wel is informatie over het ziektebeeld beschikbaar op www.ichthyosisnetwerken.nl. Naar verwachting zal in de toekomst een contactpersoon voor DD beschikbaar zijn op deze website. Het klassieke fenotype, dat het meest voorkomt, wordt gekenmerkt door keratotische papels, acrale pits, nagelafwijkingen (rode en witte lijnen, subunguale hyperkeratose, V-vormige inkepingen), en wratachtige afwijkingen aan de acra. Het niet-klassieke fenotype is zeldzamer. Hier staan vegetatieve plaques, acrale keratodermie, reuze comedonen, acrale blaarvorming en leukodermische maculae meer op de voorgrond. [17] Secundaire infecties zijn vaak voorkomend.

Complicaties, follow-up en verwijzing
Bij DD kunnen ook extracutane manifestaties optreden. Recent is hiervoor het acroniem 'NOBEL' geïntroduceerd, dat staat voor neurologische, oculaire, buccale, emotionele en leer-/cognitieve betrokkenheid. [16] Een opsomming van de specifieke extracutane manifestaties zijn te vinden in figuur 2 en overige extracutane manifestaties staan beschreven in het overzichtsartikelen van Labbouz en Ettinger, et al. [16,17] Belangrijk is om naast de cutane klachten, hier ook naar te vragen. Afhankelijk van de bevindingen kan gerichte verwijzing naar een neuroloog, oogarts of psychiater plaatsvinden. Hoewel DD in de huidige classificatie als een niet-syndromale EDD wordt beschouwd, roept het groeiende bewijs van het voorkomen van extracutane betrokkenheid de vraag op of deze aandoening niet beter als syndromaal kan worden beschouwd. [18]

Niet-medicamenteuze en topicale behandeling
De eerstelijnsbehandeling omvat preventieve maatregelen en symptomatische verlichting. Belangrijk is om mogelijke uitlokkende factoren zoals UV licht, infecties, warmte en stress te bespreken (zie figuur 2 voor andere uitlokkende factoren). Gebruik van antiseptica (figuur 2) kan microbiële kolonisatie en dus de kans op secundaire infecties verminderen. Bij verdenking op een huidinfectie dient aanvullend microbiologisch onderzoek (bacteriële kweek, PCR voor HSV en VZV) ingezet te worden om de juiste systemische behandeling te starten. Alarmsymptomen zijn o.a. plotse verergering van de huidklachten, koorts, aanwezigheid van erosies en exsudaat.

Topicale middelen kunnen effectief zijn, bijvoorbeeld keratolytica, retinoïden en emollientia bij hyperkeratose; corticosteroiden en calcineurineremmers bij inflammatie; en topicale of systemische antibiotica bij infecties (zie figuur 2 voor doseringen). Diclofenac, vitamine D analogen en 5-fluoro-uracil geven wisselende resultaten. Er is geen consensus over het gebruik hiervan.

Systemische behandeling
Bij onvoldoende effect kan systemische therapie worden ingezet, waarbij orale retinoïden (acitretine, isotretinoine, alitretinoine) het meest onderbouwd zijn (zie figuur 2 voor doseringen). Belangrijk is om vrouwelijke patiënten goed in te lichten over de teratogeniteit hiervan. Ook bij DD heeft alitretinoine de voorkeur bij vrouwen in vruchtbare leeftijd. [4]

Off label, nieuwe en experimentele behandelingen
Andere systemische middelen die effectief kunnen zijn bij DD zijn naltrexon, oraal magnesium, intraveneuze immunoglobuline, en doxycycline (figuur 2). Het bewijs is vooralsnog gebaseerd op kleine patiënten cohorten. Daarnaast groeit het bewijs voor janus kinase inhibitoren en biologicals, waarbij IL-4/IL-13, IL-17/IL-23 remmers wisselende effecten laten zien. Interventionele behandelingen waaronder chirurgie, dermabrasie, ablatieve lasertherapie, botuline toxine A injecties, moeten gereserveerd worden voor therapie-resistente laesies. [4]

Leven met EDDs

Naast de fysieke symptomen, is de kwaliteit van leven een ander belangrijk behandelpunt bij EDDs. Ons centrum heeft deze impact de afgelopen jaren in kaart gebracht door meerdere kwalitatieve studies, waarvan de belangrijkste bevindingen en adviezen hieronder worden samengevat. Ondanks de verschillende klinische manifestaties van DD, *ATP2C1*-nEDD (Ziekte van Hailey Hailey, HHD) en niet-syndromale vormen van ichthyosis, wordt een vergelijkbare impact op kwaliteit van leven gezien. [16,19-21]

Patiënten hebben hierbij behoefte aan meer psychosociale ondersteuning, waarbij thema's zoals sociale isolatie, schaamte, kinderwens, seksualiteit, coping strategieën, zorgen om de toekomst en het optreden van extracutane manifestaties, een belangrijke rol spelen. [19,20] Patiënten met congenitale ichthyosis ervaren bijvoorbeeld de pijn als meest vervelend, evenals laesies in het gelaat en een onaangename geur die met de laesies gepaard kan gaan. [3] Daarnaast worden bij bovenstaande vormen van EDDs psychiatrische comorbiditeiten beschreven waaronder depressieve stoornissen, angst, bipolariteit en suïcidale gedachten. [2,19-21]

Voor zorgverleners blijkt het geven van voldoende en consistente informatie een uitdagende factor in de spreekkamer. [19] Specifieke onderwerpen die zorgverleners uitdagend vinden, is het verstrekken van juiste informatie over de huidaandoening, het overervingpatroon, beloop, klinische heterogeniteit, behandelopties en genetische counseling. Naast het gebrek aan adequate patiënteninformatie, ervaren patiënten met regelmaat vertraging in hun diagnose.

De behandelingen van EDDs zijn grotendeels gebaseerd op expert opinion, wat leidt tot variatie in behandelaanpak en informatievoorziening tussen artsen. De lage bewijskracht voor therapeutische opties draagt hier aan bij. Vanuit zorgverleners is er een grote vraag naar praktische handvaten. De recent gepubliceerde richtlijn van DD en andere EDDs (ichthyosis) kunnen deze handvaten voorzien en zorgen voor een

meer uniforme informatievoorziening. [2-4] Voor HHD wordt momenteel een richtlijn ontwikkeld, waaraan ons centrum deelneemt.

Genetische counseling en zorg op afstand

Naast optimalisatie van de huidige zorg voor EDDs door het ontwikkelen van consensus-based behandelrichtlijnen, wordt ook aandacht besteed aan het optimaliseren van toegankelijke zorg en genetische counseling. In de praktijk rijzen veel vragen over de kinderwens en erfelijkheid bij patiënten met EDDs. De richtlijn voor congenitale ichthyosis sluit hierop aan met een nieuw onderdeel over reproductieve autonomie en bijvoorbeeld preïmplantatie genetische testen en prenatale diagnostiek. Een voorbeeld en informatie hierover wordt beschreven in dit nummer door Van Veen et al. Het wordt aanbevolen om genetische counseling aan alle patiënten met EDDs aan te bieden.

Daarnaast worden consulten op afstand steeds vaker toegepast om toegankelijkheid van zorg te vergroten. Dit kan bijdragen aan vermindering van reistijd en -kosten. [10] In Maastricht MUMC+ is dit mogelijk voor nieuwe consulten, bespreken van therapieën en follow-up.

Leerpunten

- Wees bij congenitale ichthyosis (nEDDs/sEDDs) alert op complicaties buiten de huid. *Vraag gericht naar oververhitting, oogklachten en gehoorproblemen, beoordeel bij kinderen ook de ontwikkeling en controleer jaarlijks de vitamine-D-status.*
- Vraag bij de ziekte van Darier (*ATP2A2*-nEDD) naar extracutane manifestaties. *Gebruik hierbij het NOBEL-acroniem als leidraad: neurologische, oculaire, buccale, emotionele/psychiatrische en leer-/cognitieve klachten. Verwijs bij aanwijzingen voor betrokkenheid gericht naar de betreffende specialist.*
- Houd bij de keuze van een systemisch retinoïd rekening met de reproductieve levensfase.
- Maak de impact op het dagelijks leven een vast onderdeel van de zorg voor patiënten met EDDs.
- Bespreek erfelijkheid en kinderwens tijdig en bied genetische counseling aan. *Verwijs zo nodig naar een expertisecentrum voor genodermatosen om reproductieve mogelijkheden, de vragen en voorkeuren van de patiënt te bespreken.*

Trefwoorden

Epidermale differentiatiestoornissen – ichthyosis - ziekte van Darier - genodermatosen

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

A.G. is coauteur van publicaties over de ziekte van Darier en coauteur en co-coördinator van richtlijnen en classificatie voor nEDDs en sEDDs (ichthyosis). Verder heeft AG onderzoek financiering (grants/sponsoring) gekregen van Leo Foundation, UCB, La Roche Posay, Sanofi, Almirall, is recent adviseur geweest voor o.a. Sanofi, Almirall, UCB, Leo Pharma, Pfizer, Abbvie, Novartis en Incyte; en is aandeelhouder in o.a. Incyte, BioCryst, UCB, Novartis, GSK en Novo Nordisk. De andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Sponsoring

De auteurs ontvingen geen financiële ondersteuning voor de totstandkoming van dit manuscript.

Artificial intelligence disclosure

Tijdens het schrijfproces hebben de auteurs de AI-modellen Copilot en Claude gebruikt om de leesbaarheid van het artikel te verbeteren.

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;193(3):544-8.*
2. *Mazereeuw-Hautier J, Paller AS, Dreyfus I, Sprecher E, O'Toole E, Bodemer C, et al. Management of congenital ichthyoses: guidelines of care: part one: 2024 update. Br J Dermatol. 2025;193(1):16-27.*
3. *Mazereeuw-Hautier J, Paller AS, O'Toole E, Dreyfus I, Bodemer C, Akiyama M, et al. Management of congenital ichthyoses: guidelines of care: Part two: 2024 update. Br J Dermatol. 2025;193(1):28-43.*
4. *Has C, di Calabria VR, Caproni M, Didona B, Fischer J, Gostynski A, et al. Consensus recommendations for management of Darier Disease: A practical approach. Dermatology and Therapy. 2026:1-32.*
5. *Hernández-Martín A, Garcia-Doval I, Aranegui B, de Unamuno P, Rodríguez-Pazos L, González-Enseñat M-A, et al. Prevalence of autosomal recessive congenital ichthyosis: a population-based study using the capture-recapture method in Spain. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;67(2):240-4.*
6. *Zhou B, Liang C, Li P, Xiao H. Revisiting X-linked congenital ichthyosis. International Journal of Dermatology. 2025;64(1):51-61.*
7. *Akiyama M, Choate K, Hernández-Martín Á, Aldwin-Easton M, Bodemer C, Gostyński A, et al. Nonsyndromic epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy. Br J Dermatol. 2025;193(4):619-41.*
8. *Paller AS, Teng J, Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín Á, Granier Tournier C, Hovnanian A, et al. Syndromic epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy. Br J Dermatol. 2025;193(4):592-618.*
9. *Gostyński A, Veldman K, Tammer F, van Geel M, Clabbers J. Epidermal differentiation disorders: vernieuwde classificatie voor ichthyosen, palmoplantaire keratodermieën, morbus Darier en*

morbus Hailey-Hailey. Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie. 2025;35(10):10-2.

10. *Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín A, O'Toole E, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. Br J Dermatol. 2019;180(3):484-95.*
11. *Sun Q, Burgren NM, Cheraghlou S, Paller AS, Larralde M, Bercovitch L, et al. The genomic and phenotypic landscape of ichthyosis: an analysis of 1000 kindreds. JAMA dermatology. 2022;158(1):16-25.*
12. *Challamel C, Hernandez-Martin A, Tchitchiama C, Jonca N, Rossel S, Gostyński A, et al. Patients with autosomal recessive congenital ichthyosis present a distinctive pattern of alopecia. Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology. 2023;37(11).*
13. *Clabbers J, van Oosten Nv, Bolling M, Vreeburg M, van Geel M, Steijlen P, et al. Alitretinoin as a treatment modality for ichthyosis in women of childbearing age: a case series and review of the literature. Dermatology. 2024;240(1):170-7.*
14. *Ormerod A, Campalani E, Goodfield M. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. Br J Dermatol. 2010;162(5):952-63.*
15. *Mazereeuw-Hautier J, Granier Tournier C, Hernandez-Martin 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.*
16. *Labbouz S, Hovnanian A, Xiong G, Murrell DF, Mueller SM, Ezzedine K, et al. Darier disease—A review highlighting new insights from the Darier Disease International Task Force. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2026.*
17. *Ettinger M, Kimeswenger S, Deli I, Traxler J, Altrichter S, Noack P, et al. Darier disease: current insights and challenges in pathogenesis and management. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2025;39(5):942-51.*
18. *Dodiuk-Gad RP. Darier disease is a syndromic epidermal differentiation disorder. Br J Dermatol. 2026;194(3):600-1.*
19. *Debeuf M-EP, van Veen FC, Spätjens D, Kimman ML, van Geel M, Steijlen PM, et al. Unmet care needs in Hailey–Hailey disease (ATP2C1 nonsyndromic epidermal differentiation disorder): a qualitative interview study. Br J Dermatol. 2026:ljag209.*
20. *van Veen FC, Rossel V, Steijlen PM, Moser A, Veldman K, van Geel M, et al. The perceived quality of life in adult patients with inherited ichthyosis: a qualitative interview study. Br J Dermatol. 2025;192(3):553-5.*
21. *Rogner D, Heimerl L, Biedermann T, Sattler E, Zink A. Unmet needs in Darier's disease from a patient's perspective: lessons learnt from the German Registry. Acta Dermato-Venereologica. 2024;104:19663.*

Correspondentieadres
Marie-Eline Debeuf
E-mail: marieeline.debeuf@mumc.nl
Genodermatologie.mumc.nl

De puzzelstukjes leggen: postzygotisch mozaïcisme in basaalcelnaevus syndroom

Myrthe Moermans[1], Anna Patsea[1], Ashleigh Jimenez Lemus[1], Michel van Geel[2], Klara Mosterd[3]

Basaalcelnaevus syndroom (BCNS) wordt in de meeste gevallen veroorzaakt door een pathogene kiembaanvariant in het *PTCH1*-gen. Bij een deel van de patiënten kan de genetische diagnose echter niet gesteld worden in het bloed, ondanks een sterke klinische verdenking. In sommige van deze gevallen kan de diagnose alsnog worden verklaard door postzygotisch mozaïcisme, bij welke de variant niet of slechts beperkt detecteerbaar is in het bloed, maar wel in meerdere basaalcelcarcinomen van een patiënt.

