

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

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

HOOFDREDACTIE

Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

A.M. van Rengen, dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK REFERAAT

Dr. A.Y. Goedkoop, dr. T.J. Stoof

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

Dr. P.G.M. van der Valk

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

REDACTIEADRES

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

INZENDEN VAN KOPIJ

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

DCHG medische communicatie
Laura Fritschy
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2012 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 195,- per jaar. Studenten € 165,- per jaar.
Buitenland € 315,- per jaar. Losse nummers € 26,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
Zie uitgever.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december) en lopen automatisch door, tenzij uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum schriftelijk wordt opgezegd. Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

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 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.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.huidarts.info
<http://portaal-ntdv.nl>

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD

330

PROGRAMMA WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING

332

ROUTEBSCHRIJVING

334

ARTIKELN

Maligne perifere zenuwschedetumor	335
Maligne perivasculaire epithelioïde celtumor (PEComa): een zeldzame presentatie op de wang	339
Recidiverende trichilemmale cystes: cave maligniteit!	342
Een uitzonderlijk mutilerend basaalcelcarcinoom	345
Uitgebreid lymfogeen gemetastaseerd melanoom, of toch niet?	348
In-situtalgliercarcinoom	353
Lymfangitis carcinomatosa in het gelaat	355
Rowellssyndroom?	359
Shiitake dermatitis	362
Een aandoening met twee gezichten	364
Jeugdige onschuld of eerste symptoom?	367
Multicentrische reticulohistiocytose, een mogelijke alarmbel	371
Een ongewone periorale eruptie op kinderleeftijd	374
Een versteend oor	377
Een slag van het zwaard	379
Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp	383
Porokeratotische eccrine naevus: een zeldzaam mozaïek van connexine26-mutaties?	385
X-gebonden recessieve ichthyosis bij een vrouw	389
Birt-hogg-dubésyndroom is een ciliopathie	391
Type I segmentale comedonische Darier	394
Macro dystrophia lipomatosa	397

VERENIGING

Praktijkvariatie	401
------------------	-----

Oproep tot inzending publicaties psychodermatologie

De Herman Musaph Literatuurprijs	403
----------------------------------	-----

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij van Christan van Haselen
Olieverf op doek. Het betreft een deel van een horizontaal schilderij: 'BMW Isetta langs de Moezel'

*Thema voor 2012: kunstwerken door dermatologen.
Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld een schilderij of beeld, dat wij op de cover af kunnen beelden?
Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte beschrijving naar hans.groen@dchg.nl*



VOORWOORD

Graag wil ik u namens de gehele afdeling Dermatologie van het Maastricht Universitair Medisch Centrum verwelkomen bij de 326e wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie op vrijdag 15 juni 2012.

Centraal op deze dag staat de wetenschappelijke vergadering van onze vereniging. Rondom deze vergadering hebben we een programma samengesteld waarbij er speciale aandacht is voor onze afdelingspeerpunten: de dermato-oncologie en de genodermatologie. We zullen met u de veelzijdigheid van deze aandoeningen bespreken waarbij zowel de veel voorkomende als minder frequent voorkomende aandoeningen aan bod zullen komen.

Onze arts-assistenten in opleiding hebben onder begeleiding van de staf dermatologie een mooi programma gemaakt bestaande uit diverse interessante observaties. De afdeling Pathologie, in het bijzonder dr. V. Winnepenninckx en dr. M. Abdul Hamid, heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de histopathologische diagnostiek. Dr. N. Kelleners-Smeets heeft deze dag gecoördineerd. Graag wil ik hen allen bedanken.

Ik wens u allen een leerzame en plezierige dag toe in Maastricht.

Peter Steijlen

SPONSORS

Abbott BV
Astellas Pharma BV
Bipharm
Esaote Benelux
Fagron BV
Galderma Nederland
Glaxo Smith Kline
Janssen-Cilag BV
Meda Pharma BV
Medi Nederland BV
Pfizer BV
Smith & Nephew BV
Varodem



Aios en staf van de afdeling Dermatologie van het Maastricht UMC+

Rij boven, van links naar rechts:

*Dr. M.R.T.M. Thissen, dermatoloog
Drs. C.J.M. Henquet, dermatoloog
Drs. F. Ibrahim, aios dermatologie
Prof. dr. P.M. Steijlen, dermatoloog
Drs. N.H. Shadid, aios dermatologie
Drs. C.E.U. Oduber, aios dermatologie
Dr. N.W.J. Kelleners-Smeets, dermatoloog
Drs. F. van Rooijen, aios dermatologie
Drs. K.M. van Poppelen, aios dermatologie
Drs. M. Roozeboom, aios dermatologie
Drs. H. Martens, aios dermatologie*

Rij beneden, van links naar rechts:

*Prof. dr. M.A.M. van Steensel, dermatoloog
Dr. J.C.J.M. Veraart, dermatoloog
Drs. R.J. Lindhout, aios dermatologie
Dr. K. Mosterd, dermatoloog
Drs. A. Westers-Attema, aios dermatologie*

Drs. A.H.M.M. Arits, aios dermatologie

Drs. M. Vernooij, aios dermatologie

Drs. T. Brinkhuizen, klinisch onderzoeker dermatologie

M.N.H. Luyten, klinisch onderzoeker dermatologie

Drs. I.F. Nagtzaam, dermatoloog

Drs. X. Liu, aios dermatologie

Drs. J.E. Mooij, aios dermatologie

Niet op de foto:

Drs. S.R.P. Dodemont, aios dermatologie

Drs. L.M.C. Gijzen, aios dermatologie

Drs. E. Jagtman, aios dermatologie

Drs. L.J.M.T. Parren, aios dermatologie

Drs. S.J.A. Pi Van de Venne, aios dermatologie

Drs. C. Sobczak, aios dermatologie

Drs. M. Veenstra, aios dermatologie

Drs. V.L.R.M. Verstraeten, aios dermatologie

Drs. H.M.S. Sterneberg-Vos, aios dermatologie



PROGRAMMA 326^E WETENSCHAPPELIJKE EN HUISHOUDELIJKE VERGADERING NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE

VRIJDAG 15 JUNI 2012

LOCATIE

La Bonbonnière
 Achter de Comedie 1
 6211 GZ Maastricht
 www.bonbonniere.nl
 info@bonbonniere.nl

VRIJDAG 15 JUNI 2012

09.30 – 10.00 uur

Ontvangst

10.00 – 10.10 uur

Welkomstwoord

10.10-11.30 uur

**THEMA ONCOLOGIE; PATIËNTENBESPREKING
 VOORZITTER: DR K. MOSTERD**

Maligne perifere zenuwschedetumor

M. Roozeboom

Maligne perivasculaire epithelioïde celtumor (PEComa): een zeldzame presentatie
 op de wang

K. Greveling

Recidiverende trichilemmale cystes: cave maligniteit!

C. Oduber

Een uitzonderlijk mutilerend basaalcelcarcinoom

T. Brinkhuizen

Uitgebreid lymfogeen gemetastaseerd melanoom, of toch niet?

C. Sobczak

In situ talgkliercarcinoom

A. Arits

Lymfangitis carcinomatosa in het gelaat

A. Westers

Multidisciplinair spreekuur oncologie

M. Thissen

11.30-12.30 uur

Huishoudelijke vergadering

12.30-13.30 uur

Lunch

13.30-14.45 uur

**THEMA ALGEMEEN; PATIËNTENBESPREKING
 VOORZITTER: DRS. C.J.M. HENQUET**

Rowellsyndroom?

N. Shadid

Shiitake dermatitis

S. Dodemont

Een aandoening met twee gezichten

H. Martens

Jeugdige onschuld of eerste symptoom?

J. Mooij

Multicentrische reticulohistiocytose, een mogelijke alarmbel

M. Veenstra

Een ongewone periorale eruptie op kinderleeftijd

L. Gijzen

Een versteend oor

R. Lindhout

Een slag van het zwaard

E. Jagtman

Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp

X. Liu

14.45-15.15 uur

Koffie

15.15-16.30 uur

**THEMA GENODERMATOLOGIE; PATIËNTENBESPREKING
VOORZITTER: PROF. DR. M.A.M. VAN STEENSEL**

Porokeratotische eccrine naevus: een zeldzaam mozaïek van connexine26-mutaties?

K. van Poppelen

Moleculaire basis van de porokeratotische eccrine nevus

M. van Steensel

X-gebonden recessieve ichthyosis bij een vrouw

B. Pi van de Venne

Birt-hogg-dubésyndroom is een ciliopathie

M. Vernooij

Type I segmentale comedonische Darier

F. Ibrahim

Macro dystrophia lipomatosa

V. Verstraeten

Zebravissen als model voor birt-hogg-dubésyndroom

M. Luyten

Multidisciplinair spreekuur genodermatologie

M. van Steensel

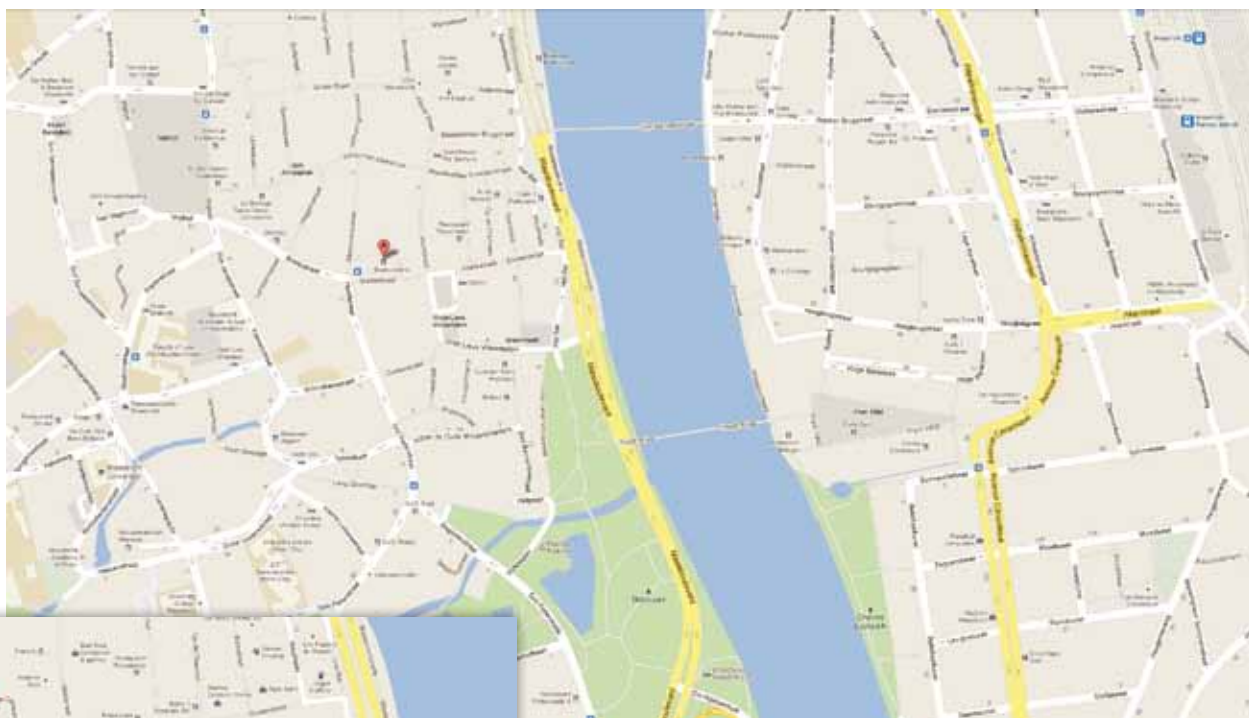
16.30 uur

Afsluitende borrel

Routebeschrijving

Vanuit Utrecht, 's-Hertogenbosch en Eindhoven bereikt u via de snelweg A2 de stad Maastricht. Aan de eerste stoplichten bij MVV voetbalstadion 'De Geusselt' gaat u rechtsaf. Via de Viaductweg en de Noorderbrug steekt u de rivier de Maas over. Direct aan de overzijde van het water gaat u rechtsaf. Aan het eind van de afrit gaat u rechtsaf richting Centrum. U volgt de Boschstraat richting centrum via een scherpe bocht naar links en vervolgens naar rechts. U bent nu op de Maasboulevard. U volgt de Maasboulevard tot aan het stoplicht bij de parkeergarage Q-park Onze-Lieve-Vrouwe parkeergarage.

Bij het verlaten van de parkeergarage houdt u links aan. Via het Onze-Lieve-Vrouw Plein, dat u diagonaal oversteekt, vindt u aan de linkerhand het adres 'Achter de Comedie 1' en de toegang van La Bonbonnière.



ARTIKELLEN

Maligne perifere zenuwschedetumor

M.H. Roozeboom¹, V. Winnepenninckx², N.W.J. Kelleners-Smeets³

- ¹ Arts-assistent dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht
- ² Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

Drs. M.H. Roozeboom

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: mh.roozeboom@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

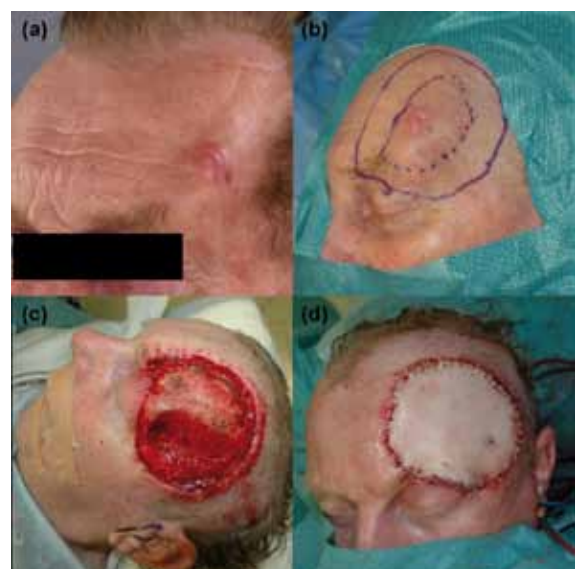
Een 71-jarige man werd door een perifeer dermatoloog verwezen in verband met een sinds een half jaar bestaande pijnlijke, groeiende zwelling op zijn linker voorhoofd. Patiënt had een blanco voorgeschiedenis en gebruikte geen medicatie. De familie-anamnese was negatief voor huidmaligniteiten en patiënt was in het verleden werkzaam geweest als tuinder.

Dermatologisch onderzoek

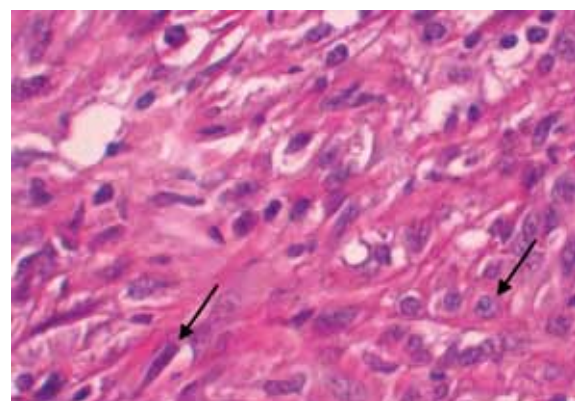
Klinisch zagen wij links frontaal een vaste nodus van 2 cm welke zich bij palpatie subcutaan uitbreidde tot een afmeting van 5,5 x 4 cm en mobiel was ten opzichte van de onderlaag (figuur 1a). Er was geen ulceratie zichtbaar en pathologische lymfeklieren waren niet palpabel. De overige huid toonde geen afwijkingen.

Histologisch onderzoek

In het huidbiopt werd er op de HE-kleuring een dermaal gelegen proliferatie van spoelvormige cellen gezien met een opvallend epithelioïd aspect (figuur 2). De celkernen waren vaak vesiculair met prominente nucleolen. De cellen waren in bundels gelegen en lagen vermengd met kleine vaatstructuren. Verspreid waren er meerdere mitosen, tot 4 per 10 hpf. Enkel op basis van de HE-gekleurde coupes werd differentieel diagnostisch gedacht aan



Figuur 1. (a) Frontaal links is klinisch een 2 cm grootte nodus zichtbaar; (b) De tumor wordt geëxcideerd met een klinische marge van 2 cm; (c) Chirurgische excisie inclusief periost; (d) Vrije gevasculariseerde lap van het onderbeen is ingehecht.



Figuur 2. Centraal in de dermis zijn bundels van spoelvormige cellen zichtbaar (linker pijl). Daarnaast worden grote epithelioïde cellen met middelgrote kernen en prominente nucleoli gezien (rechter pijl). (HE-kleuring, x200).

één van de volgende maligne mesenchymale proliferaties: spoelcellig plaveiselcelcarcinoom, spoelcellig melanoom, maligne perifere zenuwschedetumor (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST), spoelcellige variant van een atypisch fibroxanthoom (AFX), leiomyosarcoom en een dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).

Immunohistochemisch was er een sterke en diffuse expressie van zowel vimentine als het S100-proteïne. Melan-A, HMB-45 en *Alpha Smooth Muscle Actin* (ASMA) waren negatief. Er was geen expressie van cytokeratine 14 en CD34, noch van desmine en caldesmone. Op basis van de immunohistochemie, voornamelijk op basis van de expressie van vimentine en S100, werd in de eerste plaats gedacht aan een MPNST dan wel een spoelcellig melanoom (figuur 3). Er was een voorkeur voor een MPNST aangezien de melanocytair markers melan-A en tyrosinase negatief waren. Ongewoon voor een MPNST is de opvallend sterke intensiteit van expressie van S100, maar dit kan gezien worden bij de epithelioïde variant van een MPNST. De negatieve keratine-14-kleuring, CD34-kleuring en ASMA-kleuring sloten respectievelijk een spoelcellig plaveiselcelcarcinoom, een DFSP en een AFX uit. Een leiomyosarcoom werd eveneens uit de differentiële diagnose verwijderd vanwege de afwezigheid van de beide spiercelmarkers desmine en caldesmone.

Diagnose

Epithelioïde variant van een maligne perifere zenuwschedetumor.

Aanvullend onderzoek

Er werd een CT-scan van de thorax en een echo van de hals verricht waarop geen afwijkingen te zien waren. Een MRI-scan van het hoofd toonde enkel tumorweefsel gelokaliseerd in de huid zonder uitbreiding in onderliggende structuren.

Therapie

Patiënt werd besproken in het multidisciplinair hoofd-halsoncologieoverleg. De laesie werd volledig in samenwerking met de hoofd-halschirurg en de plastisch chirurg geëxideerd met een klinische marge van 2 cm inclusief het periost waarna een

vrije gevasculariseerde lap van het onderbeen werd geplaatst (figuur 1b-d). Vanwege de krappe tumor-vrije marge naar de bodem (2 mm) werd aanvullend radiotherapie gegeven.

BESPREKING

Maligne perifere zenuwschedetumor (malignant peripheral nerve sheath tumour, MPNST), voorheen ook wel maligne schwannoom of neurosarcoom genoemd, omvat ongeveer 6% van alle wekdelentumoren.¹ Meer dan de helft van de gevallen ontstaat vanuit een plexiform neurofibroom bij patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1), terwijl de rest sporadisch ontstaat. De incidentie van sporadische MPNST is 0,001% en ontstaat gemiddeld rond de leeftijd van 62 jaar. Patiënten met NF1 zijn doorgaans veel jonger (26 jaar) en hebben een hogere incidentie van 8-13%.²

MPNST kan ontstaan uit elke cel in de zenuwschede. Deze tumoren zijn meestal gelokaliseerd rond grote, perifere zenuwen op de romp en extremiteiten. Het typische klinisch beeld bestaat uit een snel groeiende zwelling.³ Er kunnen neurologisch afwijkingen zijn van zowel sensorische als motorische aard. Vooral pijn lijkt een betrouwbaar symptoom te zijn.²

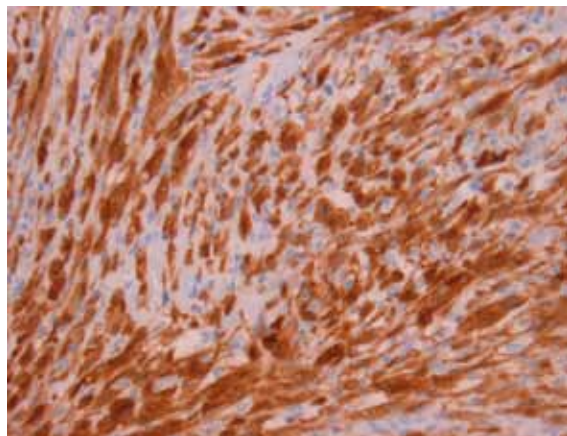
Bij verdenking op een MPNST dient een goede anamnese en lichamelijk onderzoek met betrekking tot neurofibromatose te worden verricht. Daarnaast zal zowel histologisch als beeldvormend onderzoek plaats moeten vinden.⁴

Het histologische beeld van MPNST kan zeer wisselend zijn. De meerderheid is opgebouwd uit spoelvormige cellen met grote nucleolen en een hoge mitotische activiteit.⁵ Slechts een klein percentage heeft een epithelioïde morfologie met grote, ronde nuclei en prominente nucleolen. In tegenstelling tot het focaal en diffuus aankleuren van het spoelvormige MPNST voor S100, is de epithelioïde variant sterk en diffuus positief.⁶ De tumoren hebben een minder sterke immunoreactie op de melanocytair antigenen Melan-A en HMB-45.

MRI is het beeldend onderzoek van voorkeur.⁷

Hoewel hiermee niet gedifferentieerd kan worden tussen benigne en maligne, kan wel worden aangetoond of de massa intrinsiek of extrinsiek groeit en of aangrenzende structuren betrokken zijn. De volgende kenmerken op MRI zijn mogelijk suggestief voor MPNST: tumoren > 5 cm, invasie van vetweefsel, heterogeniteit, slecht afgrensbare en perilesionaal oedeem.⁷ CT en PET kunnen beide worden gebruikt om metastasen op afstand aan te tonen.

MPNST zijn agressieve tumoren met een grote kans op lokaal recidief en metastasen. De vijfjaarsoverleving voor NF1-patiënten met MPNST is 21-35%, vergeleken met 42-50% in de sporadische gevallen.^{2,8} Lokale recidieven ontstaan vaak in de eerste



Figuur 3. S100-kleuring; er is een sterke en diffuse aankleuring van spoelvormige cellen (x100).

maanden na behandeling, voornamelijk wanneer er microscopische positieve randen zichtbaar zijn in het excisiepreparaat.⁸ De tumorvrije overleving hangt sterk negatief samen met een tumorgrootte > 10 cm, aanwezigheid van NF1, hogetumordifferentiatie, afwezigheid van p53-expressie en negatieve S100-kleuring.⁸ Metastasering is meestal hematogeen naar longen, lever en botten. Lymfogeen metastasering is zeer zeldzaam.

BEHANDELING

De behandeling van MPNST is bij voorkeur multidisciplinair en bestaat uit een chirurgische excisie inclusief een klinische tumorvrije marge van 2 cm.^{9,10} Indien deze marge niet haalbaar is, wordt geadviseerd om aanvullende radiotherapie te geven. De recidiefkans wordt hiermee verlaagd, hoewel het de kans op overleving niet vergroot.¹⁰ De rol van chemotherapie bij MPNST is controversieel, maar kan wel een palliatieve rol spelen bij inoperabele patiënten. Gezien de slechte prognose is frequente controle aangewezen.

LITERATUUR

1. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, et al. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006;119:2922-30.
2. Evans DG, Baser ME, McGaughran J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *Journal of medical genetics* 2002;39:311-14.
3. Baehring JM, Betensky RA, Batchelor TT. Malignant peripheral nerve sheath tumor: the clinical spectrum and outcome of treatment. *Neurology* 2003;61:696-98.
4. Bhattacharyya AK, Perrin R, Guha A. Peripheral nerve tumors: management strategies and molecular insights. *Journal of neuro-oncology* 2004;69:335-49.
5. Skovronsky DM, Oberholtzer JC. Pathologic classification of peripheral nerve tumors. *Neurosurgery clinics of North America* 2004;15:157-66.
6. McMenamin ME, Fletcher CD. Expanding the spectrum of malignant change in schwannomas: epithelioid malignant change, epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor, and epithelioid angiosarcoma: a study of 17 cases. *The American journal of surgical pathology* 2001;25:13-25.
7. Pilavaki M, Chourmouzi D, Kiziridou A, et al. Imaging of peripheral nerve sheath tumors with pathologic correlation: pictorial review. *European journal of radiology* 2004;52:229-39.
8. Zou C, Smith KD, Liu J, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. *Annals of surgery* 2009;249:1014-22.
9. Perrin RG, Guha A. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neurosurgery clinics of North America* 2004;15:203-16.
10. Wekdelentumoren. Landelijke richtlijn 2011. Integraal Kankercentrum Nederland.

SAMENVATTING

We presenteren een 71-jarige man met een snel groeiende tumor op het voorhoofd, histologisch overeenkomend met een maligne perifere zenuwschedetumor (MPNST). Een MPNST presenteert zich vaak als een pijnlijke, snel groeiende zwelling rond grote, perifere zenuwen. Het kan sporadisch voorkomen maar is veel frequenter in het kader van neurofibromatose type 1. Deze zeldzame tumor is klinisch, histologisch en radiologisch moeilijk te herkennen. Een multidisciplinaire behandeling is essentieel gezien de slechte prognose van deze aandoening.

TREFWOORDEN

maligne perifere zenuwschedetumor – diagnose – behandeling - prognose

SUMMARY

We present a 71-year old man with a fast growing tumour on his forehead, histologically corresponding to a malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST). A MPNST often presents as a painful, fast growing tumour around large, peripheral nerves. It can be seen sporadically but is more common in patients with neurofibromatosis type 1. This rare tumour is difficult to recognize on clinical, histological and radiological grounds. A multidisciplinary approach is essential considering the poor prognosis of this disease.

KEYWORDS

malignant peripheral nerve sheath tumour – diagnosis – treatment - prognosis

Maligne perivasculaire epithelioïde celtumor (PEComa): een zeldzame presentatie op de wang

K. Greveling¹, V. Winnepenninckx², I.F. Nagtzaam³, N.W.J. Kelleners-Smeets³

¹ Student Universiteit Maastricht, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

Dr. N.W.J. Kelleners-Smeets

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

Telefoon: 043 3877295

Fax: 043 3877293

E-mail: n.kelleners.smeets@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 44-jarige man bezocht onze polikliniek vanwege een pijnloze nodus op de linkerwang. De nodus bestond sinds acht weken en werd snel groter. De medische voorgeschiedenis was blanco en patiënt gebruikte geen medicatie. Bij lichamelijk onderzoek zagen we een 1 cm grote, scherp begrensde, erythe-

mateuze gespannen nodus op de linkerwang, met teleangiectasieën over de nodus (figuur 1). De nodus toonde de consistentie en eigenschappen van een cyste. Met deze klinische diagnose van een cyste werd deze verwijderd en voor histologie opgestuurd.

