

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 1250.

embase Het NTvDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE



Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur
Ziekenhuis Gelderse Vallei, afdeling Dermatologie
W. Brandtlaan 10, 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007, fax 0318-434547
E-mail: peter.arnold@dchg.nl

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, dr. C.J.W. van Ginkel, dr. R.I.F. van der Waal

LEERZAME ZIEKTAGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. J. Toonstra, dr. T.M. Le

RUBRIEK ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

Dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

Dr. M.L. Grijzen

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOPATHOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J.G. van der Schroeff

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, dr. J.V. Smit

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

J.L. Klätte

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

D.J.C. Komen, dr. M.B.A. van Doorn

RUBRIEK RICHTLIJN

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Dr. J. Toonstra, dr. M.B. Crijns

RUBRIEK VERENIGING

Dr. M.B. Crijns, dr. J.J.E. van Everdingen

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, J.L. Klätte; Leiden, dr. M.L. Grijzen; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandeck; Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. A.J. Onderdijk; Utrecht, F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.huidarts.info > Tijdschriften en boeken

> Richtlijnen voor auteurs.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie

Hans Groen

Zandvoortselaan 53, 2106 CJ Heemstede

Telefoon: 023 5514888

www.dchg.nl

E-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2016 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 225,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.

Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.

Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, 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. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD

Wetenschappelijke vergadering Vrijdag 27 januari 2017 634

PROGRAMMA

636

MELANOOM

Geagmineerde spitznaevi of gemetastaseerd spitzoïde melanoom? 639

Segmentale naevus spilus: gevaarlijker dan gedacht? 641

Eruptieve naevi bij een patiënt met primaire bijnierschorsinsufficiëntie 645

De pigmented lesion clinic 649

Genetica en diagnostiek van familiair melanoom 651

ERFELIJKE TUMORSYNDROMEN

MBAITs en het BAP1-tumorpredispositiesyndroom 655

Familiaire cylindromatose en de behandeling met intralesionale corticosteroiden 659

Poikilodermie, calcinosis cutis en skeletafwijkingen: het rothmund-thomsonsyndroom 663

Erfelijke leiomyomatose 667

BIJWERKINGEN NIEUWE GENEESMIDDELEN

Lipoatrofie ten gevolge van subcutane injecties met antisense oligonucleotiden als behandeling voor de ziekte van Duchenne 670

Progressie van mycosis fungoides onder biologicals 674

Stralingsbijwerkingen targeted therapy 677

LYMFOOM, LEUKEMIE EN DE HUID

Diagnostiek en behandeling van folliculotrope mycosis fungoides 681

Adenosinedeaminase 2 (ADA2)-deficiëntie 686

PD-1 en TOX: nieuwe diagnostische markers in cutane T-cellymfomen 689

Diagnostische markers in sézarysyndroom 693

M-proteïnen en de huid – necrobiosisch xanthogranuloom 695

HISTIOCYTAIRE AANDOENINGEN

Het brede spectrum van de non-langerhanscelhistiocytosen 699

Granulomateuze huidafwijkingen met monoklonale plasmacellen – een diagnostische uitdaging 703

Mycobacterium chelonae-infecties bij de immunogecompromitteerde patiënt 708

PLAVEISELCEL CARCINOOM

Agressief plaveiselcelcarcinoom bij transplantatiepatiënten 712

VASCULAIRE OCCLUSIE SYNDROMEN

Non-uremische calciphylaxis 716

ANCA-positieve vasculitis bij cocaïnegebruik 719

Cutane necrose als eerste manifestatie van het antifosfolipidensyndroom 723

VERENIGING

Ureum uit het basispakket 728

AFBEELDING OMSLAG

Leiden, Academie uit Stedenatlas De Wit (1698), Frederick de Wit (Koninklijke Bibliotheek).



VOORWOORD

Wetenschappelijke vergadering Vrijdag 27 januari 2017

Beste collega's

De afdeling Huidziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum heet u van harte welkom voor de 34^{te} wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Het programma bestaat uit zeven onderwerpen waarin ziektebeelden worden gedemonstreerd gecombineerd met enkele korte overzichtsverhalen. Bij de selectie van ziektebeelden is gekozen voor casuïstiek die nieuwe ontwikkelingen in de dermatologie illustreert en waarbij diagnostische uitdagingen centraal staan. Verschillende onderwerpen worden voorafgegaan door een korte introductie waarin de presentaties in een theoretisch kader worden geplaatst. In de gekozen onderwerpen kunt u de topreferente, oncologische zorg voor patiënten met

melanomen, cutane lymfomen en plaveiselcelcarcinomen van onze afdeling herkennen. Daarnaast komen erfelijke tumorsyndromen, bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen, histiocytair aandoeningen en vasculaire occlusiesyndromen aan bod. In de voordrachten op deze Wetenschappelijke Vergadering staan nieuwe klinische relevante inzichten centraal. Het programma wordt afgesloten met een korte quiz gebaseerd op de gepresenteerde aandoeningen.

Mede namens de staf en arts-assistenten wens ik u een leerzame en plezierige vergadering.

Prof. dr. Maarten Vermeer



Namen:

Boven van links naar rechts: *Caroline Bambach, Suzanne van Santen, Lianne Secker, Remco van Doorn, Nick Marsidi, Jan Nico Bouwes Bavinck, Maarten Vermeer, Anne-Berthe Halk, Norbert Ipenburg, Rachel Roach, Theo Starink, Rein Willemze, Denny Siem, Rutger Melchers, Roel Genders.*

Onder van links naar rechts: *Karlijn Mulder, Caroline Haenen, Marlous Grijzen, Nicole Kukutsch, Stijn Kouwenhoven, Fatos Cetinözman, Esther van Zuuren, Wilma Bergman, Marloes van Kester, Stephanie Boonk, Gineke Benner, Meelad Habib, Ly Nguyen, Koen Quint, Sjan Lavrijsen.*

Foto: Pieter Leenheer, medisch fotograaf.

**PROGRAMMA 341E WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VAN DE
NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENERELOGIE****VRIJDAG 27 JANUARI 2017**

Locatie: Burumazaal van het LUMC Gebouw 3,
Hippocratespad 21, 2333 ZD Leiden

09.00 - 09.25 **Ontvangst en inschrijving**

09.25 - 09.30 **Welkom, introductie**
M.H. Vermeer

09.30 - 10.30 MELANOOM

Introductie Naevus en melanoom
W. Bergman

Casus Multipiele Spitzoïde melanomen
M.S. van Kester

Casus Melanoom ontstaan in naevus spilus
C.A. Bambach

Casus Eruptieve naevi bij bijnierschorsinsufficiëntie
N. Marsidi

Vragen

Korte voordracht PLC, dermatoscopie, apps, epidemiologie, follow up
N.A. Kukutsch

Korte voordracht Genetica en diagnostiek van familiair melanoom
R. van Doorn

10.30 - 11.00 ERFELIJKE TUMORSYNDROMEN

Casus MBATs en het BAP1 tumor predispositie syndroom
N.A. Ipenburg

Casus Familiaire cylindromatose
A.B. Halk

Casus Rothmund-Thomson syndroom
M.L. Grijsen

Casus Familiaire leiomyomatose
L.J. Secker

Vragen

11.00 - 11.20 **Koffiepauze**

11.20 - 11.50 BIJWERKINGEN NIEUWE GENEESMIDDELEN

Introductie bijwerkingen targeted therapy

E.J. van Zuuren

Casus Lipoatrofie door injectie van oligonucleotiden

A.L. Nguyen

Casus Lichenoïde eruptie en vitiligo als bijwerking van nivolumab

M.F. Benner

Casus Exacerbatie van mycosis fungoides na adalimumab

S.E. Boonk

Casus Fotosensitieve bijwerkingen van targeted therapy

L.J. Secker

Vragen

11.50 - 12.50 HUISHOUDELIJKE VERGADERING NVDV

12.50 - 13.45 **Lunch**

13.45 - 14.30 LYMFROOM, LEUKEMIE EN DE HUID

Introductie Maligne T cellen en de huid

M.H. Vermeer

Casus Folliculotrope mycosis fungoides

S. van Santen

Casus Adenosine deaminase 2 (ADA2) deficiëntie

M.F. Benner

Vragen

Korte voordracht TOX en PD1 expressie in de diagnostiek van cutane lymfomen

F. Cetinözman

Korte voordracht Diagnostiek van erythrodermie en Sézary syndroom

S.E. Boonk

Korte voordracht Paraproteïnen en de huid

C.C.P. Haenen

14.30 - 15.15 HISTIOCYTAIRE AANDOENINGEN

Introductie Biologie en pathologie van de macrofaag

K.D. Quint

Casus non-Langerhanscel histiocytosen

K.D. Quint

Casus Sarcoïdose

C.C.P. Haenen

Casus Mycobacterium chelonae infectie

S.T.P. Kouwenhoven

Vragen

15:15 - 15:35 **Koffiepauze**

15.35 - 16.15 PLAVEISELCELCARCINOOM

Introductie Huidkanker na orgaantransplantatie*J.N. Bouwes Bavinck***Casus Agressief plaveiselcelcarcinoom bij transplantatie patiënten***D. Siem***Korte voordracht Risicofactoren voor metastasering van plaveiselcelcarcinoom***R.E. Genders***16.15 - 16:45 VASCULAIRE OCCLUSIE SYNDROMEN**

Introductie Endotheel, vasculaire occlusie mechanismen*A.P.M. Lavrijsen***Casus Calciphylaxis bij ongestoorde nierfunctie***M.S. van Kester***Casus ANCA-positieve vasculitis t.g.v. levamisol***R.E.J. Roach***Casus Antifosfolipiden syndroom***S.M. Habib***Vragen****QUIZ EN AFSLUITING***M.H. Vermeer*17.00 - 17.30 **Borrel****Sponsors:** Abbvie, Celgene, Galderma, LEO Pharma, La Roche Posay (L'Oreal), Novartis, BAP Medical.abbvieGALDERMANOVARTISBAPMEDICAL
MEDICAL CARE FOR THE SKIN

MELANOOM

Geagmineerde spitznaevi of gemetastaseerd spitzoïde melanoom?

M.S. van Kester¹, C. Eggen², A. Beishuizen³, N.A. Kukutsch¹

¹ Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

³ Afdeling Kinderoncologie en -hematologie, Erasmus Medisch Centrum – Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

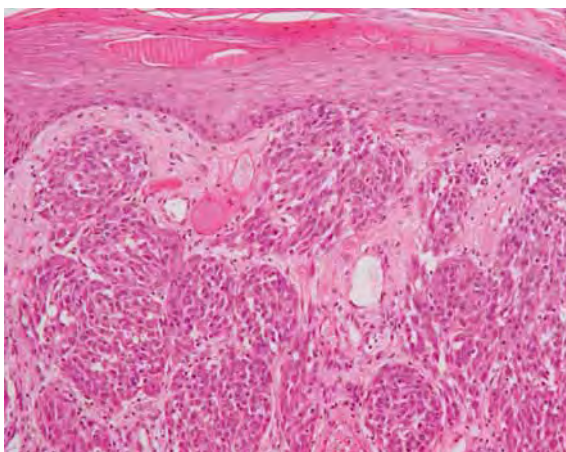
Marloes van Kester

E-mail: M.S.van_Kester@lumc.nl

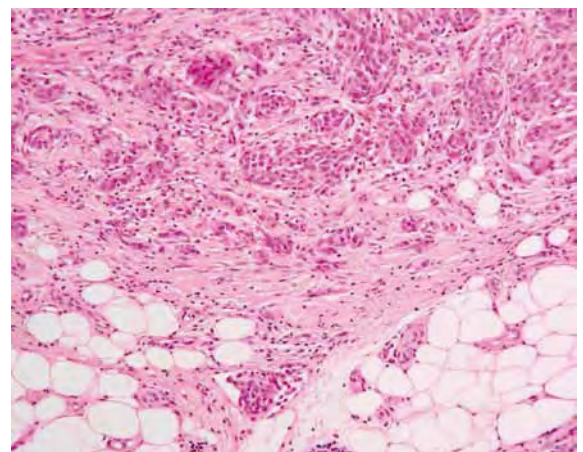
ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een gezond 4-jarig meisje ontwikkelde op de linkervoetrug in enkele maanden een 1 cm grote erythemateuze papel. De papel werd geëxcideerd onder de diagnose granuloma pyogenicum en het defect werd gesloten door middel van een rhomboidflap. Echografisch onderzoek toonde geen vergrote lymfklieren inguinaal. Enkele weken na excisie ontstonden meerdere papels in en nabij het litteken. Histopathologie van de excisie, re-excisie van het litteken en twee biopten van nabij gelegen papels toonden alle hetzelfde beeld van een proliferatie van

spitzoïde melanocyten, met een compacte architectuur van de dermale celnesten en aanwezigheid van mitotische activiteit en een relatief hoog aantal MIB 1-positieve kernen (figuur 1A en B). Focaal werd lymfangioinvasieve groei gezien. De laesie werd histologisch beschouwd als een spitzoïde tumor van onbekende maligne potentie (STUMP), waarvan de snijranden niet vrij waren. Op dat moment werd patiëntje naar ons ziekenhuis verwezen. De casus werd besproken in een expertpanel. Mede aan de hand van het klinisch beeld van multiële monomorfe roze papels werd de diagnose geagmineerde spitznaevi van onbekende maligne potentie gesteld. Vanwege de lastig te interpreteren histologie kozen we voor excisie van de gehele laesie (figuur 2) en follow-up met tevens echografie van de lymfklieren. Het defect werd gesloten door middel van een split-skin graft, waarbij functionaliteit van de voet behouden bleef. Na zes maanden waren er geen tekenen van recidief. Echter echografie toonde inguinaal ipsilateraal multiële vergrote lymfklieren, tot 2,7 cm groot. De grootste lymfklier werd geëxcideerd en toonde een vergelijkbaar infiltraat als de huidbiopten met spitzoïde tumorcellen (figuur 3). De grootte van de lymfklieren en het aantal vergrote lymfklieren in acht nemend werd het beschouwd als



Figuur 1A. Histopathologie.



Figuur 1B. Histopathologie.



Figuur 2. Recidief met papels in en nabij het excisielitteken.

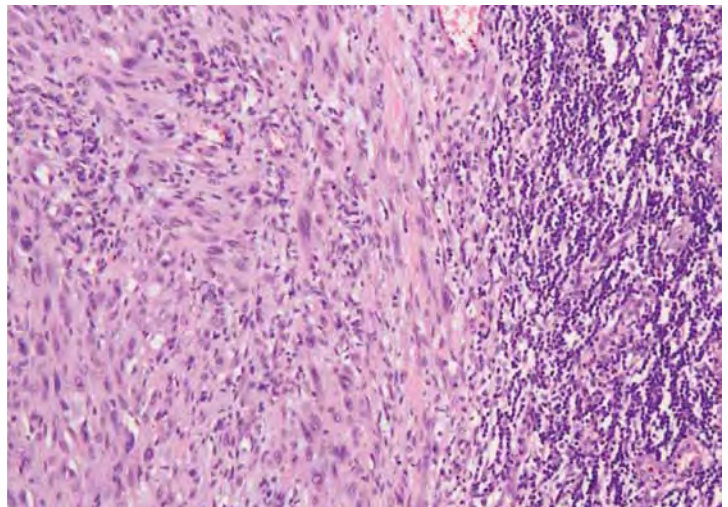
metastasen. De diagnose werd bijgesteld naar spitzoïde melanoom. PET-CT-scan toonde activiteit in één lymfklier inguinaal, waarbij geen aanwijzingen werden gezien voor andere metastasen of activiteit op de linkervoet. Inguinale lymfklierdissectie werd uitgevoerd. Adjuvant kreeg ze temozolomide, een cytostaticum, in maandelijkse kuren gedurende een jaar. Twee jaar na de initiële diagnose werden geen afstandsmetastasen gezien of tekenen van locoregionaal recidief.

BESPREKING

We beschrijven een 4-jarig meisje met geagmineerde spitztumoren van onbekende maligne potentie op de voetrug, ontwikkelend na excisie van de primaire laesie. Gedurende follow-up ontstond inguinaal lymfklierbetrokkenheid.

Spitznaevi zijn goedaardige melanocyttaire laesies met histologisch overeenkomsten met maligne melanoom. In atypische spitznaevi is histologische onderscheiding van een spitzoïde melanoom notoir lastig. Kelley en Cockerell stelden voor om de schildwachtprocedure als diagnostisch middel in te zetten voor moeilijk te classificeren cases.¹ Echter deze strategie complicerend is de observatie dat lymfklieren kleine hoeveelheden melanocyttaire cellen kunnen bevatten van het weefsel dat ze draineren. Bij zowel gewone verworven,² congenitale,³ als blue naevi⁴ werden kleine deposities van cellen in de lymfklieren aangetoond. Er wordt daarom aangenomen dat dit ook bij spitznaevi het geval zal zijn, zodat lymfklierbetrokkenheid als onvoldoende bewijs geldt voor maligniteit.⁵ Lallas en collega's

hebben een systematische review uitgevoerd naar de rol van de schildwachtprocedure als prognostische methode in het beleid van atypische spitztumoren.⁶ Zij concludeerden dat deze test voor atypische spitztumoren geen prognostisch waarde heeft.⁶ Dit review stelt daarnaast dat atypische spitztumoren over het algemeen een goede prognose hebben. Geagmineerde of gedissemineerde spitznaevi zijn zeldzaam. Tot dusver zijn er geen gevallen van maligne ontaarding van geagmineerde of gedissemineerde spitznaevi beschreven. In tegenstelling tot de eerder gepubliceerde geagmineerde spitznaevi⁷⁻¹⁰ toont onze casus echter een histologisch beeld van een STUMP.



Figuur 3. Histopathologie lymfklier.

Het klinische beeld in combinatie met de histopathologie van deze casus waren erg lastig te interpreteren. Een gepast beleid voor deze casus vaststellen was daarmee een uitdaging. Onze casus is gelijk aan de casus van eruptieve multipiele spitznaevi zoals beschreven door Paties en collega's⁹ met betrekking tot locatie en recidief van snelgroeïende noduli. Echter hun casus toonde een makkelijker te interpreteren histologisch beeld waarbij er steeds de zorg was van zowel overdiagnostiek als onderdiagnostiek. Omdat het histologisch beeld als van onbekende maligne potentie werd beschouwd hebben we gekozen voor excisie van het volledige aangedane gebied. Er werd geen schildwachtprocedure verricht vanwege de twijfelachtige diagnostische of prognostische waarde. Het snelle ontstaan en de grootte van de lymfklierbetrokkenheid pleitten tegen de diagnose STUMP.

Concluderend, is de meest waarschijnlijke diagnose bij deze bijzondere casus daarmee een spitzoïde melanoom. De prognose is lastig te voorspellen. We stellen voor om alle moeilijk te interpreteren spitzcasus inclusief hun beloop vast te leggen in een internationale database. Zodoende kan het beloop van deze casuïstiek ons leiden in het beleid van toekomstige casus.

Met dank aan prof. W.J. Mooi voor zijn waardevol

commentaar en het ter beschikking stellen van de histopathologische fotos.

Dit artikel is recent (in het Engels) ingediend bij het *British Journal of Dermatology*.

LITERATUUR

1. Kelley SW, Cockerell CJ. Sentinel lymph node biopsy as an adjunct to management of histologically difficult to diagnose melanocytic lesions: a proposal. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:527-30.
2. Ridolfi RL, Rosen PP, Thaler H. Nevus cell aggregates associated with lymph nodes: estimated frequency and clinical significance. *Cancer* 1977;39:164-71.
3. Hara K. Melanocytic lesions in lymph nodes associated with congenital naevus. *Histopathology* 1993;23:445-51.
4. Azzopardi JG, Ross CM, Frizzera G. Blue naevi of lymph node capsule. *Histopathology* 1977;1:451-61.
5. Mooi WJ, Krausz T. Spitz nevus versus spitzoid melanoma: diagnostic difficulties, conceptual controversies. *Adv Anat Pathol* 2006;13:147-56.
6. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, et al. Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014;15:e178-e183.
7. Glasgow MA, Lain EL, Kincannon JM. Agminated Spitz nevi: report of a child with a unique dermatomal distribution. *Pediatr Dermatol* 2005;22:546-9.
8. Zeng MH, Kong QT, Sang H, Deng DQ, Xie QM. Agminated spitz nevi: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2013;30:e104-e105.
9. Paties CT, Borroni G, Rosso R, Vassallo G. Relapsing eruptive multiple Spitz nevi or metastatic spitzoid malignant melanoma? *Am J Dermatopathol* 1987;9:520-7.
10. Sabroe RA, Vaingankar NV, Rigby HS, Peachey RD. Agminate Spitz naevi occurring in an adult after the excision of a solitary Spitz naevus--report of a case and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:197-200.

SAMENVATTING

We beschrijven een 4-jarig meisje met meerdere spitz-tumoren met onbekende maligne potentie op de voetrug, ontwikkelend na excisie van de primaire laesie. Gedurende follow-up ontstond inguinaal lymfklierbetrokkenheid.

TREFWOORDEN

STUMP – spitznaevi – spitzoïde melanoom – schildwachtklierprocedure

SUMMARY

We present a case of a 4-year old girl with multiple agminated Spitz tumours of unknown malignant potential on the dorsum of the foot evolving after excision of the primary lesion. During follow-up she developed inguinal lymph node involvement.

KEYWORDS

STUMP – Spitz nevi – spitzoid melanoma – sentinel node procedure

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Segmentale naevus spilus: gevaarlijker dan gedacht?

C.A. Bambach^{1*}, M.C.T. Boot-Bloemen^{2*}, W.J.A. de Kort³, L.M.T. van der Spek-Keijser⁴,

N.A. Kukutsch⁵

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Aios, afdeling Dermatologie, Utrecht Universitair Medisch Centrum, Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amphia Ziekenhuis, Breda

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Bravis Hospital, Roosendaal

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

* gedeelde eerste auteur

Correspondentieadres:

Caroline Bambach

E-mail: c.a.bambach@lumc.nl

Naevus spilus (NS) wordt gekenmerkt door congenitale of verworven donker gepigmenteerde maculae en/of papels op een gehyperpigmenteerde maculaire ondergrond. Meestal presenteert een NS zich als een solitaire laesie, maar multipale NS per persoon of segmentale NS volgens een dermatoom komen ook voor. De prevalentie van een NS wordt geschat op 0,2-2,3% in de gemiddelde populatie, waarbij de romp en de onderste extremiteiten gelden als voorkeurslokalisaties.¹⁻⁴ NS komt voor bij alle huidtypen.² Recent werd de somatisch activerende HRAS-mutatie geïdentificeerd als potentiële onderliggende oorzaak van kleine, solitaire NS. Daarmee onderscheidt dit type NS zich van congenitale melanocytische naevi waarbij NRAS- of BRAF-mutaties worden gezien.^{5,6}

Maligne ontanding van een NS is zeldzaam. In 1957 beschreef Perkinson voor het eerst de ontwikkeling van een melanoom in een NS, bij een patiënt met neurofibromatose.⁷ Sindsdien zijn er verschillende gevallen van (in situ) melanoom in NS gepubliceerd.^{1,3,4,8-29}

In dit artikel leggen wij de focus op patiënten met segmentale NS. Dit type kan zich presenteren als café-au-laitmaculae volgens verschillende mozaïekpatronen met daarin verspreid donkerder gepigmenteerde, verheven naevi die in aantal toenemen tijdens de kinderleeftijd en de puberteit.³⁰ Zowel over de prevalentie van segmentale type NS als over de incidentie van melanoom in dit type NS werd tot op heden niet veel gepubliceerd.

METHODEN

Wij selecteerden patiënten met een segmentale naevus spilus groter dan 20 cm uit de database van de afdeling Huidziekten in het Leiden Universitair Medisch Centrum. Informatie over de initiële presentatie, fotografische documentatie, veranderingen tijdens de follow up en de uitslagen van histologische biopsies of verrichte excisies werd verkregen uit het patiëntendossier. Patiënten met naevus-spilus-type congenitale naevi, die recent zijn beschreven als een specifiek subtype van congenitale naevi, werden geëxcludeerd.³¹

Daarnaast werd een literatuurstudie verricht (PubMed search 1936 – September 2015, Search ((((((“nevus spilous”) OR “naevus spilous”) OR “naevus spilus”) OR “nevus spilous”) OR “zosteriform lentiginous nevus”) OR “Speckled lentiginous nevus”).

RESULTATEN

In totaal werden vijf patiënten met een segmentale NS van > 20 cm geïncludeerd: twee mannen en drie vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 45,8 jaar ten tijde van het eerste consult (tabel 1 en figuur 1). De rug was de meest voorkomende locatie van de NS. Van de vijf patiënten hadden twee patiënten een NS kleiner dan 40 cm in diameter en bij drie patiënten was de NS groter dan 40 cm. Twee patiënten hadden een aangeboren NS en bij drie patiënten

werd de NS tijdens de kinderleeftijd verworven. Follow up varieerde van 10 tot 120 maanden. Bij drie van de vijf patiënten ontwikkelden zich in deze periode melanomen en één patiënt ontwikkelde een melanoom in situ. Drie melanomen ontwikkelden zich in de NS zelf. Het melanoom in situ ontwikkelde zich in de NS op de rug van patiënt 1. Patiënt nummer 2 ontwikkelde een melanoom binnen de NS op het been, patiënt 3 ontwikkelde twee melanomen binnen de NS, op de rug en op een arm. Bij patiënt 3 ontwikkelde zich naast bovengenoemde melanomen ook een melanoom buiten de NS, op de rug. De melanomen werden geëxcideerd volgens het standaardprotocol en histopathologisch onderzoek bevestigde de klinische diagnose. Er werden histopathologisch twee superficieel spreidende melanomen beschreven. De subtypen van de andere melanomen waren onbekend.

In de literatuur vonden wij elf andere gevallen van melanoom bij segmentale NS.^{4,10-12,18,26,27,32} Soms was het echter onduidelijk of het in die gevallen een grote of segmentale NS betrof.

DISCUSSIE

Wij beschreven vijf patiënten met een segmentale NS groter dan 20 cm. Drie van die vijf patiënten (60%) ontwikkelden een melanoom. In eerdere studies werd geen sterke associatie tussen een NS en het verkrijgen van een melanoom gezien. From et al. rapporteerden slechts drie gevallen van patiënten met melanoom in een NS gedurende vijftien jaar follow up.³⁶ Zij suggereerden dat het risico op maligne ontanding in een NS berust op 0,13%.⁸ Een andere groep vond helemaal geen evident risico op het ontwikkelen van een melanoom in een NS.³⁷ Het aantal patiënten met een NS in hun studie was echter klein. Van de 2134 patiënten met een melanoom, presenteerden zich 27 met een NS (allemaal kleiner dan 20 cm) op een andere locatie op het lichaam dan het melanoom. Een vergelijkbare studie kon een NS ook niet als marker van het risico op melanoom identificeren: er was geen significant verschil in de prevalentie van NS tussen patiënten met cutaan melanoom en controlepatiënten uit een algemene dermatologische poliklinische populatie.³⁸ Het aantal patiënten met NS (> 20 cm) werd niet vermeld.

Het risico op het ontwikkelen van een melanoom in een grote segmentale NS werd tot nu toe niet specifiek beschreven in de literatuur. Het feit dat het Leids Universitair Medisch Centrum een tertiair verwijzingscentrum is, zou het grote aantal melanomen (60%) bij onze casus kunnen verklaren, waardoor een selectiebias zou kunnen hebben opgetreden.

Segmentale NS worden vaak onder dezelfde noemer geplaatst als grote congenitale naevi. Echter, naast het sinds recent bekende genetische onderscheid tussen de HRAS-mutatie geassocieerde NS en de NRAS- en BRAF-geassocieerde congenitale naevi, blijkt uit recente literatuur ook dat de naevus-spi-

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken en klinische gegevens.

Patiënt	Geslacht	Locatie NS	Moment van ontstaan	Leeftijd bij eerste bezoek	Grootste diameter NS	Histopathologie
1	Vrouw	Rug	Kinderleeftijd	64	20 cm > NS < 40 cm	Melanoma in situ
2	Vrouw	Been	Congenitaal	49	NS > 40cm	SSM (Breslow 0,7 mm)
3	Man	Rug, arm, coeur	Kinderleeftijd (≤ 4 jaar)	41	NS > 40 cm	- SSM arm, Breslow 0,65 mm - Melanoom rug niet in NS, type onbekend. Breslow 3,6 mm - Melanoom rug, type onbekend. Breslow 0,62 mm
4	Man	Rug	Kinderleeftijd	31	20 cm > NS < 40 cm	Dysplastische naevus bil (niet in NS)
5	Vrouw	Rug, flank	Congenitaal	44	NS > 40 cm	-

NS naevus spilus; SSM superficiël spreidend melanoom.



Figuur 1a: Patiënt 1 met een segmentale naevus spilus op de rug, melanoma in situ gemarkeerd.



Figuur 1c: Patiënt 3 met een segmentale naevus spilus op de rug en bovenarmen.



Figuur 1b: Patiënt 2 met een segmentale naevus spilus op het linkerbeen, melanoom aangewezen met pijl.



Figuur 1d: Patiënt 4 met een segmentale naevus spilus op de rug.



Figuur 1e: Patiënt 5 met een segmentale naevus spilus op de rug en het abdomen.

lustype congenitale naevi zich zowel fenotypisch als genotypisch onderscheidt van andere typen congenitale naevus.^{6,31} Dit onderscheid bevindt zich weliswaar binnen de NRAS-mutaties, maar deze bevindingen suggereren wel een andere etiologie voor zowel de NS als de NS-type congenitale naevi ten opzichte van (andere) congenitale naevi. Het risico op melanoom in patiënten met grote congenitale naevi (> 20 cm geprojecteerde volwassen afmeting of > 2% lichaamsoppervlakte) wordt in de literatuur geschat op ongeveer 2-3%. Dit is met name verhoogd in de groep met reuze congenitale naevi (> 40 cm geprojecteerde volwassen afmeting) waarin de meeste melanomen (cutaan en in het centrale zenuwstelsel) optreden en het risico op melanoom stijgt.^{39,40}

Het risico op het ontwikkelen van een melanoom in grote congenitale naevi lijkt, ondanks nog tekortschietende data in de huidige literatuur, lager te liggen dan het risico op het ontwikkelen van een melanoom in een grote segmentale NS.⁴¹⁻⁴³ Daarnaast wordt de ontwikkeling van een melanoom in grote congenitale naevi meestal al op kinderleeftijd gezien.⁴⁰ Bij onze patiënten met segmentale NS presenteerden de melanomen zich pas op volwassen leeftijd.

Tot slot wordt in de literatuur tot op heden geen neurocutane melanocytose (NCM) beschreven bij patiënten met (segmentale) NS. Bij congenitale naevi ligt het risico op NCM tussen de 2,4-15% en presenteert dit zich vaak al op jonge leeftijd (< 2 jaar).⁴¹⁻⁴³ Bovenstaande bevindingen pleiten voor een andere benadering wat betreft het risico op het ontwikkelen van een melanoom en het aan te bevelen management en de follow-up voor patiënten met segmentale NS ten opzichte van grote congenitale naevi.

In onze studie ontwikkelden zich twee superficiael spreidende melanomen (SSM), één melanoom van onbekend type en één melanoma in situ in de segmentale NS van drie patiënten. Allemaal hadden deze melanomen een breslowdikte van < 1 mm. Het merendeel van de gepubliceerde casereports over melanomen in NS betreffen eveneens het type SSM.^{4,8,27}

In de literatuur lijkt het moment van presentatie van de NS ook een risicofactor te zijn. Twee studies meldden dat in de meerderheid van de gevallen van een melanoom, het melanoom in een congenitale NS voorkwam.^{26,27} Er wordt gesuggereerd dat niet-aangeboren NS een ander gedrag vertonen wat betreft maligne ontaarding in vergelijking met de congenitale NS.¹² In onze caserieseries zagen wij echter dat de melanomen zich ontwikkelden in zowel congenitale als verworven NS.

Twee van de drie patiënten met een segmentale NS groter dan 40 cm in onze populatie ontwikkelden een melanoom. Een eerdere analyse van vier casereports concludeerde dat het risico op het ontwikkelen van een maligniteit in een NS groter lijkt te worden bij een grootte van ≥ 4 cm.⁸ Daarnaast wordt in de literatuur beweerd dat door de ontwikkeling van

melanoom in de zeldzaam voorkomende segmentale NS het risico op het ontwikkelen van een melanoom progressief toeneemt bij grotere NS.⁸ Het blijft onbekend of een segmentale distributie van een NS bijdraagt aan het risico op een melanoom. Aangezien er alleen kleine caseseries beschreven zijn in de literatuur, kunnen er slechts speculaties worden gedaan over conclusies betreffende bijkomende risico factoren.

CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

Onze bevindingen suggereren een verhoogd risico op het ontwikkelen van melanoom bij patiënten met grote segmentale NS. Huidige richtlijnen voor het management van (segmentale) NS ontbreken. Wij raden aan om patiënten met grote segmentale NS ten minste twee keer per jaar poliklinisch te controleren met behulp van gedetailleerde foto's. Daarnaast dienen patiënten zelf te worden geïnstrueerd aangaande zelfinspectie. Verdachte laesies dienen te worden geëxideerd voor histopathologisch onderzoek.

TOEKOMST

Zowel een internationale database van segmentale NS als multicenter studies naar de prevalentie en risicofactoren van de ontwikkeling van het melanoom in segmentale NS zijn nodig om deze patiënten verder in kaart te brengen en adequate richtlijnen te kunnen genereren.

LITERATUUR

1. Tavoloni Braga JC, Gomes E, Macedo MP, et al. Early detection of melanoma arising within nevus spilus. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:e31-e32.
2. Sigg C, Pelloni F, Schnyder UW. Frequency of congenital nevi, nevi spili and cafe-au-lait spots and their relation to nevus count and skin complexion in 939 children. *Dermatologica* 1990;180:118-23.
3. Corradin MT, Zattra E, Fiorentino R, et al. Nevus spilus and melanoma: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg* 2010;14:85-9.
4. Yoneyama K, Kamada N, Mizoguchi M, et al. Malignant melanoma and acquired dermal melanocytosis on congenital nevus spilus. *J Dermatol* 2005;32:454-8.
5. Sarin KY, McNiff JM, Kwok S, et al. Activating HRAS mutation in nevus spilus. *J Invest Dermatol* 2014;134:1766-8.
6. Krengel S, Widmer DS, Kerl K, et al. Naevus spilus-type congenital melanocytic naevus associated with a novel NRAS codon 61 mutation. *Br J Dermatol* 2015.
7. Perkinson NG. Melanoma arising in a cafe au lait spot of neurofibromatosis. *Am J Surg* 1957;93:1018-20.
8. Corradin MT, Giullioni E, Fiorentino R, et al. In situ malignant melanoma on nevus spilus in an elderly patient. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2014;23:17-9.
9. Vion B, Belaich S, Grossin M, et al. Developmental aspects of nevus spilus: review of the literature apropos of 7 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1985;112:813-9.
10. Stern JB, Haupt HM, Aaronson CM. Malignant mela-

- noma in a speckled zosteriform lentiginous nevus. Int J Dermatol* 1990;29:583-4.
11. Bologna JL. Fatal melanoma arising in a zosteriform speckled lentiginous nevus. *Arch Dermatol* 1991;127:1240-1.
 12. Borrego L, Hernandez SJ, Baez O, et al. Naevus spilus as a precursor of cutaneous melanoma: report of a case and literature review. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:515-7.
 13. Breitzkopf C, Ernst K, Hundeiker M. Neoplasms in nevus spilus. *Hautarzt* 1996;47:759-62.
 14. Brufau C, Moran M, Armijo M. Nevus on nevus. Apropos of 7 case reports, 3 of them associated with other dysplasias, and 1 with an invasive malignant melanoma. *Ann Dermatol Venereol* 1986;113:409-18.
 15. Rhodes AR, Mihm MC, Jr. Origin of cutaneous melanoma in a congenital dysplastic nevus spilus. *Arch Dermatol* 1990;126:500-5.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

Dit artikel is recent (in het Engels) geaccepteerd voor publicatie in *Acta Dermato-venereologica*.

SAMENVATTING

Grote segmentale naevi spili (NS) zijn zeer zeldzaam. Het risico op melanoom voor dit type NS is onbekend en richtlijnen ten aanzien van follow-up ontbreken. In dit artikel beschrijven wij vijf patiënten met een segmentale NS groter dan 20 cm, die zich hebben gepresenteerd op de afdeling Huidziekten in het Leids Universitair Medisch Centrum. Hun klinische gegevens evenals follow-up data werden verzameld. Daarnaast werd een analyse van de beschikbare literatuur verricht. Bij drie van onze patiënten ontwikkelden zich in totaal vijf melanomen, zowel binnen als buiten de NS. In de literatuur vonden wij nog elf gevallen van melanoom bij patiënten met segmentale NS. Onze bevindingen suggereren een verhoogd risico op het ontwikkelen van melanoom bij patiënten met segmentale NS. Vanwege het ontbreken van de richtlijnen voor het management van NS adviseren wij om patiënten met segmentale NS ten minste twee keer per jaar poliklinisch te controleren met behulp van gedetailleerde fotografie en patiëntinstructies ten aanzien van zelfinspectie om veranderingen zo vroeg mogelijk te detecteren.

TREFWOORDEN

segmentale naevus spilus – melanoom – cutane maligniteit – maligne ontaarding – congenitale naevi spili

SUMMARY

Large segmental nevi spili (NS) are very rare. The risk of melanoma within this type of NS is unknown and guidelines for follow-up are lacking. We describe five patients with segmental NS >20cm from the department of dermatology, Leiden University Medical Centre, the Netherlands. Their clinical records were reviewed and follow-up data were obtained. Five melanoma's developed in three of our patients. Furthermore, a literature search on segmental NS was performed. Review of this literature showed 11 other cases of patients with segmental NS and melanoma.

Our findings strongly suggest that patients with large (segmental) NS have an increased risk of developing melanoma. Since guidelines for the management of NS are lacking, we would advise follow-up at least twice per year with the aid of detailed photographs and instructions for patients to perform skin self-examination in order to detect changes as early as possible.

KEYWORDS

segmental nevus spilus – nevus spilus – melanoma – cutaneous malignancy – malignant proliferation – congenital nevi spili

Eruptieve naevi bij een patiënt met primaire bijnierschorsinsufficiëntie

N. Marsidi¹, I. Koelemij², E.T. Massolt³, R. van Doorn⁴

- ¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ² Dermatoloog, Mauritsklinieken, Den Haag (destijds aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden)
- ³ Internist-endocrinoloog, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht (destijds aios, afdeling Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam)

- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:
Nick Marsidi
E-mail: n.marsidi@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 46-jarige man werd verwezen voor een second opinion vanwege ontstaan van een groot aantal bruine maculae verspreid over de gehele huid. Bij navraag gaf hij aan dat de huid bruiner van kleur was zonder dat hij zich aan zonlicht had blootgesteld. Zijn voorgeschiedenis vermeldde een dubbelzijdige familiair voorkomend feochromocytoom. De familieanamnese was negatief voor melanoom. Er werd geen mutatie gevonden in het *RET*- (MEN2A-syndroom) of *VHL* (Von Hippel-Lindau)-gen, geassocieerd met familiair feochromocytoom. In 2010 werd er beiderzijds een adrenalectomie verricht en een partiële nefrectomie links. Hij gebruikte hydrocortison (10-5-5 mg dagelijks) en fludrocortison (62,6 µg) tabletten als vervangmedicatie. De huidafwijkingen ontstonden zes maanden nadat hij een bilaterale adrenalectomie had ondergaan.

Bij lichamenlijk onderzoek zagen wij een diffuus bruin gepigmenteerde huid zonder dat de patiënt aan zonlicht blootgesteld was geweest voorafgaand aan het polibezoek. Daarnaast waren er honderden kleine zeer donkerbruine en zwarte maculae zichtbaar op de romp, armen en benen (figuur 1). Op de handpalmen en voetzolen werden ook enkele bruine maculae gezien, naast toename van pigmentatie in de huidlijnen (figuur 2). Bij dermatoscopie vertoonden de meeste maculae een regelmatig pigmentnetwerk. De lippen vertoonden geen afwijkingen. Histopathologisch onderzoek van een van de maculae bevestigde dat het een melanocyttaire naevus zonder dysplasie betrof.

Vanwege de diffuse hyperpigmentatie werd bijnierschorsinsufficiëntie overwogen, in dit geval door onvoldoende suppletie met hydrocortison na adrenalectomie. Consistent hiermee bleek dat de concentratie van adrenocorticotroophormoon (ACTH) in het bloed verhoogd was (127 pmol/L; normaal < 11 pmol/L). Hydrocortison werd vervangen door dexamethasone (tweemaal daags 0,5 mg) omdat dit corticosteroid een langere halfwaardetijd heeft dan hydrocortison en zich niet bindt aan het cortisolbindend globuline. Hierna daalde de concentratie ACTH in het bloed en nam de diffuse hyperpigmen-

tatie geleidelijk af en stabiliseerde het aantal naevi.

BESPREKING

Diffuse hyperpigmentatie van de huid is een beschreven symptoom van primaire adrenocorticale insufficiëntie. Eruptieve naevi zijn echter zeldzaam als manifestatie van deze endocrinologische aandoening.^{1,2} Eruptieve naevi zijn beschreven bij verschillende huidaandoeningen zoals bulleuze dermatosen, bij immunosuppressieve medicatie en bij BRAF-inhibitoren en andere targeted therapieën.^{3,4} Onder fysiologische omstandigheden stimuleert ACTH de aanmaak van corticosteroiden in de bijnierschors. Cortisol remt weer de afgifte van ACTH. In de hypofyse worden van het pro-opiomelanocortine (POMC) eiwit meerdere peptide hormonen afgesplitst, waaronder ACTH en α -melanocytstimulerend hormoon (α -MSH).

Doordat de bijnieren bij onze patiënt onvoldoende cortisol afscheiden, wordt er in de hypofyse meer POMC gesynthetiseerd en meer ACTH en α -MSH afscheiden. Het α -MSH en ACTH kunnen beide direct binden aan de melanocortin 1-receptor (MC1R) op melanocyten. Stimulatie van deze receptor induceert de synthese en activiteit van eiwitten betrokken bij de biosynthese van het melanine pigment. Paracriene effecten van α -MSH in de huid zijn betrokken bij de natuurlijke pigmentatierespons na blootstelling aan ultraviolette straling.⁵ Daarnaast heeft stimuleren van de MC1R op melanocyten verschillende andere effecten op processen als differentiatie, proliferatie en apoptose. Toediening van synthetisch α -MSH, gebruikt door sommigen als methode om bruin te worden, leidt tot hyperpigmentatie van de huid en kan leiden tot vorming van eruptieve naevi.⁶

Naevi zijn benigne tumoren van clonale melanocyten die zich in een staat van stabiele groei arrest bevinden dat men cellulaire senescence noemt. Deze senescence in naevi wordt veroorzaakt door activerende, in potentie oncogene, mutaties in het BRAF- en NRAS-gen.⁷ Ongeveer 60% van de benigne melanocyttaire naevi heeft een BRAFV^{600E} mutatie. Wanneer in melanocyten een oncogene mutatie in BRAF of NRAS ontstaat, gaan de cellen



Figuur 1. Multipele naevi op de rug.



Figuur 2. Multipele naevi op de handpalmen.

na een initiële fase van proliferatie in senescence.^{8,9} Deze oncogengeïnduceerde senescence vormt een celintrinsiek tumorsuppressief mechanisme; in de progressie naar melanoom wordt dit dysfunctioneel. Bij het ontstaan van nieuwe naevi bij onze patiënt met primaire bijnierschorinsufficiëntie spelen hogere concentraties van α -MSH en ACTH een oorzakelijke rol. Deze hormonen binden aan de MC1R dat voorkomt op het oppervlak van melanocyten. Er kan worden verondersteld dat door de effecten van α -MSH en ACTH op melanocyten met een mutatie in BRAF of NRAS deze cellen tijdelijk kunnen ontsnappen aan oncogengeïnduceerde senescence waardoor naevi zich kunnen ontwikkelen. De MC1R komt niet alleen tot expressie op melanocyten, maar ook op dendritische cellen en macrofagen; stimulatie ervan heeft immunomodulerende effecten. Deze effecten van α -MSH en ACTH zouden ook een rol in de pathogenese van eruptieve naevi kunnen hebben.¹⁰

Het ontstaan van eruptieve naevi is zeldzaam in primaire bijnierschorinsufficiëntie; mogelijk wordt het niet altijd als zodanig herkend. Bij een patiënt met eruptieve naevi kan de diagnose primaire bijnierschorinsufficiëntie overwogen worden, wanneer diffuse hyperpigmentatie van de huid niet al verdenking hierop zouden hebben doen ontstaan. Deze casus toont de effecten van endocriene disregulatie op de vorming van melanocyttaire huidtumoren.

SAMENVATTING

Eruptieve naevi zijn benigne melanocyttaire naevi die in een korte tijd in groten getale ontstaan. Dit betrekkelijk zeldzame fenomeen kan onder meer optreden bij behandeling met immunosuppressieve medicatie en bij bulleuze dermatosen. Wij beschrijven een patiënt die als manifestatie van primaire bijnierschorinsufficiëntie niet alleen diffuse hyperpigmentatie van de huid maar ook vele tientallen melanocyttaire naevi ontwikkelde. Bij primaire bijnierschorinsufficiëntie zijn de spiegels van adrenocorticotroop hormoon (ACTH) en α -melanocytstimulerend hormoon (α -MSH) verhoogd en beide stimuleren de aanmaak van melanine in melanocyten. Verhoging van de dosis corticosteroiden als substitutietherapie resulteerde in het normaliseren van het ACTH en hierna verdween de hyperpigmentatie en ontwikkelde patiënt geen nieuwe naevi. Primaire bijnierschorinsufficiëntie is een zeldzame oorzaak van eruptieve melanocyttaire naevi, die duidt op een rol van de hypofyse-bijnierschorsas bij het ontstaan van deze benigne melanocyttaire tumoren.

TREFWOORDEN

eruptieve naevi – bijnierschorinsufficiëntie – senescence – BRAF – α -MSH

LITERATUUR

1. Ibsen HH, Clemmensen O. Eruptive nevi in Addison's disease. *Arch dermatol* 1990;126:1239-40.
2. Koelemij I, Massolt ET, Doorn R van. Eruptive melanocytic naevi as a sign of primary adrenocortical insufficiency. *J Invest Dermatol* 2014;134:2080-5.
3. Perry BM, Nguyen A, Desmond BL, et al. Eruptive nevi associated with medications (ENAMs). *J Am Acad Dermatol*. 2016 May 27. pii: S0190-9622(16)30203-1.
4. Bovenschen HJ, Tjioe M, Vermaat H, et al. Induction of eruptive benign melanocytic naevi by immune suppressive agents, including biologicals. *Br J Dermatol* 2006;154:880-4.
5. Chen H, Weng QY, Fisher DE. UV signaling pathway within the skin. *J Invest*. 2014;134:2080-5.
6. Cardones AR, Grichnik JM. α -Melanocyte-stimulating hormone induces eruptive nevi. *Arch Dermatol* 2009;145:441-4.
7. John JK, Smalley KS. Identification of BRAF mutations in eruptive melanocytic nevi: new insights into melanomagenesis? *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:711-14.
8. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, et al. BRAF^{V600E}-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 2005;436:720-4.
9. Dankort D, Curley DP, Cartlidge RA. *Braf*(V600E) cooperates with *Pten* loss to induce metastatic melanoma. *Nat Genet* 2009;41:544-52.
10. Luger TA, Scholzen TE, Brzoska T, Böhm M. New insights into the functions of α -MSH and related peptides in the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 2003;994:133-40.