Casus

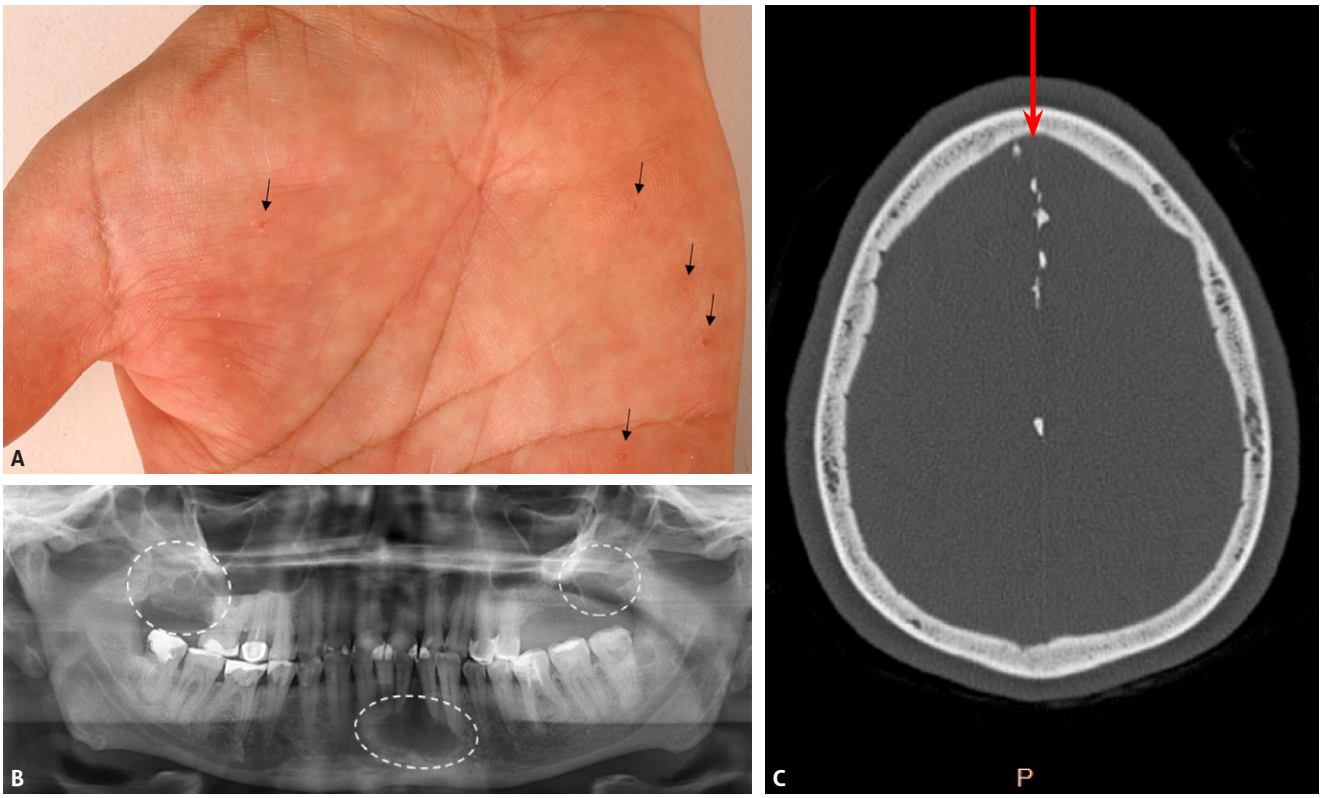
In 2012 presenteerde een 45-jarige patiënte zich met een tweetal basaalcelcarcinomen (BCCs) in het gelaat. Tijdens lichamelijk onderzoek werden ook putjes in de handpalmen gevonden. In de voorgeschiedenis was zij reeds behandeld voor een atypisch cerebellair meningioom en ovariumcysten. Er werd aanvullend onderzoek verricht met een orthopantomogram (röntgenfoto van de kaak) en CT-schedel, waarop respectievelijk multipele odontogene keratocysten en calcificatie van de falx ceribri werden gezien. (figuur 1) Op basis van eerder opgestelde criteria [1] (tabel 1) kon de klinische diagnose basaalcelnaevus syndroom (BCNS) worden gesteld, vanwege de aanwezigheid van vier major criteria en 1 minor criterium. Via sequencing van de coderende exonen en flankerende splice sites, kon echter geen pathogene variant in de bij BCNS betrokken *PTCH1* en *SUFU* genen worden aangetoond in het bloed.

Door het beschikbaar komen van nieuwe moleculair-genetische analysetechnieken werd in 2020 aanvullend genetisch onderzoek uitgevoerd met targeted single molecule molecular inversion probes (smMIPS) en next generation sequencing (NGS) op weefsel afkomstig van 3 verschillende BCCs van de patiënte. Er werd een gemeenschappelijke pathogene variant (c.2399del p.(Phe800Serfs*6)) in het Drosophila Patched 1 (*PTCH1)* gen in elk van de tumoren geïdentificeerd, waardoor postzygotisch mozaïcisme voor BCNS in het *PTCH1*-gen kon

Tabel 1. Diagnostische criteria voor basaalcelnaevus syndroom o.b.v. Bree et al. [1]

Major criteria	Minor criteria
Multipele BCCs of één BCC voor de leeftijd van 20 jaar	Bifide, gefuseerde of gespleten ribben
Odontogene keratocysten	Andere specifieke skeletale of radiologische afwijkingen waaronder pectus excavatum, scoliose, Sprengel's deformiteit, syndactylie van de vingers, vertebrale anomalieën
Palmaire of plantaire putjes	Macrocefalie
Lamellaire calcificatie van de falx cerebri	Congenitale afwijkingen: schisis van de lip of gehemelte, frontal bossing, hypertelorisme
Medulloblastoma in kindertijd	Ovariële of cardiale fibromen
Eerstegraads familielid met BCNS	Lymfomesenterische cysten
	Oculaire afwijkingen, waaronder congenitaal cataract, coloboom, glaucoom, hypertelorisme

1. Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht
2. Laboratoriumspecialist Klinische Genetica, afdeling Klinische Genetica, Maastricht UMC+ en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht
3. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht



Figuur 1. A: Palmaire pits aangeduid met de zwarte pijlen; B: Orthopanthomogram met de keratocysten omcirkeld; C: CT-schedel met centraal de calcificatie van de falx cerebri.

worden vastgesteld. Bij nader aanvullend DNA-onderzoek in bloed naar de gevonden variant, werd deze eveneens laaggradig aangetoond met een variant allel frequentie (VAF) van 6,5%. Aangezien mozaïcisme derhalve uitgebreider aanwezig kan zijn buiten de huid, alsook in de gonaden, kan kiembaanmozaïcisme niet worden uitgesloten met een licht verhoogd risico op het doorgeven van de variant in *PTCH1* aan haar kinderen.

Inmiddels is de zoon van patiënte onder behandeling bij de kaakchirurg vanwege odontogene keratocysten, zonder andere bijkomende kenmerken van BCNS. De zoon heeft momenteel een kinderwens, waardoor er vragen zijn ontstaan over de kans op overerving. Derhalve werd hij verwezen naar de klinisch geneticus voor counseling en eventueel aanvullende diagnostiek.

Bespreking

Het basaalcelnaevus syndroom (BCNS), ook wel bekend als Gorlin syndroom, is een zeldzame, autosomaal dominante genodermatose met een brede klinische presentatie. Het kent een prevalentie van 1 op de 31.000 tot 256.000 personen. [2] BCNS kenmerkt zich door een predispositie voor tumorvorming, waaronder de meest voorkomende BCCs en kaakcysten. Klinisch kan de diagnose worden gesteld op basis van de criteria van Bree et al. (tabel 1), waarbij de combinatie van ofwel 2 major criteria, ofwel 1 major criterium in combinatie met hetzij een bevestigde genetische diagnose, dan wel met 2 minor criteria noodzakelijk zijn voor de diagnose. [1] De meest voorkomende oorzaak is een pathogene variant van het *PTCH1*-gen (in 50-70% van de gevallen), maar ook causale varianten in het *SUFU*-gen kunnen voorkomen (in 4%). In de overige gevallen wordt er geen onderliggende oorzakelijke variant gevonden. [3] Zowel *PTCH1* als *SUFU* zijn tumorsuppresorgenen van de Hedghehog-signaalroute, een route die betrokken is bij de regulatie van de celdeling en de embryonale ontwikkeling. [4] Patiënten met BCNS hebben in hun lichaamscellen een aangedaan allel van *PTCH1* of *SUFU*. Het tweede allel is functioneel en houdt de route geremd. Wanneer ook de tweede kopie van het gen beschadigd raakt (de 'second hit'), valt de remmende werking weg. Hierdoor wordt de Hedgehog-signaalroute overmatig geactiveerd, wat kan leiden tot het ontstaan van een tumor.

Mozaïcisme

Meestal wordt BCNS veroorzaakt door een kiembaanvariant in *PTCH1*. Deze pathogene variant is dan aanwezig in alle lichaamscellen en kan eenvoudig in het bloed worden vastgesteld. Soms ontstaat de variant echter pas na de bevruchting, op enig moment tijdens de embryonale ontwikkeling. Dit wordt postzygotisch mozaïcisme of type 1 segmentaal mozaïcisme genoemd (figuur 2). Bij postzygotisch mozaïcisme draagt slechts een deel van de lichaamscellen de pathogene variant, waardoor ook slechts een deel van het lichaam is aangedaan. Deze afwisseling van aangedane en niet-aangedane cellen doet denken aan een mozaïek en vormt daarmee de oorsprong van de term 'mozaïcisme'. Er is altijd een 'second hit' nodig van het resterende functionele allel van het aangedane tumorsuppressorgen, voordat de cel overgaat tot overmatige proliferatie en kan uitgroeien tot een BCC. Afhankelijk van het moment

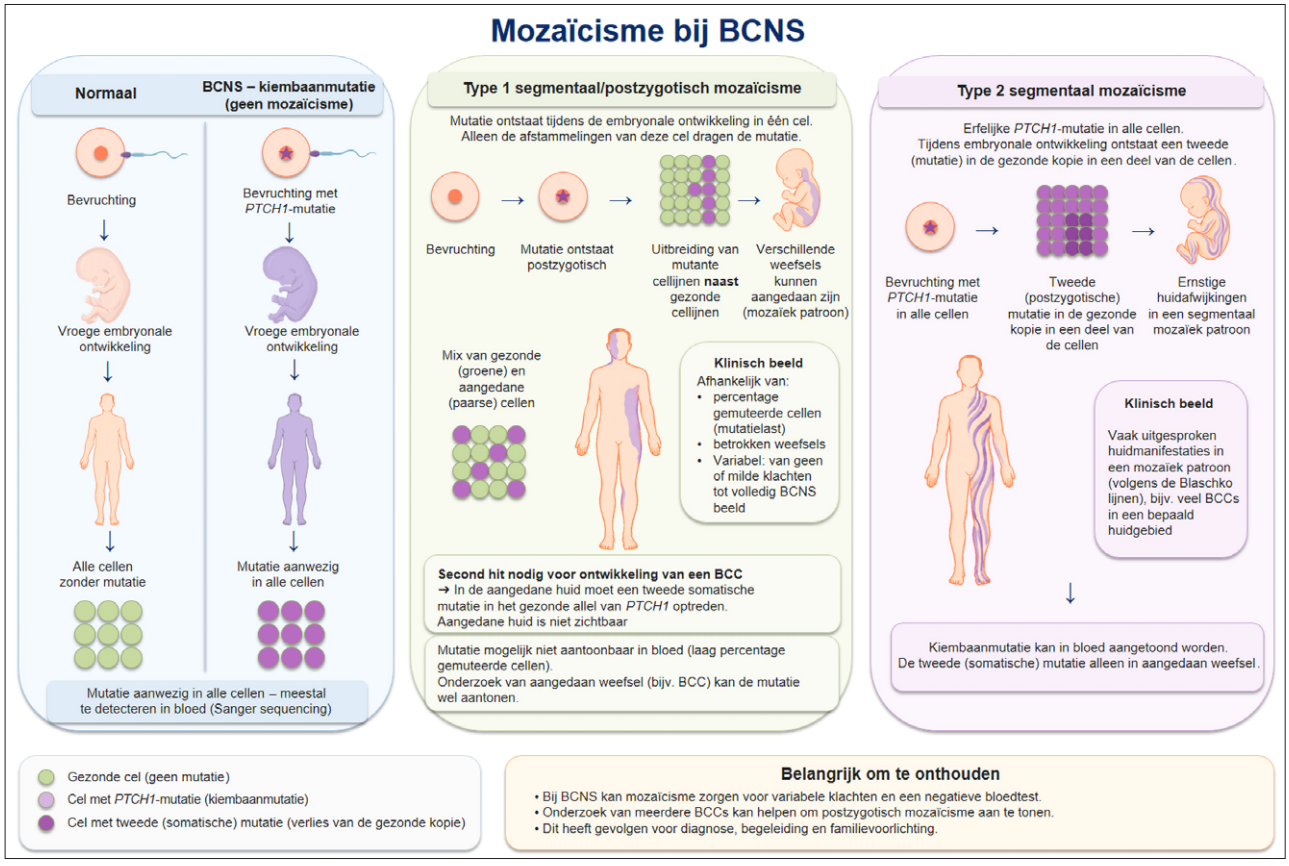
waarop de variant tijdens de embryogenese ontstaat, het percentage gemuteerde cellen en de verdeling over de verschillende weefsels, kan de klinische presentatie variëren. Wanneer de variant ontstaat in een laat stadium bij de embryonale celdeling en dus slechts in een klein deel van de cellen aanwezig is, kan deze bij standaard genetisch onderzoek van DNA uit bloed gemist worden. Dit wordt ook wel laaggradig mozaïcisme genoemd. [5-8] Dit was het geval in onze casus.

Ook type 2 segmentaal mozaïcisme is beschreven bij BCNS (figuur 2) [8]. Hierbij heeft de patiënt al een pathogene *PTCH1*-variant in alle lichaamscellen, maar is er tijdens de embryogenese een tweede pathogene variant ontstaan in het gezonde *PTCH1*-allel. Er is reeds sprake van een 'second hit' en in de aangedane weefsels valt de functie van *PTCH1* volledig weg. Klinisch leidt dit tot ernstigere, lokale uitingen van de ziekte (ook wel 'superimposed mosaicism' genaamd [9]), bijvoorbeeld een opvallende clustering van BCCs. [8,10] Mozaïcisme kan zich presenteren door aangedane cellen in verschillende organen of weefsels, maar er kunnen ook binnen de huid verschillende patronen optreden, zoals langs de Blaschko-lijnen, in brede of smalle banden, of in een schaakbordpatroon. [7]
Het percentage van aangedane cellen (graad van het mozaïcisme) is niet gecorreleerd met de fenotypische expressie en ziekteactiviteit. Zelfs een laaggradig mozaïcisme kan tot duidelijke ziekteverschijnselen leiden, afhankelijk van wanneer in de ontwikkeling de mutatie ontstaat en welke weefsels zijn aangedaan. [8,11]

Aanvullende diagnostiek

Hoewel de diagnose BCNS vaak kan worden gesteld o.b.v. klinische kenmerken, wordt genetische bevestiging van de diagnose aanbevolen omdat dit belangrijke consequenties heeft voor aanvullende diagnostiek en follow-up. [2] Zo gaat een pathogene *SUFU*-variant gepaard met een verhoogd risico op medulloblastoom, terwijl bij een pathogene variant in het *PTCH1*-gen een verhoogd risico op odontogene kaakcysten wordt gezien. Deze risicostratificatie is van belang voor adequate aanbevelingen omtrent screening. Inzicht in de causale pathogene variant is niet alleen belangrijk voor passende screening en follow-up, maar ook voor genetische counseling. Bij patiënten met mozaïcisme bestaat het risico op overdracht van de pathogene *PTCH1*-variant naar het nageslacht. De kans op overerving als heterozygote *PTCH1*-variant is afhankelijk van de aanwezigheid en mate van gonadaal mozaïcisme. Voor mannen is het mogelijk om zaadcellen te analyseren om een risico inschatting te maken. Identificatie van de causale variant is essentieel voor adequate genetische counseling.

Bij een hoge klinische verdenking op BCNS (multipele BCCs en/of meerdere diagnostische kenmerken volgens Bree et al.) gaat de diagnostische voorkeur uit naar een genpanel op een pathogene kiembaanvariant in het *PTCH1*- en *SUFU*-gen. Wanneer bij een dergelijke patiënt geen pathogene variant geïdentificeerd wordt in het bloed, kan vervolgonderzoek overwogen worden voor postzygotisch mozaicisme door genetische analyse op meer dan twee aanwezige neoplasieën. [2,11]



Figuur 2. Ontstaan en klinische presentatie van verschillende vormen van mozaïcisme bij basaalcelnaevus syndroom'.
De figuur is gemaakt door de auteurs. Sommige illustratieve onderdelen zijn vervaardigd met behulp van ChatGPT en BioRender.

Zo kan er DNA-weefsel worden onderzocht van meerdere BCCs om een gezamenlijke pathogene *PTCH1* (of *SUFU*)-variant vast te stellen. Dit is met de huidige NGS technologie ook mogelijk op gefragmenteerd DNA van eerder afgenomen, in paraffine ingebed weefsel nog beschikbaar bij pathologische centra. Als in verschillende tumoren dezelfde pathogene *PTCH1* (of *SUFU*)-variant kan worden aangetoond, ondersteunt dit de diagnose van postzygotisch mozaïcisme. [11]

Als expertisecentrum voor BCNS hebben wij vanuit het Maastricht UMC+ een richtlijn opgesteld voor de diagnostiek en follow-up van patiënten met BCNS, waarin tevens aanbevelingen worden gedaan ten aanzien van genetische diagnostiek. [2] Bij een hoge klinische verdenking op BCNS volgens de criteria van Bree et al., zijn wij altijd beschikbaar voor advies, verwijzing van patiënten en/of voor het verrichten van aanvullende genetische diagnostiek.

Leerpunten

- Inzicht in de causale variant is belangrijk voor passende screening, follow-up, preventieve maatregelen en genetische counseling.
- In patiënten met een klinische verdenking op BCNS, waarbij de pathogene variant niet in het bloed kan worden aangetoond middels conventioneel genetisch onderzoek, kan DNA-analyse naar een gezamenlijke pathogene *PTCH1*-variant in verschillende basaalcelcarcinomen van de patiënt overwogen worden.
- Postzygotisch mozaïcisme kan zich op verschillende manieren manifesteren. Het fenotypisch beeld varieert van meerdere klinische kenmerken van BCNS tot slechts alleen multipele basaalcelcarcinomen.