Histopathologie onderzoek

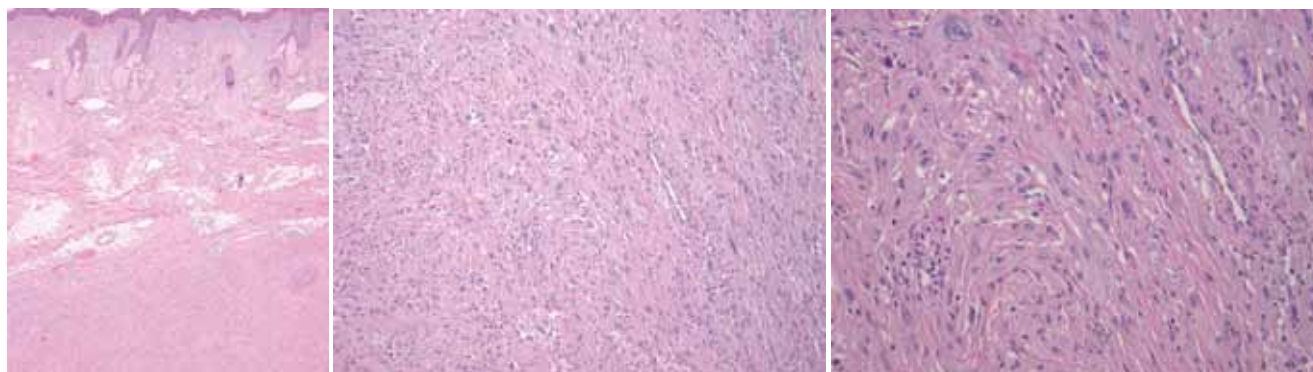
Histopathologisch onderzoek toonde een tumor gelokaliseerd in de diepe dermis en subcutis (figuur 2). Irregulaire nesten en fascikels werden gevormd, welke bestonden uit een mix van epithelioïde cellen en spoelvormige cellen. Tussen de tumorcellen liepen vele fijne vertakkende capillairen. De tumorcellen hadden een ruim en eosinofiel cytoplasma, waarin vergrote polymorfe en vesiculaire nucleï met prominente nucleoli werden gezien. Er was een behoorlijk aantal mitosen, waarbij er plaatselijk vijf mitosen per tien *high power fields* werden geteld. Er was geen necrose.

Immunohistoschemisch brachten de tumorcellen meerdere melanocytair markers tot expressie met uitzondering van het S100-proteïne. Hierbij toonde Melan-A de sterkste aankleuring (figuur 3), terwijl HMB-45, tyrosinase en MIT-f een zwakkere immunoreactiviteit lieten zien. Naast de aankleuring voor melanocytair markers werd er expressie gezien van vimentine, CD68 en CD10. *Alpha smooth muscle actin* (ASMA, figuur 4) was focaal zwak positief, terwijl andere myogene markers (desmine en caldesmone) negatief waren. De tumor was negatief voor de epitheliale markers AE1/AE3 en MNF116 (figuur 5). Er was geen expressie voor de neuro-endocriene markers synaptofysine, chromogranine A and CD56.

Histologisch en immunohistochemisch werd gedacht aan een perivasculaire epithelioïde celtumor (PEComa). Gebaseerd op de expressie van verschillende melanocytair markers kon een melanoom niet worden geëxcludeerd, maar de expressie van CD68 en ASMA is ongebruikelijk voor de diagnose melanoom. Histologisch kan een metastase van een



Figuur 1. Nodus op de linkerwang van onze patiënt.



Figuur 2. De tumor bestaat uit een mix van epithelioïde cellen en spoelvormige cellen, met een helder, bleek, eosinofiel cytoplasma. De cellen worden gescheiden door fijn vertakkende capillairtjes. De nuclei zijn rond tot ovaal, meestal met vesiculaire chromatine en herkenbare nucleoli. Kerninclusies worden gezien (H&E 2.5x, 10x, 20x).

clearcellnietceltumor worden overwogen, maar de immunohistochemie ondersteunt dit niet. De negatieve neuro-endocriene markers maken een paraganglioom zeer onwaarschijnlijk. De laesie werd voor een second opinion naar prof. dr. C. Fletcher (patholoog, Harvard MS, Boston, Verenigde Staten) gestuurd, die de diagnose van maligne PEComa bevestigde.

Beeldvormend onderzoek

Aanvullend onderzoek bestond uit een CT-thorax en PET-CT, welke beide negatief waren voor metastasen.

Diagnose

Epithelioïde celtumor (PEComa).

Beleid

De patiënt werd besproken in onze multidisciplinaire hoofd-halsoncologiewerkgroep. Een re-excisie met 2 cm marge en postoperatieve radiotherapie werden gepland. Het excisiemateriaal toonde tumor centraal met vrije marges van ten minste 9 mm. Het defect werd door de plastisch chirurg gereconstrueerd met een combinatie van een geïnnerveerde gracilisflap, een split skin graft aan de mucosale zijde en een rotatieflap voor het resterend huiddefect. Postoperatief werd onze patiënt behandeld met radiotherapie. Hij ontving een totale dosis van 51 Gy in 30 fracties in het gereconstrueerde gebied en 60 Gy in 30 fracties in het gebied waar de originele tumor gelokaliseerd was. Er werden geen tekenen van recidief gezien gedurende tien maanden follow-up.

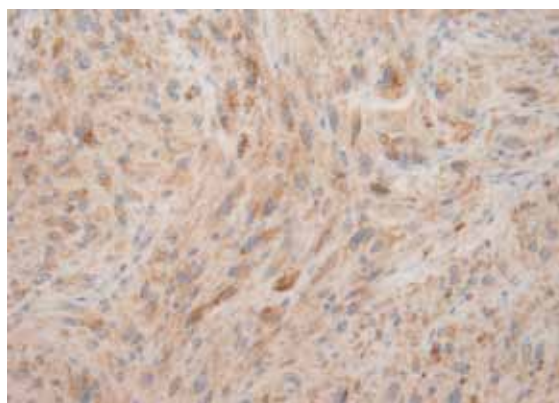
BESPREKING

Huidkanker is wereldwijd de meest voorkomende maligniteit. De meest voorkomende vormen zijn het basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en maligne melanoom. Minder dan 2% van alle huidtumoren zijn wekedelentumoren.¹ De perivasculaire epithelioïde celtumor (PEComa) is een zeldzame tumor van de huid. PEComa's zijn een familie van gerelateerde mesenchymale tumoren, waaronder ook angiomyolipoom (AML), lymfangiomyomatosis (LAM) en clearcell-sugar-tumor van de long (CCST) behoren.² PEComa's zijn mesenchymale tumoren,

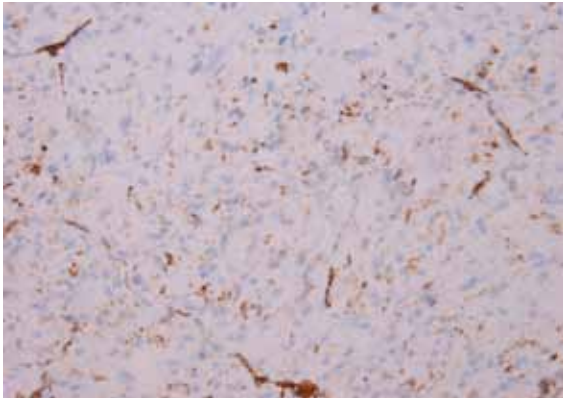
histologisch samengesteld uit perivasculaire epithelioïde cellen en immunohistochemisch gekarakteriseerd door immunoreactiviteit voor melanocytair en/of myogene markers.^{2,3} PEComa's komen voornamelijk visceraal, retroperitoneaal en in de buik- en bekkenholte voor.

Cutane PEComa's zijn zeldzaam en beslaan ongeveer 8% van alle PEComa's.⁴ Voor zover ons bekend zijn er slechts 27 casus van primaire cutane PEComa's gerapporteerd. Deze laten een opvallende vrouwelijke predominantie zien (man-vrouwratio 4:23), waarbij de ledematen het meest frequent zijn aangedaan. Een cutaan PEComa in het gelaat is slechts één keer eerder beschreven in een vrouwelijke patiënt.⁵ De casus die wij beschrijven is het eerste geval van een cutaan PEComa in het gelaat bij een mannelijke patiënt.

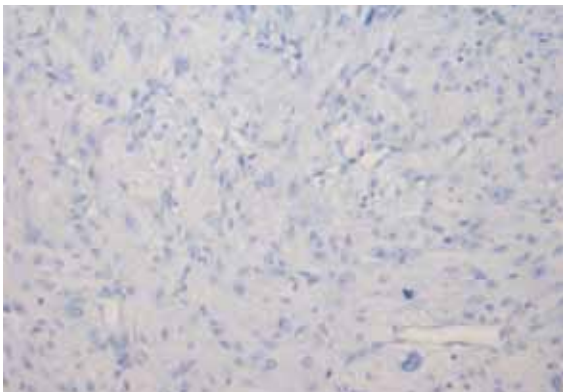
Primair cutane PEComa's worden morfologisch gekarakteriseerd door ten minste focaal gevormde nesten of trabeculair gerangschikte epithelioïde cellen, primair of gecombineerd met spoelvormige cellen, met een helder, bleek, eosinofiel of granulaire cytoplasma, gescheiden door fijn vertakkende capillairtjes.⁴ De kernen zijn rond tot ovaal, meestal met vesiculaire chromatine en herkenbare nucleoli. De histopathologie van onze casus is vergelijkbaar met deze beschrijving.



Figuur 3. De tumorcellen laten een sterke en diffuse immunoreactiviteit zien voor de melanocytair marker Melan-A.



Figuur 4. Er was een focale expressie van alpha smooth muscle actin (ASMA), welke ook de vertakkende vezels tussen de tumorcellen aankleurde.



Figuur 5. De epitheliale marker MNF116 kleurde negatief.

PEComa's laten gebruikelijk een positieve kleuring voor melanocytische markers (HMB-45, Melan A, *microphthalmia transcription factor* (MiTF)) zien, terwijl de myogene markers zoals *-smooth muscle actin* (ASMA) en desmine daarentegen negatief zijn of alleen focaal positief.⁶ S100 en cytokeratinen zijn gewoonlijk afwezig. Liegl et al. beschrijven een vergelijkbaar immunohistochemisch beeld, alleen vonden zij vaker een positieve desminkleuring.⁴ Het immunohistochemische profiel van onze casus is vergelijkbaar met deze studies.

Verschillende cutane tumoren moeten worden overwogen in de differentiële diagnose van een primair cutaan PEComa. Gezien de expressie van melanocytische markers is het essentieel de diagnose van een primair of gemetastaseerd melanoom te overwegen. Een melanoom kan van een PEComa worden onderscheiden door de sterke expressie van S100 en *smooth muscle actin* nonimmunoreactiviteit. Andere differentiële diagnoses die kunnen worden overwogen zijn cutane metastase van niercelkanker, de zeldzame clear cell benigne fibreuze histiocytoom (dermatofibroom), clearcellsaroom van pezen en aponeurosen, dermale clearcellneoplasma en paraganglioom.

Zowel benigne als maligne varianten zijn beschreven. Hornick en Fletcher suggereerden dat

PEComa's met een hoge mitose-index en de aanwezigheid van necrose, opvallende cytologische atypie en/of een infiltratief groeipatroon, geassocieerd zijn met maligniteit.² Folpe et al. observeerden een significante associatie tussen een tumorgrootte > 5 cm, infiltratief groeipatroon, hoge nucleaire graad, necrose en mitotische activiteit > 1/50 *high power fields* (HPF) en een daaropvolgend agressief klinisch beloop.³ Zij stelden voor om PEComa's te classificeren als benigne, maligne of van onzekere maligne potentie, gebaseerd op de boven beschreven criteria. Een benigne PEC-tumor heeft geen van de bovenstaande criteria; een tumor met 'onzekere maligne potentie' heeft alleen pleomorfisme/nucleaire atypie of is groter dan 5 cm. Een 'maligne tumor' bevat 2 of meer van de criteria. Als we kijken naar deze criteria liet de tumor uit onze casus een mitoseactiviteit zien van > 1/50 HPF en was er ook sprake van nucleaire atypie. Aan de hand van deze criteria wordt onze tumor als maligne beschouwd. Een maligne PEComa van de huid met regionale lymfekliermetastasen en pulmonale metastasen is beschreven.⁷

In onze casus leek de tumor klinisch op een cyste. In andere casus zijn ze beschreven als dermale noduli of plaques.⁴ In vergelijkbare klinische casus zou de diagnose PEComa moeten worden overwogen in de differentiële diagnose en histopathologisch onderzoek is dan onmisbaar. Gezien de zeldzaamheid van de tumor is er weinig bekend over de behandeling. Wij stellen een multidisciplinaire aanpak voor in het geval van een maligne PEComa. Chirurgische excisie met ruime marges en eventueel adjuvante radiotherapie wordt geadviseerd.

LITERATUUR

1. Holterhues C, Vries E, Louwman MW, Koljenovic S, Nijsten T. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. *J Invest Dermatol* 2010;130:1807-12.
2. Hornick JL, Fletcher CD. PEComa: what do we know so far? *Histopathology* 2006;48:75-82.
3. Folpe AL, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1558-75.
4. Liegl B, Hornick JL, Fletcher CD. Primary cutaneous PEComa: distinctive clear cell lesions of skin. *Am J Surg Pathol* 2008;32:608-14.
5. Ghazali N, Cascarini L, Norris P, Barrett AW, Lavery KM. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the cheek. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110: e26-31.
6. Mentzel T, et al. Cutaneous clear cell myomelanocytic tumour: a new member of the growing family of perivascular epithelioid cell tumours (PEComas). *Clinicopathological and immunohistochemical analysis of seven cases. Histopathology* 2005;46:498-504.
7. Harris GC, McCulloch TA, Perks G, Fisher C. Malignant perivascular epithelioid cell tumour ("PEComa") of soft tissue: a unique case. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1655-8.

SAMENVATTING

We beschrijven een zeldzame casus van een perivasculaire epithelioïde celtumor (PEComa) op de wang bij een mannelijke patiënt. Bij een snelgroeiende 'cyste' moet de diagnose PEComa in de differentiële diagnose worden overwogen en is histopathologisch onderzoek onmisbaar. Behandeling van een maligne PEComa dient bij voorkeur in een multidisciplinair team plaats te vinden, gezien de zeldzaamheid en de mogelijke agressiviteit van de tumor.

TREFWOORDEN

PEComa – perivasculair epithelioïde celtumor – huid – gelaat

SUMMARY

We describe a rare case of a perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) in the facial cutaneous tissue in a male patient. One should include a PEComa in the differential diagnosis of a fast growing tumor. Histopathological examination is indispensable. Treatment of a malignant PEComa is preferable in a multidisciplinary team because it is rare and because of the aggressive nature of the tumour.

KEYWORDS

PEComa – perivascular epithelioid cell tumor – skin – face

Recidiverende trichilemmale cystes: cave maligniteit!

C.E. Oduber¹, M. Abdul-Hamid², J.J.A.J. van der Velden³, K. Mosterd⁴, N.W.J. Kelleners-Smeets⁴

¹ Arts-assistent dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² Patholoog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

³ Dermatoloog, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht

⁴ Dermatoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

Dr. C.E.U. Oduber

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Afdeling dermatologie

P. Debyelaan 25

6229 HX Maastricht

E-mail: c.oduber@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 55-jarige vrouw presenteerde zich in verband met een multinodulaire exofytische zwelling met een hemorragische korst op het behaarde hoofd. Deze zwelling was vijf jaar geleden ontstaan en werd nadien vijf maal chirurgisch verwijderd door de huisarts waarna snel recidieven ontstonden. Histopathologisch onderzoek werd nooit verricht. De laesie recidiveerde vier maanden na de laatste excisie en was in korte tijd gegroeid. Er bleek geen sprake van een voorafgaand trauma. De voorgeschiedenis van patiënte vermeldde hypertensie waarvoor ze telmisartan gebruikte. De familieanamnese vermeldde geen cutane maligniteiten.



Figuur 1. Overzichtsfoto van behaarde hoofd van patiënte.



Figuur 2. Detailfoto van de tumor.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij centraal op het behaarde hoofd een solitaire, haarloze, immobiele nodus van 3,2 cm met centraal een hemorragische crusta, ulceratie en teleangiectasieën (figuur 1 en 2). Er waren geen pathologisch vergrote lymfklieren palpabel in de hals.

Differentiële diagnose

Talgkliercarcinoom, merkelcelcarcinoom, epidermale of trichilemmale cyste, plaveiselcelcarcinoom.

Aanvullend onderzoek: histopathologie

Histopathologie van een biopt toonde multilobulaire cysteuze velden in de diepe dermis, mogelijk ook in de subcutis, met centrale gebieden van trichilemmale keratinisatie en afwezigheid van de granulaire laag (figuur 3), passend bij een prolifererende trichilemmale tumor (PTT). Bij immunohistochemisch onderzoek wordt verlies van CD34-expressie gezien, wat kan wijzen op maligne onttaarding.

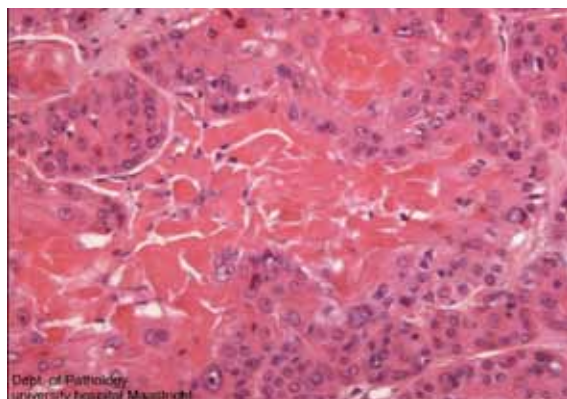
Vervolgens vond er een diagnostische excisie plaats. Histopathologisch onderzoek van het excisiepreparaat laat de rest van een PTT zien met overeenkomstige kenmerken van het biopt (figuur 4 en 5).

Beeldvorming

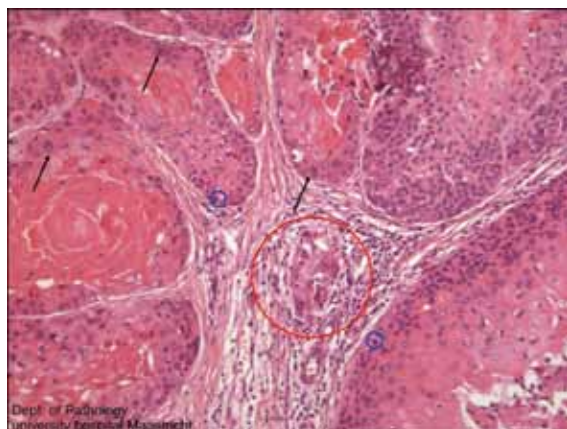
X-thorax en echo van de hals lieten geen aanwijzingen voor metastasering zien.

Diagnose

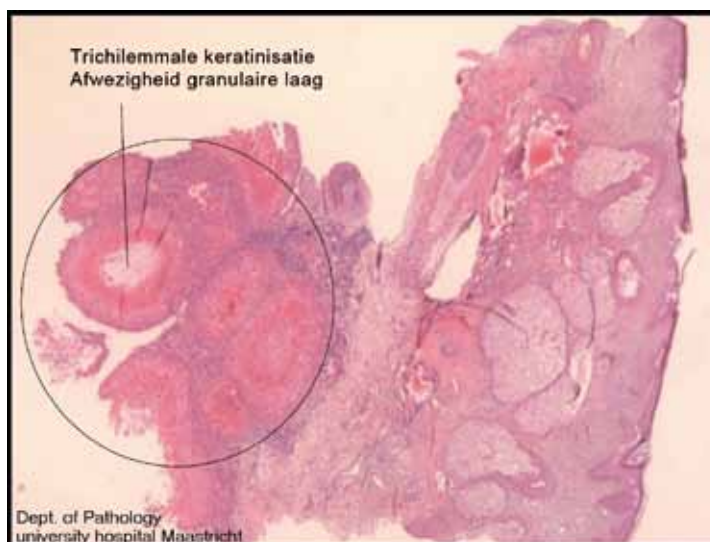
Maligne laaggradige prolifererende trichilemmale tumor.



Figuur 4. Histopathologisch detailbeeld van het excisiepreparaat, met cytonucleaire atypie (pijlen) en mitosen (blauwe cirkel) (HE 40x).



Figuur 5. Histopathologisch detailbeeld van een excisiepreparaat (HE 20x), de pijlen laten cytonucleaire atypie zien, de blauwe cirkels mitosen en de rode cirkel laat een lokaal invasief nest zien, dit suggereert een laaggradige MPTT.



Figuur 3. Histopathologisch overzichtsbeeld van een huidbiopt (HE 2,5x).

Therapie en beloop

Patiënte werd besproken in ons multidisciplinair hoofd-halsoncologieoverleg. De laesie werd radicaal geëxideerd met inbegrip van het periost met een klinische marge van 1 cm. De wond werd gesloten door de plastisch chirurg onder algehele narcose door middel van een rotatieflap. Halfjaarlijkse controle gedurende anderhalf jaar op onze polikliniek liet geen lokaal recidief zien en er waren geen pathologische lymfeklieren palpabel in de hals.

BESPREKING

Een PTT is een zeldzame tumor die ontstaat uit een trichilemmale cyste. Hoewel deze tumor in principe benigne is, kan deze transformeren naar een maligne PTT (MPTT) met lage of hoge maligniteitsgraad.¹ Een PTT begint meestal bij patiënten boven de zestig jaar als een solitaire laesie, maar is ook beschreven bij patiënten van achttien jaar en kan multipel voorkomen.^{1,2} Vrouwen zijn vaker aangedaan dan mannen. In 90% van de gevallen is een PTT op het behaarde hoofd gelokaliseerd, maar er zijn ook andere lokalisaties beschreven, zoals nek, romp, oksels, liezen, os pubis, vulva, gluteale regio, armen, benen en gelaat.^{1,3,4} De grootte kan variëren van 1 tot 10 cm, maar er zijn ook laesies van 25 cm gerapporteerd.¹ Het is bekend dat een PTT kan recidiveren na conservatieve lokale excisie; een meta-analyse van 185 casus liet in 3,7% van de gevallen een lokaal recidief zien binnen zes maanden tot tien jaar na diagnose en behandeling.^{3,5} Een MPTT kan lokaal agressief invasieve groei laten zien, zelfs met intracraniale uitbreiding, significante mortaliteit en morbiditeit.³ Een MPTT toont onvoorspelbaar biologisch gedrag, met lokale recidieven en lymfkliermetastasen.⁶ Het exacte risico op metastasering is onbekend. In een kleine serie werd in 25% van de gevallen metastasering gezien, tot dertig jaar na behandeling. Dit suggereert een grotere maligne potentie dan het histologisch vergelijkbare plaveiselcelcarcinoom.^{3,4}

Een trichilemmale cyste ontstaat uit de isthmusregio van de buitenste haarwortelschede. De oorzaak voor stapsgewijze maligne transformatie naar een PTT en een MPTT is nog onbekend, maar hypothesen zijn dat factoren zoals trauma, inflammatie en irritatie een rol spelen.⁷ Maligne transformatie wordt klinisch gekenmerkt door een snelle groei van de pre-existente trichilemmale cyste. Een MPTT is een histopathologische diagnose.^{4,5,8}

Saida et al.⁸ definieerden drie stadia van stapsgewijze oncologische transformatie van trichilemmale tumoren: 1. het adenomateuze stadium: de trichilemmale cyste; 2. het epitheliomateuze stadium: de prolifererende trichilemmale cyste; 3. het carcinoomateuze stadium: de MPTT. Later correleerden Ye et al.⁴ de histologische criteria met de maligne potentie van de PTT en stelden wederom drie groepen voor. Groep 1 kan als goedaardig beschouwd worden en laat minimale nucleaire atypie zien, trichilemmale keratinisatie zonder invasieve groei of recidieven en is vergelijkbaar met stadium 2 van Saida et al. Groep 2 heeft de neiging tot lokaal invasieve groei, bevat matige cytologische atypie, kan recidiveren en wordt beschouwd als een MPTT met een lage maligniteitsgraad. Groep 3 heeft een agressievere invasieve groei met cellulaire anaplasie, mogelijk perineurale groei en angio-invasie met de neiging tot recidivering en metastasering en wordt derhalve als MPTT met een hoge maligniteitsgraad beschouwd. Er zijn echter wel PTT met weinig tot geen nucleaire atypie beschreven die een klinisch agressief gedrag vertoonden, terwijl anderen met uitgesproken atypie klinisch benigne kunnen zijn.⁹

De klinische differentiële diagnose voor (M)PTT bestaat onder andere uit epidermoidcyste, keratoacanthoom, plaveiselcelcarcinoom, pilomatrixoom, zweetkliertumor, talgkliertumor, dermatofibrosarcoma protuberans, cilindroom, basaalcelcarcinoom en angiosarcoom.^{3,4}

Histopathologisch worden in eerste instantie cysteuzen gebieden gezien met trichilemmale keratinisatie. Daarnaast laten de tumorcellen nucleaire atypie zien en mitosefiguren. De mate van maligniteit wordt mede bepaald door de mate van atypie, mitosefiguren, aanwezigheid van necrose en invasieve groei. Immunohistochemische markers, zoals CD34, p53 en Ki-67 kunnen bijdragen aan de diagnose en subclassificatie van de MPTT, maar zijn niet altijd conclusief.^{4,10} Een MPTT kan volgens enkele casereports uit de literatuur een verlies van CD34 en p53 laten zien en een toename van Ki-67-expressie.^{1,10}

Meestal is de preoperatieve diagnose goedaardig en in 10% van de beschreven gevallen betrof de preoperatieve diagnose plaveiselcelcarcinoom.^{4,10} Het is belangrijk om de MPTT van andere maligne tumoren te onderscheiden, zoals het plaveiselcelcarcinoom en het trichilemmale carcinoom, vanwege het verschil in behandeling en prognose. Het MPTT vertoont vaker aneuploidie. Vandaar dat de DNA-ploidie bepaald kan worden bij twijfelgevallen.⁹

BEHANDELING

Behandeling van deze tumoren bestaat uit lokale excisie met een marge van minimaal 1 cm bij groep 2 en 2 cm bij groep 3. Er bestaat voorsnog geen consensus over het nut van adjuvante radiotherapie of preventieve lymfklierdissectie om lokaal en loco-regionaal recidief te voorkomen.^{1,3,4}

Onze patiënte valt onder groep 2 van de classificatie van Ye et al. en derhalve hebben wij een ruime excisie met 1 cm marge verricht en het perioost meegenomen. Wij zullen patiënte om de zes maanden blijven controleren met speciale aandacht voor lokaal recidief en metastasen.