SUMMARY

Eruptive melanocytic naevi are rare skin conditions characterized by a sudden appearance of multiple melanocytic naevi. This phenomenon has been described with medication such as immunosuppressive medication and bullous dermatoses. We describe a case of a patient with primary adrenal insufficiency who developed not only diffuse hyperpigmentation of the skin but also an eruption of multiple melanocytic naevi. Primary adrenal insufficiency is a condition in which the amounts of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH) are elevated which stimulate production of melanin in melanocytes. Increasing his oral corticosteroid medication as a glucocorticoid replacement therapy resulted in a normalisation of the ACTH level and in an improvement of the skin hyperpigmentation and stopped the development of newly formed naevi. Primary adrenal insufficiency is a rare cause of eruptive melanocytic naevi which points to involvement of the pituitary-adrenal axis in the development of these benign melanocytic tumours.

KEYWORDS

Eruptive naevi, primary adrenal insufficiency, senescence, BRAF, α -MSH

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

De pigmented lesion clinic

N.A. Kukutsch

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie,
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*

*Correspondentieadres:
Nicole Kukutsch
E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl*

Kort nadat Henry Lynch in 1975 het Familial Atypical Multiple Mole – melanoomsyndroom had beschreven werd ook op de afdeling Huidziekten van het LUMC clustering van melanomen in familieverbanden waargenomen. Dit was het begin van de eerste Pigmented Lesion Clinic (PLC) die in 1982 naar het bostonmodel werd opgezet. In 2009 vond verdere clustering plaats op twee dagdelen van spreekuren voor nieuwe patiënten met een verdachte pigmentlaesie, voor periodieke controle van patiënten met familiair melanoom, voor patiënten die eerder een melanoom hebben gehad en patiënten met multipole atypische naevi. Op dat moment kunnen verdachte laesies meteen geëxcideerd worden. Nieuwe patiënten worden via een triagesysteem voor verdachte gepigmenteerde laesies in een snel-diagnosetraject binnen 1-5 werkdagen ingepland. De medisch fotograaf is beschikbaar voor de marcoscopische en dermatoscopische documentatie. De PLC wordt gesuperviseerd door de in pigmentlaesies gespecialiseerde stafleden die ook onderwijsmomenten verzorgen, gekoppeld aan de casus. De patiëntgegevens worden sinds de introductie van het elektronisch patiëntendossier in april 2011 met behulp van gestructureerde vragenlijsten (bijvoorbeeld voor anamnestiche en fenotypische risicofactoren voor huidkanker) verzameld. Door analyse van deze prospectief verkregen data kan nu een nauwkeurig beeld verkregen worden van de patiëntenpopulatie zodat zowel klinisch beleidsmatige als wetenschappelijke vraagstellingen beantwoord en de patiëntenzorg geëvalueerd kan worden.

In het volgende wil ik aan de hand van enkele voorbeelden de voordelen van clustering van patiënten op een PLC illustreren.

Door elektronische data-extractie van de periode april 2011-april 2015 wilden wij een beeld vormen van de kwaliteit van de geleverde patiëntenzorg aan de groep nieuwe patiënten op de PLC. 2635 nieuwe patiënten bezochten de PLC, de meerderheid was vrouw (61%). De patiënten varieerden in leeftijd tussen de 0 en 91 jaar, de meesten (70%) waren tussen de 20 en 60 jaar oud. Bij 489 (19%) patiënten is histologie verkregen door middel van excisie,

biopt of incidenteel een shave-excisie. Hierbij werden 106 (21%) melanomen gedetecteerd, waarvan 15 in-situmelanomen. Daarnaast zijn 95 atypische naevi geëxcideerd. Bij 78 (16%) biopten/excisions was sprake van een basaalcelcarcinoom. Bij 7% van alle patiënten werd een maligniteit gevonden en van alle geëxcideerde laesies bleek 1 op de 5 een melanoom te zijn.¹ Deze cijfers laten zien dat de triage voor patiënten met een verdachte gepigmenteerde laesie werkt en de juiste patiëntengroep wordt verwezen en de diagnostiek effectief is.

Verder onderzochten wij in welke mate fenotypische risicofactoren geassocieerd waren met de diagnose melanoom op het moment dat de patiënt zich voor de eerste keer op de PLC presenteerde. In de studieperiode april 2011-april 2015 werden 2314 patiënten (905 man en 1409 vrouw) met een gemiddelde leeftijd van 42 jaar geïnccludeerd. Bij 106 patiënten (4%) werd de diagnose melanoom gesteld. Het risico op melanoom was verhoogd voor alle fenotypische risicofactoren maar in het bijzonder voor actinische keratosen (OR 2,9) en een voorgeschiedenis van melanoom (OR 4,7). Patiënten met een voorgeschiedenis van melanoom en >100 naevi (OR 12,0) en patiënten met een voorgeschiedenis met melanoom en huidtype I of II (OR 8,7) hadden zelfs een sterk verhoogd risico.² De impact van fenotypische en anamnestiche risicofactoren voor het krijgen van een melanoom gedurende het leven is veelvuldig onderzocht.³⁻⁶ Deze studie is de eerste die zich richt op de kenmerken voor een verhoogd melanoomrisico op het moment dat de patiënt de dermatoloog consulteert. De bovengenoemde combinaties van factoren met hoge relatieve risico's zouden moeten leiden tot consequenties voor de follow-up.

In een andere studie evalueerden wij de kenmerken van patiënten met familiair melanoom (en hun verdachte laesies) die voor ongeplande controles terugkwamen voor een bezoek aan de polikliniek in de periode mei 2011-februari 2016. Van 1267 patiënten met familiair melanoom kwamen er 110 (8,7%) terug voor een ongeplande controle (31% man, 69% vrouw, gemiddelde leeftijd 45 jaar). 44% van alle patiënten was drager van een CDKN2A-mutatie en 32% hadden 50% kans om de mutatie te dragen. Histopathologisch onderzoek vond plaats bij 59 patiënten waarbij bij 7 personen een dun melanoom en bij 3 een basaalcelcarcinoom werd gevonden. De 4 vrouwen en 3 mannen waarbij een melanoom werd geconstateerd waren allen CDKN2A-mutatiedragers met een voorgeschiedenis van melanoom en een gemiddelde leeftijd van 51,5 jaar. Wij concludeerden

dat herhaalde instructie voor zelfonderzoek zoals wij het aanbieden aan onze patiënten een belangrijke hoeksteen is in de vroegdiagnostiek van melanoom en dat patiënten gestimuleerd moeten worden om laagdrempelig voor een ongeplande afspraak terug te komen.⁷

Het clusteren van patiënten op de PLC faciliteert ook wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe toepassingen zoals ramanspectroscopie en digitale gezondheidsapps voor de mobiele telefoon.^{8,9} In een recent onderzoek bestudeerden wij de correlatie tussen de Skinvision-app (SApp), de eerste en tot nu toe enige huidkankerapp met een CE-certificatie, en de klinische diagnose van de dermatoloog betreffende pigmentlaesies waar de patiënt zelf bezorgd over was. Een CE-certificatie betekent dat het product voldoet aan de EU-norm die garant staat voor de (instrumentele) veiligheid van de gebruiker.¹⁰ In een prospectief onderzoek werden 151 laesies geëvalueerd die nieuwe patiënten van de PLC zelf aanwezen als verontrustend. De rating van de SApp werd vergeleken met de rating van de in huidkanker gespecialiseerde dermatoloog. De overeenkomst tussen de rating was zeer laag (gewogen $\kappa = 0,073$). Gebruik van deze app in de bevolking zou kunnen leiden tot meer consumptie van gezondheidszorg door fout-positieve meldingen door de SApp maar ook door vertraging in de diagnostiek en behandeling door fout-negatieve meldingen. Een eerdere publicatie die een sensitiviteit van 73% en een specificiteit van 83% voor melanoom door de SApp liet zien werd uitgevoerd op laesies die geselecteerd waren door een dermatoloog voor excisie op basis van verdenking op een melanoom.¹¹ Wij denken dat de discrepantie tussen de studies te verklaren is door de methode van selectie. Onze studie benadert eerder de werkelijke situatie waarbij de SApp in de bevolking wordt toegepast op een door de persoon zelf geselecteerde laesie.

Deze studies tonen dat triage en clustering van patiënten op de PLC het mogelijk maakt om op specifieke dagdelen de zorg voor deze groep te optimaliseren en onderzoek te faciliteren. Introductie van het elektronisch patiëntendossier heeft ertoe geleid dat patiëntgerelateerde data, die prospectief werden verzameld, makkelijker gebruikt kunnen worden. Door voortdurend het eigen beleid te evalueren kun-

nen nieuwe inzichten verder onderzocht en geïmplementeerd worden. Door het koppelen van wetenschappelijk onderzoek aan de PLC kan een bijdrage worden geleverd aan nieuwe ontwikkelingen op het gebied van gepigmenteerde laesies.

LITERATUUR

1. Plasmeijer EI, Roach RE, Doorn R van, Bergman W, Kukutsch NA. Een evaluatie van vier jaar Pigmented Lesions Clinic. Manuscript in preparation.
2. Roach RE, Plasmeijer EI, Doorn R van, Bergman W, Kukutsch NA. The value of clinical characteristics for the diagnosis of melanoma in patients presenting at a pigmented lesion clinic. *Br J Dermatol* 2016;174:1401-3.
3. Vries E de, Trakatelli M, Kalabalikis D, et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol* 2012;167 Suppl 2:1-13.
4. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41:28-44.
5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41:45-60.
6. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41:2040-59.
7. Nabil R, Plasmeijer E, Doorn R van, Bergman W, Kukutsch NA. Unscheduled return visits of patients with familial melanoma to a pigmented lesion clinic: evaluation of characteristics of patients and suspicious lesions. Manuscript in preparation.
8. Nabil R, Bergman W, Kukutsch NA. Poor agreement between a mobile phone application for the analysis of skin lesions and the clinical diagnosis of the dermatologist. Submitted to *Br J Dermatol*.
9. Santos IP, Caspers PJ, Bakker Schut TC, Doorn R van, Noordhoek Hegt V, Koljenović S, et al. Raman Spectroscopic Characterization of Melanoma and Benign Melanocytic Lesions Suspected of Melanoma Using High-Wavenumber Raman Spectroscopy. *Anal Chem* 2016;88:7683-8.
10. <https://cemarking.net/>
11. Maier T, Kulichova D, Schotten K, et al. Accuracy of a smartphone application using fractal image analysis of pigmented moles compared to clinical diagnosis and histological result. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:663-7.

SAMENVATTING

De *pigmented lesion clinic* (PLC) biedt de mogelijkheid om de zorg rond patiënten met een nieuwe pigmentzorgvraag, controle van patiënten voor familiair melanoom, sporadisch melanoom en met multipole (atypische) naevi zo optimaal mogelijk te laten verlopen. Gestructureerde elektronische dossiervoering faciliteert onderzoek naar de patiëntenpopulatie en het beleid. Het clusteren van patiënten maakt het verder mogelijk om vraagstellingen naar nieuwe toepassingen of beleidswijzigingen te onder-

zoeken. Zo onderzochten wij recent de kenmerken van nieuwe patiënten op de PLC, van patiënten met familiair melanoom die voor ongeplande controles kwamen en de overeenstemming tussen de rating van de Skinvision App met de rating van de dermatoloog voor laesies die door patiënten zelf als verdacht werden beschouwd.

TREFWOORDEN

pigmented lesion clinic – melanoom – huidkanker – FAMMM-syndroom – huidkankerapp

SUMMARY

The *pigmented lesion clinic (PLC)* aims to optimize the care for patients with suspicious pigmented lesions, patients under control for hereditary melanoma, sporadic melanoma and multiple (atypical) nevi. Structured electronic health records facilitate research on this patient population and a management plan. Furthermore, clustering patients also offers the opportunity to investigate new applications and management strategies. Thus we recently studied the characteristics of new patients at our PLC for patients with hereditary melanoma who came for an unplanned visit and we investigated the correlation between a mobile phone application (skin vision app)

and the dermatologist in rating skin lesions that patients themselves thought suspicious.

KEYWORDS

pigmented lesion clinic – melanoma – skin cancer – FAMMM syndrome – mobile phone application

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Genetica en diagnostiek van familiair melanoom

R. van Doorn

Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

*Correspondentieadres:
Remco van Doorn
E-mail: rvandoorn@lumc.nl*

Melanoom treft jaarlijks ongeveer 6000 personen in Nederland. In bijna 10% van de gevallen komt melanoom bij meer leden van een familie voor. Men spreekt van familiair melanoom bij het voorkomen van drie of meer invasieve melanomen in een familie waarvan twee bij eerstegraadsverwanten. In het LUMC wordt al meer dan dertig jaar intensief onderzoek gedaan naar de genetische oorzaken van het familiair voorkomen van melanoom en het management van patiënten en hun familieleden met sterk verhoogd risico op melanoom. Speciale spreekuren gericht op patiënten met familiair melanoom en dysplastische naevi bestaan sinds 1982 op de afdeling Huidziekten. Diagnostisch genetisch testen van patiënten in Nederland met familiair melanoom op kiembaanmutaties in het *CDKN2A*- en het *CDK4*-gen wordt aangeboden door de afdeling Klinische Genetica van het LUMC sinds 1998. DNA-analyse bij patiënten met familiair melanoom wordt in Nederland voornamelijk in het LUMC uitgevoerd; het betreft meer dan 750 families in Nederland. Geadviseerd wordt om patiënten te verwijzen voor genetische counseling en desgewenst DNA-analyse wanneer wordt voldaan aan de criteria

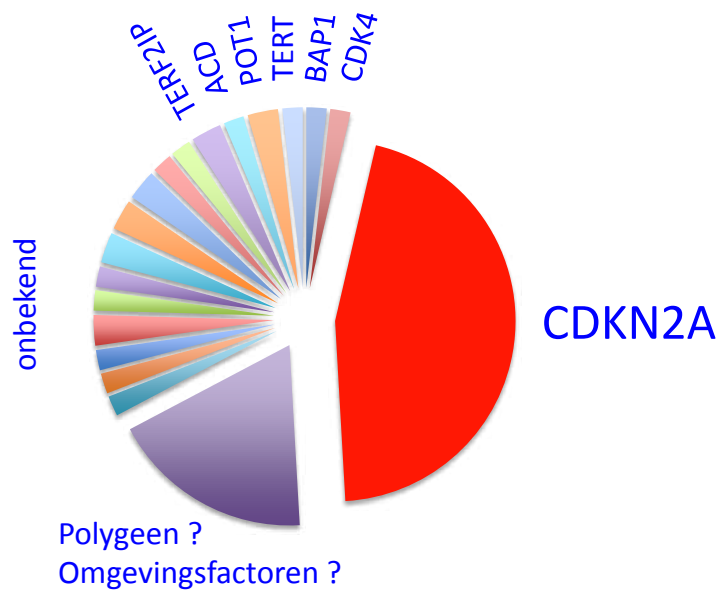
voor de diagnose familiair melanoom, maar ook bij families met twee eerstegraadsverwanten met een invasief melanoom, families met twee eerstegraadsverwanten met invasief melanoom en een verwant met pancreascarcinoom, patiënten met drie of meer melanomen, patiënten met melanoom en pancreascarcinoom en patiënten met melanoom vastgesteld voor het 18^e levensjaar.

Familiair melanoom wordt veroorzaakt door kiembaanmutaties in het *CDKN2A*-gen in ongeveer 39% van de Nederlandse patiënten. In de meeste gevallen is deze mutatie een 19 bp-deletie in exon 2 van dit gen, een mutatie die ook wel de p16-leidenmutatie genoemd wordt.¹ In de omgeving van Leiden, met name in Katwijk, leven veel dragers van deze p16-leidenmutatie. Het *CDKN2A*-gen codeert voor twee eiwitten, het p16-eiwit dat betrokken is bij regulatie van de celcyclus, en het p14-eiwit dat een functie heeft bij de response op DNA-schade. Inactiverende mutaties in het *CDKN2A*-tumorsuppressorgen verstoren in de meeste gevallen de functie van beide eiwitten. Bij de ontwikkeling van melanoom gaat door somatische mutaties, deleties of promoter hypermethylering de functie van het intacte *CDKN2A*-allel verloren; tezamen met mutaties in oncogenen en andere tumorsuppressorgen kan dit in maligne transformatie van melanocyten resulteren. Wanneer de genetische oorzaak van het familiair voorkomen van melanoom bekend is, spreekt men ook wel van erfelijk melanoom. Erfelijk melanoom op basis van een mutatie in het

CDKN2A-gen wordt soms FAMMM (familial atypical multiple mole melanoma)-syndroom genoemd. Draggers van een mutatie in het CDKN2A-gen hebben ongeveer 70% kans op ontwikkeling van melanoom. Een deel van hen ontwikkelt meerdere melanomen. Het risico op melanoom wordt beïnvloed door andere genetische factoren, zoals genvarianten in het MC1R-gen, en door blootstelling aan ultraviolette straling.² Draggers van een CDKN2A-mutatie hebben een geschat risico op ontwikkeling van pancreascarcinoom van ongeveer 17%. In het LUMC wordt aan dragers van een CDKN2A-mutatie vanaf de leeftijd van 45 jaar screenend onderzoek van de pancreas (MRI, endoscopische echografie) aangeboden.³ Ook het risico op hoofd-halstumoren en andere maligniteiten is verhoogd bij CDKN2A-mutatiedragers.⁴ De identificatie van CDKN2A als een melanoompredispositiegen in 1993 werd een jaar later gevolgd door de vondst van een activerende mutatie in het CDK4-gen als mogelijke oorzaak. Echter, in slechts 1% van de gevallen wordt erfelijke predispositie om melanoom te ontwikkelen veroorzaakt door een mutatie in het CDK4-gen.⁵

Tot voor kort was er geen genetische oorzaak gevonden in 60% van de gevallen van familiair melanoom. Omdat de verantwoordelijke erfelijke factor in het merendeel van de gevallen onbekend is, is het vaak niet goed mogelijk om door middel van DNA-onderzoek vast te stellen of een persoon waarin melanoom bij meer familieleden voorkomt drager is van deze erfelijke factor en verhoogd risico op melanoom heeft. Vanaf 2009 zijn er door toepassing van sequencingtechnologieën nieuwe, zeldzame kiembaanmutaties ontdekt die ieder een klein percentage van familiale clustering van melanoom kunnen verklaren (figuur 1). Leden van families waarin deze kiembaanmutaties aangetoond worden, blijken veelal niet alleen verhoogd risico op melanoom, maar ook op een aantal andere tumortypen te hebben. De identificatie van deze nieuwe melanoompredispositiegenen is dan ook niet alleen behulpzaam bij de presymptomatische diagnostiek bij familieleden, maar maakt ook vroegdiagnostiek en preventie van andere vormen van kanker bij dragers van deze mutaties mogelijk. Bovendien leert de functie van de genen getroffen door kiembaanmutaties in patiënten met familiair melanoom ons veel over de pathogenese van melanoom.

In families waarin bij meer leden oogmelanoom en huidmelanoom voorkwam, zijn erfelijke mutaties in het BAP1 (*BRCA1-associated protein-1*)-gen aangetoond.⁶ Het BAP1-gen codeert voor een deubiquitinerend eiwit met een functie in onder meer DNA-schadeherstel en apoptose van cellen. Wereldwijd zijn inactiverende BAP1 mutaties inmiddels aangetoond in tientallen families. Een klein percentage van de familiairmelanoomgevallen wordt veroorzaakt door BAP1-mutaties en deze mogelijkheid moet vooral overwogen worden bij het voorkomen van oogmelanoom in een familie. Draggers van een BAP1-mutatie hebben een verhoogde kans op oog-



Figuur 1. Genetische basis van familiair melanoom.

melanoom en huidmelanoom, maar ook op mesothelioom, niercelcarcinoom en basaalcelcarcinoom. Bovendien ontwikkelen dragers atypische benigne melanocytair tumoren die MIBAITs (*melanocytic BAP1-associated intradermal tumours*) of BAPomas worden genoemd. Dit betreft roze en roodbruine bolronde papels, met kenmerkende veranderingen bij histopathologisch onderzoek. Vanwege verhoogd risico op verschillende tumortypen bij dragers van BAP1-mutaties is periodieke oncologische screening door middel van beeldvormend onderzoek aangewezen.

Mutaties in de promotor van het TERT-gen vormen een uiterst zeldzame genetische verandering verantwoordelijk voor familiale clustering van melanoom en verschillende andere tumortypen.⁷ Het TERT-gen codeert voor de reverse transcriptasecomponent van het telomerase holo-enzym, dat de uiteinden van de chromosomen (telomeren) verlengt en stabiliseert. De mutatie in de promotor van TERT leidt tot hogere expressie en bevordert daarmee het vermogen van cellen om onder verschillende omstandigheden te blijven prolifereren. Deze TERT-promoter mutaties zijn vooralsnog niet in Nederlandse patiënten met familiair melanoom aangetoond. Hoewel zeldzaam als erfelijke mutatie komen somatische, verkregen TERT-promoter mutaties frequent voor in melanoom (meer dan 40%) en andere tumortypen.⁸

Volgend op deze bevinding dat de bescherming van telomeren geassocieerd is met het risico op de ontwikkeling van melanoom zijn oorzakelijke mutaties in het POT1 (*protection of telomeres 1*)-gen aangetoond in verscheidene familiair melanoom gevallen, waaronder Nederlandse.⁹ Het POT1-gen codeert voor een component van het zogenoemde shelterin eiwitcomplex dat de telomeren beschermt. Draggers

van mutaties in *POT1* hebben een sterk verhoogd risico op melanoom, en op andere tumortypen waaronder glioom en chronische lymfocyttaire leukemie.

Onlangs is van mutaties in twee andere shelterin complex-genen, *TERF2IP* (*telomeric repeat binding factor 2 interacting protein*) en *ACD* (*adrenocortical dysplasia protein*), aangetoond dat deze het risico op melanoom sterk verhogen.¹⁰ Opnieuw gaat het om zeldzame mutaties die slechts in enkele families met melanoom geïdentificeerd zijn. Het resultaat van beide mutaties is opnieuw gestoorde regulatie van het onderhoud van de telomeren.

Mutaties in de *CDKN2A*-, *CDK4*-, *BAP1*-, *TERT*-, *TERF2IP*- en *ACD*-genen zijn zeer zeldzaam en elk geassocieerd met een sterk verhoogd risico op melanoom; het relatief risico van dragers op melanoom is groter dan 20 en het absoluut risico op melanoom bij dragerschap bedraagt meer dan 50%. Een deel van de familiale clustering van melanoom wordt verklaard door dragerschap van erfelijke mutaties en genvarianten die geassocieerd zijn met matig verhoogd risico op melanoom. Het risico op melanoom bij dragers van deze genvarianten is twee- tot zevenmaal hoger dan in de algemene populatie. Het betreft onder meer een specifieke mutatie in het *MITF* (*microphthalmia-associated transcription factor*)-gen, die leidt tot hogere activiteit van de *MITF*-transcriptiefactor.¹¹ *MITF* induceert de expressie van tientallen genen betrokken bij melanine biosynthese, celcyclusregulatie en apoptose in melanocyten. Ook dragers van erfelijke mutaties in *MC1R* (*melanocortine 1-receptor*)-gen en het *SLC45A2* (*solute carrier family 45 member 2*)-gen hebben een matig verhoogd risico op melanoom.¹²

De genetische basis van bijna de helft van de gevallen van familiair melanoom is nog niet gekend. Men veronderstelt autosomaal dominante overerving van een zeldzame mutatie met hoge penetrantie vanwege het voorkomen van melanoom bij meer vrouwelijke en mannelijke leden in meer generaties. Enkele andere genmutaties zijn uit recente studies naar voren gekomen, maar nog onvoldoende bevestigd. Een klein deel van de gevallen van familiair melanoom ontstaat mogelijk in de context van erfelijke syndromen zoals xeroderma pigmentosum en oculocutane albinisme. Er zou echter ook sprake kunnen zijn van polygene overerving, waarbij dragerschap van meer en wellicht specifieke combinaties van genvarianten de oorzakelijke factor vormt. Blootstelling aan omgevingsfactoren zoals ultraviolette straling, gammastraling, gebruik van genotoxische en immunosuppressieve medicatie heeft een bijdragende rol bij een deel van de gevallen. Tot voor kort werd bij familiair melanoom het voorkomen van mutaties in *CDKN2A* en *CDK4* geanalyseerd. Voor de klinische genetische DNA-diagnostiek wordt in het LUMC thans gebruikgemaakt van *next generation sequencing* om het gehele panel van mutaties en een aantal laagrisicogenvarianten geassocieerd met risico op melanoom te

testen. Daarnaast wordt op het researchlaboratorium van de afdeling Huidziekten getracht om nieuwe melanoompredisponerende mutaties te identificeren bij patiënten met familiair melanoom met behulp van whole genome sequencing. De identificatie van nieuwe genmutaties verantwoordelijk voor erfelijk verhoogd risico en familiair voorkomen van melanoom is van invloed op de genetische counseling van patiënten en hun verwanten. Daarnaast is de controle door de dermatoloog van patiënten met verhoogd risico op melanoom vanwege dragerschap van melanoompredisponerende genmutaties verbeterd door toepassing van total body fotografie, dermatoscopie met gedigitaliseerde beeldanalyse, in-vivoconfocale microscopie, ramanspectroscopie, elektrische impedantiespectroscopie en andere geavanceerde diagnostische modaliteiten.

LITERATUUR

1. Rhee JI van der, Krijnen P, Gruis NA, et al. Clinical and histologic characteristics of malignant melanoma in families with a germline mutation in *CDKN2A*. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:281-8.
2. Demenais F, Mohamdi H, Chaudru V, et al. Association of *MC1R* variants and host phenotypes with melanoma risk in *CDKN2A* mutation carriers: a GenoMEL study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1568-83.
3. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. *J Clin Oncol* 2016;34:2010-19.
4. Snoo FA de, Bishop DT, Bergman W, et al. Increased risk of cancer other than melanoma in *CDKN2A* founder mutation (*p16*-Leiden)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res* 2008;14:7151-57.
5. Zuo L, Weger J, Yang Q, et al. Germline mutations in the *p16INK4a* binding domain of *CDK4* in familial melanoma. *Nat Genet* 1996;12:97-99.
6. Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, et al. Germline mutations in *BAP1* predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet* 2011;43:1018-21.
7. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. *TERT* promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science* 2013;339:959-61.
8. Heidenreich B, Rachakonda PS, Hemminki K, Kumar R. *TERT* promoter mutations in cancer development. *Curr Opin Genet Dev* 2014;24:30-37.
9. Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, et al. *POT1* loss-of-function variants predispose to familial melanoma. *Nat Genet* 2014;46:478-81.
10. Aoude LG, Pritchard AL, Robles-Espinoza CD, et al. Nonsense mutations in the shelterin complex genes *ACD* and *TERF2IP* in familial melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2014;107:dju408.
11. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, et al. A SUMOylation defective *MITF* germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature* 2011;480:94-8.
12. Law MH, Bishop DT, Lee JE, et al. Genome-wide meta-analysis identifies five new susceptibility loci for cutaneous malignant melanoma. *Nat Genet* 2015;47:987-95.



SAMENVATTING

Ongeveer 10% van de patiënten gediagnosticeerd met melanoom blijkt een of meer aangedane verwanten te hebben. Men spreekt van familiair melanoom bij het voorkomen van drie of meer invasieve melanomen in een familie waarvan twee bij eerstegraadsverwanten. In het LUMC wordt al meer dan dertig jaar intensief onderzoek gedaan naar de genetische oorzaken van familiair melanoom en het management van patiënten met verhoogd risico op melanoom. In Nederland ligt een mutatie in het CDKN2A-gen, dat codeert voor de p16- en p14-tumorsuppressoreiwitten, ten grondslag aan familiair melanoom in 39% van de gevallen. Toepassing van nieuwe DNA-sequencingtechnologieën heeft geresulteerd in de identificatie van enkele andere zeer zeldzame melanoompredisponerende genmutaties. Erfelijk verhoogd risico op melanoom wordt veroorzaakt door mutaties in de CDKN2A-, CDK4-, BAP1-, TERT-, POT1-, TERF2IP- en ACD-genen. Bij klinisch diagnostisch DNA-onderzoek kunnen alle nu bekende melanoompredisponerende genmutaties worden geanalyseerd. In een substantieel deel van de gevallen is de genetische basis van familiair voorkomen van melanoom echter nog niet opgehelderd. Dragers van mutaties in de onlangs geïdentificeerde melanoompredispositiegenen hebben verhoogd risico op verschillende andere vormen van kanker zoals glioom, mesothelioom en niercelcarcinoom waarvoor gerichte oncologische screening kan worden aangeboden.

TREFWOORDEN

familiair melanoom – genetica

SUMMARY

Approximately 10% of patients with melanoma have a positive family history of melanoma. Familial melanoma is defined as the occurrence of three or more invasive melanomas in a family, two of which in first-degree relatives. The genetic causes of familial melanoma and the management of patients at increased risk of melanoma have been the subject of intense research for over thirty years now. In The Netherlands 39% of cases of familial melanoma are caused by a germline mutation of the CDKN2A gene, encoding the p16 and p14 tumour suppressor proteins. Application of novel DNA sequencing technologies has resulted in the identification of several additional rare high penetrance melanoma susceptibility gene mutations. Inherited increased risk of melanoma is caused by mutations in the CDKN2A, CDK4, BAP1, TERT, POT1, TERF2IP and ACD genes. In clinical genetic DNA testing all these gene mutations can now be analyzed. However, in a substantial proportion of cases the genetic basis of melanoma susceptibility has not yet been clarified. Carriers of mutations in these recently identified melanoma-susceptibility genes are at increased risk of developing other types of tumours including glioma, mesothelioma and renal cell cancer, for which oncology screening can be offered to carriers.

KEYWORDS

familial melanoma – genetics

ERFELIJKE TUMORSYNDROMEN

MBAITs en het BAP1-tumor-predispositiesyndroom

N.A. Ipenburg¹, E. Peters², R. van Doorn³

¹ Aios dermatologie, afdeling Huidziekten, Leids

Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Aios pathologie, afdeling Pathologie, Leids

Universitair Medisch Centrum, Leiden

³ Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids

Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Norbert Ipenburg

E-mail: n.a.ipenburg@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Poliklinisch zagen wij een 23-jarige vrouw vanwege een sinds onbekende tijd bestaande gepigmenteerde huidafwijking op haar linker dijbeen. Deze was mogelijk van kleur veranderd en jeukte sinds twee maanden. Klachten zoals pijn of bloeden had patiënte niet. De familieanamnese en voorgeschiedenis waren blanco voor melanoom of pancreascarcinoom. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij bij een patiënte met huidtype I op de achterzijde van het linker dijbeen een 8 mm grote erythemateuze tot lichtbruine papel (figuur 1). Bij dermatoscopie zagen wij een pigmentnetwerk in de periferie (figuur 2). Het dermatoscopisch beeld was weinig discriminerend in deze casus. Een diagnostische excisie werd verricht, waarbij histopathologisch onderzoek



Figuur 1. Erythemateuze, gepigmenteerde papel gelokaliseerd op het bovenbeen.

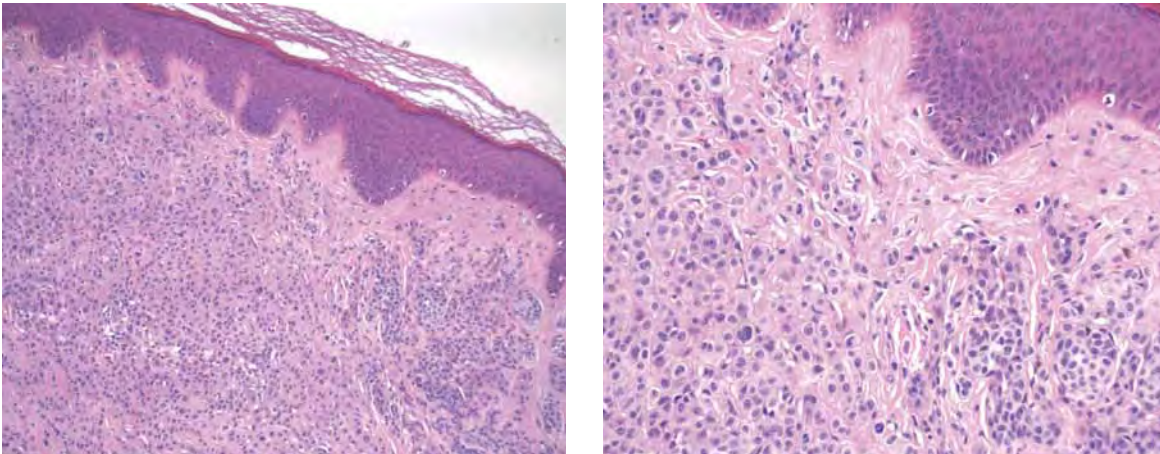


Figuur 2. Dermatoscopische opname.

een melanocytic BAP1-associated intradermal tumor (MBAIT) toonde. Patiënte werd verwezen naar de klinisch geneticus, alwaar DNA-sequentieanalyse een heterozygote pathogene mutatie in het BAP1-gen (p.Gly340fs) toonde. Bij patiënte is dus sprake van het BAP1-geassocieerd tumorsyndroom. Een eerder geëxcideerde dysplastische naevus naevocellularis op de rechterschouder bleek in retrospect ook een MBAIT te zijn. Patiënte werd verwezen naar de oogarts, alwaar geen afwijkingen werden gevonden. Bij navraag bleek er bij familieleden van patiënte niet van oogmelanoom, mesotheliom, niercelcarcinoom of multipole basaalcelcarcinomen sprake te zijn geweest.

BESPREKING

Een kiembaanmutatie in BRCA1-associated protein-1 (BAP1) is de oorzaak van het BAP1-geassocieerd tumorsyndroom (OMIM #614327). In 2011 werd deze kiembaanmutatie voor het eerst beschreven bij twee families.¹ Patiënten met een BAP1-kiembaanmutatie hebben een verhoogd risico op ontwikkeling van cutaan melanoom, uveameelanoom, mesotheliom, niercelcarcinoom en basaalcelcarcinoom.¹⁻⁴ In Australië werd een BAP1-kiembaanmutatie bij 0,6% van de melanoompatiënten (familiaal en sporadisch) gevonden.⁵ Associaties met andere maligniteiten, waaronder het

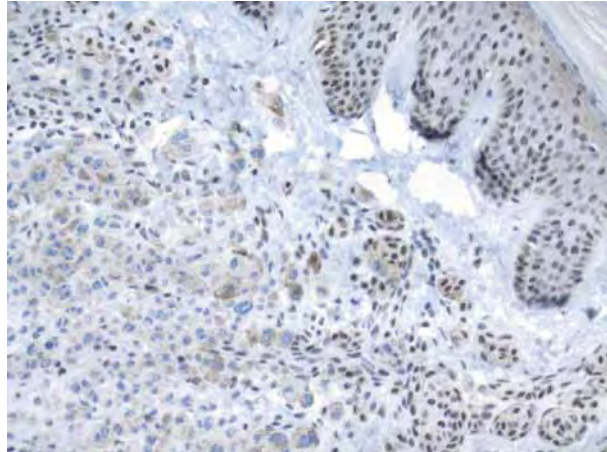
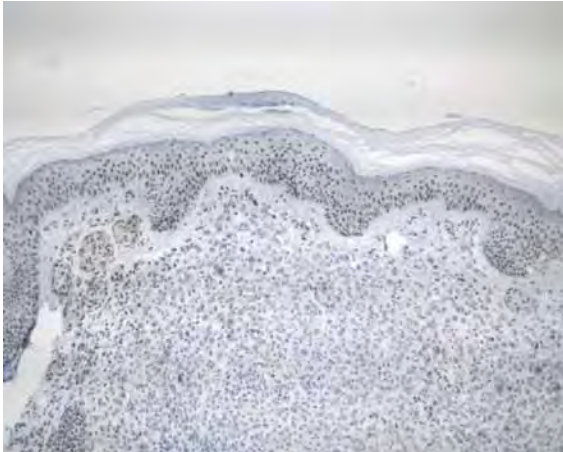


Figuur 3A en 3B: HE-overzicht. Dermale laesie met nog een pre-existente banale naevus in de nabijheid (rechts). De (MBAIT)-cellen zijn vergroot en hebben eosinofiel cytoplasma met scherpe celgrenzen. Het cytoplasma heeft een matglasaspect. De kern varieert in vorm, grootte en kleur en heeft nucleoli. Geen mitosefiguren.

mammacarcinoom, zijn er mogelijk ook.⁶ Het *BAP1*-gen is gelegen op chromosoom 3p21.1 en codeert voor het de-ubiquitinerings enzym BAP1. BAP1 functioneert als tumorsuppressor en is onder andere betrokken bij celcyclusregulatie, celgroei en reactie op DNA-schade.⁷⁻¹¹ In een recente review werden 57 families geanalyseerd, bestaande uit in totaal 174 patiënten. Van de 174 patiënten hadden 148 een maligniteit in de voorgeschiedenis. Bij deze 57 families werden 46 unieke, inactiverende mutaties in het *BAP1*-gen gevonden. Een duidelijke relatie tussen genotype (type en soort mutatie) en fenotype (type maligniteit) wordt tot op heden niet gezien.¹² Van deze 174 patiënten hadden 23 patiënten (13%) een cutaan melanoom in de voorgeschiedenis. Het melanoom was op een gemiddelde leeftijd van 46 jaar gediagnosticeerd. De jongste patiënt was 25 jaar en 5 patiënten hadden multipale primaire cutane melanomen.^{1-3,6,13-18} Verlies van heterozygositeit en/of verlies van expressie van BAP1 werd in de tumoren van 4 patiënten gezien. Somatische *BAP1*-mutaties zijn ook beschreven in cutane melanomen van patiënten zonder een *BAP1*-kiembaanmutatie en zijn mogelijk geassocieerd met een slechtere prognose.^{1,19} Uveamelanoom is de meest voorkomende maligniteit (31%) bij patiënten met het *BAP1*-geassocieerd tumorsyndroom. Tot op heden zijn er 4 patiënten onder de 20 jaar beschreven met deze maligniteit, waarvan de jongste 16 jaar was. Verlies van *BAP1* is ook bij sporadische uveamelanomen geassocieerd met een verhoogd risico op hepatogene metastasering en een slechtere overleving.^{12,15,20,21} Het mechanisme van dit verschil in agressiviteit is niet bekend.

Mesothelioom komt voor bij 22% van de patiënten en wordt ook gezien bij patiënten die geen asbestcontact hebben gehad. Tevens is er een duidelijke associatie tussen het heldercellig niercelcarcinoom en een kiembaanmutatie in *BAP1*. Tien procent van de gerapporteerde patiënten had een niercelcarcinoom, waarbij de jongste patiënt 36 jaar was. Vergelijken met de algemene bevol-

king ligt de gemiddelde ontstaansleeftijd van uveamelanoom, mesothelioom en niercelcarcinoom 10 tot 20 jaar lager bij patiënten met een *BAP1*-kiembaanmutatie.¹² Naast maligniteiten zijn ook benigne melanocytair laesies geassocieerd met het *BAP1*-geassocieerd tumorsyndroom. Deze huidafwijkingen worden *melanocytic BAP1-associated intradermal tumors* (MBAITs), BAPoma, atypische spitzoïde tumoren, wiesnernaevi, of nevoid melanoomachtige melanocytair proliferaties genoemd. Eenduidige naamgeving is er op dit moment niet. In dit artikel hanteren wij de term MBAIT. MBAITs zijn scherpbegrensd, huidkleurige tot roodbruine papels met een gemiddelde diameter van 5 millimeter.^{1,15,22,23} Histopathologisch kenmerken MBAITs zich door een relatief symmetrische intradermale proliferatie van grote epitheloïde melanocyten met ruim eosinofiel cytoplasma met vaak matglasaspect en scherpe celgrenzen. De kernen variëren in vorm en grootte, maar delingsfiguren worden niet gezien (figuur 3). Er is geen uitrijping, dat wil zeggen dat de cellen er op alle niveaus hetzelfde uitzien. Veel laesies worden geïnfiltrerd door lymfocyten. Meestal is er nog een pre-existente banale naevus aanwezig aan de rand. Bij *BAP1*-kleuring is er verlies van expressie van BAP1 in de celkern van de afwijkende, epitheloïde melanocyten, maar de omliggende normale weefsels (epidermis, lymfocyten en vaak aanwezige banale naevus) hebben wel kernexpressie van BAP1 (figuur 4). Tevens wordt frequent een oncogenmutatie in *BRAF* aangetoond.²³ Het is niet geheel duidelijk hoe frequent MBAITs voorkomen bij patiënten met een *BAP1*-kiembaanmutatie, omdat een volledige huidinspectie bij een minderheid van de gerapporteerde patiënten werd verricht. Van de patiënten die een volledige huidinspectie onderging had 72% een of meerdere MBAITs.^{1,6,15-18,22,24} MBAITs worden niet alleen bij patiënten met een *BAP1*-kiembaanmutatie gezien, maar komen ook sporadisch voor. Het is niet bekend hoe groot de kans op een *BAP1*-kiembaanmutatie is bij een solitaire MBAIT. De kans op transformatie naar



Figuur 4A en 4B: BAP1-immuunhistochemische kleuring. De celkernen van epidermis, pre-existente naevus en endotheel zijn positief (bruin) voor BAP1-expressie. De cellen van de laesie hebben geen kern aankleuring, dus expressieverlies van BAP1.

een melanoom is zeer laag, hiervan zijn maar drie casus beschreven.^{17,25} MBAITs worden dan ook niet beschouwd als de precursorlaesie van het cutane melanoom dat bij patiënten met een BAP1-kiembaanmutatie voorkomt. Bij patiënten zonder een bekende BAP1-kiembaanmutatie dient bij verdenking op een MBAIT een diagnostische excisie verricht te worden.

Op dit moment zijn er nog geen (inter)nationaal vastgestelde controleadviezen voor patiënten met het BAP1-geassocieerd tumorsyndroom. De controleadviezen die wij geven zijn gebaseerd op een recent overzichtsartikel en in overleg met de afdeling Klinische Genetica van het Radboud Universitair Medisch Centrum.¹² Jaarlijks onderzoek door de oogarts is geïndiceerd vanaf 12-jarige leeftijd. Vanaf 20-jarige leeftijd adviseren wij jaarlijks onderzoek van de gehele huid door de dermatoloog. Tevens adviseren wij eenmaal per maand zelfonderzoek van de huid te verrichten op aanwezigheid van veranderingen in moedervlekken. Echografisch onderzoek van de nieren vindt plaats vanaf 30-jarige leeftijd. Vanaf 30-jarige leeftijd is ook jaarlijks onderzoek, echo en lichamelijk onderzoek, door de longarts geïndiceerd. Meestal is een BAP1-mutatie geërfd van een van beide ouders. Verwijzing van eerste- en tweedegraadsverwanten naar de klinisch geneticus voor DNA-diagnostiek is derhalve aangewezen om dragerschap van de aangetoonde mutatie aan te tonen dan wel uit te sluiten.

CONCLUSIE

Het BAP1-geassocieerd tumorsyndroom is een recent ontdekt tumorsyndroom, waarbij naast verschillende maligniteiten ook frequent benigne melanocytair laesies voorkomen. Herkenning van deze MBAITs is essentieel, omdat dit de eerste manifestatie kan zijn van deze klinisch relevante kiembaanmutatie. Een multidisciplinaire benadering is vervolgens van groot belang.

LITERATUUR

1. Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet* 2011;43:1018-21.
2. Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Cebulla CM, Massengill JB, Christopher BN, Boru G, et al. Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers. *J Med Genet* 2011;48:856-9.
3. Popova T, Hebert L, Jacquemin V, Gad S, Caux-Moncoutier V, Dubois-D'Enghien C, et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet* 2013;92:974-80.
4. esta JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011;43:1022-5.
5. Aoude LG, Gartside M, Johansson P, Palmer JM, Symmons J, Martin NG, et al. Prevalence of Germline BAP1, CDKN2A, and CDK4 Mutations in an Australian Population-Based Sample of Cutaneous Melanoma Cases. *Twin Res Hum Genet* 2015;18:126-33.
6. Wadt KAW, Aoude LG, Johansson P, Solinas A, Pritchard A, Crainic O, et al. A recurrent germline BAP1 mutation and extension of the BAP1 tumor predisposition spectrum to include basal cell carcinoma. *Clin Genet* 2015;88:267-72.
7. Eletr ZM, Wilkinson KD. An emerging model for BAP1's role in regulating cell cycle progression. *Cell Biochem Biophys* 2011;60:3-11.
8. Eletr ZM, Yin L, Wilkinson KD. BAP1 is phosphorylated at serine 592 in S-phase following DNA damage. *FEBS Lett* 2013;587:3906-11.
9. Yu H, Pak H, Hammond-Martel I, Ghram M, Rodrigue A, Daou S, et al. Tumor suppressor and deubiquitinase BAP1 promotes DNA double-strand break repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:285-90.
10. Jensen DE, Proctor M, Marquis ST, Gardner HP, Ha SI, Chodosh LA, et al. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression. *Oncogene* 1998;16:1097-112.
11. Ventii KH, Devi NS, Friedrich KL, Chernova TA, Tighiouart M, Van Meir EG, et al. BRCA1-associated protein-1 is a tumor suppressor that requires deubiquitinating

- activity and nuclear localization. *Cancer Res* 2008;68:6953-62.
12. Rai K, Pilarski R, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clin Genet* 2016;89:285-94.
 13. Aoude LG, Wadt K, Bojesen A, Crüger D, Borg A, Trent JM, et al. A BAP1 mutation in a Danish family predisposes to uveal melanoma and other cancers. *PLoS One* 2013;8:e72144.
 14. Fouchardière A de la, Cabaret O, Savin L, Combemale P, Schwartz H, Penet C, et al. Germline BAP1 mutations predispose also to multiple basal cell carcinomas. *Clin Genet* 2015;88:273-7.
 15. Njauw C-NJ, Kim I, Piris A, Gabree M, Taylor M, Lane AM, et al. Germline BAP1 inactivation is preferentially associated with metastatic ocular melanoma and cutaneous-ocular melanoma families. *PLoS One* 2012;7:e35295.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

SAMENVATTING

Het BRCA1-associated protein-1 (BAP1)-geassocieerd tumorsyndroom is een recent gekarakteriseerd erfelijk tumorsyndroom, dat veroorzaakt wordt door een kiembaanmutatie in BAP1. Patiënten met een BAP1-kiembaanmutatie hebben een sterk verhoogd risico op ontwikkeling van cutaan melanoom, uveamelanoom, mesotheliom en niercelcarcinoom. Naast maligniteiten ontwikkelen zij ook frequent benigne cutane melanocytair laesies, zogenoemde melanocytic BAP1-associated intradermal tumors (MBAITs). Wij presenteren een 23-jarige vrouw met meerdere MBAITs. DNA-sequentieanalyse in perifeer bloed toonde een pathogene mutatie in het BAP1-gen. Bij patiënte werd de diagnose BAP1-geassocieerd tumorsyndroom gesteld.

TREFWOORDEN

melanoom – genetica – BAP1 – MBAIT – tumorsuppressorgen

SUMMARY

The BRCA1-associated protein-1 (BAP1) tumor predisposition syndrome is a recently discovered cancer syndrome, caused by a germline mutation in BAP1. Patients with a BAP1 germline mutation have a significantly increased risk of developing cutaneous melanoma, uveal melanoma, mesothelioma, and renal cell carcinoma. Besides malignancies, these patients frequently develop benign cutaneous melanocytic lesions, so called melanocytic BAP1-associated intradermal tumors (MBAITs). We present a case of a 23-year-old woman with multiple MBAITs. DNA analysis of peripheral blood showed a pathogenic mutation in the BAP1 gene. The patient was diagnosed with the BAP1 tumor predisposition syndrome.