Trefwoorden

Basaalcelcarcinoom – basaalcelnaevus syndroom – mozaïcisme – genetisch onderzoek

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

Sponsoring

De auteurs ontvingen geen financiële ondersteuning voor de totstandkoming van dit manuscript.

AI statement

Tijdens het opstellen van dit manuscript heeft auteur MM ChatGPT (OpenAI) gebruikt ter ondersteuning van de taalkundige redactie, onder meer door suggesties te vragen voor mogelijke verbeteringen in formulering, stijl en leesbaarheid. Deze suggesties zijn door de auteur kritisch beoordeeld en, waar passend, aangepast en verwerkt. Daarnaast is het concept voor figuur 2 met behulp van AI gegenereerd op basis van inhoudelijke input en instructies van de auteur. De auteur heeft alle AI-ondersteunde tekstuele en visuele bijdragen gecontroleerd en blijft volledig verantwoordelijk voor de inhoud, juistheid en integriteit van het manuscript.

Referenties

1. *Bree AF, Shah MR; BCNS Colloquium Group. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). Am J Med Genet A. 2011 Sep;155A(9):2091-7. doi: 10.1002/ajmg.a.34128. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21834049.*
2. *Verkouteren BJA, Cosgun B, Reinders MGHC, Kessler PAWK, et al. A guideline for the clinical management of basal cell naevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). Br J Dermatol. 2022 Feb;186(2):215-226. doi: 10.1111/bjd.20700. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34375441; PMCID: PMC9298899.*
3. *John AM, Schwartz RA. Basal cell naevus syndrome: an update on genetics and treatment. Br J Dermatol. 2016 Jan;174(1):68-76. doi: 10.1111/bjd.14206. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26409035.*
4. *Briscoe J, Thérond PP. The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2013 Jul;14(7):416-29. doi: 10.1038/nrm3598. Epub 2013 May 30. PMID: 23719536.*
5. *Happle R. The categories of cutaneous mosaicism: A proposed classification. Am J Med Genet A. 2016 Feb;170A(2):452-459. doi: 10.1002/ajmg.a.37439. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26494396.*
6. *Reinders MGHC, Boersma HJ, Leter EM et al. Postzygotic mosaicism in basal cell naevus syndrome. Br J Dermatol 2017; 177:249–52. Dus is het beter Reinders aan te halen.*
7. *Kinsler VA, Boccara O, Fraitag S, Torrelo A, Vabres P, Diociaiuti A. Mosaic abnormalities of the skin: review and guidelines from the European Reference Network for rare skin diseases. Br J Dermatol. 2020 Mar;182(3):552-563. doi: 10.1111/bjd.17924. Epub 2019 Jul 18. PMID: 30920652.*
8. *Torrelo A, Hernández-Martín A, Bueno E, Colmenero I, et al Molecular evidence of type 2 mosaicism in Gorlin syndrome. Br J Dermatol. 2013 Dec;169(6):1342-5. doi: 10.1111/bjd.12458. PMID: 23746055.*
9. *Happle R, Torrelo A. Superimposed mosaicism in tuberous sclerosis complex: a key to understanding all of the manifold manifestations? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Nov;34(11):2511-2517. doi: 10.1111/jdv.16603. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32396651.*
10. *Happle R. Molecular corroboration of type 2 segmental mosaicism in various types of porokeratosis. JAMA Dermatol. 2019 May 1;155(5):531-532. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0134. PMID: 30942834.*
11. *Reinders MGHC, Cosgun B, Gijezen LMC, van Oosterhoud CN, et al. Genetic profiling of basal cell carcinomas detects postzygotic mosaicism in basal cell naevus syndrome. Br J Dermatol. 2019 Sep;181(3):587-591. doi: 10.1111/bjd.17337. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30520020.*

Correspondentieadres

Myrthe Moermans

E-mail: myrthe.moermans@mumc.nl

Orofaciale granulomatose: de kip of het ei?

Ine Romaen[1], Marieke Reinders[2], Antoni Gostyński[3]

Progressieve roodheid, zwelling en pijn van de onderlip, rechterwang en tong leiden in combinatie met een voorgeschiedenis van de ziekte van Crohn al snel tot een diagnose. Welke naam we voor deze diagnose moeten gebruiken, blijft een punt van discussie. Het kiezen van de juiste therapie is uitdagend en wordt indien nodig multidisciplinair aangepakt.

Casus

Een 53-jarige vrouw werd door de MKA-chirurg verwezen naar de poli Dermatologie in Maastricht UMC+ vanwege sinds een jaar bestaande zwelling en pijnklachten van de onderlip, rechterwang en tong. De klachten wisselden in intensiteit, maar trokken nooit volledig weg. Er was geen sprake van perioculair oedeem, dyspnoe klachten, facialisparese, koorts, hoofdpijn of visusklachten.
Bij lichamelijk onderzoek zagen we een erythemateuze, pasteuze zwelling van de cutane onderlip rechts doorlopend tot op de kin en het lippenrood, alsook een opvallende fisuurtong met wit beslag. Meerdere maanden na presentatie werd ook een cobblestone aspect van de buccale mucosa zichtbaar (afbeelding 1).

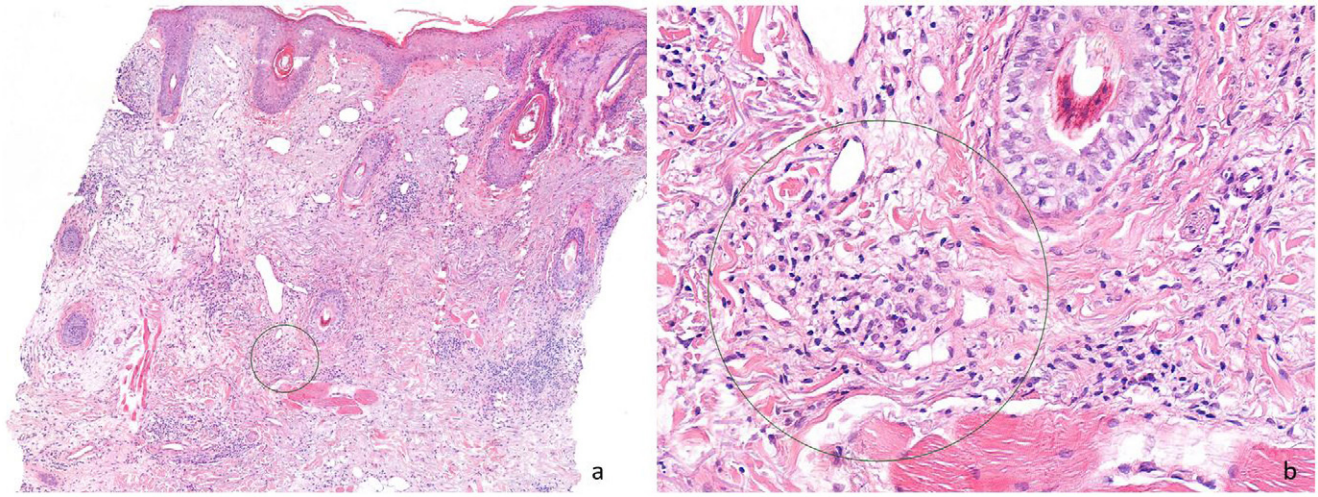
Patiënte had een voorgeschiedenis van een actueel gecontroleerde morbus Crohn onder infliximab gebruik, een CVA, hypertensie en een hartritmestoornis. De medicatie bestond uit infliximab, clopidogrel, oxazepam en irbesartan. De familieanamnese was negatief voor een gelijkaardige presentatie of inflammatoire darmziekten.

De MKA-chirurg maakte eerder al een MRI, waarop gelokaliseerd oedeem zichtbaar was ter plaatse van de m. buccinator en de onderlip rechts met daarbij geringe induratie van het vetweefsel. Er was geen sprake van uitgesproken inflammatie of een ruimte innemend proces. Een huidbiopt van de onderlip rechts toonde geen granuloomvorming. We namen een nieuw huidbiopt bij presentatie in juli 2022 met een differentiaaldiagnose van orofaciale granulomatose (cheilitis granulomatosa, Melkersson-Rosenthal-syndroom), cutane morbus Crohn, sarcoïdose en erosieve lichen planus. Histopathologisch onderzoek toonde milde spongiose met een opvallende interstitiële lymfohistiocytaire ontsteking en microgranulomen in de dermis en subcutis (afbeelding 2).



Afbeelding 1. Klinisch beeld.
a: erythemateuze, pasteuze, oedemateuze, matig scherpbegrensde plaque met fijne squamae van de cutane onderlip rechts doorlopend tot op de kin en lippenrood.
b: lingua plicata met scherpbegrensde witte plaques, passend bij candidiasis.
c: cobblestone-aspect van de buccale mucosa.
d-f: behandelresultaat.

1. Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
2. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
3. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Expertisecentrum voor Genodermatosen, ERN-Skin centrum, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht



Afbeelding 2. Histologie huidstansbiopt cutane onderlip rechts (H&E).
a: focale spongiose, mild dermaal oedeem, gedilateerde vaten, dermale aggregaten van ontstekingscellen.
b: granuloom met bijmenging van lymfocyten en enkele plasmacellen.

De medicatie werd nagekeken in de Litt's drug eruption database. Zowel voor clopidogrel, oxazepam als irbesartan zijn geen granulomateuze ontstekingen beschreven. Bij infliximab daarentegen zijn granuloom, granulomateuze reactie en cutane sarcoïdose-achtige reacties beschreven.

Als waarschijnlijkheidsdiagnose werd een secundaire orofaciale granulomatose bij gekende morbus Crohn gesteld in combinatie met candidiasis van een lingua plicata.

Er werd gestart met doxycycline 1dd100mg en nystatine mondspoeling. Doxycycline had onvoldoende effect na 6 maanden, ondanks tussentijds prednisolon gebruik in maximale dosering van 30mg per dag en het verkorten van het infliximab interval van zes- naar vierwekelijks. Ziekteprogressie werd vastgesteld in de vorm van uitbreiding van de zwelling naar de bovenlip. Vervolgens werd gedurende drie weken wekelijks Kenacort-A 40mg/ml intralesionaal geïnjecteerd, met zeer goed resultaat. Gelijktijdig werd sulfasalazine als onderhoudsbehandeling gestart, in opbouwende dosering tot 1000 mg tweemaal daags. Desondanks recidiveerden de oromucosale klachten. Het intralesionale behandelschema met Kenacort-A 40mg/ml werd herhaald, opnieuw met zeer goed resultaat. Op verzoek van de patiënte werd tevens doxycycline 2dd100mg herstart, aangezien dit eerder goed verdragen werd. Daarnaast werd in overleg met de MDL-arts infliximab op proef vervangen door ustekinumab. Het volgende recidief trad op tien maanden na de laatste reeks Kenacort-A-injecties, waardoor een derde keer het Kenacort-A-schema toegepast werd in september 2024. Omdat er een goed behandelresultaat optrad van de intralesionale corticosteroïden tijdens infliximab gebruik en er ook een recidief optrad onder ustekinumab, werd een oorzakelijk verband met infliximab minder waarschijnlijk geacht. Vanwege reactivatie van de intestinale ziekte werd ustekinumab gestaakt en infliximab herstart. Er trad een recidief van candidiasis op waarvoor fluconazol onderhoudsbehandeling gestart werd.

Tot op heden is patiënte klachtenvrij en is ook de intestinale ziekte van Crohn onder controle.

Samenvattend werd bij deze patiënte met de ziekte van Crohn en lingua plicata, zonder facialisparese, een oedemateuze, erythemateuze zwelling van de rechter onder- en bovenlip, kin en rechterwang gezien, in combinatie met een cobblestone-aspect van de buccale mucosa. Dit klinisch beeld, het beloop en de histologische microgranulomen bevestigen de diagnose van secundaire orale granulomatose bij de ziekte van Crohn, dan wel orofaciale ziekte van Crohn. Het goede herstel na het intralesionale behandelschema met Kenacort-A 40 mg/ml sluit hier volledig bij aan.

Bespreking

Cutane uitingen vanuit het gastro-intestinale oogpunt

Inflammatoire darmziekten (IBD) zijn chronische inflammatoire aandoeningen van de gastro-intestinale tractus bestaande uit colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. In 40% van de gevallen is er sprake van extra-intestinale manifestaties die zich in elk orgaansysteem kunnen presenteren. Cutane uitingen zijn hiervan het meest voorkomend. [1] De prevalentie van mucocutane laesies bij patiënten met de ziekte van Crohn kan oplopen tot 44%. Deze afwijkingen worden ingedeeld in vijf groepen: Crohn-specifiek, reactief, geassocieerd, laesies t.g.v. malnutritie en therapie gerelateerde laesies. [2,3]

Crohn-specifieke manifestaties zijn granulomateuze laesies met dezelfde histologische kenmerken als de intestinale ziekte van Crohn. [1] Deze groep omvat perianale Crohn, in de vorm van erytheem, abcessen, ulcera, fissuren en fistels; orofaciale ziekte van Crohn, uitend in zwelling van de lippen, gingiva, wangen of gelaat (orofaciale granulomatose), cobblestone mucosa, fissuren van de lip en tong, cheilitis angularis, mucogingivitis, (granulomateuze) ulcera en mucosale noduli; en gemetastaseerde ziekte van Crohn waarbij plaques, noduli, ulceraties, abcessen en fistels zichtbaar zijn op afstand van de

gastro-intestinale tractus. Gemetastaseerde ziekte van Crohn komt met name voor op de extremiteiten, op de romp en in de intertrigineuze zones, slechts zelden in het gelaat. [1-6] Er bestaat discussie of orale laesies onderdeel zijn van de ziekte van Crohn in het eerste deel van de gastro-intestinale tractus of een extra-intestinale manifestatie van de ziekte. [7] De orofaciale ziekte van Crohn kan 10 jaar voorlopen op de gastro-intestinale klachten en actief blijven ondanks controle van de luminale ziekte. [6]

De reactieve groep wordt veroorzaakt door de onderliggende ziekte van Crohn, waarbij men vermoedt dat een verstoorde immuunrespons op cross-antigenen tussen huid en de gastro-intestinale tractus een pathogenetische rol speelt. [1,3] Hiertoe behoren o.a. erythema nodosum, orale aftosis, pyoderma gangrenosum, Sweet-syndroom, cutane polyarteritis nodosa en epidermolysis bullosa acquisita. [2,3]

De geassocieerde huidafwijkingen hebben geen gelijkaardige histologie of pathogenese. Voorbeelden hiervan zijn psoriasis, pustulosis palmoplantaris, atopisch eczeem, vitiligo, palmair erytheem, hidradenitis suppurativa en secundaire amyloïdosis. [1,2]

De secundaire manifestaties betreffen uitingen t.g.v. malnutritie zoals acrodermatitis enteropathica en cutane uitingen gerelateerd aan systemische therapie zoals paradoxale psoriasis. [2]

Terminologie vanuit het dermatologisch oogpunt

Over de jaren heen ontstond veel onduidelijkheid vanwege de diverse benamingen voor overlappende klinische kenmerken. Dit bemoeilijkt zowel het wetenschappelijke onderzoek als het interpreteren van de bestaande literatuur. Ter verduidelijking worden hieronder cheilitis granulomatosa, Melkersson-Rosenthal-syndroom en orofaciale granulomatose toegelicht.

