



Dermatopathologie van de orale en genitale regio: wat moet een dermatoloog weten?

K. Van Den Bossche

Het afnemen van een biopt ter hoogte van de orale of anogenitale mucosa is door de bereikbaarheid en de elasticiteit van het weefsel niet altijd evident. Bovendien bestaat bij bulleuze aandoeningen het gevaar op loskomen van het epitheel, wat adequate diagnostiek onmogelijk maakt. Enkele tips worden meegegeven om de kans op een onbeschadigd, intact biopt te verhogen. Een histologische diagnose kan niet in een vacuüm gesteld worden. Het aanreiken van klinische informatie en liefst ook klinische foto's is van het allergrootste belang. Als clinicus is het van belang om de beperkingen en subtiliteiten van histologisch onderzoek te kennen. Lichenoïde dermatosen, Zoon balanitis/vulvitis en HPV-geïnduceerde pathologie worden besproken.

HET NEMEN VAN EEN BIOPT

Voor het nemen van een biopt in de orale of genitale regio gelden in principe dezelfde regels als voor het nemen van een huidbiopt: bij een tumor neem je het in het dikste deel van het letsel of het deel meest verdacht van invasieve groei; voor een inflammatoir letsel in een zone met de meest prominente wijzigingen; bij een ulceratie in de rand, de overgang tussen ulcus en omgevende huid (met $\frac{1}{4}$ ulcus en $\frac{3}{4}$ perilesionele huid); bij een bulleuze dermatose in de rand met een biopt voor immunofluorescentie in perilesionele mucosa (binnen straal van 1 cm; itt huid 2 cm).

Orale bulleuze dermatosen zijn soms moeilijk te biopteren. Plaatsen kunnen moeilijk bereikbaar en moeilijk te fixeren zijn. Het mucosaal epitheel laat gemakkelijker los en zonder intact epitheel is het stellen van een diagnose onmogelijk. Er is weinig consensus over de plaats waar en de manier waarop het biopt best afgenomen wordt. Hoewel sommigen zweren bij het scalpel, blijkt de opbrengst van een punchbiopt hoger. [1] Er wordt aangeraden om een punch van 4 mm te gebruiken en enkel verticale druk uit te oefenen (zonder draaibeweging) tot het mucosaal epitheel doorboord is. Om artefact te vermijden, wordt het gebruik van chirurgische pincetten

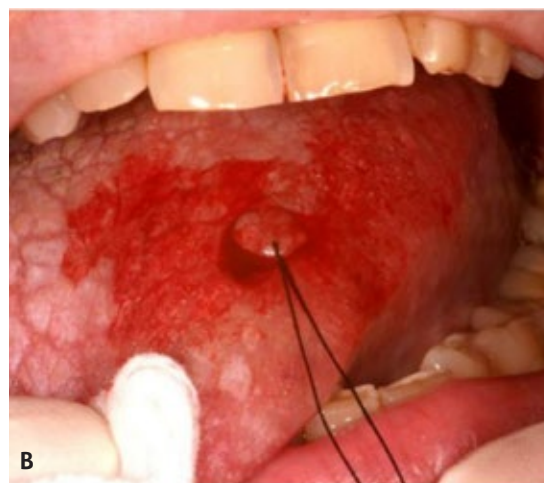
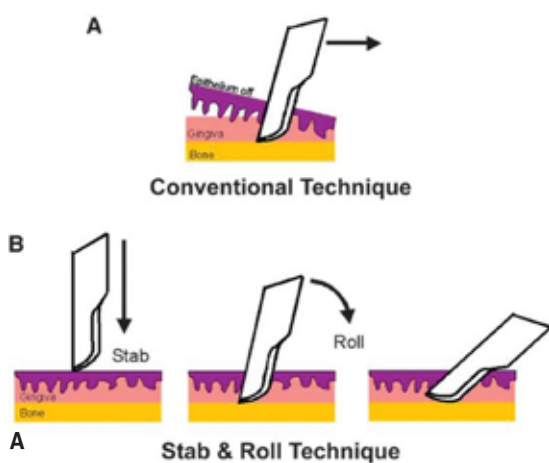


Foto 1a: Bij de stab and roll-techniek wordt een scalpel verticaal in de gingivale mucosa ingebracht tot op het bot, waarna het mes volledig wordt afgerold zonder trekkkracht uit te oefenen. [3]; foto 1b: De suture tenting and curved scissors-techniek gebruikt een hechtdraad om de mucosa te liften. Zo wordt het gebruik van een pincet vermeden en de kans op artefactuele schade verminderd.