KEYWORDS

melanoma – genetics – BAP1 – MBAIT – tumor suppressor gene

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Familiaire cylindromatose en de behandeling met intralesionale corticosteroiden

A.B. Halk¹, K.M. Mulder², M.B. Crijns³, R. van Doorn⁴

- ¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ² Dermatoloog, Bergman Clinics en U-clinics, Amsterdam
- ³ Dermatoloog, Huid- en Melanoomcentrum, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

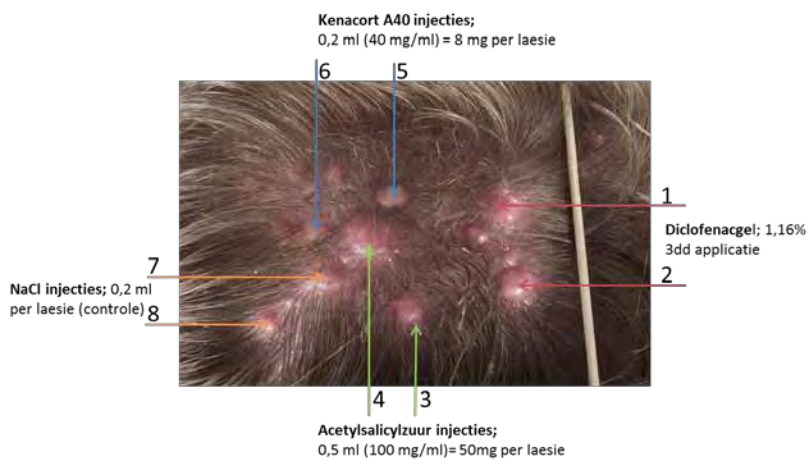
Correspondentieadres:

Drs. A.B. Halk, Afdeling Huidziekten, B1-Q
 Postbus 9600, 2300 RC Leiden
 E-mail: a.b.halk@lumc.nl

Cylindromen zijn benigne huidadnextumoren, met eccriene of apocriene klierdifferentiatie. Ze worden voornamelijk op de hoofdhuid en in de hals gezien, maar kunnen ook op de romp of extremiteiten voorkomen. Het (familiaal) voorkomen van multipelle cylindromen wordt gezien bij de aandoening 'familiaire cylindromatose'. Dit wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het cylindromatose (CYLD)-gen, gelegen op chromosoom 16q12-q13.

Het CYLD tumor suppressor gen codeert voor een cytoplasmatisch deubiquitinase enzym. Dit enzym remt de activiteit van het nuclear factor (NF)-κB transcription factor complex. Verlies van CYLD-functie leidt dus tot vermindering van NF-κB-signalering, wat resulteert in remming van apoptose, met vorming van huid adnex tumoren als gevolg. Mutaties in het CYLD-gen kunnen ook familiale trichoepitheliomen veroorzaken en het Brooke-Spiegler syndroom, waarbij naast cylindromen ook spiradenomen en thrichoepitheliomen voorkomen.^{1,2}

Chirurgie is vrijwel de enige effectieve behandeling van cylindromen. Behandeling van multipelle cylindromen behoeft meestal meerdere chirurgische ingrepen en is daardoor vaak lastig. Er is behoefte aan alternatieve, minder invasieve behandelingen. Het epicutaan aanbrengen van salicylzuur, wat werkt door het verminderen van de NF-κB-signaalactiviteit, wordt beschreven als effectief in enkele caseseries.³ Omdat corticosteroiden mogelijk ook repressie van de NF-κB-activiteit kunnen induceren behandelden wij op proef drie patiënten met multipelle cylindromen met intralesionale corticosteroideninjecties.⁴



Figuur 1. Zes doellaesies werden uitgekozen. Twee laesies werden behandeld met diclofenac gel (1,16%), driemaal per dag aangebracht gedurende drie maanden. Van de overige vier laesies werden er twee behandeld met acetylsalicylzuur (AA)-injecties (50 mg in 0,5 ml) en twee met triamcinolonacetonide (TCA)-injecties (8 mg in 0,2 ml). Er werden ook twee controlelaesies geïnjecteerd met fysiologische zoutoplossing.



Figuur 2. Situatie voor het starten van de behandeling (a.) en na drie maanden behandeling (b.). Behandeling met TCA-injecties resulteerde in duidelijke vervlakking van de laesies, zachtere consistentie en een verminderde gevoeligheid. Behandeling met intralasionale AA en epicutane diclofenacgel resulteerde niet in deze veranderingen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt 1

Patiënt 1 betreft een 38jarige man met multipele, histopathologisch vastgestelde, cilindromen op zijn behaarde hoofdhuid. Hij werd verwezen, nadat lokale applicatie van salicylzuur niet werkte. Omdat hij voor zijn beroep als brandweerman een helm moet dragen, gaven de tumoren functionele klachten bij het uitvoeren van zijn werk. Er werd bij hem geen genetisch onderzoek verricht maar in zijn familie kwamen soortgelijke laesies op de hoofdhuid voor bij vader en grootmoeder. We besloten in samenspraak met patiënt om de effectiviteit van verschillende geneesmiddelen te evalueren die remming van de NF- κ B-siginaalactiviteit veroorzaken, aangezien het onderliggend genetisch defect tot verhoogde activiteit hiervan leidt. Zes doellaesies werden uitgekozen. Twee laesies werden behandeld met diclofenac gel (1,16%), driemaal per dag aangebracht gedurende drie maanden. Van de overige vier laesies werden er twee behandeld met acetylsalicylzuur (AA)-injectionen (50 mg in 0,5 ml) en twee met triamcinolonacetonide (TCA)-injectionen (8 mg in 0,2 ml). De injectionen met beide middelen werden centraal in de laesie, intracutaan ingespoten, met een 23G luerlock injectionenpuit en werden drie keer herhaald met 3-4 weken interval. Er werden ook twee laesies geïnjecteerd met fysiologisch zoutoplossing (figuur 1).

Behandeling met TCA-injectionen resulteerde in duidelijke vervlakking van de laesies, zachtere consistentie en een verminderde gevoeligheid. Behandeling met intralasionale AA en epicutane diclofenac gel resulteerde niet in deze veranderingen (figuur 2). We behandelden vervolgens bij deze patiënt ongeveer dertig laesies met intralasionale TCA-injectionen volgens hetzelfde protocol; iedere laesie werd circa 2 à 3 keer behandeld met 3-4 weken interval, gedurende een periode van vier maanden. De huidtumoren werden afgewisseld per sessie behandeld, om de systemische opname van TCA te verminderen. Alle behandelde cilindromen lieten een significante vermindering in tumordikte zien en werden significant

zachter en minder pijnlijk. Echter, enkele weken tot maanden later trad opnieuw groei op tot bijna de originele omvang.

Patiënt 2 en 3

We hebben hierna nog twee andere patiënten met multipele cilindromen, die ook niet in aanmerking kwamen voor chirurgische behandeling, behandeld met i.l. TCA, volgens hetzelfde protocol. Patiënt 2 was een 67-jarige vrouw, die eerder behandeld werd voor een maligne dermaal cilindroom. Bij haar was reeds een kiembaanmutatie in het *CYLD*-gen vastgesteld op locus (*c.2068delTTinsC*). Haar zoon had ook cilindromen. Patiënt 3 was een 62-jarige vrouw met voornamelijk pijnlijke, mild verheven, mild rode laesies, die elders histopathologisch werden gediagnosticeerd als cilindromen. In haar familie kwamen geen andere gevallen voor en er werden geen genetische testen verricht.

Ook bij deze patiënten was deze therapie effectief en trad eveneens geleidelijke regressie van de tumordikte van de laesies op na drie maanden. Er was in geen van de drie gevallen sprake van bijwerkingen van de behandeling. De follow-up bedroeg 24-48 maanden.

Omdat familiale tricho-epitheliomen ook veroorzaakt worden door een mutatie in het *CYLD*-gen hebben we één patiënte met deze aandoening eveneens behandeld met corticosteroiden.² Dit betreft een 24-jarige patiënte met multipele tricho-epitheliomen die aangetoond draagster was van een kiembaanmutatie in het *CYLD*-gen. Behandeling met CO₂-laser had bij haar onvoldoende effect gehad. We behandelden haar op proef met Cutivate crème, hetgeen in dit geval niet effectief bleek.

BESPREKING EN CONCLUSIE

Voor zover wij weten is het artikel dat in 2016 vanuit ons eigen centrum werd gepubliceerd tot op heden het enige waarin de effectiviteit van i.l. corticosteroiden bij de behandeling van cilindromen wordt vastgelegd.⁵ Corticosteroiden hebben een breed scala aan anti-inflammatoire en immu-

nosuppressieve effecten, waaronder repressie van de NF- κ B-activiteit. Aangezien de verhoogde NF- κ B-activiteit, als gevolg van de *CYLD*-mutaties, bij cilindromen een causale oorzaak lijkt, achten wij het plausibel dat corticosteroiden hun effect uitoefenen door remming van NF- κ B. Corticosteroiden beïnvloeden het NF- κ B-transcriptiefactorcomplex door inductie van I κ B Kinase- κ -expressie en via modulatie van interacties tussen NF- κ B en de corticosteroidreceptor.⁴ In totaal werden bij deze drie patiënten ongeveer zestig cilindromen behandeld. Bij alle behandelde laesies van deze drie patiënten trad regressie op. Echter, enkele maanden na de behandeling trad teruggroei van vrijwel alle tumoren op. Herhaaldelijke behandelingen zijn daardoor noodzakelijk en het risico van huidatrofie dient te worden meegewogen. Echter, wanneer chirurgische behandeling niet gewenst of mogelijk is, bijvoorbeeld vanwege een groot aantal laesies, kan behandeling met intralesionale corticosteroiden worden overwogen.

LITERATUUR

1. Nagy N, Farkas K, Kemény L, Széll M. Phenotype-genotype correlations for clinical variants caused by *CYLD* mutations. *Eur J Med Genet* 2015;58:271-8.
2. Rajan N, Ashworth A. Inherited cylindromas: lessons from a rare tumour. *Lancet Oncol* 2015;16:e460-9.
3. Oosterkamp HM, Neering H, Nijman SMB, Dirac AMG, Mooi WJ, Bernards R, et al. An evaluation of the efficacy of topical application of salicylic acid for the treatment of familial cylindromatosis. *Br J Dermatol* 2006;155:182-5.
4. McKay LI, Cidlowski JA. Cross-Talk between Nuclear Factor- κ B and the Steroid Hormone Receptors: Mechanisms of Mutual Antagonism. *Molecular Endocrinology. Endocrine Society* 1998;12:45-56.
5. Mulder KM, Crijns MB, Doorn R van. Efficacy of intral-lesional corticosteroids in the treatment of cylindromas. *Clin Exp Dermatol* 2016;41:578-80.

SAMENVATTING

Cylindromen zijn benigne huidadnextumoren, met eccrine of apocriene klierdifferentiatie, die voornamelijk voorkomen op de hoofdhuid en in de hals. Het voorkomen van multipole cilindromen wordt gezien in het kader van familiale cylindromatose en bij het brooke-spieglersyndroom, waarbij ook spiradenomen en tricho-epitheliomen kunnen ontstaan. Bij deze syndromen is er sprake van een kiembaanmutatie in het cylindromatose (*CYLD*)-gen. Deze mutatie leidt tot verlies van *CYLD*-functie en vervolgens, via vermindering van NF- κ B-signalering, tot aanleg voor het ontwikkelen van (vaak ook multipole) adnextumoren. Herhaaldelijke chirurgische behandeling van multipole cilindromen op het hoofd wordt door patiënten als bezwaarlijk ervaren en kan lastig zijn. Er is derhalve behoefte aan alternatieve behandelingen. Lokaal aanbrengen van salicylzuur kan enig therapeutisch effect hebben, vermoedelijk door remming van NF- κ B. Wij presenteren hier de behandeling van drie patiënten met multipole cilindromen door middel van intralesionale injecties met corticosteroiden. Ook corticosteroiden remmen activiteit van het NF- κ B-transcriptiefactorcomplex. Bij alle behandelde cilindromen trad partiële tot complete regressie op na drie injecties. Echter, enkele maanden na behandeling trad recidief op van de meeste cilindromen, waardoor meerdere behandelingen nodig waren. Concluderend kan gezegd worden dat bij multipole cilindromen behandeling door middel van intralesionale injecties met corticosteroiden kan worden overwogen, wanneer chirurgische behandeling ongewenst of niet mogelijk is.

TREFWOORDEN

familiaire cylindromatose – behandeling – huidtumor-syndroom – brooke-spieglersyndroom – *CYLD*-gen

SUMMARY

Cylindromas are benign skin appendage tumours with eccrine or apocrine gland differentiation, which usually arise on the scalp. Multiple cylindromas are observed in familial cylindromatosis or in Brooke-Spiegler syndrome, in which trichoepitheliomas and spiradenomas can also develop. Both conditions are caused by inactivating germline mutations in the cylindromatosis (*CYLD*) gene. This mutation leads to loss of *CYLD* function and, through subsequent reduced NF- κ B signalling, a predisposition for the formation of (often multiple) skin appendage tumours. Treatment of multiple cylindromas often requires repeated surgical interventions, making it inconvenient for the patient. Alternative, less invasive, treatment approaches are needed. Application of salicylic acid has been reported to be effective in a subset of cylindromas, probably by diminishing NF- κ B signaling activity. We present the treatment of three patients with multiple cylindromas with intral-lesional corticosteroids. Corticosteroids also diminish NF- κ B signaling activity. We observed noticeable regression of all treated tumours after three injections. However, regrowth of most cylindromas was seen after a few months. Repeated treatments are therefore required. We conclude that treatment with intral-lesional corticosteroids could be considered when surgical treatment is inappropriate or not possible.

KEYWORDS

familial cylindromatosis – treatment – skin-tumour syndrome – Brooke-Spiegler syndrome – *CYLD* gen

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Poikilodermie, calcinosis cutis en skeletafwijkingen: het rothmund-thomsonsyndroom

K.M. Mulder¹, M.L. Grijzen², M.C. van Rij³, S.G. Kant⁴, R. van Doorn⁵

- ¹ Dermatoloog, Bergman Clinics en U-clinics, Amsterdam
- ² Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ³ Klinisch geneticus i.o., afdeling Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ⁴ Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:
 Marlous L. Grijzen
 E-mail: m.l.grijzen@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

In deze casuïstiek beschrijven wij een patiënt die zich op jonge leeftijd presenteerde met poikilodermie, skeletafwijkingen, calcinosis cutis en osteoma cutis. Op de leeftijd van 34 jaar werd bij hem de diagnose rothmund-thomsonsyndroom (RTS) gesteld. Vanwege de predispositie voor diverse maligniteiten, waaronder het osteosarcoom en niet-melanocytaire huidtumoren, voornamelijk basaalcel- en plaveiselcelcarcinomen, is het van belang om de diagnose vroeg te stellen.

Bij een 34-jarige patiënt met osteoporose, multipale botfracturen en een dysmorf uiterlijk, waaronder een kort gestalte, kleine handen, poikilodermie en een zadelseus, werd door de klinisch geneticus RTS overwogen¹. Hij werd verwezen naar de polikliniek Huidziekten voor dermatologische screening. De patiënt was in het verleden op 4-jarige leeftijd al eens door een dermatoloog gezien vanwege cutane nodi tot 3 cm in diameter op de scalp, bij de linkerknie en de –enkel.² Histopathologisch onderzoek toonde destijds amorfe calcificaties met botvorming in de dermis en subcutis, waarna de diagnose osteomen werd gesteld. Bovendien werd poikilodermie waargenomen op de wangen en in mindere mate op de extremiteiten, die in de eerste levensmaanden waren ontstaan. Op 27-jarige leeftijd ontwikkelde hij

osteoporotische botfracturen met gecompliceerde heling. Op röntgenfoto's werden tevens multipale periarticulaire calcificaties gezien. Onlangs werd een Hodgkinlymfoom gediagnosticeerd, waarvoor hij met chemotherapie is behandeld. Er waren verder geen klachten, met name geen cataract. De verdere voorgeschiedenis vermeldt dysmaturiteit (2400 gram bij à terme geboorte), pylorushypertrofie en chronische diarree e.c.i. waarvoor hij parenterale voeding kreeg. Bij dermatologisch onderzoek werden naast een milde poikilodermie, ook een zestal café-au-laitmaculae en plantaire hyperkeratosen waargenomen. Ook viel spaarzame beharing op het lichaam en de scalp op; de wenkbrauwen en wimpers waren afwe-



Figuur 1. Klinische kenmerken van onze patiënt: a) poikilodermie, afwezige wenkbrauwen en wimpers; b) verminderde beharing en osteoma cutis op de scalp; c) spaarzame lichaamsbeharing en café-au-laitmaculae; d) plantaire hyperkeratose en partiële syndactylie van digiti 2-3.

zig (figuur 1). Patiënt had een kort gestalte (167 cm) met kleine handen en patellae, partiële syndactylie van digiti 2-3 van de voeten, tengere extremiteiten en een beenlengteverschil van 4 cm ten nadele van links. Patiënt is de tweede zoon van Nederlandse, niet-consanguïene ouders. Zijn vijf jaar oudere broer had vergelijkbare symptomen, doch een milder fenotype met poikilodermie, kort gestalte en afwezigheid van wenkbrauwen en wimpers. Bij hem was geen sprake van osteoporose of fracturen, wel van osteopenie. Patiënt werkt in een magazijn. Hij en zijn broer hebben beiden speciaal onderwijs gevolgd voor moeilijk lerende kinderen.

Bij het chromosomenonderzoek werd een normaal karyotype gezien. DNA-sequentieanalyse liet een heterozygote mutatie in het *RECQL4*-gen zien op chromosoom 8 (c.1048_1049del en c.1391-TG>A), zijn ouders zijn beide drager van een van deze mutaties. Zijn broer bleek eveneens compound heterozygoot voor deze mutaties in het *RECQL4*-gen te zijn.

Diagnose

RTS op basis van een *RECQL4*-genmutatie.

BESCHOUWING

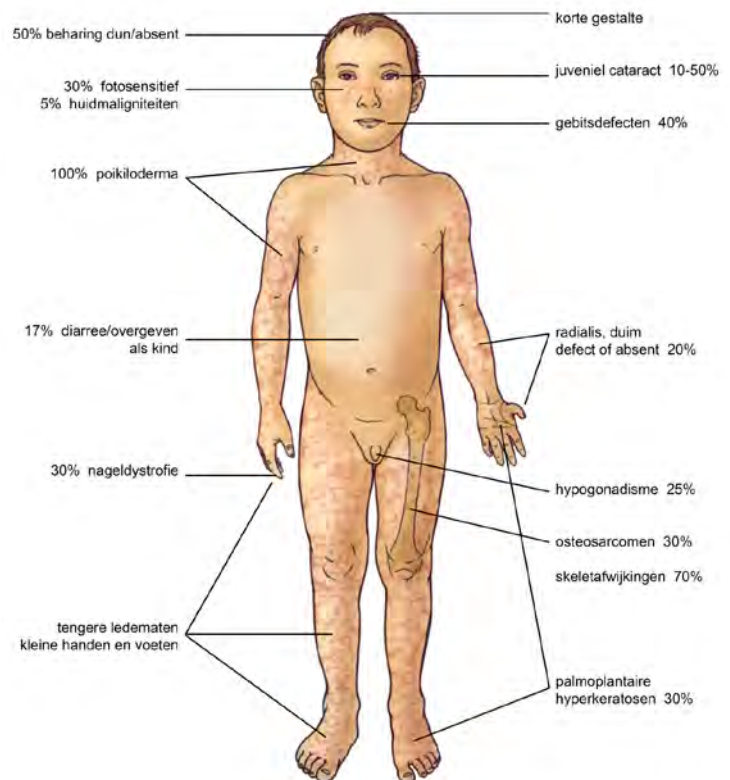
Pathogenese en genetica

RTS (OMIM #268400) is een autosomaal recessief overervende genodermatose waarvan precieze prevalentiecijfers onbekend zijn. In 1868 beschreef de Duitse oogarts Rothmund het klinisch beeld van verwante families met poikiloderma en bilaterale juveniele cataract.³ De Engelse dermatoloog Thomson beschreef in 1923 twee zussen met poikiloderma en skeletafwijkingen, dat hij in 1936 poikiloderma congenitale noemde.⁴ Taylor koppelde deze klinische beelden in 1957 en noemde het RTS.⁵ Pas recent, in 1999, werd de oorzakelijke *RECQL4*-genmutatie beschreven, gelokaliseerd op chromosoom 8q24.3, dat codeert voor het eiwit *RecQ* DNA-helicase.⁶ Inactiverende mutaties in het *RECQL4*-gen worden in circa 66% van de patiënten met het RTS gevonden. De exacte functie van de *RecQ*-helicasen is onbekend, maar het is aannemelijk dat deze fungeren bij DNA-replicatie, DNA-herstel en genomische stabiliteit.^{7,8} In de resterende 34% van de gevallen, waarbij aan de klinische criteria voor de diagnose RTS wordt voldaan, maar geen mutatie in het *RECQL4*-gen wordt aangetoond, is de genetische oorzaak vooralsnog onopgehelderd. Bovendien zijn mutaties in het *RECQL4*-gen klinisch heterogeen: ook het Baller-Gerold (craniosynostosis waarbij schedelnaden voortijdig aan elkaar groeien, plus afwijkingen aan botten van onderarmen en handen) en RAPADILINO-syndroom (aplasie radius en patella, kort gestalte, gebogen of gespleten gehemelte en misvorming van verschillende ledematen) berusten op mutaties in het *RECQL4*-gen.

Kliniek

Het RTS wordt gediagnosticeerd op basis van de kliniek en bestaat uit een heterogeen spectrum

van afwijkingen van de huid, haren, ogen en skelet (figuur 2). Het eerste kenmerk in het leven is het ontstaan van erytheem op de wangen, soms ook vesikels, meestal op de leeftijd van 3-6 maanden oud. Nadien ontstaat er een chronisch huidbeeld in het gelaat met teleangiëctasieën, reticulair gebied met hypo- en hyperpigmentatie en puntsgewijze atrofie (poikilodermie). Later kan poikilodermie ook zichtbaar worden op de extremiteiten en nates, waarbij de huid op de romp meestal wordt gespaard. De huid kan overgevoelig zijn voor zonlicht. In de loop van de jeugd kunnen cafe-au-laitmaculae ontstaan. Wenkbrauwen, wimpers en lichaamsbeharing zijn schaars of afwezig. Er kan sprake zijn van een fijne beharing op de scalp of alopecia totalis. Hyperkeratotische palmoplantaire laesies en nageldystrofie ontstaan bij een derde van de patiënten. Patiënten met RTS hebben doorgaans een kort gestalte, tengere ledematen, kleine handen en voeten en korte vingers. Daarnaast worden diverse skeletafwijkingen waaronder dysplasieën (*frontal bossing*, zadelneus), malformatie van botten (radius, duim), osteopenie en vertraagde botvorming na een fractuur gezien. Gebitsdefecten en cariës worden relatief vaak geobserveerd. Bilateraal juveniel cataract wordt met name op de leeftijd van 4-7 jaar oud gezien. Hypogonadisme komt in circa een kwart van de patiënten voor waarbij infertiliteit zowel bij mannen als vrouwen is beschreven. Er bestaat een risico van 30% op het ontwikkelen van osteosarcomen en 5% op niet-melanocytair huidmaligniteiten,



Figuur 2. Klinische kenmerken van het rothmund-thomsonsyndroom. Afbeelding is afgeleid van Spitz JL, *Genodermatoses: a clinical guide to genetic skin disorders*.

hoofdzakelijk het plaveiselcelcarcinoom. De huidmaligniteiten ontstaan op een gemiddelde leeftijd van 34 jaar.⁹ In de literatuur zijn enkele casereports beschreven waarin hematologische maligniteiten, waaronder het myelodysplastisch syndroom, aplastische anemie en leukemie, voorkomen bij RTS.^{10,11} De levensverwachting is, indien zich geen maligniteit heeft ontwikkeld, niet significant verlaagd.

BESPREKING

Bij onze patiënt werden naast huid-, haar- en skeletafwijkingen, ook calcinosis cutis en osteomen geconstateerd. Ectopische botvorming, zich uitende in calcinosis cutis, is eerder sporadisch bij RTS beschreven. Hoewel osteomen niet eerder zijn beschreven in het kader van RTS, is het aannemelijk dat het een gevolg is van dystrofische ossificatie bij calciumdeposities in de huid. Patiënten met de klinische diagnose RTS komen in aanmerking voor genetische diagnostiek op jonge leeftijd, zodat het risico op maligniteiten geschat kan worden. Mutaties in het RECQL4-gen leiden tot genomische instabiliteit.⁸ Het RTS wordt ook wel beschouwd als een prematuur verouderingssyndroom. Het wordt aanbevolen om patiënten met een aangetoonde RECQL4-genmutatie periodieke screening van het skelet en de huid aan te bieden, aangezien hier de meeste maligniteiten voorkomen.

LITERATUUR

1. Rij MC van, Grijsen ML, Appelman-Dijkstra NM, et al. Rothmund-Thomson syndrome and osteoma cutis in a

patient previously diagnosed as COPS syndrome. Accepted in Eur J Pediatr.

2. Oranje AP, Muinck Keizer-Schrama SM de, Vuzevski VD, Meradji M. Calcinosis cutis, osteoma cutis, poikiloderma and skeletal abnormalities (COPS syndrome)-a new entity? Eur J Pediatr 1991;150:343-6.

3. Rothmund A. Ueber cataracten in verbindung mit einer eigenthum lichen hautdegeneration. Archiv für Ophthalmologie 1868;14:159-82.

4. Thomson MS. An hitherto undescribed familial disease. Br J Dermatol 1923;35:455-62.

5. Taylor WB. Rothmund's Syndrome-Thomson's Syndrome: congenital poikiloderma with or without juvenile cataract a review of the literature, report of a case, and discussion of the relationship of the two syndromes. Arch Dermatol 1957;75:236-44.

6. Kitao S, Shimamoto A, Goto M, et al. Mutations in RECQL4 cause a subset of cases of Rothmund-Thomson syndrome. Nat Genet 1999;22:82-4.

7. Siitonen HA, Sotkasiira J, Biervliet M, et al. The mutation spectrum in RECQL4 diseases. Eur J Human Genet 2009;17:151-8.

8. Lu H, Shamanna RA, Keijzers G, et al. RECQL4 promotes DNA end resection in repair of DNA double-strand breaks. Cell Reports 2016;16:161-73.

9. Wang LL, Levy ML, Lewis RA, et al. Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. Am J Med Genet 2001;102:11-7.

10. Larizza L, Roversi G, Volpi L. Rothmund-Thomson syndrome. Orphanet J Rare Dis 2010;5:2.

11. Stinco G, Governatori G, Mattighello P, Patrone P. Multiple cutaneous neoplasms in a patient with Rothmund-Thomson syndrome: case report and published work review. J Dermatol 2008;35:154-61.

SAMENVATTING

Wij beschrijven een patiënt met het ontstaan van poikilodermie, skeletafwijkingen, calcinosis cutis en osteoma cutis vanaf de kinderleeftijd. Op volwassen leeftijd werd de diagnose rothmund-thomsonsyndroom (RTS) gesteld. Het RTS is een zeldzame, autosomaal recessief overervende genodermatose. In circa 66% van de gevallen kunnen mutaties in het RECQL4-helicasegen worden aangetoond. Klinische kenmerken bestaan uit poikiloderma, fotosensitiviteit, cataract, bot- en gebitsafwijkingen, een klein gestalte en een verhoogd risico op huid- en botmaligniteiten. Opvallende bevinding bij onze patiënt was de ontwikkeling van cutane osteomen op 4-jarige leeftijd. Bovendien werd bij hem op 35-jarige leeftijd hodgkinlymfoom geconstateerd. Omwille van het verhoogde risico op huid- en botmaligniteiten is vroege multidisciplinaire screening van belang.

TREFWOORDEN

Rothmund-thomsonsyndroom – RECQL4-gen – osteoma cutis – calcinosis cutis – huidkanker – botmaligniteiten

SUMMARY

We describe a patient with poikiloderma, skeletal defects, calcinosis cutis and osteoma cutis since early childhood. The diagnosis of Rothmund-Thomson syndrome (RTS) was made during adulthood. RTS is a rare, autosomal recessive inherited genodermatosis. In approximately 66% of cases, mutations are found in the RECQL4 heliase gene. Diagnosis is based on clinical findings, such as poikiloderma, photosensitivity, cataract, skeletal and dental abnormalities, small stature, and an increased risk of developing skin and bone cancer. Our patient presented with cutaneous osteomas at the age of four, and at the age of 35 he developed Hodgkin's lymphoma. Because of the increased risk of developing skin and bone cancer, early multidisciplinary screening is advised.

KEYWORDS

Rothmund-Thomson syndrome – RECQL4 gene – osteoma cutis – calcinosis cutis – skin cancer – bone malignancies

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Erfelijke leiomyomatose

L.J. Secker¹, F.J. Hes², R. van Doorn³

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

L.J. Secker

Afdeling Dermatologie, B-1-Q

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: l.j.secker@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Deze casus betreft een 75-jarige vrouw die naar de polikliniek dermatologie werd verwezen door de klinisch geneticus in verband met aangetoonde erfelijke leiomyomatose. Patiënte heeft sinds tien jaar verschillende asymptomatische bultjes op de rug. Haar zus had soortgelijke huidafwijkingen. Patiënte heeft in 1975 een uterusextirpatie ondergaan in verband met myomen. Haar zus heeft ook een uterusextirpatie ondergaan om deze reden. Toen de dochters van de zus van patiënte eveneens dergelijke huidafwijkingen ontwikkelden, heeft verder onderzoek naar de oorzaak hiervan plaatsgevonden en werd bij allen een kiembaanmutatie in het fumaratehydratase (*FH*)-gen aangetoond.

Dermatologisch onderzoek

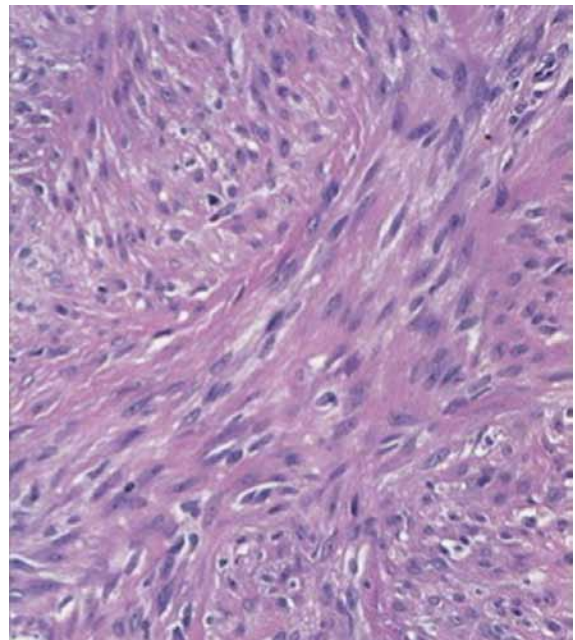
Op de bovenrug rechts wordt een 20-tal scherp begrensde vast elastische roze tot lichtbruine noduli van 0,3-0,5 centimeter groot gezien (figuur 1). Op beide bovenarmen en pretibiaal rechts wordt een soortgelijke afwijking gezien.

Aanvullend onderzoek

Omdat bij onze patiënte reeds een mutatie in het *FH*-gen was aangetoond en het klinisch beeld zeer goed bij leiomyomen past, werd er geen aanvullend histopathologisch onderzoek verricht. In het algemeen laat histopathologisch onderzoek van cutane leiomyomen een proliferatie van gewezen bundels van gladde spiervezels zien vermengd met wisselende hoeveelheden collageen. De gladde spiercellen hebben typische sigaarvormige kernen met stompe uiteinden (figuur 2).



Figuur 1. Cutane leiomyomen.



Figuur 2. Histopathologie van een cutaan leiomyoom toont gladde spiercellen met sigaarvormige kernen en stompe uiteinden.

Diagnose

Multipel cutane leiomyomen bij een patiënte met erfelijke leiomyomatose op basis van een kiembaanmutatie in het *FH*-gen.

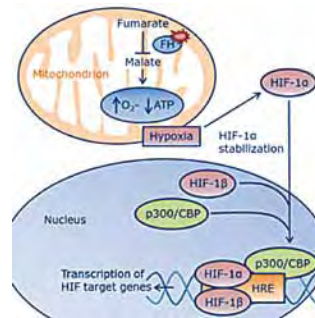
Beleid en beloop

Patiënte ondervond geen klachten van de cutane leiomyomen en er heeft om die reden geen behandeling plaatsgevonden. Patiënte werd verwezen naar de uroloog voor halfjaarlijkse echografische screening op niercelcarcinoom. Dit onderzoek liet tot nu toe geen afwijkingen zien.

BESPREKING

Erfelijke leiomyomatose wordt gekenmerkt door cutane leiomyomen (piloleiomyomen), uterusleiomyomen en, minder frequent (10-16%), een specifiek type niercelcarcinoom, papillair type 2.^{1,2} Het tumorsyndroom werd in 1973 voor het eerst beschreven door Reed et al. en wordt ook wel *Reed's syndrome* genoemd.³ Andere benamingen zijn *Multiple Cutaneous and Uterine Leiomyomas* (MCUL) en *Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer* (HLRCC). Het is een autosomaal dominante aandoening die veroorzaakt wordt door een inactiverende kiembaanmutatie in het FH-gen, gelegen op chromosoom 1q42.1.3. Het fumarathydratase-eiwit speelt een belangrijke rol in de citroenzuurcyclus, waar het de omzetting van fumarate naar malaat katalyseert in de mitochondriën. Hoe inactivatie van het FH-gen leidt tot het ontwikkelen van tumoren is nog niet geheel duidelijk. Gedacht wordt dat inactivatie van fumarathydratase leidt tot stapeling van fumarate en succinaat in de mitochondriën (figuur 3). Dit leidt weer tot een verlaagde binding van von hippel-lindau-eiwit (pVHL) aan hypoxiegeïnduceerde factor (HIFa). Hierdoor is HIFa verhoogd beschikbaar wat zorgt voor een verhoogde transcriptie van antiapoptotische en proliferatiebevorderende genen, zoals *vascular endothelial growth factor* (VEGF) en *platelet-derived growth factor* (PDGF).⁴

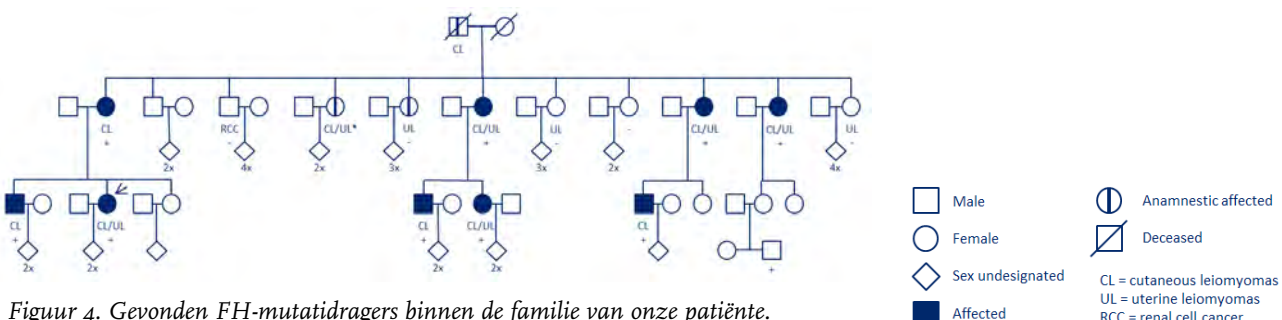
Sequentieanalyse van het FH-gen bij onze patiënte toonde een reeds eerder beschreven kiembaanmutatie (c.1210G > T, p.Glu404X).⁵ Vervolgens zijn familieleden benaderd voor DNA-onderzoek. Onder de 39 familieleden in twee generaties vonden wij 8 dragers van deze FH-kiembaanmutatie en deze werden onderzocht op het voorkomen van cutane en uteriene leiomyomen en niercelcarcinomen (figuur 4). Bij een familielid was anamnestic sprake van cutane leiomyomen, maar dit familielid zag af van genetisch onderzoek. Op 1 familielid na hadden alle FH-mutatiedragers multipale cutane leiomyomen op de romp of extremiteiten. Echter, op het moment van onderzoek was hij pas 20 jaar oud. Het aantal



Figuur 3. Inactivatie van fumarathydratase in de citroenzuurcyclus.

cutane leiomyomen varieerde tussen de 1 en 30 en de leeftijd van ontstaan tussen de 20 en 40 jaar. Op 1 familielid na waren de cutane leiomyomen bij alle familieleden asymptomatisch. De cutane leiomyomen kunnen 2-20 mm groot worden en patiënten kunnen enkele tot vele honderden laesies hebben. De cutane leiomyomen kunnen pijnlijk zijn bij temperatuurswisselingen of bij aanraking, wat een reden kan zijn om ze te excideren.^{1,6,7} Een FH-mutatiedrager werd gediagnosticeerd met cutane leiomyomen op de leeftijd van 65 jaar. Mogelijk waren deze cutane leiomyomen al langer aanwezig, maar tot die tijd onopgemerkt. Heteroanamnestic hadden geen van de familieleden zonder FH-mutatie cutane leiomyomen. Alle vrouwelijke FH-mutatiedragers hadden uteriene leiomyomen die chirurgische behandeling vereisten. Echter, drie familieleden zonder de FH-mutatie hadden eveneens uteriene leiomyomen die chirurgische behandeling vereisten. Binnen HLRCC-families lijkt het voorkomen van uteriene leiomyomen geen goede indicator te zijn voor het dragen van een FH-kiembaanmutatie. Dit wordt veroorzaakt doordat leiomyomen frequent voorkomen in de algemene populatie. In genetische termen spreekt men van een fenokopie. Hierbij hoeft een veelvoorkomende aandoening bij een individu niet per se door de familiespecifieke mutatie veroorzaakt te zijn. Dit fenomeen is bijvoorbeeld goed beschreven bij vrouwen met borstkanker in families met een BRCA-mutatie, of personen met darmkanker in families met lynchsyndroom. Bij één familielid werd een type 1-niercelcarcinoom gediagnosticeerd, hij bleek echter geen FH-mutatiedrager.

Wij veronderstellen dat er een onderdiagnose van HLRCC is, daar de cutane leiomyomen vaak asymptomatisch en onopvallend zijn en uteriene leiomyomen (hoog)frequent voorkomen in de algemene populatie. Binnen HLRCC-families lijkt het voorkomen van uteriene leiomyomen alleen geen indicator



Figuur 4. Gevonden FH-mutatiedragers binnen de familie van onze patiënte.

te zijn voor het hebben van een FH-genmutatie, de aanwezigheid van cutane leiomyomen daarentegen wel. Wij adviseren alle patiënten met meerdere cutane leiomyomen te verwijzen naar de klinisch geneticus voor FH-diagnostiek vanwege de verhoogde kans op ontwikkeling van een agressief type niercelcarcinoom bij kiembaanmutatiedragers.

LITERATUUR

1. Choudary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis syndrome: a review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:16-21.
2. Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, et al., Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer* 2014;13:637-44.

3. Reed WB, Walker R, Horowitz R. Cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata. *Acta Derm Venereol* 1973;53:409-16.
4. Badeloe S, Geel M van, Steensel MAM van, Steijlen PM, Poblete-Gutierrez P, Frank JA. Van gen naar ziekte; leiomyomatosis cutis. *Ned Tijdschr Geneekd* 2007;3:151.
5. Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin Genet* 2011;79:49-59.
6. Lehtonen HJ. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: update on clinical and molecular characteristics. *Fam Cancer* 2011;10:397-411.
7. Smit DL, Badeloe S, Mensenkamp AR, et al. Erfelijke leiomyomatosis (deel 1): moleculaire en klinische achtergrond. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2010;3:114-9.

SAMENVATTING

Erfelijke leiomyomatose en niercelcarcinoom (HLRCC, OMIM #150800) is een zeldzaam, autosomaal dominant syndroom gekenmerkt door een predispositie tot vorming van meerdere cutane leiomyomen, uterus leiomyomen en, minder frequent (10-16%), niercelcarcinoom. Erfelijke leiomyomatose wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het fumaratehydratase (FH)-gen, gelegen op chromosoom 1q42.3-43. Hier beschrijven wij een casus van een patiënt die zich presenteerde met meerdere cutane leiomyomen. Sequentieanalyse van het FH-gen toonde een reeds eerder beschreven kiembaanmutatie (c.1210G>T, p.Glu404X). Vervolgens zijn familieleden benaderd voor DNA-onderzoek. Onder de 39 familieleden in 2 generaties vonden wij 8 dragers van deze FH-kiembaanmutatie en deze werden onderzocht op het voorkomen van cutane en uteriene leiomyomen en niercelcarcinomen. Op één familielid na hadden alle FH-mutatiedragers cutane leiomyomen, slechts één van hen had klachten van de cutane leiomyomen. Dit illustreert dat er waarschijnlijk onderdiagnose van HLRCC is, daar de cutane leiomyomen vaak asymptomatisch en onopvallend zijn en uteriene leiomyomen frequent voorkomen in de algemene populatie. In genetische termen spreekt men van een fenokopie; i.e. een veelvoorkomende aandoening bij een individu hoeft niet per se door de familiespecifieke mutatie veroorzaakt te zijn. Binnen HLRCC-families lijkt het voorkomen van cutane leiomyomen daarentegen wel een goede indicator te zijn voor het hebben van een FH-genmutatie. Daarnaast wordt HLRCC gekenmerkt door een zeer specifiek type nierkanker, het betreft een subtype papillair niercelcarcinoom type 2 met een agressief biologisch gedrag. Wij adviseren alle patiënten met meerdere cutane leiomyomen (of met dit specifieke type niercelcarcinoom) te verwijzen naar de klinisch geneticus voor FH-genmutatieonderzoek.

TREFWOORDEN

erfelijke leiomyomatose – leiomyoom – fumaratehydratase – HLRCC – niercelcarcinoom (type 2-papillair)

SUMMARY

Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC, OMIM #150800) is a rare autosomal dominant syndrome characterized by multiple cutaneous leiomyomas, uterine leiomyomas and, in a subset of affected individuals (10-16%), an aggressive form of renal cell cancer. HLRCC is caused by germline mutations in the fumarate hydratase (FH) gene located on chromosome 1q42.3-43. We present a case of multiple cutaneous leiomyomas. Sequence analysis of the FH-gene identified a previously described mutation in the FH gene (c.1210G>T, p.Glu404X). DNA analysis was performed on the entire family. Of the 39 members spread over two generations we identified eight FH germline mutation carriers. We assessed the occurrence of cutaneous and uterine leiomyomas as well as renal tumors among these mutation carriers. All but one had cutaneous leiomyomas, only one of them had symptomatic cutaneous leiomyomas. This illustrates that under diagnosis of HLRCC is likely due to the cutaneous leiomyomas often being asymptomatic and inconspicuous, and uterine leiomyomas being very common in the general population. In genetics this is called a phenocopy; i.e. a common disease in an individual does not necessarily have to be caused by a family specific gene mutation. However, the presence of cutaneous leiomyomas among HLRCC families does seem to be an indicator for a FH-gene mutation. HLRCC is also characterized by papillary renal cell carcinoma type 2, which is known for its aggressive biological behaviour. We recommend referral of all patients with multiple cutaneous leiomyomas to a clinical geneticist.

KEYWORDS

hereditary leiomyomatosis – leiomyomas – fumarate hydratase – HLRCC – renal cell carcinoma (type 2)

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

BIJWERKINGEN NIEUWE GENEESMIDDELEN

Lipoatrofie ten gevolge van subcutane injecties met antisense oligonucleotiden als behandeling voor de ziekte van Duchenne

A.L. Nguyen¹, E.H. Niks², E.J. van Zuuren³, R. van Doorn³

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Kinderneuroloog, afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Ly Nguyen

Leids Universitair Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie (B1-Q)

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: a.l.nguyen@lumc.nl

Duchennespierdystrofie (DMD) is een erfelijke X-gebonden recessief overervende spieraandoening, die voorkomt bij 1 op 5000 pasgeboren jongens.¹ Bij de ziekte van Duchenne is er sprake van een (punt)mutatie, deletie of duplicatie in het DMD-gen, waardoor er geen functionerend dystrofine eiwit kan worden gevormd in spiercellen. Dystrofine is een structureiwit dat het sarcolemma van de spiercel verbindt met het actine cytoskelet en zodoende de spiercellen tegen repeterende beweging beschermt. Afwezigheid van dystrofine en uitputting van de regeneratieve capaciteit van het spierweefsel leidt tot degradatie van de spiervezels met spierzwakte tot gevolg. Dit uit zich initieel in moeite met traplopen, rennen en springen. Door progressie van de spierzwakte raken kinderen hierdoor uiteindelijk vaak rond hun twaalfde levensjaar rolstoelgebonden. Ook ademhalingsspieren en het hart zijn aangedaan, waardoor de levensverwachting ernstig verkort is.²

Om de progressie van deze ernstige spierziekte te kunnen vertragen, is er een behandeling ontwikkeld gericht op het premessenger-RNA afkomstig van het DMD-gen, die wordt aangeduid met de term exon skippen. Bij exon skippen wordt getracht om met behulp van antisense oligonucleotiden (AON), korte chemisch gemodificeerde RNA-sequenties, splicing van het primaire transcript van het DMD-gen zo te beïnvloeden dat het exon waartegen de AON gericht is, niet in het mRNA wordt geïncorporeerd. Zo wordt het leesraam hersteld en kan er een verkort, maar functioneel dystrofine-eiwit worden geproduceerd.³ Exon skippen zou kunnen leiden tot een minder ernstige spierdystrofie, in theorie vergelijkbaar met de spierdystrofie van Becker. Bij patiënten met de ziekte van Duchenne zou verdere progressie van spierzwakte op deze manier kunnen worden vertraagd. Drisapersen is een experimenteel middel dat voor deze doeleinden subcutaan, intramusculair of intraveneus werd toegediend bij patiënten met de ziekte van Duchenne. Bij de subcutane toediening van drisapersen werden er verschillende injectieplaatsreacties beschreven, waaronder erytheem, verkleuring, induratie, pijn en pruritus.^{4,7} Wij beschrijven hier een patiënt met ernstige lipoatrofie ten gevolge van subcutane injecties met drisapersen. Deze matige tot ernstige vorm van lipoatrofie bleek bij alle patiënten op te treden, die hier in het LUMC in studieverband werden behandeld met drisapersen.

CASUS

Anamnese

Een 11-jarige jongen met de ziekte van Duchenne



Figuur 1. Lipoatrofie ter plaatse van dorsale zijde linker bovenarm ten gevolge van subcutane injecties met antisense oligonucleotides (drisapersen)



Figuur 2. Lipoatrofie ter plaatse van ventrale zijde bovenbenen ten gevolge van subcutane injecties met antisense oligonucleotides (drisapersen)

werd gezien in het kader van een klinische studie naar de effecten en bijwerkingen van het systemisch skippen van exon 51 middels subcutane toediening van drisapersen. Op 2,5 jarige leeftijd werd de ziekte van Duchenne vastgesteld op basis van een de novo deletie van exon 45 tot en met 50 in het DMD-gen. Vanaf de leeftijd van 7 jaar en 5 maanden tot 8 jaar en 8 maanden werd hij wekelijks behandeld met 1 tot 2 subcutane injecties, die afwisselend gegeven werden ter plaatse van de dorsale zijde van de bovenarmen, ventrale zijde van de bovenbenen en de buik. Na toediening van de injecties waren de injectieplaatsen een beetje pijnlijk en enige tijd rood van kleur. Er was geen sprake van zwelling ter plaatse van de injecties. 6 maanden na staken van de behandeling werd bij poliklinische controle voor het eerst roodheid en sclerose met ontwikkeling van subcutane atrofie waargenomen, op de injectieplaatsen aan de armen, de benen en in mindere mate de buik. Volgens vader zou het verzonken gebied in de loop van de tijd in omvang zijn toegenomen, ook na het staken van de injecties. De plekken waren niet meer pijnlijk en leken niet te zijn geassocieerd met verminderde functie van de ledematen.

Dermatologisch onderzoek

Op de dorsale zijde van de bovenarmen, ventrale zijde van de bovenbenen, en in mindere mate ter plaatse van de linker- en rechteronderbuik werden scherp begrensde nummulaire tot handpalmgrote gehyperpigmenteerde, iets glanzende atrofische,

deels geïndureerde en deels verzonken plaques gezien (figuur 1 en 2). Er werden geen nagelafwijkingen en haargroeistoornissen gezien. Er waren geen andere afwijkingen aan de huid zichtbaar.