Cheilitis granulomatosa (CG) werd voor het eerst beschreven in 1945 als een terugkerende zwelling van de bovenlip, waarbij na enkele recidieven de zwelling persisteert en granulomateuze histologie laat zien. In 40% van de gevallen ontwikkelen neurologische symptomen, waardoor CG gezien wordt als een incomplete variant van Melkersson-Rosenthal-syndroom en meer recent als een onderdeel van orofaciale granulomatose. [8]

Melkersson-Rosenthal-syndroom (MRS) is een zeldzaam neuro-mucocutaan syndroom, waarbij Melkersson in 1928 de facialisparese i.c.m. het oedeem beschreef en Rosenthal in 1931 aanvulde met lingua plicata. [9] De klassieke trias bestaat uit terugkerende facialisparese, orofaciaal oedeem en lingua plicata. [8,10] De kenmerken kunnen zich unilateraal of bilateraal presenteren. Niet alle kenmerken hoeven aanwezig te zijn om de diagnose te stellen; dit is slechts bij een derde van de patiënten het geval. [9] De term 'orofaciale granulomatose (OFG)' wordt als parapluterm gebruikt, waaronder MRS valt. In een studie werden 27 patiënten gedurende 30 jaar opgevolgd met monosymptomatische MRS (cheilitis granulomatosa) en oligosymptomatische dan wel trias MRS. Hiervan ontwikkelden 3 patiënten (11,1%) IBD. [10]

De term ***orofaciale granulomatose (OFG)*** wordt sinds 1985 toegepast, gebaseerd op de niet-necrotiserende granulomateuze inflammatie in de orofaciale regio, waarmee men ook doelt op cheilitis granulomatosa en Melkersson-Rosenthal-syndroom. Het is een zeldzame chronische inflammatoire ziekte van onbekende etiologie. [8,11] Typerend is de plotse pijnloze zwelling van de lip die geleidelijk toeneemt en persisteert. Vanwege de zwelling kan een centrale fissuur ontstaan (mediane cheilitis) en cheilitis angularis. [8] Karakteristiek zijn ook de ulcera t.h.v. vestibulum oris en lip mucosa, cobblestone aspect van de lippen en buccale mucosa en het granulaire aspect van de gingiva. [8,12] Bij ernstige gevallen kan latero-cervicale lymfadenopathie aanwezig zijn. De pathogenese is onbekend; diverse hypothesen wijzen echter op genetische predispositie, een infectieuze, allergische of immunologische oorsprong. [8] Histologie toont, overeenkomstig met de ziekte van Crohn, subepitheliaal oedeem, een verhoogd aantal gedilateerde lymfevaten, een granulomateus infiltraat met niet-verkazende granulomen en een perivasculair mononucleair infiltraat. [8,12] Het oedeem ontstaat door lymfatische en vasculaire destructie van de granulomen. Histologische controle is niet noodzakelijk voor de diagnose, maar draagt wel bij aan het uitsluiten van differentiaaldiagnosen. [8]

Patiënten met OFG kunnen de ziekte van Crohn ontwikkelen net zoals dat patiënten met de ziekte van Crohn orale laesies kunnen krijgen. Bij 0,5% van de patiënten met de ziekte van Crohn werd een cheilitis granulomatosa vastgesteld. [9,13] In een retrospectieve studie van 207 patiënten met OFG bleek 22% intestinale ziekte van Crohn te hebben. Hiervan ontwikkelde 42,5% symptomen van OFG, voordat de diagnose van intestinale ziekte van Crohn gesteld werd. Mediane tijd tussen OFG en diagnose ziekte van Crohn was 2 jaar. Omgekeerd was de mediane tijd tussen diagnose van ziekte van Crohn en OFG 10 jaar. [12] 72% van de patiënten met pediatrische-onset orofaciale granulomatose ontwikkelt symptomatische gastro-intestinale ziekte, voornamelijk de ziekte van Crohn, na een mediane follow-up van 3 jaar. [10] Er is nog geen consensus of OFG een variant is van orale Crohn of een afzonderlijke inflammatoire ziekte. [9,10]

Tegenwoordig wordt OFG onderverdeeld in primaire, idiopathische OFG waaronder cheilitis granulomatosa en het Melkersson-Rosenthal-syndroom vallen en secundaire OFG gaande over systemische associaties zoals de ziekte van Crohn en sarcoïdose, en lokale reacties zoals allergische contactdermatitis en vreemd lichaam reacties. [8]

Behandeling

Er is geen consensus over therapeutische voorkeur bij orofaciale granulomatose. Een kaneel- en benzoaatvrij dieet wordt genoemd als eerstelijnsbehandeling, al is de effectiviteit hiervan niet gevalideerd. De voorkeur gaat uit naar intralesionale corticosteroïden, waarbij 4 injecties van 0.1ml triamcinolonacetonide 40mg/ml geplaatst worden op gelijke afstand van elkaar in de aangedane zone, één keer per week, drie weken lang. In een studie van 22 patiënten behaalde iedereen met dit schema volledige remissie 1 maand na behan-

deling. Bij een recidief werd na 6 maanden opnieuw een kuur toegediend. De mediane ziektevrije periode na 1 kuur was 28.9 ± 18 maanden. De meerderheid van de patiënten (63,6%) bleef ziektevrij. Recidiefklachten reageerden goed op een tweede kuur, resulterend in een mediane ziektevrije periode van 28.3 ± 17.2 maanden. [15] Orale corticosteroïden hebben een tijdelijk effect op ulcera, maar weinig tot geen effect op lipzwelling. Patiënten met OFG en de ziekte van Crohn reageren beter op azathioprine dan patiënten zonder de ziekte van Crohn. [8] Lasertherapie of chirurgische cheiloplastiek was een optie bij therapieresistente patiënten. [8,13] Meerdere patiënten werden behandeld middels TNF-α-antagonisten (infliximab of adalimumab) met redelijk goed resultaat. [8,9,13] Andere genoemde opties zijn methotrexaat, fumaarzuur, thalidomide, tacrolimus, mycofenolaat mofetil, anti-tuberculose behandeling (ethambutol, isoniazide), (hydroxy-)chloroquine, anti-lepra behandeling (clofazimine en dapson), metronidazol, colchicine, sulfasalazine, antibiotica (azitromycine, doxycycline, minocycline) en ustekinumab. [8,9,13] Omalizumab werd geprobeerd in case reports met goed effect bij patiënten met een verhoogd totaal IgE, waarbij men verwacht dat het anti-inflammatoire effect en de downregulatie van IL-2 en IL-13 een rol spelen. [8]

Bovenstaande casus illustreert het belang van interdisciplinair samenwerken. Zo kan een correcte diagnose én een gepaste behandeling gekozen worden, waarbij zowel cutane, mucosale als intestinale remissie nagestreefd wordt.

Leerpunten

- Inspecteer bij huidafwijkingen in het gelaat altijd ook de mondholte.
- Beschouw orofaciale afwijkingen als mogelijke manifestatie of voorbode van een systemische aandoening, waaronder inflammatoire darmziekten.
- Orofaciale granulomatose op kinderleeftijd gaat gepaard met een verhoogd risico op het ontwikkelen van de ziekte van Crohn.
- Stem indien nodig systemische behandeling af met de betrokken medebehandelaars.

Trefwoorden

(Secondary) orofacial granulomatosis - Melkersson Rosenthal syndrome - cheilitis granulomatosis -orofacial Crohn - metastatic Crohn

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

AI statement

Tijdens de revisie van dit manuscript heeft auteur AG ChatGPT (OpenAI) gebruikt om zijn aanpassingen taalkundig te controleren. Alle door ChatGPT voorgestelde wijzigingen zijn door AG beoordeeld, waar nodig aangepast en goedgekeurd. De auteurs blijven volledig verantwoordelijk voor de inhoud en integriteit van het manuscript.

Literatuur

1. *Huang BL, Chandra S, Shih DQ. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. Front Physiol. 2012 Feb 6;3:13.*
2. *Kurtzman DJ, Jones T, Lian F, Peng LS. Metastatic Crohn's disease: a review and approach to therapy. J Am Acad Dermatol. 2014 Oct;71(4):804-13.*
3. *Ungureanu L, Cosgarea R, Alexandru Badea M, Florentina Vasilovici A, et al. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (Review). Exp Ther Med. 2020 Jul;20(1):31-37.*
4. *Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M, et al. ECCO Guidelines on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2024 Jan 27;18(1):1-37.*
5. *Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2005 Dec 14;11(46):7227-36.*
6. *Joshi S, Moore A, Mawdsley J, et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a guide to examination. Frontline Gastroenterology 2024;15:328-335.*
7. *Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Current concepts, treatment, and implications for disease management. Gastroenterology. 2021 Oct;161(4):1118-1132.*
8. *Galdiero MR, Maio F, Arcoleo F, Boni E, Bonzano L, Brussino L, et al. Orofacial granulomatosis: Clinical and therapeutic features in an Italian cohort and review of the literature. Allergy. 2021 Jul;76(7):2189-2200.*
9. *Wehl G, Rauchenzauner M. A Systematic review of the literature of the three related disease entities cheilitis granulomatosa, orofacial granulomatosis and Melkersson - Rosenthal Syndrome. Curr Pediatr Rev. 2018;14(3):196-203.*
10. *Haaramo A, Kolho KL, Pitkäranta A, Kanerva M. A 30-year follow-up study of patients with Melkersson-Rosenthal syndrome shows an association to inflammatory bowel disease. Ann Med. 2019 Mar;51(2):149-155.*
11. *Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchell DN, MacDonald DG, Scully C, Cochran K, et al. Oro-facial granulomatosis--a clinical and pathological analysis. Q J Med. 1985 Jan;54(213):101-13.*
12. *Campbell H, Escudier M, Patel P, Nunes C, Elliott TR, Barnard K, et al. Distinguishing orofacial granulomatosis from crohn's disease: two separate disease entities? Inflamm Bowel Dis. 2011 Oct;17(10):2109-15.*
13. *Banks T, Gada S. A comprehensive review of current treatments for granulomatous cheilitis. Br J Dermatol. 2012 May;166(5):934-7.*
14. *Sanderson J, Nunes C, Escudier M, Barnard K, et al. Oro-facial granulomatosis: Crohn's disease or a new inflammatory bowel disease? Inflamm Bowel Dis. 2005 Sep;11(9):840-6.*
15. *Fedele S, Fung PP, Bamashmous N, Petrie A, Porter S. Long-term effectiveness of intralesional triamcinolone acetonide therapy in orofacial granulomatosis: an observational cohort study. Br J Dermatol. 2014 Apr;170(4):794-801.*

Correspondentieadres

Ine Romaen

E-mail: ine.romaen@mumc.nl

‘Periodieke dermatosen’

Charlotte Burms[1], Tom Wolswijk[1,2], Myrurgia Abdul Hamid[3], Valerie Verstraeten[4], Frank van Leersum[2,4]

Veel huidziekten worden gekenmerkt door laesies die komen en gaan. Maar wanneer een patiënte cyclisch op exact dezelfde locaties opflakkeringen vertoont, verdient de anamnese bijzondere aandacht. Hormonale schommelingen beïnvloeden diverse inflammatoire dermatosen, maar niet elke cyclus-gebonden opflakkering is een rechtstreeks gevolg van de menstruele cyclus. Soms schuilt achter een ogenschijnlijke hormonale presentatie een ander oorzakelijk verband.

In deze case-series worden twee casus besproken van patiënten met een cyclische dermatose met verschillende oorzaak.

Casus 1 (auto-immuun progesteron dermatitis)

Een 28-jarige vrouw, gekend met atopisch eczeem presenteerde zich in 2024 voor het eerst op de poli dermatologie in het Maastricht UMC+ met gelichenificeerde gehyperpigmenteerde nummulaire plaques. Hoewel vroeger met name de jeuk op de voorgrond stond, waren haar laesies sinds 2 jaar vooral pijnlijk. De pijn trad op rondom de menstruatie. Mometason vetzalf gaf kortdurend verlichting, maar rondom de menses verergerden de klachten. Patiënte gebruikt dan naproxen als pijnstiller.

Klinisch werden in de flank, bij het bovenbeen rechts, op de dorsale hand links en rondom de lippen scherpbegrensde gehyperpigmenteerde en gelichenificeerde plaques in een livide vlekkerig patroon gezien (figuur 1). Anamnestisch zou patiënte ook een aantal keren vesikels gezien hebben. Er werd een differentiaal diagnose opgesteld van een post-herpetisch beeld, atopisch eczeem, psoriasis, lupus erythematodes (LE), mycosis fungoides en een auto-immuunprogesteron dermatitis. Een biopt, labonderzoek en PCR voor varicella zoster (VZV) en herpes zoster (HSV) werden ingezet, waarna direct werd gestart met een mometason vetzalf voor het gelaat, clobetasol zalf onder occlusie voor het lichaam en emolliens.

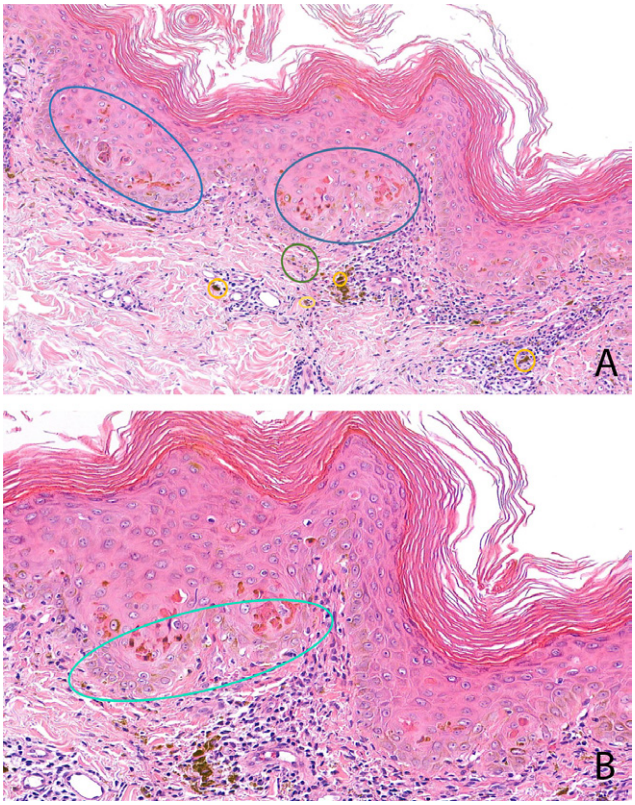
De PCR voor HSV en VZV bleken negatief. Histologisch werd een interfase dermatitis gezien met hoofdzakelijk patroon van dyskeratotische cellen en dermale eosinofiele graulocyten (figuur 2). Het beeld was meest passend bij een fixed drug eruption (FDE). Een auto-immuunziekte zoals LE of dermatomyositis was histopathologisch gezien ook een mogelijkheid doch op basis van de kliniek werd besloten tot een auto-immuun progesteron dermatitis met huidafwijkingen passend bij FDE.

In overleg met de gynaecoloog werd gestart met ethinylestradiol/levonogestrel zonder stopweek. Patiënte is sinds start hiervan klachtenvrij.



Figuur 1. Klinische presentatie van een 28-jarige vrouw met auto-immuunprogesteron dermatitis.
Onder andere in het gelaat (A) in de flank (C) werden scherpbegrensde livide en in een vlekkerig patroon focaal gehyperpigmenteerde gelichenificeerde vlakke plaques waargenomen. Vesikels die anamnestisch door patiënte beschreven werden konden niet geobjectiveerd worden, al werden in de hals (B) wel enkele lenticulaire erosies waargenomen alwaar de PCR voor varicella zoster en herpes zoster werden afgenomen. Een biopt werd afgenomen centraal in de laesie op de flank (D).

1. Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
2. Arts-onderzoeker GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Universiteit Maastricht, Maastricht
3. Patholoog, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
4. Dermatoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht



Figuur 2. Histologische presentatie van een 28-jarige vrouw met auto-immuunprogesteron dermatitis.
Hematoxiline-eosine kleuringen van coupes met een gescande vergroting van 10/41x (A) en 16/41x (B). Microscopisch is een verruceus oppervlak met papillomatose zichtbaar. De epidermis toont regelmatige acanthose met opvallende clusters van dyskeratotische cellen ter hoogte van de basale en suprabasale cellagen (donkerblauwe cirkels). Er is sprake van een bandvormig rondkernig ontstekingsinfiltraat. Ter plaatse van deze interfaseontsteking wordt onderbreking van het basaalmembraan waargenomen (lichtblauwe cirkels). Het ontstekingsinfiltraat breidt zich perivasculair uit tot middermaal, zonder aantasting van de vaatwanden. Dit infiltraat bestaat voornamelijk uit lymfocyten, met enkele eosinofiele granulocyten en melanofagen (gele cirkels). Daarnaast is losse melaninedepositie zichtbaar (groene cirkel).

Achtergrond casus 1

Auto-immuun progesteron dermatitis wordt gekenmerkt door recidiverende cyclische erupties gedurende de luteale fase van de menstruele cyclus waarin serumprogesteron levels stijgen onder invloed van het ovariële corpus luteum. [1] Aan het einde van de luteale fase worden de klachten minder, of verdwijnen deze zelfs. [1] Het betreft een auto-allergische reactie voor endogeen progesteron. [1] Medicatie die de ovulatie onderdrukken zoals orale contraceptie geven symptoomverlichting. [1] De huiderupties die ontstaan bij een auto-immuun progesteron dermatitis zijn zeer variabel. Erytheem, urticaria, eczemateuze plaques en vesikels worden beschreven. [1-3]

Een presentatie van een auto-immuun progesteron dermatitis als FDE wordt naar schatting in slechts 1% van de gevallen gezien en wordt slechts in enkele case reports beschreven. [3-8] Er is tevens één case report beschreven van een patiënt met auto-immuun progesteron dermatitis welke zich uitte als urticaria, maar waarbij na intradermale injectie met progesteron in het kader van diagnostiek, de klinische presentatie veranderde in een fixed-drug-like beeld. [9].