LITERATUUR

1. Satyaprakash AK, Sheehan DJ, Sanguenza OP. Proliferating trichilemmal tumors: a review of the literature. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al] 2007;33:1102-8.
2. Rao S, Ramakrishnan R, Kamakshi D, Chakravarthi S, Sundaram S, Prathiba D. Malignant proliferating trichilemmal tumour presenting early in life: an uncommon feature. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery* 2011;4:51-5.
3. Sau P, Graham JH, Helwig EB. Proliferating epithelial cysts. *Clinicopathological analysis of 96 cases. Journal of cutaneous pathology* 1995;22:394-406.
4. Ye J, Nappi O, Swanson PE, Patterson JW, Wick MR. Proliferating pilar tumors: a clinicopathologic study of 76 cases with a proposal for definition of benign and malignant variants. *American journal of clinical pathology* 2004;122:566-74.
5. Poyares Baptista A, Garcia ESL, Born MC. Proliferating trichilemmal cyst. *Journal of cutaneous pathology* 1983;10:178-87.
6. Noto G, Pravata G, Arico M. Malignant proliferating trichilemmal tumor. *The American Journal of dermatopathology* 1997;19:202-4.
7. Chang SJ, Sims J, Murtagh FR, McCaffrey JC, Messina JL. Proliferating trichilemmal cysts of the scalp on CT. *AJNR American journal of neuroradiology* 2006;27:712-4.
8. Saida T, Oohara K, Hori Y, Tsuchiya S. Development of a malignant proliferating trichilemmal cyst in a patient with multiple trichilemmal cysts. *Dermatologica* 1983;166:203-8.
9. Herrero J, Monteagudo C, Ruiz A, Llobart-Bosch A. Malignant proliferating trichilemmal tumours: an histopathological and immunohistochemical study of three cases with DNA ploidy and morphometric evaluation. *Histopathology* 1998;33:542-6.
10. Gulati HK, Deshmukh SD, Anand M, Morale V, Pande DP, Jadhav SE. Low-grade malignant proliferating pilar tumor simulating a squamous-cell carcinoma in an elderly female: a case report and immunohistochemical study. *International journal of trichology* 2011;3:98-101.

SAMENVATTING

Een 55-jarige vrouw presenteerde zich met een multilobulaire exofytische zwelling op het behaarde hoofd. De laesie werd in de afgelopen vijf jaar vijf maal chirurgisch verwijderd, zonder histologisch onderzoek, maar recidiveerde nadien snel. Histopathologisch onderzoek liet het beeld zien van een laaggradige maligne prolifererende trichilemmale tumor (MPTT). Bij deze tumor wordt radicale excisie met langetermijnfollow-up geadviseerd wegens het onvoorspelbare biologische gedrag en het risico op lokaal recidief en metastasen.

TREFWOORDEN

trichilemmale cyste – prolifererende trichilemmale tumor (PTT) – maligne prolifererende trichilemmale tumor (MPTT)

SUMMARY

A 55-year-old woman presented to our outpatient clinic with a multilobulated exophytic mass on her scalp. This rapidly recurring lesion was excised 5 times in the last 5 years without histopathological examination. Histopathological examination showed a low-grade malignant proliferating trichilemmal tumor. Complete surgical excision and accurate follow-up is recommended as local recurrence and metastatic spread are possible and its biological behaviour is difficult to predict.

KEYWORDS

trichilemmal cyst – proliferating trichilemmal tumor (PTT) – malignant proliferating tumor (MPTT)

Een uitzonderlijk mutilerend basaalcelcarcinoom

T. Brinkhuizen¹, N.W.J. Kelleners-Smeets², M.W.M. van den Brekel³, F.J.P. Hoebbers⁴, K. Mosterd²

¹ Anios dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

³ Hoofd-halschirurg, NKI-AVL, Amsterdam

⁴ Radiotherapeut Oncoloog, Maastricht Clinic, Maastricht

Correspondentieadres:

Mevrouw dr. K. Mosterd

Afdeling Dermatologie

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: k.mosterd@mumc.nl

INLEIDING

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende huidmaligniteit. Circa de helft van alle BCC manifesteren zich in het gelaat. Deze langzaam groeiende epidermale tumoren worden veelal in een goed behandelbaar stadium ontdekt. Er zijn diverse behandelingen beschikbaar, zowel invasief als niet invasief. De behandelingskeuze is afhankelijk van het histologisch subtype, de tumorlokalisatie en patiëntafhankelijke factoren.¹ Behandeling is vrijwel altijd curatief. Echter de patiënte beschreven in deze casus toont dat het niet (tijdig) behandelen van een basaalcelcarcinoom grote gevolgen kan hebben, waarbij de behan-

delingskeuze tot moeilijke dilemma's kan leiden en curatieve behandeling soms niet meer mogelijk is.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

In mei 2011 werd een 77-jarige vrouw verwezen naar onze afdeling dermatologie. Zij presenteerde zich met een sinds 10 tot 15 jaar aanwezige erosieve tumor aan de linkerzijde van haar gelaat, die nu snel groeide. Voordat patiënte zich presenteerde bij de dermatoloog, heeft zij verscheidene oplossingen gezocht in de alternatieve geneeskunde, alle zonder



Figuur 1. Beeld van uitgebreed mutilerend basaalcelcarcinoom.

resultaat. Bij dermatologisch onderzoek werd een tumor gezien bestaande uit een ulceratieve massa ter grootte van omstreeks 12 cm in doorsnede, die bijna de hele linkergelaatshelft behelsde, inclusief haar linkeroog en het linker gedeelte van haar neus en mond. Bij inspectie was haar gebitsprothese zichtbaar en een beperkte rest van haar linkeroog (figuur 1). De tumor was erg pijnlijk, de visus van haar linkeroog was verloren gegaan en patiënte had moeilijkheden met praten en eten.

Histopathologisch onderzoek

Histopathologisch onderzoek toonde een deels solide, deels sprieterig infiltrerend basaalcelcarcinoom met squameuze differentiatie. De laesie reikte tot zeer diep in het spierweefsel.

Beeldvormend onderzoek

Bij echografisch onderzoek van de gehele hals werd aan de linkerzijde ter hoogte van regio II een pathologische lymfeklier van 5 mm gezien. De parotisregio links kon niet worden gevisualiseerd wegens het zeer grote huiddefect. Punctie van de pathologische klier toonde een maligne epitheliaal celbeeld, mede gezien het klinisch beeld, passend bij een basaalcelcarcinoom.

CT-en MRI-scans van het gelaat en het brein toonden een zeer uitgebreide tumor van 6,5 cm in de linkergelaatshelft met volledige ossale destructie van onder andere de sinus maxillaris en intraorbitale doorgroei. Er was sprake van een volledige collaps van de oogbol links met laterale verplaatsing van de nervus opticus. Intracerebrale groei werd niet aangetoond, echter de tumor reikte wel tegen de tabula externa van de voorste schedelgroeve.

Diagnose

Uitgebreid deels solide, deels sprieterig infiltrerend basaalcelcarcinoom met lymfekliermetastase en ossale en intraorbitale doorgroei (T4N1Mx).

Therapie en beloop

Wegens de uitgebreidheid van de laesie en betrokkenheid van aanliggende structuren werd patiënte voor excisie verwezen naar het NKI-AVL ziekenhuis te Amsterdam. Daar werd de tumor door een hoofd-halschirurg met 1 cm marge geëxciëerd, inclusief excisie van de neus, orbita plus oogbol, maxilla, wanghuid en bovenlip. Het defect werd gecorrigeerd met een m. rectus abdominislap. Tevens vond er een halsklierdissectie plaats links van niveau 1B t/m 5 en er werd een tracheotomie gemaakt (figuur 2). Histopathologisch onderzoek toonde een 7 cm groot BCC met ingroei in bovengenoemde structuren. De cutane snijvlakken waren vrij van tumor, echter ter hoogte van de apex orbita en de wekedelensnijvlakken cq. -bodem was er sprake van irradicaliteit. De positieve klier in de hals was 9 mm en toonde kapseldoorbraak. Mede gezien de irradicale resectie en het vergevorderde tumorstadium werd besloten over te gaan tot locoregionale radiotherapie. Hiervoor werd het operatiegebied in het gelaat inclusief de hals links bestraald met een dosis van 66 Gy. Echter,



Figuur 2. Het defect na uitgebreide chirurgische excisie en reconstructie met m. rectus abdominislap.

op de pet-CT-scan werd submentaal rechts nog een klier gezien, welke bestraald is met 70 Gy. Het effect van de bestraling wordt na 6-8 weken geëvalueerd.

Patiënte is goed hersteld van de operatie, heeft geen pijn meer en heeft langzaam het eet- en drinkpatroon kunnen hervatten. Verslikingsproblemen zijn er niet en ook het spreken gaat goed. Patiënte maakt al weer regelmatig een wandeling met haar partner. Een eventuele correctie van onder andere de lip zal mogelijk in een later stadium plaatsvinden. Vooral nog blijft patiënte onder regelmatige controle van radiotherapeut, hoofd-halschirurg en dermatoloog.

BESPREKING

Het basaalcelcarcinoom is met 75% van alle huidmaligniteiten de meest voorkomende maligne tumor in de kaukasische populatie.² De incidentie stijgt nog steeds met 3-8% per jaar³, resulterend in een gemiddeld lifetime-risico voor Kaukasiërs op het ontwikkelen van een BCC van 30%.⁴ Basaalcelcarcinomen metastaseren zelden⁵ echter wanneer onbehandeld, is uitgebreide lokale weefseldestructie frequent het gevolg.^{2,5} Ondanks de mogelijkheid tot non-invasieve behandelingen als fotodynamische therapie (PDT), 5-fluorouracil- en imiquimodcrème voor het superficiële BCC, geldt chirurgische excisie nog steeds als de gouden standaard. Voor recidief BCC in het gelaat of BCC met een agressief histologisch subtype wordt Mohs micgrografische chirurgie (MMC) geprefereerd boven de conventionele excisie.⁶ Daarnaast is radiotherapie een effectieve therapie voor solide of agressieve BCC, waarbij opereren niet wenselijk dan wel mogelijk is of waarbij postoperatieve behandeling genoodzaakt is.¹ Grote beperkingen van radiotherapie zijn echter aantasting van betrokken aangelegen structuren (bijvoorbeeld de ogen) en het maximum aan cumulatieve stralingsdosis dat er gegeven kan worden. Verder is radiotherapie een relatieve contra-indicatie bij patiënten met het basaalcelnaevussyndroom. Factoren die bepalen of een BCC agressief is, zijn onder andere de grootte van de tumor, het

histologisch subtype, de tumorlokalisatie (H-zone) en de aanwezigheid van perineurale groei. Recidief tumoren kunnen altijd als agressief beschouwd worden. In tegenstelling tot de 'standaard' BCC die veelal symptomloos zijn, kunnen de agressieve varianten voor substantiële morbiditeit zorgen zoals chronische pijn, een verhoogd infectierisico, bloedingen en functieverlies. Opvallend is dat deze agressieve BCC histologisch gezien niet afwijken van de gangbare BCC, echter fenotypisch en genotypisch lijken deze tumoren zich anders te gedragen.⁷ Meer inzicht in de genotypische veranderingen in BCC kan uiteindelijk bijdragen tot nieuwe doelgerichte behandelingen. De bewezen betrokkenheid van verscheidene onderdelen van de Sonic Hedgehog (SHH)-signaalroute in de tumorgenese van BCC speelt hierbij een belangrijke rol. Deze signaalroute heeft een sleutelfunctie gedurende de embryogenese en ontwikkelingsfase door regulatie van celgroei en -differentiatie en wordt uiteindelijk geïnactiveerd. Op latere leeftijd kan echter overactivatie plaatsvinden door mutaties in het tumorsuppressorgen patched-1 (PTCH1) en/of de oncogenen *smoothed* (SMO) en *suppressor of fused* (SU(FU)) en op die manier leiden tot verschillende tumoren als medulloblastomen, rhabdomyosarcomen en dus ook BCC.⁷ In de meerderheid van de sporadische BCC kan een mutatie in (één van) deze genen worden aangetoond, met ongelimiteerde proliferatie van basale cellen van de epidermis tot gevolg. Blokkade van deze signaalroute is derhalve een belangrijk aandachtspunt in de behandeling van het BCC. Aandacht gaat hierbij uit naar een nieuwe groep medicamenten, de synthetische kleinmoleculuurremmers, die allen in staat zijn tot selectieve inhibitie van de SHH-signalroute. De SMO-remmers die zich momenteel in verschillende onderzoeksstadia bevinden zijn GDC-0449, LDE-225, Cur61414, IPI-926, BMS-833923 en TAK-441.⁸ Onderzoek met het oraal toegediende GDC-0449 (vismodegib) leverde reeds uitstekende resultaten. In een open label multicenter fase 1-onderzoek onder 33 patiënten met een gemetastaseerd dan wel lokaal uitgebreid BCC werd de effectiviteit van vismodegib aangetoond. Van de achttien patiënten met gemetastaseerd BCC toonden 50% respons, van de vijftien patiënten met een lokaal uitgebreid BCC hadden twee patiënt een complete klinische respons en zeven een gedeeltelijke. Deze eerste resultaten bevestigden de betrokkenheid van de SHH-signalroute in BCC en daarmee ook het nut van de behandeling van tumoren middels selectieve signaalroute-inhibitie in de toekomst.⁹ Deze fase 1-studie werd gevolgd door de belangrijke fase 2-single-arm, multicenter open label ERIVANCE BCC-studie.¹⁰ Daarnaast is er een single-arm, multicenter open-labelstudie lopende, genaamd STEVIE, waarin de veiligheid van vismodegib verder wordt onderzocht. STEVIE zal bij benadering 550 patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC zonder bevredigende behandelingsmogelijkheden includeren. De primaire uitkomstmaat van deze studie is veiligheid, secundaire uitkomstmaten zijn de kwaliteit van leven en parameters die betrekking hebben op de effectiviteit

zoals mate en duur van respons, de tijd tot aan de respons, en de progressievrije en totale overleving. Deze studie zal uiteindelijk meer inzicht bieden in de effectiviteit en de mogelijke toepassingen van vismodegib in de behandeling van BCC. Op het moment van schrijven, wordt de STEVIE-studie opgezet op de afdeling Dermatologie van het Maastricht Universitair Medisch Centrum. Indien u patiënten heeft die in aanmerking komen voor een dergelijke behandeling, kunt u contact opnemen met dr. K. Mosterd (auteur). In de STEVIE-studie wordt niet alleen de mogelijkheid van het inzetten van vismodegib onderzocht met als doel een complete respons, maar ook het neoadjuvant inzetten van dit middel met als doel een minder invasieve chirurgische ingreep mogelijk te maken, zoals dit bij verschillende andere oncologische behandelingen gebeurt. In de beschreven casus zou neoadjuvante behandeling mogelijk een grotere kans op genezing hebben gegeven. De mogelijkheid van nabehandeling met vismodegib zal met patiënte worden besproken.

LITERATUUR

1. Mosterd K, Arits AH, Thissen MR, Kelleners-Smeets NW. Histology-based treatment of basal cell carcinoma. *Acta dermato-venereologica* 2009;89:454-8.
2. Tilli CM, Steensel MA van, Krekels GA, Neumann HA, Ramaekers FC. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *The British journal of dermatology* 2005;152:1108-24.
3. Szeimies RM, Karrer S. Towards a more specific therapy: targeting nonmelanoma skin cancer cells. *The British journal of dermatology* 2006;154 Suppl 1:16-21.
4. Holterhues C, Vries E, Louwman MW, Koljenovic S, Nijsten T. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. *The Journal of investigative dermatology* 2010;130:1807-12.
5. Domarus H von, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1984;10:1043-60.
6. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *The lancet oncology* 2008;9:1149-56.
7. Fernandes H, Fernandes N, Bhattacharya S, et al. Molecular signatures linked with aggressive behavior in basal cell carcinoma: a report of 6 cases. *The American Journal of dermatopathology* 2010;32:550-6.
8. Kasper M, Jaks V, Hohl D, Toftgard R. Basal cell carcinoma - molecular biology and potential new therapies. *The Journal of clinical investigation* 2012;122:455-63.
9. Hoff DD von, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine* 2009;361:1164-72.
10. Sekulic A. A pivotal study evaluating efficacy and safety of the Hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. In: EADO; 2011.

SAMENVATTING

Een 77-jarige vrouw werd verwezen met een sinds 10-15 jaar aanwezig erosief basaalceldcarcinoom dat bijna de gehele linkerzijde van het gelaat behelsde. Bij aanvullend onderzoek werden een pathologische lymfeklier in de hals en ossale doorgroei gezien. Chirurgische excisie van de tumor inclusief betrokken structuren bleek irradicaal, waardoor locoregionale radiotherapie als nabehandeling werd ingezet. Door nieuwe doelgerichte medicamenteuze behandelingen als smoothened-remmers zijn dergelijke mutilerende chirurgische ingrepen in de toekomst mogelijk niet meer nodig.

TREFWOORDEN

basaalceldcarcinoom – invasief – behandeling – Sonic Hedgehog (SHH) – GDC-0449

SUMMARY

A 77-year old woman was referred with a 10-15 year history of an erosive Basal Cell Carcinoma on the left side of her face. Further examination revealed a pathological cervical lymph node and bone destruction. Extensive surgical excision of the tumors was irradical. Post surgical locoregional radiotherapy was performed. In the future, because of new targeted treatments like Smoothened inhibitors, mutilating surgery as in this case may no longer be necessary.

KEYWORDS

basal cell carcinoma – invasive – treatment – Sonic Hedgehog (SHH) GDC-0449

Uitgebreid lymfogeen gemetastaseerd melanoom, of toch niet?

C. Sobczak¹, J.M.P.G.M de Vos-Geelen², M.H.A. Bemelmans³, M.R.T.M. Thissen⁴,
P.M.M.B. Soetekouw²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum

² Medisch oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Medische Oncologie, GROW - School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

³ Chirurg, afdeling Heelkunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

C. Sobczak

Afdeling Dermatologie

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

Email: c.sobczak@mumc.nl

Telefoon: 043 3875292

Fax: 043 3877293

ZIEKTEGESCHIEDENIS**Anamnese**

Een 69-jarige man verscheen op de polikliniek dermatologie voor een periodieke oncologiecontrole van

zijn huid. De medische voorgeschiedenis vermeldt in de periode 2006-2011 een viertal melanomen, in chronologische volgorde geëxideerd op de rug lumbaal, op de linkeronderarm, op het abdomen rechts en op de rechteronderarm, met respectievelijk een breslowdikte van 1.34 mm, 0.48 mm, 1.20 mm en 0.3 mm. Patiënt heeft geen veranderingen aan huid of naevi opgemerkt en heeft geen klachten van de littekens van eerdere excisies en re-excisies. De laatste excisie heeft negen maanden geleden plaatsgevonden. Er zijn geen B-symptomen zoals koorts, gewichtsverlies of nachtzweeten die zouden kunnen wijzen in de richting van afstandsmetastasen. De zonexpositie is gemiddeld. Patiënt is geen zonnabidder, maakt geen gebruik van de zonnebank en heeft niet in de tropen gewoond. De familieanamnese voor cutane maligniteit, melanomen of dysplastische naevi is negatief. De overige voorgeschiedenis vermeldt mictieklachten bij een vergrootte prostaat en een (stabiel) verhoogd PSA. Eerdere prostaatbiopsen lieten geen aanwijzingen zien voor maligniteit. Patiënt gebruikt tamsulosine 0.4 mg 1 dd en aprovel 150 mg 1 dd.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werd een viertal littekens gezien, zonder aanwijzingen voor een lokaal reci-

dief, intransit of satellietmetastasen. Bij palpatie van de diverse lymfeklierstations werd supraclaviculair rechts een prominente vast-elastische zwelling gepalpeerd. In de overige stations waren geen zwellingen palpabel.

Aanvullend onderzoek

Er werd een cytologische punctie verricht van de lymfeklier supraclaviculair waarbij geen aanwijzingen voor maligniteit werden waargenomen. Echter, gezien het ontbreken van een lymfoid achtergrondpatroon werd de representativiteit in twijfel getrokken.

Patiënt werd verwezen naar de radioloog voor een echogelegeide punctie. Er volgde een tweetal puncties. Bij cytologisch onderzoek werd een reactief celbeeld gezien zonder aanwijzingen voor maligniteit. In overleg met de chirurg werd besloten tot een *low dose total body* PET-CT scan. Hierbij werden meerdere hoog intense focale FDG (fluorodeoxyglucose) haarden gezien cervicaal, supraclaviculair en retroclaviculair, in het mediastinum en axillair beiderzijds. Verder naar caudaal werd een grote focale haard prevertebraal net onder het diafragma gezien met meerdere lymfklierpakketten para-aortaal doorlopend naar para-iliacaal met meerdere lymfeklierpakketten ventraal van de bifurcatie aorta abdominalis en inguinaal (figuur 1). In de viscerele organen, zoals de lever en de longen, werd geen pathologische FDG-opname waargenomen. Het beeld was suggestief voor een uitgebreid lymfogeë gemetastaseerd melanoom.

Patiënt werd verwezen naar de medische oncoloog (oftewel internist-oncoloog) voor verdere diagnostiek en stadiering. Er volgde radiologisch onderzoek waarbij tevens een identiek beeld gezien werd van meerdere pathologische lymfomen. Dus opnieuw geen aanwijzingen voor viscerele metastasen, iets dat meestal wel gezien wordt bij een zeer uitgebreid lymfogeë gemetastaseerd melanoom. Er werd besloten tot een extirpatie van een prominente lymfeklier supraclaviculair rechts welke na histologisch onderzoek het beeld toonde van een non-hodgkin-lymfoom, met voorkeur voor een folliculair subtype.

Diagnose

Naar aanleiding van de histologie van de lymfeklierextirpatie en het aanvullend onderzoek werd de diagnose folliculair non-hodgkinlymfoom, minimaal stadium 3, gesteld.

Therapie en beloop

Patiënt blijft voor oncologische follow-up van de melanomen op onze polikliniek onder controle. Hij wordt voor zijn folliculair non-hodgkinlymfoom gecontroleerd, waarbij gezien het ontbreken van klachten, vooralsnog een expectatief beleid wordt gevoerd.

BESPREKING

In de dermatologische praktijk behoort het palperen van drainerende lymfeklierstation, evenals de inspectie van het littekens en het zoeken naar satellietmetastasen en in-transitmetastasen tot de routinehandelingen bij de oncologische follow-up bij patiënten met een melanoom in de voorgeschiedenis.¹ Het lymfekliergebied en de andere locaties waar regionale lymfeklieren zich kunnen bevinden dient te worden gepalpeerd. Er wordt in het bijzonder aandacht besteed aan de plaats van de primaire tumor en het betreffende gebied waarvan de lymfe draineert op de klierregio van de primaire tumor. Men dient zich hierbij bewust te zijn van het specifieke metastaseringspatroon van het melanoom. Indien er klinisch sprake is van een pathologisch vergrootte lymfeklier kan men de diagnostiek uitbreiden met echografie en dunnaaldpunctie voor cytologisch onderzoek.¹

Het meest waarschijnlijk betreft het een reactief lyfoom ten gevolge van een gelokaliseerd viraal of bacterieel infect of een metastase van het reeds bekende melanoom. Echter, de kans bestaat dat er sprake is van een tweede primaire (lyfogeë gemetastaseerde) maligniteit of een lymfoproliferatieve maligniteit. Pathologisch onderzoek is dus van groot belang om een diagnose te stellen. Deze diagnose bepaalt namelijk de prognose en de behandeling van de patiënt. Indien er sprake is van gemetastaseerd melanoom is de vijfjaarsoverleving slechts 10-15%. Tot recent was dacarbazine het chemotherapeuticum dat dan werd geadviseerd met een lage kans op respons (7-12%) en een korte mediane overleving (5.6-7.8 maanden). Met de komst van twee nieuwe geneesmiddelen voor het gemetastaseerd melanoom is de situatie voor deze patiëntenpopulatie in korte tijd aanzienlijk veranderd. Deze middelen zijn ipilimumab²⁰ en vemurafenib²¹ en laten beide een verbetering zien van de responskans (ipilimumab: 10.9% t.o.v. 1.5% bij gp100-vaccinatie; vemurafenib: 48% t.o.v. 5.5% bij dacarbazine). Tevens verbetert de mediane totale overleving door beide middelen (ipilimumab: overleving na twaalf maanden 46% t.o.v. 25% bij gp100-vaccinatie; vemurafenib: overleving na zes maanden 84% t.o.v. van 64% bij dacarbazine). Daarnaast kan ipilimumab een langdurige overleving geven bij 20-25% van de patiënten. Gezien de afname in mortaliteit van het melanoom



Figuur 1. PET-CT van het gehele lichaam: meerdere hoog intense FTG-haarden.