Diagnose

Ernstige lipoatrofie ter plaatse van de injectieplaatsen als gevolg van subcutane injecties met oligonucleotiden (drisapersen) voor de behandeling van de ziekte van Duchenne.

Beloop

Er was sprake van progressieve achteruitgang van de spierfunctie, waardoor patiënt op de leeftijd van 9 jaar en 8 maanden rolstoelgebonden raakte. Vanaf februari 2016 konden de subcutane toedieningen met drisapersen in studieverband worden hervat. Begin juni 2016 was patiënt gestopt met deze behandeling. De atrofische gebieden vertoonden geen tendens tot spontane verbetering.

BESPREKING

Lipoatrofie ten gevolge van subcutane injecties met oligonucleotiden is een vervelende en mogelijk irreversibele bijwerking. Dit is de eerste Nederlandse casus waarin lipoatrofie wordt beschreven als een injectieplaatsreactie ten gevolge van subcutane behandeling met drisapersen. Deze injectieplaatsreactie werd tevens gezien bij vijf andere jongens met de ziekte van Duchenne, die ook in het LUMC

in studieverband werden behandeld. Volgens de patiënten werden deze injectieplaatsreacties vaak voorafgegaan door een fase van roodheid, induratie en pijn.

In een review werd bij een meerderheid van de patiënten na behandeling met AON subcutaan injectieplaatsreacties gerapporteerd.⁸ Drie klinische studies rapporteerden specifiek erytheem, inflammatie, hematoomvorming, oedeem, warmte, verkleuring, induratie, irritatie, jeuk en pijn ter plaatse van eerdere injecties met drisapersen.^{5,7} Tevens werd er een toename van het aantal en de ernst van de injectieplaatsreacties aangetoond bij een hogere dosis van subcutane injecties met drisapersen.⁶ Tot op heden werden cutane bijwerkingen na subcutane injecties met drisapersen in de literatuur als niet ernstig beschreven.^{5,11} Deze bijwerkingen zouden ook niet hebben geleid tot het beëindigen van deelname aan klinische studies met drisapersen. In de literatuur is gedetailleerde informatie betreffende de aard, ernst en mate van de injectieplaatsreacties na subcutane injecties met AON en drisapersen nog beperkt. Daarentegen verscheen er in een briefing document van de Food and Drug Administration in 2015 wel gedetailleerde informatie over injectieplaatsreacties na behandeling middels drisapersen bij patiënten met de ziekte van Duchenne.⁴ Bij 78,6% van de 285 patiënten behandeld met drisapersen 6 mg/kg per dosering werd minstens één injectieplaatsreactie gemeld. De meestvoorkomende injectieplaatsreacties waren erytheem (52,1%), verkleuring (47,2%), induratie (29,6%), pijn (19,5%) en pruritus (16,9%). Bij 3,5% van de 285 patiënten behandeld met drisapersen werden er ernstige injectieplaatsreacties beschreven zoals atrofie, pijn, induratie, verkleuring en oedeem. Verworven lipoatrofie op de injectieplaats werd vastgesteld bij 1,5% van de patiënten behandeld met drisapersen. Deze bijwerking verdween gemiddeld na 311,0 dagen en bij 81,0% van de patiënten was de lipoatrofie aan het einde van de studie nog aanwezig. De injectieplaatsreacties bleven bovendien voorkomen ondanks toediening door medici en het roteren van de injectieplaatsen.⁴ Dit heeft ertoe geleid dat tijdens het herdoseringsprogramma van drisapersen ook de mogelijkheid is onderzocht het middel intraveneus toe te dienen.

Er zijn drie placebogecontroleerde en dubbelblind gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit en veiligheid van behandeling met drisapersen bij patiënten met DMD.^{9,12,13} Uit deze studies kwam naar voren dat de effectiviteit van drisapersen niet eenduidig kon worden aangetoond. Daarnaast was het veiligheidsprofiel van drisapersen niet bevredigend, vanwege bijwerkingen zoals trombocytopenie, hematurie en het risico op persisterende injectieplaatsreacties.⁴ Hierop werd eind mei 2016 door BioMarin besloten de aanvraag voor marktautorisatie stop te zetten.¹⁵

Injectieplaatsreacties worden niet alleen gerapporteerd na behandeling met drisapersen. Het lijken

veelvoorkomende bijwerkingen te zijn na subcutane injecties met AON. Deze bijwerkingen zijn beschreven bij alle negentien andere subcutaan toegediende oligonucleotiden, die ook worden toegepast voor onder andere chronische hepatitis C-infectie, ziekte van Crohn, psoriasis, diabetes mellitus type 2 en hypercholesterolemie. De injectieplaatsreacties, die hierbij zijn gemeld, variëren van 22,2% tot 100%. Bij een meerderheid van deze AON werd bij meer dan 70% van de patiënten injectieplaatsreacties beschreven. Over het algemeen werden deze injectieplaatsreacties beschreven als zijnde mild van aard.⁸ De precieze pathofysiologie over het ontstaan van de injectieplaatsreacties ten gevolge van subcutane injecties met AON is nog onbekend. Er bestaan verschillende hypothesen over het ontstaan van de lipoatrofie. Waarschijnlijk vormt de lipoatrofie het eindstadium van een consumptieve panniculitis. Bij de ontwikkeling van lokale inflammatie van het vetweefsel speelt mogelijk activatie van toll-like receptoren op adipocyten of immuuncellen door oligonucleotiden een rol. Ook zou er sprake kunnen zijn van een direct toxisch effect van oligonucleotiden of andere bestanddelen van de injectievloeistof op de adipocyten. De ernst van de cutane bijwerkingen hangt af van de dosis en de behandel frequentie, en vermoedelijk ook van de chemische modificaties, sequentie en lengte van de subcutaan toegediende oligonucleotiden.

Verder inzicht in het pathofysiologisch mechanisme van deze cutane bijwerkingen zou verkregen kunnen worden door histopathologisch onderzoek van huidbiopten afgenomen tijdens de ontwikkeling van de lipoatrofie.

LITERATUUR

1. Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2012;71:304-13.
2. Darras BT. Clinical features and diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *UpToDate* Jan 2016. Beschikbaar op: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-duchenne-and-becker-muscular-dystrophy>.
3. Aartsma-Rus A, Ommen GJ van. Antisense-mediated exon skipping: a versatile tool with therapeutic and research applications. *RNA* 2007;13:1609-24.
4. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting November 24, 2015. NDA 206031 Drisapersen. 2015.
5. Goemans NM, Tulinius M, Akker JT van den, et al. Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011;364:1513-22.
6. Flanigan KM, Voit T, Rosales XQ, et al. Pharmacokinetics and safety of single doses of drisapersen in non-ambulant subjects with Duchenne muscular dystrophy: results of a double-blind randomized clinical trial. *Neuromuscul Disord* 2014;24:16-24.
7. Goemans N, Voit T, McDonald CM, et al. Drisapersen

- treatment for Duchenne muscular dystrophy: results of a 96-week follow-up of an open label extension study following two placebo-controlled trials. 66th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN). Philadelphia: 2014.*
8. Meer L van, Moerland M, Gallagher J, et al. Injection site reactions after subcutaneous oligonucleotide therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:340-51.
 9. Voit T, Topaloglu H, Straub V, et al. Safety and efficacy of drisapersen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DEMAND II): an exploratory, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Neurol* 2014;13:987-96.
 10. Goemans N, Tulinius M, Wilson R, Wardell C, Bedwell P, Campion G. G.P.113: Drisapersen (DRIS) treatment for Duchenne muscular dystrophy (DMD): results up to 188 weeks' follow-up of an open label extension study. *Neuromuscul Disord* 2014;24:829.
 11. Deutekom JC van, Janson AA, Ginjaar IB, et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *New Engl J Med* 2007;357:2677-86.
 12. DMD114044. A phase III, randomized, double blind, placebo-controlled clinical study to assess the efficacy and safety of GSK2402968 in subjects with Duchenne muscular dystrophy. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01254019.*
 13. Mercuri E, Voit T, Goemans N, et al. Evaluation of efficacy and safety baseline parameters in patients with Duchenne muscular dystrophy from three placebo-controlled studies of drisapersen (DRIS). *Neuromusc disorders* 2014;24:829.
 14. European Medicines Agency. Withdrawal of the marketing authorization application for Kyndrisa (Drisapersen). London, 2016.

SAMENVATTING

Exon skippen is een nieuwe techniek, toegepast bij duchennespierdystrofie. Hierbij zijn antisense oligonucleotiden subcutaan toegediend om een getrunceerd, maar deels functioneel dystrofine eiwit te genereren. Injectieplaatsreacties zijn veelvoorkomende bijwerkingen na subcutane injecties met oligonucleotiden. Wij beschrijven hier een casus van een patiënt met de ziekte van Duchenne, die werd behandeld met antisense oligonucleotides. De plaatsen van de subcutane injecties met drisapersen waren aanvankelijk pijnlijk en erythematous, waarna later op dezelfde plaatsen hyperpigmentatie, sclerose en forse subcutane lipoatrofie ontstond zonder tendens tot spontane verbetering na staken van de behandeling. Bij vijf andere patiënten met de ziekte van Duchenne, die ook in studieverband werden behandeld met drisapersen, was er tevens sprake van matig tot ernstige lipoatrofie ter plaatse van de injectieplaatsen. De pathofysiologie en het beloop van deze injectieplaatsreacties is nog onvoldoende opgehelderd.

TREFWOORDEN

lipoatrofie – injectieplaatsreactie – oligonucleotiden – exon skippen – duchennespierdystrofie

SUMMARY

Exon skipping is a new technique, applied in Duchenne muscular dystrophy. Antisense oligonucleotides have been injected subcutaneously in order to generate a internally truncated, but partly functional dystrophin protein. Injection site reactions are very common adverse events after subcutaneous injections with oligonucleotides. Here we describe a patient with Duchenne muscular dystrophy, who received treatment with antisense oligonucleotides. The subcutaneous injection sites with drisapersen were initially painful and erythematous followed by hyperpigmentation, sclerosis and severe lipo-atrophy and showed no signs of recovery after cessation of treatment. Five other patients with Duchenne muscular dystrophy, who participated in clinical studies and received treatment with drisapersen, also developed moderate to severe lipo-atrophy at the injection sites. The pathophysiology and course of these injection site reactions remains unclear.

KEYWORDS

Lipo-atrophy – injection site reaction – oligonucleotides – exon skipping – Duchenne muscular dystrophy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

EHN heeft subsidies verkregen van Spieren voor Spieren, Duchenne Parent Project, ZonMW en de Association Française contre les Myopathies voor onderzoek naar Duchenne spierdystrofie. Hij heeft klinische trials verricht met BioMarin, GSK, Lilly en Santhera en is consultant geweest voor BioMarin en Summit. Alle vergoedingen zijn ontvangen door het LUMC. Er zijn geen persoonlijke financiële belangen.

Progressie van mycosis fungoïdes onder biologicals

S.E. Boonk¹, R. van Doorn², E.J. van Zuuren², M.H. Vermeer²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

S.E. Boonk

Leids Universitair Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie, B-1-Q

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: s.e.boonk@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 46-jarige vrouw werd in april 2014 verwezen in verband met huidafwijkingen verdacht voor een mycosis fungoïdes. Patiënte was sinds vijf jaar bekend met huidafwijkingen die geduid waren als een psoriasis vulgaris. Zij was hiervoor in de afgelopen jaren met wisselend succes behandeld met lokale corticosteroïden, UVB-lichttherapie en methotrexaat. In oktober 2013 werd gestart met adali-

mumab 40 mg subcutaan eenmaal per twee weken. In verband met onvoldoende effect werd na twaalf weken deze behandeling gestaakt en werd in februari 2014 overgegaan op ustekinumab 45 mg subcutaan. In maart 2014 kreeg zij haar tweede gift ustekinumab. In april ontstond er een snel progressieve zwelling op de buik in een reeds langer bestaande plaque. Patiënte is verder gezond en gebruikt geen andere medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Lichamelijk onderzoek toonde diffuus op de romp en met name rond de navel een tiental scherp begrensde, geïnfiltreerde, arciforme, deels confluërende, patches en plaques (figuur 1a). Boven de navel werd een scherp begrensde 5 cm grote bolronde tumor met oppervlakkige erosies gezien (figuur 1b).

Aanvullend onderzoek

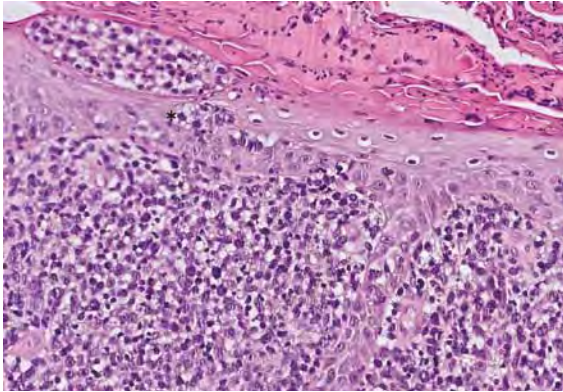
Histopathologisch onderzoek van de tumor boven de navel toonde epidermaal ulceratie en plaatselijk pautrierabcessen. Voorts werden er diffuus door de dermis sheets van atypische lymfoïde cellen gezien deels met blastair aspect, reikend tot diep in de sub-



Figuur 1a. Flank links meerdere scherp begrensde deels confluërende, geïndureerde plaques van verschillende grootte.



Figuur 1b. Boven de navel een 5 cm grote bolronde tumor met oppervlakkige erosies.



Figuur 2. Histopathologie toont epidermaal ulceratie met plaatselijk paucrierabcessen (*) en sheets van atypische lymfoïde cellen diffuus door de dermis (100x).

cutis (figuur 2). De atypische lymfoïde cellen waren sterk positief voor CD3, CD4 en CD5 met verlies van CD2. Sporadisch werden CD30-positieve blasten gezien. Revisie van bipten genomen in 2009 en 2010, toonden spaarzame lymfoïde infiltraten met atypische, weinig epidermotrope cellen, die retrospectief passen bij een lokalisatie van het cutane T-cellymfoom. De diagnose psoriasis die eerder bij patiënte was gesteld kwam hiermee te vervallen. Een CT-scan van hals-thoraxabdomen toonde geen aanwijzingen voor extracutane lokalisaties.

Diagnose

Tumorstadium mycosis fungoïdes (T3NoMo)

Beleid

Voor de patches en plaques werd gestart met (orale) PUVA-lichttherapie. De tumor boven de navel werd behandeld middels lokale radiotherapie met een totale dosis van 8 Gy. Patiënte bleef onder poliklinische controle en tijdens follow-up werden nog een drietal tumoren behandeld met lokale radiotherapie. Bij de laatste controle in juni 2016 waren er geen voor lymfoom verdachte afwijkingen.

BESPREKING

Mycosis fungoïdes is de meest voorkomende vorm van een cutaan T-cellymfoom en heeft in het algemeen een indolent ziektebeloop waarbij in de loop van de jaren progressie van patches naar plaques en bij een minderheid van de patiënten uiteindelijk naar tumoren op kan treden.¹ De prognose is afhankelijk van het stadium van de ziekte, waarbij patiënten met een tumorstadium mycosis fungoïdes een tien jaar ziektespecifieke overleving van 42% hebben.² In deze casus is het opvallend dat er snelle progressie van een patch/plaquestadium naar tumorstadium heeft plaatsgevonden onder gebruik van adalimumab en ustekinumab.

De hier gepresenteerde ziektegeschiedenis past bij eerdere beschrijvingen van patiënten waarbij progressie van een (nog niet herkend) cutaan lymfoom optrad bij gebruik van TNF α -inhibitoren.³ Een dergelijke ziekteprogressie is ook beschreven bij

gebruik van ciclosporine bij cutane lymfomen en passen bij het afremmen van een tegen de tumorcellen gerichte immuunrespons. In overeenstemming hiermee worden bij vroege stadia mycosis fungoïdes uitgebreide infiltraten gezien van CD8-positieve cytotoxische T-cellen.⁴

Het gebruik van (monoclonale) antilichamen als therapie van inflammatoire (huid)-aandoeningen heeft de behandeling van deze ziekten ingrijpend veranderd. Met het vaak langdurige gebruik van deze middelen is echter ook de zorg ontstaan dat samenhangend met de immunosuppressieve werking van deze behandelingen er ook een verhoogde kans bestaat op het ontwikkelen van maligniteiten.

Adalimumab is een IgG1-monoklonaal antilichaam tegen tumornecrosefactor-alfa (TNF- α), een belangrijk cytokine in de pathogenese van inflammatoire aandoeningen. Meerdere casereports beschrijven de ontwikkeling van een lymfoom tijdens de behandeling met adalimumab, waaronder het ontstaan van een hodgkinlymfoom tijdens adalimumab-behandeling voor de ziekte van Crohn en de ontwikkeling van een extranodaal diffuus grootcellig B-cellymfoom gedurende adalimumabbehandeling voor psoriasis.^{5,7} Huidlymfomen die nieuw werden gediagnosticeerd tijdens adalimumab betreffen drie patiënten met mycosis fungoïdes, een patiënt met een grootcellig anaplastisch cutaan T-cellymfoom en een patiënt met een lymfomatoïde papulose.^{3,8,9} Daarnaast is snelle verslechtering van een primair cutaan agressief epidermotroop CD8+ T-cellymfoom tijdens gebruik van adalimumab gerapporteerd.¹⁰

Ustekinumab is een IgG1K-monoklonaal antilichaam tegen IL-12 en IL-23. IL-12 is betrokken bij de differentiatie van CD4-positieve T-cellen tot het T-helper 1 (Th1)-fenotype en IL-23 induceert de differentiatie tot T-helper 17 (Th17)-cellen. Het ontstaan van een lymfoom tijdens gebruik van ustekinumab werd tot nu toe slechts enkele keren beschreven, namelijk een MALT-lymfoom in de maag tijdens ustekinumabbehandeling bij een patiënt met psoriasis en een CD30+ grootcellig anaplastisch T-cellymfoom in de huid en lymfeklieren gedurende ustekinumabtherapie voor pityriasis rubra pilaris.^{11,12}

Verskillende studies hebben het risico op het ontwikkelen van maligniteiten bij gebruik van biologicals onderzocht. In vergelijking met de gezonde populatie werd een toegenomen risico op het ontwikkelen van een lymfoom gevonden.^{13,14} Nationale registratiestudies voor reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekten en psoriasis vonden echter geen relatie tussen de behandeling met een anti-TNF-behandeling en het ontwikkelen van een lymfoom.¹⁵⁻¹⁷

Deze casus presenteert een patiënte met mycosis fungoïdes waarbij progressie ontstond tijdens gebruik van adalimumab en ustekinumab. Bij een

psoriasisiform huidbeeld dat niet of nauwelijks reageert op een biological, of juist snelle progressie vertoont, moet men voor de differentiële diagnose bedacht zijn op een cutaan T-cellymfroom.

LITERATUUR

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
2. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-9.
3. Nikolaou V, Papadavid E, Economidi A, et al. Mycosis fungoides in the era of antitumour necrosis factor- treatments. *Br J Dermatol* 2015;173:590-3.
4. Vermeer MH, Geelen FA, Kummer JA, Meijer CJ, Willemze R. Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T cells in mycosis fungoides increases with progression from plaque stage to tumor stage disease. *Am J Pathol* 1999;154:1203-10.
5. Edison N, Belhanes-Peled H, Eitan Y, et al. Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract after treatment with adalimumab in resistant Crohn's colitis. *Hum Pathol* 2016;57:45-50.
6. Rodriguez AA, Kerner J, Luna-Fineman S, Berry GJ. Hodgkin lymphoma following adalimumab for the treatment of Crohn's disease in an adolescent. *Dig Dis Sci* 2014;59:2403-5.
7. Nosotti L, Baiocchi A, Bonifati C, et al. Unusual case of B cell lymphoma after immunosuppressive treatment for psoriasis. *World J Hepatol* 2015;7:814-8.
8. Hruska CJ, Bertoli RJ, Young YD, Burkhart PH, Googe PB. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma in a patient receiving adalimumab. *JAAD Case Rep* 2015;1:56-9.
9. Park JH, Lee J, Lee JH, Lee DY, Koh EM. Lymphomatoid papulosis in a patient treated with adalimumab for juvenile rheumatoid arthritis. *Dermatology* 2012;225:259-63.
10. Jacks SM, Taylor BR, Rogers RP 3rd, et al. Rapid deterioration in a patient with primary aggressive cutaneous epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell ('Berti') lymphoma after administration of adalimumab. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:e86-7.
11. González-Ramos J, Alonso-Pacheco ML, Mayor-Ibarguren A, Herranz-Pinto P. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in a patient with severe psoriasis receiving ustekinumab. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106:326-7.
12. Humme D, Beyer M, Röwert-Huber HJ, Sterry W, Philipp S. CD30-positive anaplastic large cell T-cell lymphoma developing during immunosuppressive therapy of pityriasis rubra pilaris with ustekinumab. *Hautarzt* 2013;64:190-4.
13. Pallavicini FB, Caporali R, Sarzi-Puttini P, et al. Tumour necrosis factor antagonist therapy and cancer development: analysis of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev* 2010;9:175-80.
14. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400-8.
15. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56:2886-95.
16. Papp KA, Dekoven J, Parsons L, et al. Biologic therapy in psoriasis: perspectives on associated risks and patient management. *J Cutan Med Surg* 2012;16:153-68.
17. Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, Dubinsky MC, Siegel CA. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1443-51.

SAMENVATTING

Een 46-jarige vrouw met sinds vijf jaar bestaande huidafwijkingen werd onder de diagnose psoriasis vulgaris behandeld met achtereenvolgens adalimumab en daarna ustekinumab, waarop binnen zes maanden progressie van het huidbeeld ontstond met tumorvorming. Afgenomen biopten van huidtumoren en revisie van eerder afgenomen histologie van plaques toonden beide het beeld van een mycosis fungoides. De snelle progressie van de ziekte tijdens de behandeling met adalimumab en ustekinumab suggereert dat deze immuunsuppressieve therapie een rol heeft gespeeld bij de progressie van haar mycosis fungoides.

TREFWOORDEN

mycosis fungoides – tumor – biological agent

SUMMARY

A 46-year-old woman with a 5 year history of skin lesions that were diagnosed as psoriasis vulgaris was treated with adalimumab and ustekinumab. Within 6 months of treatment the disease progressed with development of tumors. Histology of skin tumors and revision of previous biopsies that were taken from plaques both showed a mycosis fungoides. The rapid progression of disease during treatment with adalimumab and ustekinumab suggests that these immunosuppressive therapies played a role in disease progression.

KEYWORDS

mycosis fungoides – tumour – biologic

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Stralingsbijwerkingen targeted therapy

L.J. Secker¹, E.J. van Zuuren², R. van Doorn²

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

L.J. Secker

Afdeling Dermatologie, B-1-Q

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: lj.secker@lumc.nl

PATIENT A

Anamnese

Een 57-jarige vrouw presenteerde zich met een sinds twee weken bestaande rode, gevoelige plek op het bovenbeen. Zij was een week daarvoor gestart met sorafenib 2 dd 400 mg in verband met een pulmonaal, ossaal en hepatogeen gemetastaseerd schildklier carcinoom. Wegens een ossale metastase in het rechterfemur had patiënte recent een penfixatie van het femur ondergaan met postoperatieve radiotherapie (2x8 Gy) om de pen te consolideren. De laatste bestraling had vijf weken geleden plaatsgevonden. Naast sorafenib gebruikte patiënte Thyrax, paracetamol en Oxycodon.

Dermatologisch onderzoek

Op de dorsale zijde van het rechterbovenbeen doorlopend op de bil werd een 10x10 cm grote, matig scherp begrensde erythemateuze plaque met centraal desquamatie en enkele crustae gezien (figuur 1). Deze huidafwijking was in het bestralingsveld gelegen (figuur 2). Inspectie van de gehele huid toonde verder geen bijzonderheden.

Diagnose

Radiation recall dermatitis veroorzaakt door sorafenib.

Beleid en beloop

Behandeling werd gestart met Cutivate® crème idd. Twee weken later was de huidafwijking fors verbeterd en was patiënte vrijwel klachtenvrij. Na twaalf weken behandeling met sorafenib was er tevens



Figuur 1. Klinisch beeld patiënt A.

sprake van stabiele maligne ziekte met geringe afname van de pulmonale metastasen.

PATIENT B

Anamnese

Een 55-jarige vrouw bekend met een hepatogeen gemetastaseerd schildklier carcinoom presenteerde zich met sterk jeukende rode huidafwijkingen verspreid over de gehele huid. De huiduitslag was begonnen met rode huidafwijkingen rond de wenkbrauwen waarvoor zij via de huisarts een corticosteroidcrème had gekregen zonder effect. Hierna is patiënte op vakantie gegaan naar Suriname waar de huidafwijkingen zich uitbreidden naar de rest van het lichaam en zij ook blaren ontwikkelde. Patiënte bemerkte geen verergering van de huidafwijkingen door de zon. Zij werd gedurende een half jaar behandeld met vandetanib 300 mg per dag, maar wegens bijwerkingen had zij dit op eigen initiatief

gestaakt vlak voor haar vakantie naar Suriname. Patiënte gebruikte nog wel Thyrax en levocetirizine.

Dermatologisch onderzoek

Uitsluitend op de zon beschene huid (gelaat, hals, onderarmen, onderbenen) zagen wij matig scherp begrensde velden met fors erytheem waarin zich op de armen en voeten bullae hadden gevormd (figuur 3). In het gelaat werden hyperpigmentaties gezien. De huid vertoonde verder gegeneraliseerd geringe fijne schilfering (xerosis cutis).

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt afgenomen van de arm toonde een subacute grensvlakdermatitis met eosinofilie en colloïdlichaampjes. Bij lichttesten werd een verlaagde MED voor UVA gevonden.

Diagnose

Fototoxische reactie bij vandetanib.

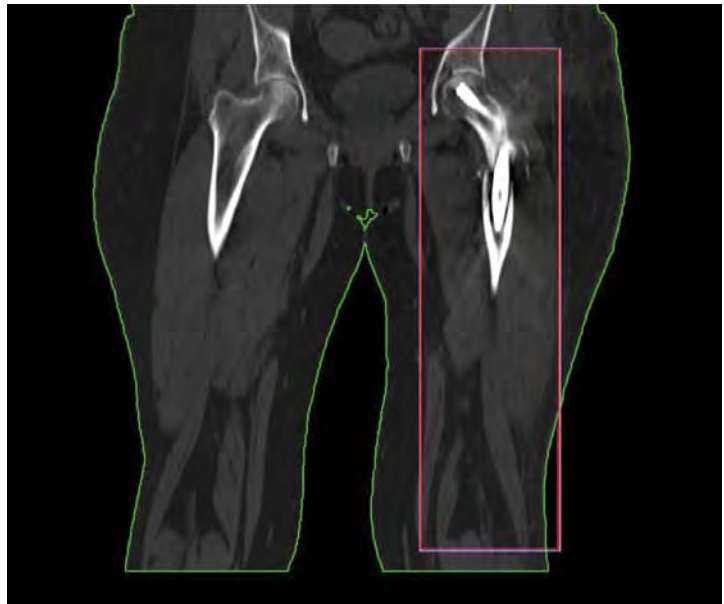
Beleid en beloop

In eerste instantie werd lokale behandeling met Dermovatezalf® in combinatie met koelzalf als emolliëns en Flammazinezalf® voor de open plekken gestart. Dit gaf echter onvoldoende verbetering van de klachten waarop werd overgegaan op behandeling met prednison (20 mg in afbouwschema). Daarnaast adviseerden wij patiënte om zonlicht te vermijden en dagelijks een goede zonnebrandcrème met UVA-filter te gebruiken.

BESPREKING

Patiënt A

Radiation recall dermatitis is een acute, lokale ontstekingsreactie ter plaatse van eerder bestraalde huid, uitgelokt door een zogenaamd *recall-triggering drug*. Het werd voor het eerst beschreven in 1959 door D'Angio bij het gebruik van dactomycine. Sindsdien is radiation recall dermatitis bij het gebruik van verschillende medicijnen beschreven, met name bij cytostatica en kinaseremmers. Het precieze werkingsmechanisme is tot op heden niet bekend. Wel zijn er twee theorieën over het ontstaan van radiation recall dermatitis.^{1,2} Een van die theorieën is het optreden van een *idiosyncratic drug hypersensitivity reaction*, waarbij de gedachte is dat de door radiatie geïnduceerde expressie van onder andere IL-1, IL-6, PDGF- β , TNF- α , en TGF- β langdurig aanhoudt na het stoppen van de radiatie. Bij het toedienen van een *recall triggering drug* komen deze cytokines lokaal verhoogd vrij, wat leidt tot inflammatie in het radiatiegebied. Een andere theorie is het ontstaan van *immunocompromised districts* ter plaatse van de bestraalde huid. Bestraling zorgt voor een destabilisatie van het lokale immuunsysteem, wat leidt tot een veranderde immunrespons in het betreffende gebied. Dit kan zich zowel uiten in een toegenomen (radiation recall dermatitis) als een verminderde (huidcarcinomen) immunrespons.¹



Figuur 2. Bestralingsveld patiënt A.

Om te spreken van een radiation recall dermatitis dient het interval tussen de laatste bestraling en het optreden van symptomen meer dan zeven dagen te bedragen.^{3,4}

Radiation recall dermatitis ten gevolge van sorafenib is slechts vijfmaal eerder beschreven in de literatuur.^{2,4,7} Sorafenib is een multikinaseremmer gericht op onder andere VEGFR-2, VEGFR-3 en PDGFR- β en kan het effect van radiotherapie versterken.²

Therapie bestaat uit het staken van het recall-triggerende medicijn. Eventueel kan er ook gekozen worden voor symptoombestrijding met een lokaal corticosteroïd indien het niet wenselijk is het medicijn te staken.



Figuur 3. Klinisch beeld patiënt B.

Patiënt B

Vandetanib is een tyrosine kinaseremmer gericht tegen *vascular endothelial growth factor* receptoren (VEGFRs), *epidermal growth factor receptor* (EGFR) en *rearranged during transfection* (RET). Vandetanib remt de angiogenese door een effect op endotheelcellen. Cutane bijwerkingen treden vaak op bij tyrosine kinaseremmers en betreffen meestal acneïforme erupties, xerosis, eczeem en cutane epitheliale proliferaties zoals actinische keratose, keratoacanthoom en plaveiselcelcarcinoom.⁸ Cutane bijwerkingen met een fotodistributie komen minder vaak voor en worden onderverdeeld in fototoxische en fotoallergische reacties. In een studie onder 63 patiënten behandeld met vandetanib in verband met een schildkliercarcinoom was bij 37% in meer of mindere mate sprake van fotosensitiviteit.⁹ Fototoxiciteit treedt op door de schadelijke effecten van door licht geactiveerde bestanddelen aan de celmembraan en, in sommige gevallen, DNA-schade. Fotoallergische reacties worden veroorzaakt door een celgedieerde immuunrespons en treden daarom vaak pas na dagen tot weken na zonexpositie op. De huidafwijkingen bij een fotoallergische reactie breiden zich vaak uit naar delen van de huid die niet aan zonlicht blootgesteld zijn. In tegenstelling tot een fototoxische reactie waarbij de huidafwijkingen alleen op de aan zonlicht blootgestelde huid optreden.¹⁰

Bij patiënt B is er sprake van een fototoxische reactie. Vandetanib is een laagmoleculair gewicht molecuul met een polycyclische structuur dat in staat is UV-licht te absorberen. Van andere geneesmiddelen met eenzelfde structuur, zoals vemurafenib, is bekend dat zij fototoxiciteit kunnen veroorzaken.¹⁰ Fotosensitiviteit bij vandetanib is enkele keren eerder beschreven in de literatuur.¹¹ Daarnaast heeft in-vitro-onderzoek van humane keratinocyten met vandetanib blootgesteld aan UV-radiatie een UVA-dosisafhankelijk fototoxiciteit aangetoond.¹² Dit verklaart mogelijk de gevonden verlaagde MED voor UVA. Vandetanib heeft een lange halfwaardetijd van gemiddeld negentien dagen. Na staken kan fototoxiciteit nog lange tijd optreden, zoals ook bij patiënt B het geval was.

Bij onze patiënt werden geen fotopatchtesten verricht, omdat de conditie van patiënte dit niet toeliet en de vandetanib al enige weken gestaakt was.

LITERATUUR

1. Ruocco E, Di Maio R, Caccavale S, Siano M, Lo Schiavo A. Radiation dermatitis, burns, and recall phenomena: Meaningful instances of immunocompromised district. *Clin Dermatol* 2014;32:660-9.
2. Hsieh CH, Lin SC, Shueng PW, Kuo DY. Recall radiation dermatitis by sorafenib following stereotactic body radiation therapy. *OncoTargets Therapy* 2014;7:1111-4.
3. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol* 2001;59:237-45.
4. Oh D, Park HC, Lim HY, Yoo BC. Sorafenib-triggered radiation recall dermatitis with a disseminated exanthematous reaction. *Radiat Oncol J* 2013;31:171-4.
5. Stieb S, Riesteser O, Brussow C, Pestalozzi B, Guckenberger M, Weiler S. Radiation recall dermatitis induced by sorafenib. *Strahlenther Onkol* 2016;192:342-8.
6. Chung C, Dawson LA, Joshua AM, Brade AM. Radiation recall dermatitis triggered by multi-targeted tyrosine kinase inhibitors: sunitinib and sorafenib. *Anticancer Drugs* 2010;21:206-9.
7. Magné N, Chargari C, Auberdic P, Moncharmont C, Merrouche Y, Spano JP. Ultraviolet recall dermatitis reaction with sorafenib. *Invest New Drugs* 2011;29:1111-3.
8. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:2.
9. Giaccherio D, Ramacciotti C, Arnault JP, et al. A new spectrum of skin toxic effects associated with the multikinase inhibitor vandetanib. *Arch Dermatol* 2012;148:1418-20.
10. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity. *Drug Saf* 2002;25:345-72.
11. Goldstein J, Patel AB, Curry JL, Subbiah V, Piha-Paul S. Photoallergic reaction in a patient receiving vandetanib for metastatic follicular thyroid carcinoma: a case report. *BMC Dermatol* 2015;15:2.
12. Salvador A, Vedaldi D, Brun P, Dall'Acqua S. Vandetanib-induced phototoxicity in human keratinocytes NCTC-2544. *Toxicol In Vitro* 2014;28:803-11.



SAMENVATTING

De laatste jaren is er binnen de oncologie een toename in het aantal beschikbare doelgerichte remmers van oncogene eiwitten en kinases, de zogenoemde *targeted therapies*. Cutane bijwerkingen behoren tot de meest voorkomende bijwerkingen bij veel van deze *targeted therapies* en kunnen een reden zijn voor het verlagen van de dosering of zelfs het staken van de behandeling. Er zijn inmiddels tientallen van deze nieuwe geneesmiddelen geregistreerd en getest op werkzaamheid bij een scala aan maligne ziekten. De verschillende klassen van *targeted therapies* lokken een verscheidenheid aan cutane bijwerkingen uit door hun directe effect op keratinocyten en andere celtypen van de huid. Door de snelle ontwikkeling van deze nieuwe medicijnen zullen veel dermatologen nog niet bekend zijn met de ontstaansmechanismen en diversiteit van cutane bijwerkingen bij *targeted therapies*. Wij bespreken in dit artikel twee casus met verschillende door straling geïnduceerde cutane bijwerkingen van targeted therapy; een *radiation recall dermatitis* bij sorafenib en een fototoxische reactie bij vandetanib.

TREFWOORDEN

targeted therapy – sorafenib – vandetanib – radiation recall dermatitis – fototoxische reactie

SUMMARY

Over the last few years there has been a rapid development of available targeted inhibitors of oncogenic proteins and kinases for the treatment of different types of cancer. Cutaneous adverse events are among the most frequently observed adverse effects and can lead to dose reduction or even require discontinuation of therapy. So far dozens of these new drugs have been registered and tested to determine their effect on a range of malignant diseases. Different classes of targeted therapies induce a variety of cutaneous adverse events because of their effects on keratinocytes and other cell types in the skin. Due to this rapid development of new targeted therapies, many dermatologists might not be familiar with the mechanisms and diversity of cutaneous adverse effects. In this article we present two cases of different photosensitive cutaneous adverse effects; radiation recall dermatitis caused by sorafenib and phototoxicity caused by vandetanib.

KEYWORDS

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LYMFOOM, LEUKEMIE EN DE HUID

Diagnostiek en behandeling van folliculotrope mycosis fungoides

S. van Santen¹, R. van Doorn², M.H. Vermeer², R. Willemze²

¹ Agiko, afdeling Dermatologie, Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Suzanne van Santen

Albinusdreef 2

2223 ZA Leiden

Tel.: 071 529124

E-mail: s.van_santen@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

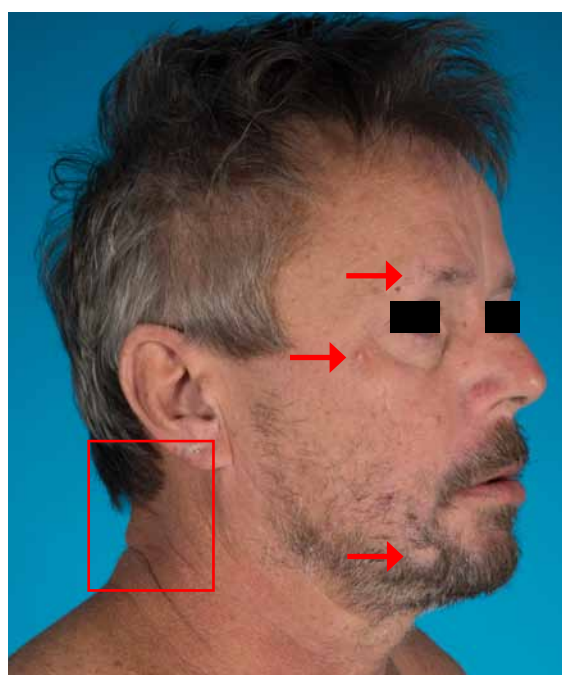
Een 56-jarige man werd in november 2015 door de huisarts naar ons algemene poliklinische spreekuur verwezen met de verdenking op eczeem. Sinds een jaar was er sprake van droge, ruw aanvoelende huid en jeukklachten. De jeukklachten waren aanvankelijk ontstaan op de borst en in de maanden daarna verder uitgebreid naar het gehele lichaam. Deze jeukklachten verdwenen nooit volledig, maar konden redelijk onderdrukt worden met desloratidine 5mg 1-2dd en koelzalf, die door de huisarts waren voorgeschreven. Daarnaast was er in het afgelopen half jaar sprake van spontaan haarverlies in beide wenkbrauwen, de baardstreek, en op de benen. Patiënt bleek niet atopisch, had geen andere medische klachten en gebruikte geen andere medicatie.

Lichamelijk onderzoek

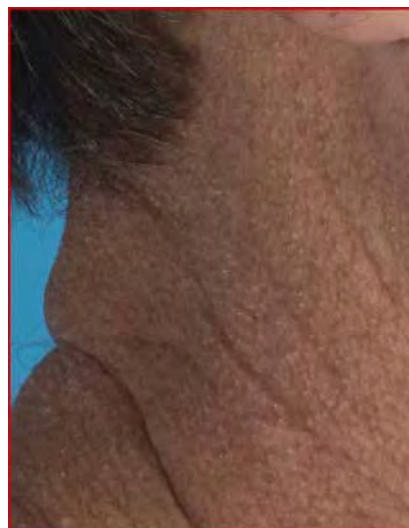
Wij zagen verspreid op de armen, benen, romp en billen erythemateuze, follikelgebonden hyperkeratotische papels en diverse cysten. Ook zagen we pleksgewijze alopecie in de baardstreek en op de benen. Er was sprake van bilateraal verlies van de laterale wenkbrauwharen (figuur 1 en 2). Lymfeklieren waren in alle perifere stations niet palpabel.

Aanvullend onderzoek

Histologisch onderzoek van een huidbiopt van de linker laterale wenkbrauw toonde spaarzame perifolliculaire infiltraten met infiltratie van het haarfollikel-epitheel door kleine atypische lymfocyten met



Figuur 1. Patiënt met folliculotrope mycosis fungoides. rode pijlen: wenkbrauwuitval, acneïforme huidafwijkingen, lokale alopecie.



Figuur 2. Detailfoto van de hals met follikelgebonden hyperkeratotische papels.

irregulaire cellkernen (figuur 3-5). Daarnaast werd er door middel van een *Alcian blue*-kleuring duidelijke aanwezigheid van mucine aangetroffen in het haarschachtepitheel. De epidermis vertoonde een normaal aspect en er was geen sprake van epidermotropie. Immunohistochemisch onderzoek toonde aan dat de atypische lymfocyten een CD4-positief T-celfenotype hadden met verlies van CD7. Ook werden focaal enkele plasmacellen rond de haarfollikels gezien. Moleculaire analyse op het huidbiopt toonde aanwezigheid van een T-celkloon.

Diagnose

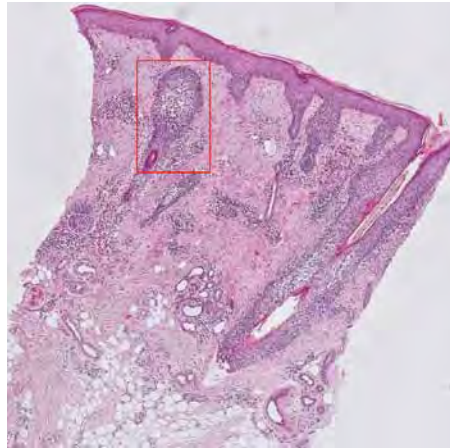
Folliculotrope mycosis fungoides

Beleid en beloop

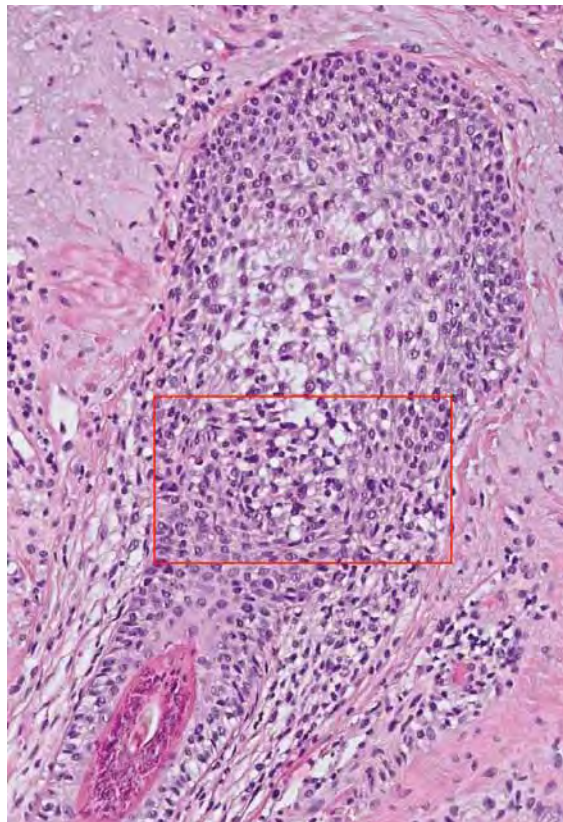
Er werd gestart met orale PUVA-therapie tweemaal per week. Daarnaast smeerde patiënt op niet-belichtingsdagen eenmaal daags clobetasolemulsie op de huidlaesies en continueerde hij de desloratadine. De huidafwijkingen waren na vijf maanden PUVA-therapie in complete remissie en de jeukklachten waren geheel verdwenen. Echter binnen enkele maanden na het staken van de PUVA-therapie trad er een recidief op. Er werd weer gestart met PUVA-therapie tweemaal per week, waarop reeds binnen enkele weken een goede respons werd gezien. Op dit moment wordt de PUVA-therapie nog gecontinueerd.

BESPREKING

Folliculotrope mycosis fungoides (FMF) is een zeldzame en specifieke variant van mycosis fungoides (MF) en behoort daarmee tot de groep van de primair cutane T-cellymfomen.¹ De klassieke vorm van MF wordt gekenmerkt door patches en plaques met name op de niet aan zonlicht blootgestelde lichaamsdelen, en histologisch door infiltratie van de epidermis door atypische T-cellen (epidermotropie). FMF ontleent zijn naam daarentegen aan het feit dat het maligne infiltraat gelokaliseerd is in en rondom de haarfollikels (folliculotropie).¹ Folliculotrope MF verschilt zowel klinisch als histologisch van de klassieke vorm van MF en de diagnose wordt dan ook vaak niet of pas laat gesteld. Karakteristieke klinische kenmerken van FMF zijn huidafwijkingen met folliculaire betrokkenheid, waaronder patches met follikelgebonden papels, keratosis pilarisachtige afwijkingen of acneiforme huidafwijkingen zoals comedonen of cysten. Daarnaast kunnen ook lokale alopecie, (geïnfiltreerde) plaques, tumoren en zeer zelden erythrodermie worden gezien.^{1,3} In tegenstelling tot de klassieke vorm van MF, komen de huidafwijkingen in ruim 60% van de gevallen voor in het hoofd-halsgebied en zijn zij op die plaats ook het meest uitgesproken. Tevens is in de meerderheid van de FMF patiënten de wenkbrauwregio aangedaan met ter plaatse alopecie.³ Histologisch kenmerkt de aandoening zich door peri- of intrafolliculaire infiltraten die bestaan uit hyperchromatische, atypische veelal CD4-positieve T-cellen, met zogeheten cerebriforme



Figuur 3. Overzichtsfoto met het histologisch beeld van het huidbiopt uit de wenkbrauw met spaarzame perifolliculaire infiltraten en infiltratie van het haarfollikel-epitheel.



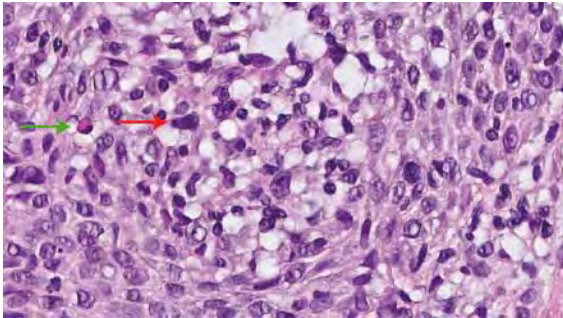
Figuur 4. Detail van het folliculotrope infiltraat.

nuclei. Daarbij kan mucineuze degeneratie worden gezien en bijmenging met plasmacellen en eosinofielen (figuur 3-5). Ondersteunend voor de diagnose is de aanwezigheid van een T-celkloon.

Differentiële diagnose

Doordat FMF gekenmerkt wordt door een gevarieerd aantal huidafwijkingen die in de vroege fase subtiel kunnen zijn, wordt de diagnose FMF vaak niet of pas laat gesteld, zoals ook in de gepresenteerde casus. Diagnoses die nogal eens ten onrechte overwogen worden zijn onder meer:

- Atopisch eczeem: vanwege (heftige) jeukklachten en keratosis pilarisachtige afwijkingen.



Figuur 5. Detail van intrafolliculaire atypische lymfoïde cellen met hyperchromatische en cerebriforme kernen (rode pijl), tevens bijmenging met eosinofiele granulocyten (groene pijl).