Hoewel een intradermale test met progesteron extra ondersteuning kan bieden in de diagnostiek van een auto-immuun progesteron dermatitis, is deze test weinig specifiek. Verschillende studies beschrijven irritatieve reacties na injectie, wat de interpretatie van deze test bemoeilijkt. In een cohort met gezonde controle proefpersonen had maar liefst 90% een fout-positieve testuitslag. [2] Daarnaast beïnvloedt deze test zelden het beleid voor de patiënt. Klinische remissie bij orale anticonceptie bevestigt de diagnose. [10]
Sommige patiënten ervaren geen klachten meer gedurende zwangerschap, en sommige patiënten blijven zelfs klachtenvrij na de zwangerschap. Een potentiële verklaring hiervoor is dat gedurende de zwangerschap progesteronlevels langzaam stijgen, waardoor er maternale desensitisatie optreedt. [11]

Casus 2 (fixed-drug eruptie)

In oktober 2025 presenteerde zich een 26-jarige vrouwelijke patiënt op de polikliniek dermatologie in verband met sinds één jaar bestaande recidiverende huidafwijkingen op het bovenste ooglid links mediaal, de onderlip links en de kin links, welke cyclisch optreden rondom de menstruatie. Klinisch is er sprake van prodromale jeuk waarna erythemateuze plaques en bullae ontstaan, die na enkele dagen spon-



Figuur 3. Klinische presentatie van een 29-jarige vrouw met fixed drug eruption.
Tijdens vroege presentatie op de onderlip links twee bullae op erythemateuze ondergrond met op het linker bovenooglid een erythemateuze vlakke plaque (A). Een latere presentatie toonde op de gekende plek op de linker onderlip, op het linker bovenooglid en links op de kin erythemateuze plaques (B). Ten tijde van contactallergologisch onderzoek met ibuprofen 10% werd op dag 4 (C) en dag 7 (D) geen reactie waargenomen.

taan in remissie gaan (figuur 3). Patiënt werd door de huisarts reeds behandeld met fusidinezuur zalf en verschillende systemische antibiotica, zonder effect.

De medische voorgeschiedenis en anamnese waren niet bijdragend. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een auto-immuun progesteron dermatitis dan wel recidiverende HSV-infecties met paraviraal beeld. Ter uitsluiting van een virale oorzaak werd op twee verschillende momenten een PCR voor HSV en VZV verricht; beide bepalingen waren negatief. Tevens werd aan patiënt gevraagd een dagboek bij te houden van de klachten en eventueel luxerende factoren. Patiënt werd verwezen naar de immunoloog voor intradermale tests met progesteron waaruit een negatieve testuitslag volgde. Desondanks werd onder de werkdiagnose een auto-immuun progesteron dermatitis na overleg met de gynaecoloog gestart met Microgynon '30.

Bij de controle afspraak na 4 maanden bleek patiënt gedurende twee menstruele cycli klachtenvrij te zijn geweest en niet gestart te zijn met orale anticonceptie. In retrospect gaf de patiënt aan vermoedelijk naproxen te hebben gebruikt tijdens eerdere menstruaties, hetgeen zij ten tijde van het initiële consult had ontkend. Op basis van deze aanvullende anamnese werd de eerdere werkdiagnose van een auto-immuun progesteron dermatitis veranderd in een FDE op basis van naproxen. In overleg met de patiënt werd besloten tot een gecontroleerde provocatie met naproxen welke resulteerde in een uitlokking van de voor de patiënt bekende huidafwijkingen.

Op basis van de klinische presentatie en de positieve provocatie werd de diagnose FDE gesteld. Patiënt kreeg het advies naproxen in de toekomst te vermijden. Daarnaast werd zij geïnformeerd over de mogelijkheid van kruisreactiviteit met andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's). Tijdens latere telefonische controle rapporteerde zij geen nieuwe episoden meer te hebben doorgemaakt. Ter evaluatie van eventuele kruisreactiviteit met andere NSAID's werd een afspraak ingepland voor epicutane plakproeven met ibuprofen 10%. Hierbij werd een epicutane plakproef verricht op de kin links, waar patiënt voorheen huidafwijkingen had. Bij aflezing na dag 3, 5 en 7 werd geen reactie gezien (figuur 3).

Achtergrond casus 2

De pathogenese van FDE berust op een vertraagde, T-celgemedieerde overgevoeligheidsreactie, waarbij geneesmiddel specifieke residente weefsel gebonden $CD8^+$-geheugen-T-cellen achterblijven in eerder aangedane huid. [12,13] Bij hernieuwde blootstelling aan het causale geneesmiddel worden deze cellen snel gereactiveerd, met afgifte van inflammatoire cytokinen en cytotoxische mediatoren tot gevolg. [12,13] Hierdoor ontstaat apoptose van keratinocyten en treedt een recidief van de huidlaesies op dezelfde anatomische locaties op. [12,13]

Hoewel de meeste FDEs een mild beloop kennen, kan herkenning en staken van het veroorzakende geneesmiddel verdere blootstelling en uitbreiding van de erupties voorkomen. [14] Daarnaast bestaat er een zeldzaam spectrum van ernstigere vormen, waaronder gegeneraliseerde bulleuze FDE, die klinisch kan overlappen met ernstige cutane geneesmiddelreacties zoals Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse. [11] Het herkennen van de diagnose en identificatie van het verantwoordelijke geneesmiddel en eventueel biochemisch structureel verwante medicatie zijn daarom essentieel. [14]

Epicutane plakproeven op eerdere FDE-locaties kunnen nuttig zijn voor het stellen van de diagnose, echter wordt hernieuwde toediening van het verdachte geneesmiddel beschouwd als de gouden standaard om vast te stellen of het geneesmiddel de FDE veroorzaakt. [15]

NSAIDs behoren naast antibiotica tot de meest frequent gerapporteerde uitlokkers van FDE. [16] Naproxen is een propionzuurderivaat met analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische eigenschappen. Hoewel kruisreactiviteit tussen geneesmiddelen met vergelijkbare moleculaire structuren mogelijk is, is er tot op heden geen kruisreactie gevonden tussen naproxen en anderen propionzuurderivaten zoals ibuprofen en ketoprofen. [17] Dit werd ook bevestigd in onze patiënt met een epicutane plakproef met ibuprofen, hierbij ontwikkelde onze patiënt geen cutane reactie.

Overlap

Het cyclische beloop en de clinico-anamestische presentatie in beide patiënten deed in eerste instantie vermoeden dat het om eenzelfde ziektebeeld zou gaan. Auto-immuun progesteron dermatitis en FDE zijn zeldzame aandoeningen die klinisch en histopathologisch overlap kunnen vertonen. Beide ziektebeelden kunnen zich presenteren als recidiverende, scherp begrensde erythemateuze tot livide plaques met hierbij eventueel een vesiculo-bulleus beeld welke na remissie postinflammatoire hyperpigmentatie kunnen achterlaten. [1,11]

Histopathologisch worden bij beide aandoeningen een interfase dermatitis met vacuolaire degeneratie van de basale laag, necrotische keratinocyten en een oppervlakkig perivasculair lymfocytair infiltraat beschreven, waardoor een huidbiopt vaak onvoldoende is om beide te differentiëren. Tevens wordt histopathologisch onderscheid maken extra bemoeilijkt als het om een FDE-achtige presentatie van auto-immuun progesteron dermatitis gaat. [3,11,14,18]

Bij een FDE-achtige presentatie van auto-immuun progesteron dermatitis is een zorgvuldige anamnese van groot belang om de diagnose te stellen. Dit vereist bijzondere aandacht voor het gebruik van NSAID's, pijnstillers die in het kader van dysmenorroe regelmatig worden gebruikt. [7,19] Daarnaast is het opvallend dat bij een auto-immuun progesteron dermatitis de klachten vaak optreden 2-3 dagen voorafgaand aan de menses, terwijl een FDE op basis van een NSAID pas ontstaat binnen enkele uren tot dagen nadat het analgeticum genomen wordt. [12]

Een opvallende overeenkomst is dat beide aandoeningen kunnen recidiveren op identieke anatomische locaties, wat differentiaal diagnostisch een uitdaging oplevert en het belang

van een goede anamnese onderstreept. [14,20] Voor FDE is dit mechanisme goed onderbouwd door de aanwezigheid van persisterende intra-epidermale $CD8^+$ effector memory T-cellen. [14] Bij auto-immuun progesteron dermatitis is een dergelijke locatie gebonden immuunrespons niet aangetoond, maar kan het terugkerende karakter van de erupties mogelijk worden verklaard door cyclische hormonale stimulatie van progesteron specifieke immuunreacties in de huid. [3,18]

Leerpunten

- Auto-immuun progesteron dermatitis is een auto-allergische reactie voor endogeen progesteron, welke zich naar schatting in 1% van de gevallen klinisch als een fixed-drug eruption kan presenteren.
- NSAIDs worden regelmatig gebruikt bij dysmenorroe en zijn frequente uitlokkers van een fixed-drug eruption. Bij een fixed-drug eruption op een specifieke NSAID kan behandeling met een andere NSAID overwogen worden. Er is geen kruisreactiviteit bekend tussen naproxen, ibuprofen en ketoprofen.
- Voor de differentiatie tussen auto-immuun progesteron dermatitis en een fixed-drug eruption door NSAIDs voor dysmenorroe, is een anamnese met specifieke aandacht voor periodiek genomen medicatie en de daarbij horende tijdsrelatie van groot belang.

Trefwoorden

Auto-imuun progesteron dermatitis - fixed-drug eruption – NSAID

Literatuur

1. *Herzberg AJ, Strohmeyer CR, Cirillo-Hyland VA. Autoimmune progesterone dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 1995;32(2):333-8.*
2. *Aghazadeh N, Berry NA, Torgerson RR, Park MA, Davis DMR. Autoimmune progesterone dermatitis: a retrospective case series. International Journal of Women's Dermatology. 2022;8(3):e009.*
3. *Nguyen T, Ahmed AR. Autoimmune progesterone dermatitis: update and insights. Autoimmunity reviews. 2016;15(2):191-7.*
4. *Bhardwaj N, Jindal R, Chauhan P. Autoimmune progesterone dermatitis presenting as fixed drug eruption. BMJ Case Reports CP. 2019;12(11):e231873.*
5. *Asai J, Katoh N, Nakano M, Wada M, Kishimoto S. Case of autoimmune progesterone dermatitis presenting as fixed drug eruption. The Journal of dermatology. 2009;36(12):643-5.*
6. *Salman A, Ergun T. Autoimmune progesterone dermatitis mimicking fixed drug eruption. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2017;15(2):219-20.*
7. *Mokhtari R, Sepaskhah M, Aslani FS, Dastgheib L. Autoimmune progesterone dermatitis presenting as fixed drug eruption: a case report. Dermatology Online Journal. 2017;23(6).*
8. *Ram JM, Patolia RV. Cyclical fixed drug eruption as a manifestation of autoimmune progesterone dermatitis: A case report. Indian Dermatology Online Journal. 2026:10.4103.*
9. *Honda T, Kabashima K, Fujii Y, Katoh M, Miyachi Y. Autoimmune progesterone dermatitis that changed its clinical manifestation from anaphylaxis to fixed drug eruption-like erythema. Journal of Dermatology. 2014;41(5):447-8.*
10. *Lee MK, Lee WY, Yong SJ, Shin KC, Lee SN, Lee SJ, et al. A case of autoimmune progesterone dermatitis misdiagnosed as allergic contact dermatitis. Allergy, asthma & immunology research. 2011;3(2):141-4.*
11. *Stephens C, Black M, editors. Perimenstrual eruptions: autoimmune progesterone dermatitis. Seminars in dermatology; 1989.*
12. *Anderson HJ, Lee JB. A review of fixed drug eruption with a special focus on generalized bullous fixed drug eruption. Medicina (Kaunas). 2021;57(9).*
13. *Shiohara T. Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9(4):316-21.*
14. *Lee A-Y. Fixed drug eruptions: incidence, recognition, and avoidance. American journal of clinical dermatology. 2000;1(5):277-85.*
15. *Gonzalo M, Alvarado M, Fernandez L, Rosendo R, Gonzalez G. Fixed drug eruption due to naproxen; lack of cross-reactivity with other propionic acid derivatives. British Journal of Dermatology. 2001;144(6):1291-2.*
16. *Patel S, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Fixed drug eruptions: an update, emphasizing the potentially lethal generalized bullous fixed drug eruption. American Journal of Clinical Dermatology. 2020;21(3):393-9.*
17. *Ferreira C, Corrales T, Guilherme A. Fixed drug eruption on the tongue due to naproxen. J investig allergol clin immunol. 2020:358-9.*
18. *Carrasco-Zuber JE, Álvarez-Véliz S, Moll-Manzur C. Autoimmune progesterone dermatitis manifesting as generalized fixed drug eruption. Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese). 2018;93(6):874-7.*
19. *Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane database of systematic reviews. 2015(7).*
20. *Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption: a disease mediated by self-inflicted responses of intraepidermal T cells. European Journal of Dermatology. 2007;17(3):201-8.*

Correspondentieadres

Charlotte Burms

E-mail: charlotte.burms@mumc.nl

De diagnostische dilemma's van non-Langerhanscelhistiocytosen

Emmy Crüts[1,2], Myrurgia Abdul Hamid[3], Laura Moonen[4], Ariëla Loupatty[5], Paula van Lümig[6]

Non-Langerhanscelhistiocytosen vormen een heterogene groep zeldzame aandoeningen met uiteenlopende cutane en extracutane manifestaties. Klinische en histopathologische overlap kan de diagnostiek bemoeilijken. Wij beschrijven een casus van een patiënte bij wie een veranderend klinisch beeld aanleiding gaf tot herbeoordeling van de casus. Aanvullend moleculair onderzoek leidde uiteindelijk tot aanpassing van de diagnose.

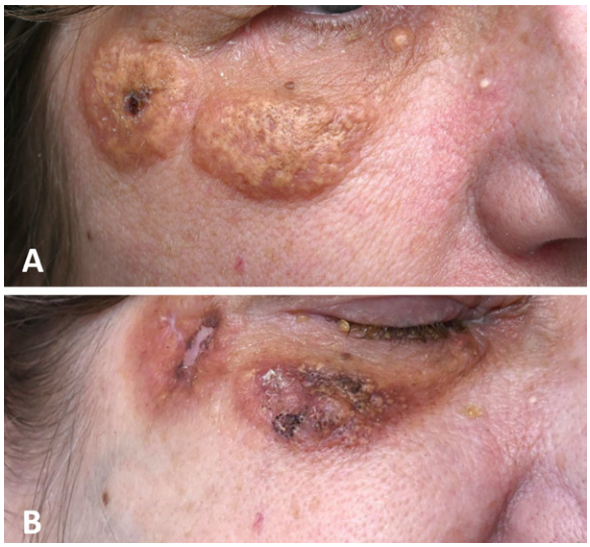
Casus

Een 58-jarige vrouw werd verwezen naar de polikliniek dermatologie wegens progressieve jeukende huidafwijkingen rond het rechteroog sinds 1,5 jaar met snellere groei in de laatste maanden. De huidafwijkingen waren gevoelig bij aanraking. In een van de laesies was in het verleden spontane ulceratie opgetreden. De relevante medische voorgeschiedenis vermeldde een granulomateuze ontsteking in de lever e.c.i. in 2024 en een paraproteïnemie sinds 2024. Er waren geen B-symptomen of andere systemische klachten.

Bij lichamelijk onderzoek werden caudaal en lateraal van het rechteroog twee nummulaire vast-elastische, matig scherp begrensde gelige plaques gezien en richting de mediale ooghoek een soortgelijke lenticulaire papel. De meest laterale laesie toonde centraal een kleine ulceratie. Wat betreft het linkeroog werd alleen een iets gelige onscherp begrensde teint onder het oog gezien (figuur 1).

Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt centraal uit de middelste laesie toonde een histiocytaire proliferatie met meerdere meerkernige reuscellen en schuimcelmacrofagen zonder evidente granuloomvorming en zonder emperipolese. Daarnaast gebieden met verval van het collageen met ter plaatse mucoïde degeneratie en elastine verlies, passend bij necrobiose (figuur 2). Op basis van deze histopathologische bevindingen en het klinisch beeld werd de diagnose necrobiotisch xanthogranuloom voorgesteld. Eerder histopathologisch onderzoek van leverbiopten toonde een vergelijkbaar histologisch beeld van een necrobiotische granulomateuze ontsteking.