Dermatoloog en Patholoog, Dermpat, Gent, België.

afgeraden. De gingiva worden volgens sommige auteurs beschouwd als de beste plaats [2], volgens andere als de slechtste. [3] Een gingivaal biopt wordt best afgenomen met een 3 mm punch op afstand van de marginale zone, eerder naar de alveolaire mucosa. Ter hoogte van de marginale zone is er vaak aspecifieke inflammatie en vals positieve directe immunofluorescentie. Bovendien is er risico op definitieve schade van de gingivale papillen. Er wordt ook een *stab and roll*-techniek beschreven waarbij een scalpel verticaal in de gingivale mucosa wordt ingebracht tot op het bot, waarna het mes volledig wordt afgerold zonder trekkracht uit te oefenen (foto 1a). [3]

De gouden standaard voor de diagnose van de meest frequente auto-immune bulleuze dermatosen van de orale mucosa, mucous membrane pemphigoid (MMP) en pemphigus vulgaris, is directe immunofluorescentie. Deze heeft een hogere sensitiviteit dan indirecte immunofluorescentie en klassieke histologie. Uit recent onderzoek blijkt dat een biopt afgenomen ter hoogte van niet-perilesionele intacte buccale mucosa even sensitief is als een perilesioneel biopt. [4] Ook bij louter oculaire MMP wordt een buccale biopsie aangeraden. Bij MMP met uitsluitend gingivale aantasting wordt het biopt best afgenomen ter hoogte van de gespiegelde alveolaire mucosa.

Een andere techniek die nuttig kan zijn voor het nemen van een biopt op mobiele plaatsen is de *suture tenting and curved scissors*-techniek (foto 1b). [5] Een hecht draad wordt gebruikt om de mucosa te liften en vervolgens wordt geknipt. Zo wordt het gebruik van een pincet vermeden en de kans op artefactuele schade verminderd.

HET DOORSPLEEN VAN KLINISCHE INFORMATIE

Het stellen van een diagnose zonder voldoende klinische informatie is in de meeste gevallen niet mogelijk en het idee dat het leveren van die info bij de patholoog bias kan induceren, is onjuist. Een uitgebreide beschrijving van de klinische presentatie met de aanwezige efflorescenties, de configuratie en de lokalisatie, is vereist. Daarnaast zijn ook de kennis van de geassocieerde symptomen, het verloop in de tijd, eventuele andere aandoeningen, de resultaten van andere onderzoeken en de behandelingen van belang. In een studie die het belang van klinische informatie onderzocht bij inflammatoire dermatosen, was een blinde diagnose mogelijk in 55 van de 100 biopten. [6] Daarvan waren er 20% tumoren (alle met een inflammatoire diagnose in de dd) en verder virale wratten en dermatosen als prurigo nodularis, lichen planus, leucocytoclastische vasculitis en folliculitis. Bij 25% kon een diagnose gesteld worden na samenleggen van de kliniek en de histologie.

Het voorzien van klinische foto's is een grote meerwaarde; beelden zeggen veel meer dan woorden. Cerroni, et al. onderzochten het effect van 1 à 2 klinische foto's op de diagnostische vaardigheden van 9 full-time dermatopathologen met internationaal erkende expertise. [7] Honderd biopten van inflammatoire dermatosen werden rondgestuurd met de klinische informatie zoals vermeld op het aanvraagformulier. Een diagnose werd gesteld vóór en na het bekijken van de

klinische foto's. De meeste pathologen stelden een correcte diagnose in 32 biopten vóór en in 54 biopten na het bekijken van de klinische foto's. Bij 70 van de 100 biopten stelden meer dermatopathologen een correcte diagnose. Het aantal juiste diagnoses nam toe met 16% en het aantal differentiaaldiagnosen en de diagnostische onzekerheid verminderden. Slechts in 30 gevallen werd de uiteindelijke diagnose klinisch gesuggereerd door de aanvrager.

Bij tumoren zijn klinische informatie en foto's van even groot belang. Denk bijvoorbeeld aan het verruceus carcinoom, waarbij de histologie doorgaans een beeld toont van benigne pseudo-epitheliomateuze of virale epitheelhyperplasie. Bij gebrek aan clinicopathologische correlatie vergt het vaak multiple biopten om tot een diagnose te komen.