- Seborroïsch eczeem of rosacea: vanwege erythematuze huidlaesies in wenkbrauwen, baardstreek of elders in het gelaat.
- Granuloma faciale eosinofilicum: vanwege het voorkomen van persisterende papels of plaques in het gelaat en histologisch een infiltraat met veel bijgemengde eosinofielen.
- Keratosis pilaris en lichen planopilaris: vanwege de aanwezigheid van follikelgebonden (hyperkeratotische) papels
- Alopecia mucinosa: het onderscheid tussen (de vroege fase van) FMF en alopecia mucinosa is moeilijk. Alopecia mucinosa kent net als FMF follikelgebonden papels, vaak met lokale alopecie en histologisch peri- en intrafolliculaire infiltraten met folliculaire mucinose. Het mist echter de (clonale) atypische T-cellen, komt meestal voor bij kinderen en jongvolwassenen en kenmerkt

zich door een spontaan herstel. Voor het stellen van de juiste diagnose is het essentieel om van de juiste huidafwijkingen een biopt af te nemen (bij voorkeur de meest geïnfilteerde afwijkingen in het gelaat of wenkbrauw). Wanneer er geen haarfollikel in het biopt aanwezig is, zijn de histologische bevindingen vaak aspecifiek.¹

Prognose

De eerste studies over FMF-patiënten toonden aan dat FMF een veel slechtere prognose heeft dan de klassieke vorm van MF.^{1,2} Recente studies laten echter zien dat er prognostisch verschillende FMF-subgroepen onderscheiden kunnen worden: patiënten met een indolent beloop en met een agressief beloop (tabel 1).^{3,4} Patiënten met een indolent beloop worden gekenmerkt door oppervlakkige huidafwijkingen. Hieronder vallen de eerder genoemde patches met folliculaire accentuatie, keratosis-pilarisachtige of acneiforme huidafwijkingen, maar ook patiënten met (dunne) plaques met histologisch spaarzame atypische T-celinfiltraten dicht rondom de haarfollikels. Hoewel progressie van de ziekte bij deze patiënten kan voorkomen, blijken zij zelden te overlijden als gevolg van de ziekte en kennen zij een gemiddelde tienjaars ziektespecifieke overleving van 93%. Patiënten met een agressieve vorm van FMF presenteren zich klinisch met plaques, waarbij histologisch uitgebreide T-celinfiltraten worden gevonden, tumoren, noduli of in zeldzame gevallen met een erythrodermie. De tienjaars ziektespecifieke overleving van deze groep is 40%.

Tabel 1. Overleving van prognostisch verschillende subgroepen bij folliculotrope mycosis fungoides (FMF).

Huidafwijkingen bij diagnose	N	5-jaars OS (%)	10-jaars OS (%)	5-jaars DSS (%)	10-jaars DSS (%)
‘Early-stage’ FMF <i>Klinische presentatie: Follikelgebonden papels, keratosis pilarisachtige of acneiforme afwijkingen en/of plaques^a</i>	84	92	72	96	93
‘Advanced-stage’ FMF <i>Klinische presentatie: Plaques^b, tumoren of erythrodermie</i>	102	55	28	65	40
Extracutane FMF <i>Klinische presentatie: Nodale/viscerale/bloed betrokkenheid (stadium IVA-IVB)</i>	17	23	2	23	2
Totaal	203	67	45	75	60

N: aantal; OS: overall survival (overleving); DSS: disease specific survival (ziekte-specifieke overleving)

a): Plaques die histologisch werden gekenmerkt door spaarzame peri- of intrafolliculaire infiltraten

b): Plaques die histologisch werden gekenmerkt door uitgebreide neoplastische infiltraten

Tabel 2. Behandlingsaanbevelingen voor verschillende subgroepen van folliculotrope mycosis fungoides (FMF)

FMF Subgroep	Klinische presentatie	Behandeling van 1e keuze	Alternatieve behandelingen
'Early-stage' FMF	Lokale huidafwijkingen: Follikelgebonden papels of keratosis pilarisachtige afwijkingen	Klasse IV-topicale steroiden	
	Uitgebreide huidafwijkingen: Follikelgebonden papels, keratosis pilarisachtige afwijkingen en/of plaques ^a	Orale PUVA	Bad PUVA Indien hoofd-halsregio niet aangedaan UVB Indien (orale) PUVA niet mogelijk Lage dosis lokale radiotherapie Voor persisterende plaques na PUVA-therapie
	Solitaire of gelokaliseerde plaques ^a	Lokale radiotherapie	
'Advanced-stage' FMF	Uitgebreide plaques ^b	Orale PUVA	PUVA +lage dosis lokale radiotherapie Voor gelokaliseerde dikke plaques of tumoren PUVA +acitretine of IFN α Indien onvoldoende effect op PUVA
	Solitaire of gelokaliseerde plaques ^b en/oftumoren	Lokale radiotherapie	
	Gegeneraliseerde plaques ^b en/of tumoren	Totale huidbestraling met elektronen	
Extracutane FMF	Nodale, viscerale en/of bloed-betrokkenheid	Systemische chemotherapie	

a): Plaques die histologisch werden gekenmerkt door spaarzame peri- of intrafolliculaire infiltraten

b): Plaques die histologisch werden gekenmerkt door uitgebreide neoplastische infiltraten

Behandeling

Patiënten met een indolente vorm van FMF kunnen vaak goed behandeld worden met niet-agressieve, op de huid gerichte therapieën. Zeer beperkte vlakke patches met folliculaire papels kunnen goed worden behandeld met klasse IV-topicale steroiden. Orale PUVA-therapie is de behandeling van voorkeur voor patiënten met meer uitgebreide afwijkingen,

zoals bij de patiënt uit de casus. De UV-stralen van UVB-therapie bereiken de dieperliggende dermale perifolliculaire infiltraten onvoldoende om tot complete remissie van de huidafwijkingen te leiden. Bad-PUVA komt niet in aanmerking, wanneer de huidafwijkingen in het hoofd-halsgebied gelokaliseerd zijn. Bij patiënten met een agressieve vorm van FMF zijn bovengenoemde behandelingen vaak

niet meer afdoende, alhoewel orale PUVA bij patiënten met plaques wel geprobeerd kan worden. Bij voorkeur wordt orale PUVA-therapie bij deze patiënten gecombineerd met lage dosis radiotherapie (2 x 4 Gy) voor enkele dikkere plaques of tumoren, die onvoldoende op PUVA alleen reageren. Als alternatief kan orale PUVA gecombineerd worden met acitretine of interferon alfa. Patiënten met zeer uitgebreide plaques en/of tumoren komen in aanmerking voor totale huidbestraling met elektronen. Chemotherapie wordt vaak vanwege betere en minder toxische alternatieven niet verkozen bij patiënten met uitgebreide huidafwijkingen, maar is wel geïndiceerd voor patiënten met systemische betrokkenheid van hun cutane lymfoom.

LITERATUUR

1. Doorn R van, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatology* 2002;138:191-8.
2. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2008;144:738-46.
3. Santen S van, Roach RE, Doorn R van, Horvath B, Bruijn MS, Sanders CJ, et al. Clinical Staging and Prognostic Factors in Folliculotropic Mycosis Fungoides. *JAMA dermatol* 2016.
4. Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L, Prag-Naveh H, Yanichkin N, Barzilai A, et al. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): A single-center experience. *J Am Acad Dermatol* 2016.

SAMENVATTING

Folliculotrope mycosis fungoides (FMF) is een zeldzame variant van mycosis fungoides (MF). FMF verschilt zowel klinisch als histologisch van de klassieke vorm van MF en de diagnose wordt daarom vaak niet of pas laat gesteld. De prognose van FMF is slechter dan die van de klassieke vorm van MF. Recente studies maken echter onderscheid tussen een indolente en een agressieve subgroep van FMF. Patiënten in de indolente subgroep kenmerken zich klinisch door patches met follikelgebonden papels, keratosis-pilarisachtige huidafwijkingen of dunne plaques. Deze patiënten kunnen vaak afdoende worden behandeld met niet-agressieve, op de huidgerichte therapieën, zoals klasse IV-topicale steroïden en/of orale PUVA-therapie. Patiënten in de agressieve subgroep kenmerken zich klinisch echter door de aanwezigheid van plaques, tumoren en zelden met een erythrodermie. Bij voorkeur wordt bij deze patiënten orale PUVA-therapie gecombineerd met lage dosis radiotherapie voor enkele dikkere plaques of tumoren. Als alternatief kan orale PUVA gecombineerd worden met acitretine of interferon alfa. Zeer uitgebreide plaques en/of tumoren kunnen worden behandeld met totale huidbestraling met elektronen. Chemotherapie is geïndiceerd voor patiënten met systemische betrokkenheid van FMF.

TREFWOORDEN

cutaan lymfoom – folliculotrope mycosis fungoides – diagnose – therapie

SUMMARY

Folliculotropic mycosis fungoides (FMF) is a rare variant of mycosis fungoides (MF). FMF shows clinical and histological features distinct from the classic type of MF, and the diagnosis is therefore often not considered. The prognosis of FMF is worse than classic MF. However, recent studies distinguished an indolent and an aggressive subgroup of FMF. Patients in the indolent subgroup are clinically characterized by the presence of patches with follicle-based papules, keratosis pilaris-like skin lesions or thin plaques. These patients often respond very well to treatment with non-aggressive skin-directed therapies, such as highly potent topical steroids and/or oral PUVA therapy. Patients in the aggressive FMF subgroup are clinically characterized by the presence of plaques, tumors, nodules and rarely erythroderma. In these patients, oral PUVA therapy is preferably combined with low-dose radiotherapy for coexisting thick plaques or tumors. As an alternative treatment, oral PUVA may be combined with retinoids or interferon alfa. Patients with widespread plaques and/or tumors can be treated effectively with total skin electron beam irradiation. Multiagent chemotherapy is indicated in systemic FMF.

KEYWORDS

cutaneous lymphoma – folliculotropic mycosis fungoides – diagnosis – treatment

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Adenosinedeaminase 2 (ADA2)-deficiëntie

M.F. Benner,¹ P.M. Jansen,² W.J.W. Kollen³ en M.H. Vermeer⁴

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Patholoog, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

³ Kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

M.F. Benner, aios Dermatologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
E-mail: m.f.benner@lumc.nl

In deze ziektegeschiedenis wordt een patiënte beschreven die in haar eerste levensjaren een gevarieerd klinisch beeld ontwikkelt met huidafwijkingen, hypogammaglobulinemie, vasculitis, koortsperio-

den, polyartritisklachten en beenmergfalen. Acht jaar na de eerste presentatie wordt een soortgelijk klinisch beeld bij kinderen beschreven die berust op een adenosinedeaminase 2 (ADA2)-deficiëntie en veroorzaakt wordt door een mutatie in het CECR1-gen, gelegen op chromosoom 22q11. Deze mutaties kunnen zowel homozygoot als compound heterozygoot voorkomen en veroorzaken een syndroom dat vasculopathie, inflammatie en immuundeficiëntie omvat. Het klinisch beeld kan variëren van indolente huidafwijkingen tot fatale vasculopathiën en vertoont goede respons op een allogene stamcel-transplantatie.

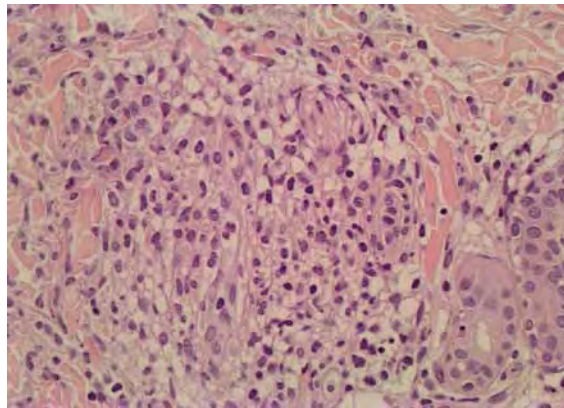
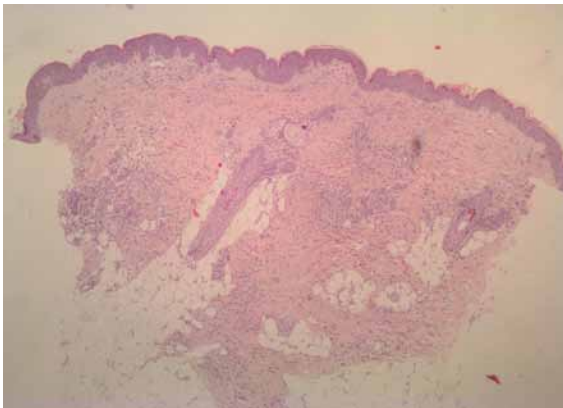
ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënte (één van een twee-eiige tweeling) heeft vanaf de leeftijd van negen maanden recidiverende huidafwijkingen verspreid over het lichaam (figuur 1). Histologisch onderzoek van een huidbiopt toonde een infiltraat met atypische myeloïde cellen (figuur 2) waarop verdenking op een cutane acute myeloïde leukemie werd uitgesproken. Omdat bij beenmergonderzoek geen blasten werden gezien en de huidafwijkingen spontaan in remissie gingen, werd een expectatief beleid afgesproken. Een classificerende diagnose kon niet worden gesteld.

Op de leeftijd van twee jaar ontwikkelde patiënte een pyramidebaansyndroom rechts met een neglect



Figuur 1. Huidafwijkingen bij presentatie ziektebeeld op de leeftijd van negen maanden.



Figuur 2. Histologisch beeld van gebiopteerde huidafwijkingen bij presentatie van het ziektebeeld op leeftijd van negen maanden met dermaal vlekkelijke infiltraten waarin enkele atypische (myeloïde) cellen. HE coupe 40 x en 400 x vergroot.

en bleek sprake van een laesie in het mesencephalon. Daarnaast toonden nieuwe huidbiopten bij histopathologisch onderzoek wederom infiltraten met atypische myeloïde cellen. Hoewel de neurologische verschijnselen en huidafwijkingen initieel spontaan verdwenen, volgde negen maanden later een recidief, waarop alsnog besloten werd te behandelen met chemotherapie (ADE-kuren). Hierop ontwikkelde zij een hypogammaglobulinemie bij afwezige B-cellen, waarvoor zij maandelijks intraveneus immunoglobulinesuppletie ontving.

Op de leeftijd van vier jaar ontwikkelde patiënte koortsperiodes, polyartritisklachten en huidafwijkingen die bij histologisch onderzoek een vasculitisbeeld toonden. Zij werd hierop kortdurend behandeld met prednison en in tweede instantie met azathioprine. Gedurende deze behandeling ontstond een cerebrovasculair accident waarop een spoedcraniotomie werd verricht. Enkele dagen later werd zij ontslagen met een klinisch verbeterend hemibeeld rechts. Omdat bij een nieuwe MRI cerebrumaanwijzingen werden gezien voor een ischemisch infarct werd onder verdenking van een *ongoing vasculitis* infliximab gestart.

Vanaf zevenjarige leeftijd ontstond een progressief beeld van beenmergfalen zonder duidelijke oorzaak. Behandeling met infliximab werd gestaakt zonder herstel van de cellijnen. Hierop werd gekozen voor een allogene stamceltransplantatie, waarop zij volledig herstelde. Twee jaar na de stamceltransplantatie wordt naar aanleiding van twee publicaties in het *New England Journal of Medicine* diagnostiek verricht naar een mutatie in het CERC1 (ADA2)-gen.^{1,2}

Aanvullend onderzoek

Uitslag genoomdiagnostiek: missense mutatie in CERC1-gen (c.506G>A; Arg169Gln), homozygoot.

Diagnose

Adenosinedeaminase 2-deficiëntie.

Therapie en beloop

Patiënte werd op zevenjarige leeftijd met succes

behandeld door middel van een allogene stamceltransplantatie. Op dit moment vergaat het patiënte goed en zit zij in groep 4 van het speciaal onderwijs.

BESPREKING

In 2014 beschreven Zhou et al. drie kinderen met livedo racemosa, koortsperiodes, lacunaire beroerten, hepatosplenomegalie en systemische vasculitis. Navon Elkan et al. beschreven zes families met meerdere gevallen van systemische en cutane polyarteriitis nodosa. Al deze patiënten hadden onderliggende mutaties in het CERC1-gen.^{1,2}

Het CERC1-gen is gelegen op chromosoom 22q11 en codeert voor ADA2, een enzym dat extracellulair adenosine converteert tot inosine en 2'-dioxiyadenosine tot 2'-deoxyinosine.³ ADA2 wordt hoofdzakelijk tot expressie gebracht door monocytten en andere cellen uit de myeloïde cellijn en kan worden bepaald in het plasma. ADA2 heeft gedeeltelijke structurele homologie met humaan ADA1 dat voornamelijk door lymfocyten en macrofagen tot expressie wordt gebracht en werkt hoofdzakelijk intracellulair. Erfelijke ADA1-deficiëntie veroorzaakt uitgesproken lymfopenie en ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (SCID).¹

ADA2 heeft verschillende functies. Het functioneert als een groeifactor met autocriene activiteit, doordat het, eenmaal tot expressie gebracht door geactiveerde monocytten, ook de proliferatie ervan kan stimuleren samen met de differentiatie tot M2-anti-inflammatoire macrofagen.^{1,4} Daarnaast kan ADA2 functioneren als een regulator voor neutrofielactivatie.^{3,4}

Op dit moment zijn er 19 verschillende mutaties beschreven bij ruim 65 patienten.⁴ Bij deze patienten wordt er een aanzienlijke afname van ADA2 in het plasma waargenomen samen met een afname van de enzymatische activiteit.^{1,2} Er is echter nog veel onduidelijk over de pathogenese van de ontstekingsreacties die bij ADA2-deficiëntie worden gezien. Bekend is dat ADA2-deficiëntie kan leiden

tot een afname van anti-inflammatoire macrofagen.¹ Daarnaast is het geassocieerd met een upregulatie van gentranscripten die door neutrofielen tot expressie worden gebracht en een toename van pro-inflammatoire cytokinen.^{1,3} Hoewel endotheelcellen zelf geen ADA2 tot expressie brengen, kan de endotheelschade die hiervan het gevolg is weer leiden tot expressie van meer ontstekingsmarkers en toename van pro-inflammatoire cytokinen, hetgeen verdere weefselschade veroorzaakt.

ADA2-deficiëntie kent een breed spectrum aan klinische manifestaties dat kan variëren van indolente huidafwijkingen tot fatale vasculopathieën. De klinische kenmerken van ADA2-deficiëntie worden gekarakteriseerd door een hoge variabiliteit in ernst, orgaanbetrokkenheid en leeftijd van presentatie. Hetzelfde genotype kan leiden tot een ander fenotype, hetgeen suggereert dat epigenetische variaties en omgevingsfactoren mogelijk een rol spelen. Klinische kenmerken zijn onder andere koorts, lacunaire beroertes, hepatosplenomegalie met portale hypertensie en B-celimmunodeficiëntie.³ Een deel van de patiënten kan zich met tot de huid beperkte afwijkingen presenteren zoals subcutane noduli, purpura, livedo racemosa, raynaudfenomeen en ulceraties. In ernstige gevallen kan er ook sprake zijn van digitale necrose en gangreen.

De behandeling varieert van anti-inflammatoire middelen, zoals systemische corticosteroiden of anti-TNF-alfa, tot hematopoëtische stamceltransplantatie.^{3,5,6} Ook wordt in een casereport beschreven dat bij een patiënt met ADA2-deficiëntie en verhoogde interleukine 6-niveaus een klinische remis-

sie werd bereikt na toediening van anti-interleukine 6-receptorantistoffen (tocilizumab).^{3,6}

Het onderliggend genetisch defect is bij de patiënte uit de hier beschreven ziektegeschiedenis pas jaren na aanvang van de eerste klachten vastgesteld. Het bekend worden van de diagnose had bij deze patiënte geen therapeutische consequenties, omdat patiënte reeds behandeld was met een allogene stamceltransplantatie vanwege haar beenmergfalen. Deze ziektegeschiedenis leert ons dat bij patiënten met een vasculitis in de huid en daarnaast systemische klachten zoals koorts, polyarthritis, hypogammaglobulinemie en beenmergfalen genoomdiagnostiek naar mutaties in het CECR1-gen dient te worden overwogen.

LITERATUUR

1. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014;370:911-20.
2. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med* 2014;370:921-31.
3. Gonzalez Santiago TM, Zavialov A, Saarela J, et al. Dermatologic Features of ADA2 Deficiency in Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *JAMA Dermatol* 2015;151:1230-34.
4. Caorsi R, Penco F, Schena F, et al. Monogenic polyarteritis: the lesson of ADA2 deficiency. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:51.
5. Montfrans J van, Zavialov A en Zhou Q. Mutant ADA2 in Vasculopathies. *N Engl J Med* 2014;371:478-80.
6. Eijck L van, Liston A, Meyts I. Mutant ADA2 in Vasculopathies. *N Engl J Med* 2014;371:478-80.

SAMENVATTING

De klinische kenmerken van ADA2-deficiëntie worden gekarakteriseerd door een hoge variabiliteit in ernst, orgaanbetrokkenheid en leeftijd van presentatie. Wij beschrijven een jonge patiënte met huidafwijkingen die histologisch verdenking op een acute myeloïde leukemie gaven. Daarnaast ontwikkelde zij een hypogammaglobulinemie, vasculitis, koortsp perioden, polyarthritisklachten en beenmergfalen. Haar symptomen bleken veroorzaakt te worden door een ADA2-deficiëntie op basis van een mutatie in het CECR1-gen en blijven inmiddels langdurig in remissie na een allogene stamceltransplantatie.

TREFWOORDEN

ADA2 – CECR1 – polyarteriitis nodosa – vasculitis

SUMMARY

The clinical features of ADA2 deficiency are characterized by a highly variable age of onset, severity, and organ involvement. We present a young girl who between the age of 9 months and 7 years developed several skin lesions with histologically atypical myeloid cells. In addition to this, she developed vasculitis, fever, polyarthritis and bone marrow failure. Several years after initial presentation, genetic testing showed an ADA2 deficiency based on a mutation in the CECR1 gene. She responded well to allogeneic stem cell transplantation.

KEYWORDS

ADA2 – CECR1 – polyarteriitis nodosa – vasculitis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

PD-1 en TOX: nieuwe diagnostische markers in cutane T-cellymfomen

F. Teunissen-Çetinözman¹, A.M. Schrader², P.Jansen³, M.H. Vermeer⁴, R.Willemze⁴

- ¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ² Aios, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ³ Patholoog, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Fatoş Teunissen-Çetinözman
Albinusdreef 2
2223 ZA Leiden
Tel: 071 5262421
E-mail: F.Cetinoezman@lumc.nl

Mycosis fungoides (MF) en het sézarysyndroom (SS) zijn de meest bekende typen cutane T-cellymfoom (CTCL). MF presenteert zich met erythemato-squameuze, en soms atrofische, patches en licht geïnfilteerde plaques met name op de niet aan zonlicht blootgestelde lichaamsdelen, en is histologisch gekenmerkt door een oppervlakkig, vaak bandvormig infiltraat met infiltratie van de epidermis door atypische CD4-positieve T-cellen (epidermotropie). Patiënten met MF tonen doorgaans een indolent klinisch beloop. Bij een deel van de patiënten ontstaan echter tumoren en kan uitbreiding naar extracutane lokalisaties optreden, in eerste instantie met name naar de perifere lymfklieren.¹ Het SS is een meer zeldzame vorm van CTCL en wordt gekenmerkt door een sterk jeukende erythrodermie, doorgaans een gegeneraliseerde lymfadenopathie en het voorkomen van atypische CD4-positieve T-cellen (sézarycellen) in de huid, de lymfklieren en het perifere bloed.¹ Patiënten met SS hebben een duidelijk slechtere prognose dan patiënten met MF.

Zowel klinisch als histologisch kan onderscheid tussen vroege stadia van MF en SS en reactieve huidaandoeningen, zoals psoriasis, eczeem of een geneesmiddelenreactie, moeilijk zijn. Echter, een goede en vroegtijdige diagnose is van groot belang voor de keuze van behandeling, juiste voorlichting

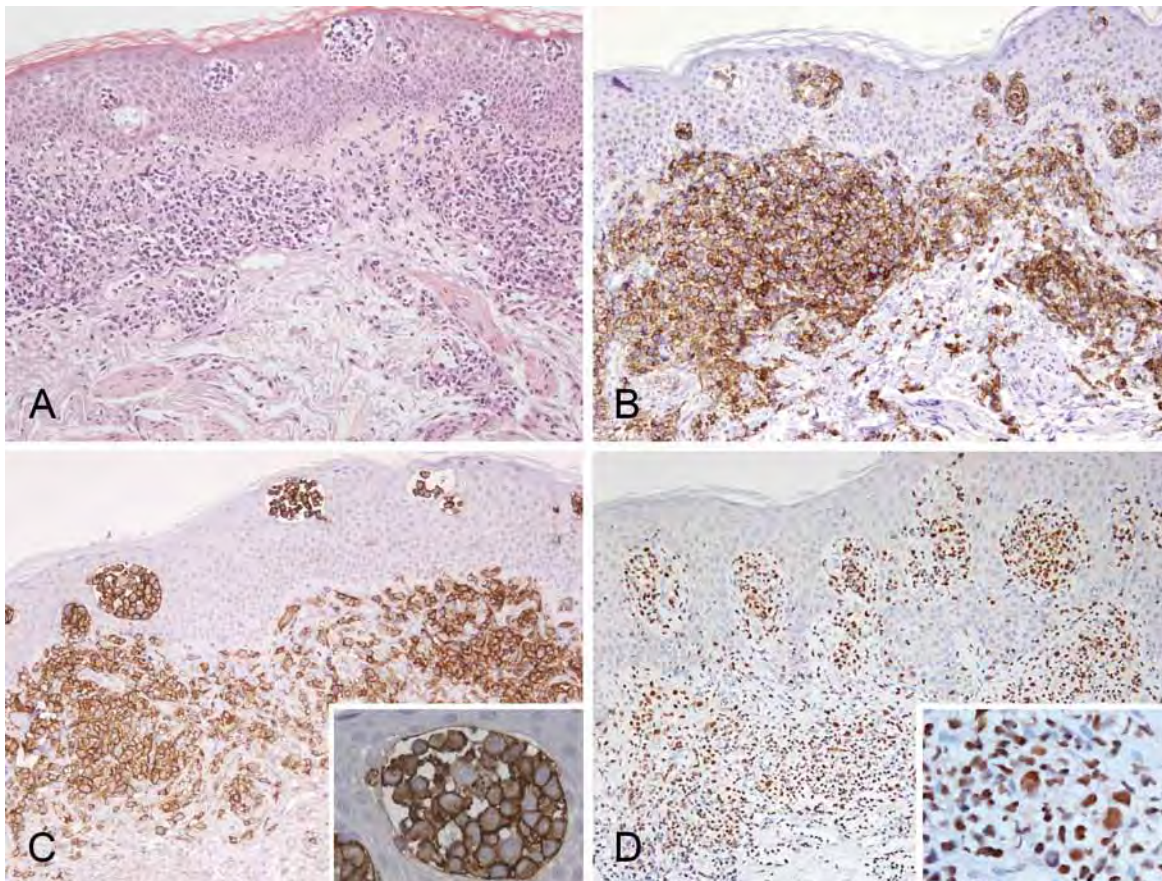
en prognosestelling. Aanvullend immunohistochemisch onderzoek gericht op het aantonen van een aberrant fenotype van de tumorcellen kan soms uitkomst bieden, maar is in de vroege stadia van MF en SS doorgaans niet bijdragend. Het is daarom van groot belang om te kunnen beschikken over additionele diagnostische biomarkers, waarmee onderscheid gemaakt kan worden tussen de vroege stadia van MF en SS en reactieve huidaandoeningen.

Bij recent onderzoek waarbij gebruikgemaakt werd van high-throughput genomische transcriptie profiling werd een sterk verhoogde genexpressie van PD-1 en TOX gevonden in huidbiopten van vroege MF-laesies vergeleken met huidbiopten van gezonde vrijwilligers en patiënten met een goedaardige inflammatoire huidaandoening.² In dit artikel zal ingegaan worden op de vraag in hoeverre deze twee moleculen bruikbaar zijn bij de (vroeg)diagnostiek van verschillende typen CTCL.

PD-1 EN TOX

Het moleculair *programmed death-1* (PD-1) behoort tot de immunoglobuline superfamilie en vervult een belangrijke rol bij de negatieve regulatie van de T-celrespons. PD-1 is afwezig op rustende T-cellen, maar wordt na activatie tot expressie gebracht op het celoppervlak. Binding van PD-1 aan zijn ligand, PD-L1 of PD-L2, leidt tot remming van T-celproliferatie en verminderde cytokineproductie.³ Blokkade van de interactie tussen PD-1 en PD-L1 leidt tot een versterkte T-celrespons en in geval van kanker tot een versterkte antitumorrespons. Blokkerende antilichamen worden momenteel in toenemende mate gebruikt bij de behandeling van verschillende vormen van kanker, waaronder het melanoom.⁴

Het moleculair *thymocyte selection-associated high mobility group box protein* (TOX) is een chromatinegeassocieerd eiwit en maakt onderdeel uit van een superfamilie van DNA-bindende eiwitten die betrokken zijn bij de regulatie van genexpressie door modificatie van de chromatinedichtheid.



Figuur 1. Sézarysyndroom. Perivasculaire infiltraten in de papillaire dermis en pautriermicro-abscessen in de epidermis (A). Positieve aankleuring van de tumorcellen voor CD4 (B), PD-1 (C) en TOX (D).

TOX komt hoog tot expressie tijdens de ontwikkeling van CD4⁺-T-cellen in de thymus, maar komt niet langer tot expressie zodra de uitgerijpte T-cellen de thymus verlaten.

PD-1 EN TOX-EXPRESSIE IN SS

In 2010 werd een verhoogde expressie van PD-1 beschreven op circulerende neoplastische CD4⁺-T-cellen bij SS.⁵ In ons eigen onderzoek werd de expressie van PD-1 onderzocht in huidbiopten van 27 patiënten met een SS en 30 patiënten met een benigne vorm van erythrodermie (idiopatische, atopische, psoriatische en paraneoplastische erythrodermie). Sterke expressie van PD-1 door meer dan 50% van de neoplastische T-cellen werd gevonden bij 24 van de 27 (89%) patiënten met een SS (figuur 1).^{6,7} Expressie van PD-1 op meer dan 50% van de in de huid infiltrerende T-cellen werd slechts in vier van de 30 (13%) patiënten met een benigne vorm van erythrodermie waargenomen (tabel 1).^{6,7} Opvallend was dat bij deze 4 patiënten voornamelijk dermale en epidermale CD8⁺-T-cellen PD-1 tot expressie brachten, terwijl bij SS de CD4⁺-neoplastische T-cellen PD-1-positief waren.

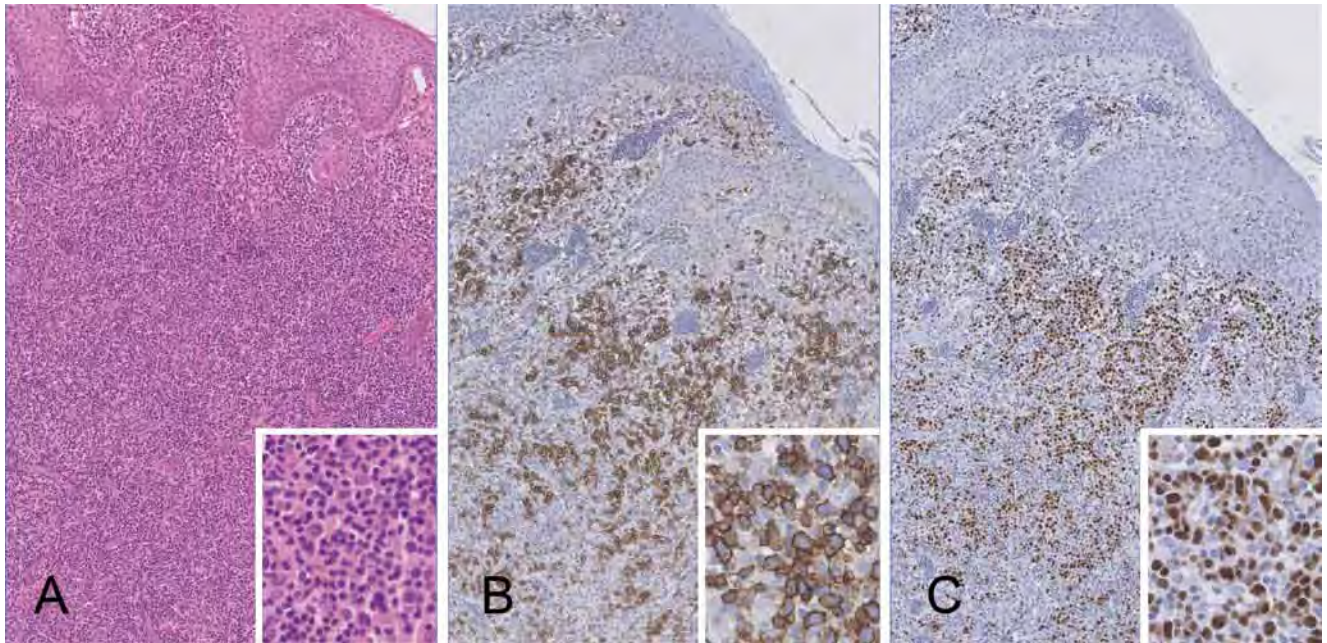
Recent onderzoek op hetzelfde cohort toonde sterke nucleaire TOX-expressie in meer dan 50% van de neoplastische T-cellen in de huidbiopten van 19 van 22 patiënten (86%) met SS (figuur 1).^{8,9} In de huidbiopten van 17 patiënten met een benigne vorm van

erythrodermie varieerde het percentage TOX-positieve T-cellen tussen 11% en 50% (mediaan: 25%); expressie van TOX was over het algemeen veel zwakker dan in huidbiopten van patiënten met het SS.^{8,9}

PD-1 EN TOX-EXPRESSIE IN MF

De resultaten van recente studies naar de frequentie van PD-1-expressie in huidbiopten van MF tonen enorme verschillen met percentages variërend van 10% tot ruim 80%.¹⁰⁻¹³ In onze eigen studie bij patiënten met verschillende stadia van MF werd PD-1-expressie door meer dan 50% van de tumorcellen slechts gevonden in 8 van de 60 (13%) huidbiopten, beduidend minder dan bij het SS, waar sterke PD-1-expressie werd gevonden bij ongeveer 90% van de patiënten (tabel 1).⁶ De verschillen tussen onze studie en sommige andere studies kan deels worden verklaard door verschillende definities voor PD-1-positiviteit. In onze studie was er pas sprake van positiviteit als meer dan 50% van de neoplastische T-cellen een positieve PD-1-kleuring liet zien, terwijl andere onderzoeksgroepen hun samples al positief beschouwden als 10% of 25% van de neoplastische T-cellen PD-1-positief waren.

Meerdere recente studies beschrijven een sterke TOX-expressie door de CD4⁺CD8⁻-neoplastische T-cellen in huidbiopten van MF.^{9,14,15} In onze eigen studie werd sterke expressie van TOX door meer dan 50% van de neoplastische T-cellen gezien in



Figuur 2. Primair cutane CD4⁺ klein/middelgrootcellige T-cel-proliferatie. Diffuus dermaal infiltraat met verspreid (middel)grote lymfocyten (A; inset), die sterk aankleuren met antilichamen tegen PD-1 (B) en TOX (C).

huidbiopten van 78% van de patiënten met vroeg stadium van MF (stadium IA-IB) en in 94% van de patiënten met een laat stadium (IIB-IV) van MF.⁹ Opvallend was dat niet alleen MF-tumorcellen met een CD4⁺CD8⁻-fenotype, maar ook tumorcellen met een CD4⁻CD8⁺ of CD4⁻CD8⁻-fenotype TOX tot expressie brachten. In de controlegroep van in totaal 60 patiënten met een benigne inflammatoire dermatose, waaronder 17 patiënten met een benigne vorm van erythrodermie, werd slechts in één patiënt

met een toxicodermie TOX-expressie in meer dan 50% van de huidinfiltrerende T-cellen gevonden (tabel 1).⁹

PD-1 EN TOX-EXPRESSIE IN ANDERE TYPEN CTCL

De resultaten van onderzoek naar de expressie van PD-1 en TOX in andere typen CTCL zijn samengevat in tabel 1. Het meest opvallend was de sterke

Tabel 1. PD-1- en TOX-expressie in verschillende typen cutane T-cellymfomen en benigne inflammatoire dermatosen.

	PD-1-expressie [#]			TOX-expressie [#]		
	<10%	10-50%	>50%	<10%	10-50%	>50%
Mycosis fungoides	48 (80%)	4 (7%)	8 (13%)	3 (5%)	7 (12%)	49 (83%)
▪ Patch-/plaquestadium	24 (80%)	2 (7%)	4 (13%)	2 (5%)	7 (17%)	32 (78%)
▪ Tumorstadium	18 (82%)	1 (4%)	3 (14%)	1 (6%)	0	17 (94%)
▪ Erythrodermische MF	6 (75%)	1 (12%)	1 (12%)	-	-	-
Sézarysyndroom	2 (7%)	1 (4%)	24 (89%)	0	3 (14)	19 (86%)
CTCL overig						
▪ C-ACGL	*	*	0	4 (36%)	1 (9%)	6 (55%)
▪ LyP	*	*	0	1 (9%)	1 (9%)	9 (82%)
▪ PTCL-NNO	*	*	2 (12%)	0	1 (14%)	6 (86%)
▪ PCKM-TCP	0	0	26 (100%)	0	0	15 (100%)
Benigne inflammatoire dermatosen	9 (30%)	17 (57%)	4 (13%)	24 (40%)	35 (58%)	1 (2%)

[#]Het percentage PD-1⁺-en TOX⁺-T-cellen werd gescoord als < 10%, 10-50% of > 50%.

CTCL, cutane T-cellymfoom; C-ACL, cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom; LyP, lymfomatoïde papulose; MF, mycosis fungoides; PCKM-TCP, primair cutane CD4⁺ klein/middelgrootcellige T-celproliferatie; PTL-NNO, perifere T-cellymfoom, niet nader omschreven.

* Alleen meer of minder dan 50% bepaald voor PD-1

expressie van zowel PD-1 als TOX op verspreid voorkomende (middel)grote CD4⁺ T-cellen in huidbiopten van patiënten met een primair cutane CD4⁺ klein/middelgrootcellige T-celproliferatie (figuur 2).^{9,12} Deze aandoening, die voorheen ook wel aangeduid werd met de term cutaan pseudo-T-cellymfoom, presenteert zich doorgaans met een solitaire plaque of tumor op het hoofd of op de romp en heeft bijna zonder uitzondering een gunstig klinisch beloop. Bij het merendeel (≥ 80%) van patiënten met CD30⁺-lymfoproliferatieve aandoening (spectrum lymfomatoïde papulose – primair cutaan grootcellig anaplastisch T-cellymfoom) en bij patiënten met een primair cutaan perifeer T-cellymfoom, niet nader omschreven, werd ook TOX-positiviteit aangetoond, maar de intensiteit van de TOX-expressie was variërend van zwak tot sterk. PD-1-expressie wordt in deze andere typen CTCL zelden gezien.

CONCLUSIE

De sterke expressie van zowel PD-1 als TOX in huidbiopten van SS vormen een belangrijk diagnostisch hulpmiddel bij het onderscheid tussen SS en benigne vormen van erythrodermie. Bij het onderscheid tussen MF en benigne inflammatoire dermatosen is sterke expressie van TOX bijdragend aan een vroege diagnose van MF. Het karakteristieke aankleuringspatroon van zowel PD-1 als TOX met sterke expressie op verspreid voorkomende (middel)grote CD4⁺T-cellen blijkt in de praktijk een waardevol hulpmiddel bij het stellen van de diagnose primair cutane CD4⁺ klein/middelgrootcellige T-celproliferatie.

LITERATUUR

1. Willemze R, Jaffe E, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
2. Zhang Y, Wang Y, Yu R, et al. Molecular markers of early-stage mycosis fungoides. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1698-706.
3. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677-704.
4. Phillips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol* 2015;27:39-46.
5. Samimi S, Benoit B, Evans K, et al. Increased programmed death-1 expression on CD4⁺ T cells in cutaneous T-cell lymphoma: implications for immune suppression. *Arch Dermatol* 2010;146:1382-8.
6. Çetinözman F, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Differential expression of programmed death-1 (PD-1) in Sézary syndrome and mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2012;148:1379-85.
7. Çetinözman F, Jansen PM, Willemze R. Expression of programmed death-1 in skin biopsies of benign inflammatory vs. lymphomatous erythroderma. *Br J Dermatol* 2014;171:499-504.
8. Boonk SE, Çetinözman F, Vermeer MH, Jansen PM, Willemze R. Differential expression of TOX by skin-infiltrating T cells in Sézary syndrome and erythrodermic dermatitis. *J Cutan Pathol* 2015;42:604-9.
9. Schrader AM, Jansen PM, Willemze R. TOX expression in cutaneous T-cell lymphomas: an adjunctive diagnostic marker that is not tumour specific and not restricted to the CD4(+) CD8(-) phenotype. *Br J Dermatol* 2016;175:382-6.
10. Wada DA, Wilcox RA, Harrington SM, Kwon ED, Ansell SM, Comfere NI. Programmed death 1 is expressed in cutaneous infiltrates of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Am J Hematol* 2011;86:325-7.
11. Kantekure K, Yang Y, Raghunath P, et al. Expression Patterns of the Immunosuppressive Proteins PD-1/CD279 and PD-L1/CD274 at Different Stages of Cutaneous T-Cell Lymphoma/Mycosis Fungoides. *Am J Dermatopathol* 2012;34:126-8.
12. Çetinözman F, Jansen PM, Willemze R. Expression of programmed death-1 in primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma, cutaneous pseudo-T-cell lymphoma, and other types of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36:109-16.
13. Bosisio FM, Cerroni L. Expression of T-follicular helper markers in sequential biopsies of progressive mycosis fungoides and other primary cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Dermatopathol* 2015;37:115-21.
14. Morimura S, Sugaya M, Suga H, et al. TOX expression in different subtypes of cutaneous lymphoma. *Arch Dermatol Res* 2014;306:843-9.
15. Huang Y, Litvinov IV, Wang Y, et al. Thymocyte selection-associated high mobility group box gene (TOX) is aberrantly over-expressed in mycosis fungoides and correlates with poor prognosis. *Oncotarget* 2014;54418-25.

SAMENVATTING

Recente studies tonen aan dat onderzoek naar de expressie van *programmed death-1* (PD-1) en *thymocyte selection-associated high mobility group box protein* (TOX) een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het vaak moeilijke onderscheid tussen de vroege stadia van mycosis fungoides (MF) en sézarysyndroom (SS) en reactieve huidaandoeningen. Sterke expressie van zowel PD-1 als TOX wordt gevonden in circa 90% van de huidbiopten van patiënten met SS, en slechts bij uitzondering in huidbiopten van patiënten met een benigne (erythrodermatische) dermatose. Sterke expressie van TOX wordt ook gezien in respectievelijk 80% en 94% van de huidbiopten van patiënten met een vroeg of laat stadium

van MF, terwijl PD-1 slechts in een klein deel van de huidbiopten van patiënten met MF tot expressie komt. Onderzoek bij andere typen cutaan T-cellymfoom toonde een sterke expressie van zowel PD-1 als TOX op verspreid voorkomende (middel)grote CD4⁺-T-cellen bij patiënten met een primair cutane CD4⁺ klein/middelgrootcellige T-celproliferatie, hetgeen in de praktijk een waardevol hulpmiddel is bij het stellen van deze diagnose.

TREFWOORDEN

PD-1 – TOX – mycosis fungoides – sézarysyndroom – diagnose – biomarker

SUMMARY

Recent studies demonstrate that expression of programmed death-1 (PD-1) and thymocyte selection-associated high mobility group box protein (TOX) may be a valuable adjunct in the differentiation between early stages of mycosis fungoides (MF) and Sezary syndrome (SS), and benign inflammatory dermatoses. Strong expression of both PD-1 als TOX is found in about 90% of skin biopsies of patients with SS, and only rarely in skin biopsies of patients with a benign (erythrodermic) dermatosis. Strong expression of TOX is also found in 80% en 94% of skin biopsies of patients with early and advanced stage MF, respectively, while PD-1 expression is found in only

a minority of MF skin biopsies. Studies in other types of cutaneous T-cell lymphoma show a strong expression of both PD-1 and TOX by scattered medium-sized to large CD4+ T-cells in patients with primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disease, which is currently used as a major adjunct in the diagnosis of this condition.

KEYWORDS

PD-1 – TOX – mycosis fungoides – Sezary syndrome – diagnosis – biomarker

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Diagnostische markers in sézarysyndroom

S.E. Boonk¹, W.H. Zoutman², C.P.Tensen³, R. Willemze⁴, M.H. Vermeer⁴

- ¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ² Research analist, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ³ Moleculair bioloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

S.E. Boonk
 Afdeling Dermatologie, B-1-Q
 Leids Universitair Medisch Centrum
 Albinusdreef 2
 2333 ZA Leiden
 E-mail: s.e.boonk@lumc.nl

Erythrodermie kan veroorzaakt worden door verschillende ziekten, variërend van een inflammatoire huidaandoening als eczeem of psoriasis, dan wel door een geneesmiddelenreactie, paraneoplastisch, of een uiting van een cutaan T-cellymfoom zoals sézarysyndroom (SS) of een erythroderme mycosis fungoides. Het vaststellen van de onderliggende oorzaak van de erythrodermie bepaalt uiteindelijk de behandeling en prognose van een patiënt.

Zeker in de vroege fase van de ziekte, kan het erg moeilijk zijn om het onderscheid te maken tussen

een erythrodermie op basis van het SS en een erythrodermie op basis van goedaardige inflammatoire huidziekten. De klinische presentatie van een SS en een erythroderme inflammatoire dermatose (EID) kan zeer vergelijkbaar zijn terwijl bij histopathologisch onderzoek van de huid in een derde van de SS-patiënten slechts reactieve veranderingen worden gezien.^{1,2} Daarom berust de diagnose SS met name op het aantonen van atypische T-cellen (sézarycellen) in het bloed. Echter, atypische T-cellen kunnen ook voorkomen in het bloed van patiënten met EID en zelfs in het bloed van gezonde personen.^{3,4} Om te voorkomen dat patiënten met EID ten onrechte gediagnosticeerd (en behandeld) worden als SS, zijn er diagnostische criteria voor SS vastgesteld. De diagnose SS kan gesteld worden bij een erythrodermie en gegeneraliseerde lymfadenopathie en de aanwezigheid van een T-celkloon in het bloed, gecombineerd met één of meer van de volgende criteria: een absoluut aantal sézarycellen van meer dan 1000 per mm³; verlies van T-celmarkers CD2, CD3, CD4 en/of CD5; en/of een toegenomen aantal CD4-positieve cellen leidend tot een CD4/CD8-ratio groter of gelijk aan 10.⁵ Voor patiënten die niet aan de huidige immunofenotypische criteria voldoen, zijn aanvullende criteria gesuggereerd, namelijk ten minste 40% CD4+CD7 -cellen of ten minste 30% CD4+CD26 -cellen in het bloed.⁶

Een nadeel van de huidige diagnostische criteria

is het ontbreken van SS-specifieke biomarkers. In de afgelopen tien jaar hebben verscheidene studies potentiële SS-specifieke immunofenotypische en moleculaire biomarkers beschreven, maar deze biomarkers zijn bijna altijd in kleine, slechts in één centrum uitgevoerde studies geïdentificeerd, met vaak een klein aantal patiënten en de meeste resultaten zijn nooit bevestigd in onafhankelijke grote studies.

Onlangs hebben wij de sensitiviteit en specificiteit van deze recent beschreven, maar nog niet bevestigde, immunofenotypische en moleculaire biomarkers geëvalueerd in een Europese multicentrumstudie. Met dit consortium werden in 4 jaar tijd 59 SS-patiënten en 19 patiënten met een EID geïncludeerd.⁷ Sézarycellen toonden op DNA-niveau een toename in het aantal genkopieën van *MYC* (40%), een afname in het aantal genkopieën van *MNT* (66%), en op genexpressieniveau een verhoogde expressie van *DNM3* (75%), *TWIST1* (69%), *EPHA4* (66%) en *PLS3* (66%) en verlaagde expressie van *STAT4* (91%). De resultaten van deze studie toonden verder aan dat met de immunofenotypische markers CD7 (verlies van ten minste 40% van de CD4+-cellen) en/ of CD26 (verlies van ten minste 80% van de CD4+-T-cellen) 83% van de SS-patiënten onderscheiden konden worden van de EID-patiënten met 100% specificiteit. Met betrekking tot de moleculaire markers bleek dat met de combinatie van veranderde genexpressie van *STAT4*, *TWIST1* en *DNM3* of *STAT4*, *TWIST1* en *PLS3* 98% van de SS-patiënten onderscheiden kon worden van EID-patiënten met 100% specificiteit. Op basis van deze resultaten lijken deze twee diagnostische panels aantrekkelijk als additionele criteria bij de differentiatie van SS en EID.