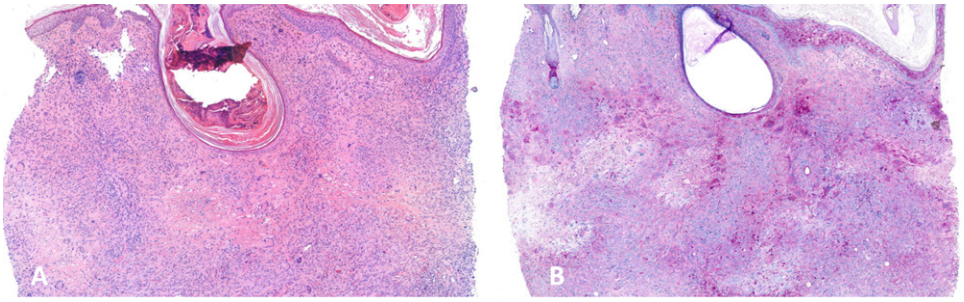
Aanvullend laboratoriumonderzoek was reeds verricht in het kader van de gekende granulomateuze ontsteking in de lever, en toonde geen autoantistoffen. Wel was er sprake van leverfunctietestafwijkingen, verhoogde inflammatieparameters



Figuur 1. A. Klinisch beeld bij eerste presentatie met nummulaire vast-elastische, matig scherp begrensde gelige plaques caudaal van het rechteroog. B. Klinische verandering van de huidafwijkingen ruim anderhalf jaar na het ontstaan van de laesies.

en een monoklonale gammopathie van onbekende betekenis (MGUS), van het type IgG kappa. Tevens was de soluble interleukin-2 receptor waarde verhoogd. Patiënte werd behandeld met systemische corticosteroïden en mycofenolaatmofetil, waarop een daling van inflammatieparameters en leverfunctietestafwijkingen werd gezien. Tijdens follow-up ontwikkelde patiënte een anemie en trombocytopenie, zonder aanwijzingen voor hemolyse. Vanwege verdenking op een onderliggende hematologische maligniteit werd beenmergonderzoek verricht, waarbij hiervoor geen aanwijzingen werden gevonden.

1. Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
2. Arts-onderzoeker, GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht
3. Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
4. Klinisch moleculair bioloog in de pathologie, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
5. Fellow immunologie, afdeling Immunologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
6. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht



Figuur 2. Histologische coupes van een van de huidbiopten. A. HE coupe. B. PAS kleuring. De bleek aankleurende gebieden betreft necrobiose; beter zichtbaar met de PAS kleuring dan op de HE coupe.

Aanvullende cytogenetische- en moleculaire diagnostiek in het kader van onderliggende beenmergziekten (zoals myelodysplastisch syndroom) liet eveneens geen afwijkingen zien. Ruim anderhalf jaar na het ontstaan van de huidlaesies veranderden deze van kleur en aspect: de laesies werden bruiner en vlakker en kregen een verruceus aspect (figuur 1). Vanwege deze klinische verandering werd een nieuw huidbiopt afgenomen. Histopathologisch werd hetzelfde beeld gezien als in het eerdere huidbiopt. Gezien het ongewone verloop, met het daarbij veranderde klinisch beeld, werd op het huidbiopt aanvullend moleculair onderzoek ingezet, waarbij een KRAS-gen mutatie werd aangetoond. Eerder verrichte moleculaire diagnostiek op het beenmerg toonde geen mutaties. In combinatie met de bevindingen in het huidbiopt werd geconcludeerd dat sprake was van een neoplastische (non-Langerhanscel) histiocytaire proliferatie. Aanvullend werden ook in het eerder genomen huidbiopt en de leverbiopten dezelfde KRAS-gen mutatie aangetoond, wat leidde tot een differentiaaldiagnose van de ziekte van Erdheim-Chester en de ziekte van Rosai-Dorfman. De diagnose necrobiotisch xanthogranuloom werd hierdoor niet langer passend geacht. Na het stellen van de bovengenoemde differentiaaldiagnose veranderde de medische situatie van patiënte (om redenen niet gerelateerd aan bovengenoemde aandoening) waardoor behandeling niet meer werd ingezet.

Bespreking

Necrobiotisch xanthogranuloom

Necrobiotisch xanthogranuloom (NXG) is een zeldzame non-Langerhanscelhistiocytose die zich meestal presenteert met geeloranje plaques, karakteristiek gelokaliseerd in de periorbitale regio. Het presenteert zich doorgaans tussen het 50e en 60e levensjaar. De aandoening is sterk geassocieerd met paraproteïnemie, met name een IgG-kappa-monoklonale gammopathie, en kan gepaard gaan met een onderliggende plasmaceldyscrasie of lymfoproliferatieve aandoening. [1]
Histopathologisch onderzoek toont typisch palissaderende granulomen bestaande uit histiocyten, schuimcellen en reuscellen met necrobiose. [1-3]
Immunohistochemisch zijn de histiocyten positief voor CD68 en CD163, negatief voor S100 en CD1a, maar dit profiel is niet onderscheidend en wordt gezien bij vrijwel alle non-Langerhanscelhistiocytaire proliferaties. [4]
Vanwege de klinische en histopathologische overlap met andere non-Langerhanscelhistiocytosen kan het onderscheid tussen NXG en onder andere de ziekte van Erdheim-Chester (ECD) en de ziekte van Rosai-Dorfman (RDD) soms lastig zijn.

Ziekte van Erdheim-Chester

De ziekte van Erdheim-Chester (ECD) is een zeldzame non-Langerhanscelhistiocytose die zich onderscheidt van NXG met name door de kenmerkende systemische betrokkenheid. In 55-60% van de patiënten wordt een activerende *BRAF-V600E* mutatie aangetoond. [5,6] Daarnaast zijn onder andere mutaties in *MAP2K1* (15-20%), *KRAS* en *NRAS* beschreven, passend bij activatie van de MAPK-ERK-signaalroute. [7,8]

ECD presenteert zich voornamelijk op volwassen leeftijd en komt vaker voor bij mannen. [6-8] Afhankelijk van de betrokken organen heeft het een wisselend klinisch beeld. Huidafwijkingen worden slechts bij ongeveer 25% van de patiënten gezien en bestaan veelal uit geeloranje papels of plaques die kunnen voorkomen in de periorbitale regio, romp en benen. [7,9,10]
Kenmerkend voor ECD is de vaak uitgebreide extra-cutane betrokkenheid. Klassieke manifestaties zijn bilaterale osteosclerose van de lange pijpbeenderen, retroperitoneale fibrose, periaortale fibrose, cardiovasculaire afwijkingen en diabetes insipidus. [4,7]
Histopathologisch wordt ECD gekenmerkt door een granulomateus infiltraat met schuimcellen en ook meerkernige Toutonse reuscellen en fibrose. [7,8]
De behandeling van ECD is afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte. Veelal vindt behandeling plaats met doelgerichte therapieën, zoals BRAF- en MEK- remmers, afhankelijk van de pathogene mutatie. Tevens zijn hoge doseringen corticosteroïden, ciclosporine, interferon alfa, chemotherapie en radiotherapie beschreven. Vanwege de systemische aard van ECD is een multidisciplinaire benadering aangewezen. [4,7,8,11]

Ziekte van Rosai-Dorfman

Een andere zeldzame non-Langerhanscelhistiocytose is de ziekte van Rosai-Dorfman (RDD). Het is ook wel bekend als sinus-histiocytose met massale lymfadenopathie. Het wordt gekenmerkt door een overproductie van histiocyten die zich ophopen en organen infiltreren. In slechts een deel van de patiënten zijn mutaties in de MAPK-ERK-signaalroute aangetoond, waarbij het voornamelijk om mutaties in *MAP2K1* of *KRAS* gaat. [12]
De klassieke systemische vorm presenteert zich met pijnloze, bilaterale cervicale lymfadenopathie, vaak in combinatie met koorts, verhoogde ontstekingsparameters, anemie en polyclonale hypergammaglobulinemie. Er bestaat een vorm die zich uitsluitend beperkt tot de huid zonder lymfadenopathie. [4,12]

Huidbetrokkenheid wordt gezien in ongeveer 10% van de patiënten met systemische RDD. De huidafwijkingen bestaan uit erythemateuze tot bruine of geelbruine maculae, papels, noduli of plaques. De periorbitale regio en het gelaat zijn voorkeurslocaties. [10.13,14]
Histopathologisch wordt RDD gekenmerkt door een infiltraat van histiocyten en lymfocyten, plasmacellen en neutrofielen. Tevens kan er sprake zijn van emperipolesis, het verschijnsel waarbij intacte lymfocyten of andere ontstekingscellen in het cytoplasma van histiocyten worden aangetroffen, hoewel dit niet pathognomonisch of bevestigend is voor RDD. [14,15]
De behandeling van RDD is afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte. Bij aanwezigheid van een relevante mutatie kan doelgerichte therapie worden ingezet. Bij gelokaliseerde ziekte kan een chirurgische excisie worden verricht. Bij uitgebreidere ziekte kunnen systemische corticosteroïden, rituximab, cyclofosfamide en methotrexaat worden overwogen. [4,11]

Beschouwing

De huidige casus illustreert de diagnostische complexiteit van non-Langerhanscelhistiocytosen. Hoewel de aanvankelijke klinische presentatie kenmerkend leek voor NXG, kunnen overlappende klinische en histopathologische kenmerken voorkomen met andere non-Langerhanscelhistiocytosen, waaronder ECD en RDD.
In het geval van een atypisch beloop of onvoldoende verklaring voor systemische afwijkingen is herbeoordeling en clinicopathologische correlatie essentieel. Aanvullend immunohistochemisch en moleculair onderzoek kan hierbij richtinggevend zijn en aanleiding zijn tot heroverweging van de aanvankelijke diagnose. Met name het aantonen van activerende mutaties in de MAPK-ERK-signaalroute kan bij ECD en RDD diagnostisch relevant zijn.

Leerpunten

- Klinische en histopathologische overlap tussen non-Langerhanscelhistiocytosen kan diagnostische onzekerheid geven; clinicopathologische correlatie is daarom essentieel.
- Bij geeloranje plaques in de periorbitale regio dient men naast NXG ook aan andere non-Langerhanscelhistiocytosen te denken, zoals de ziekte van Erdheim-Chester (ECD) en de ziekte van Rosai-Dorfman (RDD).
- Bij verdenking op ECD of RDD kan moleculair onderzoek naar afwijkingen in de MAPK-ERK-signaalroute bijdragen aan de diagnostiek en therapeutische mogelijkheden.
- Een multidisciplinaire benadering is essentieel bij non-Langerhanscelhistiocytosen, gezien de mogelijke systemische betrokkenheid en de complexe diagnostiek.

Trefwoorden

Non-Langerhanscelhistiocytose – histiocytose - necrobiotisch xanthogranuloom - ziekte van Erdheim-Chester - ziekte van Rosai-Dorfman

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

Literatuur

1. *Tessier-Kay M, Sarfo A. Necrobiotic xanthogranuloma. Clin Dermatol. 2026.*
2. *Non-infectious Granulomas. In: Rapini RP, editor. Practical Dermatopathology. 2nd ed. Houston, TX, USA: Elsevier; 2012:101-18.*
3. *Spicknall KE, Mehregan DA. Necrobiotic xanthogranuloma. Int J Dermatol. 2009;48(1):1-10.*
4. *Fraitag S, Barete S. Histiocytoses. In: Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L, editors. Dermatology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025:1629-48.*
5. *Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, et al.. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. Blood. 2012;120(13):2700-3.*
6. *Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC, Dave RH, Durham B, Xi L, et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. Blood Adv. 2017;1(6):357-66.*
7. *Chaudhary R, Kumar A, Singh A, Agarwal V, Rehman M, Kaushik AS, et al. Erdheim-Chester disease: Comprehensive insights from genetic mutations to clinical manifestations and therapeutic advances. Dis Mon. 2025;71(2):101845.*
8. *Goyal G, Heaney ML, Collin M, Cohen-Aubart F, Vaglio A, Durham BH, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. Blood. 2020;135(22):1929-45.*
9. *Chasset F, Barete S, Charlotte F, Cohen-Aubart F, Arnaud L, Le Pelletier F, et al. Cutaneous manifestations of Erdheim-Chester disease (ECD): Clinical, pathological, and molecular features in a monocentric series of 40 patients. J Am Acad Dermatol. 2016;74(3):513-20.*
10. *Goyal G, Young JR, Koster MJ, Tobin WO, Vassallo R, Ryu JH, et al. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the diagnosis and evaluation of adult patients with histiocytic neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease. Mayo Clin Proc. 2019;94(10):2054-71.*
11. *Griffiths CE, Barker J, Bleiker TO, Chalmers R, Creamer D. Rook's textbook of dermatology. 4th ed: John Wiley & Sons; 2016.*
12. *Ravindran A, Rech KL. How I diagnose Rosai-Dorfman Disease. Am J Clin Pathol. 2023;160(1):1-10.*
13. *Al-Khateeb TH. Cutaneous Rosai-Dorfman Disease of the face: A comprehensive literature review and case report. J Oral Maxillofac Surg. 2016;74(3):528-40.*
14. *Abla O, Jacobsen E, Picarsic J, Krenova Z, Jaffe R, Emile JF, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. Blood. 2018;131(26):2877-90.*
15. *Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. Blood. 2014;124(4):483-92.*

Correspondentieadres

Emmy Crüts
E-mail: e.cruts@mumc.nl

Post-kala-azar dermale leishmaniasis

Vanya Rossel[1,2], Babette Verkouteren[2,3,6], Myrurgia Abdul Hamid[3], Marlies van Wolfswinkel[5], Marieke Reinders[6]

Een persisterend centrofaciaal erytheem bij een patiënt met psoriasis vulgaris roept niet direct de verdenking op van een importdermatose. Toch bleken deze langdurig bestaande huidafwijkingen te berusten op post-kala-azar dermale leishmaniasis. Deze casus benadrukt het belang van een zorgvuldige (reis)anamnese en histopathologisch en moleculair onderzoek bij deze in Nederland zeldzame diagnose.

Casus

Een 39-jarige man bekend met psoriasis vulgaris werd door een dermatoloog verwezen naar de polikliniek dermatologie van het MUMC in verband met een uitgesproken centrofaciaal erytheem met oedeem. Enkele maanden eerder was patiënt opgenomen in het verwijzende ziekenhuis wegens verdenking op centrofaciale cellulitis met klachten van zwelling van het gelaat, koorts en een verhoogd CRP. Vanwege een bijkomende verdenking op otitis externa en parotitis werden oorkweken afgenomen, waarin groei van *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* en *Citrobacter koseri* werd aangetoond. Behandeling met intraveneus meropenem en clin-



Figuur 1. A-B. Klinisch beeld bij eerste presentatie met centrofaciaal erytheem en oedeem met papillomateuze huidafwijkingen (A) en erythematosquameuze plaques op de onderrug (B). C. Klinische verbetering van de gelaatsafwijkingen zes maanden na behandeling met liposomaal amfotericine B.

1. Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
2. GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht
3. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amphia Ziekenhuis, Breda
4. Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
5. Internist-infectioloog, afdeling Medische microbiologie, infectieziekten en infectiepreventie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
6. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

damycine, gevolgd door orale ciprofloxacine en clindamycine, leidde niet tot herstel van de gelaatsafwijkingen. Een CT-scan van het gelaat toonde een wekedelenzwelling. Daarnaast had patiënt annulaire, erythemateuze plaques met desquamatie op romp en extremiteiten. Onder de werkdiagnose tinea corporis werd behandeld met itraconazol en later in het kader van psoriasis met UVB-lichttherapie. Hoewel de huidafwijkingen op romp en extremiteiten verbeterden, persisteerden de klachten in het gelaat.

Bij presentatie op onze polikliniek zagen wij een scherp begrensd erytheem met uitgesproken oedeem in het gelaat met betrokkenheid van de oren en baardregio. Peri-oraal, perinasaal, in de glabellaregio en baardstreek zagen we papillomateuze huidveranderingen (figuur 1A). Op de romp en extremiteiten werden matig scherp begrensde, erythemateuze plaques gezien, deels met induratie en hyperpigmentatie (figuur 1B).

Anamnestisch bestonden de huidafwijkingen op de romp en extremiteiten langer dan tien jaar, met redelijk effect van UVB-lichttherapie en lokale corticosteroïden. De huidafwijkingen in het gelaat waren circa twee jaar aanwezig. Patiënt was niet ziek, er was geen sprake van buikpijn, hematurie, dysurie of koorts.

