

Connecting Dermatology with Sister Societies

Alexia Degraeuwe

Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCLouvain



Alexia Degraeuwe

Aangezien het thema van de Belgian Dermatology Days 2022 'Connecting Dermatology' is, was het voor het wetenschappelijk comité van het grootste belang om een sessie te organiseren die gewijd was aan de zusterverenigingen van de Koninklijke Belgische Vereniging voor Dermatologie en Venerologie, en zo alle facetten van de Belgische dermatologie te bundelen.

Belgian Society of Paediatric Dermatology (BSPD): biotherapieën bij kinderen en adolescenten

De BSPD heeft professor Sébastien Barbarot (Universiteit van Nantes) uitgenodigd om te spreken over systemische behandelingen bij kinderen, in het bijzonder voor drie vaak voorkomende pathologieën: psoriasis, atopische dermatitis en alopecia areata.

Uit vrees voor bijwerkingen op korte en lange termijn worden er te weinig behandelingen ontwikkeld en is er een tekort aan kwaliteitsvolle studies bij kinderen. Een systemische behandeling starten bij kinderen is een complexe beslissing: het vraagt een afweging van de voordelen en de risico's, rekening houdend met de geneesmiddelenbijwerkingen maar ook met het risico dat een niet-behandelde ernstige dermatose inhoudt. De beslissing moet de levenskwaliteit, de ziektecontrole, het aandeel van de topische middelen, de veiligheid op korte en lange termijn en de wensen en behoeften van het kind en de ouders in aanmerking nemen.

Psoriasis

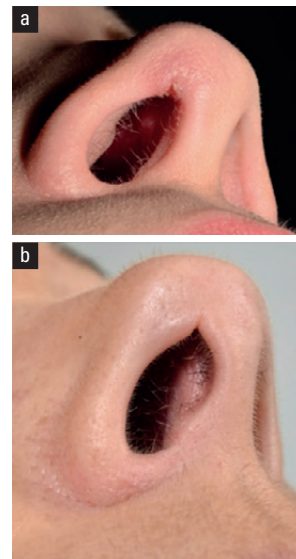
Voor verschillende biotherapieën is een VHB voor kinderen met psoriasis verleend: voor adalimumab vanaf 4 jaar en voor etanercept, ustekinumab en secukinumab vanaf 6 jaar.

Interleukine 17-remmers zijn doeltreffende behandelingen. Secukinumab heeft een goed doeltreffendheid-veiligheidsprofiel laten zien in een studie van 52 weken (1). Ixekizumab bleek de psoriasisletsels en de levenskwaliteit snel en significant te verbeteren, met een vergelijkbaar

veiligheidsprofiel als dat bij volwassenen, dat wil zeggen een licht verhoogd risico op een chronische inflammatoire darmziekte (2).

Methotrexaat is ook doeltreffend, zij het minder dan de biologics. Een studie bij 234 kinderen toont aan dat de PASI 75 op 6 maanden 40% bedraagt voor methotrexaat versus 71% voor de biologics. Na 5 jaar is de PASI 75 36% voor methotrexaat versus 57% voor de biologics (3).

Professor Barbarot vermeldt het bijzondere geval van kinderen die anti-TNF gebruiken voor de ziekte van Crohn en een paradoxale vorm van psoriasis krijgen die is gekenmerkt door



Figuur 1:

(a) Erythemasquameus fissuraal letsel van de neusvleugels en (b) driehoekige cicatriciële inkeping.

Mesnard C, Aubert H, Bourreille A, et al. Br J Dermatol. 2019;181(5):1103-4. doi: 10.1111/bjd.18176.

omgekeerde psoriasis, fissurale pustulose van het achterwerk en/of een ontsteking van de neusvleugels die evolueert naar het ontstaan van een pathognomonische cicatriciële inkeping van de neusvleugels, de zogenaamde '*triangular nasal notch*'.