(door vroegtijdige diagnose met curatieve resectie dan wel langdurige overleving bij gemetastaseerde ziekte) zullen steeds meer patiënten met een melanoom in de voorgeschiedenis gediagnosticeerd worden met een tweede primaire maligniteit.² Niet-melanoma huidkanker komt voor bij 5-10% van patiënten met een melanoom in de voorgeschiedenis.³ De overige tweede primaire tumoren bij patiënten met een eerder gediagnosticeerd melanoom betreffen voornamelijk lymfomen, mammacarcinoom, schildkliercarcinoom, pancreascarcinoom, blaascarcinoom, niercarcinoom, speekselkliercarcinoom en gastro-intestinale maligniteiten.^{4,5,6}

De co-existentie tussen melanoom en tweede maligniteiten kan verklaard worden door meerdere factoren, zoals genetische predispositie voor kanker, gemeenschappelijke risicofactoren in de omgeving, anti-tumorbehandeling zelf en de actieve surveillance bij melanoompatiënten gedurende de eerste vijf jaar. Daarnaast kan indien risicofactoren, zowel genetische factoren als omgevingsfactoren, gevonden worden dit bijdragen aan een actieve screening bij melanoompatiënten op een geassocieerde maligniteit. Verschillende studies suggereren dat BRAF-mutaties een belangrijke rol spelen in de etiologie van melanomen en het schildkliercarcinoom^{7,8} en dat kiembaanmutaties in BRCA2⁹ of CDKN2A⁷ de relatie tussen melanomen en het mammacarcinoom kunnen helpen verklaren. Er zijn aanwijzingen dat dragers van een CDKN2A-mutatie, zoals deze voorkomt in families met erfelijke melanomen, en dan met name de p16-Leiden variant daarvan, een verhoogd risico hebben op pancreascarcinoom.^{1,10-12} Verhoogde genexpressie van het *testis specific protein Y-encoded* (TSPY)-gen is bij zowel het melanoom als bij het prostaatcarcinoom gezien.¹³

Bij het gemeenschappelijk voorkomen van melanomen en lymfomen, blijkt vanuit genetische achtergrond het P16-gen, dat zorgt voor inhibitie van het *cyclin dependent kinase* (CDNK4), bij zowel lymfomen als melanomen, als tumorsuppressorgen te acteren.^{14,15} Daarnaast lijken ook omgevingsfactoren een rol te spelen. Een belangrijke omgevingsfactor voor het ontstaan van melanomen is UV-blootstelling. Deze omgevingsfactor speelt tevens een rol bij de ontwikkeling van het non-hodgkinlymfom¹⁶ als ook bij non-melanoma huidkankers. Hoewel melanomen en lymfomen relatief vaak voorkomen, wordt in verschillende studies een grotere co-existentie tussen melanomen en lymfoproliferatieve ziekten gezien dan verwacht wordt op basis van kans.^{17,18} Sinds de jaren zestig wordt een verhoogde incidentie van melanoma en non-hodgkinlymfomen in dezelfde patiënt gezien.¹⁷ Het is bekend dat behandeling van een eerste primaire maligniteit met verschillende therapeutische modaliteiten, zoals chemotherapie, targeted therapie of radiotherapie een secundaire maligniteit kan induceren. Dit kan veroorzaakt worden door het cytotoxisch effect van chemotherapie en radiotherapie (bijvoorbeeld therapiegerelateerde myeloïde maligniteiten na chemotherapie/radiotherapie).²² Radiotherapie kan ook oncogenese induceren, waar-

door carcinomen of sarcomen kunnen ontstaan.^{23, 24} Daarnaast is bij een groep van tien non-hodgkinpatiënten een tweetal melanomen beschreven binnen bestraald gebied.¹⁹ Een andere oorzaak voor een secundaire maligniteit kan de paradoxale activatie van een andere signaaltransductieroute zijn, zoals bijvoorbeeld het ontstaan van een basaalcelcarcinoom en/of keratoacanthoom in pre-existente huidlaesies met een RAS-mutatie na behandeling met de BRAF-remmer vemurafenib.^{21, 25} Ook immuunsuppressie verhoogt de kans op een secundaire maligniteit. Immuunsuppressie middels medicamenten (bijvoorbeeld in kader van orgaantransplantaties), maar ook immuunsuppressie door een lymfoproliferatieve maligniteit waardoor het immuunsysteem gemoduleerd wordt en daardoor het risico op het ontwikkelen van een tweede maligniteit ontstaat. Een voorbeeld hiervan is de toegenomen incidentie van secundaire maligniteiten, waaronder melanomen, bij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL).²⁶

Concluderend kan gesteld worden dat er een verhoogd risico bestaat op het ontwikkelen van een tweede primaire tumor ten tijde van de oncologische follow-up bij melanoompatiënten. Daarnaast kunnen bepaalde antitumorbehandelingen een secundaire maligniteit veroorzaken. Verschillende factoren spelen hierbij een rol. Pathologisch vergrootte lymfeklieren in de follow-up bij een melanoompatiënt hoeven dus niet per definitie bij een lymfoogeen gemetastaseerd melanoom te passen. Pathologisch onderzoek is essentieel voor het stellen van een juiste diagnose en het geven van een behandeladvies.

LITERATUUR

1. Concept Richtlijn Melanoom 2012, Nederlandse Melanoom Werkgroep, Integraal Kankercentrum Nederland.
2. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, et al, editors. SEER cancer statistics review, 1975-2005. National Cancer Institute.
3. Cooper CL, Murali R, Doubrovsky A, et al. Synchronous and metachronous malignancies in patients with melanoma: a clinicopathologic study highlighting the role of fine needle biopsy cytology and potential diagnostic pitfalls. *Melanoma Res* 2010;20:203e11.
4. Riou JP, Ariyan S, Brandow KR, et al. The association between melanoma, lymphoma, and other primary neoplasms. *Arch Surg* 1995;130:1056e61.
5. Goggins WB, Finkelstein DM, Tsao H. Evidence for an association between cutaneous melanoma and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001;91:874-80.
6. Spanogle JP, Clarke CA, et al. Risk of second primary malignancies following cutaneous melanoma diagnosis: a population based study. *J AM Acad Dermatology* 2010;75:7-67.
7. Goggins W, Daniels GH, Tsao H. Elevation of thyroid cancer risk among cutaneous melanoma survivors. *Int J Cancer* 2006;118:185-8.
8. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins

- S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54.
9. Goggins W, Gao W, Tsao H. Association between female breast cancer and cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 2004;111:792-4.
10. Hille ET, Duijn E van, Gruis NA, Rosendaal FR, Bergman W, Vandenbroucke JP. Excess cancer mortality in six Dutch pedigrees with the familial atypical multiple mole – melanoma syndrome from 1830-1994. *J Invest Dermatol* 1998;110:788-92.
11. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, Velden PA van der, Hille ET, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer* 2000;87(6):809-11.
12. Snoo FA de, Bishop T, Bergman W, Leeuwen I van, Drift C van der, Nieuwpoort FA van, et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation positive melanoma families. *Clin Cancer Res* 2008;14:7151-7.
13. Oram SW, Liu XX, Lee TL, Chan WY, Lau YF. TSPY potentiates cell proliferation and tumorigenesis by promoting cell cycle progression in HeLa and NIH3T3 cells. *BMC Cancer* 2006;6:154.
14. Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science* 1994;264:436-40.
15. Drexler HG. Review of alterations of the cyclin-dependent kinase inhibitor INK4 family genes p15, p16, p18 and p19 in human leukemia-lymphoma cells. *Leukemia* 1998;12:845-59.
16. Zhang Y, Holford TR, Leaderer B, Boyle P, Zhu Y, et al. Ultraviolet radiation exposure and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Epidemiol* 2007;165:1255-64.
17. McKenna DB, Stockton D, Brewster DH, et al. Evidence for an association between cutaneous malignant melanoma and lymphoid malignancy: a population-based retrospective cohort study in Scotland. *Br J Cancer* 2003;88:74e8.
18. Verwer N, Murali R, et al. Lymphoma occurring in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Pathol* 2010;63:777-81.
19. Tsao H, Kwitkiwski K, Sober AJ. A single-institution case series of patients with utaneous melanoma and non-Hodgkin's lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:55e61.
20. Hodi et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010 Aug 19;363(8):711-23.
21. Chapman et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011 Jun 30;364(26):2507-16.
22. Leone et al. Therapy-related myeloid neoplasms. *Curr Opin Oncol* 2011 Nov;23(6):672-80.
23. Sheppard DG, Libshitz HI. Post-radiation sarcoma: a review of the clinical and imaging features in 63 cases. *Clin Radiol* 2001;56:22-9.
24. Makimoto et al. Imaging findings of radiation-induced sarcoma of the head and neck. *Br J Radiol* 2007;80:790-7.
25. Su et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012 Jan 19;366(3):207-15.
26. Royle JA. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *Br J Cancer* 2011 Sep 27;105(7):1076-81.

SAMENVATTING

Het melanoom van de huid wordt in een steeds vroegere fase gediagnosticeerd. Mede hierdoor is de mortaliteit afgenomen. Daarnaast zijn de behandelopties bij gemetastaseerde ziekte recent uitgebreid waarbij ook langdurige overleving kan optreden. Gezien het toegenomen aantal patiënten dat curatief behandeld wordt en het feit dat een aantal patiënten langer in leven blijft bij gemetastaseerde ziekte, zullen steeds meer patiënten met een melanoom in de voorgeschiedenis gediagnosticeerd worden met een tweede primaire maligniteit.

Op onze polikliniek zagen wij een 69-jarige patiënt in verband met periodieke oncologiecontrole van zijn huid, bij een voorgeschiedenis met een viertal melanomen. Hierbij werd mogelijk een pathologisch vergrootte lymfklier gepalpeerd. Op de PET-CT-scan werd een beeld gezien dat zou kunnen passen bij een uitgebreid lymfoom gemetastaseerd melanoom. Onverwacht toonde histologisch onderzoek van een lymfkliertextirpatie het beeld van een non-hodgkinlymfom. Navolgend worden in het kort het melanoom en geassocieerde tweede primaire tumoren besproken.

TREFWOORDEN

melanoom – lymfoom – metastase

ABSTRACT

Cutaneous melanoma are diagnosed in earlier stages, resulting in decreasing mortality rates. Because mortality has declined in recent decades, more patients with cutaneous melanoma will survive, developing a second primary malignancy. Furthermore, therapeutic options in metastatic disease are improving with even chance of long term survival.

In our outpatient clinic we saw a 69-year-old man in oncologic follow up with a history of 4 cutaneous melanomas; now he presented with a pathological enlarged lymph node. PET-CT scan was suggestive of an extensively lymphogenic metastatic melanoma. Surprisingly, histology of a lymph node extirpation revealed a non-Hodgkin lymphoma. Here, we briefly discuss cutaneous melanoma and associated second primary malignancies.

KEYWORDS

melanoma – lymphoma – metastasis

In-situtalgkliercarcinoom

A.H.M.M. Arits^{1,2}, A.M.W. van Marion³, K. Mosterd^{1,2}, N.W.J. Kelleners-Smeets^{1,2}

¹ Afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² GROW onderzoeksinstituut voor oncologie en ontwikkelingsbiologie, Universiteit Maastricht

³ Afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, thans VieCuri Medisch Centrum, Venlo

Correspondentieadres:

Drs. A.H.M.M. Arits

Afdeling Dermatologie

Universitair Medisch Centrum (MUMC+), Maastricht

P. Debyelaan 25

6229 HX Maastricht.

Telefoon: 043 3875292

Fax: 043 3877293

E-mail: a.arits@MUMC.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

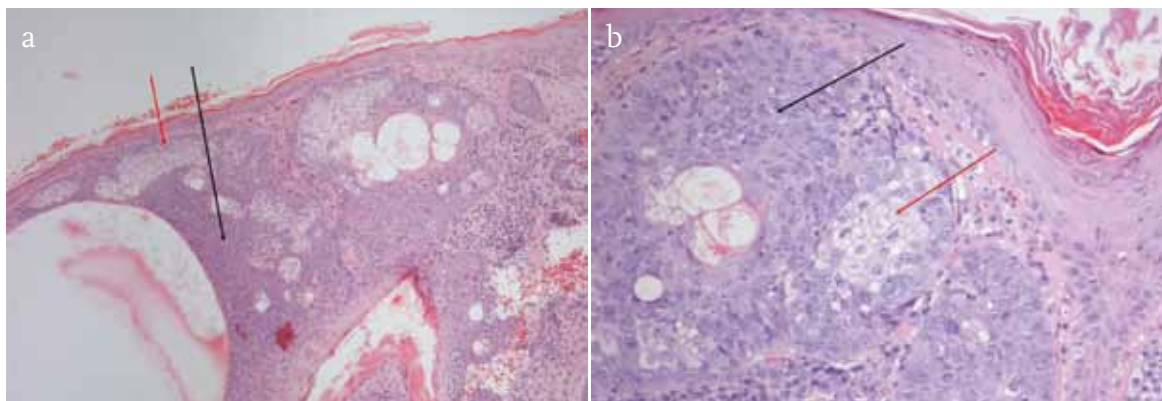
Een 82-jarige vrouw bezocht onze polikliniek met een asymptomatische persisterende bult in de linkerwenkbrauw, die sinds vier jaar onveranderd aanwezig was. Bij klinisch onderzoek zagen we in de linkerwenkbrauw een matig scherp begrensde gelige papel van 7 mm (figuur 1). Onder verdenking van een basaalcelcarcinoom of talgklierhyperplasie werd een stansbipt genomen van 3 mm.

Histopathologisch onderzoek toonde een geordend lobulair tumoreus proces bestaande uit velden van basaloïde cellen met perifere palissadering. In deze velden van overwegend basaloïde cellen bevonden zich kleine eilandjes van uitgerijpte talgkliercellen. Atypische cellen en mitosefiguren werden niet gezien. Het lobulair proces was scherp afgegrensd van de omringende dermis en werd geflankeerd door bindweefsel (figuur 2a). Op basis van het klinische beeld en de histologie werd de diagnose talgklieradenoom gesteld. Omdat het een benigne aandoening betrof en patiënte er verder geen last van had, vond er geen behandeling plaats.

Zes jaar later bezocht patiënte opnieuw onze polikliniek met dezelfde laesie, die geleidelijk aan wat groter was geworden. Er werd weer een bipt afgenomen voor histologisch onderzoek met een talgklieradenoom en een talgkliercarcinoom in de differentiële diagnose. In de epidermis werd een celproliferatie gezien die volledig omgeven was door een basaalmembraan, bestaande uit solitaire en groepen atypische cellen met grote polymorfe nucleoli, mitosefiguren en focaalcellen met een helder cytoplasma en talgklierdifferentiatie (figuur 2b). Op basis van de



Figuur 1. Klinische presentatie toont een gelige papel van 7 mm in de linkerwenkbrauw.



Figuur 2. (a) Bipt toont een lobulair tumoreus proces dat bestaat uit nesten van basaloïde cellen (zwarte pijl) met daarin kleinere eilandjes van cellen met talgklierdifferentiatie (rode pijl). Dit beeld past bij een talgklieradenoom. HE 100x. (b) We zien een zelfde proces als in het vorige bipt maar nu met duidelijke aanwezigheid van atypische cellen met grote polymorfe kernen (zwarte pijl) in het tumoreus proces met daarnaast veel mitosefiguren en cellen met een helder cytoplasma en talgklierdifferentiatie (rode pijl). Het hele proces is omgeven door een basaalmembraan. Dit beeld past bij een in-situtalgkliercarcinoom. HE 200x.

atypie en de mitosefiguren en het feit dat de laesie volledig afgegrensd werd door een basaalmembraan, werd de diagnose in-sitotalgklier carcinoom gesteld. De laesie werd radicaal geëxideerd met een klinische marge van 5 mm. Patiënte is drie maanden na de ingreep nog op controle geweest en heeft zich daarna onttrokken aan nacontroles.

Een tweede patiënte, eveneens 82 jaar oud, onderging zes jaar geleden in een perifeer ziekenhuis een radicale excisie van een nodulair basaalcelcarcinoom op het rechteronderooglid. Twee jaar na de ingreep werd er tijdens een controlebezoek op de poli een klinisch recidief vastgesteld. Er werd een 3 mm bipt genomen om het histologisch type en de mate van doorgroei van het basaalcelcarcinoom te bepalen. Histopathologisch onderzoek toonde nu echter een morbus Bowen, zonder aanwijzingen voor een recidief basaalcelcarcinoom. Vanwege progressie van de tumor, ondanks meerdere behandelingen met vloeibare stikstof, werd patiënte naar onze polikliniek verwezen. Tijdens het eerste polibezzoek zagen wij een matig scherp begrensde glanzende erythemateuze plaque van 15 mm diameter met telangiectasieën op en onder het rechteronderooglid. Omdat de laesie al jaren bestond, progressief was en de histologie van het recidief niet overeenkwam met de primaire histologie, werd er besloten tot een diagnostische excisie. Histologie van het excisiepreparaat toonde atypische cellen intraepidermaal met een toegenomen kern/cytoplasmaraatio en polymorfe kernen. De atypische cellen hadden een ruim cytoplasma en vertoonden talgklierdifferentiatie. Deze cellen reikten tot in de bovenste cellagen van de epidermis. Het betrof een sterk atypische bowenoïde intra-epitheliale epitheelproliferatie. Tevens werd er uitbreiding langs de huidadnexen gezien. De diagnose van een in-sitotalgklier carcinoom met uitgebreide intra-epitheliale uitbreiding werd gesteld. Het rechterresectieveld en de bodem waren vrij, aan het linkerresectieveld was de marge zeer krap en kon radicaliteit niet worden gegarandeerd. Revisie van het excisiepreparaat van zes jaar geleden toonde histologisch geen nodulair basaalcelcarcinoom zoals initieel werd afgegeven, maar het beeld van een overwegend in-sitotalgklier carcinoom met focaal sterke verdenking op invasieve groei. Patiënte werd gepresenteerd in het multidisciplinair hoofd-halsteam. Vanwege de mogelijk invasieve component en incomplete excisie, werd een MRI-scan van het hoofd-halsgebied gemaakt die geen intraorbitale doorgroei en geen vergrote cervicale lymfeklieren toonde. Bipten van de conjunctiva ter bepaling van uitbreiding toonden geen maligniteit. Mohs micrografische chirurgie werd geadviseerd, maar patiënte weigerde elke behandeling. Twee jaar na diagnose was patiënte klinisch nog recidiefvrij. Daarna heeft ze zich onttrokken aan de controles.

BESPREKING

Het talgklier carcinoom is een huidmaligniteit die in 75% van de gevallen gelokaliseerd is in het periorbitale gebied.¹

Er wordt gedacht dat een talgklier carcinoom meestal de novo ontstaat, maar in een zeldzaam geval ontstaat een talgklier carcinoom uit een pre-existente nevus sebaceus.² In de eerste casus wordt voor het eerst een maligne transformatie van een talgklieradenoom beschreven. De tweede casus suggereert dat een in-sitotalgklier carcinoom kan ontaarden in een invasief talgklier carcinoom, een tumor waarbij de kans op metastasering groot is.

In tegenstelling tot het talgklier carcinoom is er weinig bekend over de incidentie en de etiologie van een in-sitotalgklier carcinoom. Het betreft een zeldzaam premaligne stadium van een talgklier carcinoom en heeft, gezien het feit dat deze tumor volledig omgeven wordt door een basaalmembraan, geen risico op metastasering. Het is echter onbekend hoe groot de kans is op het ontstaan van een talgklier carcinoom uit een premaligne in-situvariant.³

Zowel klinisch als histopathologisch wordt een talgklier carcinoom (in situ) vaak gemist. Verwarring met andere epitheliale tumoren van de huid zoals een basaalcelcarcinoom, een morbus Bowen en een plaveiselcelcarcinoom, is groot. Er zijn geen immunohistochemische markers bekend die kunnen differentiëren tussen de verschillende epitheliale tumoren. Gemiddeld genomen treedt er een vertraging in de diagnose van een talgklier carcinoom op van één tot drie jaar.⁴ Het herkennen van een talgklier carcinoom is van essentieel belang, omdat het een huidmaligniteit betreft die zich erg agressief kan gedragen en een vertraging in diagnose ook een behandelvertraging zal opleveren en bijgevolg de prognose zal verslechteren. Omdat op een bipt van enkele millimeters de diagnose vaak wordt gemist, adviseren we een wigexcisie voor het stellen van de diagnose.

De eerstekeusbehandeling voor een talgklier carcinoom is conventionele excisie met 5 mm marge of Mohs micrografische chirurgie.^{1,5,6} In de literatuur wordt voor de behandeling van een talgklier carcinoom in situ, conventionele excisie of cryotherapie aanbevolen.⁷ Gebaseerd op de literatuur en het feit dat deze tumor diep in de dermis kan doorgroeien adviseren wij ook hier conventionele excisie met een klinische marge van 5 mm.⁵ De kans op betrokkenheid van de conjunctiva bij een talgklier carcinoom op het ooglid bedraagt 47%.⁸ Daarom zijn conjunctivabioten essentieel.

Als laatste willen we er op wijzen dat naast viscerale maligniteiten zowel een talgklieradenoom als een talgklier carcinoom een uitingsvorm kan zijn van het autosomaal dominant overervende muir-torresyndroom. Wij adviseren bij een positieve familieanamnese dan ook screening op de aanwezigheid van dit syndroom (MSH1- of MSH2-mutaties).

LITERATUUR

1. Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC, Jr., Shields CL. Sebaceous carcinoma of the ocular region: a review. *Surv Ophthalmol* 2005;50(2):103-22.
2. Izumi M, Tang X, Chiu CS, Nagai T, Matsubayashi J, Iwaya K, et al. Ten cases of sebaceous carcinoma arising in nevus sebaceus. *J Dermatol*

- 2008;35(11):704-11.
3. Leibovitch I, Selva D, Huilgol S, Davis G, Dodd T, James CL. Intraepithelial sebaceous carcinoma of the eyelid misdiagnosed as Bowen's disease. *J Cutan Pathol* 2006;33(4):303-8.
4. Song A, Carter KD, Syed NA, Song J, Nerad JA. Sebaceous cell carcinoma of the ocular adnexa: clinical presentations, histopathology, and outcomes. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008;24(3):194-200.
5. Dogru M, Matsuo H, Inoue M, Okubo K, Yamamoto M. Management of eyelid sebaceous carcinomas. *Ophthalmologica* 1997;211(1):40-3.
6. Spencer JM, Nossa R, Tse DT, Sequeira M. Sebaceous carcinoma of the eyelid treated with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(6):1004-9.
7. Margo CE, Grossniklaus HE. Intraepithelial sebaceous neoplasia without underlying invasive carcinoma. *Surv Ophthalmol* 1995;39(4):293-301.
8. Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC, Jr., Stefanyshyn M, Shields CL. Conjunctival epithelial involvement by eyelid sebaceous carcinoma. The 2003 J. Howard Stokes lecture. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2005;21(2):92-6.

SAMENVATTING

We presenteren u twee patiënten met een verschillende voorgeschiedenis, beiden met de uiteindelijke diagnose van een in-situtalgliercarcinoom. Een talgkliercarcinoom is een agressieve vorm van huidkanker die meestal de novo ontstaat in het periorbitale gebied. Over het in-situtalgliercarcinoom is weinig bekend. Zowel de kliniek als de histologie van het in-situtalgliercarcinoom kent diverse valkuilen die we hier zullen bespreken.

TREFWOORDEN

talgkliercarcinoom – perioculaire maligniteit – talgklieradenoom – in-situcarcinoom – morbus Bowen – basaalcelcarcinoom

SUMMARY

We present two patients with a history of a persistent lesion in the periorbital area. Both patients turned out to have an in situ sebaceous carcinoma. A sebaceous carcinoma (SC) is a highly malignant neoplasm which most commonly develops de novo in the periorbital region. Little is known about the premalignant in situ SC.

We will discuss the clinical presentation as well as the histology of an in situ SC and its potential pitfalls.

KEY WORDS

Sebaceous gland neoplasm – periorbital neoplasm – sebaceous adenoma – in situ carcinoma – Bowen's disease – basal cell carcinoma.

Lymfangitis carcinomatosa in het gelaat

A. Westers-Attema¹, E. Spoorenberg², K. Mosterd³, J.M.A. de Jong⁴, V.J.L. Winnepenninckx⁵, N.W.J. Kelleners-Smeets⁶

¹ Aios dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² Student Universiteit Maastricht; thans aios dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Dermatoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

⁴ Radiotherapeut, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

⁵ Patholoog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

⁶ Dermatoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

A. Westers-Attema

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: a.westers.attema@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 81-jarige man werd verwezen door de radiotherapeut in verband met een sinds enkele maanden bestaande pijnlijke unilaterale progressieve zwelling van zijn linkergezichtshelft.

Hij onderging vijftien maanden geleden radiotherapie in verband met een primair adenocarcinoom van de linkerparotis (T4N2Mo). Door fixatie was de tumor inoperabel. De tumor en pathologische klieren in zijn hals werden met een totale dosis van 70 Gy (35 x 2Gy in 7 weken) bestraald. Na een jaar was er sprake van een klinische remissie.

Behoudens het parotiscarcinoom vermeldt de voorgeschiedenis hypertensie en atriumfibrilleren.

Dermatologisch onderzoek

Links in het gelaat een geïndureerde oedemateuze



Figuur 1. Geïndureerde en oedemateuze huid linkergetaatschelf met purpura links preauriculair.

huid die zich uitstreckte van het behaarde hoofd naar de oogleden, preauriculair en de helix. Tevens werden preauriculair enkele miliaire livide-paarse maculae en een warm aanvoelend erytheem op het behaarde hoofd gezien (figuur 1).

Differentiële diagnose

Differentiaal diagnostisch dachten wij aan lymfangitis carcinomatosa en lymfoedeem secundair aan radiotherapie.

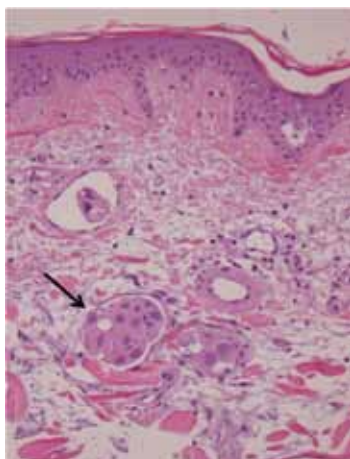
Aanvullend onderzoek

Voor histologisch onderzoek werden een tweetal bipten afgenomen van het behaarde hoofd en preauriculair. De gehele dikte van de dermis vertoont infiltrerende atypische cellen, met name in de lymfebanen (figuur 2). Er is sprake van toegenomen mitotische activiteit, perineurale groei en uitgebreide angio-invasie.

Immunohistochemisch onderzoek toont expressie van cytokeratine 7 waardoor de epitheliale origine van de laesie wordt bevestigd (figuur 3). De CD31-kleuring toont tumorcellen in vezels, vermoedelijk lymfebanen (figuur 4). Het histologisch en immunohistochemisch beeld komt overeen met het parotiscarcinoom waarmee patiënt bekend is.