De heterogeniteit van een tumorale letsel en relevante zones kunnen door een patholoog gemakkelijk gemist worden, aangezien bij een blinde verwerking slechts een minimaal percentage van het weefsel willekeurig wordt onderzocht. Een makkelijke manier om de kans op een correcte diagnostiek te vergroten, is *derm dotting*. Hierbij worden relevante zones door de dermatoloog met nagellak gemarkeerd. [8] Deze blijven zichtbaar na fixatie en verdere verwerking in het lab. De laborant ziet de nagellak tijdens het snijden en weet zo waar lintjes af te nemen. De patholoog krijgt de nagellak te zien onder de microscoop, wat hem de gelegenheid geeft om het histologisch beeld te correleren met de kliniek en/of dermoscopie. Een andere optie is het gebruik van *ex-vivo* dermoscopie en *derm dotting* door de patholoog zelf. [9] Een techniek die relatief gemakkelijk te implementeren is en voor een laboratorium gespecialiseerd in dermatopathologie onmisbaar.

WAT TE VERWACHTEN VAN DE PATHOLOOG

Een minderheid van de dermatologische biopten is muco-saal en gynaecologische pathologen zijn doorgaans minder thuis in dermatologische aandoeningen. Pathologen met expertise in de orale en anogenitale pathologie zijn dan ook dun gezaaid. De normale mucosa, oraal of genitaal, is bij de patholoog ook minder bekend. Ter hoogte van de normale vulva heeft de mucosa een compact, vrij breed stratum corneum met parakeratose op de overgang naar de huid, afwijkingen die lichen simplex of eczeem kunnen suggereren. Histologische diagnostiek wordt nog bemoeilijkt door het relatief frequent terugvinden van meerdere diagnoses in één biopt; genitaal betreft het meestal lichen simplex chronicus bovenop een andere dermatose. [10] Verder is er de grote elasticiteit van genitale mucosa, waardoor een fragment kan oprullen en er kan uitzien als een poliep.

LICHENOÏDE DERMATOSEN

De diagnose van orale lichen planus is vaak uitdagend. Er is een variabel histologisch beeld naar gelang het een atrofe, hypertrofe, papuleuze of ulceratieve vorm betreft. De differentiaaldiagnose met andere orale lichenoïde letsels kan moeilijk en soms onmogelijk zijn: orale lichenoïde drugruptie, orale lichenoïde contactmucositis, orale lupus erythematosus,

chronische graft versus host. Ook proliferatieve verruceuze leukoplakie en andere vormen van squameuze dysplasie en maligniteit kunnen zich vermommen als een lichenoïde mucositis. Het onderscheid tussen milde dysplasie in een lichenoïd ontstoken, dysplastisch letsel en reactieve atypie in lichen planus is niet altijd mogelijk. Klinische correlatie en follow-up zijn dan noodzakelijk. Verder is er tot op heden geen zekerheid over het premaligne potentieel van lichen planus, in tegenstelling tot het bekende risico bij lichen sclerosus. Criteria voor de diagnose van orale lichen planus zijn gepubliceerd; ze steunen deels op het klinische en deels op het pathologische beeld. Voor definitieve diagnostiek dient aan alle criteria te worden voldaan (tabel). [11]

Directe immunofluorescentie van orale lichen planus is niet specifiek: *shaggy* neerslag van fibrine en/of complement C3 in een granulaire of lineaire patroon langs de basale membraan. IgM kan *cytoid bodies* markeren. Eenzelfde beeld kan gezien worden bij andere lichenoïde letsels en bij (pre)maligne orale laesies. Immunofluorescentie heeft dan ook enkel nut voor het onderscheid met bulleuze autoimmune aandoeningen als MMP en chronische ulceratieve stomatitis.

Ook de histologische diagnose van lichen sclerosus, zeker de vroege vorm, is niet altijd evident. Wanneer bandvormige hyaline sclerose ontbreekt, steunt de diagnose op minder specifieke en discrete afwijkingen: een compacte orthokeratotische hoornlaag, psoriasiform lichenoïd patroon, de aanwezigheid van lymfocyten tussen de basale keratinocyten, een verdikte basale membraan, oedeem van het oppervlakkig stroma, *wiry* fibrose met ingesloten lymfocyten. Algemeen wordt aangenomen dat een klinisch duidelijke lichen sclerosus geen biopsie hoeft, aangezien een significant percentage van de biopsies een niet-specifieke histologie toont. [12] Enkel bij onduidelijke klinische bevindingen, therapieresistentie en bij verdenking op maligniteit is histologisch onderzoek aangewezen.