Atopische dermatitis

Bij de klassieke systemische behandelingen lijkt methotrexaat minder doeltreffend dan ciclosporine, maar het middel wordt wel beter verdragen en maakt een langere behandeling mogelijk.

De pathofysiologische vooruitgang heeft geleid tot de ontdekking van nieuwe therapeutische targets en de ontwikkeling van nieuwe therapieën voor volwassenen en kinderen. Op dit moment zijn de monoklonale antistoffen die gericht zijn tegen interleukine 4, 13, 17 en 22 en ook de JAK-remmers de veelbelovendste behandelingen.

De fase III-studies bij kinderen tussen 6 en 11 jaar waarin de doeltreffendheid van dupilumab in combinatie met dermocorticoiden is vergeleken met die van dermocorticoiden alleen hebben de superioriteit van de dupilumab-groep aangetoond met een EASI 75 op 16 weken van 70% versus 27% (5). De reallifestudies tonen een goede tolerantie van dupilumab aan met 11% conjunctivitis. Bij kinderen tussen 6 maanden en 6 jaar die zijn behandeld met dupilumab en dermocorticoiden bereikt de EASI 75 53% na 16 weken en zijn de veiligheidsgegevens geruststellend.

Wat de andere monoklonale antistoffen betreft, worden de resultaten van fase III-studies verwacht bij adolescenten voor tralokinumab (ECZTRA 6) en voor lebrikizumab (ADVocate 1 en 2; ADore) en bij kinderen voor nemolizumab (ARCADIA).

Bij de JAK-remmers is upadacitinib momenteel goedgekeurd voor adolescenten omdat er in de fase III-studies jongeren van 12 tot 18 jaar ingesloten waren; er lopen nu studies waarin kinderen jonger dan 12 jaar ingesloten zijn. Voor baricitinib en abrocitinib zijn er studies bij kinderen en adolescenten van start gegaan. De eerste resultaten zijn bemoedigend, want de doeltreffendheid blijkt minstens even goed als die van dupilumab. De tolerantie lijkt goed, met misselijkheid en ontstekingsacne van het gezicht als gemelde bijwerkingen. Vergeet niet kinderen te vaccineren tegen waterpokken vooraleer een JAK-remmer op te starten als ze geen primo-infectie met VZV hebben doorgemaakt.

Alopecia areata

De guidelines die in 2020 verschenen zijn in de JAAD (6) suggereren topische corticoiden als eerstelijnsbehandeling voor kinderen tot 12 jaar met een lichte vorm. Voor adolescenten en in geval van oude plaques stellen ze krachtige topische of injecteerbare corticoiden voor. In geval van ernstige alopecia areata zijn de voorgestelde behandelingen

contactimmuuntherapie of systemische corticoiden. Die laatste veroorzaken bijwerkingen en na stopzetting treedt er vaak een relaps op. Methotrexaat is een optie als corticoïdsparende behandeling, met waarschijnlijk een lage doeltreffendheid als we kijken naar de weinig overtuigende resultaten bij volwassenen. JAK-remmers zijn bijzonder veelbelovend bij volwassenen en er lopen momenteel studies bij kinderen.

Belgian Contact and Environmental Dermatitis Group (BCEDG): dogma's in de geneesmiddelen-erupties

Dokter Stefan Kerre heeft een voordracht gehouden over vertraagde toxicodermie.

Eenvoudige en complexe vertraagde toxicodermie

Het is belangrijk om onderscheid te maken tussen eenvoudige rash en complexe rash. Tot de eenvoudige rash behoren maculopapuleus exantheem (MPE) en '*symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*' (SDRIFE). Kenmerkend is dat de aandoening niet multivisceraal is en er weinig systemische symptomen optreden.

Complexe rash daarentegen heeft als kenmerken dermatologische symptomen zoals blaren, pustels, opgezwollen gezicht en oren of purpuraletsels, gaat gepaard met systemische symptomen en kan levensbedreigend zijn. De voornaamste klinische entiteiten zijn:

- stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN);
- gegeneraliseerde bulleuze *fixed drug* eruptie (GBFDE);
- bulleuze vorm van lichenoïde geneesmiddelenreactie;
- bulleus pemfigoïd of lineaire IgA-dermatose als gevolg van geneesmiddelen;
- acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP);
- DRESS-syndroom;
- medicamenteuze vasculitis.