Diagnose

Aanvullend onderzoek bevestigde het vermoeden van een lymfangitis carcinomatosa.



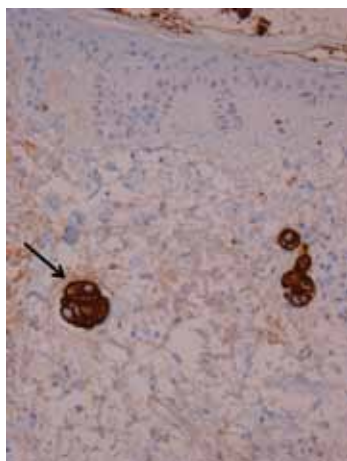
Figuur 2. Hematoxyline en eosinekleuring toont atypische cellen in de gehele dermis, met name in de lymfebanen (pijl).

Therapie

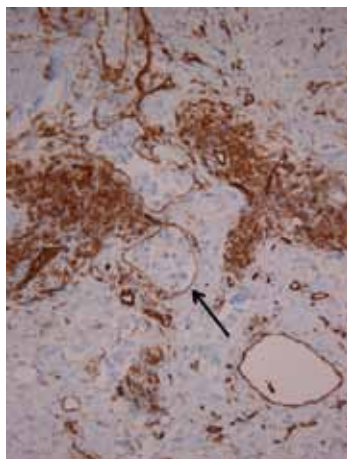
Onze patiënt werd palliatief behandeld en overleed zes maanden na het stellen van de diagnose cutane lymfangitis carcinomatosa op basis van een adenocarcinoom van de linkerparotis.

BESPREKING

Het parotiscarcinoom wordt ingedeeld in hooggradige en niet hooggradige tumoren. De meeste parotiscarcinomen zijn niet hooggradig en worden in een vroeg stadium ontdekt. De mortaliteit en de kans op metastasering is laag.¹ In de literatuur zijn meerdere risicofactoren gedefinieerd die de kans op metastasering verhogen zoals hooggradige tumoren (onder andere adenocarcinomen), positieve cervicale lymfklieren, T3-4-tumoren en invasie van de nervus facialis.^{1,2} Minder dan 5% van alle hoofd-halstumoren is een (hooggradig) primair adenocarcinoom van de parotis.³ Onze patiënt had meerdere van deze risicofactoren te weten een T4-tumor, positieve cervicale lymfklieren en een hooggradig carcinoom. Bij T4-tumoren is een risico op metastasering tot 73% beschreven.¹ De meeste metastasen worden in de longen gevonden (75-90%), gevolgd door het skelet, de hersenen en de lever.¹



Figuur 3. Immunohistochemische cytokeratine-7-kleuring toont atypische epitheliale cellen (pijl).



Figuur 4. Immunohistochemische CD31-kleuring toont tumorcellen in een vezel, vermoedelijk een lymfebaan (pijl).

Bij lymfangitis carcinomatosa is er sprake van infiltratie van maligne cellen in het lymfestelsel, dit is een zeldzame oorzaak van secundair lymfoedeem.⁴ Lymfoedeem is een klinisch beeld met een gecompliceerd lymfestelsel. Dit leidt tot zwelling van het subcutane weefsel, stapeling van eiwitrijk interstieel vocht en uiteindelijk tot zwelling, fibrosering en vetweefselhypertrofie in de huid.⁴ Lymfangitis carcinomatosa van de huid, ook wel inflammatoire huidmetastasering of carcinoma erysipelatoïdes genoemd, kan behalve tot lymfoedeem ook leiden tot andere huidafwijkingen zoals erythemateuze maculae, nodi en ulceratie.⁴ Lymfangitis carcinomatosa is een pijnlijk huidbeeld, vermoedelijk als gevolg van infiltratie van de atypische cellen in het zenuwstelsel.

Bij 0,7-9% van alle maligniteiten komen cutane metastasen voor, voornamelijk bij melanomen, mammacarcinomen en maligniteiten van de bovenste luchtwegen.⁵ Cutane metastasen van het parotiscarcinoom zijn zeldzaam. In de literatuur zijn slechts enkele casus beschreven, waarbij dan voornamelijk erytheem en nodi worden gezien. Lymfangitis carcinomatosa van de huid wordt het meest frequent gezien na een mammacarcinoom. Bij histologisch onderzoek ziet men gedilateerde lymfvaten die maligne cellen bevatten met rondom een infiltraat.⁵

De prognose van lymfangitis carcinomatosa is infaust met een gemiddelde overleving van drie maanden. De behandeling is palliatief.⁶

Voor zover ons bekend is slechts één casus beschreven van lymfangitis carcinomatosa na parotiscarcinoom door Schwartz et al. In deze casus was de nek en het coeur aangedaan, niet het gelaat.⁶

Lymfangitis carcinomatosa van het gelaat is eenmalig beschreven door Jang et al. bij een patiënt met bilateraal oedeem als gevolg van een adenocarcinoom van onbekende origine, vermoedelijk gastro-intestinaal.⁷

LITERATUUR

1. Schwentner I, Obrist P, Thumfart W, Sprinzl G. Distant metastasis of parotid gland tumors. *Acta Otolaryngol* 2006;126:340-5.
2. Gallo O, Franchi A, Bottai GV, Fini-Storchi I, Tesi G, Boddi V. Risk factors for distant metastases from carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 1997;80:844-51.
3. Jeannon JP, Calman F, Gleeson M, McGurk M, Morgan P, O'Connell M, Odell E, Simo R. Management of advanced parotid cancer. A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:908-15.
4. Damstra RJ, Jagtman EA, Steijlen PM. Cancer-related secondary lymphoedema due to cutaneous lymphangitis carcinomatosa: clinical presentations and review of literature. *Eur J Cancer care* 2010;19:669-75.
5. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:228-36.
6. Schwartz RA, Rubenstein DJ, Raventos A, Lambert WC. Inflammatory metastatic carcinoma of the parotid. *Arch Dermatol* 1984;120:796-7.
7. Jang KA, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Cutaneous metastasis presenting as facial lymphedema. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:637-8.

SAMENVATTING

Wij presenteren een 81-jarige man, met in de voorgeschiedenis een T4N2Mo parotiscarcinoom, met sinds enkele maanden een pijnlijke unilaterale progressieve zwelling van zijn linkergezichtshelft. Histologisch onderzoek bevestigde de diagnose lymfangitis carcinomatosa.

Een primair parotiscarcinoom is meestal niet hooggradig en kent een lage mortaliteit. Lymfangitis carcinomatosa bij een parotiscarcinoom is zeldzaam en slechts eenmaal eerder beschreven, gelokaliseerd in de hals en op het coeur. Bij een snel progressief en pijnlijk lymfoedeem moet altijd gedacht worden aan lymfangitis carcinomatosa.

TREFWOORDEN

lymfangitis carcinomatosa – parotis – adenocarcinoom

SUMMARY

An 81-year-old male presented with an unilateral painful progressive swelling of the left side of his face since several months. He had been treated for a primary adenocarcinoma of the left parotid gland (T4N2Mo) with radiotherapy in 2009. Histopathological examination confirmed the diagnosis lymphangitis carcinomatosa.

Parotid gland carcinoma are often low-grade tumours with low mortality rates. Lymphangitis carcinomatosa is a rare complication. Only one case of lymphangitis carcinomatosa in the neck and on the chest could be found in the literature.

KEYWORDS

lymphangitis carcinomatosa – parotid gland – adenocarcinoma

Rowellsyndroom?

N.H. Shadid¹, V. Winnepenninckx², C.J.M. Henquet³

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

Nadia Shadid

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

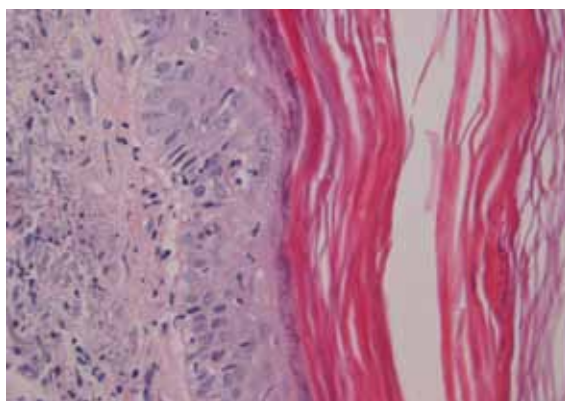
P. Debyelaan 25

6229 HX Maastricht

E-mail: nh.shadid@mumc.nl



Figuur 1 en 2. Targetlaesies.



Figuur 3. Interfacepathologie met aanwezigheid van enkele necrotische keratinocyten in epidermis.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 87-jarige dame presenteerde zich op onze polikliniek met een sinds veertien dagen bestaande pijnloze niet jeukende huiduitslag, die zich in eerste instantie manifesteerde aan beide benen en daarna uitbreidde over haar gehele lichaam (figuur 1,2). Patiënte heeft geen blaren bemerkt en er zijn geen klachten van algehele malaise of koorts. Zij heeft recent geen herpes of luchtweginfectie doorgemaakt. Haar voorgeschiedenis vermeldt een myocardi-farct, reumatoïde artritis en thyreoïdectomie en sinds de jaren '80 is zij bekend met een milde vorm van een systemische lupus erythematoses (SLE). Als medicatie gebruikt patiënte: carbasalaatcalcium, quinapril, omeprazol, amlodipine, meloxicam, isosorbide-5-mononitraat en metoprolol. Sinds één dag gebruikt zij loperamide in verband met gastro-intestinale klachten.

Dermatologisch onderzoek

Er worden meerdere niet geïndureerde deels conflu-erende erythemateuze plaques met centraal pseudo-bullae gezien op rug, coeur, armen, benen en gelaat (figuur 1-4).

Differentiële Diagnose

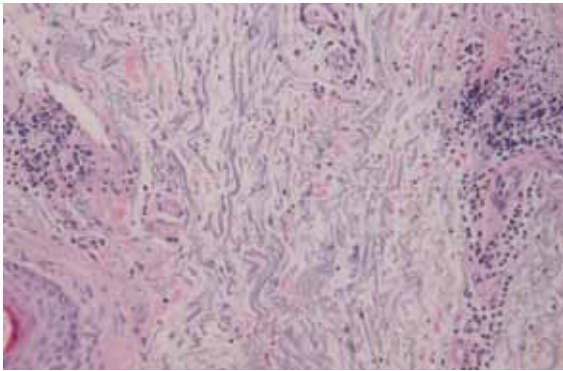
Erythema exsudativum multiforme (EEM), lupus erythematoses (LE) en rowell'syndroom.

Aanvullend onderzoek

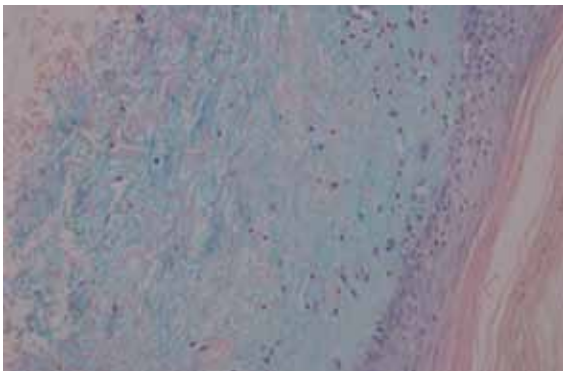
Histologisch onderzoek van het biopt toont hyperor-thokeratose met focaal enig parakeratine (figuur 3). In de basale cellaag van de epidermis wordt een geringe interface pathologie gezien met name exocy-tose van lymfocyten, vacuolisatie van het cytoplasma van enkele keratinocyten en discrete aanwezigheid van necrotiserende keratinocyten (figuur 3). In de oppervlakkige dermis is een gering perivascuair ontstekingsinfiltraat van lymfocyten, dat zich in de diepere dermis ook periadnexieel uitbreidt (figuur 4). De alcian-bluekleuring toont een toename van mucine in de diepere dermis (figuur 5). Directe immunofluorescentie is negatief.

Aanvullend laboratoriumonderzoek toont een posi-tieve ANA (anti-nucleaire antistoffen) van 50 met thans een homogeen patroon. Deze is echter over de jaren wisselend van patroon en is in het verleden ook meerdere malen als een gespikkeld patroon afgegeven. De anti-La (SS-B)-antistof en anti-Ro (SS-A)-antistof zijn beide positief.

Overig laboratoriumonderzoek toont een geringe anaemie en nierfunctiestoornis, deze zijn echter



Figuur 4. Perivascular en periadnexieel ontstekingsinfiltraat van lymfocyten in oppervlakkig en dieper gelegen dermis.



Figuur 5. Alcian-bluekleuring toont toename van mucine in diepere dermis.

niet van een klinisch relevante betekenis (haemoglobine $7.0 \mu\text{mol/l}$, kreatinine $160 \mu\text{mol/l}$ en ureum $7.0 \mu\text{mol/l}$).

Diagnose

Klinisch doen de recent onstane huidafwijkingen aan targetlaesies bij een EEM denken. In het biopt worden overwegend afwijkingen gezien, die kunnen passen bij LE. Necrotische keratinocyten zijn kenmerkend voor een EEM, echter het aantal necrotische keratinocyten in dit biopt is onvoldoende bewijzend voor een EEM. De diagnose van een rowellsyndroom wordt overwogen gezien de al jaren bestaande SLE in combinatie met de onlangs ontstane klinisch op EEM gelijkende huidlaesies (zonder uitlokkende factor).

Therapie

Er werd gestart met 20 mg prednison per dag gedurende één week, waarna hydroxychloroquine 200 mg/dag werd toegevoegd in de tweede week. Na één maand waren de laesies volledig restloos genezen. De dosering hydroxychloroquine werd gehandhaafd en de prednison werd afgebouwd naar 10 mg/dag .

Weer een maand later werd patiënte teruggezien en was de huid nog steeds rustig zonder littekenvorming en werd de prednison verder afgebouwd en hydroxychloroquine 200 mg/dag gecontinueerd.

BESPREKING

In 1963 beschreven Rowell et al. voor het eerst vier patiënten uit een studie van 120 patiënten met cutane discoïde LE.¹ Deze vier patiënten presenteerden zich met, zowel klinisch als histologisch, op EEM gelijkende huidafwijkingen. Alle patiënten hadden ook klachten van perniones. Daarnaast hadden zij allen identieke immunologische afwijkingen; een gespikkeld ANA-patroon, antistoffen tegen zoutextract van humaan weefsel (antiSjT) en een positieve reumafactor. Rowell et al. veronderstelden dat de associatie met een op EEM gelijkend klinisch beeld en specifieke antistoffen zich onderscheidt als een nieuw syndroom.

De originele criteria voor de diagnose van het rowellsyndroom zijn:

- 1) Discoïde lupus erythematoses
- 2) Huidafwijkingen passend bij een EEM (zonder uitlokkende factoren)
- 3) Perniones (chillblainlupus)
- 4) Serologische afwijkingen
 - ANA, gespikkeld patroon
 - Anti-La (SS-B) antistoffen
 - Positieve reumafactoren

Sinds de eerste beschrijving in 1963 zijn er reeds 71 patiënten in de literatuur beschreven met het rowellsyndroom, echter voldoen de meeste van deze casus niet aan alle originele criteria van een rowellsyndroom.²⁻⁴

In veel casus is er sprake van een SLE of een subacute cutane LE in plaats van een cutane discoïde LE. Tevens ontbreekt in een groot deel van de casus de aanwezigheid van perniones.^{3,4} In een aantal casus toont histopathologisch onderzoek niet altijd een duidelijk beeld van een EEM.^{5,6}

Ook worden er homogene of gemengde ANA-patronen gevonden⁷⁻⁹ en is een positieve reumafactor afwezig.²

In 2000 worden de criteria door Zeitouni (tabel 1) herzien, waarbij er aan alle drie de major criteria en ten minste één minor criteria voldaan moet worden om de diagnose rowellsyndroom te kunnen stellen.² We kunnen dus concluderen dat er enige inconsistente bevindingen zijn rond de criteria voor het rowellsyndroom.

Onze patiënte voldeed aan twee van de drie major criteria volgens Zeitouni (SLE, EEM).² Recent laboratoriumonderzoek toonde een homogeen ANA-patroon,

Major	(i) Lupus erythematosus (LE): systemische LE, discoïde LE of subacute cutane LE
	(ii) Op EEM gelijkende laesies (met of zonder mucosale betrokkenheid)
	(iii) ANA gespikkeld patroon
Minor	(i) Chillblains
	(ii) Anti-Ro- of anti-La-antistoffen
	(iii) Positieve reumafactor

Tabel 1. Criteria van Zeitouni et al.

hoewel er in het verleden ook gespikkeld ANA en gemengde patronen bij patiënte aangetoond konden worden. De histologische bevindingen in onze casus zoals een perivascuair en deels periadnexieel ontstekingsinfiltraat passen echter meer in het kader van een LE. Ook de positieve alcian-bluekleuring kan worden gezien bij een LE. Wel is de immunofluorescentie negatief. Er worden enkele necrotische keratinocyten gevonden, dit is een typisch kenmerk van een EEM, echter is het in deze casus onvoldoende uitgebreid om een histologische diagnose van een EEM te stellen. In een eerdere publicatie hebben wij op basis van de klinisch op EEM gelijkende laesies, de al langer bestaande SLE met een positieve homogene ANA, anti-Ro en anti-La, aangaande deze casus de diagnose van een rowellsyndroom gesteld. Destijds hebben wij het rowellsyndroom als een aparte entiteit beschouwd.¹⁰ Een recent reviewartikel laat zien dat in de tot nu toe beschreven casus geen eenduidigheid bestaat omtrent het rowellsyndroom en dat vele casus niet voldoen aan alle originele criteria en de herziene criteria van Zeitouni.³ Ook lijkt er een overlap te bestaan van zowel klinische, histologische en immunologische afwijkingen tussen het rowellsyndroom en LE.⁴ Het blijft een discussiepunt of het rowellsyndroom als een aparte entiteit kan worden beschouwd of als een subtype van een LE.

LITERATUUR

- Rowell NR, Beck JS, Anderson JR. Lupus Erythematosus and Erythema Multiforme-Like Lesions. A Syndrome with Characteristic Immunological Abnormalities. *Archives of dermatology* 1963;88: 176-80. Epub 1963/08/01.
- Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, Gagne E, Claveau J. Redefining Rowell's syndrome. *The British journal of dermatology* 2000;142(2):343-6. Epub 2000/03/24.
- Antiga E, Caproni M, Bonciani D, Bonciolini V, Fabbri P. The last word on the so-called "Rowell's syndrome"? *Lupus* 2011. Epub 2011/12/16.
- Aydogan K, Karadogan S, Balaban Adim S, Tunalı S. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: report of two cases and review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 2005;19(5):621-7. Epub 2005/09/17.
- Maciejewski W. Annular erythema as an unusual manifestation of chronic disseminated lupus erythematosus. *Archives of dermatology* 1980;116(4):450-3. Epub 1980/04/01.
- Lyon CC, Blewitt R, Harrison PV. Subacute cutaneous lupus erythematosus: two cases of delayed diagnosis. *Acta dermato-venereologica* 1998;78(1):57-9. Epub 1998/03/14.
- Fiallo P, Tagliapietra AG, Santoro G, Venturino E. Rowell's syndrome. *International journal of dermatology* 1995;34(9):635-6. Epub 1995/09/01.
- Roustan G, Salas C, Barbadillo C, Sanchez Yus E, Mulero J, Simon A. Lupus erythematosus with an erythema multiforme-like eruption. *European journal of dermatology : EJD* 2000;10(6):459-62. Epub 2000/09/12.
- Heyl T, Meyer T. Lupus erythematosus with erythema multiforme (Rowell's syndrome). A case report. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1984;65(14):568-9. Epub 1984/04/07.
- Shadid NH, Thissen CA, van Marion AM, Poblete-Gutierrez P, Frank J. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: Rowell's syndrome. *International journal of dermatology* 2007;46 Suppl 3:30-2. Epub 2007/12/06.

SAMENVATTING

We beschrijven een patiënte met een sinds jaren bestaande lupus erythematoses (LE) en op erythema exsudativum multiforme (EEM) gelijkende laesie en overwogen de diagnose van een rowellsyndroom. De anti-nucleaire antistoffen (ANA), anti-Ro en anti-La waren positief. Rowellsyndroom is oorspronkelijk beschreven als een LE met EEM-laesies, in de aanwezigheid van een gespikkeld ANA-patroon, positieve reumafactor en anti-Ro/anti-La. In de literatuur zijn er inconsistente diagnostische bevindingen. Het is betwistbaar of het rowellsyndroom als aparte entiteit kan worden beschouwd.

TREFWOORDEN

rowellsyndroom – systemische lupus erythematoses – erythema exsudativum multiforme

SUMMARY

We describe a patient with lupus erythematosus (LE) who since some decades experienced an erythema multiforme-like eruption suggestive of Rowell's syndrome. The antinuclear factor, anti-Ro and anti-La antibodies were positive. Rowell's syndrome was originally described as LE associated with erythema multiforme like lesions, in the presence of a speckled ANA pattern, positive rheumatoid factor and anti-Ro/anti-La antibodies. In literature there are inconsistent diagnostic findings and the existence of Rowell's syndrome is still debatable.

KEYWORDS

Rowell's syndrome – systemic lupus erythematosus – erythema multiforme

Casereport: Shiitake dermatitis

H.M.S. Sterneberg¹, S.R.P. Dodemont¹, A.M.J. van der Kleij², N.M.A. Vandevijver³, K. Gielen²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Academisch ziekenhuis Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Atrium Medisch Centrum, Heerlen

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Atrium Medisch Centrum, Heerlen

Correspondentieadres:

Drs. H.M.S. Sterneberg

Afdeling Dermatologie

Academisch ziekenhuis Maastricht

P. Debyealaan 25

6202 AZ Maastricht

E-mail: h.sterneberg.vos@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 54-jarige man, patiënt 1, presenteert zich op de polikliniek dermatologie in verband met een fors jeukende, streepvormige uitslag op zijn romp. Deze uitslag was zeven dagen geleden plotseling ontstaan zonder dat hij zich een uitlokkend moment kon herinneren. Acht weken eerder had hij een identieke uitslag gehad. De huisarts had hem toen een oraal antihistaminicum voorgeschreven en na twee weken waren de klachten restloos verdwenen. Patiënt heeft een blanco voorgeschiedenis, is atopisch niet belast en gebruikt geen medicijnen.

Bij dermatologisch onderzoek zijn verspreid op romp, armen en benen, erythemateuze kwaddels aanwezig (figuur 1). Er zijn geen mucosale afwijkingen en dermografisme is negatief.

Patiënt 2, een 69-jarige vrouw, komt enkele maanden later met een vergelijkbaar huidbeeld op het



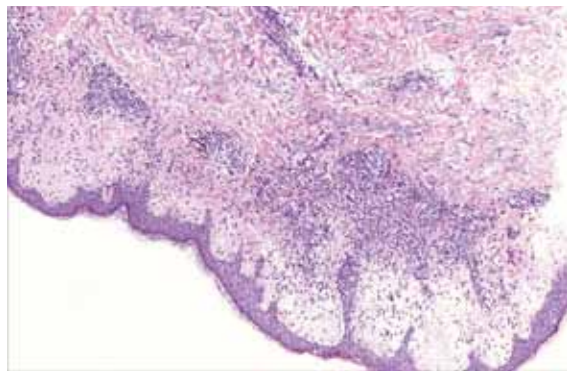
Figuur 1a en b. Erythemateuze kwaddels op rug en schouders.

spreekuur. Zij had vijf dagen geleden jeukende rode plekken op de rug ontwikkeld, later uitbreidend naar handen, borst en voorhoofd. Behandeling via de huisarts met Tavegil per os en later intramusculair had geen effect. Zij heeft een dergelijke uitslag nooit eerder gehad. Patiënte is bekend met diverticulose en heeft in het verleden een myocardinfarct doorgemaakt. Sindsdien gebruikt zij Ascal en Monocedocard. Dermatologisch onderzoek toont lineaire papulovesiculeuze kwaddels op beide armen, coeur, nek, bovenrug, dijen en langs de haargrens (figuur 2). Dermografisme is negatief. Aanvullend histologisch onderzoek van een pons-biopt liet een weinig specifiek beeld zien met enige parakeratose, beperkte vacuolisatie in de basale laag van de epidermis en oedeem in de papillaire dermis. Verder hoog in de dermis een gering lymfocytaire infiltraat en enkele eosinofiele granulocyten. Het beeld past het best bij een geneesmiddelreactie (figuur 3).

Bij beide patiënten wordt op basis van dit uitgesproken klinische beeld gevraagd of zij shiitake paddenstoelen hadden gegeten voorafgaand aan de uitslag. Patiënt 1 vertelt 1,5 dag voor het ontstaan van zijn klachten soep gemaakt te hebben waarin hij gedroogde shiitakes had verwerkt. Ook heeft hij tijdens het koken enkele rauwe shiitakes gegeten. Acht weken daarvoor heeft hij eveneens shiitakes gebruikt tijdens het koken.



Figuur 2a, b en c. Lineaire papulovesiculeuze kwaddels op coeur, nek en armen.



Figuur 3. Histologisch beeld (HE-coupe): enige parakeratose, beperkte vacuolisatie en oedeem in de papillaire dermis. Verder een gering lymfocytair infiltraat en enkele eosinofiele granulocyten hoog in de dermis.



Figuur 4. 1812 Francisco de Goya; "a procession of flagellants".

De tweede patiënt blijkt twee dagen voor het ontstaan van de uitslag in een restaurant ganzenlever met daarop paddenstoelen gegeten te hebben. Bij navraag in het restaurant bleek het om shiitake paddenstoelen te gaan die halfgaar waren opgediend.

Diagnose

Bij beide patiënten werd de diagnose shiitake dermatitis gesteld.

BESPREKING

Shiitake dermatitis is een vorm van flagellate dermatitis en werd voor het eerst beschreven in 1977 door Nakamura (Japan).¹ In de literatuur zijn vooral artikelen te vinden over patiënten uit het Verre Oosten, tot 1998 ongeveer honderd casus.² In 1991 verscheen het eerste Europese casereport en pas in 2006 het tweede.^{3,4}

Het typische klinische beeld ontstaat meestal één tot twee dagen na het eten van de rauwe of halfgare shiitakes. Fors jeukende erythemateuze papels en soms vesikels in een lineair, zweepslagvormig, patroon verschijnen op de romp en extremiteiten, en soms ook in het gelaat. Er zijn geen mucosale afwijkingen.^{5,6} Deze aandoening wordt evenveel bij mannen als bij vrouwen gezien. Het klinische beeld lijkt sterk op de meer bekende bleomycine geïnduceerde flagellate dermatitis. Het Latijnse woord flagellare betekent geselen. Zelfgeseling, of zelfkastijding, is in de Middeleeuwen opgekomen als boetedoening en om Gods genade af te smeken (figuur 4). Bij shiitake

dermatitis wordt een beeld vergelijkbaar met de striemen door (zelf)kastijding gezien.