Uit de reisanamnese bleek dat patiënt afkomstig is uit Eritrea, waar hij vijftien jaar geleden voor het laatst verbleef. Vervolgens woonde hij vijf jaar in Soedan, waarna hij naar Nederland verhuisde. Sindsdien is hij meerdere keren teruggekeerd naar Eritrea en Soedan. De laatste keren waren vier en twee jaar geleden. Tijdens zijn laatste reis verbleef hij drie weken in Soedan, waarna de huidafwijkingen in het gezicht ontstonden. Patiënt is voorafgaand aan de klachten niet ziek geweest en heeft geen koorts gehad.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek

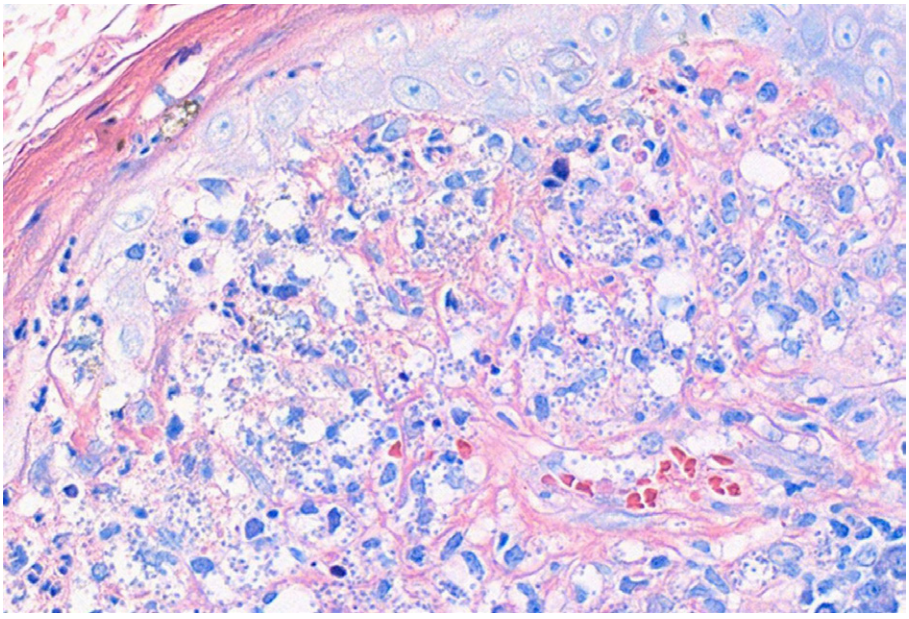
Er werden drie huidbiopten afgenomen voor histologisch onderzoek (HE-kleuring): van de onderrug, linkerwang en kin. Het huidbiopt van de onderrug toonde een psoriasiforme dermatitis, passend bij de reeds bekende psoriasis van patiënt. In de huidbiopten van zowel de linkerwang als de kin werden reactieve epidermale veranderingen gezien die niet kenmerkend waren voor psoriasis. Daarnaast werd een oppervlakkig en diep, deels perivasculair, deels perifolliculair lymfohistiocytair ontstekingsinfiltraat waargenomen. Het biopt van de linker wang liet daarnaast talrijke schimmeldraden zien in het stratum corneum en in het lumen van de haarfollikels. Het huidbiopt van de kin liet in de Giemsa-kleuring intracytoplasmatisch micro-organismen in macrofagen zien, verdacht voor leishmaniasis.

Microbiologisch onderzoek

Er werd één huidbiopt van de linkerwang ingestuurd voor een microbiologische kweek op bacteriën en schimmels/gisten. De kweek was positief voor *Candida albicans* en liet daarnaast mengflora zien. De mycobacteriële kweek was deels gecontamineerd, zonder groei op de beoordeelbare media. Auraminekleuring en PCR voor Mycobacterium species waren negatief. Naar aanleiding van de histopathologische bevindingen werd aanvullend een huidbiopt van de kin afgenomen voor moleculaire diagnostiek. Het PCR-onderzoek was positief voor *Leishmania donovani* (Ct-waarde 27), terwijl PCR-onderzoek naar overige mycobacteriën waaronder *Mycobacterium Leprae* negatief bleven. PCR-onderzoek op een huidbiopt van de onderrug en op perifeer bloed leverde eveneens negatieve resultaten op.

Immunologisch onderzoek

Immunologisch onderzoek, waaronder bepaling van ANA en ENA en een dermatomyositis-specifiek antistoffenpanel toonde geen afwijkingen. HIV-serologie was negatief.



Figuur 2. Histologie van huidbiopt van de kin met intracytoplasmatisch aankleuring van amastigoten in macrofagen (Giemsa-kleuring).

Diagnose

Op basis van het klinisch beeld, het beloop en het aangetoonde species *L. donovani* werd de diagnose post-kala-azar dermale leishmaniasis (PKDL) gesteld. Diffuse cutane leishmaniasis werd aanvankelijk als differentiaaldiagnose overwogen, maar op basis van de identificatie van *L. donovani* in combinatie met de klinische kenmerken werd PKDL waarschijnlijker geacht. Gezien het ontbreken van viscerale symptomen in de voorgeschiedenis, werd hierbij uitgegaan van een eerder asymptomatisch doorgemaakte viscerale leishmaniasis.

Pathofysiologie

Leishmaniasis wordt veroorzaakt door intracellulaire protozoaire parasieten van het geslacht *Leishmania*, die worden overgedragen door de beet van een geïnfecteerde vrouwelijke zandvlieg. Na inoculatie in de huid worden promastigoten opgenomen door macrofagen, waarin zij differentiëren tot amastigoten en zich intracellulair vermenigvuldigen. De incubatietijd van leishmaniasis varieert van twee weken tot enkele maanden bij een cutane leishmaniasis en van enkele weken tot meerdere jaren bij een viscerale leishmaniasis. [1] *Leishmania* omvat meerdere species, die elk hun eigen geografische verspreiding kennen. De klinische presentatie wordt niet alleen bepaald door het infecterende species, maar ook door factoren die samenhangen met geografie, gastheer en vector. Deze diversiteit maakt de klinische classificatie van leishmaniasis complex. [2]

Klinisch wordt leishmaniasis ingedeeld in cutane, mucocutane en viscerale vormen. Cutane leishmaniasis, de meest voorkomende presentatie, wordt gekenmerkt door gelokaliseerde huidafwijkingen. Een zeldzame variant is diffuse cutane leishmaniasis (DCL), die zich manifesteert met gedissemineerde niet-ulcererende parasietrijke noduli, vaak gelokaliseerd op de extremiteiten, billen en gelaat. DCL kan worden veroorzaakt door *L. aethiopica*, maar wordt vaker geassocieerd met *L. amazonensis* in Midden- en Zuid-Amerika. [3] Mucocutane leishmaniasis kan leiden tot progressieve destructie van slijmvliezen van de neus, mond en keel. Viscerale leishmaniasis (VL of kala-azar) ontstaat door hematogene disseminatie van parasieten met name naar de milt, lever en het beenmerg. VL wordt voornamelijk veroorzaakt door *L. donovani* en *L. infantum* . Klinische kenmerken van VL zijn onder andere langdurige koorts, zweten, vermoeidheid, hoesten, verminderde eetlust, verhoogde bloedingsneigingen, diarree, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie, diarree en nefritis. [1,4] Hoewel de infectie potentieel levensbedreigend is, kunnen asymptomatische infecties eveneens voorkomen. [5]

Post-kala-azar dermale leishmaniasis (PKDL) wordt voornamelijk gezien in Soedan en India. Het is een cutane complicatie die maanden tot jaren na VL ontstaat, maar ook kan voorkomen bij patiënten zonder bekende voorgeschiedenis van VL (10%). [6-8] De pathogenese berust waarschijnlijk op een ontstekingsreactie tegen persisterende *Leishmania*-parasieten in de huid. Mogelijk draagt UV-licht bij aan deze lokale immuunrespons. [9] PKDL wordt voornamelijk veroorzaakt door *L. donovani*, dat via anthroponotische transmissie door zandvliegen van mens op mens wordt overgedragen. Sporadische gevallen door *L. infantum* zijn beschreven, met name in patiënten met een hiv-co-infectie. [1]

De huidafwijkingen van PKDL ontstaan meestal in het gelaat, en kunnen zich uitbreiden naar de romp en extremiteiten. [8] Afwijkingen zijn vaak het meest uitgesproken op zonblootgestelde huid en variëren van hypopigmenteerde of erythemateuze maculae tot papels, noduli en verruceuze laesies. [10,11] Hoewel PKDL niet levensbedreigend is, kunnen uitgebreide huidafwijkingen leiden tot cosmetische en psychosociale belasting. [8]

Behandeling

De behandeling van PKDL wordt bepaald door de ernst en uitgebreidheid van de huidafwijkingen, het klinisch beloop, geografische herkomst van de infectie en de regionale richtlijnen. Hoewel in 85% van de gevallen van PKDL in Soedan spontane regressie binnen één jaar optreedt, [10] wordt behandeling aanbevolen bij uitgebreide of persisterende huidafwijkingen. In endemische gebieden is behandeling bovendien van belang vanwege de mogelijke rol van patiënten met PKDL als reservoir voor transmissie van *L. donovani*. Bij onze patiënt werd vanwege de uitgebreide huidafwijkingen en het langdurige beloop zonder spontane verbetering voor behandeling gekozen.

In Oost-Afrika omvatten de aanbevolen behandelopties natriumstibogluconaat, eventueel gecombineerd met paromomycine, miltefosfine of liposomaal amfotericine B (L-AmB) als monotherapie. [12] In Nederland bestaat geen specifieke richtlijn voor PKDL. Vanwege de beperkte beschikbaarheid van natriumstibogluconaat en de ruime ervaring met L-AmB, wordt in Nederlandse praktijk vaak voor L-AmB gekozen. Hiervoor wordt een totale dosis van 50 mg/kg aanbevolen, waarbij verschillende toedieningsschema's worden gehanteerd.

Beloop van casus

Na het stellen van de diagnose werd patiënt opgenomen voor behandeling met intraveneus L-AmB (2,5 mg/kg/dag voor 20 dagen, totale dosis 50 mg/kg). Het beloop werd gecompliceerd door hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypofosfatemie, passend bij bijwerkingen van L-AmB. Tijdens de tien dagen durende opname verbeterde de psoriasis op de romp en extremiteiten onder lokale corticosteroïden. Na plaatsing van een PICC-lijn kon de behandeling thuis worden voortgezet.

Elf dagen na start van de behandeling werd patiënt opnieuw opgenomen wegens koorts en algehele malaise zonder duidelijk infectieus focus. Tijdens deze opname ontwikkelde hij een maculeus erytheem, dat zich progressief uitbreidde tot een suberythrodermie met pustels. Histopathologisch onderzoek van deze nieuwe huidafwijkingen toonde een beeld passend bij psoriasis pustulosa. Gezien het tijdsverband werd L-AmB als mogelijke uitlokkende factor beschouwd, hoewel een dergelijke associatie niet eerder is beschreven. Wegens deze bevinding en ook de aanhoudende elektrolytstoornissen, werd de behandeling met L-AmB na vijftien dagen gestaakt bij een cumulatieve dosis van 2785 mg (circa 80% van de beoogde

dosis). Vanwege een goede respons van de leishmania-laesies, de toxiciteit van L-AmB en de beperkte literatuur over de optimale en minimaal effectieve dosering werd besloten de behandeling niet te hervatten. Uiteindelijk werd patiënt voor zijn psoriasis behandeld met guselkumab, waarop klinische verbetering optrad van de psoriasis pustulosa. Tien weken na start van de behandeling met L-AmB werd patiënt poliklinisch opnieuw beoordeeld, waarbij een duidelijke verdere afname van het oedeem en papillomateuze afwijkingen in het gelaat werd gezien (Figuur 1C).

Leerpunten

- Cutane manifestaties van leishmaniasis kunnen atypisch verlopen en inflammatoire dermatosen zoals psoriasis nabootsen, hetgeen kan leiden tot diagnostische vertraging.
- Histopathologisch onderzoek kan doorslaggevend zijn door aantonen van amastigoten in macrofagen.
- Een uitgebreide reis- en herkomstanamnese is onmisbaar bij onbegrepen of therapieresistente huidafwijkingen.
- PKDL kan jaren na een klinische of zelfs subklinische VL optreden.

Trefwoorden

Post kala-azar dermale leishmaniasis - viscerale leishmaniasis - leishmania donovani - amfotericine B

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

Literatuur

1. *Aronson NE, Musa AM, Satoskar AR. Leishmaniasis. New England Journal of Medicine. 2026;394(20):2026-39.*
2. *Dos Santos Meira C, Gedamu L. Protective or detrimental? Understanding the role of host immunity in leishmaniasis. Microorganisms. 2019;7(12).*
3. *Grevelink SA, Lerner EA. Leishmaniasis. Journal of the American Academy of Dermatology. 1996;34(2, Part 1):257-72.*
4. *Lupi O, Bartlett BL, Haugen RN, Dy LC, Sethi A, Klaus SN, et al. Tropical dermatology: Tropical diseases caused by protozoa. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009;60(6):897-925.*
5. *Organization WH. Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010. Geneva: World Health Organization; 2010. Report No.: 949.*
6. *Hasnain G, Shomik MS, Ghosh P, Rashid MO, Hossain S, Hamano S, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis without previous history of visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 2016;95(6):1383-5.*
7. *Musa AM, Khalil EA, Raheem MA, Zijlstra EE, Ibrahim ME, Elhassan IM, et al. The natural history of Sudanese post-kala-azar dermal leishmaniasis: clinical, immunological and prognostic features. Ann Trop Med Parasitol. 2002;96(8):765-72.*
8. *Organization WH. WHO guidelines on leishmaniases: treatment of visceral leishmaniasis and post-kala-azar dermal leishmaniasis in eastern Africa and South-East Asia. Geneva: World Health Organization; 2026.*
9. *Zijlstra EE. The immunology of post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). Parasites & Vectors. 2016;9(1):464.*
10. *Zijlstra EE. Viscerale leishmaniasis (kala-azar). Tijdschrift voor Infectieziekten. 2019;14(1):3-10.*
11. *Bravo F. Protozoa and worms. In: JL SJCLB, editor. Dermatology. Philadelphia: Elsevier; 2024:1485-92.*
12. *Organization WH. Post-kala-azar dermal leishmaniasis: a manual for case management and control. Geneva: World Health Organization; 2012*

Correspondentieadres

Vanya Rossel

E-mail: vanya.rossel@mumc.nl

Een storm van pustels

Gegeneraliseerde pustulaire psoriasis

Ellen Oyen[1], Myrurgia Abdul Hamid[2], Paula van Lümig[3]

Een 59-jarige vrouw presenteerde zich enkele weken na de start van hydroxychloroquine met erythemateuze plaques, pustels en systemische klachten. De diagnose bleef aanvankelijk onzeker door klinisch en histopathologisch overlap tussen een acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) en een gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP). Het verdere ziektebeloop, gekenmerkt door meerdere opvlammingen na verschillende uitlokkende factoren, bleek uiteindelijk diagnostisch richtinggevend.

Introductie

Gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP) is een zeldzame, maar potentieel ernstige inflammatoire huidaandoening die wordt gekenmerkt door het plots ontstaan van steriele pustels op een erythemateuze huid, vaak gepaard gaand met systemische klachten zoals koorts, malaise en verhoogde ontstekingsparameters. In tegenstelling tot plaquepsoriasis wordt GPP tegenwoordig beschouwd als een afzonderlijke ziekte-entiteit, waarbij ontregeling van de IL-36-signaalroute een belangrijke rol speelt. [1,2]

Opvlammingen van GPP kunnen spontaan optreden, maar worden vaak uitgelokt door externe factoren. Bekende triggers zijn infecties, geneesmiddelen, zonexpositie, zwangerschap en veranderingen in systemische therapie. [1] Hierdoor kan de diagnose uitdagend zijn, met name wanneer meerdere potentiële uitlokkende factoren tegelijkertijd aanwezig zijn. De laatste jaren is het inzicht in de pathogenese van GPP sterk toegenomen. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe gerichte behandelingen, waaronder IL-23-remmers en IL-36-remmers. [2]

Wij beschrijven een patiënte met frontal fibrosing alopecia die drie weken na start van hydroxychloroquine, een gegeneraliseerde pustuleuze eruptie ontwikkelde. Het uiteindelijke ziektebeloop bleek richtinggevend voor een zekere correcte diagnose en voor het instellen van accurate behandeling met een biological.