Welke tekenen moeten doen denken aan complexe rash?

- zeer uitgebreid;
- positief verschijnsel van Nikolsky;
- aantasting van de mucosa;
- aantasting van de handen en voeten;
- erythrodermie;
- faciaal oedeem, erythemateuze en oedemateuze oren;
- systemische symptomen zoals koorts, malaise, adenopathie, gewrichtspijn;
- afwijkende bloedresultaten zoals afwijkend hemogram (neutrofilie, eosinofilie, lymfopenie) en verslechterde nier- of leverfunctie.

Tabel 1:

Timing en verdachte geneesmiddelen volgens het type toxidermie.

Toxidermie	Timing	Verdachte geneesmiddelen
AGEP	3-5 dagen	• Antibiotica, vooral aminopenicillines en macroliden • Terbinafine • Diltiazem • Chloroquine
SDRIFE	3-5 dagen	• Antibiotica, vooral aminopenicillines
MPR	7-11 dagen	• Antibiotica
GBFDE	7-11 dagen	• Fluconazol • Trimethoprim • Tetracyclines • Barbituraten
SJS/TEN	10-24 dagen	• Sulfamiden • Oxicam • Allopurinol • Anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïnes, fenobarbital, lamotrigine) • Protonpompremmers • Gerichte therapie: vemurafenib, cobimetinib • Monoklonale antistoffen: pembrolizumab, mogamulizumab
DRESS	12-50 dagen	• Sulfamiden • Dapson • Minocycline • Allopurinol • Anti-epileptica • Antibiotica • Tuberculostatika • Hydroxychloroquine • Joodhoudende contraststoffen
Lichenoïde geneesmiddelen-reacties	Weken tot maanden	• Diuretica • Thiazides • ACE-remmers • Antimalariamiddelen • β-blokkers
Vasculitis	• Immune-complexvasculitis: 7-10 dagen • ANCA-geassocieerde vasculitis: weken tot maanden	• Immune-complexinducerende geneesmiddelen • ANCA-inducerende geneesmiddelen, zoals minocycline

Bij een vermoeden van complexe rash moet er een initieel bloedonderzoek gebeuren, en dan opnieuw op 48u. voor de follow-up van het hemogram, de CRP, de nierfunctie en de leverenzymen. Men moet ook een virale en bacteriële serologie uitvoeren (EBV, CMV, HHV-6, hepatitis, mycoplasma, chlamydia) en ANF en ANCA bepalen, om een infectie of een auto-immuunziekte uit te sluiten.

De diagnose van toxidermie stellen

De diagnose is gebaseerd op het klinische beeld, het bloedonderzoek en de histologie.

Maculopapuleuze rash kan een paravirale of medicamenteuze oorzaak hebben en de

histologie is in beide gevallen vergelijkbaar. In geval van een virale etiologie zijn de ledematen vaker getroffen en treedt er vaak enanthem op, terwijl bij MPR als gevolg van geneesmiddelen de aantasting van de huid centraler is.

Er moet onderscheid worden gemaakt tussen het Stevens-Johnsonsyndroom en andere bulleuze pathologieën zoals paraneoplastische pemfigus, polymorf erytheem, TEN-like lupus of *staphylococcal scalded-skin syndrome* bij kinderen; de histologie en de directe immunofluorescentie zijn zeer nuttig. De patiënten met SJS krijgen enkele dagen voor de huidsymptomen beginnen vaak een griepaanval, met hoest, koorts, neus-keel-oorsymptomen en/of conjunctivitis.