De shiitake, ofwel de *Lentinus edodes*, is inmiddels de tweede meest geconsumeerde paddenstoel ter wereld. Niet alleen in de keuken maar ook in de geneeskunst wordt in Japan en China van deze paddenstoel gebruikgemaakt. De shiitake bevat lentinan, een polysaccharide, die onder andere cholesterol- en bloeddrukverlagend zou werken. Daarnaast wordt aan lentinan een antitumorwerking toegekend, en wordt het onder andere als adjuvante therapie gebruikt bij colon- en maagcarcinoom.⁴ Nakamura beschreef in 1992 dat negen van 519 patiënten die intraveneus lentinan kregen, een 'shiitake dermatitis'-like eruptie ontwikkelden.⁵

De precieze pathogenese van shiitake dermatitis is niet bekend. Verondersteld wordt dat het een toxicodermie betreft. De polysaccharide lentinan is een toxine en is thermolabiel. Wanneer de shiitake voldoende verwarmd wordt, treedt er denaturatie van de toxine op en ontstaan er geen klachten. Alleen rauw of onvoldoende verwarmd kan de consumptie van shiitakes tot een toxicodermiebeeld leiden. Het betreft een niet-allergische reactie waarbij plak- en priktesten (epicutaan en intracutaan allergisch onderzoek) met extract van de paddenstoel negatief zijn.^{4,6} Nakamura suggereerde dat er sprake is van een vorm van koebnerisatie.¹ De reactie is echter niet reproduceerbaar door krabben of wrijven, zelfs niet terwijl verse laesies nog ontstaan.⁶ Het zo kenmerkende zweepslagvormige patroon van dit huidbeeld blijft nog onverklaard.

Differentiële diagnose

Voor de differentiële diagnose kan gedacht worden aan bleomycine geïnduceerde flagellate dermatitis, urticaria factitia, dermatitis artefacta en zelfs aan dermatomyositis waarbij flagellate dermatitis in enkele casus beschreven is.⁷

Bleomycine, een cytostatisch antibioticum, wordt verkregen uit *Streptomyces verticillus*. Dit is, net als de shiitake, een fungus. Waar de shiitake alleen een flagellate dermatitis kan veroorzaken, kunnen bij bleomycine onder meer ook alopecia, nagelafwijkingen en bijwerkingen in de longen, zoals pulmonaire fibrose, ontstaan. Dit cytostaticum wordt gedeeltelijk geïnactiveerd door het enzym bleomycinehydrolase dat ontbreekt in longen en huid. De dermatitis flagellata treedt bij ongeveer 20-30% van de met bleomycine behandelde patiënten op na één dag tot ngen weken.^{8,9} Na remissie blijft vaak een postinflammatoire hyperpigmentatie bestaan. Dit in tegenstelling tot shiitake dermatitis wat restloos geneest.¹

De diagnose van shiitake dermatitis is gemakkelijk te stellen als men er maar aan denkt. Het typische klinisch beeld en gerichte anamnese naar het eetgedrag leidt tot het stellen van deze nog zeldzame diagnose. Orale provocatie kan worden toegepast maar is meestal niet nodig. Huidbiopten zijn weinig bijdragend. Er wordt bij histopathologisch onder-

zoek een niet-specifiek beeld gezien van spongiose, dermaal oedeem, een perivascular lymfocytair infiltraat en eosinofiele granulocyten.⁷ Behandeling met antihistaminica, topicale corticosteroiden en zelfs orale corticosteroiden zijn beschreven maar hebben weinig effect. Gelukkig ontstaat er binnen één tot vier weken spontane remissie. Wanneer shiitakes in het vervolg voldoende verwarmd worden kan de patiënt deze paddenstoel gewoon blijven eten.⁵ Wij zouden kunnen veronderstellen dat shiitake dermatitis meer kan gaan toenemen gezien de toegenomen consumptie van shiitakes in Europa. In Nederland zijn tegenwoordig drie shiitakewekerijen te vinden en met een gemakkelijk online te bestellen 'thuis-groei-kit' kan iedereen nu ook zelf shiitakes kweken.

LITERATUUR

1. Nakamura T. Toxicoderma caused by shiitake. *Jpn J Clin Dermatol* 1977;31:65-8.
2. Hanada K, Hashimoto I. Flagellate mushroom (shiitake) dermatitis and photosensitivity. *Dermatology* 1998;197:255-7.
3. Tarvainen K, Salonen JP, Kanerva L, Estlander T, Keskinen H, Rantanen T. Allergy and toxicodermia from shiitake mushrooms. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:64-6.
4. Mak RK, Wakelin SH. Shiitake dermatitis: the First case reported from a European country. *Br J Dermatol* 2006;154:800-1.
5. Nakamura T. Shiitake (*lentinus edodes*) dermatitis. *Contact Dermatitis* 1992;27:65-70.
6. Garg S, Cockanyne SE. Shiitake dermatitis diagnosed after 16 years! *Arch of Dermatol* 2008;144:1241-42.
7. Girard C, Bessis D. Flagellate dermatitis. *Arch dermatol* 2010;146:1301.
8. Kimyai-Asadi A, Tausk FA, Nousari HC. A patient with dermatomyositis and linear streaks on the back. *Arch Dermatol* 2000;136:667-70.
9. Vuerstaek JDD, Frank J, Poblete-Gutierrez P. Bleomycin-induced flagellate dermatitis. *Int J dermatol* 2007;46:3-5.

SAMENVATTING

De shiitake is tegenwoordig een populaire paddenstoel in de Europese keuken. Wanneer de shiitake onvoldoende wordt verwarmd tijdens de bereiding, blijft denaturatie van de toxine lentinan achterwege, en kan een toxicodermie ontstaan. Deze reactie bestaat uit fors jeukende rode papels in een lijnvormig patroon op vooral de romp, extremiteiten en gelaat. Dit beeld wordt shiitake dermatitis genoemd.

TREFWOORDEN

shiitake dermatitis – flagellate dermatitis – lentinus edodes

SUMMARY

The shiitake mushroom is nowadays a popular mushroom in the European kitchen. When not properly cooked, denaturation of the toxin Lentinan is not completed, and a toxic reaction can occur. After ingestion of raw or half-cooked shiitake mushrooms, pruritic erythematous papules in a linear pattern on the torso, extremities and face have been described. This is called shiitake dermatitis.

Een aandoening met twee gezichten

H. Martens¹, A. Westers-Attema¹, L.J.M.T. Parren¹, V.J.L. Winnepennickx², I. F. Nagtzaam³

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

² Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

Correspondentieadres:

Drs. H. Martens

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Maastricht Universitair Medisch Centrum+

P. debyelaan 25

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: h.martens@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 57-jarige gezonde man presenteerde zich in het najaar van 2009 op de polikliniek Dermatologie met sinds enkele maanden bestaande, spontaan ontstane, asymptomatische, erythematuze plaques op de handen (figuur 1a en 1b). Onder de differentiatie diagnose van een granuloma annulare, diepe mycose, reuma nodi of sarcoïdose werd een huidbiopsie verricht. Daarin werd een uitgebreide dermale en subcutaan uitbreidende ontsteking gezien met multifocaal aanwezigheid van abceshaarden. In de eerste plaats werd gedacht aan een diepe infectie. Hoewel het beeld niet volledig karakteristiek is, wer-



Figuur 1 a en b. Asymptomatische, erythemateuze plaques op de handen.

den op basis van de multifocale acute ontstekingshaarden met aanwezigheid van histiocyten, ook necrobiotische granulomateuze ontstekingen zoals necrobiotisch granuloma annulare, reumanodi, tuberculose of necrobiosis lipoidica overwogen. Na twee weken waren de laesies verdwenen stelden wij de werkdiagnose granuloma annulare.

In het voorjaar van 2010 was echter sprake van een recidief met daarbij uitbreiding naar de onderbenen en knieën. Nu had patiënt ook klachten van pijn in zijn handen en bewegingsbeperking hierdoor.

Dermatologisch onderzoek

Over de strekzijden van de vingers en ellebogen, en op de onderbenen en knieën zagen wij scherp begrensde erythemateuze annulaire plaques variërend in grootte van 1 tot 10 centimeter met enkele pustels (figuur 2a, b en c).

Differentiële diagnose

Granuloma annulare, reumanodi, een mycobacteriële infectie of erythema elevatum diutinum.

Histopathologisch onderzoek

Ditmaal toonde het huidbiopt een zeer uitgebreid ontstekingsproces in zowel de oppervlakkige en diepe dermis als in het subcutaan vetweefsel, met enkele subcorneale pustels. Multiële haarden van neutrofiële granulocyten en enkele eosinofiele granulocyten werden aangetroffen. Hier en daar waren de vaatstructuren betrokken in het ontstekingsproces met zwelling van het endotheel en infiltratie van de vaatwanden door deze neutrofiële granulocyten. De Ziehl-Nielsenkleuring toonde geen zuurvaste staven. Op de PAS-kleuring waren geen schimmels zichtbaar (figuur 3a en 3b).

Diagnose

Erythema elevatum diutinum.

Screenend aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek: BSE 19 mm, Trombocyten $387 \times 10^9/L$. ANA, ANCA en anti-CCP negatief.

Eiwitspectrum: geen afwijkingen.

Beeldvormend onderzoek: X-thorax: geen afwijkingen X-handen en X-voeten: geen afwijkingen

Therapie en beloop

Wij startten met dapson 100 mg per dag waarop de gewrichtspijn en bewegingsbeperking binnen drie dagen verdwenen waren. Het huidbeeld verbeterde na zeven dagen.

Echter, twee weken na start van de behandeling kreeg patiënt hematurie en verwezen wij hem voor verdere analyse naar de uroloog. Een verklaring voor de hematurie werd ondanks cystoscopie, beeldvormend onderzoek (CT en MRI van het abdomen) en een nierbiopt niet gevonden.

Bij herhaling van het eiwitspectrum, drie maanden na de laatste bepaling hiervan was er wel een verandering: EWS albumine 54.2 g/L (37.3-45.1), een alfa2-keten van 5.2 g/L (6.0-7.2) en een band in de betafractie. Daarnaast werd serologisch een monoklonale toename van IgA gevonden van 6.75 g/L (0.7-4.0). Na consultatie van de interne geneeskunde werd de diagnose monoclonale gammopathie van onbekende significantie (MGUS) IgA gesteld.

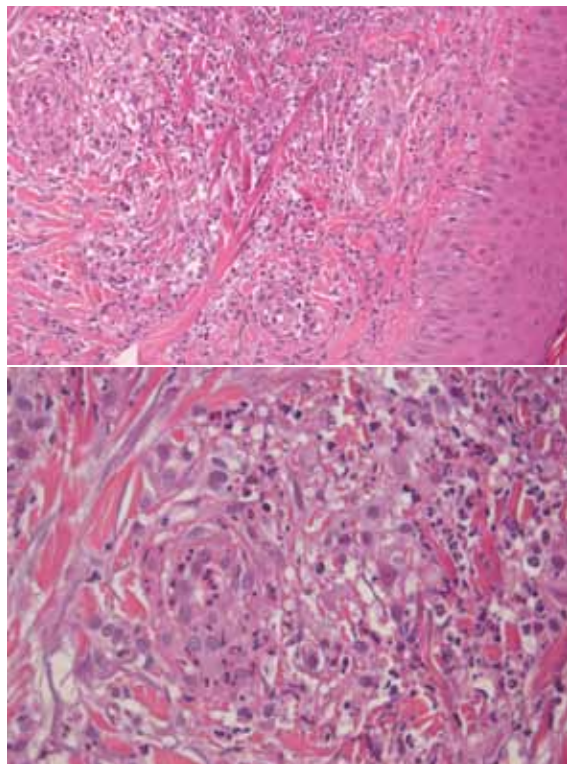
Einddiagnose

Erythema elevatum diutinum met geassocieerde MGUS IgA.

BESPREKING



Figuur 2 a, b en c. Erythemateuze annulaire plaques op ellebogen, onderbenen en knieën.



Figuur 3 a en b. Multipiele haarden van neutrofiele granulocyten en enkele eosinofiele granulocyten. Zwelling van het endotheel en infiltratie van de vaatwanden door deze neutrofiele granulocyten.

Erythema elevatum diutinum (EED) is een zeldzame chronische dermatose, voor het eerst benoemd in 1894 door Radcliffe-Crocker.¹ De aandoening komt het meest voor tussen het dertigste en zestigste levensjaar, zonder een voorkeur voor een van beide seksen.²

Klinisch wordt EED gekenmerkt door erythematuze papels en plaques met een symmetrische distributie. Bij voorkeur zijn deze gelokaliseerd op de strekzijden van gewrichten, zoals handen, ellebogen of knieën. De laesies zijn vaak roodbruin of geel van kleur en gaan soms gepaard met gewrichtspijnen. Andere systemische verschijnselen zijn zeldzaam.³ EED wordt in de literatuur bijna zonder uitzondering geassocieerd met veel verschillende aandoeningen. In het bijzonder is de associatie groot met reumatologische en hematologische afwijkingen, meestal paraproteïnemie (IgA-gammopathie).⁴

Het klassieke histologisch beeld kenmerkt zich door een leukocytoclastische vasculitis met een gemengd maar vooral neutrofiel infiltraat. Wel bestaat er een grote variatie binnen deze histopathologische kenmerken, afhankelijk van de bestaansduur van de laesies.³ Vroege laesies worden gekenmerkt door een acuut ontstekingsbeeld al dan niet met vaatbetrokkenheid (vasculitis). Latere laesies worden gekenmerkt door een meer chronisch beeld met fibrose en overwegend histiocytair ontstekings.⁵ Het variabele histologische beeld brengt met zich mee dat EED soms geclassificeerd wordt als leukocytoclastische

vasculitis en dan weer als neutrofiele dermatose.

De diagnose wordt gesteld aan de hand van de kliniek in combinatie met de histopathologische afwijkingen, waarbij vanuit beide invalshoeken een brede differentiële diagnose opgesteld kan worden. Klinisch kan een EED onder andere lijken op granuloma annulare, M. Sweet, xanthomen of sarcoidose. Histologisch past het beeld meer bij een van de neutrofiele dermatosen (M Sweet, granuloma faciale of M Behçet) of de groep leukocytoclastische vasculitiden, maar een laat stadium kan ook aangezien worden voor een dermatofibroom.⁴

Dapson is eerste keus van behandeling en geeft vaak zeer snelle verbetering van de klachten. Goede resultaten zijn ook beschreven met NSAID's, chloroquine, tetracycline, colchicine en plasmaferese.⁴ EED recidiveert vaak bij staken van therapie en ziektegeschiedenissen van meer dan 25 jaar zijn beschreven. Bij de behandeling van onderliggende of geassocieerde aandoeningen is over het algemeen verbetering van het huidbeeld te verwachten.³ Echter, bij de MGUS-IgA geassocieerde EED, zoals onze casus, is klinische correlatie met de hoogte van het totaal-IgA nooit bewezen.⁶

Het variabele histologische beeld en het niet altijd aanwezig zijn van de kenmerkende leukocytoclastische vasculitis maakt het soms lastig de diagnose te stellen, hetgeen ook bij onze patiënt het geval was. Bij een EED dient altijd gescreend te worden op geassocieerd lijden. Wij adviseren om in ieder geval de hematologische en reumatologische aandoeningen uit te sluiten middels een volledig bloedbeeld, leukocyten met differentiatie en een eiwitspectrum. Op klinische indicatie kan er aanvullend een verwijzing naar de reumatoloog plaatsvinden. Behandeling van erythema elevatum diutinum, maar ook zeker van de geassocieerde aandoeningen dient te geschieden.

LITERATUUR

1. Crissey JT, Parish LC. Vasculitis: The historical development of the concept. *Clinics in Dermatology* 1999;17:493-7.
2. High WA, Hoang MP, Stevens K, Cockerell CJ. Late-stage nodular erythema elevatum diutinum. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:764-7.
3. Gibson LE, El-Azhary RA. Erythema elevatum diutinum. *Clinics in Dermatology* 2000;18:295-9.
4. Gerbich AW, Zala L, Hunziker T. Erythema elevatum diutinum. *Hautarzt* 1997;48:113-7.
5. LeBoit PE, Benedict Yun TS, Wintroub B. The evolution of lesions in erythema elevatum diutinum. *American Journal of Dermatopathology* 1986;8:392-402.
6. Chowdhury MMU, Serhat Inaloz H, Motley RJ, Knight AG. Erythema elevatum diutinum and IgA paraproteinaemia: 'a preclinical iceberg'. *International Journal of Dermatology* 2002;41:368-70.

SAMENVATTING

Wij zagen een 57-jarige man met een erythema elevatum diutinum (EED), een zeldzame chronische huidaandoening. EED is klinisch en histopathologisch variabel en het is bijna altijd geassocieerd met onderliggend lijden. Behandeling van het huidbeeld met dapson en aanpak van de geassocieerde aandoening wordt aanbevolen.

TREFWOORDEN

erythema elevatum diutinum – leukocytoclastische vasculitis – neutrofiele dermatosen

SUMMARY

We diagnosed a 57-year old male with an erythema elevatum diutinum (EED), a rare chronic dermatosis. The clinical presentation and histology of EED is variable and almost always associated with an underlying disease. Treatment of the skin lesions with Dapsone and management of the associated disease is advised.

KEYWORDS

erythema elevatum diutinum – leukocytoclastic vasculitis – neutrophilic dermatoses

Jeugdige onschuld of eerste symptoom?

J.E. Mooij¹, H. Martens¹, M.R.T.M. Thissen², V.J.L. Winnepenninckx³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie en Venereologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Maastricht UMC+, Maastricht

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

Drs. J.E. Mooij

Afdeling Dermatologie en Venereologie
Maastricht Universitair Medisch Centrum+

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: J.E.Mooij@MUMC.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Op onze polikliniek Dermatologie werd een vierjarig jongetje gezien met splinterbloedingen aan de nagels. Deze waren sinds enkele maanden aanwezig op zowel de nagels van zijn vingers als tenen. Tijdens een antibioticakuur, enkele weken voor presentatie, waren de bloedingen geheel verdwenen, maar nu sinds vier weken weer aanwezig. Anamnestic was er geen sprake van trauma of nagelbijten. In de voorgeschiedenis had het patientje een pleurapneumonie waarvoor IC-opname was geweest, een tonsillectomie, recidiverende otitiden en meerdere bovenste luchtweginfecties. Hij



Figuur 1 A t/m D. Nagelafwijkingen bij een vierjarig jongentje met langerhanscelhistiocytose.

gebruikte op moment van consult geen medicatie. In de familie kwamen geen huidziekten voor.

Dermatologisch onderzoek

Op de nagels van alle vingers en op de teennagels van digiti 1, 3 en 4 links en digitus 1 en 4 rechts werden aan de proximale nagelplaat uitlopend naar distaal splinterbloedingen en milde nagelschisis gezien (zie figuur 1A t/m D). Op de rest van de huid waren bij eerste consultatie geen afwijkingen aanwezig.

Differentiële diagnose

Er werd gedacht aan lokaal trauma, nagelbijten, endocarditis, bacteriële of schimmelinfectie van de nagels, immuundeficiëntie, nagelpsoriasis, systemische lupus erythematosus (SLE) of antifosfolipiden-syndroom.

Aanvullend onderzoek

ECG en echo cor lieten geen aanwijzingen voor endocarditis zien. Algemeen bloedbeeld en urineonderzoek waren zonder afwijkingen. Serologisch onderzoek naar onderliggende infecties (chlamydia, influenza, para-influenza, RS-virus, adenovirus, legionella, mycoplasma, Q-koorts, banale kweken en bloedkweken) was volledig negatief. Antinucleaire antistoffen (ANA's), lupus anticoagulans en anticardiolipines IgM en IgG konden niet worden aangetoond. Hierop werd de diagnose splinterbloedingen eci gesteld, daar onderliggende oorzaken voor dit klinisch beeld, zoals endocarditis, systeemziekten, familiäre aandoeningen of medicatiegebruik waren uitgesloten.

Enkele maanden later zagen wij deze patiënt opnieuw. Het jongetje had in toenemende mate last van thoracale pijn en was dyspnoïsch. Het nagelbeeld was ongewijzigd. De kinderarts verwees nu voor het nemen van een nagelbiopt. Er was reeds een CT-thorax verricht, waarop een interstitieel longbeeld te zien was, passend bij de differentiële diagnose langerhanscelhistiocytose (LCH) of cystic fibrosis. Met de vraagstelling LCH werd tijdens de narcose voor een longbiopt, ook een nagelbiopt genomen (zie figuur 2A + B). Bij histologisch onderzoek werd met een S100- en CD41-kleuring toename van langerhanscellen gezien. Aanvullend werd nog een beenmergpunctie verricht. In het longbiopt werden eveneens langerhanscellen gezien, het beenmergbiopt was zonder afwijkingen.

Diagnose

Op basis van deze uitslagen werd nu de diagnose multisysteem langerhanscelhistiocytose met nagelbetrokkenheid gesteld.

Therapie en beloop

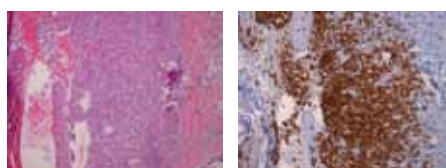
Patiënt werd in de werkgroep kindertumoren besproken waarna werd gestart met chemotherapie; eenmaal per drie weken vinblastine, ARA-C en prednison. De therapie werd goed verdragen maar helaas ontwikkelde patiënt meerdere malen een pneumothorax in de afgelopen maanden. Tevens werden op de scalp meerdere roodbruine papels gezien, die

na histologisch onderzoek eveneens langerhanscelhistiocytose haarden betroffen. Momenteel wordt patiënt nog steeds behandeld met bovengenoemde therapie. De huidlaesies op de scalp zijn afgenomen en er zijn geen nieuwe nagelbloedingen ontdekt.

BESPREKING

Nagelpathologie bij langerhanscelhistiocytose is een zeer zeldzaam beeld dat voornamelijk gezien wordt bij kinderen. Het is veertien maal eerder in de literatuur beschreven in de periode 1958-2008.¹ Betrokkenheid van de nagels kan zich uiten in sub-unguinale hyperkeratose of pustels, nagelbloedingen, onycholyse, longitudinale groeven, paronychia of proximale dan wel laterale unguilaplooiën.^{1,2} De nagelafwijkingen worden door de lokale effecten van clonale proliferatie van langerhanscellen veroorzaakt. De histologie van nagellaesies is overeenkomstig met die van LCH-laesies in de huid.

Histiocytosen worden in drie categorieën onderverdeeld (volgens de Writing Group of Histiocyte Society).¹ Klasse I omvat langerhanscelhistiocytosen, klasse II bestaat uit histiocytosen van mononucleaire fagocyten behalve langerhanscellen en klasse III omvat de maligne histiocytosen. Onze patiënt valt in klasse I, dit is primair geen maligne ziektebeeld. Echter vaak zijn de complicaties van de ziekte (waaronder pneumothoraxen, hepatitis of osteomyelitis) reden voor het starten van chemotherapie. De complicaties zijn veelal oorzaak van hoge mortaliteit. Bij kinderen wordt vooral de multifocale vorm met één of meerdere aangedane orgaansystemen gezien. Hieronder vallen ook het syndroom van Hand-Schuller-Christian (combinatie van diabetes insipidus, bothaarden en exophthalmus), Hashimoto-Pritzker (congenitale vorm die spontaan geneest) en de ziekte van Letterer-Siwe (met name bij kinderen onder de twee jaar, snel progressief beeld met vijfjaarsoverleving van 50%). Bij volwassenen ziet men vaker de pulmonale langerhanscelhistiocytose. Dit beeld kan leiden tot pulmonale hypertensie.³ Weefsels die vaak zijn aangedaan bij LCH zijn het middenoor, longen, bot, lymfklieren en de huid. In meer dan 60% is er slechts gelokaliseerde ziekteactiviteit. Dit heeft een uitstekende prognose en behandeling is niet nodig. Zijn echter meer systemen aangedaan, met daarbij een leeftijd jonger dan twee jaar, dan is de mortaliteit hoog, oplopend tot 66%.² Ook geassocieerd met een slechtere prognose zijn haarden in beenmerg, lever, milt of longen. In de literatuur wordt eveneens genoemd dat nagelver-



Figuur 2A en 2B. Histologie van langerhanscelhistiocytose van de nagel (HE-kleuring). Met een positieve S100- en CD41-kleuring (foto rechts) worden langerhanscellen aangetoond.

anderingen bij histiocytose een slechtere prognose zouden voorspellen.⁴ Het precieze verband hiervan is echter onzeker. Wel is het zo dat nagelbetrokkenheid vaker voorkomt bij patiënten met een multisysteem histiocytose. Bij multiorgaanbetrokkenheid bestaat de behandeling uit een hoge dosis prednisolon in combinatie met methotrexaat en/of vinblastine.^{1,5}

In enkele gevallen is nagelpathologie de eerste uiting van LCH, zoals ook bij onze patiënt.¹ Het nemen van een nagelbiopsie kan bijdragen tot het stellen van de juiste diagnose. Indien er anamnestic multisteembetrokkenheid is of als een kind gezien wordt met therapieresistente nagelveranderingen, is ons inziens een biopsie geïndiceerd. Voorafgaand hieraan dient een aantal andere oorzaken van splinterbloedingen, waaronder trauma of nagelbijten, uitgesloten te worden. Ook dienen systemische ziekten en endocarditis als oorzaak van splinterbloedingen te zijn onderzocht, waarbij de lokalisatie van de bloeding meer proximaal aan de nagelplaat suggestief voor endocarditis is. Bij algemene inspectie van de huid kan er gelet worden op janewaylaesies (erythematuze maculae aan handpalmen en voetzolen) en oslernoduli (erythematuze noduli op vingers en tenen), beide een cutane uiting van acute bacteriële endocarditis. Men moet gealarmeerd zijn als er bij splinterbloedingen koorts aanwezig is of als er bij

lichamelijk onderzoek een cardiale soufflé te horen is. Een ECG en echo cor kunnen meer duidelijkheid geven.