Verder is er nog de differentiaaldiagnose tussen lichen sclerosus en lichen planus. De kliniek speelt hierbij een belangrijke rol. Lichen sclerosus komt meestal anogenitaal voor, slechts zelden oraal. Mucosale lichen planus treft vaker de mond en minder frequent de genitale streek. In geval van vulvaire aantasting is lichen planus meestal erosief, en vaak treft deze ook de vagina (in tegenstelling tot lichen sclerosus). Bij letsels op de penis is een annulaire presentatie het meest frequent. Histologisch is het onderscheid tussen lichen planus en sclerosus soms niet te maken.

ZOON BALANITIS/VULVITIS

Het klinisch beeld van Zoon balanitis/vulvitis is onvoldoende specifiek, meestal wordt een biopsie genomen ter bevestiging. De histologische diagnose berust op meerdere elementen en niet louter op een plasmacelrijk infiltraat. De plasmacel is normaal aanwezig in alle vormen van mucosale ontsteking, in tegenstelling tot de situatie in de huid, waar hij een clue vormt voor bepaalde aandoeningen. Bovendien kan in zeldzame gevallen van Zoon balanitis/vulvitis het infiltraat weinig plasmacellen bevatten. De klassieke kenmerken die in meer of mindere

Tabel.

Diagnose van orale lichen planus

Klinische criteria

Multifocale symmetrische distributie

Witte en rode letsels met een of meerdere van de volgende patronen: - Reticulair/papulair - Atroof (erythemateus) - Erosief (ulceratief) - Plaque - Bulleus

Letsels komen niet enkel voor waar kauwtobak wordt geplaatst

Letsels komen niet enkel voor naast of in contact met tandvullingen

Geen relatie tussen ontstaan van letsels en start van een geneesmiddel

Geen relatie tussen ontstaan van letsels en gebruik van kaneelhoudende producten

Histologische criteria

Bandvormig of vlekkerig, overwegend lymfocytair infiltraat in de lamina propria ter hoogte van de epitheel-lamina propria interfase

Basaalcel liquefactie (hydropische) degeneratie

Lymfocytair exocytose

Afwezigheid van epitheliale dysplasie

Afwezigheid van verruceuze epitheliale architecturale veranderingen

mate aanwezig kunnen zijn: dichte bandvormig plasmacelrijk infiltraat, erosief/atroof epitheel, intra-epitheliale neutrofielen, ruitvormige keratinocyten, crowding van basale keratinocyten, milde spongiose, basale vacuolaire veranderingen, prominente bloedvaten, fibrose, bloeding en siderofagie. [10]

HPV-GEASSOCIEERDE LETSELS

Condylomata

Condylomen en seborrheische keratosen delen veel histologische eigenschappen: acanthose met een proliferatie van squamoïde en basaloïde keratinocyten, een papillomateus oppervlak en vorming van pseudohoorncysten. Enkel in de aanwezigheid van koilocyten kan met zekerheid een diagnose van condyloma gesteld worden. Andere meer subtiele aanwijzingen zijn: een proliferatie van voornamelijk spineuze (i.t.t. basale) keratinocyten, een fusiform aspect en fasciculaire schikking, brede reticulair acanthose met gelijkmatige dikte van de retelijsten, afwezigheid van hoorncysten, HPV-, Ki67- en p21-positiviteit (met toegenomen expressie van deze laatste twee in de oppervlakkige epitheellagen). [13]

De meest frequent geïsoleerde HPV-subtypes zijn HPV-6 en -11 (in ongeveer 90%). Een significant deel van de condylomata bevat echter meerdere subtypes, waaronder ook deze met hoog risico op maligne transformatie. Ze worden frequenter geïsoleerd uit condylomata van immuungedepimeerde patiënten en houden een risico in op de ontwikkeling van dysplasie en maligniteit. HPV-typering wordt niet routinematig uitgevoerd, maar kan wel nut zijn bij uitgebreide aantasting en bij immuungedepimeerde patiënten. Bij aanwezigheid van hoogrisico-HPV zou dan agressiever gescreend en behandeld kunnen worden. De eenvoudigste manier is het uitvoeren van immunohistochemie met een antilichaam dat enkel hoogrisico-types herkent. [14] Preciezer methoden, die echter niet altijd voorhanden zijn, zijn ISH en PCR.