Er moet onderscheid worden gemaakt tussen DRESS en een acute aanval van systemische lupus of een infectie zoals mononucleosis infectiosa. Met het diagnostische hulpmiddel RegiSCAR is het mogelijk een score toe te kennen aan de waarschijnlijkheid dat de patiënt effectief DRESS heeft. Een positieve virale serologie sluit DRESS niet uit, want de aandoening kan bevorderd zijn door een infectie of een reactivatie. Eosinofilie in het bloed is een voorspellende factor: hoe hoger de eosinofilie, hoe hoger het risico dat DRESS lang zal duren, gecompliceerd is en minder goed reageert op behandelingen.

Er moet onderscheid worden gemaakt tussen AGEp en pustuleuze psoriasis.

Etiologisch geneesmiddelenonderzoek

Om te bepalen welk middel de toxidermie heeft veroorzaakt, moet er rekening worden gehouden met de gebruikelijke verdachte geneesmiddelen die vermeld zijn in de literatuur en met de specifieke tijd tussen de inname van het geneesmiddel en het optreden van de toxidermie (**Tabel 1**).

De syndromen SJS en DRESS treden vaker op bij de eerste inname van het geneesmiddel en bij een inname van een hoge dosis.

Het geneesmiddelenonderzoek moet exhaustief en nauwkeurig zijn. Het moet rekening houden met de halfwaardetijd van de geneesmiddelen, met een dosisaanpassing van de geneesmiddelen die de patiënt normaal neemt en met het gelijktijdige gebruik van corticosteroïden of een immuuntherapie die het ogenblik waarop de toxidermie optreedt kunnen vertragen.

Belgian Club of Dermato-Pathology (BCDP): de kloof dicht tussen de klinische praktijk en de pathologie

Professor Sofie de Schepper (UGent) stelde de vereniging voor dermatopathologie voor, die opgericht is in 2004 en als voornaamste doel heeft de dermatologen en de pathologen samen te brengen om de kennis en de vorming in dit domein uit te breiden in samenwerking met de D-WG, (*Dermato Working Group*), een zustervereniging van de *Belgian Society of Pathology*.

Tijdens de BDD zijn er twee klinische casussen gepresenteerd om het nut van de confrontatie tussen de anatomie en de klinische praktijk te illustreren, vooral in complexe gevallen, en hierbij ook de immunohistochemische en moleculaire aspecten te betrekken.

Atypische spitz tumor

De eerste klinische casus die prof. David Creyten heeft gepresenteerd ging over een kind van 4 jaar met een snel gewijzigd, klinisch

Architectural features

Asymmetry^a
Lack of circumscription
Lack of maturation in depth of the dermis
Ulcer^a
High and frequent consumption of epidermis

Cytological features

Deep dermal mitosis^a
Frequent mitosis^a and atypical mitosis in the dermis
High-grade cytological atypia^a

Host response

Brisk tumor infiltrating lymphocytic infiltrates

Immunohistochemical features

Deep dermal cell proliferation by a dual-color Ki67/MART-1
Complete loss of HMB45 expression
Complete loss of p16 expression

^a Histological features most correlated with disease progression

Tabel 2:

Histologische en immunohistochemische kenmerken die wijzen op een melanoom in een atypisch spitzletsel.

Cho-Vega JH. Mod Pathol. 2016;29(7):656-70. doi: 10.1038/modpathol.2016.70.

zorgwekkend naevusletsel van de linker knie dat is verwijderd. Uit de histologie blijkt dat het gaat om een spitzletsel dat bestaat uit twee aparte zones: een geruiststellende zone en een atypische, zorgwekkendere zone met een onregelmatige architectuur en een grote en diepe mitotische activiteit.

Bij een atypisch spitzletsel is het nodig om het risico te bepalen: is het letsel benigne, borderline of maligne? Daarvoor beschikken we over drie hulpmiddelen: de histologie, de immunomarkeringen (**Tabel 2**) en de moleculaire analyses.