Recent onderzoek toonde aan dat naast genetische ook epigenetische afwijkingen betrokken zijn bij het ontstaan van kanker. Een van de meest bestudeerde epigenetische afwijkingen zijn afwijkingen in het DNA-methylatiepatroon. Hierbij werden zowel DNA-hypermethylatie in CpG-eilanden in promoterregio's van tumorsuppressorgenen, leidend tot inactivatie van het betreffende gen als globale DNA-hypomethylatie geassocieerd met chromosomale instabiliteit beschreven. Gebruikmakend van de relatief grote groep, goed gedefinieerde SS-patiënten uit de hierboven beschreven studie werd in een volgende studie genomwijd gekeken naar het DNA-methylatiepatroon in CD4+T-cellen van vijftien SS-patiënten, drie EID-patiënten en vier gezonde controles.⁸

In overeenstemming met het DNA-methylatiepatroon bij andere maligniteiten vonden we bij de SS-patiënten in vergelijking met EID en gezonde controles uitgebreide globale hypomethylatie gecombineerd met hypermethylatie van promoterregio's. Van 126 genen was de promoterregio significant frequenter gehypermethyleerd bij SS-patiënten in vergelijking met benigne controles. Uit deze 126

genen werden 12 genen geselecteerd om in een tweede onafhankelijke groep patiënten bestaande uit 20 SS-patiënten en 10 EID-patiënten te worden gevalideerd. Hierbij werden vergelijkbare resultaten gevonden. Promoterhypermethylatie van *C2orf40*, *GoS2*, *HSPB6*, *PROM1*, *PAM* en *CPEB3* werd gezien in ten minste 90% van de SS-patiënten in beide groepen SS-patiënten, terwijl dit nooit bij de controles kon worden aangetoond. Promoterhypermethylatie van één gen, *CMTM2*, werd zelfs aangetoond bij 100% van de SS-patiënten en nooit bij EID-patiënten. Promotorhypermethylatie van *CMTM2*, *C2orf40*, *GoS2*, *HSPB6*, *PROM1*, *GNMT* en *NEXN* was geassocieerd met een verlaagde expressie in SS ten opzichte van EID. Behandeling van de SeAxcellijn (sézary-celijn) met het demethylatiemiddel 5-aza-2'-deoxycytidine resulteerde in een significant toegenomen expressie van *CMTM2*, *GoS2* en *NEXN*, wat suggereert dat deze genen door de DNA-methylering epigenetisch zijn uitgeschakeld in SS.

Kortom, genomwijd DNA-methylatiepatronen in CD4+T-cellen van patiënten met SS tonen uitgebreide verschillen in DNA-methylatie ten opzichte van CD4+T-cellen van EID-patiënten en gezonde controles. Promoterhypermethylatie van één gen, *CMTM2*, onderscheidt SS van EID in alle patiënten wat dit gen een bruikbare epigenetische biomarker voor de diagnose van SS maakt.

Bovenstaande studies hebben immunofenotypische (CD7, CD26), moleculaire (*STAT4*, *TWIST1*, *DNM3*/ *PLS3*) en epigenetische (*CMTM2*) markers geïdentificeerd die gebruikt kunnen worden als additionele diagnostische markers om SS van EID te onderscheiden. Toekomstige studies zijn echter noodzakelijk om de diagnostische rol van deze markers te onderzoeken in patiënten die verdacht zijn voor SS, maar die (nog) niet aan de huidige criteria van SS voldoen.

LITERATUUR

1. Sentis HJ, Willemze R, Scheffer E. Histopathologic studies in Sezary syndrome and erythrodermic mycosis fungoides: a comparison with benign forms of erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1217-26.
2. Trotter MJ, Whittaker SJ, Orchard GE et al. Cutaneous histopathology of Sezary syndrome: a study of 41 cases with a proven circulating T-cell clone. *J Cutan Pathol* 1997;24:286-91.
3. Meyer CJ, Leeuwen AW van, Loo EM van der, et al. Cerebriform (Sezary like) mononuclear cells in healthy individuals: a morphologically distinct population of T cells. Relationship with mycosis fungoides and Sezary's syndrome. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1977;25:95-104.
4. Duncan SC, Winkelmann RK. Circulating Sezary cells in hospitalized dermatology patients. *Br J Dermatol* 1978;99:171-8.
5. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
6. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to

- the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007;110:1713-22.*
7. Boonk SE, Zoutman WH, Marie-Cardine A, et al. Evaluation of immunophenotypic and molecular biomarkers for Sézary Syndrome using standard operating procedures: a multicenter study of 59 patients. *J Invest Dermatol* 2016;136:1364-72.
 8. van Doorn R, Sliker RC, Boonk SE, et al. Epigenomic analysis of Sézary syndrome defines patterns of aberrant DNA methylation and identifies diagnostic markers. *J Invest Dermatol* 2016;136:1876-84.

SAMENVATTING

Het is moeilijk om klinisch en histopathologisch onderscheid te maken tussen een erythrodermie op basis van het sézarysyndroom en een erythrodermie op basis van goedaardige inflammatoire huidziekten. Wij beschrijven de resultaten van twee studies die immunofenotypische (CD7, CD26), moleculaire (STAT4, TWIST1, DNM3, PLS3) en epigenetische (CMTM2) markers hebben geïdentificeerd die gebruikt kunnen worden als additionele diagnostische markers om sézarysyndroom van erythrodermie inflammatoire dermatosen te onderscheiden.

TREFWOORDEN

sézarysyndroom – erythrodermie – biomarkers – diagnose

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

SUMMARY

It is difficult to clinically and histopathologically distinguish between an erythroderma due to Sézary syndrome or an erythroderma caused by benign inflammatory skin diseases. We describe the results of two studies that have identified immunophenotypic (CD7, CD26), molecular (STAT4, TWIST1, DNM3, PLS3) and epigenetic (CMTM2) markers that can be used as additional diagnostic markers to distinguish Sézary syndrome from erythrodermic inflammatory dermatoses.

KEYWORDS

Sézary syndrome – erythroderma – biomarkers – diagnosis

M-proteïnen en de huid – necrobiotisch xanthogranuloom

C.C.P Haenen¹, C.J.Houtman², P.A. von dem Borne³, R.E. Genders⁴, M.H. Vermeer⁴

- ¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ² Dermatoloog, Mauritsklinieken, Den Haag
- ³ Hematoloog, afdeling hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:
 Caroline Haenen
 LUMC
 Afdeling Dermatologie (B1-Q)
 Postbus 9600
 2300 RC Leiden
 E-mail: c.c.p.haenen@lumc.nl

Bij een monoklonale gammopathie (paraproteïnemie) is er sprake van een circulerend monoklonaal

immunoglobuline (= M-proteïne of paraproteïne) in het bloed. Het spectrum aan monoklonale gammopathieën omvat onder andere de monoklonale gammopathie van onbekende betekenis (MGUS), multipel myeloom en ziekte van Waldenström. Er zijn veel verschillende huidafwijkingen die gepaard gaan met een monoklonale gammopathie. Een van deze huidafwijkingen, het necrobiotisch xanthogranuloom, wordt aan de hand van onderstaande casus verder belicht.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 74-jarige man werd voor een tweede opinie verwezen naar onze polikliniek Dermatologie vanwege sinds zes maanden uitbreidende asymptomatische zwellingen ter plaatse van de linkerooghoek en



Figuur 1. Scherp begrensde vast aanvoelende huidkleurige tot gelige tumor in de linkerooghoek van patiënt.



Figuur 2. Scherp begrensde gelige tumor in een litteken op de buik.

elders op het lichaam. Bij tractusanamnese waren er geen bijzonderheden. Zijn voorgeschiedenis vermeldde COPD, aneurysma aorta abdominalis waarvoor aortabifurcatieprothese, coronairlijden waarvoor CABG, atriumfibrilleren en artrose. Aan medicatie gebruikte hij sotalol, tamsulosine, atorvastatine en carbasalaatcalcium.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de linkerooghoek, op de extremiteiten en in het verloop van een litteken op de buik en het rechteronderbeen zagen we scherp begrensde vast aanvoelende huidkleurige tot gelige tumoren variërend in diameter van 1-4 cm (figuur 1 en 2). Overig lichamelijk onderzoek toonde geen bijzonderheden.

Aanvullende onderzoeken

Histologisch onderzoek toonde in de dermis en op sommige plaatsen tot in de subcutis een diffuus gelegen granulomateus infiltraat, bestaande uit voornamelijk histiocyten met deels een schuimig karakter en toutonreuscellen (gefuseerde macrofagen waarvan de nuclei in een ring liggen en omgeven zijn door schuimig cytoplasma). Hiertussen werden grote gebieden gezien van necrobiose, cholesterolpleten en enkele neutrofiële granulocyten (figuur 3A en B).

Laboratoriumonderzoek toonde normale nierfunctie en leverenzymwaarden. Bij screening van het

eiwitspectrum in het bloed werd een verhoogd IgM-kappa M-proteïne (IgM: 3,2 g/l, kappa vrije lichte ketens 41 mg/l) gezien. Cryoglobulinescreening was negatief. Urinescreening toonde proteinurie met geringe uitscheiding van bence-jones-kappa-eiwitten.

Beenmergonderzoek toonde een geringe influx van IgM-kappapositieve plasmocytoïde cellen, echter onvoldoende uitgesproken voor de diagnose lymfoplasmocytair lymfoom. Bij CT-onderzoek van thorax en abdomen was er geen sprake van lymfadenopathie of organomegalie.

Diagnose

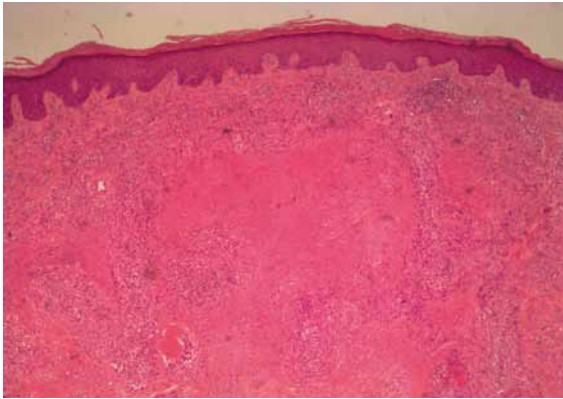
Necrobiotische xanthogranulomen bij MGUS.

Beloop

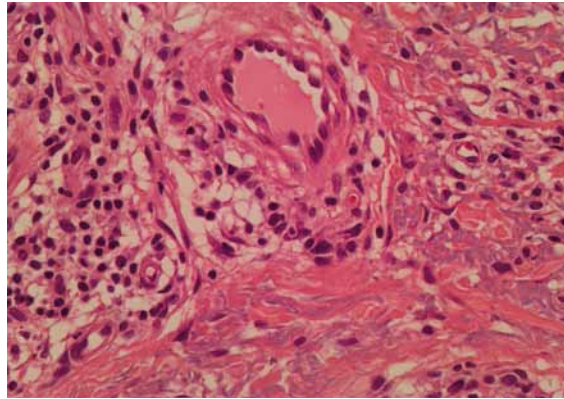
Patiënt werd verwezen naar de hematoloog die op basis van laboratorium- en beenmergonderzoek onvoldoende aanwijzingen zag voor een hematologische maligniteit en de diagnose MGUS stelde. Aanvankelijk werd behandeld met systemisch prednison 0,5mg/kg gedurende enkele maanden waarbij de huidafwijkingen aanzienlijk kleiner werden, echter na het staken van de prednison recidiveerden de huidafwijkingen binnen enkele weken. Behandeling met intralaesionale corticosteroïden had onvoldoende effect, waarna opnieuw werd gestart met systemisch prednison waarbij de huidafwijkingen stabiel bleven. Na drie jaar was er een toename van huidafwijkingen zichtbaar. Het M-proteïne en de kappa vrije lichte ketens bleken nagenoeg onveranderd (respectievelijk 3,6 g/l en 60 mg/l). Gezien de associatie die bestaat tussen het huidbeeld en de ziekte van Waldenström, werd besloten de kleine monoklonale B-celpopulatie verantwoordelijk voor de monoklonale gammopathie te gaan behandelen met rituximab en chloorambucil. Dit had een goed effect op de M-proteïne en vrije lichte ketens die volledig normaliseerden, echter initieel weinig effect op de huidafwijkingen. Het beloop werd gecompliceerd door recidiverende cellulitiden door maceratie van de huid ter plaatse van de xanthogranulomen op de voeten, waarvoor patiënt meerdere malen werd opgenomen en behandeld met systemische antibiotica. Vervolgens werden enkele therapieresistente xanthogranulomen op de armen en voeten met radiotherapie (10x2 Gy) behandeld met goed effect. Hierna zijn er geen nieuwe huidafwijkingen bijgekomen. Patiënt komt voor periodieke controle op onze polikliniek en halfjaarlijkse controle bij de hematoloog. Tot op heden blijven de huidafwijkingen, het M-proteïne en bloedbeeld stabiel en is er geen verdere behandelindicatie.

BESPREKING

Het M-proteïne, vroeger paraproteïne genoemd, is een monoklonaal immunoglobuline dat wordt geproduceerd door een klonale proliferatie van plasmacellen of plasmacytoïde cellen en wordt uitgescheiden in het bloed. Daarnaast worden soms de lichte ketens van het M-proteïne in het serum en de



Figuur 3A. Histologisch onderzoek (HE 40x vergroting) toont een diffuus gelegen granulomateus infiltraat in de dermis, bestaande uit schuimige histiocyten met hier-tussen gebieden van necrobiose met kernpuin, choleste-rolspletten en neutrofiële granulocyten.



Figuur 3B. Touton-reuscel: gefuseerde macrofagen waar-van de nuclei in een ring liggen en omgeven zijn door schuimig cytoplasma (HE 400x vergroting).

urine gevonden. Als een M-proteïne aanwezig is in bloed of urine spreekt men van een monoklonale gammopathie of paraproteïnemie. M-proteïnen kunnen worden aangetroffen bij maligniteiten, chronische inflammatie en infectie. De hematologische ziekten geassocieerd met M-proteïnen omvatten onder meer de MGUS, multipel myeloom, ziekte van Waldenström (ook bekend als lymfoplasmocytair lymfoom), primaire amyloïdose en plasmacytoom.^{1,4} MGUS is de meest voorkomende monoklonale gammopathie en komt bij ongeveer 3,5% van de mensen ouder dan 50 jaar voor. Het is een asymptomatische premaligne afwijking die wordt gedefinieerd door een serumconcentratie M-proteïne < 30 g/l, minder dan 10% monoklonale plasmacellen of lymfoomcellen in het beenmerg en afwezigheid van symptomatische ziekte. De kans op progressie naar een symptomatisch myeloom of ziekte van Waldenström is ongeveer 1% per jaar. Daarom wordt ook een periodieke controle 1-2 keer per jaar aanbevolen.³

De huidafwijkingen die gepaard gaan met M-proteïnen kunnen onderverdeeld worden in drie verschillende groepen. Groep 1 betreft de directe infiltratie van maligne plasmacellen in de huid, groep 2 zijn de huidafwijkingen die het gevolg zijn van depositie van M-proteïne, groep 3 zijn de huidafwijkingen die in meer of mindere mate geassocieerd zijn met een monoklonale gammopathie (tabel 1).^{1,2,4,5}

Het necrobiotisch xanthogranuloom is een zeldzame histiocytair aandoening met een sterke associatie met monoklonale gammopathie. Het ontstaat meestal rond het zestigste levensjaar, mannen en vrouwen zijn evenveel aangedaan. De pathogenese is onbekend. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door asymptomatische gele tot oranje-rode noduli, papels of plaques. Soms met centrale atrofie, ulceratie of teleangiëctasieën. Het gelaat is een voorkeurslokalisatie, in het bijzonder de peri-orbitale regio, maar ook romp en extremiteiten kunnen aangedaan

Tabel 1. Overzicht van de verschillende huidafwijkingen geassocieerd met monoklonale gammopathie.

groep 1 – cutane infiltratie van maligne plasmacellen	groep 2 – depositie van M-proteïne in de huid	groep 3 – huidafwijkingen geassocieerd met monoklonale gammopathie
cutaan plasmacytoom (primair of secundair) macroglobulinemie van Waldenström POEMS-syndroom	amyloïdose cryoglobulinemie	sterke associatie scleromyxoedeem scleroedeem necrobiotisch xanthogranuloom vlakke xanthomen schnitzlersyndroom significante associatie erythema elevatum diutinum pyoderma gangrenosum subcorneale pustulaire dermatose sporadische associatie sweetsyndroom leukocytoclastische vasculitis gedissemineerde xanthomen epidermolysis bullosa acquisita paraneoplastische pemfigus

zijn. Tevens kunnen huidafwijkingen voorkomen in littekens, hetgeen ook bij onze patiënt werd gezien. Bij de helft van de patiënten worden oculaire klachten (ectropion, ptosis, keratitis, scleritis, episcleritis, uveïtis, conjunctivale laesies en orbitale gezwellen) beschreven. Extracutane betrokkenheid van longen, larynx, farynx, hart, lever, milt, nieren, beenmerg, hersenen en spierweefsel is ook beschreven. De diagnose wordt gesteld op basis van de kliniek en het histologisch beeld. Histologie toont een granulomateus infiltraat in de dermis en soms tot in de subcutis. De granulomen bestaan uit schuimige histiocyten, lymfocyten en multinucleaire touton-reuscellen. Daarnaast zijn er vaak gebieden van collageennecrose waarin cholesterolpleten gezien kunnen worden. In ongeveer 80% van de patiënten komt een monoklonale gammopathie voor, meestal IgG-kappa. In sommige gevallen kan het gepaard gaan met een onderliggende lymfoproliferatieve ziekte, meestal multipel myeloom. Het beloop is meestal chronisch, langzaam progressief, en in sommige gevallen destructief door verlittekening en ulceratie. Er zijn verschillende behandelmogelijkheden beschreven, echter de recidiefkans is groot. Effectieve behandeling met cytostatica zoals chloorambucil, melfalan of cyclofosfamide eventueel gecombineerd met systemische corticosteroiden zijn beschreven. Verder zijn radiotherapie, CO₂-laser, PUVA, interferon-alfa en plasmaferese als behandeling toegepast. Chirurgie wordt ontraden vanwege de hoge recidiefkans.⁵⁻⁸

Deze casus laat de associatie tussen necrobiotisch xanthogranuloom en monoklonale gammopathie zien. Men dient zich bewust te zijn van de relatie tussen huidafwijkingen en monoklonale gammopathieën, zodat gescreend kan worden op de aanwezigheid van een M-proteïne en tijdig verwezen kan worden naar de hematoloog.

LITERATUUR

1. Harati A, Brockmeyer NH, Altmeyer P, Kreuter A. Skin disorders in association with monoclonal gammopathies. *Eur J Med Res* 2005;10:93-104.
2. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:507-35.
3. Donk NWCJ van de, Palumbo A, Johnsen HE, et al. De klinische relevantie en aanpak van MGUS en MGUS-gerelateerde ziekten: aanbevelingen van het 'European Myeloma Network'. *Ned Tijdschr Hematologie* 2014;11:302-17.
4. Houtman CJ, Genders RE, Borne PA von dem, Vermeer MH. Skin disorders associated with monoclonal gammopathies. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A6717.
5. Bologna JL. *Dermatology* 3e druk. Hfdst 119. Martland Heights: Mosby Elsevier, 2012.
6. Spicknall KE, Mehregan DA. Necrobiotic xanthogranuloma. *Int J Dermatol* 2009;48:1-10.
7. Fernández-Herrera J, Pedraz J. Necrobiotic xanthogranuloma. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:108-13.
8. Miguel D, Lukacs J, Illing T, Elsner P. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016. [Epub ahead of print]

SAMENVATTING

Bij een monoklonale gammopathie (paraproteïnemie) is er sprake van een circulerend monoklonaal immunoglobuline (M-proteïne of paraproteïne) in het bloed, geproduceerd door een kloon plasmacellen. Het spectrum aan monoklonale gammopathieën omvat onder andere de monoklonale gammopathie van onbekende betekenis (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance), multipel myeloom en ziekte van Waldenström. Er zijn veel verschillende huidafwijkingen die gepaard gaan met de aanwezigheid van een M-proteïne. Deze casus beschrijft een van de huidafwijkingen met een sterke associatie met monoklonale gammopathie: het necrobiotisch xanthogranuloom. Het is van belang dat men bedacht is op de associatie tussen monoklonale gammopathie en huidafwijkingen, zodat gescreend kan worden op de aanwezigheid van een M-proteïne en zo nodig verwezen kan worden naar de hematoloog.

TREFWOORDEN

M-proteïne – monoklonale gammopathie – MGUS – necrobiotisch xanthogranuloom

SUMMARY

Monoclonal gammopathy (paraproteinemia) is a condition in which a monoclonal immunoglobulin (M-protein or paraprotein) produced by a clonal proliferation of plasma cells is present in the blood. The spectrum of monoclonal gammopathies includes monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS), multiple myeloma and Waldenström disease. Various skin diseases are associated with monoclonal gammopathies. It is important to be familiar with this association, in order to screen relevant patients for M-proteins and if necessary to refer to a haematologist. We present a patient with necrobiotic xanthogranuloma, a skin disorder which is strongly associated with monoclonal gammopathy.

KEYWORDS

M-protein – monoclonal gammopathy – MGUS – necrobiotic xanthogranuloma

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

HISTIOCYTAIRE AANDOENINGEN

Het brede spectrum van de non-langerhanscelhistiocytosen

K.D. Quint¹, J.M. Muche², B. de Swaan³, T.M. Starink¹, A.H. Cleven⁵, M.H. Vermeer¹

¹ Dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, Mohs Klinieken, locatie Hoorn

³ Dermatoloog, Roosevelt kliniek, locatie Hoogvliet/Spijkernisse

⁴ Dermatoloog in opleiding, Erasmus MC, Rotterdam

⁵ Patholoog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. K.D. Quint

LUMC

Afdeling Dermatologie (B1-Q)

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: k.d.quint@lumc.nl

Histiocytosen zijn een heterogene groep ziekten, waarbij door proliferatie van macrofagen dan wel dendritische cellen er nodi en tumoren kunnen ontstaan. De presentatie aan de huid kan variëren van een solitaire afwijking tot gedissemineerde huidafwijkingen. Daarnaast kunnen ook in andere organen histiocyten ophopen, waarbij de ziekte levensbedreigende vormen kan aannemen. De eerste classificatie van de histiocytosen werd gemaakt in 1987, waarbij een onderverdeling werd gemaakt in de volgende categorieën: 1. dendritische cel gerelateerde histiocytosen (langerhanscelhistiocytosen), 2. macrofaag gerelateerde histiocytosen (non-langerhanscelhistiocytosen) en 3. maligne histiocytosen met monocytinfiltratie.¹ Hierbij is de tweede categorie, de non-langerhanscelhistiocytosen, de meest heterogene categorie waarbij de kliniek kan variëren van weinig imponerend tot levensbedreigende ziekte. Aan de hand van drie casus willen wij de groep non-langerhanscelhistiocytosen aan u presenteren.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 50-jarige vrouw werd als second opinion verwezen naar het lymfoomspreekuur op de afdeling Huidziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum. Ze heeft sinds zes jaar in toenemende mate last van matig jeukende afwijkingen op haar lichaam. Deze afwijkingen waren begonnen op haar onderbenen, maar breiden langzaam uit naar de romp en de bovenste extremiteiten. Hoewel de huidafwijkingen toenemen, gaan sommige afwijkingen ook spontaan in remissie waarbij er donkere verkleuringen achterblijven. Ze heeft verder een normale eetlust, is niet afgevallen, ervaart geen nachtzweeten en hoeft niet overmatig te plassen. In de familie komen geen soortgelijke huidafwijkingen voor. Patiënte is verder gezond en gebruikt geen medicijnen. Patiënte heeft elders UV-B-lichttherapie ontvangen zonder enig effect.

Dermatologisch onderzoek

Gegeneraliseerd over de romp, armen en benen worden roodbruine papels waargenomen, die bij palpatie geïndureerd aanvoelen (figuur 1). Het gezicht blijft nagenoeg gespaard. De perifere lymfeklieren in de oksels, hals en liezen zijn niet vergroot



Figuur 1. Gegeneraliseerd over de romp, armen en benen worden roodbruine papels waargenomen.

palpabel. In de mond zijn geen afwijkingen aanwezig. Het teken van Darier is negatief.

Aanvullend onderzoek

Een biopt van het rechterbovenbeen toont in de hoge delen van de dermis opvallende epithelioïde cellen tussen de collageenbundels, die deels los en deels in kleine groepjes liggen. De cellen hebben een matglas eosinofiel cytoplasma en gelobde rondovale kernen met discrete nucleoli zonder cytonucleaire atypie of mitotische activiteit (figuur 2). Sporadisch worden meerkernige reuscellen waargenomen en er zijn geen schuimcellen aanwezig. Aanvullende immunohistochemische kleuring toont een positieve CD68-kleuring en een negatieve S100-, CD1a- en langerinekleuring (figuur 3). Aanvullende moleculaire analyse toont geen pathogene variatie in het BRAF-gen (ofwel BRAF-wildtype). Aanvullend laboratoriumonderzoek toont een normale lever- en nierfunctie. Er zijn geen aanwijzingen voor een onderliggende (hematologische) maligniteit (normaal bloedbeeld, normaal LDH, normaal eiwitspectrum, geen M-proteïne). Ook het lipidenprofiel is normaal.

Diagnose

Gegeneraliseerde eruptieve histiocytose.

Beleid en beloop

Huidafwijkingen bij gegeneraliseerde eruptieve histiocytose hebben over het algemeen een zelflimiterend beloop. De huidafwijkingen bij patiënte waren echter al lang aanwezig en toonden nog steeds progressie. In de literatuur worden soortgelijke casus vermeld waarbij succesvolle behandeling met UVB-TL01, PUVA, methotrexaat of isotretinoïne zijn beschreven.^{2,3} UV-B TL01-lichttherapie had bij patiënte onvoldoende effect gehad waarop gestart is met methotrexaat 10 mg per week. De jeuk leek hierop af te nemen. Echter de huidafwijkingen blijven tot op heden nagenoeg hetzelfde, ondanks verdere opbouw van de methotrexaat tot 22,5 mg per week.

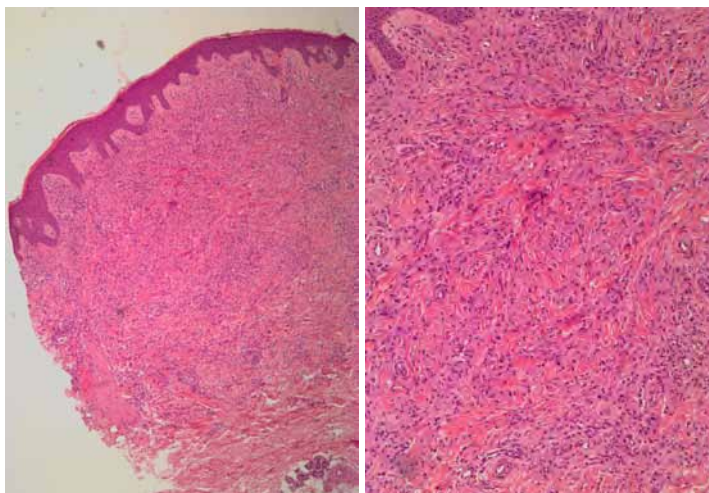
ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

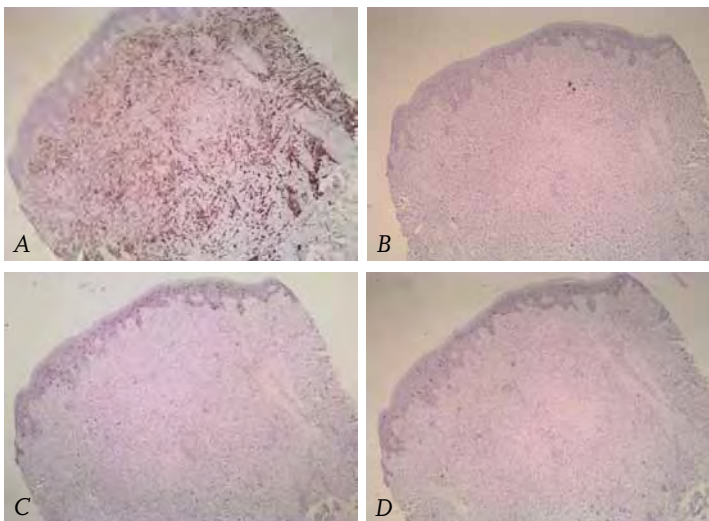
Een 66-jarige man werd gezien op het lymfoomspreekuur met sinds drie jaar aanwezige jeukende huidafwijkingen. Deze afwijkingen begonnen in het gezicht maar zijn nu ook op de romp aanwezig. Sinds vier jaar is hij daarnaast onder behandeling bij een reumatoloog in verband met een seronegatieve reumatoïde artritis waarvoor hij is behandeld met methotrexaat, sulfasalazine, Plaquenil en naproxen. Op dit moment gebruikt hij geen medicatie voor deze reumatische klachten.

Dermatologisch onderzoek

Op het gelaat, hals, schouders en bovenste gedeelte van de romp worden oranjebruine tot rode papels waargenomen die geïndureerd aanvoelen (figuur 4). Daarnaast is de navel aangedaan. Enkele papels confluëren tot plaques in het gelaat. De wangslim-



Figuur 2. A) Diffuus door de gehele dermis wordt een histiocytair infiltraat waargenomen (40 x vergroting). B) De cellen tonen een matglas eosinofiel cytoplasma en gelobde rondovale kernen zonder cytonucleaire atypie of mitotische activiteit (100 x).



Figuur 3. Aanvullende immunohistochemische kleuring toont een positieve CD68-kleuring (A) en een negatieve S100- (B), CD1a- (C) en langerinekleuring (D) (40 x vergroting).

vliezen van de mond tonen ook vlakke papels. De resterende huid heeft geen afwijkingen en de perifere lymfeklieren zijn niet vergroot palpabel.

Aanvullend onderzoek

Het huidbiopt toont dermaal een histiocytair celpopulatie. De cellen bevatten randstandige georiënteerde afgeronde kernen waarin vaak discrete nucleoli zichtbaar zijn. Deze populatie is subepidermaal vrij compact, doch dieper meer splijtend tussen het collageen gelegen. Aanvullende immunohistochemische kleuring toont een sterke positiviteit voor CD68 en lysozym, maar is negatief voor CD1a, S-100 en Langerine. Moleculaire diagnostiek naar een BRAF-mutatie was negatief. Laboratoriumonderzoek toonde een normaal bloedbeeld, lipidenprofiel en cholesterol.



Figuur 4. Op het voorhoofd en perinasaal worden oranjebruine tot rode papels waargenomen.

Diagnose

Multicentrische reticulohistiocytose.

Beleid en beloop

Na overleg met de reumatoloog werd de diagnose seronegatieve reumatoïde artritis verworpen en de diagnose multicentrische reticulohistiocytose gesteld. Hoewel de therapie bij multicentrische reticulohistiocytose met name gericht is op de behandeling van reumatische klachten, kan het huidbeeld hierop soms ook verbeteren. Behandeling bestaat over het algemeen uit een DMARDs, waarbij de eerste keuze methotrexaat is. Aangezien patient hierop in het verleden al leverenzym stoornissen had ontwikkeld werd nu gekozen voor leflunomide (Ararva). Hier ontwikkelde patiënt gastro-intestinale klachten op , waarop alsnog voor een afwachtend beleid werd gekozen. Verder werd nog een aanvullende CT scan geadviseerd om een interne maligniteit (borst, long, colon) uit te sluiten.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 3

Anamnese

Een 67-jarige man werd als second opinion verwezen naar het lymfoomspreekuur. Hij heeft sinds zes maanden asymptomatische, rode afwijkingen die begonnen op de borst maar al snel uitbreiden naar de rug, armen en mindere mate ook de benen. Een huidbiopt van elders werd gedeut als passend bij een een leukemia cutis dan wel een langerhanscelhistiocytose. Aanvullend onderzoek door de hematoloog toonde geen aanwijzingen voor een acute myeloïde leukemie of myelodysplastisch syndroom in het bloed en het beenmerg, alleen een stabiele trombocytopenie. De verdere voorgeschiedenis van



Figuur 5. Diffuus over de romp en armen verspreid worden lichtroze tot erythemateuze wasachtige papels waargenomen.

patiënt vermeldt een diabetes mellitus type 2, een diep veneuze trombose, levercirrose met portale hypertensie en hepatocellulair carcinoom waarvoor radiofrequente ablatie in 2013 (sindsdien geen aanwijzingen voor recidief).

Dermatologisch onderzoek

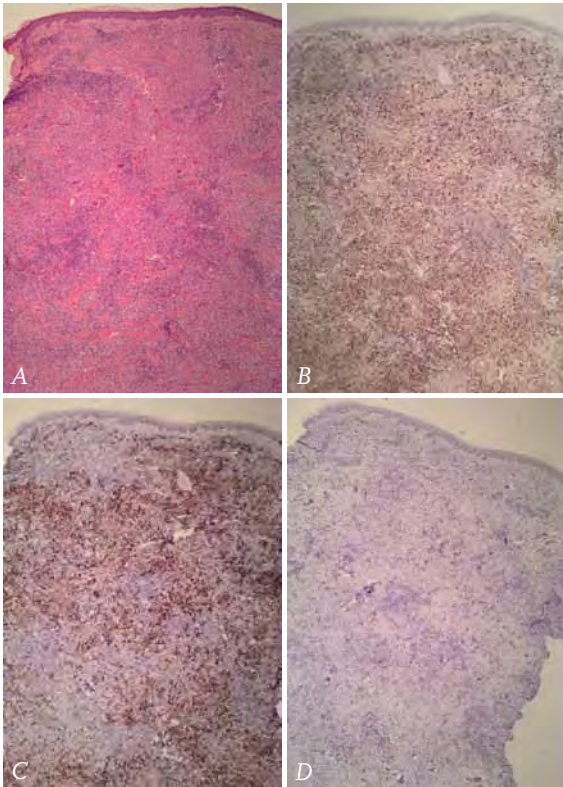
Op met name romp en armen en in mindere mate benen zijn een honderdtal lichtroze tot erythemateuze wasachtige papels (figuur 5) aanwezig. De lymfeklieren zijn in alle stations niet vergroot palpabel.

Aanvullend onderzoek

Revisie van een eerder biopt van de rug en een eigen biopt van een papel op de borst tonen een overeenkomstig beeld waarbij er in de dermis een uitgebreide monotone histiocyttaire celpopulatie met rondovaal vormige kernen, en een blazig licht eosinofiel cytoplasma, wordt waargenomen. Aanvullende immunohistochemische kleuring toont naast een positieve CD68-kleuring een opvallend positieve CD1a-kleuring, terwijl de langerine- en S100-kleuring negatief zijn (figuur 6). Elektronenmicroscopisch onderzoek toonde geen birbeckgranulen die typerend zijn voor langerhansceldifferentiatie. Moleculair onderzoek toonde een BRAF-wildtype. Door middel van next generation sequencing werd een ETV3-NCOA2-translocatie gevonden. Aanvullend laboratoriumonderzoek van het perifeer bloed inclusief immunofenotypering toont geen bijzonderheden behoudens zijn reeds bekende trombocytopenie. Een beenmergbiopt is niet herhaald. Wel werd er een CT-scan verricht waar geen vergrote lymfeklieren of histiocytosenhaarden elders in het lichaam werden aangetoond.

Diagnose

Indeterminate cell histiocytose



Figuur 6. De histologie toont dermaal een histiocyttaire proliferatie (A), waarbij de CD68- (B) en CD1a- (C) kleuring positief is, maar de langerinekleuring (D) negatief (40 x vergroting).

Beleid en beloop

Op proef is er gestart met UVB-TL01-therapie voor een half jaar.⁴ Bij controle waren de huidafwijkingen vlakker geworden, maar zeker niet compleet weg. Wel is patiënt hierdoor gemotiveerd de UVB-TL01-therapie te continueren.

BESPREKING

Non-langerhanscelhistiocytose is een verzamelnaam voor verschillende ziektebeelden, waarbij histiocyten van het monocyt/macrofaagsysteem betrokken zijn. Of hierbij sprake is van een spectrum van ziekteprocessen met eenzelfde pathogenese of een heterogene groep ziekten is tot dusver onduidelijk. Onlangs is een nieuwe indeling gepubliceerd (geschreven door de histiocyte society) waarbij de histiocytosen worden verdeeld over vijf groepen.⁵ Naast de histologie wordt in deze classificatie ook rekening gehouden met het klinisch beeld, radiologie, en genetische afwijkingen. Deze nieuw classificatie is absoluut nog niet geaccepteerd als leidraad, maar kan worden gezien als een concept dat de komende jaren nog verder verfijnd zal worden.

Gegeneraliseerde eruptieve histiocytosen zijn een klassiek voorbeeld van een non-langerhanscelhistiocytose waarbij de prognose erg gunstig is. De ziekte werd voor het eerst beschreven door Winkelmann en Muller in 1963 waarbij er gedissemineerd over de huid asymptomatische roodbruine papels variërend van 1-10 mm werden waargenomen. De

handpalmen, voetzolen en mucosa blijven gespaard. De afwijkingen blijven gemiddeld enkele jaren bestaan waarna ze spontaan in remissie gaan en er anetoderma-achtige atrofische gehyperpigmenteerde maculae achter blijven. Onderscheid van andere non-langerhanscelhistiocytosen zoals xanthoma disseminatum kan lastig zijn. Patiënten met xanthoma disseminatum kunnen ook afwijkingen op de slijmvliezen of viscerale betrokkenheid hebben, terwijl er bij gegeneraliseerde eruptieve histiocytose in de regel geen viscerale betrokkenheid is. Ook toont de histologie bij gegeneraliseerde eruptieve histiocytose geen schuimcellen. Beenmergpunctie of radiologisch onderzoek is niet noodzakelijk en wordt alleen gedaan wanneer er andere, meer agressieve histiocyttaire ziekten overwogen worden.

Multicentrische reticulohistocytose kenmerkt zich door bruingele (vaak symptoomloze) afwijkingen aan de huid en slijmvliezen in combinatie met ernstige artropathie. De huidafwijkingen beginnen vaak in het gezicht. In 50% van de patiënten is er een hyperlipidemie aanwezig en er worden verschillende cases in de literatuur vermeld waarbij de ziekte als paraneoplastisch symptoom optrad bij een interne dan wel hematologische maligniteit. De histologie kenmerkt zich door een infiltraat met histiocyten en reuscellen met een eosinofiel cytoplasma. Behandeling is met name gericht op de artritisklachten en minder op de huidafwijkingen. Daarnaast is het belangrijk een bijkomende hyperlipidemie te behandelen, en onderzoek naar een onderliggende (hematologische) maligniteit te verrichten.

Indeterminate cell histiocytose is, zoals de naamgeving al zegt, een ziektebeeld waarbij niet bekend is of het een langerhanscelhistiocytose dan wel een non-langerhanscelhistiocytose betreft. Deze onduidelijkheid ontstaat doordat de histiocyten wel aankleuren met CD1a (marker voor langerhanscellen) maar niet met Langerine (equivalent voor birbeckgranules die altijd aanwezig zijn in langerhanscellen). Tot voor kort werd deze ziekte-entiteit ondergebracht bij de non-langerhanscelhistiocytosen, hoewel de WHO het beschrijft als aparte entiteit.⁶ Een recent verschenen indeling van histiocytosen deelt de indeterminate cell histiocytose in bij de langerhanscelgroep op basis van het frequent aanwezig zijn van een BRAF-mutatie. Of deze indeling geheel terecht is valt te bezien, aangezien bij onze indeterminate cell histiocytose geen BRAF-mutatie kon worden aangetoond. Recent is bij patiënten met BRAF-wildtype indeterminate cell histiocytosen een ETV3-NCOA2-translocatie aangetoond.⁷ ETV3 is een transcriptionale repressor die bijdraagt aan groeiarrest bij de terminale differentiatie van macrofagen. Translocaties van NCOA2 kunnen worden gevonden bij sarcomen, acute leukemie en coloncarcinomen. Wat de functionele consequenties zijn van deze translocatie is nog niet duidelijk. De diagnostische en therapeutische waarde van deze translocatie wordt op dit moment verder onderzocht.

Deze drie casus illustreren de heterogene klinische presentatie en binnen de groep non-langerhans-

celhistiocytosen. Het valt te verwachten dat in de komende jaren de genetische achtergrond van deze groep ziekten verder opgehelderd zal worden waarbij deze indeling waarschijnlijk nog verder aangepast zal worden. De opheldering van de genetische achtergrond zal daarnaast hopelijk ook de pathogenese van deze ziekten verder verduidelijken en nieuwe aanknopingspunten bieden voor behandeling.

LITERATUUR

1. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1:208-9.
2. Lan Ma H, Metzger D, Luger TA, Steinhoff M. Successful treatment of generalized eruptive histiocytoma with PUVA. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:131-4. English, German
3. Kwinter J, DeKoven J. Generalized eruptive histiocytoma treated with isotretinoin. *J Cutan Med Surg* 2009;13:146-50.
4. Zerbini MC, Sotto MN, Campos FP de, Abdo AN, Pereira J, Sanches JA Jr, et al. Indeterminate cell histiocytosis successfully treated with phototherapy. *Autops Case Rep* 2016;6:33-8. doi:10.4322/acr.2016.038.
5. Writing group of the Histiocyte Society Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127:2672-81; doi:10.1182/blood-2016-01-690636
6. Weiss LM, Chan JKC, Fletcher CDM. Other rare dendritic cell tumors. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. editors. *World Health Organization classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: WHO Press, 2008:chap. 14;365.
7. Brown RA, Kwong BY, McCalmont TH, et al. ETV3-NCOA2 in indeterminate cell histiocytosis: clonal translocation supports sui generis. *Blood* 2015;126:2344-5.

SAMENVATTING

Non-langerhanscelhistiocytose is een verzamelnaam van een heterogene groep ziekten waarbij proliferatie van de monocyt/macrofaag op de voorgrond staat. In deze ziektegeschiedenis worden een drietal casus van non-langerhanscelhistiocytosen besproken.

SUMMARY

Non-langerhanscel histiocytosis includes a number of different diseases, in which proliferation of monocyte/macrophage cells plays a central role. In this article we present three cases of non-langerhanscel histiocytosis.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Granulomateuze huidafwijkingen met monoklonale plasmacellen – een diagnostische uitdaging

C.C.P. Haenen¹, M. van Geel-Kucharekova², M.H.Vermeer³, R. van Doorn⁴, K.D.Quint⁵

¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
² Dermatoloog, VieCuri Medisch Centrum, Venlo en Venray
³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:
 Caroline Haenen
 LUMC
 Afdeling Dermatologie (B1-Q)
 Postbus 9600
 2300 RC Leiden
 E-mail: c.c.p.haenen@lumc.nl



Sarcoïdose is een granulomateuze ziekte die zich op verschillende manieren kan presenteren. Naast afwijkingen aan de huid, zijn de longen en ogen frequente lokalisaties voor sarcoïdose. Daarnaast kan sarcoïdose verschillende ziektebeelden imiteren. Aan de hand van onderstaande casus willen wij het diagnostische traject bij een patiënt met een sarcoïdose aan u voorstellen en in het bijzonder de differentiële diagnose met een POEMS bespreken.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

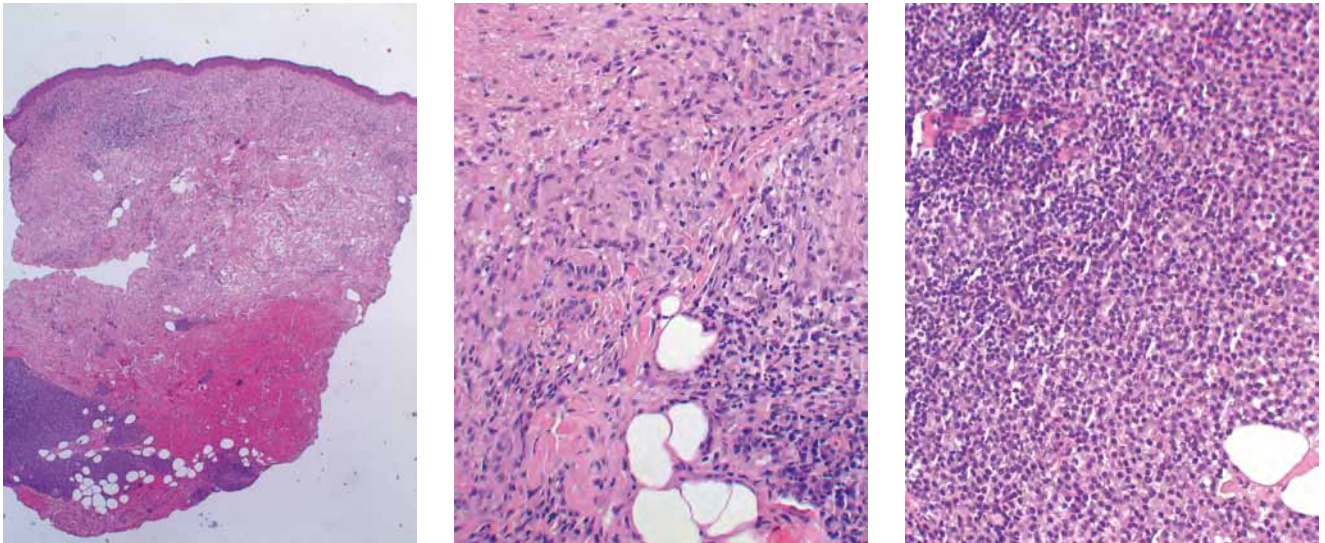
Een 65-jarige vrouw werd voor een tweede opinie verwezen naar het huidlymfomenspreekuur vanwege verdenking op een primair cutaan marginale zone lymfoom. Patiënte ontwikkelde in december 2014 een zwelling aan de linker bovenarm, die door de dermatoloog elders werd geëxideerd. Histopathologisch onderzoek toonde het beeld verdacht voor een primair cutaan marginale zone lymfoom. Hierop werd de histologie gereviseerd door het cutane lymfoompanel van het LUMC waarbij de diagnose primair cutaan marginale zonenlymfoom niet bevestigd kon worden. Sinds maart 2015 ontwikkelde zij daarnaast ook progressieve branderige en jeukende huidafwijkingen op romp en extremiteiten. Behandeling met lokale corticosteroiden had geen effect. Kort daarop kreeg ze een doof en tintelend gevoel in handen en voeten, en bemerkte ze krachtsverlies in de linkerarm. Er was geen sprake van moeheid, gewichtsverlies, of koorts. Patiënte had geen tropische reizen ondernomen, ook niet in het verre verleden. Bij de overige tractusanamnese werden geen bijzonderheden genoemd. Haar voor geschiedenis vermeldde een diep veneuze trombose

Figuur 1. Verspreid over de romp en benen worden erythematosquameuze patches gezien. Over coeur, bovenarmen en rug een zestal nummulaire atrofische maculae met teleangiëctasieën. Tevens op flanken, buik en bovenbenen multipale 2-3 mm grote folliculair gebonden erythemateuze papeltjes.

van het rechterbeen bij factor V Leiden, en een nier-tumor rechts waarvoor nefrectomie. Zij gebruikte levocetirizine en paracetamol als medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen verspreid over romp en benen erythematosquameuze patches. Verspreid over onderrug, flanken, buik en bovenbenen multipale folliculair



Figuur 2. A) Histologisch onderzoek (40x vergroting) toont dermaal gelegen niet-necrotiserende epithelioïd granulomen (B 100x vergroting) en diep dermaal clusters van lambda-IgG-monotypische plasmacellen (C 100x vergroting).

gebonden 2-3 mm grote erythemateuze papeltjes. Over coeur, bovenarmen en rug een zestal nummulaire grote atrofische maculae met teleangiëctasieën (figuur 1). Er was geen lymfadenopathie.