Squameuze neoplasië

P16 immunohistochemie wordt gebruikt voor de diagnose van HPV-geïnduceerde squameuze neoplasië en sterke, diffuse positiviteit is een marker voor oncogene HPV-infectie. Gezien de hoge specificiteit en sensitiviteit, het gebruiksgemak en de brede beschikbaarheid, is deze kleuring te verkiezen boven het bepalen van de aanwezigheid van hoog risico-HPV. HPV-geïnduceerde mucosale squameuze intra-epitheliale neoplasië staat tegenover de gedifferentieerde tegenhanger. Deze

laatste is minder frequent, komt voor op een achtergrond van een inflammatoire dermatose, vooral lichen sclerosus, en is vaker geassocieerd met een invasief squameus carcinoma. Het is belangrijk te weten dat de histologische diagnose van gedifferentieerde intra-epitheliale neoplasië moeilijk is, gezien de atypie zich uitsluitend en vaak in subtiele vorm in de basale lagen voordoet. p53-overexpressie is frequent en p53 immunohistochemie kan dus bijdragen tot de diagnose.

SUMMARY

Taking an oral or anogenital biopsy is sometimes hard to perform because of the accessibility and the elasticity of mucosal tissue. With bullous diseases, there is the additional difficulty of preserving the surface epithelium, which often detaches. Some advice is being given in order to increase the chance of obtaining an undamaged, intact biopsy. A histological diagnosis cannot be made in a vacuum. Providing thorough clinical information and clinical pictures is of utmost importance. As a clinician it is important to know the limitations and subtleties of histopathology. Lichenoid dermatoses, Zoon balanitis/vulvitis and HPV-induced pathology are discussed.

TREFWOORDEN

Histopathologie – mucosabiopt - clinicopathologische correlatie

KEYWORDS

Histopathology - mucosal biopsy - clinicopathologic correlation

LITERATUUR

1. Sano SM, Quarracino MC, Aguas SC et al. Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 May 1;13(5):E287-91.
2. Gilvetti C, Collyer J, Gulati A, Barrett AW. What is the optimal site and biopsy technique for the diagnosis of oral mucosal autoimmune blistering disease? *J Oral Pathol Med*. 2019 Mar;48(3):239-243.
3. Endo H, Rees TD, Allen EP, et al. A stab-and-roll biopsy technique to maintain gingival epithelium for desquamative gingivitis. *J Periodontol*. 2014 Jun;85(6):802-9.
4. Carey B, Joshi S, Abdelghani A, Mee J, Andiappan M, Setterfield J. The optimal oral biopsy site for diagnosis of mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2020 Mar;182(3):747-753.
5. Raybaud H, Voha C, Cardot-Leccia N, Monteil RA. Optimisation des biopsies des muqueuses buccales. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2012 Nov;113(5):397-401.
6. Rajaratnam R, Smith AG, Biswas A, Stephens M. The value of skin biopsy in inflammatory dermatoses. *Am J Dermatopathol*. 2009.
7. Cerroni L, Argenyi Z, Cerio R et al. Influence of evaluation of clinical pictures on the histopathologic diagnosis of inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):647-52.
8. Lanssens S, Vossaert K, De Schepper S. In vivo dermatology: an easy and inexpensive way for clinicopathological correlation. *Dermatol Pract Concept*. 2019 Jan 31;9(1):71-72.
9. Haspelslagh M, Degryse N, De Wispelaere I. Routine use of ex vivo dermatology with 'derm dotting' in dermatopathology. *Am J Dermatopathol*. 2013.
10. Chan MP, Zimarowski MJ. Vulvar dermatoses: a histopathologic review and classification of 183 cases. *J Cutan Pathol*. 2015 Aug;42(8):510-8.
11. Cheng YS, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Sep;122(3):332-54.
12. McCarthy S, MacEoin N, O'Driscoll M, O'Connor R, Heffron CCBB, Murphy M. Should we always biopsy in clinically evident lichen sclerosus? *J Low Genit Tract Dis*. 2019 Apr;23(2):182-183.
13. Wu YH, Hsiao PF, Chen CK. Histopathologic and immunohistochemical distinction of condyloma and seborrheic keratosis in the genital area. *Dermatologica Sinica*. 2013 Jun;31(2):54-58.
14. Rodriguez O, Kovarik CL. Immunostaining for high-risk human papillomavirus in condyloma lesions in immunocompromised patients. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Jun;18(3):413-417.

CORRESPONDENTIEADRES

Karolien Van Den Bossche

E-mail: karolien.van.den.bossche@dermapat.be