Behalve de immunohistochemische kenmerken die beschreven staan in **tabel 2** is ook de immunomarkering PRAME (*PReferentially expressed Antigen in MElanoma*) bruikbaar. Die is echter moeilijk te interpreteren: een diffuus positieve markering wijst op een melanoom, maar kan ook voorkomen bij benigne spitznaevi en atypische spitztumoren (8).

In de voorgestelde klinische casus toont de immunomarkering Ki67 uitgebreide proliferatie aan, meer bepaald in de diepte van het letsel. De expressie van p16 is normaal in de typische zone maar in de atypische zone is een totaal verlies van p16 te zien, wat de diagnose van atypische spitz tumor met maligne potentieel of van melanoom oproept.

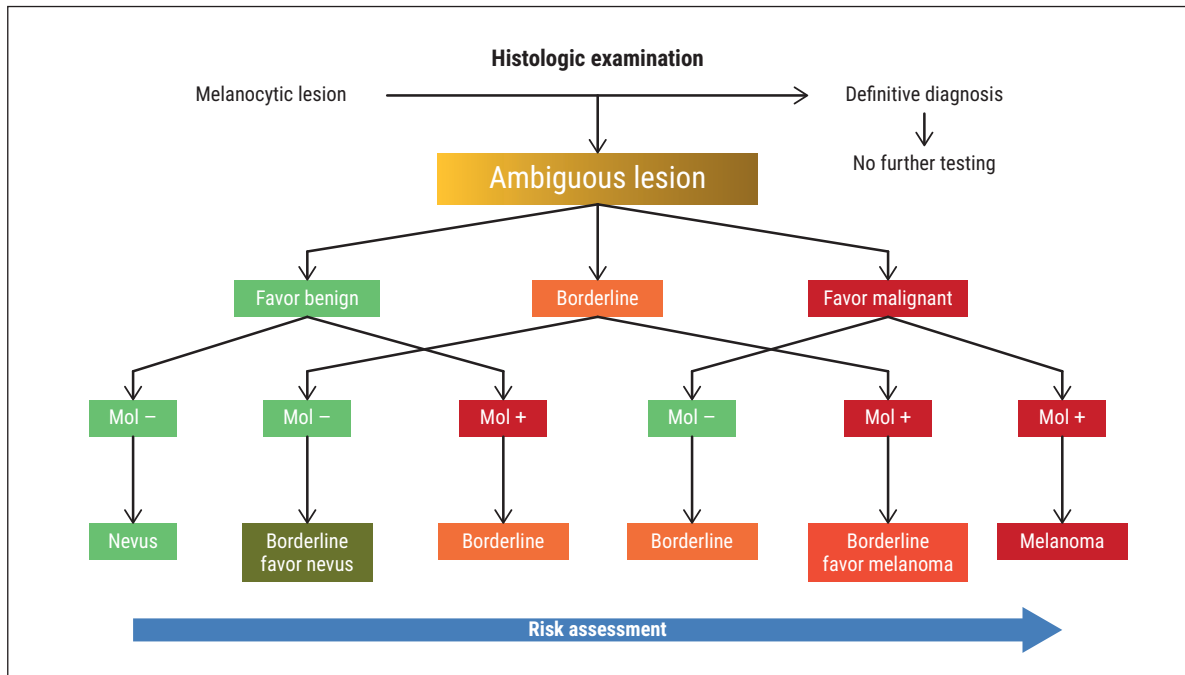
Daarnaast zijn moleculaire analyses nuttig om mutaties op te sporen die aanwezig kunnen zijn in melanomen maar nooit in benigne letsels. Zo wijst de aanwezigheid van de mutatie van het TERT-gen sterk op maligniteit.

Sequencing maakt het mogelijk de variatie van het aantal kopieën te berekenen, maar ook het risico dat het letsel maligne is te beoordelen: in geval van CNV ≥ 4 is de kans op een maligne letsel zeer groot (**Figuur 2**).

Figuur 2:

Algoritme van de risicobeoordeling van een melanocytair letsel, rekening houdend met de histologie en de variatie van het aantal kopieën met een cut-off vastgelegd op CNV ≥ 4 als positiviteitsdrempel (Mol+).