Casus

Een 59-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis fibromyalgie en hypothyreoïdie ontwikkelde drie weken na de start van hydroxychloroquine 400 mg/dag voor frontal fibrosing alopecia confluerende pustels op erythemateuze bodem en gebieden met desquamatie (figuur 1). Naast het huidbeeld



Figuur 1. Klinische manifestaties van gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis tijdens het ziektebeloop. A. Confluerende pustels op erythemateuze bodem. B. Een positieve epicutane testreactie op dicloxacilline.

1. Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht. GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht
2. Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
3. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

waren er ook systemische klachten van malaise, vermoeidheid en rilligheid zonder koorts. Laboratoriumonderzoek toonde alleen een licht verhoogd C-reactief proteïne (30 mg/L), zonder overige relevante afwijkingen.
Differentiaal diagnostisch werden een acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP), gegeneraliseerde pustuleuze geneesmiddelenreactie (anders dan AGEP) en een dermatitis met secundaire infectie overwogen. Een eerste huidbiopt toonde een niet kenmerkend spongiotische dermatitis met oppervlakkig perivasculair lymfocytair infiltraat. Een tweede biopt liet intra-/subcorneale neutrofiele pustels zien, dat zou kunnen passen bij zowel AGEP als GPP (figuur 2).

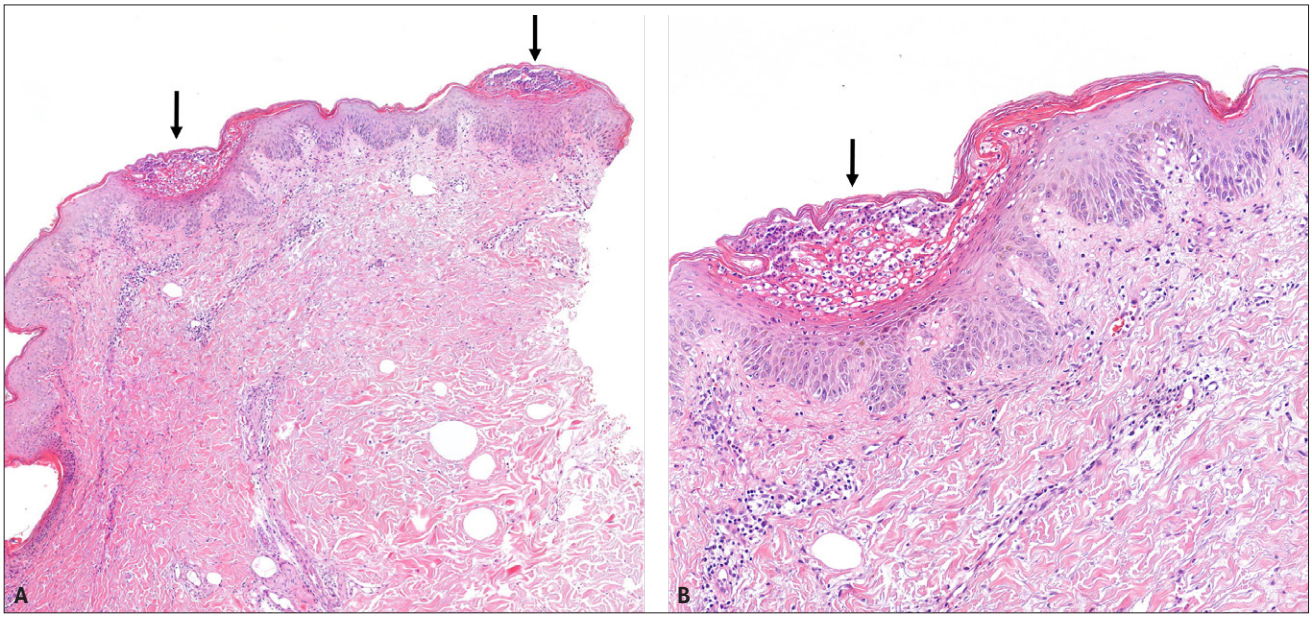
Na staken van hydroxychloroquine en behandeling met acitretine verbeterde het huidbeeld aanvankelijk. Vanwege onvoldoende effectiviteit van acitretine werd later methotrexaat gestart, waarna verdere verbetering optrad. Enkele weken later trad een exacerbatie van het huidbeeld op na de start van flucloxacilline door de huisarts onder de verdenking van een erysipelas op een bil. In deze periode had patiënte ook een COVID-19-boostervaccinatie ontvangen. Vier maanden later ontstond opnieuw een opvlamming tijdens afbouwen van methotrexaat (in verband met haarverlies) en na zonexpositie tijdens een zonvakantie. In 2024 trad een ernstige exacerbatie op, opnieuw tijdens een zonvakantie, met erytrodermie, pustels en koorts, enkele dagen na hernieuwde blootstelling aan flucloxacilline in verband met een kleine brandwond na huidcontact met een strijkijzer. Hiervoor was ziekenhuisopname noodzakelijk. Contactallergologisch onderzoek verricht in 2025 toonde een type IV-allergie voor dicloxacilline, passend bij een type IV penicilline-allergie. Tijdens het epicutane onderzoek ontstond ter plaatse van de positieve dicloxacillinetest een uitgesproken erythemateuze pustuleuze reactie. Daarnaast werden op afstand, ter hoogte van de rug rondom de testlocaties, opnieuw pustuleuze huidafwijkingen waargenomen (figuur 1). Hoewel de positieve epicutane test met een pustuleuze reactie zou kunnen passen bij AGEP, werd dit niet als doorslaggevend beschouwd. De test bevestigde een type IV-gemedieerde overgevoeligheid voor penicillines, maar verklaarde niet het chronisch recidiverende ziektebeloop.
Op basis van het klinisch beeld, de histopathologie en het beloop met meerdere opvlammingen over een periode van jaren, ondanks staken van de verdachte geneesmiddelen, en de noodzaak van langdurige systemische behandeling, werd uiteindelijk de diagnose GPP, geïnduceerd door hydroxychloroquine en met exacerbaties na blootstelling aan flucloxacilline, gesteld. Inmiddels is patiënte in remissie onder behandeling met guselkumab.

Bespreking

Gegeneraliseerde pustulaire psoriasis

GPP is een zeldzame, ernstige inflammatoire huidaandoening die wordt gekenmerkt door het acuut ontstaan van steriele, niet-folliculair gebonden pustels op een erythemateuze huid. De aandoening gaat vaak gepaard met systemische klachten, zoals koorts, malaise en verhoogde ontstekingsparameters, en kan aanleiding geven tot ziekenhuisopname. [1,3]

GPP werd vroeger beschouwd als een variant van psoriasis vulgaris, maar wordt tegenwoordig gezien als een aparte entiteit. Niet alle patiënten met GPP hebben psoriasis vulgaris in de voorgeschiedenis.
Het beloop van GPP wordt gekenmerkt door recidiverende opvlammingen van het ziektebeeld, afgewisseld met rustigere perioden. Bekende uitlokkende factoren zijn infecties, geneesmiddelen, zwangerschap en het staken van systemische corticosteroïden. [1]



Figuur 2. Histopathologisch beeld van een pustuleuze laesie. A. Overzichtsbeeld met subcorneale pustels (pijlen). B. Detailopname van een subcorneale pustel (pijl) met accumulatie van neutrofiele granulocyten. De histopathologische bevindingen waren passend bij zowel acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) als gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP).

Bij psoriasis vulgaris spelen zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem een rol in de pathogenese. Bij GPP lijkt ontregeling van de aangeboren immuniteit een prominentere rol te spelen. De IL-36-signaalroute speelt hierbij een sleutelrol. Activatie van deze route leidt tot het aantrekken van neutrofielen in de huid en uiteindelijk tot de vorming van steriele pustels. Deze toegenomen kennis van de pathogenese heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe gerichte behandelingen, waaronder IL-36-receptorblokkade met spesolimab. [2,4]

Diagnostische uitdaging: GPP versus AGEP

Het onderscheid tussen AGEP en GPP kan lastig zijn, omdat beide aandoeningen zich presenteren met een acute pustuleuze eruptie en systemische klachten. Factoren die pleiten voor AGEP zijn een duidelijke relatie met geneesmiddelengebruik, een zelflimiterend beloop na staken van het veroorzakend geneesmiddel en histomorfologisch dermale eosinofilie, uitgesproken dermaal oedeem. Recidiverende opvlammingen of een chronisch ziektebeloop passen daarentegen beter bij GPP. [3,5,6]

In onze casus liet het tweede huidbiopt intra-/subcorneale neutrofiele pustels zien en evidente wisselende hyper en hypogranulose, terwijl eosinofielen en dermaal oedeem slechts beperkt aanwezig waren Hoewel op basis van de histopathologie geen definitief onderscheid kon worden gemaakt tussen AGEP en GPP, werd het verdere ziektebeloop steeds richtinggevender. Met name het chronische beloop met recidiverende opvlammingen van het ziektebeeld, maakten GPP uiteindelijk waarschijnlijker dan AGEP.

Uitlokkende factoren

Opvlammingen van GPP kunnen spontaan ontstaan, maar worden vaak uitgelokt door externe factoren. Bekende triggers zijn onder meer infecties, geneesmiddelen, zwangerschap, stress en het staken van systemische corticosteroïden. Ook zonexpositie en zonverbranding zijn beschreven als mogelijke uitlokkende factoren. [1,7]

Bij onze patiënte werd hydroxychloroquine beschouwd als de meest waarschijnlijke initiële trigger, gezien de eerste presentatie van huidafwijkingen drie weken na start van hydroxychloroquine ontstonden. Hydroxychloroquine is een bekende trigger van GPP. [8.9]

Daarnaast trad twee keer een ernstige exacerbatie op na blootstelling aan flucloxacilline, welke werd beschouwd als een tweede uitlokkende factor van GPP, na een positief aangetoond type IV-allergie voor dicloxacilline via contactallergologisch onderzoek. Penicillines zijn beschreven als uitlokkende factor van GPP. [10]

Ook andere factoren hebben mogelijk bijgedragen aan het ontstaan van opvlammingen van de GPP. Tijdens de eerste opvlamming had patiënte kort tevoren een COVID-19-boostervaccinatie ontvangen. Opvlammingen van GPP na toediening van (COVID-) vaccinaties is sporadisch beschreven in de literatuur.(11) Tevens trad er een opvlamming op tijdens een zonvakantie, mogelijk uitgelokt door zonexpositie en het gelijktijdig afbouwen van methotrexaat.

Bij deze patiënte hebben meerdere factoren mogelijk een bijdrage geleverd aan het ontstaan van de opvlammingen.

Naast hydroxychloroquine werden bij onze patiënte meerdere potentiële triggers geïdentificeerd, waaronder flucloxacilline, zonexpositie en mogelijk COVID-19-vaccinatie. Het identificeren en waar mogelijk vermijden van deze factoren vormt een belangrijk onderdeel van de behandeling van GPP.

Behandeling

De behandeling van GPP is gericht op snelle controle van de ontsteking tijdens opvlammingen en het voorkomen van recidieven. Traditionele systemische behandelingen omvatten onder andere acitretine, ciclosporine en methotrexaat. Daarnaast worden biologicals, waaronder IL-17-, IL-23- en TNF-α-remmers, steeds vaker toegepast bij patiënten met onvoldoende respons op conventionele therapie. [1,2,12]

Bij onze patiënte bleek behandeling met acitretine onvoldoende om de ziekte onder controle te brengen. Met methotrexaat trad verbetering op, maar tijdens dosisreductie ontstond opnieuw ziekteactiviteit. Uiteindelijk werd overgestapt op de IL-23-remmer guselkumab, waarmee langdurige ziektecontrole werd bereikt.

Hoewel guselkumab niet specifiek voor GPP is geregistreerd, zijn er toenemende aanwijzingen dat IL-23-remming effectief kan zijn bij zowel de behandeling van GPP en de preventie van opvlammingen van GPP. [13] De gunstige respons bij onze patiënte sluit aan bij deze bevindingen.

Nieuwe inzichten in de centrale rol van de IL-36-signaalroute hebben geleid tot de ontwikkeling van gerichte therapieën voor GPP. Spesolimab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen de IL-36-receptor, liet in klinische studies een snelle afname van pustelvorming en ziekteactiviteit zien. [2,4] Hierdoor heeft spesolimab een belangrijke plaats gekregen in de behandeling van acute GPP-opvlammingen. Voor patiënten met ernstige of recidiverende ziekte biedt dit een waardevolle aanvulling op het bestaande behandelarsenaal. [2,4]

Hoewel onze patiënte momenteel in remissie is met guselkumab, toont haar ziektebeloop dat ook bij goede ziektecontrole ernstige exacerbaties kunnen optreden bij nieuwe triggers. Naast effectieve onderhoudsbehandeling blijft aandacht voor potentiële uitlokkende factoren daarom essentieel.

Conclusie

Deze casus beschrijft een patiënt met een hydroxychloroquine-geïnduceerde gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP), waarbij de diagnose aanvankelijk werd bemoeilijkt door overlap met acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). In het verdere ziektebeloop werden meerdere potentiële uitlokkende factoren geïdentificeerd, waaronder flucloxacilline, zonexpositie en mogelijk COVID-19-vaccinatie. De casus onderstreept het belang van herkenning van medicamenteuze triggers en andere uitlokkende factoren van GPP, een zorgvuldige differentiatie met AGEP en de toenemende rol van gerichte therapieën zoals IL-23- en IL-36-remming.

Literatuur

1. *Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(10):1645-51.*

Leerpunten

- Hydroxychloroquine kan een gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP) uitlokken, ook bij patiënten zonder psoriasis in de voorgeschiedenis.
- Het onderscheid tussen GPP en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) kan in de acute fase zowel klinisch als histopathologisch lastig zijn.
- Bij GPP is het belangrijk actief te zoeken naar uitlokkende factoren, waaronder geneesmiddelen, infecties, vaccinaties en zonexpositie.
- Nieuwe gerichte behandelingen, zoals IL-23- en IL-36-remmers, bieden effectieve behandelopties voor patiënten met GPP.

Trefwoorden

Gegeneraliseerde pustulaire psoriasis - geneesmiddel geïnduceerde psoriasis - acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) - guselkumab - spesolimab

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

2. *Vilaca J, Yilmaz O, Torres T. New and emerging treatments for generalized pustular psoriasis: focus on IL-36 receptor inhibitors. Pharmaceutics. 2024;16(7).*
3. *Yamanaka-Takaichi M, Watanabe M, Comfere NI, Sokumbi O, Akpala CO, Todd A, et al. Differentiating generalized pustular psoriasis from acute generalized exanthematous pustulosis. J Am Acad Dermatol. 2024;90(6):1289-91.*
4. *Gwillim EC, Nichols AJ. Spesolimab for generalized pustular psoriasis: a review of two key clinical trials supporting initial US regulatory approval. Front Immunol. 2024;15:1359481.*
5. *Pham JP, Mangkorntongsakul V, Gorji M, Nguyen D, Lochhead A, Kim J, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis and generalized pustular psoriasis: not so different differentials? Int J Dermatol. 2025;64(2):419-21.*
6. *Isom J, Braswell DS, Siroy A, Auerbach J, Motaparthi K. Clinical and histopathologic features differentiating acute generalized exanthematous pustulosis and pustular psoriasis: A retrospective series. J Am Acad Dermatol. 2020;83(1):265-7.*
7. *Gossinger E, Dodiuk-Gad R, Muhleisen B, Oon HH, Oh CC, Maul JT, et al. Generalized pustular psoriasis, acute generalized exanthematous pustulosis, and other pustular reactions: A clinical review. Dermatol Clin. 2024;42(2):317-28.*
8. *Chen J, Falcone LM, Karunamurthy AD, Ho J, English JC, 3rd. Hydroxychloroquine-induced repetitive atypical pustular drug eruptions in the same patient separated by 12 years. Clin Case Rep. 2023;11(7):e7677.*
9. *Vine JE, Hymes SR, Warner NB, Cohen PR. Pustular psoriasis induced by hydroxychloroquine: a case report and review of the literature. J Dermatol. 1996;23(5):357-61.*
10. *Katz M, Seidenbaum M, Weinrauch L. Penicillin-induced generalized pustular psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1987;17(5 Pt 2):918-20.*
11. *Karampinis E, Gravani A, Gidarokosta P, Bogdanos DP, Roussaki-Schulze AV, Zafiriou E. Pustular eruption following COVID-19 vaccination: A narrative case-based review. Vaccines (Basel). 2023;11(8).*
12. *Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Psoriasis. Utrecht: NVDV; 2025.*
13. *Sano S, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. J Dermatol. 2018;45(5):529-39.*

Correspondentieadres

Ellen Oyen

E-mail: ellen.oyen@mumc.nl

Aantekeningen