Aanvullende onderzoeken

Histologisch onderzoek van meerdere huidbiopoten toonde een tweetal kenmerken (figuur 2 en 3). Allereerst werden er dermaal gelegen niet-necrotiserende epithelioïd granulomen waargenomen. In wisselende mate werden deze granulomen omgeven door lymfocyttaire cellen, echter het merendeel van de granulomen was naakt. Daarnaast werden in drie biopoten diep dermaal clusters van lambda-IgG-monotypische plasmacellen gezien.

Laboratoriumonderzoek toonde verhoogde ontstekingswaarden en verhoogde waarden van ACE, lysozym, calcium en 1,25 (OH)₂ vitamine D en vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Verder werd een minimaal verhoogde M-proteïne, getypeerd als IgG-lambda, in het serum aangetoond. Een ECG was niet afwijkend.

Op basis van de klinische presentatie en de histologie kon geen definitieve diagnose worden gesteld waarop besloten werd om patiënte op te nemen voor verdere analyse. Bij de klinische differentiële diagnose stonden een granulomateuze reactie (DD: sarcoïdose of een infectieus proces) dan wel plasmacelproliferatie (DD: POEMS-syndroom, ziekte van Kahler) centraal.

Consultatiespecialismen

Microbiologisch onderzoek

Kweekbiopoten voor algemene kweek, *Nocardia*, schimmels en gisten waren negatief, evenals de huidbiopoten voor PCR op (atypische) mycobacteriën, *Tropheryma whippelii*, *Leishmaniasis*, *Borrelia* en HHV-8. Serologie toonde geen aanwijzingen voor lues, hiv, CMV, EBV, *Borrelia* en HHV-8. De mantouxtest was negatief.

Hematologisch onderzoek

Beenmergdiagnostiek toonde geen aanwijzing voor een hematologische maligniteit. Het minimaal verhoogde M-proteïne in het perifere bloed werd klinisch niet significant geacht.

Neurologisch onderzoek

Een EMG toonde distale asymmetrische axonale polyneuropathie zonder demyelinisatie in linkerarm en benen, passend bij sarcoïdose.

Oogonderzoek

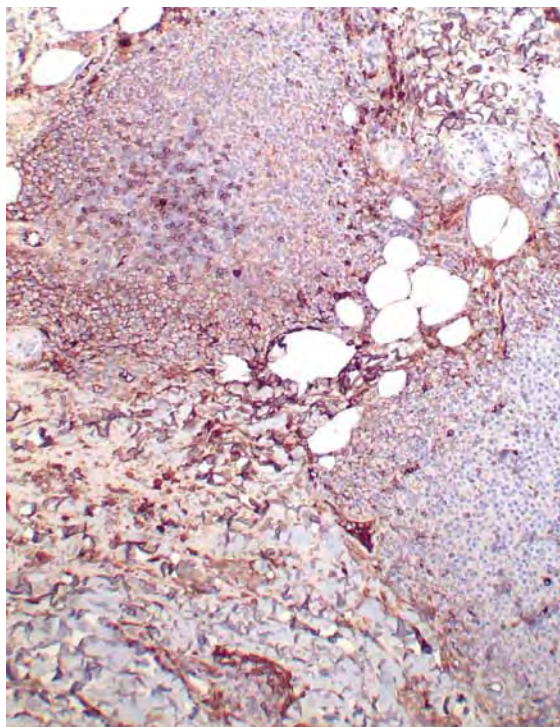
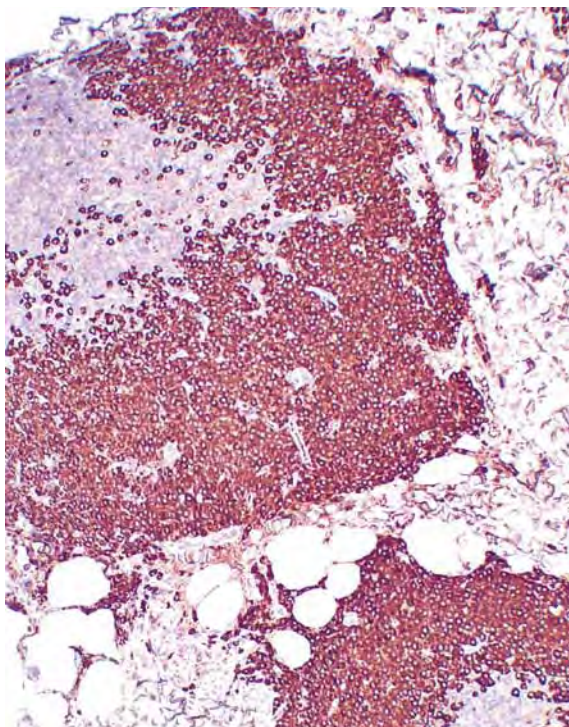
Bij gezichtsveldonderzoek werd een milde uveïtis van het linkeroog gezien, passend bij sarcoïdose. Tevens papiloedeem in beide ogen, mogelijk in het kader van het POEMS-syndroom.

Longonderzoek

Longfunctieonderzoek en een X-thorax toonden geen afwijkingen. Op de PET-CT-scan werd mediastinale, axillaire, inguinale en para-aortale lymfadenopathie gezien, zonder overige bijzonderheden. Met endobronchiale echografie (EBUS) werd een mediastinale lymfklier gepuncteerd, hetgeen een reactief beeld toonde zonder aanwijzing voor maligniteit. Mediastinale lymfadenopathie kan passen bij sarcoïdose.

Differentiële diagnose

Op basis van klachtenpatroon en aanvullend onderzoek werden twee diagnoses overwogen: sarcoïdose en het POEMS-syndroom (tabel 1). Laatstgenoemde is een zeldzame ziekte bestaande uit twee hoofdcriteria: polyneuropathie (typisch demyeliniserend) en monoklonale plasmacelproliferatie (meestal lambda). Het is een acroniem voor polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, *M-protein* en *skin abnormalities*.¹ De monoklonale lambda-plasmacelproliferatie die in verschillende huidbiopoten werd gevonden, evenals de polyneuropathie, de verhoogde VEGF-waarde en het papiloedeem passen in het kader van POEMS. Echter de lokalisatie van de



Figuur 3. Aanvullende immunohistochemische kleuring van de plasmacellen toont een positieve lambda-kleuring (A) en een negatieve kappa-kleuring (B) (40x vergroting).

monoklonale plasmacelproliferatie in alleen de huid zonder beenmergbetrokkenheid is niet bekend bij het POEMS-syndroom en doorgaans is de polyneuropathie bij dit syndroom demyeliniserend en symmetrisch van aard. Granulomateuze huidafwijkingen zijn niet bij POEMS beschreven. Verder worden in de meeste gevallen sclerotische botlaesies gezien, hetgeen bij patiënte niet het geval was. We stelden de diagnose sarcoïdose op basis van het granulomateuze ontstekingsbeeld in de huid, de mediastinale lymfadenopathie, uveïtis, asymmetrische axonale polyneuropathie en het laboratoriumonderzoek. De monoklonale lambda-plasmacelproliferatie is niet eerder beschreven bij sarcoïdose. Of dit een reactieve proliferatie betreft op de sarcoïdose of hier los van staat, is niet bekend.

Diagnose

Sarcoïdose.

Beloop

Behandeling met prednison 1 dd 40 mg per os werd gestart, waarbij verbetering optrad van de klachten. De prednison werd afgebouwd en na acht maanden werd overgegaan op doxycycline 1 dd 100-200 mg gedurende vier maanden. De huidafwijkingen namen verder af waarop deze medicatie werd gestopt. Na drie maanden ontwikkelde ze gewrichtsklachten die door een reumatoloog elders werden geduid als uitingen van de sarcoïdose waarop behandeling met methotrexaat en Plaquenil werd gestart.

BESPREKING

Sarcoïdose is een granulomateuze multisysteem

ziekte, die zich veelal manifesteert in longen, lymfeklieren en ogen. In 20-35% van de gevallen is er sprake van huidbetrokkenheid. De oorzaak is niet bekend. Er lijken genetische en omgevingsfactoren een rol te spelen, waarbij gedacht wordt dat de granulomateuze ontsteking ontstaat door een versterkte immunologische respons op slecht afbreekbare antigenen.² De prevalentie wordt geschat op zo'n 4 tot 64 per 100.000. Vrouwen zijn vaker aangedaan dan mannen. Sarcoïdose presenteert zich in 70% van de gevallen tussen het 25e en 45e levensjaar. In Europa en Japan wordt een tweede incidentiepiek gevonden bij vrouwen ouder dan 50 jaar.^{2,3} Het klinisch beeld is heterogeen en afhankelijk van de duur, lokalisatie en uitgebreidheid van de ziekte. Algemene klachten bij sarcoïdose zijn vermoeidheid, malaise, koorts en gewichtsverlies. In de huid kan het zich op vele

Tabel 1. Ziektekenmerken van patiënte die zowel bij sarcoïdose als het POEMS-syndroom voorkomen. (√ = kenmerk van ziekte, X = geen kenmerk van ziekte)

Kenmerken	Sarcoïdose	POEMS syndroom
PA: epithelioid granulomen	√	X
PA: monoklonale plasmacellen	X	√
Asymmetrische axonale polyneuropathie	√	X
Uveïtis	√	X
Papiloedeem	X	√
VEGF ↑	X	√
ACE, lysozym, BSE, CRP ↑ Calcium, 1.25 (OH) ₂ Vit D ↑	√	X
Mediastinale lymfadenopathie	√	X

manieren uiten. De huidlaesies kunnen worden geclassificeerd als specifiek en niet-specifiek, waarbij de specifieke laesies granulomateus zijn en de niet-specifieke reactief.³ Specifieke sarcoïdlaesies manifesteren zich als papels, plaques, maculopapuleus, subcutane nodi, hypo- en hyperpigmentatie, littekeninfiltratie en als lupus pernio. Lupus pernio is geassocieerd met een chronisch beloop en meer ernstige systeemziekte. Erythema nodosum, de meest bekende niet-specifieke laesie, komt in 25% van de sarcoïdosegevallen voor. Het ontstaat vaak aan het begin van de ziekte en is kenmerkend voor een zelflimiterend en gunstig beloop. Centraal in de diagnostiek staat histopathologisch onderzoek, waarbij epithelioïd granulomen worden gezien.^{2,3} Deze zijn vrijwel altijd niet-necrotiserend. De differentiële diagnose van granuloomvorming is uitgebreid en omvat onder andere infectieuze oorzaken, zeker wanneer er ook necrotiserende granulomen worden waargenomen. Daarnaast kan een granulomateuze reactie optreden bij een onderliggende maligniteit.⁵ Aanvullend onderzoek is afhankelijk van het klachtenpatroon, en bestaat in ieder geval uit laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, ACE, calcium, 1,25-dihydroxycalciferol, lever- en nierfunctie, urineonderzoek), een X-thorax, longfunctietesten, oogonderzoek en een mantouxtest.^{4,5} De behandeling hangt af van de orgaanbetrokkenheid. Cutane sarcoïdose kan in milde gevallen behandeld worden met lokale corticosteroiden. Bij uitgebreide ziekte is systemische therapie aangewezen. Voor de meeste patiënten zijn corticosteroiden de eerste keus, met een startdosering van 20-40 mg oraal per dag afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte. Alternatieve behandelopties zijn tetracycline, methotrexaat, hydroxychloroquine, azathioprine en biologicals.² De prognose is wisselend. In meer dan 50% van de patiënten treedt remissie op binnen drie

jaar, echter recidieven kunnen ook nog jaren na succesvolle behandeling optreden.⁶

Bij deze patiënt ontstonden in het kader van een sarcoïdose huidafwijkingen, neurologische klachten en gewrichtsklachten. Opmerkelijk was echter dat in meerdere huidbipten tevens een monoclonale plasmacelproliferatie kon worden aangetoond met bijpassend IgG-lambda-M-proteïne in het perifere bloed. Hierop werd voor de differentiële diagnose ook gedacht aan een POEMS-syndroom. Deze laatste diagnose werd echter **door het ontbreken** van beenmergbetrokkenheid, sclerotische botlaesies en het type polyneuropathie verworpen.

Deze casus laat zien dat sarcoïdose een multisysteemziekte is met heterogene presentatie in de huid, waarbij samenwerking met verschillende specialismen van belang is om tot de juiste diagnose en behandeling te komen.

LITERATUUR

1. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89:214-23.
2. Valeyre D, et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2014;383:1155-67.
3. Haimovic A, et al. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:699.
4. Haimovic A, et al. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part II. Extracutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:719.
5. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:83-101.
6. Wu J, et al. Sarcoidosis. *Am Fam Physician* 2004;70:312-22.

SAMENVATTING

Sarcoïdose is een granulomateuze multisysteemziekte met een heterogeen klinisch beeld. In 20-35% van de gevallen is er sprake van huidbetrokkenheid. De oorzaak is onbekend. Sarcoïdose kan verschillende ziektebeelden imiteren. We beschrijven het diagnostisch traject bij een patiënte met huidafwijkingen waarbij histologisch epithelioïd granulomen en monoklonale plasmacellen worden gezien. Voor de differentiële diagnose worden sarcoïdose en het POEMS-syndroom overwogen. Op basis van de histologie, mediastinale lymfadenopathie, uveïtis, polyneuropathie en het laboratoriumonderzoek wordt de diagnose sarcoïdose gesteld. Of de monoklonale lambda-plasmacelproliferatie is ontstaan in het kader van de sarcoïdose of hier los van staat, is niet bekend.

TREFWOORDEN

sarcoïdose – epithelioïd granulomen – monoklonale plasmacellen – POEMS

SUMMARY

Sarcoidosis is a multisystemic idiopathic granulomatous disease with variable clinical manifestations. Skin involvement occurs in about 20%-35% of patients with sarcoidosis. We describe the diagnostic approach to a patient with skin lesions which histologically show epithelioid granulomas and monoclonal plasma cells. The differential diagnosis includes sarcoidosis and POEMS syndrome. The diagnosis sarcoidosis was based on the histology and laboratory findings, mediastinal adenopathy, uveitis and polyneuropathy. Whether or not the monoclonal plasma cell proliferation developed as a result of the sarcoidosis or remains unknown.

KEYWORDS

sarcoidosis – epithelioid granulomas – monoclonal plasma cells – POEMS

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Mycobacterium chelonae-infecties bij de immuun-gecompromitteerde patiënt

S.T.P. Kouwenhoven¹, M.F. Benner¹, R. v Doorn², K.D. Quint²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Drs. S.T.P. Kouwenhoven

LUMC

Afdeling Dermatologie (B1-Q)

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: s.t.p.kouwenhoven@lumc.nl

Naast de bekende *Mycobacterium leprae* en *Mycobacterium tuberculosis*, zijn er nog meer dan 150 soorten atypische mycobacteriën, waarvan een beperkt aantal pathogeen zijn voor mensen. De bekendste pathogene atypische mycobacteriën zijn *Mycobacterium marinum* en *Mycobacterium ulcerans*. *Mycobacterium chelonae* hoort bij de minder frequent voorkomende mycobacteriële infecties.¹ Focale mycobacteriële infecties ontstaan meestal na besmetting van wonden met mycobacteriën uit gecontamineerde aarde of water, maar ook via tatoeage-inkt.² Bij immuungecompromitteerde patiënten kunnen mycobacteriën echter wel leiden tot een gedissemineerde infectie. Door het tekortschieten van het immuunsysteem kan hematologische verspreiding plaatsvinden en huidlaesies diffuus over het lichaam veroorzaken.³ Wij presenteren een drietal casus van immuungecompromitteerde patiënten met een *M. Chelonae*-infectie.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 53-jarige vrouw, die was opgenomen op de afdeling Hematologie in het LUMC, ontwikkelde drie weken na opname diffuus over het lichaam huidafwijkingen. Zij werd op dat moment behandeld in trialverband met systemische chemotherapie vanwege acute myeloïde leukemie (AML), waarbij er geen indicatie bestond voor beenmergtransplantatie. Na de diverse cycli chemotherapie ontwikkelde zij steeds een neutropenie. Na de derde en laatste



Figuur 1. Huidafwijkingen bij de patiënte uit de eerste casus met een gedissemineerde *Mycobacterium chelonae*-infectie na drie cycli chemotherapie vanwege acute myeloïde leukemie.

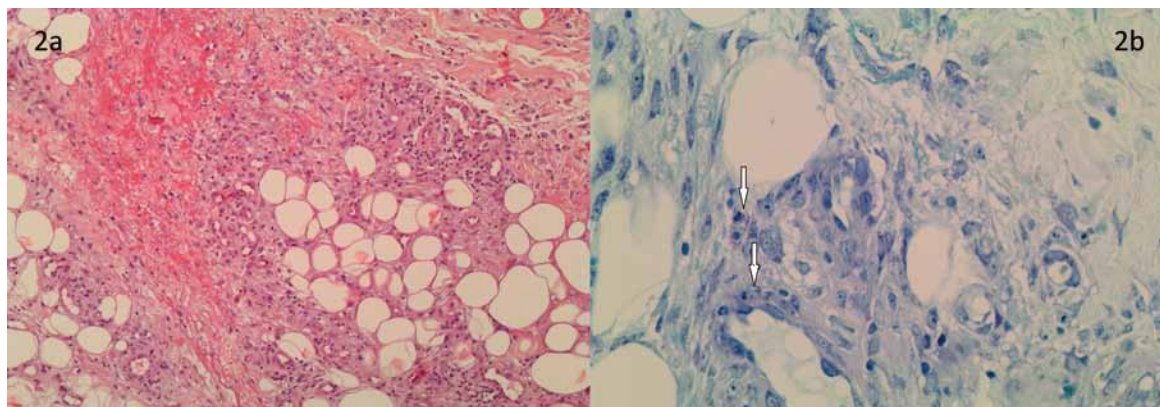
behandeling was er een langdurige periode van neutropenie (60 dagen $< 0,1/10^9$ neutrofiële granulocyten) en was het lymfocytentotal tussen de $0,15$ en $0,30 \times 10^9/L$. De huidafwijkingen, die ze gedurende de opname ontwikkelde breidden zich langzaam uit in aantal en grootte.

Dermatologisch onderzoek

We zagen een vrouw met diffuus verspreid over het gelaat, armen en benen erythemateuze tot paarslivide, week aanvoelende subcutane noduli, waarvan enkele ulceratie toonde (figuur 1). Bij follow-up breidden deze noduli zich uit tot 2-3 cm grote livide plaques.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek van de huidlaesies toonde het beeld van een septale panniculitis met een lymfocytair ontstekingsinfiltraat. Leukemia cutis werd uitgesloten. Een ziehl-neelsenkleuring



Figuur 2. Histopathologisch onderzoek toonde bij de patiënte uit de eerste en de derde casus een granulomateuze ontstekingsreactie (a) met intracellulaire zuurvaste staven (b) ziehl-neelsenkleuring, 400x vergroot.

toonde zuurvaste staven aan in de dermale histiocyten (figuur 2). Een huidbiopt voor bacteriële kweek toonde na een week een infectie met *M. chelonae*, gevoelig voor clarithromycine en levofloxacin.

Diagnose

Gedissemineerde *M. chelonae*-infectie.

Beleid en beloop

De toename van de grootte en induratie van de huidafwijkingen leken gerelateerd te zijn aan het herstel van het aantal leukocyten en granulocyten van de patiënte. Na het bekend worden van de uitslagen van aanvullend onderzoek werd zij behandeld met tweemaal daags 500 mg claritromycine en eenmaal daags 750 mg levofloxacin. De huidafwijkingen verbeterden na ongeveer twee maanden onder de antibiotische behandeling.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Een 77-jarige vrouw bij ons bekend met een erythrodermie op basis van het sézarysyndroom. Ze werd opgenomen vanwege een verergering van haar erytheem en jeukklachten, mogelijk uitgelokt door lichttherapie (PUVA). Kort voor opname was gestart met behandeling met één keer per week interferon-alpha, naast lokale behandeling met Dermovate en PUVA-lichttherapie. Gedurende de opname kreeg zij daarnaast kortdurend 40 mg prednison, eenmaal daags. Zij ontwikkelde na drie weken een gevoelige zwelling in de holte van de linkerknie.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij, naast de bekende erythrodermie en droge huid, in de linkerkniehoute een drie tot vier centimeter grote, matig scherp begrensde, erythemateuze plaque, die opvallend pijnlijk was bij palpatie. Er was geen aanwijzing voor een porte d'entree ter plaaste van de zwelling. Er was geen palpabele lymfadenopathie.

Aanvullend onderzoek

Het leukocytengetal op de eerste dag van de opname toonde een milde leukocytopenie van $2,99 \times 10^9/L$ CD4+T-cellen, $0,53 \times 10^9/L$ CD8+T-cellen met een

CD4/CD8-ratio van 5,69, passend bij haar eerder aangetoonde sézarysyndroom onder bovengenoemde behandeling.

Een huidbiopt voor histopathologisch onderzoek en kweek uit de afwijking in de linkerkniehoute toonde in de diepte een necrotiserende granulomateuze ontsteking, waarbij in de ziehl-neelsenkleuring multiple in groepen gelegen zuurvaste staven werden aangetroffen. De weefselkweek toonde ook bij deze patiënte groei van *M. chelonae*.

Diagnose

Lokale *M. chelonae*-infectie.

Beleid en beloop

Gedurende de opname namen het erytheem, de jeuk en branderigheid af. Hierop kon prednison afgebouwd worden tot eenmaal daags 10 mg. Lichttherapie en behandeling met interferon-alpha werden voorlopig gestaakt.

De mycobacteriële infectie werd in overleg met de internist-infectioloog initieel behandeld met clarithromycine en levofloxacin. Het antibiogram demonstreerde echter een resistentie tegen levofloxacin, waarna dit medicijn werd omgezet naar clofazimine.

Ten tijde van het schrijven van dit artikel werd de antibiotische behandeling nog gehandhaafd door de infectioloog en zal voorlopig met onbekende duur gecontinueerd worden. De huidafwijking in de linkerkniehoute is verstreken en niet pijnlijk meer, met achterblijven van een subtiel erytheem.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 3

Anamnese

Een 1-jarig jongetje werd opgenomen op de afdeling Kindergeneeskunde voor een allogene stamceltransplantatie vanwege een *X-linked severe combined immunodeficiency* (SCID). Ongeveer zes weken na de stamceltransplantatie werd hij opnieuw ter observatie opgenomen vanwege koorts en langzaam progressieve asymptomatische huidafwijkingen.

Lichamelijk onderzoek

Verspreid in het gelaat, de nek, romp, armen en benen zagen wij multiple miliaire tot lenticulaire

erythemateuze petechiën, allen niet wegdrukbaar, en op een enkele na niet palpabel. Er was bij opname een lichaamstemperatuur van 38,5°C.

Aanvullend onderzoek

Een aantal dagen na opname toonde een afgenomen bloedkweek een *M. Chelonae*-infectie aan. Dit kon niet worden aangetoond in het huidbiopt, zowel na kweken van het materiaal als met een ziehl-neelsenkleuring op de histopathologische coupes. Een huidbiopt toonde een vasculitis met secundaire extravasatie van erythrocyten, terwijl kweken van het huidbiopt en ziehl-neelsenkleuringen negatief waren. Dit histopathologisch beeld zou geduid kunnen worden in de context van een onderliggende sepsis.

Diagnose

M. chelonae-bacteriëmie.

Beleid en beloop

Rond de allogene stamceltransplantatie was er sprake van een diepe leukocytopenie van $0,11 \times 10^9/L$. Nadat de uitslag van de bloedkweek bekend was, werd gestart met claritromycine en ciproxin per os, aangepast aan het gewicht. In eerste instantie verbeterde het klinisch beeld en de koorts verdween, maar bloedkweken, die bij poliklinische controle werden afgenomen, bleven bij herhaling positief. Ciproxin werd hierop in overleg met de medisch microbioloog vervangen door levofloxacin. Na een behandelduur van zes maanden kon de antibiotica in overleg met de kinderarts gestaakt worden. Er waren geen aanwijzingen meer voor een persisterende infectie en het leukocytengetal was volledig genormaliseerd.

BESPREKING

M. chelonae behoort tot de groep van de atypische mycobacteriën, waarbij sporadisch infecties optreden. Meestal betreft het een gelokaliseerde infectie vanuit een porte d'entree. Hematogene verspreiding is meermaals beschreven in orgaantransplantatiepatiënten met hoge dosis immunosuppressiva.³ Minder bekend is het optreden van gedissemineerde atypische mycobacteriële infecties, zoals infectie met *M. chelonae*, bij patiënten met bijvoorbeeld een hematologische maligniteit (al dan niet met beenmergsuppressie).^{4,5}

Deze casus demonstreert dat er niet één type immunodeficiëntie ten grondslag hoeft te liggen aan een gedissemineerde *M. Chelonae*-infectie. Stoornissen in T-celrespons, humorale afweerstoornissen of verminderd aantal granulocyten kunnen ten grondslag liggen aan een gedissemineerde *M. Chelonae*-infectie. Bij de eerste patiënte was er sprake van drie relatief langdurige periodes van neutropenie na chemotherapie bij AML.

De tweede patiënte was bekend met het sézarysyndroom. Van deze ziekte is bekend dat een daling van het aantal functionele CD8⁺-T-cellen, een verschuiving van TH1- naar TH2-cytokines en de

cellulaire afweer verminderd is door afname van diversiteit van het T-celrepertoire.⁶ Hierdoor is één van de karakteristieken van het sézarysyndroom dat patiënten een toenemende immunodeficiëntie ontwikkelen met het voortschrijden van de ziekte, waardoor patiënten vaker aan de infectieuze complicaties overlijden dan aan het syndroom zelf.⁷ Daarnaast gebruikte patiënte verschillende immunosuppressiva als behandeling voor haar sézarysyndroom. Het blijft onduidelijk of bij deze patiënt sprake was van een lokale mycobacteriële infectie via een porte d'entree of het opvlammen van een hematogeen verspreide infectie bij een toenemende immunodeficiëntie.

Bij de laatste patiënt was sprake van een diepe leukopenie rond een stamceltransplantatie. Bij alle patiënten is de route en de bron van besmetting tot op heden onbekend.

Huidbetrokkenheid is bij infecties met atypische mycobacteriën frequent. De reden dat patiënten met *M. Chelonae*-infecties zich presenteren met huidafwijkingen, maar in elk geval geen aanwijzingen hadden voor viscerale betrokkenheid, zou gelegen kunnen zijn in het feit dat atypische mycobacteriën meestal een affiniteit hebben voor lagere temperaturen (< 37°C), hoewel de verspreiding waarschijnlijk wel degelijk hematogeen is.¹

Behandeling vindt meestal plaats in overleg met de medisch microbioloog en op basis van het antibiogram. De enige therapeutische trial voor de behandeling van *M. Chelonae*-infecties onderzocht claritromycine monotherapie zonder vergelijking met placebo of ander antibioticum. Dertien van de veertien patiënten lieten complete remissie zien na een behandelduur van zes maanden. Bij de patiënt die niet reageerde trad resistentie op tegen claritromycine.⁸ Vanwege de sterk verminderde afweer van onze patiënten werden zij behandeld met duo-therapie met een macrolide en quinolone antibioticum voor een duur afhankelijk van het klinisch herstel.

LITERATUUR

1. Ingen J van. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:103-9
2. Kennedy BS, Bedard B, Younge M, et al. Outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection associated with tattoo ink. *N Engl J Med* 2012;367:1020-4.
3. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;38:1428-39.
4. Mahdi AJ, Mahdi EJ, Salamat A, et al. Invasive *Mycobacterium chelonae* infection. *Br J Haematol* 2014;164:1.
5. McWhinney PH, Yates M, Prentice HG, et al. Infection caused by *Mycobacterium chelonae*: a diagnostic and therapeutic problem in the neutropenic patient. *Clin Infect Dis* 1992;14:1208-12.
6. Krejsgaard T, Odum N, Geisler C, et al. Regulatory T cells and immunodeficiency in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leukemia* 2012;26:424-32.

7. Yawalkar N, Ferenczi K, Jones DA, et al. *Profound loss of T-cell receptor repertoire complexity in cutaneous T-cell lymphoma. Blood* 2003;102:4059-66.
8. Wallace RJ Jr, Tanner D, Brennan PJ, et al. *Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to Mycobacterium chelonae. Ann Intern Med* 1993;119:482-6.

SAMENVATTING

Wij presenteren een drietal casus met een Mycobacterium chelonae-infectie. Iedere casus heeft een andere klinische presentatie en een verschillende onderliggende immuundeficiëntie. Alle patiënten kregen een behandeling met een macrolide en quinolone antibioticum, waarop het klinisch beeld verbeterde.

SUMMARY

We present three cases of a Mycobacterium chelonae infection. Every case demonstrates a different type of presentation and different type of underlying immunodeficiency facilitating the atypical mycobacterial infection. All patients showed remission under regimen of a combination of macrolide and quinolone antibiotics.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

PLAVEISELCEL CARCINOOM

Agressief plaveiselcelcarcinoom bij transplantatiepatiënten

D. Siem¹, J.N. Bouwes Bavinck²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. J.N. Bouwes Bavinck

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: J.N.Bouwes_Bavinck@lumc.nl

Orgaantransplantatie is een levensreddende interventie bij patiënten met eindstadium orgaanziekte of -disfunctie.¹ Orgaantransplantaties zijn echter niet zonder risico's. Keratinocytcarcinomen (KC), waarvan met name plaveiselcelcarcinomen (PCC), zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit na orgaantransplantatie.² KC's kunnen worden toegeschreven aan de immunosuppressieve medicijnen die levenslang noodzakelijk zijn en die leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor infecties en maligniteiten. De cutane maligniteiten die zich ontwikkelen na orgaantransplantatie zijn talrijker en soms agressiever dan die bij de algemene populatie.³ Hieronder beschrijven wij drie casus van niertransplantatiepatiënten met agressieve PCC's.

CASUS 1

Van 1985 tot september 2016 zagen wij deze 70-jarige patiënt op ons huid-orgaantransplantatiespreekuur voor de controle van de huid na een niertransplantatie.

Dermatologische voorgeschiedenis

Patiënt had in 1981 en 2012 niertransplantaties ondergaan en gebruikte als medicatie aanvankelijk azathioprine en later tacrolimus in combinatie met prednison. In de loop der jaren ontwikkelde hij multipole actinische keratosen, meerdere morbus Bowens, multipole basaalcelcarcinomen en tientallen PCC's. De premaligne aandoeningen werden met cryotherapie of met Efudix crème behandeld, terwijl de morbus Bowens en maligne aandoenin-



Figuur 1. Progressieve vast aanvoelende nodi in en rond de huidtranspositie en het litteken.

gen werden geëxcideerd of in opzet curatief behandeld met curettage en coagulatie. Om de kans op KC te verminderen werd hij behandeld met acitretine 10 mg per dag.

Anamnese

Patiënt werd in maart 2016 door de plastisch chirurg geopereerd aan een PCC op de rechterwang. Ongeveer tien dagen postoperatief kreeg hij snel groter wordende vast aanvoelende knobbeltjes in en rond de huidtranspositie en het litteken (figuur 1). De noduli waren aanvankelijk asymptomatisch, maar later zeer pijnlijk. Een CT-scan toonde rechts in het gelaat multipole bolronde cutane laesies zich uitbreidend naar subcutaan met vergrote lymfeklieren retromandibulair en in de glandula parotis rechts. Histopathologie toonde een PCC en een echogeleide punctie een lymfkliermetastase aan.

Conclusie

In-transit metastasen PCC met tevens lymfkliermetastasen.

Beleid en beloop

In ons tweewekelijkse regionale multidisciplinair overleg (RMDO) werd besloten de rechterwang te behandelen met radiotherapie. Tijdens deze behandeling ontwikkelde patiënt nieuwe progressieve nodi op het onderooglid rechts, mediaal onder het oog rechts, op de kin en bovenbeen rechts. De huidbiopsen toonden het beeld passend bij een metastase van het bekende PCC. Patiënt is begin september 2016 aan zijn PCC overleden.

CASUS 2

In februari 2016 werd een 65-jarige patiënt gezien op de polikliniek Huidziekten op verzoek van een collega dermatoloog van het Groene Hart ziekenhuis voor overname van de behandeling van snel ontstane multipale PCC's met mogelijk metastasen op zijn linkerhand en -arm.

Anamnese

Patiënt had in het verleden twee niertransplantaties ondergaan (1989 en 1994), waarvoor hij tot kort geleden werd behandeld met azathioprine 75 mg, cyclosporine 100 mg en prednison 7,5 mg. Daarna heeft hij multipale PCC's ontwikkeld, vooral in het gelaat en op de extremiteiten, waarvoor behandeling door middel van excisie bij dermatoloog en plastisch chirurg plaatsvond. Er werd een amputatie van de vingertop digitus III links verricht vanwege een PCC. Vervolgens ontstonden in enkele weken tijd snel groeiende en bloedende metastasen ter plaatse van digitus III links, de linkerhandrug en de -onderarm (figuur 2). Ter plaatse van de bovenarm en in het hoofd-hals-axillairgebied waren geen subcutane nodi of vergrote lymfeklieren palpabel. Een PET-scan toonde meerdere cutane dan wel subcutane afwijkingen ter plaatse van de linkerhand lopend vanaf digitus 3 tot en met distale onderarm en een locatie aan de mediale zijde van de elleboog.

Conclusie

Lokale (in-transit) PCC-metastasen linker digitus 3, linkerhandrug en -onderarm.

Beleid en beloop

In overleg met de nefroloog wordt de immunosuppressieve medicatie aangepast en de azathioprine afgebouwd. Patiënt werd besproken op het RMDO met oncoloog, oncologisch chirurg, radiotherapeut en nucleair geneeskundige. Gezien het bloeden en de snelle groei van de tumoren op de linkerarm werd besloten tot bestraling. Wegens progressie ondanks radiotherapie werd alsnog besloten tot amputatie van de linkerarm. Patiënt blijft nieuwe zeer snel groeiende PCC's ontwikkelen op het voorhoofd en de schedel die geëxideerd worden. Patiënt komt maandelijks ter controle op ons huid-organtransplantatiespreekuur.



Figuur 2. Snel groeiende en bloedende metastasen ter plaatse van digitus III links, de linkerhandrug en de -onderarm.



Figuren 3A en B. In korte tijd meerdere wondjes op het rechteronderbeen die niet wilden genezen.

CASUS 3

Van 1995 tot en met 2016 zagen wij deze 76-jarige patiënt op ons huid-organtransplantatiespreekuur in verband met controle van de huid na niertransplantatie.

De voorgeschiedenis vermeldt een niertransplantatie in 1983 waarvoor hij prednison en azathioprine gebruikt. Sinds 1995 ontwikkelde hij multipale

actinische keratosen, meerdere morbus Bowens, multiële basaalcelcarcinomen en PCC's, vooral in het gelaat en extremiteiten. De premaligne aandoeningen werden met cryotherapie of met Efidix crème behandeld, terwijl de morbus Bowens en maligne aandoeningen werden geëxideerd of in opzet curatief behandeld met curettage en coagulatie. In december 2015 ontwikkelden zich in korte tijd meerdere wondjes op het rechteronderbeen die niet wilden genezen (figuur 3A en B). Histologisch onderzoek liet op zes plaatsen slecht gedifferentieerde PCC's zien die deels radicaal, deels irradicaal werden geëxideerd.

Conclusie

Incurabele multiële PCC's op het rechteronderbeen.

Beleid en Beloop

Zowel radiotherapie en chirurgie zijn bij deze PCC's lastige opties. In ons tweewekelijkse RMDO werd besloten, mede omdat de patiënt tegelijkertijd incurabele PCC's op de schedel had ontwikkeld, om alleen de meest hinderlijke PCC's te behandelen met excisie door de plastisch chirurg. Gezien de incurabele PCC's op de schedel was amputatie geen optie. In een andere MDO met klinisch oncoloog werd besloten dat patiënt niet in aanmerking kwam voor systemische behandeling met een EGFR-inhibitor (cetuximab of andere EGFR-inhibitor), omdat deze behandeling hooguit enkele maanden respijt geeft en gepaard kan gaan met vervelende bijwerkingen (bijvoorbeeld acneïforme huidafwijkingen, maagpijn, diarree en misselijkheid). Enkele weken later werd patiënt opgenomen op de afdeling Nierziekte in verband met een sepsis bij recidief *Klebsiella pneumoniae bacteriëmie*. Klinisch ging patiënt steeds verder achteruit. In overleg met patiënt en de familie werd besloten tot een palliatief beleid gericht op comfort, en hij ging met ontslag naar een hospice. Kort daarna is patiënt overleden.

BESPREKING

Orgaantransplantatiepatiënten hebben een sterk verhoogde kans op KC,⁴ waarbij de kans op PCC tussen 65 en 100 maal hoger is in vergelijking met de algemene bevolking.^{5,7} De cumulatieve incidentie varieert tussen 10 en 27% tien jaar na de transplantatie en tussen 40 en 60% twintig jaar na de transplantatie.⁸

Risicofactoren die predisponeren voor de ontwikkeling van KC in orgaantransplantatiepatiënten zijn vergelijkbaar met die in de algemene bevolking: cumulatieve blootstelling aan de zon, een geschiedenis van ernstige zonnebrand, licht huidtype, mannelijk geslacht, roken en dergelijke. Specifieke risicofactoren voor orgaantransplantatiepatiënten zijn een oudere leeftijd op het moment van transplantatie, het soort orgaan dat is ontvangen, het soort immunosuppressiva, de hoogte van de dosering van de immunosuppressiva en de totale cumulatieve dosering immunosuppressiva.^{5,8,15,16} De laatste jaren is

ook infectie met het humaan papillomavirus (HPV) geassocieerd met een verhoogde kans op PCC in orgaantransplantatiepatiënten.^{1,14}

De kans op metastasen van PCC wordt geschat op 7 tot 8% in orgaantransplantatiepatiënten vergeleken met percentages van 0,5 tot 5% in de algemene bevolking.^{5,9} Hierbij dient te worden aangetekend dat dit percentage wordt berekend voor patiënten die vaak tientallen PCC's ontwikkelen. Per individueel PCC is de kans op metastasen waarschijnlijk minder dan 1%. Door het grote aantal PCC's zijn deze in orgaantransplantatiepatiënten geassocieerd met een hogere mortaliteit en verhoogde kans op lokaal recidief van ongeveer 13,4%.^{5,10} In de algemene bevolking bedraagt het aantal recidieven 7,4%.¹¹ Voor agressieve PCC's is excisie, eventueel Mohs micrografische chirurgie en op indicatie postoperatieve radiotherapie aanbevolen. Orale retinoiden kunnen worden overwogen om de kans op PCC iets te verminderen.^{13,17,18} De Europese Best Practice Richtlijnen bevelen "vermindering van de immunosuppressie" bij patiënten met multiële of terugkerende carcinomen.¹⁹

In een studie van 21 patiënten met in-transitmetastasen van PCC's is gebleken dat de aanwezigheid van in-transit metastase in orgaantransplantatiepatiënten een zeer slechte prognose betekent en ongeveer 33% procent van orgaantransplantatiepatiënten in de studie waren overleden aan de ziekte.²⁰ Nieuwe opkomende therapieën zoals cetuximab en capecitabine kunnen mogelijk van betekenis zijn voor patiënten met gevorderde, recidiverende of levensbedreigende PCC's.⁴ Toepassing van deze geneesmiddelen is echter nog controversieel, omdat ze slechts een beperkte levenswinst geven en gepaard gaan met soms heftige bijwerkingen. Op ons huid-organtransplantatiesprekkuur zien wij jaarlijks honderden patiënten. Enkele tientallen patiënten ontwikkelen jaarlijks een groot aantal PCC's. Door deze patiënten zeer regelmatig op onze polikliniek te zien en ze steeds snelle toegang tot onze polikliniek te geven bij klachten (binnen een week) hopen wij de tsunami aan PCC's in toom te houden. Dat dit niet altijd lukt, blijkt uit de drie gepresenteerde casus.

LITERATUUR

1. Chockalingam R, Dawing C, Tyring SK. Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Organ Transplant Recipients. *J Clin Med* 2015;4:1229-39.
2. Adami J, Gabel H, Lindelof B, Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: A nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;89:1221-7.
3. Geissler EK. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Are mTOR inhibitors a game changer? *Transplant Res.* 2014;doi:10.1186/s13737-014-0022-4.
4. Spratt EAG, Carucci JA. Skin Cancer in Immunosuppressed Patients. *Facial Plast Surg* 2013;29:402-10.
5. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am*

- Acad Dermatol* 2002;47:1-17, quiz 18-20.
6. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kooite AM, et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990;49:506-9.
 7. Jensen P, Hansen S, Møller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86.
 8. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:253-61, quiz 262.
 9. Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, et al. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1383-4.
 10. Winkelhorst JT, Brokelman WJ, Tiggeleer RG, et al. Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:409-13.
 11. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
 12. Penn I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:431-45.
 13. Stasko T, Brown MD, Carucci JA, et al; International Transplant-Skin Cancer Collaborative; European Skin Care in Organ Transplant Patients Network. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004;30:642-50.
 14. Connolly K, Manders P, Earls P, Epstein RJ. Papillomavirus-associated squamous skin cancers following transplant immunosuppression: One Notch closer to control. *Cancer Treat Rev* 2014;40:205-14.
 15. Madeleine MM, Carter JJ, Johnson LG, Wipf GC, Davis C, Berg D, et al. Risk of squamous cell skin cancer after organ transplant associated with antibodies to cutaneous papillomaviruses, polyomaviruses, and TMC6/8 (EVER1/2) variants. *Cancer Med* 2014;3:1440-7.

SAMENVATTING

Patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan, hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van keratinocytcarcinomen, vooral plaveiselcelcarcinomen (PCC). Deze PCC's zorgen voor een hoge morbiditeit en soms mortaliteit. Een multidisciplinaire benadering met toepassing van verschillende therapiemethoden zijn noodzakelijk om deze agressieve PCC's te behandelen.

TREFWOORDEN

orgaantransplantatie – huidkanker – keratinocytcarcinoom – plaveiselcelcarcinoom

SUMMARY

Patients who have undergone organ transplantation, have an increased risk of keratinocyte carcinomas, in particular squamous cell carcinomas. These squamous cell carcinomas account for **increased** morbidity and sometimes mortality. A multidisciplinary approach with a combination of different **therapies are** necessary in order to treat these aggressive squamous cell carcinomas.

KEYWORDS

organ transplant – skin cancer – keratinocyte carcinomas – squamous cell carcinoma

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

VASCULAIRE OCCLUSIE SYNDROMEN

Non-uremische calciphylaxis

M.S. van Kester,¹ M. Mebius,² C.C.P. Haenen,¹ T.M. Starink,³ R. van Doorn,³ A.P.M. Lavrijsen³¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden² Aios, afdeling Interne Geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Marloes van Kester

E-mail: M.S.van_Kester@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op verzoek van een vaatchirurg uit een ander ziekenhuis werd een 69-jarige man op de polikliniek gezien met sinds een half jaar zeer pijnlijke progressieve ulcera aan beide onderbenen. De klachten waren begonnen met een tweetal traumatische ulcera ter plaatse van de linkerkuit en achillespees in aansluiting op een heupoperatie. In dezelfde tijd zijn echter ook spontaan ulcera aan het rechteronderbeen ontstaan vanuit een kleine zwarte verkleuring. Er was in die tijd ook sprake van fors oedeem aan beide benen. Vaatonderzoek uitgevoerd door de verwijzend vaatchirurg toonde geen arteriële insufficiëntie, maar een staminsufficiëntie van vena saphena magna en vena saphena parva van het linkerbeen hetgeen behandeld werd door endoveneuze VNUS. Ondanks deze behandeling en wondverzor-

ging was er geen sprake van genezing van de ulcera. Onder de werkdiagnose pyoderma gangrenosum werd behandeling met prednisolon gestart. Tevens had hij onverklaarbare spontane bloedingstoringen op zijn armen en rug. Zijn bloeddruk was jarenlang niet goed gereguleerd, bij presentatie bleek de bloeddruk sinds instelling op antihypertensiva redelijk goed onder controle. Verder vermeldde zijn voorgeschiedenis coronairlijden waarvoor zes jaar eerder een percutane coronaire interventie (PCI), atriumfibrilleren, jicht en een knie- en heupprothese rechts. Patiënt heeft jarenlang een staand beroep gehad. Zijn huidige medicatie was prednisolon tweemaal daags 30 mg, fenprocoumon, nifedipine, fentanylpleister, valsartan, tramadol, pantoprazol, metoprolol, Movicolon, atorvastatine en allopurinol. De patiënt had een periode Xarelto in plaats van fenprocoumon gebruikt.



Figuur 1. Ulcera op de onderbenen, niet op de voorkeurslokalisaties voor veneuze ulcera.



Figuur 2. Detailopname van ulcus laterale zijde rechteronderbeen.

Dermatologisch onderzoek

Aan de laterale en dorsale zijde van het rechteronderbeen zagen wij een tweetal grillige ulcera van 7-10 cm diameter met geel beslag, maar geen opstaande/ondermijnde wondranden (figuur 1 en 2). Rondom bevonden zich uitgebreide hematomen. Op het linkeronderbeen dorsaal waren een tweetal ulcera te zien met geel beslag en een diameter van 7-10 cm. Links pretibiaal was sprake van hyperpigmentatie. Aan beide onderbenen was er pitting oedeem aanwezig. Tevens was er sprake van een livide verkleuring van de tenen en een hematoom aan de strekzijde van de rechterknie en zagen we een livedo reticularis beeld op armen en benen. Pulsaties van de a. dorsalis pedis en a. tibialis posterior waren beiderzijds palpabel.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek toonde acute dermale en subacute ontsteking met loslating van de gehele epidermis. Stuwung van hogere en diep gelegen vaten met daarnaast uitgesproken fibrinoïde necrose van de vaatwand met in vaatwanden verspreid granulocyten. Kleine subcutane vaten werden geheel opgevuld door een lamellair kalkfragment, passend bij calciphylaxis (figuur 3).

Röntgenfoto's van beide benen toonden multipale verkalkingen van de kleine en middelgrote vaten in de boven- en onderbenen. Tevens werden er tussen tibia en fibula mönckebergcalcificaties gezien. Gezien de morfologie en distributie (grote vaten relatief gespaard) kon het beeld gezien worden in het kader van calciphylaxis.

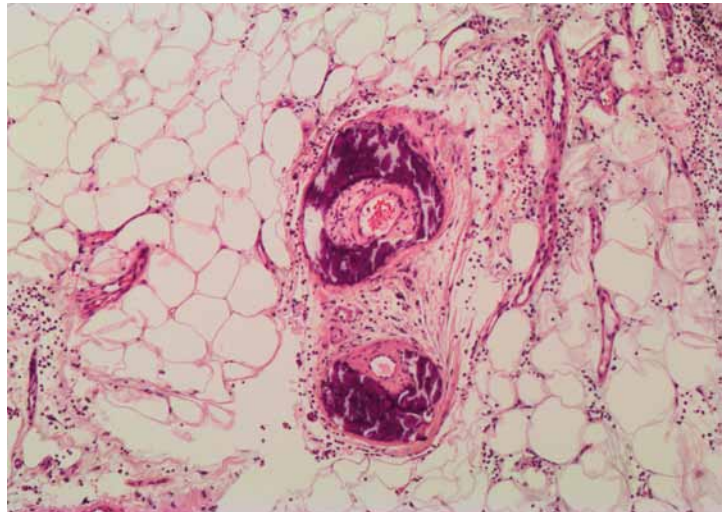
Laboratoriumonderzoek: ureum 19 mmol/L, kreat 85 µmol/L, eGFR 80 ml/min, trombocyten 308 x10⁹ /L, de volgende bepalingen waren negatief: reumafactor, ANF, ANC, anti-ENA, anti-dsDNA, IgM/IgG-anticardiolipinen, anti-beta2-glycoproteïne, cryoglobulinescreening en PTH was niet afwijkend. Stollingsonderzoek toonde geen aanwijzingen voor proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, anti-trombine III-deficiëntie, APC-resistentie, lupus anticoagulans, Factor II (G20210A) mutatie of ziekte van von Willebrand; de uitslagen waren passend bij coumarine-effect.