Alomari AK, Miedema JR, Carter MD, et al. Mod Pathol. 2020;33(7):1307-17. doi: 10.1038/s41379-020-0499-y



In onze klinische casus zijn er geen mutaties en luidt de diagnose atypische spitz tumor met maligne potentieel. De behandeling van het kind omvat een chirurgische verwijdering met een marge van 1 cm, een schildwachtprocedure, een echografie, een CT-scan en een nauwgezette follow-up.

Melanocytair matricoom

Daarna heeft dokter Francesco Feoli (ULB) een casus van melanocytair matricoom (MM), een zeldzame tumor van de adnexen, gepresenteerd. De klinische kenmerken zijn een gepigmenteerd, papuleus letsel dat typisch voorkomt op de heliodermale huid bij ouderen. In de histologie is een nodulair huidletsel aangetroffen dat bestaat uit een gemengde populatie van basaalcellen, fantoomcellen en sterk gepigmenteerde dendritische melanocyten (10). Het vertoont gemeenschappelijke histologische en immunohistochemische kenmerken met het pilomatricoom

(PM) en het pilomatricaal carcinoom (PC). In de immunohistochemie zijn de basaalcellen typisch positief voor β -catenine.

In overeenstemming met vorige studies, beschouwt de WHO MM, PM en PC als verschillende entiteiten (**Tabel 3**). Ondanks hun klinische verschillen, hebben sommige auteurs recent gesuggereerd dat MM een gepigmenteerde variant is van PM.

Een melanocytair matricoom is doorgaans goedaardig en kent een indolente evolutie. Er worden enkele atypische vormen gemeld, waarvan het klinische beloop nog niet goed is gekarakteriseerd (11). Het beperkte aantal gevallen van MM en PC en het gebrek aan follow-up op lange termijn heeft geleid tot verwarring in de terminologie en heeft de definitie van het biologische gedrag van deze tumoren bemoeilijkt.

De casus die op de BDD werd voorgesteld, illustreert het belang van correlatie tussen

	Matricoma and melanocytic matricoma	Pilomatricoma and pigmented pilomatricoma
Single or multiple predominantly solid nodules	+	-
Integral cystic structure	-	+
Predominantly matrical and supramatrical cells	+	-
Shadow cells	Single or small clusters	Large aggregates
Subcutaneous extension	Infrequent and minimal	Often

Tabel 3:

Voorstelling van histologische kenmerken die onderscheid maken tussen matricoom, pilomatricoom, melanocytair matricoom en gepigmenteerd pilomatricoma.

Tallon B, Cerroni L. Where pigmented pilomatricoma and melanocytic matricoma collide. Am J Dermatopathol. 2010;32(8):769-73.

klinische, histologische en moleculair-biologische bevindingen (NGS, CGH): we stellen vast dat er geen uitgesproken afwijkende kenmerken zijn en geen necrose is op histologisch vlak, maar we zien wel een moleculair profiel dat zeer verdacht is voor maligniteit. Histologisch lijkt de laesie meer op een melanocytair matricoom dan op een pilomatrixaal carcinoom. Het indolente gedrag van sommige MM zou mogelijk verklaard kunnen worden door hun uitsluitend cutane lokalisatie. Het verdient aanbeveling om een complete excisie van het letsel te verrichten en de patiënt zorgvuldig te volgen om een biopsie uit te voeren bij een lokaal recidief (13).

Belgian Association of Dermato-Oncology (BADO): pandemie van huidkanker

Professor Lieve Brochez (UGent), voorzitter van de *Belgian Association of Dermato-Oncology*, heeft onze aandacht gevestigd op de huidige en verwachte pandemie van huidkanker en de uitdagingen om die het hoofd te bieden.

Enkele cijfers

Volgens het Belgische nationale register komt huidkanker het vaakst voor en zal 1 op de 5 Belgen voor de leeftijd van 75 jaar huidkanker krijgen. Hij mag dan niet in de top 10 van de dodelijkste kankers staan, maar was in 2014 toch goed voor een uitgave van meer dan €100 miljoen.