Meerdere typen nagelveranderingen, waaronder splinterbloedingen, kunnen een (eerste) symptoom van langerhanscelhistiocytose zijn. Hoewel dit een zeldzaam beeld is, moet men deze diagnose in het achterhoofd houden als, met name bij jonge kinderen, nagelveranderingen therapieresistent blijken. Wanneer onderliggende ziektebeelden als endocarditis zijn uitgesloten, kan een biopsie van de nagel duidelijkheid geven.

LITERATUUR

1. Mataix MD, et al. Nail Changes in Langerhans Cell Histiocytosis: A Possible Marker of Multisystem Disease. *Pediatric Dermatology* 2008;25:2.247-51.
2. Gadner H, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138:728-34.
3. Bologna JL. *Dermatology, second edition*. Spain: Mosby Elsevier; 2008.
4. Zahra Ashena MD, et al. Nail involvement in Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Hematology and Oncology* 2007;24:45-51.
5. Sanjiv J, et al. Nail changes in Langerhans cell histiocytosis. *JEADV* 2000;14:212-5.

SAMENVATTING

Een vierjarige jongen bezocht onze polikliniek met splinterbloedingen aan vinger- en teennagels. Dit beeld kan onschuldig zijn door nagelbijten of trauma. Echter na verrichten van aanvullend onderzoek, waaronder long- en nagelbiopsie en CT-thorax, werd de diagnose multisysteem langerhanscelhistiocytose met nagelbetrokkenheid gesteld. Dit is een zeldzaam beeld dat vooral bij kinderen gezien wordt. De nagelafwijkingen zijn variabel van aard. Afhankelijk van systemische betrokkenheid, wordt behandeld met prednisolon, methotrexaat en vinblastine.

TREFWOORDEN

langerhanscelhistiocytose – nagelbetrokkenheid – splinterbloedingen – kinderen

SUMMARY

A four year old boy presented with purpuric striae of the finger and toe nails. This may be a sign of trauma to the nails. Unfortunately after further investigation with biopsies of nail and lung and CT-thorax, he was diagnosed with multisystem Langerhans cell histiocytosis with nail involvement. This is an extremely uncommon disease, mostly seen in children. Different types of nail pathology are seen. In case of multi-organ involvement the condition is treated with prednisolone, methotrexate and vinblastine.

KEYWORDS

Langerhans cell histiocytosis – nail involvement – purpuric striae – children

Casereport. Multicentrische reticulohistiocytose, een mogelijke alarmbel

M. Veenstra¹, V. Winnepenninckx², N.W.J. Kelleners-Smeets³

¹ Aios, afdeling Dermatologie en Venereologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² Patholoog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

M. Veenstra

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: mark.veenstra@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 64-jarige Kaukasische vrouw presenteerde zich op onze polikliniek met sinds een jaar bestaande, langzaam progressieve, asymptomatische roodgele papels in het gelaat, op de handruggen en vingers. Patiënte had op dat moment behoudens de huidafwijkingen geen klachten. De medische voorgeschiedenis bestond uit hypercholesterolemie, ziekte van Menière, hypertensie en dysfagie die medicamenteus werden gereguleerd.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werden op beide helices, gelaat, handruggen en ter plaatse van de distale phalanx van de vingers gedissemineerd multiële deels confluërende scherp begrensde lenticulaire roodgele noduli en papels gezien (figuren 1, 2 en 3).



Figuur 1. Lenticulaire roodgele papels op de helix.



Figuur 2. Scherp gedemarkeerde papels en noduli op de dorsale zijde van de hand.



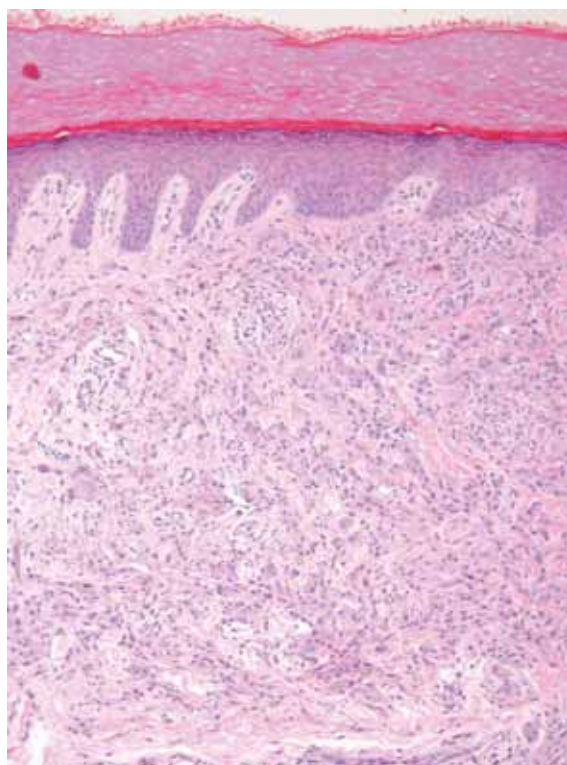
Figuur 3. Detail van eruptie ter plaatse van distale falanx van de vinger.

Differentiële diagnose

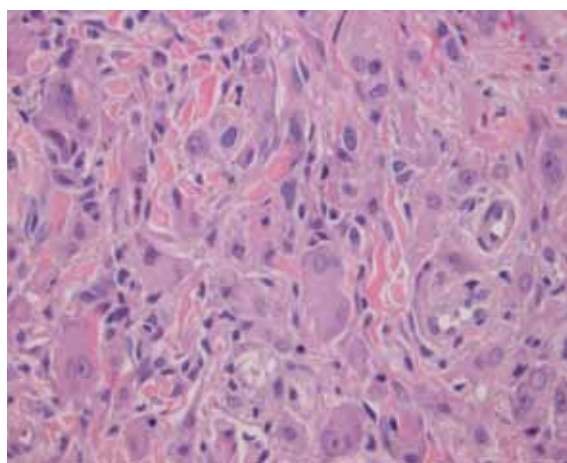
Onder de differentiële diagnose van gedissemineerd granuloma annulare, stapelingsziekte en histiocytose werden twee huidbiopten genomen van zowel een laesie op digitus II palmair rechts als van een laesie op de rechterhelix.

Aanvullend onderzoek

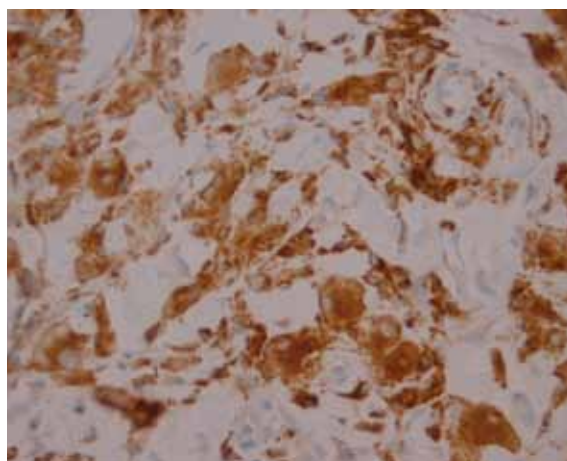
Het beeld was concordant. Onder een normale epidermis werd hoog dermaal een dens infiltraat gezien, wat bestond uit grote histiocyten en multinucleaire reuscellen met een eosinofiel fijn granulaire cytoplasma; een ground glass aspect (figuren 4, 5 en 6). De nucleï waren ovaal, licht irregulier en bevatte een of meer prominente nucleoli. Immunohistochemische kleuringen toonden CD68-positiviteit, maar S100, CD1a, factor XIIIa, CD34 en ASMA waren negatief.



Figuur 4. Overzicht HE (100x); normale epidermis, hoog dermaal dens infiltraat.



Figuur 5. Detail HE (400x); grote histiocyten en multinucleaire reuscellen met een eosinofiel fijn granulair cytoplasma; een 'ground glass aspect'.



Figuur 6. CD68-kleuring (400x); CD68-positiviteit.

Diagnose

Gebaseerd op de klinische en histologische kenmerken werd de diagnose multicentrische reticulohistiocytose gesteld. Aansluitend werd multidisciplinair gezocht naar artritiden, mucosale betrokkenheid en maligniteiten door middel van consultatie van KNO, reumatologie, gynaecologie, screenend laboratoriumonderzoek, X-thorax, mammografie en oesofagusslikfoto's. Hierbij werden geen afwijkingen gevonden.

Therapie

Er werd gekozen voor behandeling met methotrexaat 10 mg per week. Binnen drie maanden na start therapie nam de ziekteactiviteit af en verdween het huidbeeld uiteindelijk volledig. Methotrexaat werd afgebouwd naar 5 mg per week waarmee remissie persisteerde.

Ruim 1,5 jaar later werden bij screenend bevolkingsonderzoek aanwijzingen gezien voor een maligniteit in de rechtermamma. Aanvullend histopathologisch onderzoek bevestigde dat er sprake was van een mammacarcinoom van het basale type. Patiënte werd behandeld met lobectomie en adjuvante radio- en chemotherapie. Patiënte blijft onder oncologische controle. De methotrexaat werd gestopt, zonder recidief van het huidbeeld.

BESPREKING

De reticulohistiocytosen zijn een zeldzame groep van non-langerhanscelhistiocytosen die een breed klinisch spectrum vormen, variërend van een solitaire laesie tot de meer uitgebreide MRH.^{1,2} In 1954 beschreven Goltz en Laymon deze variant als een beeld met zowel cutane als systemische betrokkenheid.³ Het ziektebeeld lijkt zich voornamelijk te presenteren bij Kaukasische bevolkingsgroepen, al is er mogelijk ook een overrapportage in Amerika en Europa. Wel werd al snel duidelijk dat vrouwen driemaal vaker dan mannen te maken krijgen met MRH.⁴

De etiologie van het ziektebeeld is nog niet opgehelderd. Verondersteld wordt dat een trigger aanzet tot proliferatie van histiocyten, wat karakteristiek is voor deze groep van ziektebeelden. Zowel virale triggers als ook mycobacteria zijn verdacht, maar een causaal verband kon echter nooit worden aangetoond. Ook bestaat de hypothese dat er een immunologische cascade ten grondslag ligt aan de histiocytenproliferatie op basis van een auto-immuun of oncologisch proces. Ook dit is echter tot op heden niet aangetoond. Wel is bewezen dat als reactie op de trigger een toename van macrofagen en IL-12, IL-1 β , I-6 en TNF α ontstaat.^{5,6} Inflammatoire mediators zoals cytokinen en prostaglandinen zouden hierbij aanleiding kunnen geven tot bot- en kraakbeendestructie, wat de bij dit ziektebeeld behorende fulminante artritiden kan verklaren.

Bij twee derde van de patiënten met MRH is het eerste symptoom gewrichtsklachten, slechts 20%

presenteert zich met huidklachten. De overige 15% presenteert zich met andere klachten zoals koorts, gewichtsverlies of orgaanstoornissen. De cutane afwijkingen bestaan uit bruingele papulonodulaire erupties van enkele millimeters tot twee centimeter in diameter. In het gelaat bevinden zij zich voornamelijk nasaal, paranasaal en op de oren. Op de distale bovenste extremiteiten vooral op het dorsum van de handen, laterale zijde van de vingers en peringuaal. Vooral door de laesies op de vingers kan het beeld lijken op een dermatomyositis, inclusief Gottronse papels. Jeuk en roodheid zijn vaak prominent aanwezig voorafgaand aan het ontstaan van de papels en noduli, ulceratie komt echter zelden voor. Een derde van alle patiënten heeft tevens opvallend last van xanthalasmata, wat dus een aanwijzing kan zijn.²

Differentiële diagnose

Hiervoor kan gedacht worden aan gedissemineerd granuloma annulare, sarcoidose, dermatomyositis, lepra en uiteraard andere histiocytosen. Histopathologisch onderzoek is dan ook noodzakelijk voor het stellen van de diagnose. MRH kenmerkt zich hierin door een dens dermaal histiocytair en lymfocytair infiltraat, met incidenteel een plasmacel en eosinofiel. De histiocyten hebben een kenmerkend uiterlijk; zowel mononucleaire als multinucleaire cellen met een eosinofiel fijn granulaire cytoplasma; het ground glass aspect. Immunohistochemische kleuringen tonen meestal CD68-, CD11b-, CD14- en HAM56-positiviteit. S100 is meestal negatief.

Niet cutane afwijkingen zijn onder andere gewrichtsklachten, voornamelijk de distale intrafalangeale gewrichten van de handen, al kan elk gewricht- en kraakbeenstructuur zijn aangedaan. In 50% van de patiënten leidt MRH na 6-8 jaar tot een arthritis mutilans.¹ De schade kan ook ontstaan bij patiënten met een relatief mild huidbeeld, wat vroegtijdige agressieve behandeling ook dan wenselijk maakt. Bij eveneens 50% van de patiënten is er sprake van mucosale betrokkenheid. Vooral de orale, faryngeale en nasale holten kunnen aangedaan zijn. In zeer zeldzame gevallen is er eveneens viscerale betrokkenheid. MRH geneest spontaan na 5-10 jaar, al is eerdere behandeling wenselijk om schade te voorkomen.¹

Van groot belang zijn de geassocieerde ziekten bij MRH. Hyperlipidemie wordt gezien in 30-58% van de gevallen, maar ook een positieve tuberculinetest is bij 12-50% van de gevallen aanwezig.⁵ Tevens is er tot bij 28% van de gevallen een maligniteit aanwezig. Vooral de mamma en maagcarcinomen, maar ook de cervix-, long-, colon-, ovariumcarcinomen,

lymfomen, leukemie, sarcomen en melanomen zijn beschreven.² Meestal zit er hooguit twee jaar tussen het ontstaan van het huidbeeld en de maligniteit.⁷ Toch is er niet altijd een evidente correlatie met een maligniteit en is er dus geen sprake van een paraneoplastische dermatose.

Lokale behandeling is bij MRH geen goede optie. Ook systemische therapieën bij MRH lijken niet altijd succesvol. Een lage dosis methotrexaat, al dan niet gecombineerd met glucocorticosteroiden lokaal of hydroxychloroquine lijkt bij matig tot ernstige MRH wel goed effect te sorteren.⁸⁻¹⁰

Follow-up na een negatieve screening is aan te bevelen aangezien de meeste maligniteiten zich binnen twee jaar na het eerste symptoom van MRH klinisch presenteren. Wanneer er in de follow-up anamnestic vermoedens ontstaan op maligniteit moet aanvullend onderzoek plaatsvinden om dit uit te sluiten.

LITERATUUR

1. Goodman WT, Barrett TL. Disorders of langerhans cells and macrophages in Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*, 2e editie, 2008.
2. Luz FB, Gaspar AP, Kalil-Gaspar N, et al. Multicentric reticulohistiocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:524-31.
3. Goltz RW, Layman CW. Multicentric reticulohistiocytosis of the skin and synovial; reticulohistiocytoma or ganglioneuroma, *AMA Arch Derm Syphilol* 1954;69:717-31.
4. Barrow MV, Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis. A review of 33 patients. *Medicine (Baltimore)* 1969;48:287-305.
5. Trotta F, Castellino G, Lo Monaco A. Multicentric reticulohistiocytosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:759-72.
6. Gorman JD, Danning C, Schumacher HR, Klippel JH, Davis Jr JC. Multicentric reticulohistiocytosis; case report with immunohistochemical analysis and literature review. *Arthritis Rheum* 2000;43:930-8.
7. Catterall MD, White JE. Multicentric reticulohistiocytosis and malignant disease. *Br J Dermatol* 1978;19:322-4.
8. Cash JM, Tyree J, Recht M. Severe multicentric reticulohistiocytosis: disease stabilisation achieved with methotrexate and hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 1997;24:2250-3.
9. Rentsch JL, Martin EM, Harrison LC, et al. Prolonged response of multicentric histiocytosis to low dose methotrexate. *J Rheumatol* 1998;25:1012-5.
10. de Zwart-Storm EA, van Marion AMW, Gorter SL, Frank J, Kelleners-Smeets NWJ. Multicentric reticulohistiocytosis: case report. *Int J of dermatol* 2007;46:39-41.

SAMENVATTING

Bij persistente geelrode papulonodulaire huidafwijkingen in het gelaat of op de distale bovenste extremiteiten al dan niet met gewrichtsklachten, moet worden gedacht aan multicentrische reticulohistiocytose (MRH). Histopathologisch onderzoek kan de diagnose bevestigen. Aansluitend moet worden gescreend op artritiden, mucosale afwijkingen en maligniteiten. Spoedige behandeling kan schade aan gewrichten voorkomen. Follow-up na een negatieve screening is aan te bevelen aangezien de meeste maligniteiten zich binnen twee jaar na het eerste symptoom van MRH presenteren.

TREFWOORDEN

reuscelhistiocytose – non-langerhanscelhistiocytose – multicentrische reticulohistiocytose – reuscelreticulohistiocytose

SUMMARY

Multicentric reticulohistiocytose (MRH) should be considered in patients who present with persistent papulonodular yellow-red skin lesions on the face or on the distal upper extremities with or without joint complaints. Histopathological examination can confirm the diagnosis. Once the diagnosis is confirmed one should screen for arthritis, mucosal abnormalities and malignancies. Successful treatment can prevent severe joint damage. Follow up after a negative screening is recommended as most malignancies occur within two years following the first symptoms of MRH.

KEYWORDS

giant cell histiocytosis – non-Langerhans cell histiocytosis – multicentric reticulohistiocytosis – giant cell reticulohistiocytosis – lipoid dermatoarthritis

Een ongewone periorale eruptie op kinderleeftijd

L.M.C. Gijzen¹, V.J.L. Winnepenninckx², H. Martens¹, M.R.T.M. Thissen³

¹ Arts-assistent dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentie adres:

Drs. L.M.C. Gijzen

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: lieke.gijzen@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 10-jarige jongen van Afrikaanse afkomst presenteerde zich op onze polikliniek dermatologie met een sinds zes maanden bestaande huiduitslag rond de mond en de neus (figuur 1a). Behoudens af en toe enige jeuk en branderigheid had patiënt geen klachten.

Elders was reeds behandeld met hydrocortison 1% crème, erythromycine 2% gel, metronidazol 1% crème en clobetasol 0.05% zalf, allen gedurende minimaal een maand. De ouders vermeldden dat clobetasol 0.05% zalf aanvankelijk goed effect leek te hebben. Na staken keerden de huidafwijkingen

echter direct terug en bij herstarten van de therapie nam de uitslag progressief toe. De overige middelen hadden allen geen effect. De voorgeschiedenis was blanco, patiënt gebruikte geen medicatie. Verdere tractus anamnese vermeldde geen bijzonderheden.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij perioraal en perinasaal, multipele 1 tot 2 mm grote witte en erythemateuze papels en squamae op een erythemateuze ondergrond (figuur 1a). Periorbitaal waren geen huidafwijkingen waarneembaar. Elders op het lichaam werden evenmin huidafwijkingen gezien.

Differentiële diagnose

Mycose, dermatitis perioralis, granulomateuze rosacea, contactallergisch eczeem, zinkdeficiëntie, facial Afro-Caribbean childhood eruption (FACE), liplicksyndroom.

Aanvullend onderzoek

In een KOH-preparaat van periorale squamae werden geen hyfen waargenomen. Het zinkgehalte was normaal.

Bij histopathologisch onderzoek van een huidbiopt werd in de oppervlakkige dermis een matig celrijk, perifolliculair en granulomateus ontstekingsinfiltraat bestaande uit lymfocyten en talrijke histiocyten, waaronder reuscellen aangetroffen (figuur 2). Er werd geen necrobiose gezien. Met een aanvul-



Figuur 1a. Het klinisch beeld ten tijde van de eerste presentatie op onze polikliniek.



Figuur 1b. Het klinisch beeld na drie maanden behandeling met minocycline 50 mg.

lende ziehl-neelsenkleuring werden geen zuurvaste staven aangetoond. Daarnaast werden in de PAS+kleuring geen schimmels aangetroffen.

Diagnose

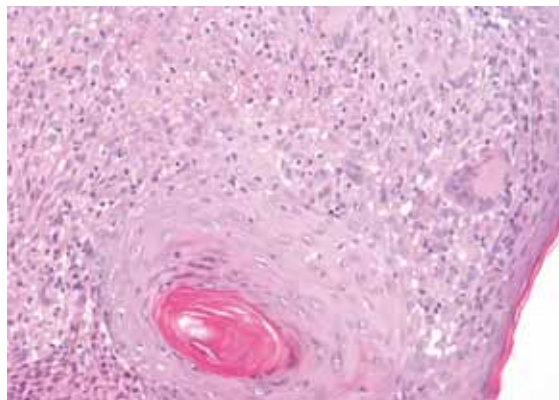
Facial Afro-Caribbean childhood eruption (FACE).

Therapie en beloop

Wij startten systemische behandeling met minocycline 1 dd 50 mg waarbij er na een maand een duidelijke afname van het aantal papels, het erytheem en de squamæ werd gezien. Na drie maanden werd de minocycline gestaakt en werd overgegaan op lokale behandeling met metronidazol 1% crème met tot op heden goed effect, waarbij met name de post-inflammatoire hyperpigmentatie resteert (figuur 1b).

BESPREKING

FACE werd voor het eerst beschreven in de Franse literatuur door Gianotti et al in 1970.¹ Zij beschreven vijf kinderen onder de zeven jaar oud met een monomorphe papuleuze eruptie rond de mond. Vier jaar later rapporteerden Marten et al. 22 kinderen met een donkere huidskleur die zich presenteren met huidskleurige papels beperkt tot het gelaat.² Hierna volgden meerdere casestudies waarbij de aandoening uitzonderlijk werd geobserveerd bij kinderen van Afro-Caribische afkomst. Hierdoor werd de term facial Afro-Caribbean childhood eruption (FACE) geïntroduceerd.³ Tegenwoordig wordt de benaming childhood granulomateuze periorificiale



Figuur 2. Histologie van een periorale papel toont een perifolliculair, granulomateus ontstekingsinfiltraat van lymfocyten, histiocyten en reuscellen.

dermatitis (CGPD) veelal gebruikt in verband met de betere omschrijving van de klinische en histologische karakteristieken.^{4,7}

FACE wordt veelal beschouwd als een ongewone variant van periorale dermatitis en heeft een onbekende etiologie.^{5,8} De aandoening is vooral beschreven bij gezonde prepuberale kinderen met een donkere huid.^{2,3} Er zijn echter enkele casereports verschenen van blanke en Aziatische kinderen met deze aandoening.^{4,8}

De typische klinische presentatie van FACE omvat een asymptomatische monomorphe eruptie bestaande uit multipale huidskleurige, rode of geelbruine 1 tot 3 mm grote papels in het gebied rond de mond, neus en ogen.¹⁻⁸ Huidafwijkingen buiten het gelaat zoals op de scalp, de romp, extremiteiten en labia majora zijn echter ook beschreven, maar gaan altijd gepaard met de typische huidafwijkingen in het gelaat.⁸

Bij histopathologisch onderzoek wordt dermaal een perifolliculair gelegen granulomateus ontstekingsinfiltraat gezien dat bestaat uit onder andere lymfocyten, histiocyten en multinucleaire reuscellen. De histiocytair ontsteking kan diffuus zijn maar ook duidelijk granulomateus waarbij er altijd sprake is van niet verkazende granulomen. Enzymhistochemische kleuringen op schimmels (PAS + en Grocott) en op bacteriën (Ziehl-Neelsen en gramkleuring) zijn negatief.^{4,5,8}

Differentiële diagnose

De differentiële diagnose van FACE omvat onder andere periorale dermatitis, sarcoidose, granulomateuze rosacea en lupus miliaris disseminatus faciei (LMDF).⁵ Ook een mycose of een bacteriële infectie kan in de differentiële diagnose staan.⁸ Meestal kan het onderscheid gemaakt worden op basis van een gerichte anamnese, lichamelijk onderzoek in combinatie met histopathologisch onderzoek. Zo worden bij een periorale dermatitis meestal pustels waargenomen en komt deze aandoening gewoonlijk bij jonge vrouwen voor en niet op de kinderleeftijd.^{4,5,8} Sarcoidose is ook zeer zeldzaam bij kinderen en is onder de leeftijd van vijftien jaar vrijwel altijd geassocieerd met systemische verschijnselen zoals vermoeidheid, koorts, hoesten en dyspnoe.^{4,6}

Bovendien verschilt sarcoidose histologisch van een FACE gezien de aanwezigheid van naakte granulomen zonder het voorkomen van ontstekingscellen hierin.⁵ Granulomateuze rosacea komt voornamelijk voor op middelbare leeftijd en wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van erytheem, teleangiectasieën, pustels en flushing.^{4,5,8} LMDF is een chronische papuleuze aandoening waarbij de huidafwijkingen in het bijzonder gelokaliseerd zijn op de oogleden en die vrijwel uitsluitend wordt gezien op de volwassen leeftijd.⁶ Histologisch worden verkazende granulomen gezien in tegenstelling tot bij FACE. Daarnaast genezen de laesies bij LMDF met littekenvorming terwijl bij FACE de genezing gewoonlijk restloos is.⁶ Bij verdenking op een mycose of bacteriële infectie kan aanvullend onderzoek worden gedaan door middel van een kweek of KOH-preparaat. Bij atypische presentaties van een FACE of bij de aanwezigheid van extrafaciale huidafwijkingen kan een X-thorax en/of oogheelkundig onderzoek aangewezen zijn om een sarcoidose uit te sluiten.⁸

FACE is een zelflimiterende aandoening waarbij de huidafwijkingen spontaan verdwijnen binnen een paar maanden tot drie jaar. Behandeling is daarom niet noodzakelijk maar kan de genezing wel versnellen.^{4,8} Allereerst dienen alle topicale corticosteroïden gestaakt te worden omdat deze de aandoening kunnen induceren of een exacerbatie kunnen veroorzaken.⁷ Daarnaast kan behandeld worden met orale macroliden of tetracyclinen, of met topicale middelen zoals erythromycine of metronidazol, vanwege hun anti-inflammatoire werking.^{4,7,8}

CONCLUSIE

Wij beschrijven een 10-jarige jongen met een FACE, een zeldzame en atypische presentatie van periorale dermatitis. Het betreft hier een benigne, uitsluitend

cutane aandoening, waarbij uiteindelijk spontane remissie zal optreden. Desgewenst kan behandeling worden ingezet om de genezing te bespoedigen.