Diagnose

Non-uremische calciphylaxis.

Beloop

Een week later werd patiënt op de polikliniek gezien met toename van de pijnklachten, nieuwe ulcera aan de benen en zwelling van de linkeronderarm. Er bleek sprake van een septisch beeld en hij werd opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde in verband met algehele achteruitgang. Patiënt werd besproken op ons dermato-pathologie overleg waarbij gezien de klinische presentatie en het histologisch beeld waarbij één van de kleine subcutane vaten geheel wordt opgevuld door een lamellair kalkfragment calciphylaxis waarschijnlijk werd



Figuur 3. HE-coupe, 100x vergroting: in de vaatwand fibrinoïde necrose en verspreid granulocyten, een klein subcutaan vat volledig opgevuld door een lamellair kalkfragment.

geacht. Röntgenfoto's toonden calciumdeposities passend bij calciphylaxis. Omdat de fenprocoumon mogelijk een rol heeft gespeeld bij het ontstaan van de klachten en prednisolon bij de progressie van het ziektebeeld werd fenprocoumon gestopt en prednisolon versneld afgebouwd. Een behandeling werd gestart met intraveneus natriumthiosulfaat om de dag 12,5 gram gedurende twee weken. Gedurende behandeling met natriumthiosulfaat was er ziekteprogressie met vorming van hemorrhagische bullae. Het beloop werd gecompliceerd door multipale infecties (onder andere *S. Aureus*-bacteriëmie) waarvan hij is overleden.

BESPREKING

Calciphylaxis is een zeldzaam ziektebeeld met kalkophoping in de kleine en middelgrote vaten. Het klinisch beeld presenteert zich met livedo reticularis, niet-genezende ulcera, pijnlijke cutane en subcutane necrose/gangreen, littekenvorming en blaarvorming op distale extremiteten, op de dijbenen, bovenarmen, maar ook borsten en abdominale vetschort.^{1,2} Bij het ulcus van Martorell, dat ook bij deze patiënt met lang bestaande hypertensie was overwogen, zijn in tegenstelling tot calciphylaxis andere lokalisaties dan de onderbenen erg zeldzaam.² Bij calciphylaxis kan er sprake zijn van viscerale betrokkenheid, waarbij calcificaties in skeletspieren, hersenen, longen, darmen, ogen en het mesenterium zijn beschreven. Het volgende beeld wordt histologisch gezien: calcificatie van kleine vaten en weke delen, niet-specifieke intimaproliëratie met lumenocclusie, fibrinoïde trombi en ischemische necrose van de huid. Soms is een dieper incisiebiopt nodig om genoeg weefsel te verkrijgen om calcium in dieper gelegen subcutane vaten vast te kunnen stellen.³ Röntgenonderzoek kan verder bijdragen aan het stellen van de diagnose calciphylaxis.^{4,5} Mönckebergcalcificaties zijn een vorm van arteriosclerose, waarbij calciumdeposities worden gezien

in de tunica media van arteriën. Over het algemeen zijn mönckeborgcalcificaties symptoomloos, tenzij zij gecompliceerd worden door atherosclerose, calciphylaxis of andere ziekten.

Calciphylaxis komt voornamelijk voor bij patiënten met chronisch nierfalen die behandeld worden met dialyse. Oorspronkelijk werd gedacht dat calciphylaxis een manifestatie is van een gedysreguleerde calciumfosfaathuishouding in dialysepatiënten. Hoewel bij een groot deel van de dialysepatiënten gestoorde calciumfosfaathuishouding voorkomt, is calciphylaxis zeldzaam. Echter calciphylaxis kan ook voorkomen bij patiënten met een normale nierfunctie. Er wordt dan gesproken van zogenoemde non-uremische calciphylaxis. Calciphylaxis zonder nierziekten als basisprobleem is zeldzaam maar kan worden gezien bij een primaire hyperparathyreoïdie, maligniteit, auto-immuun ziekten, diabetes mellitus, alcoholische levercirrhose, proteïne C en S deficiënties en medicamenteus.⁴ Het gebruik van de volgende medicamenten is geassocieerd met een toegenomen risico op calciphylaxis: corticosteroiden, vitamine K-antagonisten, calciumsupplementen, calciumgebaseerde fosfaatbinders, calcitriol en trauma gerelateerd aan insuline- of heparine-injecties.⁴ De patiënt in de beschreven casus gebruikte prednisolon en fenprocoumon, waarschijnlijk heeft fenprocoumon een rol gespeeld bij het ontstaan van de klachten en prednisolon bij de progressie van het ziektebeeld. Vitamine K-antagonisten remmen onder andere matrixproteïne Gla. Matrix Gla-proteïne is een vasculaire calcificatierepeller en vitamine K-afhankelijk voor activatie. Patiënten met vitamine K-antagonisten zijn mogelijk niet in staat deze vasculaire calcificatie te remmen.¹

Zowel uremische als non-uremische calciphylaxis heeft een hoge morbiditeit en mortaliteit. De mortaliteit loopt op tot 80% na een jaar, met sepsis als meest voorkomende doodsoorzaak.⁴ In het geval van uremische calciphylaxis is de behandeling in eerste

instantie gericht op het herstellen van de calciumfosfaathuishouding door lage calciumdialyse, het gebruik van fosfaatbinders en parathyreoïdectomie als de behandeling van hypercalciëmie faalt.¹ Daarnaast uitlokkende medicamenten zoals vitamine K-antagonisten staken. Hoogstwaarschijnlijk is de meest gebruikte interventie natriumthiosulfaat intraveneus.¹ Andere behandelopties zijn bisfosfonaten, *low-dose tissue plasminogen activator*, pamidronaat, cinacalcet en hyperbare zuurstof. Data over behandeling van non-uremische calciphylaxis zijn beperkt en het gebruik van natriumthiosulfaat wordt beschreven met wisselend succes.⁶ Vanzelfsprekend dient de behandeling daarnaast gericht te zijn op adequate wondverzorging, pijnbestrijding, optimale voedingsstatus door eiwitrijk dieet en behandeling van risicofactoren.

In geval van pijnlijke ulcera, ook zonder chronisch nierfalen dient calciphylaxis overwogen te worden. Om deze diagnose te kunnen stellen is voldoende weefselmateriaal nodig en kan beeldvorming behulpzaam zijn.

LITERATUUR

1. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, et al. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1139-43.
2. Hafner J. Calciphylaxis and Martorell Hypertensive Ischemic Leg Ulcer: Same pattern – One Pathophysiology. *Dermatology* 2016.
3. Ng AT, Peng DH. Calciphylaxis. *Dermatol Ther* 2011;24:256-62.
4. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, et al. Calciphylaxis: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Am J Kidney Dis* 2015;66:133-46.
5. Bonchak JG, Park KK, Vethanayagamony T, Sheikh MM, Winterfield LS. Calciphylaxis: a case series and the role of radiology in diagnosis. *Int J Dermatol* 2016;55:e275-9
6. Ning MS, Dahir KM, Castellanos EH, McGirt LY. Sodium thiosulfate in the treatment of non-uremic calciphylaxis. *J Dermatol* 2013;40:649-52.

SAMENVATTING

We beschrijven de casus van een 69-jarige man met zeer pijnlijke progressieve ulcera aan beide onderbenen zonder aanwijzingen voor arteriële insufficiëntie. Zowel het histologische onderzoek als de röntgenfoto's van de benen gaven een beeld te zien dat kan passen bij een calciphylaxis. Calciphylaxis kan voorkomen zonder chronisch nierfalen. Er wordt dan gesproken van non-uremische calciphylaxis. Calciphylaxis zonder nierziekten als basisprobleem is zeldzaam maar kan worden gezien bij primaire hyperparathyreoïdie, maligniteit, auto-immuun ziekten, diabetes mellitus, alcoholische levercirrose,

proteïne C- en S-deficiënties en medicamenteus. Zowel uremische als non-uremische calciphylaxis hebben een hoge morbiditeit en mortaliteit. De mortaliteit is naar schatting 80% na een jaar, met sepsis als meest voorkomende doodsoorzaak. Data over behandeling van non-uremische calciphylaxis zijn beperkt en het gebruik van natriumthiosulfaat wordt beschreven met wisselend succes. Daarnaast is het advies uitlokkende medicamenten zoals Vitamine K-antagonisten te staken.

TREFWOORDEN

ulcera – calciphylaxis – vasculopathie

SUMMARY

We describe a case of a 69-year-old man with progressive very painful ulcers on both lower legs without arterial insufficiency. Both histological examination and x-ray examination were compatible with calciphylaxis. Calciphylaxis can occur without chronic renal failure. This is called non-uremic calciphylaxis. Calciphylaxis without renal disease as a primary problem is rare, but can be seen with primary hyperparathyroidism, malignancy, autoimmune diseases, diabetes mellitus, alcoholic liver cirrhosis, protein C and S deficiencies and medication. Both uremic and non-uremic calciphylaxis have high morbidity and mortality. The mortality rate is estimated

at around 80% at 1 year, with sepsis being the most common cause of death. Published data are limited regarding the treatment of non-uremic calciphylaxis and the use of sodium thiosulfate is described as a promising therapeutic option. In addition stopping medication that can possibly trigger calciphylaxis such as vitamin K antagonists is advised.

KEYWORDS

Ulcus – non-uremic calciphylaxis – coagulopathy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

ANCA-positieve vasculitis bij cocaïnegebruik

R.E.J. Roach¹, L.J. Secker², K.D. Quint³, S. Lavrijsen³

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Rachel E.J. Roach
Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
E-mail: r.e.j.roach@lumc.nl

Levamisol is een antihelmethicum dat tegenwoordig wordt gebruikt als versnijdingsmiddel van cocaïne. In de jaren zeventig werd voor het eerst een levamisolgeïnduceerde vasculitis beschreven. Dit is een ziektebeeld met kenmerkende afwijkingen bij lichamenlijk onderzoek en klassieke histopathologische bevindingen. Aan de hand van onderstaande casus willen wij dit ziektebeeld demonstreren.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

In januari 2015 zagen wij een 51-jarige man in consult op de afdeling Interne Geneeskunde vanwege huidafwijkingen aan de oorschelpen en de extremiteiten. Patiënt was kort geleden door de

afdeling Interne Geneeskunde overgenomen uit het Kennemer Gasthuis voor analyse naar een systeemvasculitis. In mei 2014 merkte patiënt voor het eerst een pijnlijke, paarsrode korst op zijn oor. In de daaropvolgende periode verschenen ook verschillende rode, jeukende huidafwijkingen op de armen en benen. Deze groeiden in de loop van enkele weken uit tot paarse, pijnlijke laesies waarop zich zwarte korsten vormden. Patiënt vertelde te hebben opgemerkt dat de laesies ontstonden na gebruik van cocaïne, en tussendoor weer verdwenen. Patiënt gebruikte al sinds zijn dertigste levensjaar cocaïne: in de laatste 1,5 jaar gemiddeld drie keer per week. Hij wist geen andere uitlokkende factoren voor zijn huidafwijkingen te noemen. Hij had geen andere lichamenlijke klachten.

Een week voor de opname in het LUMC had hij zich op de Spoedeisende Hulp van het Kennemer Gasthuis gepresenteerd, omdat er een grote en zeer pijnlijke open wond aan zijn linkerarm was ontstaan. Daar was een behandeling van 2dd 30 mg prednison gestart. Sindsdien waren de huidafwijkingen iets verbeterd, maar niet verdwenen. De voorgeschiedenis van patiënt was blanco en hij gebruikte geen medicatie. In zijn familie kwamen geen huid- of systeemziekten voor.

Dermatologisch onderzoek

Aan de helix van beide oren werden niet-wegdrukbaare roodpaarse maculae waargenomen. De neuspunt

toonde enkele petechiën (figuren 1a-1c).

Op de linkerkuif werd een grillige, niet-wegdrukbare blauwpaarse, macula van ongeveer 20x10 cm waargenomen met centraal een necrotisch ulcus (figuur 1d).

Aan de handen en de benen werden purpurische plaques en ulcera gezien (figuur 1e).

Aanvullend onderzoek

Histologisch onderzoek van twee huidbiopten van de linkerkuif werden ter revisie opgevraagd uit het Kennemer Gasthuis. Deze toonden in de dermis, met name rondom de vaten, een lymfocytair infiltraat met een geringe endotheelzwellingsaspect. Tevens was er bijmenging van neutrofiële granulocyten en enkele eosinofiele granulocyten. Daarnaast werden van hoog tot diep dermaal meerdere fibrinetrombi gezien in de vaten met opvallende extravasatie van erythrocyten.

Laboratoriumonderzoek toonde een normale lever- en nierfunctie, een verlaagd Hb (6,0), een verhoogd BSE (63) en een verlaagd aantal leukocyten ($0,75 \times 10^9$).

Anti-MPO (p-ANCA) positief en anti-PR3 (c-ANCA) waren positief.

ANF was positief, cryoglobulines waren negatief.

De urine toonde een proteïnurie en dysmorfie erythrocyten, passend bij een glomerulonefritis.

Toxicologie: omdat zowel het huidbeeld als de anemie sterk verdacht zijn voor inname van levamisol, werd de genuttigde cocaïne onderzocht en bleek verontreinigd te zijn met levamisol.

Diagnose en beloop

De combinatie van de klinische afwijkingen, auto-immuunserologie en glomerulonefritis, leidde tot de diagnose levamisol geïnduceerde ANCA-positieve vasculitis op basis van met levamisol vervuilde cocaïne. Onder voortzetting van prednison 2dd 30 mg werd gedurende de opname snel verbetering van de huidafwijkingen waargenomen. De proteïnurie en dysmorfie erythrocyten uit de urine normaliseerden. Na acht dagen werd patiënt uit het ziekenhuis

ontslagen, waarbij werd afgesproken dat de prednison gedurende drie maanden poliklinisch in het Kennemer Gasthuis zou worden afgebouwd. Tevens werd patiënt aangemeld bij de Brijderstichting voor begeleiding bij de behandeling van zijn cocaïneverslaving. Patiënt is na ontslag nooit meer teruggevoerd in het LUMC waardoor het beloop na ontslag niet bekend is.

BESPREKING

Levamisol is een imidathiasolderivaat dat jarenlang als antihelmethicum is gebruikt.^{1,3} Daarnaast werd het gebruikt als immuunmodulator in combinatie met chemotherapeutica voor de behandeling van coloncanceren en hoofd-halscarcinomen.^{2,4} Eind jaren negentig is levamisol in onbruik geraakt toen bleek dat het zeldzame maar zeer ernstige bijwerkingen kent, waaronder agranulocytose, leukocytopenie, vasculitis en trombotische vasculopathie.^{1,4} Sinds het begin van deze eeuw wordt het in toenemende mate toegepast in de drugshandel als versnijdingsmiddel van cocaïne. Redenen hiervoor zijn een grote uiterlijke gelijkheid met cocaïne en dat in dierexperimenten is aangetoond dat levamisol de endogene opioïdeproductie en de concentratie dopamine in het beloningssysteem verhoogt, wat de verslavingsgevoeligheid vergroot.^{4,6} In 2005 werd levamisol nog in minder dan 5% van alle cocaïne-monsters aangetoond, terwijl dat percentage in 2013



Figuur 1a-1c. Karakteristieke purpura aan de oorschelpen en de neus.



Figuur 1d. Een necrotisch ulcus aan de laterale zijde van het rechteronderbeen.

was opgelopen tot 60%.^{7,8} Ook het gebruik van cocaïne is de laatste decade toegenomen,⁸ waardoor het aantal mensen dat aan levamisol wordt blootgesteld groeit.

De incidentie van een levamisolgeïnduceerde vasculitis is onduidelijk. De meeste gevallen zijn echter beschreven bij patiënten die langdurig met levamisol werden behandeld en patiënten met een cocaïneverslaving.²⁻⁹ De karakteristieke laesies zijn purpura aan de oorschelpen die zich kunnen ontwikkelen tot bullae en die later necrotisch kunnen worden.^{2-4,10} Deze afwijkingen kunnen ook voorkomen op de neus, wangen en extremiteiten. De differentiële diagnose van deze huidafwijkingen omvat gedissemineerde intravasale coagulatie, septische vasculitis, cryoglobulinemie, heparinegeïnduceerde trombocytopenie.¹¹ Onderscheidend voor een levamisolgeïnduceerde vasculitis is echter dat vrijwel alle patiënten in het laboratorium perinucleaire antineutrofiele antilichamen vertonen (p-ANCA-positiviteit). Daarnaast is er in ongeveer 50% sprake van cytoplasmatische antineutrofiele antilichamen (c-ANCA)-positiviteit, gaat de helft van de gevallen gepaard met een leukopenie en wordt er bij 3-10% ook agranulocytose gezien.⁴ Het precieze mechanisme hierachter is onbekend, maar kan mogelijk worden verklaard door de immunomodulerende effecten van levamisol. Zo is aangetoond dat levamisol de mobiliteit en chemotaxis van neutrofielen vergroot, en ook de circulatie van autoantilichamen kan induceren.¹

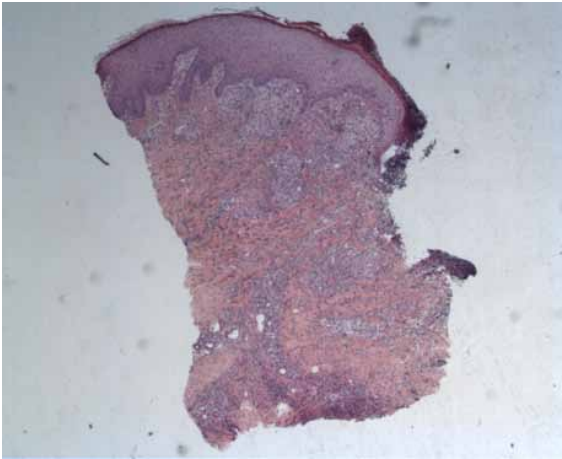


Figuur 1e. Purpura ter plaatse van de linkerhandrug.

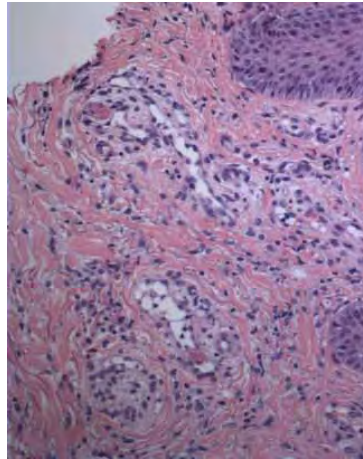
Behalve de klassieke klinische kenmerken, vertoont een levamisolgeïnduceerde vasculitis twee klassieke bevindingen bij histologisch onderzoek. Ten eerste is er sprake van een leukocytoclastische vasculitis van de kleine vaatjes, bestaande uit vaatwandnecrose, een perivascuair infiltraat en extravasatie van erythrocyten. Ten tweede ziet men fibrinetrombi in de kleine vaatjes van de oppervlakkige en diepe dermis. De epidermis kan daarnaast suprabasale bullae vertonen met necrose en ulceratie.

Onze patiënt gaf openlijk aan cocaïne te gebruiken. In dergelijke situaties kan de genuttigde cocaïne worden onderzocht op levamisol. Indien cocaïnegebruik niet anamnestic wordt achterhaald maar er wel een vermoeden is van middelenmisbruik, kan toxicologische screening worden ingezet. Hierbij is het belangrijk snel te handelen, omdat de detectietijd van levamisol maar kort is. Levamisol heeft een halfwaardetijd van slechts 3-4 uur en wordt renaal geëlimineerd.¹² Het kan in het serum met vloeistofchromatografie-massaspectrometrie tot ongeveer 36 uur na inname worden aangetoond. De minimaal detecteerbare dosis is hierbij 0,85 ng/ml. Toxicologisch onderzoek van de urine moet binnen 48 uur plaatsvinden om levamisol te kunnen detecteren.^{12,13} Een andere optie is het onderzoeken van de urine op benzoyllecgonine, een cocaïnemetaboliet. De concentratie benzoyllecgonine in de urine piekt 3-24 uur na inname en blijft tot drie dagen na cocaïnegebruik aantoonbaar met een minimaal detecteerbare dosis van 1000 µg/ml.¹⁴

De belangrijkste behandeling is het staken van levamisol. Hiermee verdwijnen de huidafwijkingen binnen enkele weken. Net zoals in onze casus worden patiënten vaak behandeld met systemische corticosteroiden. Het is echter onduidelijk in hoeverre deze



Figuur 2a. Overzicht huidbiopt linkeronderbeen met uitgebreide perivasculaire infiltraten.



Figuur 2b. Fibrinetrombus in een vat.

behandeling bijdraagt aan het genezingsproces.² De serum antilichamen houden gemiddeld langer aan.^{2,9} In een caseseries van vijf patiënten waren deze na 2-14 maanden genormaliseerd.⁹

CONCLUSIE

Bij het zien van een patiënt met een ANCA-positieve vasculitis met purpura aan de oren is het van belang om laagdrempelig cocaïnegebruik uit te vragen en toxicologisch onderzoek te doen. Gezien de toenemende mate waarin levamisol als versnijdingsmiddel van cocaïne wordt ingezet, en ook het groeiende aantal mensen dat cocaïne gebruikt, is het waarschijnlijk dat wij dit ziektebeeld in de toekomst vaker zullen zien.

LITERATUUR

1. Magliocca KR, Coker NA, Parker SR. The head, neck, and systemic manifestations of levamisole-adulterated cocaine use. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71:487-92.
2. Chung C, Tumeik PC, Birnbaum R, et al. Characteristic purpura of the ears, vasculitis, and neutropenia—a potential public health epidemic associated with levamisole-adulterated cocaine. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:722-5.
3. Pendergraft WF 3rd, Herlitz LC, Thornley-Brown D, Rosner M, Niles JL. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1996-2005.
4. Vos NS, Haak EA, Leeksa OC. Herhaalde neutropenie door versneden cocaïne. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A7430.
5. Vanhoutte PM, Nueten JM van, Verbeuren TJ, Laduron PM. Differential effects of the isomers of tetramisole on

adrenergic neurotransmission in cutaneous veins of dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1977;200:127-40.

6. Tallarida CS, Tallarida RJ, Rawls SM. Levamisole enhances the rewarding and locomotor-activating effects of cocaine in rats. *Drug Alcohol Depend* 2015;149:145-50.
7. Coördinatiepunt Assessment en Monitoring van nieuwe drugs. *Quick Scan rapportage van levamisol* 2009. Bilthoven 2009.
8. Coördinatiepunt Assessment en Monitoring van nieuwe drugs. *Quick Scan rapportage van levamisol, 2014 Update*. Bilthoven 2014.
9. Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, et al. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *Br J Dermatol* 1999;140:948-51.
10. Abdul-Karim R, Ryan C, Rangel C, Emmett M. Levamisole-induced vasculitis. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2013;26:163-5.
11. Roberts JA, Chévez-Barrios P. Levamisole-Induced Vasculitis: A Characteristic Cutaneous Vasculitis Associated With Levamisole-Adulterated Cocaine. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:1058-61.
12. Kouassi E, Caillé G, Léry L, Larivière L, Vézina M. Novel assay and pharmacokinetics of levamisole and p-hydroxy-levamisole in human plasma and urine.
13. Reid JM, Kovach JS, O'Connell MJ, Bagniewski PG, Moertel CG. Clinical and pharmacokinetic studies of high-dose levamisole in combination with 5-fluorouracil in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;41:477-84.
14. Lee KC, Ladizinski B, Federman DG. Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: an emerging public health challenge. *Mayo Clin Proc* 2012;87:581-6.

SAMENVATTING

Een 50-jarige man bekend met cocaïneabusus presenteerde zich met sinds enkele maanden progressieve necrotiserende vasculitis aan de extremiteiten, neus en oorschelpen. Histologisch onderzoek toonde het beeld van een vasculitis met voornamelijk lymfocyten en histiocyten met focaal een granulomateuze ontsteking. Laboratoriumonderzoek toonde een auto-immun serologie met een positieve pANCA met positieve MPO- en

PR3-antistoffen. Het patroon van de huidvasculitis met de afwijkingen op de helix van de oren en auto-immunserologie is typerend voor een levamisolgeïnduceerde ANCA-vasculitis. Patiënt werd behandeld met prednison 2dd 30 mg waarbij snelle verbetering van het huidbeeld werd gezien.

Levamisol is een antihelminthicum dat in de medische wereld in onbruik is geraakt vanwege ernstige bijwer-

kingen. Het wordt echter in toenemende mate toegepast in de drugshandel als versnijdingsmiddel van cocaïne. Gezien het gebruik van cocaïne de laatste jaren is toegenomen, is het belang om, bij het zien van een patiënt met een ANCA-positieve vasculitis met purpura aan de oren, laagdrempelig cocaïnegebruik uit te vragen en toxicologisch onderzoek van de urine naar levamisol te doen.

TREFWOORDEN

ANCA – vasculitis – cocaine – levamisol

SUMMARY

A 50 year old man with a cocaine addiction presented with necrotic vasculitis of the extremities, nose and the ears that had progressed over the course of a few months. Histopathologic examination revealed a vasculitis with lymphocytes and histiocytes and focal granulomatous inflammation. Laboratory tests showed an auto-immune reaction with positive pANCA and

positive MPO and PR3 antibodies. The combination of an auto-immune serology and vasculitis of the helices is pathognomic for a levamisole-induced vasculitis. His skin condition improved rapidly with 30 milligrams of prednisone twice daily.

Levamisole was in the past used as an antihelmintic but was discontinued due to its grave side-effects. However, it is increasingly used as a cutting agent in cocaine. As the use of cocaine use increasing, it is important to ask about cocaine use and to test urine for levamisole when encountering a patient with an ANCA-positive vasculitis of the ears.

KEYWORDS

ANCA – vasculitis – cocaine – levamisole

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Cutane necrose als eerste manifestatie van het antifosfolipidensyndroom

S.M. Habib¹, R. van Doorn², A.P.M. Lavrijsen²

¹ Aios huidziekten, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

S.M. Habib
Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling huidziekten, B1Q-84
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden.
E-mail: s.m.habib@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 44-jarige man had sinds maart 2008 last van recidiverende huidnecrosen op beide benen en de rechterhandrug (figuur 1). Deze huidlaesies waren zeer pijnlijk en invaliderend. Het bloedbeeld, de elektrolyten, nierfunctie en leverfunctie waren niet

afwijkend. Bij patiënt werd uitgebreid stollingsonderzoek verricht waarbij het lupus anticoagulans positief bleek, terwijl dit tweemaal eerder gedurende het beloop negatief was getest. Het anti-anticardiopine was bij twee bepalingen zwak positief met een negatief IgM-anticardiopine. Na goed overleg met de stollingsarts werden de resultaten van deze waarden als reactief beschouwd. Cryoglobulines, ANF en ANCA waren negatief.

Histopathologisch onderzoek van een geïnfiltreerde plaque op zijn rechterbovenbeen toonde een acute dermatitis met een oppervlakkige en diepe necrotiserende vasculitis en vorming van microthrombi (figuur 2). Immunofluorescentie diagnostiek leverde geen specifiek beeld op. In overleg met de reumatoloog werd uiteindelijk de werkdiagnose cutane polyarteriitis nodosa gesteld. Er werd gestart met prednisolon vanaf april 2009 (60 mg per dag) in combinatie met azathioprine (150 mg per dag), waarna enige verbetering leek op te treden. In de loop der maanden kreeg patiënt bijwerkingen van prednison-



Figuur 1a en 1b. Cutane necrose bij patiënt met het antifosfolipidensyndroom.

gebruik. Deze bestonden uit spierzwakte, ernstige vermoeidheid, gewichtstoename en uitgebreide pityrosporum folliculitis op de romp. Hierdoor werd besloten de prednison af te bouwen en uiteindelijk te stoppen in september 2010 met continuering van de azathioprine.

Ongeveer een jaar hierna, in 2011, presenteerde patiënt zich met een diepe veneuze trombose (DVT) van het linkerbeen. Hierbij had hij geen pulmonale klachten. Anamnestic kon geen uitlokkende factor worden achterhaald voor het ontstaan van het trombosebeen. Er werd opnieuw stollingsonderzoek ingezet, waarbij IgG- en IgM-anticardioline antistoffen en lupus anticoagulans positief bleken. IgM- en IgG- 2-glycoproteïne I waren negatief. Kort hierna presenteerde patiënt zich met multipole longembolieën. Vanwege dit klinisch beloop en de positieve uitslagen van het laboratoriumonderzoek werd de werkdiagnose cutane polyarteriitis nodosa verworpen en de diagnose antifosfolipidensyndroom (AFS) gesteld. Bij AFS is er een levenslange indicatie voor antistolling en patiënt werd op fenprocoumon ingesteld met een INR van 2-3. Ondanks het gebruik van anticoagulantia werd het verdere beloop gecompliceerd door geleidelijke pulmonale achteruitgang en meerdere recidiverende trombosen (waaronder DVT's en longembolieën) resulterend in overlijden van patiënt in maart 2013.

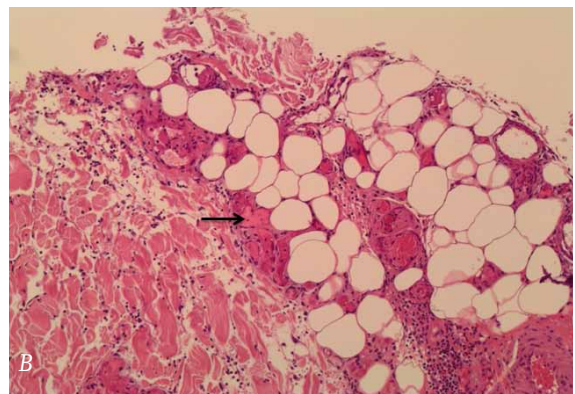
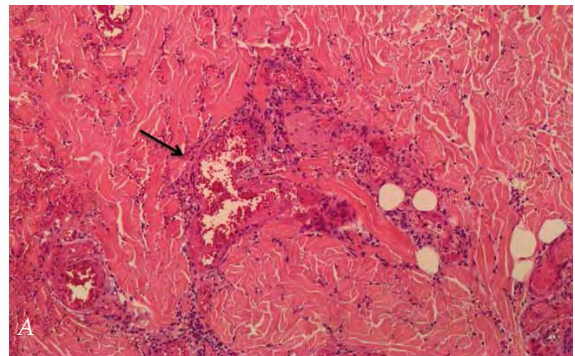
BESPREKING

AFS wordt ook wel het hughessyndroom genoemd en is voor het eerst beschreven in 1983 door professor Hughes uit Londen. AFS is een systemische auto-immuunziekte. De aandoening wordt onder andere gekenmerkt door de aanwezigheid van antifosfolipideantistoffen, arteriële/veneuze trombose en recidiverende obstetrische complicaties.¹

De exacte prevalentie van AFS is niet precies bekend, maar wordt geschat op 0,5%.¹ Zoals vele andere auto-immuunziekten komt het AFS vaker voor bij vrouwen. AFS kan primair of secundair voorkomen. Primaire AFS komt zonder onderliggende oorzaak voor bij meer dan 50% van de gevallen. De term secundaire AFS wordt gebruikt

wanneer het AFS voorkomt in het kader van andere systemische auto-immuunziekten. Het voorkomen van systemische lupus erythematoses (SLE) is sterk geassocieerd met secundaire AFS. Echter, AFS kan ook voorkomen in associatie met reumatoïde artritis, sjögrensyndroom, dermatomyositis, systemische vasculitis of systemische sclerodermie.²

De exacte oorzaak voor het ontwikkelen van het AFS is niet precies bekend. Waarom antifosfolipiden antistoffen leiden tot een pro-trombotische staat is evenmin volledig opgehelderd. Er wordt in de literatuur gehypothetiseerd dat een interactie tussen deze antifosfolipideantistoffen, trombocyten en endotheelcellen in de vaatwand zorgt voor een hypercoagulabele staat.^{1,3}



Figuur 2. Histologisch preparaat (40x objectief) waarbij een oppervlakkige en diepe necrotiserende vasculitis (A) en vorming van microtrombi werden waargenomen (B).

Tabel 1. Sapporocriteria voor de diagnose antifosfolipidensyndroom.⁸

Klinische criteria	Minimaal 1 episode van arteriële of veneuze trombose Obstetrische complicaties: A. ten minste eenmaal een onverklaarde dood van een genetisch normale foetus van ten minste 10 weken B. ten minste eenmaal vroeggeboorte van een normale foetus voor de 34e week van de zwangerschap als gevolg van (pre-)eclampsie of placenta-insufficiëntie C. drie of meer opeenvolgende, onverklaarde miskramen voor de 10e week zwangerschap
Laboratoriumcriteria¹	A. de aanwezigheid van anticardiolipine antistoffen van de IgG- en/of IgM-klasse B. de aanwezigheid van het lupus anticoagulans C. de aanwezigheid van anti-β ₂ -glycoproteïne I-antistoffen van de IgG- en/of IgM-klasse

De diagnose AFS kan gesteld worden indien er sprake is van ten minste 1 klinisch en 1 laboratoriumcriterium.
¹= een voorwaarde is dat er twee bloedmonsters zijn afgenomen met een interval van ten minste 3 maanden.

De criteria voor het stellen van de diagnose AFS, beschreven in de Sapporo criteria, zijn in 2006 in Sydney gereviseerd. Op basis van deze criteria berust de diagnose AFS zowel op klinische verschijnselen (een of meer veneuze of arteriële trombose (n) en recidiverende obstetrische problematiek) als op laboratorium diagnostiek. Voor de diagnose AFS is ten minste 1 klinisch en tenminste 1 laboratorium criterium vereist.^{1,4} Naast aanwezigheid van de anticardiolipine antistoffen en lupus anticoagulans voldeed onze patiënt uiteindelijk aan de Sapporo criteria voor de diagnose AFS nadat er sprake was van DVT en longembolieën.

Trombose kan in ieder bloedvat voorkomen. Bij AFS komt veneuze trombose vaker voor dan arteriële trombose. Gebaseerd op de studie resultaten van een cohort studie met 1000 AFS patiënten volgt dat diep veneuze trombose voorkomt bij 31.7% van de patiënten en pulmonale embolieën bij 9.0%. Arterieel komt AFS-gerelateerde trombose onder andere voor in de cerebrale vaten, resulterend in bijvoorbeeld een herseninfarct (13%) of transiënte ischemische aanval (TIA) (7%).² Obstetrische complicaties kunnen ook voorkomen bij patiënten en maken deel uit van de klinische criteria (Tabel 1).⁴ De laboratoriumcriteria voor de diagnose AFS berusten op de aanwezigheid van antilichamen tegen fosfolipide-bindende eiwitten in het serum van de patiënt. Dit zijn anticardiolipine antistoffen van de IgG- en/of IgM-klasse, het lupus anticoagulans (ook een immunoglobuline) en/of de aanwezigheid van anti-β₂-glycoproteïne I-antistoffen van de IgG- en/of IgM-klasse. Een voorwaarde is dat er twee bloedmonsters zijn afgenomen met een interval van tenminste 3 maanden, zodat onderscheid gemaakt kan worden tussen tijdelijke of AFS-gerelateerde aanwezigheid van de autoantistoffen.⁴ Noemenswaardig is dat serum antifosfolipideantistoffen ook verhoogd zijn in 1-5% van de mensen in de gezonde populatie.²

De prevalentie van cutane afwijkingen bij AFS varieert in diverse studies (4-55%). Uit een studie onder

200 AFS-patiënten kwam naar voren dat cutane afwijkingen bij gemiddeld 49% van de patiënten met AFS voorkomen. In 30,5% van de patiënten zijn de huidafwijkingen het eerste symptoom.^{5,6} Uit een cohortstudie met 1000 AFS-patiënten kwam naar voren dat livedo reticularis de meest voorkomende cutane manifestatie betreft (24,1%). Andere cutane manifestaties van AFS zijn cutane necrose (2,1%), ulcera aan de onderste extremiteiten (5,5%), pseudo-vasculitis laesies (3,0%), digitaal gangreen (3,3%) en (sublinguale) splinterbloedingen (0,7%).^{2,4} Tot slot zijn (trombocytopenische) purpura en anetodermie beschreven als cutane afwijkingen bij AFS.⁵ Deze manifestaties zijn niet opgenomen in de Sapporo-criteria, zijn niet specifiek en kunnen ook bij andere vasculaire occlusiesyndromen voorkomen.^{2,6} Desondanks kunnen deze huidafwijkingen klinisch relevant zijn en wijzen in de richting van de diagnose AFS. Retrospectief gezien betrof de belangrijkste cutane manifestatie bij onze patiënt recidiverende cutane necrosen.

AFS kan zich ook presenteren met neurologische (herseninfarct, migraine, TIA, epilepsie, chorea, encefalopathie), oftalmologische (amaurosis fugax, retinale arterie trombose), hematologische (trombocytopenie, hemolytische anemie), cardiovasculaire (hartklepafwijkingen, myocardinfarct, klepvegetaties), nefrologische (vena of arteria renalis trombose, glomerulaire trombose, renaal infarct) en gastro-intestinale (miltinfarct, oesofageale of mesenteriale ischemie) afwijkingen.⁴ AFS kan leiden tot multi-orgaanfalen. Dit is het geval bij het zeer zeldzame zogenoemde catastrofale AFS, ook wel ashersonsyndroom genoemd, hetgeen voorkomt bij < 1% van de patiënten met AFS en een hoge mortaliteit (> 50%) kent.^{2,6} Hierbij kan de patiënt in dagen tot weken trombose ontwikkelen in meerdere orgaansystemen. Dit treedt op als gevolg van trombose in de grote vaten, maar vooral de microvasculatuur (onder andere die van de huid, hersenen, nieren en longen).^{1,2} Behandeling en preventie van trombose is een belangrijke hoeksteen in het management van AFS. Het stellen van de indicatie tot behandeling met

anticoagulantia kan in een vroege fase van ontwikkeling van AFS wanneer nog niet aan de diagnostische criteria wordt voldaan problematisch zijn. Tot op heden is er geen behandeling die de vorming van de autoantistoffen tegengaat. De behandeling van AFS is veelal secundair profylactisch. Patiënten met het AFS en doorgemaakte trombose dienen levenslang secundaire profylactische behandeling met orale antistolling te gebruiken. Bij mannen en bij niet-zwangere vrouwen vindt behandeling vaak plaats door middel van gebruik van vitamine K-antagonisten (zoals fenprocoumon en acenocoumarol). Hierbij wordt een INR-streefwaarde van 2-3 nagestreefd. Zwangeren die voldoen aan de AFS-criteria dienen nauwgezet onder controle te zijn van een gynaecoloog en hematoloog. De behandeling van AFS bij zwangeren bestaat uit gebruik van laaggedoseerde acetylsalicylzuur in combinatie met ongefractioneerde heparine of laagmoleculaire gewichtsheparine.¹ Uit een meta-analyse bleek dat een gecombineerde behandeling met ongefractioneerde heparine in combinatie met acetylsalicylzuur, het percentage miskramen met 54% vermindert.^{4,7}

Concluderend: deze casus toont dat cutane necrose op kan treden als eerste manifestatie van AFS. Hoewel cutane afwijkingen behorende bij het AFS, waaronder livedo reticularis en cutane necrose, specifiek zijn en niet zijn opgenomen in de Sapporo-criteria, kunnen deze een belangrijke rol spelen in de klinische diagnostiek van AFS. Derhalve zijn deze relevant voor de dermatoloog. Indien patiënten niet volledig voldoen aan de Sapporo-criteria is nauwlettende follow-up en heroverweging van de diagnose AFS van belang.

SAMENVATTING

Het antifosfolipidensyndroom (AFS) is een systemische auto-immuunziekte. De prevalentie wordt geschat op 0,5% en het AFS komt vaker voor bij vrouwen. AFS kan primair (zonder onderliggende oorzaak) of secundair (bijvoorbeeld in het kader van andere systemische auto-immuunziekten) voorkomen. De criteria voor het stellen van de diagnose AFS zijn beschreven in de Sapporo-criteria. Volgens deze criteria berust de diagnose AFS zowel op klinische verschijnselen (arteriële/veneuze trombose en recidiverende obstetrische complicaties) als laboratoriumdiagnostiek. De laboratoriumcriteria voor AFS zijn de aanwezigheid van anticardiolipineantistoffen van de IgG- en/of IgM-klasse, het lupus anticoagulans en/of de aanwezigheid van anti-2-glycoproteïne I-antistoffen van de IgG- en/of IgM-klasse in het serum van de patiënt.

AFS kan zich presenteren in de huid. De vermelde prevalentie van cutane afwijkingen bij het AFS varieert in

LITERATUUR

1. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KW, Bajema IM. *Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome*. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c2541.
2. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. *Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients*. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
3. Willis R, Pierangeli SS. *Pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome*. *Auto Immun Highlights* 2011;2:35-52.
4. Gomez-Puerta JA, Cervera R. *Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome*. *J Autoimmun*. 2014;48-49:20-5.
5. Frances C, Niang S, Laffitte E, Pelletier F, Costedoat N, Piette JC. *Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases*. *Arthritis Rheum* 2005;52:1785-93.
6. Pinto-Almeida T, Caetano M, Sanches M, Selores M. *Cutaneous manifestations of antiphospholipid syndrome: a review of the clinical features, diagnosis and management*. *Acta Reumatol Port* 2013;38:10-8.
7. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. *Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant*. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(2):Cd002859.
8. Garcia DA, Khamashta MA, Crowther MA. *How we diagnose and treat thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: a case-based review*. *Blood* 2007;110:3122-7.

de literatuur (4-55%). Livedo reticularis is de meest voorkomende cutane manifestatie van AFS. Andere cutane manifestaties van AFS zijn cutane ulceraties, pseudovasculitis laesies, digitaal gangreen, cutane necrosen, subunguale splinterbloedingen, trombocytopenische purpura en anetodermie.

Wij beschrijven de casus van een 44-jarige man met recidiverende, pijnlijke necrotiserende ulcera, bij wie na lange tijd de diagnose AFS werd gesteld. Hoewel cutane afwijkingen behorende bij het AFS specifiek zijn en niet zijn opgenomen in de Sapporo-criteria, kunnen deze een belangrijke rol spelen in de klinische diagnostiek van AFS en zijn daarom relevant voor de dermatoloog.

TREFWOORDEN

antifosfolipidensyndroom – anticoagulantia – cutane ulceratie – recidiverende miskramen – trombose – livedo reticularis

SUMMARY

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune condition. The prevalence is estimated to be 0.5% and APS more frequently affects women. APS can present as primary APS (without underlying cause) or secondary APS (associated with other systemic autoimmune diseases). According to the Sapporo criteria for the diagnosis of APS, the diagnosis is based on clinical features (arterial or venous thrombotic events, recurrent obstetric complications) and laboratory tests. The laboratory criteria for APS include the presence of anticardiolipin antibodies and/or lupus anticoagulans and/or anti- β_2 -glycoproteine I-antibodies.

APS also presents with skin lesions. The reported prevalence of cutaneous lesions in APS varies between studies (4-55%). Livedo reticularis seems to be the most frequent cutaneous manifestation of APS. Other cutaneous mani-

festations include cutaneous ulcerations, pseudovasculitis lesions, digital gangrene, cutaneous necrosis, subungual splinter haemorrhages, thrombocytopenic purpura and anetodermia.

In this case report, we describe a 44-year-old man who presented with recurrent, painful, and necrotizing skin lesions. The diagnosis of APS was finally made after a long diagnostic work-up. Although cutaneous manifestations of APS are non-specific and not included in the Sapporo criteria, they might play a significant role in the diagnosis of APS and are thus relevant to dermatologists.

KEYWORDS

antiphospholipid syndrome – anticoagulants – cutaneous ulceration – recurrent fetal loss – thrombosis – livedo reticularis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

VERENIGING

BESTUUR

Ureum uit het basispakket

Bert Oosting

Secretaris NVDV

Email: a.j.oosting@chello.nl

Er wordt veel geknaagd aan het basispakket. Begrijpelijk, want de kosten in de gezondheidszorg nemen elk jaar toe. Dus als we met elkaar afspreken als BV Nederland dat we niet meer dan een x-percentag van het BPP (het bruto binnenlands product) aan zorg besteden, moeten we consequent zijn en ook bereid zijn de zorg te schrappen die we niet meer zinvol vinden.

U merkt, ik schrijf 'we'. Ik had ook kunnen schrijven 'de regering'. Ik schrijf we om aan te geven dat wij ons als beroepsgroep mede verantwoordelijk voelen voor de kosten in de zorg en dat wij de Nederlandse parlementaire democratie steunen door uitvoering te geven aan het regeringsbeleid.

'Uitvoering geven aan' betekent je houden aan alle spelregels die je met elkaar afspreekt, maar wat als anderen die spelregels niet netjes toepassen? Als de zorg te hard wordt uitgekleeft. Of onevenredig. Dan komen wij in het verweer. De verzekeraars hebben met steun van het Zorginstituut de laatste jaren veel dermatologische behandelingen uit het pakket geschrapt die zij als onzinnige zorg bestempelden. Soms was dat terecht en kregen zij onze steun, maar er waren ook therapievormen bij die wij wel zinvol achten. Een daarvan is de behandeling met ureumpreparaten. Toen dat op de zwarte lijst kwam, hebben wij 'nee' gezegd. En dat blijven wij volhouden.

De literatuur wijst uit dat ureum een gering positief (additief) effect heeft op de huidafwijkingen bij patiënten met droge huid ten gevolge van ichthyosis en constitutioneel eczeem. Het Zorginstituut dat zich hierbij baseert op de stand van wetenschap en praktijk, vindt het bewijs (= wetenschap) hiervoor te onzeker en adviseert de minister deze preparaten daarom niet meer te vergoeden. De praktijk telt voor het Zorginstituut dan even niet mee. De NVDV

erkent dat het bewijs (= wetenschap) dat uit de studies naar voren komt zwak dan wel onzeker is, maar beroept zich er op dat er al meer dan 50 jaar ervaring (= praktijk) is met deze middelen. Die ervaringen zijn positief. Natuurlijk niet iedereen heeft er evenveel baat bij (dat geldt voor elk geneesmiddel) en er zijn ook patiënten die het smeren met ureum onprettig vinden, maar de slotsom is dat alle dermatologen ureumpreparaten waardevolle middelen vinden. Dat bleek ook uit de elektronische enquête die wij onlangs uitvoerden. Met een responspercentage van 50% (247 reacties) leverde die enquête behalve unanieme positieve ervaringen nog de volgende verrassende resultaten op:

- Bij twee derde van de responderende dermatologen (164) gaat het om een enkele patiënt per week. Bij een derde gaat het om 5-10 per week of zelfs meer dan dat.
- 143 respondenten zijn extra tijd (2-5 minuten of meer) kwijt aan uitleg over vergoedingen van dermatica.
- Iets minder dan helft (116) adviseert de patiënt een ureumpreparaat te gebruiken en dat zelf te betalen. Een minderheid (91) zoekt naar een alternatief. Voor sommige patiënten is er volgens de respondenten geen goed alternatief voor de ureumpreparaten. Met name bij kinderen is het vinden van alternatieve keratolytische preparaten een groot probleem vanwege mogelijke systemische bijwerkingen van andere preparaten. Vaak worden door de patiënt geen ureumpreparaten aangeschaft en worden meer corticosteroiden gebruikt dan nodig.

Wat zijn de volgende stappen? Wij wachten op een cochrane review die binnenkort verschijnt over ureum. Daarna zullen wij de richtlijn over constitutioneel eczeem bijstellen. Wij zullen een enquête-onderzoek verrichten bij patiënten, waarin wij hen vragen naar hun ervaringen met ureum (PREM's). Met de gegevens die hieruit komen, zullen wij volgend jaar het Zorginstituut opnieuw bestoken met de vraag of men bereid is de negatieve duiding over ureumpreparaten te heroverwegen.