De levensverwachting van patiënten met plaveiselcelcarcinoom en met melanomen is fors toegenomen, voornamelijk dankzij de vroege detectie. De vooruitgang in de dermoscopie speelt daar ook een grote rol in en de artificiële intelligentie die momenteel in volle ontwikkeling is in het domein zal er hoogstwaarschijnlijk toe leiden dat we nog meer letsels in een beginnend stadium kunnen ontdekken en dat het aantal metastatische vormen op het ogenblik van de diagnose zal dalen.

Huidkanker is de enige kanker waarvoor de incidentie de afgelopen 15 jaar toegenomen is. Volgens de projecties mogen we tussen 2019 en 2030 een stijging met 68% van het aantal gediagnosticeerde gevallen van huidkanker verwachten als gevolg van de vergrijzing en de leefgewoonten.

Uitdaging 1: een vroege detectie garanderen

Voor een efficiënte screening van huidkanker is het belangrijk om het onderscheid te maken tussen de populatie met een laag risico, waarvoor een jaarlijkse check-up niet nodig is, en de patiënten met een hoog risico, die een nauwgezette follow-up moeten krijgen.

Een van de voorgestelde hulpmiddelen is een schifting via een consultatie, uitgevoerd door een

daartoe opgeleide verpleegkundige of door een systeem van artificiële intelligentie via een applicatie – maar opgelet voor valspositieve en valsnegatieve uitslagen. Er gaat binnenkort een gezamenlijke studie van de KUL en UGent van start om het gebruik van artificiële intelligentie in de diagnose en het beheer van huidkanker te beoordelen.

Een systeem van 'fast track'-consultaties is essentieel voor een snelle toegang voor patiënten met een verdacht letsel.

Uitdaging 2: behandeling van huidkanker bij kwetsbare oudere patiënten

Het aantal hoogbejaarde patiënten met huidkanker neemt gestaag toe. Dan rijst de vraag: moeten we behandelen of niet? Om die vraag te beantwoorden, moeten we diverse factoren in aanmerking nemen: Heeft de patiënt comorbiditeiten? Hoe kwetsbaar is hij? Wat is zijn levensverwachting?

De BASINEL-studie van UGent is een gerandomiseerde gecontroleerde studie ter vergelijking van behandelen versus therapeutische abstinentie bij oudere patiënten met basocellulair carcinoom met een laag risico. De studie probeert de volgende vragen te beantwoorden: Is de behandeling schadelijker dan het carcinoom zelf? Is het meer aanvaardbaar om die patiënten niet te behandelen?

Uitdaging 3: wetenschappelijke communicatie

Een van de grote uitdagingen ligt in de preventie van huidkanker, die een kwaliteitsvolle en voor alle Belgen toegankelijke wetenschappelijke communicatie vereist.

De Stichting tegen Kanker stelt dat er een ambitieus nationaal actieplan moet komen om in te spelen op de behoeften inzake preventie, diagnose en behandeling van huidkanker. De BADO houdt binnenkort een enquête bij de dermatologen om oplossingen voor te stellen en we zijn allemaal uitgenodigd om eraan deel te nemen.

Belgian Laser Group (BLG): het landschap van laser in België definiëren

Lasers hebben verschillende golflengtes, zijn gericht tegen verschillende pigmenten en dringen tot op verschillende dieptes door in de huid. De therapeutische indicaties zijn legio: vasculaire letsels, epilatie, verwijderen van tatoeages... Dat levert vaak mooie resultaten en gelukkige patiënten op, die zeggen dat hun levenskwaliteit verbeterd is na de behandeling.

Dr. Samira Baharlou (VUB) heeft de *Belgian Laser Group* (BLG) voorgesteld. Die is opgericht in 2017 en heeft verschillende doelen. Een daarvan is het landschap van de laser in België