LITERATUUR

1. Gianotti F, Ermacora E, Benelli M, et al. Particuliere dermatite periorale infantile. Observations sur 5 cas. Bulletin de la Societe francaise de dermatologie et de syphiligraphie 1970;77:341.
2. Marten RH, Presbury DG, Adamson JE, Cardell BS. An unusual papular and acneiform facial eruption in the negro child. The British journal of dermatology 1974;91:435-8.
3. Williams HC, Ashworth J, Pembroke AC, Breathnach SM. FACE--facial Afro-Caribbean childhood eruption. Clinical and experimental dermatology 1990;15:163-6.
4. Choi YL, Lee KJ, Cho HJ, et al. Case of childhood granulomatous periorificial dermatitis in a Korean boy treated by oral erythromycin. The Journal of dermatology 2006;33:806-8.
5. Kim YJ, Shin JW, Lee JS, Park YL, Whang KU, Lee SY. Childhood granulomatous periorificial dermatitis. Annals of dermatology 2011;23:386-8.
6. Knautz MA, Leshner JL, Jr. Childhood granulomatous periorificial dermatitis. Pediatric dermatology 1996;13:131-4.
7. Zalaudek I, Di Stefani A, Ferrara G, Argenziano G. Childhood granulomatous periorificial dermatitis: a controversial disease. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 2005;3:252-5.
8. Urbatsch AJ, Frieden I, Williams ML, Elewski BE, Mancini AJ, Paller AS. Extrafacial and generalized granulomatous periorificial dermatitis. Archives of dermatology 2002;138:1354-8.

SAMENVATTING

Facial Afro-Caribbean childhood eruption (FACE) is een benigne, zelf limiterende aandoening die voornamelijk wordt gezien bij prepuberale kinderen met een donkere huidskleur. De aandoening presenteert zich als een monomorfe papuleuze eruptie rond de mond, neus en ogen. Histopathologisch wordt een granulomateus beeld gezien. Hier beschrijven wij een 10-jarige jongen met een papuleuze eruptie perioraal en perinasaal waarbij histopathologisch een perifolliculair granulomateus infiltraat werd gezien. De jongen werd succesvol behandeld met minocycline 50 mg.

TREFWOORDEN

facial Afro-Caribbean childhood eruption

SUMMARY

Facial Afro-Caribbean childhood eruption (FACE) is a benign, self limiting disease that usually affects prepubescent black children. The condition is characterized by a monomorphic papular eruption around the mouth, nose and eyes with a granulomatous histopathological pattern. We report a 10-year old boy with a perioral and perinasal papular eruption. Histopathologically a perifollicular granulomatous infiltrate was observed. We treated this boy successfully with minocycline 50 mg.

KEYWORDS

facial Afro-Caribbean childhood eruption

Een versteend oor

H.M.S. Sterneberg¹, V. Winnepenninckx², N.W.J. Kelleners-Smeets³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

Drs. H.M.S. Sterneberg

Afdeling Dermatologie

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: h.sterneberg.vos@mumc.nl

INLEIDING

Verstening van de oorschelp wordt klinisch aangetoond door middel van een keihard, inflexibel oor. Deze zeldzame aandoening is meestal het gevolg van ectopische calcificatie en soms van ossificatie.¹ Als gevolg van een niet fysiologische vervanging van het kraakbeen door bot verstijft het oor gedeeltelijk of in zijn geheel.

Ossificatie van de oorschelp is eerder beschreven in samenhang met lokale trauma, inflammatie en systemische aandoeningen. De meest voorkomende oorzaak lijkt echter ernstige hypothermie te zijn.² De volgende casus betreft een man van wie het rechteroor versteend raakte als gevolg van herhaaldelijk blootstellingen aan forse kou.



Figuur 1. Verstijfde rechterschelp.

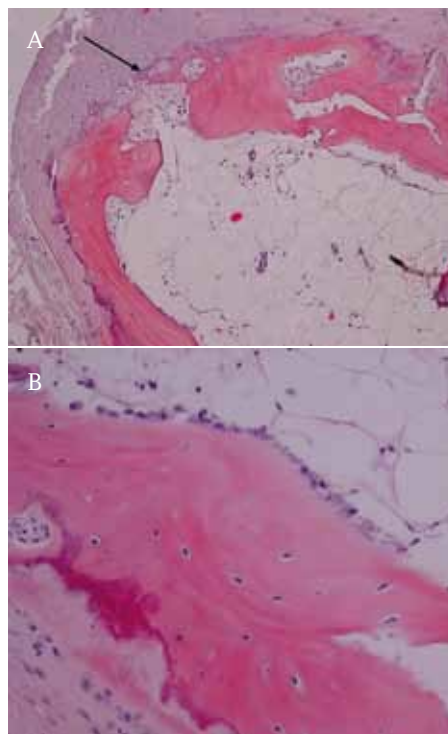
ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 72-jarige man presenteert zich op onze polikliniek met een sinds zeven maanden bestaande zwelling en verstijving van zijn rechterschelp. Bovendien was het oor sinds de laatste maanden pijnlijk bij lokale druk, in het bijzonder tijdens het slapen. Bij gerichte anamnese, herinnerde de patiënt zich verscheidene voorvallen van langdurige blootstelling aan extreme kou tijdens zijn baan op de Noordpool in de jaren zeventig van de vorige eeuw. Daar kwam nog eens bij dat hij op 22-jarige leeftijd een pijnlijke bevrozing van zijn rechteroor had doorgemaakt tijdens het schaatsen van de Elfstedentocht in 1957. Hij kon zich verder geen fysieke trauma dan wel ontsteking van het oor herinneren. Patiënt was gezond en gebruikte geen medicijnen.

Dermatologisch onderzoek

De rechterschelp is enigszins verdikt, verstijfd en kan niet worden omgevouwen (figuur 1). De oorlel heeft een normale consistentie. De overliggende huid toont geen afwijkingen en de sensitiviteit van de oorschelp is normaal. Het linkeroor is niet aangedaan.



Figuur 2a. Overgang van elastisch kraakbeen in bot (pijl) met daar tussenin vetweefsel. 2b. Aan de rand van de botlamellen een rim van osteoblasten.

Differentiële diagnose

Chondrodermatitis nodularis helices, granuloma-teuze ontsteking of calcificatie.

Aanvullend onderzoek

Er werd getracht om een ponsbiops af te nemen maar het kraakbeen bleek ondoordringbaar. Wij hebben toen een wigexcisie verricht van de verstijfde proximale oorrand.

Histopathologisch onderzoek. Ossale metaplasie van het kraakbeen met aan de rand van het bot enkele osteoblasten. Tussen de botlamellen aanwezigheid van vetweefsel met deels gedilateerde capillaire bloedvaten (figuur 2).

Radiologisch onderzoek. Een röntgenfoto van de schedel toont gebieden van verbening (ossificatie) over een traject van vier centimeter van de rechteroorschelp (figuur 3).

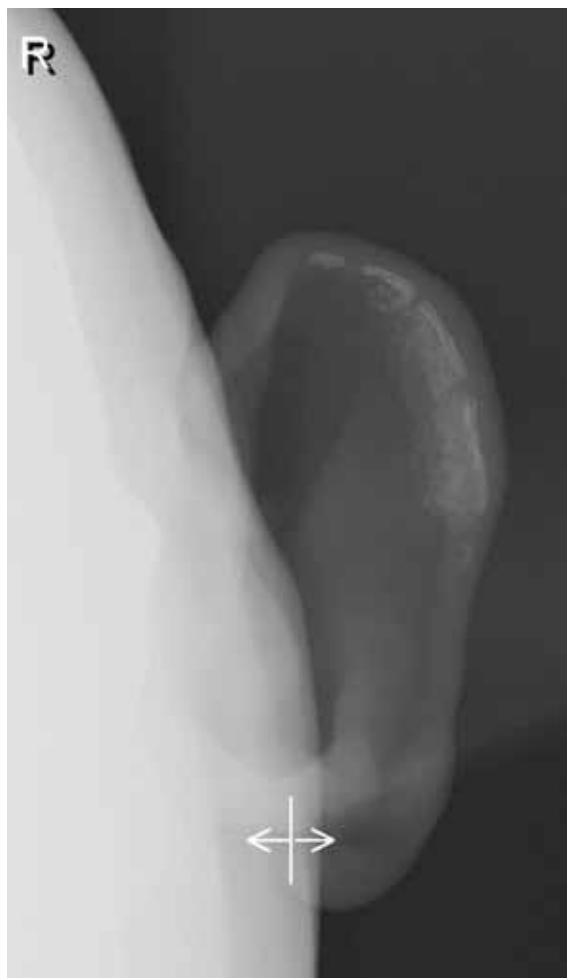
Laboratoriumonderzoek. Calcium, fosfaat, glucose, alkalische fosfatase, elektrolyten, parathyreoïd hormoon en schildklierfunctie zijn niet afwijkend.

Diagnose

Ectopische ossificatie van de rechteroorschelp.

Beloop

Na de wigexcisie bleek de patiënt minder pijn te ervaren tijdens het slapen.



Figuur 3. Röntgenfoto toont gebieden van ossificatie van de oorschelp over een traject van vier cm.

BESPREKING

De eerste casus van een versteend oor is beschreven door Bochdalek in 1866.³ Na aanvulling met deze casus, zijn er slechts achttien histologisch bevestigde gevallen van ectopische ossificatie van het oor bekend in de literatuur.⁴ High et al. analyseerde in 2004 dertien gevallen, waarbij vijf door (herhaaldelijke) blootstelling aan kou zijn veroorzaakt, twee vanwege de ziekte van Addison, twee naar aanleiding van perichondritis, één vanwege lokaal trauma en bij drie patiënten bleef de oorzaak onbekend. Bilateraal versteende oorschelpen kwamen vaker voor dan unilaterale gevallen. Het deed zich vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en de patiënten waren meestal ouder dan vijftig jaar.⁵

De meerderheid van de patiënten heeft geen klachten en de oorschelp verandert niet van vorm. Bovendien vindt het proces van verstijving van de oorschelp heel geleidelijk plaats. Het betreft in de meeste gevallen een toevalsbevinding.^{1,6} Enkele patiënten ondervinden echter wel ongenoegen bij het uitoefenen van lokale druk.^{1,5}

Het skelet van de oorschelp wordt door elastisch kraakbeen gevormd en is daarom flexibel. Verstening van de oorschelp wordt door calcificatie of ossificatie van het kraakbeen veroorzaakt. Beide processen zijn onomkeerbaar.⁷ Bij calcificatie vindt depositie van onoplosbare calciumzouten plaats. Dit kan ontstaan wanneer weefsel beschadigd is, bij verhoogd serumcalcium en verhoogde fosfaatwaarden of het kan idiopathisch zijn. Ossificatie ontstaat door de depositie van calcium en fosfaat in een eiwitrijke matrix tot hydroxyapatietkristallen. Dit proces kan secundair aan lokale weefselveranderingen optreden of in pre-existente calcificatie ontstaan.^{6,8} Calcificatie en ossificatie zijn klinisch identiek en zijn alleen door histologisch onderzoek van elkaar te onderscheiden.⁷ Radiografie kan ook ossificatie en calcificatie aantonen maar een röntgenfoto kan niet tussen beide processen differentiëren.² Om de juiste diagnose te stellen is histopathologisch onderzoek nodig.

Volgens DiBartolomeo is de meest voorkomende oorzaak van auriculaire ossificatie acute, ernstige bevriezing van het oor. De bloedtoevoer van het oorkraakbeen is afkomstig van dermale vaatjes. Door bevriezing van het oor kan ischemie als gevolg van trombose met vasculaire afsluiting ontstaan. Dit proces kan leiden tot proliferatie van lamellair bot.² Andere oorzaken van ectopische ossificatie van de oorschelp zijn inflammatie, lokale trauma en verschillende systemische ziekten.^{2,7} De ziekte van Addison (primaire bijnierschorsinsufficiëntie) is de bekendste systemische aandoening waarbij verstijving van de oren zijn beschreven. Andere systemische aandoeningen, zoals diabetes mellitus, acromegalie, sclerodermie, hypothyreoïdie, en hypopituitarisme zijn zeldzamere oorzaken van calcificatie of ossificatie.^{1,2,7} Waarschijnlijk ontstaat gelokaliseerde en unilaterale verstening vaker door lokale weefselbeschadiging, zoals bij mechanische trauma of bevriezing. Terwijl systemische aandoeningen

juist tot diffuse en bilaterale auriculaire ossificatie leiden.⁷

Onze patiënt had eenzijdige ossificatie en was, op de pijn na die hij ervaarde bij lokale druk, asymptomatisch. De verstening van zijn rechteroorschelp was zeer waarschijnlijk veroorzaakt door herhaaldelijk blootstellingen aan forse kou. Na de wigexcisie ervaarde onze patiënt afname van de pijn tijdens het slapen op de rechterzijde. Eerder werd door Lister een zelfde resultaat al beschreven.⁹ Verder is er weinig bekend over behandeling van auriculaire ossificatie door de zeldzaamheid van de aandoening.

LITERATUUR

1. Stites PC, Boyd AS, Zic J. Auricular ossificans (ectopic ossification of the auricle). *J Am Acad Dermatol* 2003;49:142-4.
2. DiBartolomeo JR. The petrified auricle: comments on ossification, calcification and exostoses of the external ear. *Laryngoscope* 1985;95:566-76.
3. Bochdalek G. Physiologische Verknöcherung der

- Auricula. *Prag Vierteljahrschr* 1866;89:33-44.
4. Chang KH, Kim DK, Kim JH, Park YS. Idiopathic acquired ectopic ossification: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2011;90:424-7.
 5. High WA, Larson MJ, Hoang MP. Idiopathic bilateral auricular ossificans. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1432-4.
 6. Mastronikolis NS, Zampakis P, Kalogeropoulou C, Stathas t, Vassiliki S, Geropoulou E, Goumas PD. Bilateral ossification of the auricles: an unusual entity and review of literature. *Head & Face Medicine* 2009;5:1-7.
 7. Manni JJ, Berenos-Riley LCM. Ossification of the external ear: a case report and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:961-4.
 8. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Chapter 155 Cutaneous mineralization and ossification. McGraw-Hill, 5th Ed, 1999:1829-1833.
 9. Lister GD. Ossification in the elastic cartilage of the ear. *Brit J Surg* 1969;56:399-400.

SAMENVATTING

De oorschelp is buigzaam omdat hij uit elastisch kraakbeen bestaat. Bij ectopische ossificatie van de oorschelp wordt het kraakbeen vervangen door botlamellen en raakt het versteend. Dit is een uiterst zeldzame aandoening. Wij presenteren een patiënt met een unilaterale verstening van de oorschelp veroorzaakt door blootstelling aan extreme koude.

TREFWOORDEN

oor – auriculair – ossificatie – verstening

SUMMARY

The auricle is flexible because it is formed by elastic cartilage. In ectopic ossification of the auricle, the cartilage is replaced by lamellar bone and becomes ossified. This occurs extremely rarely. We report a case of unilateral auricular ossification secondary to frostbite.

KEYWORDS

ear – auricle – ossification – petrification

Een slag van het zwaard

E.A. Jagtman¹, C.P.M. van der Wegen-Franken², E.M.G.J de Jong³

¹ Arts-assistent dermatologie, universitair centrum, Maastricht

² Dermatoloog, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond

³ Dermatoloog, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Drs. E. Jagtman

Universitair centrum Maastricht

Afdeling Dermatologie

P. Debyelaan 25

6229 HX Maastricht

E-mail: e.jagtman@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een man van 24 jaar oud presenteerde zich met een sinds één jaar bestaande asymptomatische witte plek op het voorhoofd. Patiënt dacht eerst dat het wat schraal was en vanzelf weer over zou gaan, maar dit gebeurde niet en hij kreeg steeds meer vragen vanuit de omgeving. Volgens patiënt breidde de plek zich nu al langere tijd niet meer uit. Daarnaast gaf patiënt aan dat hij een steeds asymmetrischer gezicht kreeg (figuur 1 en 2). Patiënt had verder een blanco voorgeschiedenis en gebruikte geen medicatie. Hij was niet bekend met epilepsie, migraine, trigeminus neuralgie of andere neurologische klachten. De familieanamnese vermeldde geen bijzonderheden.



Figuur 1. Patiënt op 12-jarige leeftijd. Het gelaat is nu nog vrijwel symmetrisch.



Figuur 2. Patiënt op 18-jarige leeftijd.



Figuur 3. Patiënt nu, op 24-jarige leeftijd.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij rechts op het voorhoofd een lineaire geïndureerde delle met een witte atrofische macula. Daarnaast zagen wij een asymmetrisch gelaat: de rechterhelft was smaller ten opzichte van de linkerhelft (figuur 3). Elders was er geen atrofie van huid of onderliggende structuren zichtbaar. Dentale afwijkingen werden niet gevonden.

Onder de werkdiagnose parry-rombergsyndroom of sclerodermie en coup de sabre werd een biopt uit de rand van de witte atrofische macula op het voorhoofd genomen. Bij histopathologisch onderzoek zagen wij een verbrede sclerotische dermis. Daarnaast zagen wij een lymfocytair ontstekingsinfiltraat (figuur 4 en 5).

Aanvullend onderzoek

Aanvullend laboratorium onderzoek toonde geen antinucleaire antilichamen.

Diagnose

Parry-rombergsyndroom.

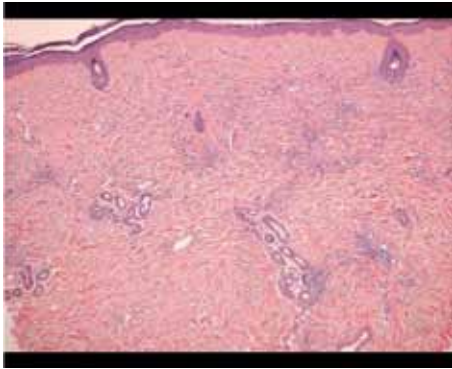
BESPREKING

Het parry-rombergsyndroom, of progressive facial hemiatrophy, is een zeldzaam voorkomende aandoening met een prevalentie van 1 op 700.000.¹

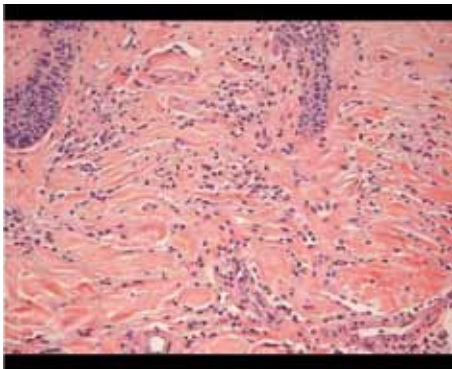
De pathogenese van het parry-rombergsyndroom is onduidelijk. Waarschijnlijk betreft het parry-rombergsyndroom een variant van lineaire morfea.²

De aandoening wordt gekenmerkt door langzaam progressief verlopende atrofie van één of beide delen van het gelaat, soms voorafgaand door een deuk op het voorhoofd, de zogenaamde slag van het zwaard, ofwel coup de sabre. Zowel huid als onderliggende structuren (zoals subcutaan weefsel en bot) kunnen aangedaan zijn. De gemiddelde ontstaansleeftijd is tussen de 10 en 13 jaar. De aandoening verloopt enkele jaren progressief, waarna het vanzelf uitdooft.³ Vrouwen zijn vaker aangedaan dan mannen. Bij het parry-rombergsyndroom zijn soms oculaire afwijkingen beschreven. Dit betreft voornamelijk exoftalmie. Ook neurologische afwijkingen worden gerapporteerd. Hier gaat het om afwijkingen variërend van migraine tot trigeminusneuralgie en epileptische aanvallen.^{2,4}

Positieve antinucleaire antilichamen, anti-DNA en reumafactoren zijn beschreven bij het parry-rombergsyndroom.⁵ Afwijkingen op CT of MRI worden voornamelijk gevonden bij patiënten met neurologische problemen. Een enkele keer worden er ook afwijkingen gevonden bij patiënten zonder neurologische symptomen.² Histopathologisch wordt er in eerste instantie een lymfocytair ontstekingsinfiltraat gezien in de dermis gedurende de actieve fase, gevolgd door een stabiele fase waarin er een verhoogde dichtheid aan collageenvezels ontstaat.



Figuur 4. Histopathologisch overzichtsbeeld van een huidbiopt, sclerose (HE 10x).



Figuur 5. Histopathologisch detailbeeld van een huidbiopt, ontstekingsinfiltraat (HE 20x).

Behandeling

Behandeling met antimalariamiddelen, methotrexaat en prednison zijn bij individuele patiënten beschreven. Wat de beste behandeling is, blijft helaas onduidelijk. Hiervoor is het ziektebeeld te zeldzaam. Bovendien dooft het ziektebeeld vanzelf uit, waardoor het lastig te zeggen is of de behandeling aanslaat of het bereiken van een stabiele fase

door het natuurlijke beloop komt. Wanneer deze fase eenmaal bereikt is, behoort reconstructie met plastisch chirurgie tot de mogelijkheden.⁶

Onze patiënt gaf aan dat het beeld al langere tijd onveranderd was. Bovendien had patiënt geen klachten, met name geen neurologische klachten. Ondanks het ontstekingsinfiltraat in de histopathologie hebben wij in overleg met patiënt besloten een actieve behandeling voorlopig achterwege te laten. Wij zullen patiënt vervolgen. Systemische behandeling zullen wij overwegen bij progressie van het beeld.

LITERATUUR

1. Rangare AL, Babu SG, Thomas PS, Shetty SR. Parry-Romberg syndrome: a rare case report. *J Oral Maxillofac Res* 2011;2:e5.
2. Tollefson MM, Witman PM. En coup de Sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: A retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:257-63.
3. Stone J. Parry-Romberg syndrome. *Pract Neurol* 2006;6:185-8.
4. Viana M, Glastonbury CM, Goadsby PJ. Trigeminal Neuropathic Pain in a Patient With Progressive Facial Hemiatrophy (Parry-Romberg Syndrome). *Arch Neurol*. 2011;68(7):938-43.
5. Garcia-De la Torre I, Castello-Sendra J, Esgelyes-Ribot T, Martinez-Bonilla G, Geurrerosantos J, Fritzler MJ. Auto-antibodies in Parry-Romberg syndrome: a serologic study of 14 patients. *J Rheumatol* 1995;22(1):73-7.
6. Vaienti L, Serosina M, Menozzi A. Parascapular free flap and fat grafts : combined surgical methods in morphological restoration of hemifascial progressive atrophy. *Reconstr. Surg* 2005;116:699-711.

SAMENVATTING

Een jongeman presenteerde zich op ons spreekuur in verband met een deuk in het voorhoofd. Bij nader lichamelijk onderzoek zagen wij daarbij ook dat één gezichtshelft atrofisch was ten opzichte van de andere gezichtshelft. Onze patiënt had verder geen oculaire of neurologische afwijkingen. De diagnose parry-rombergsyndroom werd gesteld.

TREFWOORDEN

morphea – Parry-Romberg – lokale sclerodermie

SUMMARY

A young man presented to our clinic with a deformation of his forehead. On closer examination we saw a linear dimple in his forehead and one side of his face was atrophic compared to the other side. There were no ocular or neurological abnormalities. We diagnosed Parry-Romberg syndrome. No treatment was initiated.

KEYWORDS

Morphea – Parry-Romberg – scleroderma)

Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp

X. Liu¹, H.M.S. Sterneberg-Vos¹, C. J. M. Henquet²

¹ Arts-assistent dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² Dermatoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

X. Liu

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Afdeling dermatologie

P. Debyelaan 25

6229 HX Maastricht

E-mail: xiaomeng.liu@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 79-jarige man presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie met een sinds drie weken bestaande afwijking op zijn hoofd. De afwijking begon als een klein wondje, door een onbekende oorzaak ontstaan, en breidde zich snel uit. Door de huisarts werd reeds behandeld met lokale antimycotica en hydrocortisonacetaat 1% crème zonder het gewenste effect. De voorgeschiedenis vermeldde behalve een doorgemaakte CVA geen bijzonderheden.

Dermatologisch onderzoek

Er werd een gebied van 15 x 20 cm met gelige

crustae en pustuleuze plaques op de kale vertex gezien. Rondom was er matig scherp begrensde erytheem met atrofie (figuur 1). Na het verweken van de oppervlakkige crustae met zoete olie werden talrijke pustels gezien.

Differentiële diagnose

Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp (EPDS), actinische keratosen, infectieuze folliculitis, folliculitis decalvans, perifolliculitis capitis abscediens et suffodiens.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek is niet verricht omdat dit specifieke afwijkingen oplevert en een trauma kan leiden tot verergering van het ziektebeeld. Een kweek van de pustels liet een matige groei van *Staphylococcus aureus* zien.

Diagnose

Klinisch werd de diagnose EPDS gesteld.

Therapie

Wij startten een behandeling met eenmaal daags betamethasondipropionaat 0,05% zalf met daarbij de eerste tien dagen eenmaal daags Fucidin® crème voor de secundaire impetiginisatie. Na vier en acht weken zagen wij patiënt ter controle waarbij er een significante verbetering was opgetreden (figuur 3 en 4).



Figuur 1 en 2. De eerste presentatie met diffuse erosies, pustels en crustae.



Figuur 3. Vier weken na behandeling.



Figuur 4. Twee maanden na behandeling.

BESPREKING

EPDS is een inflammatoire huidziekte met een onbekende oorzaak die zich doorgaans op een atrofische hoofdhuid ontwikkelt. In de anamnese is er vaak sprake van een voorafgaande mechanisch of chemisch trauma zoals chirurgie, cryotherapie, fotodynamische therapie, 5-fluorouracilbehandeling, radiotherapie of herpes-zosterinfectie.¹ Voor het eerst werd het beschreven in 1977 door Burton.² Het is een zeldzame aandoening hoewel sommige auteurs denken dat het vaker voorkomt maar dat het beeld onvoldoende wordt herkend.³ EPDS komt vaker bij vrouwen dan bij mannen voor en wordt bijna uitsluitend op hoge leeftijd gezien, hoewel het ook sporadisch bij jonge kinderen voorkomt.⁴ Een vergelijkbaar beeld is ook op de extremiteiten beschreven.³ Klinisch wordt het ziektebeeld gekenmerkt door steriele pustels (hoewel een secundaire bacteriële of virale infectie hierbij mogelijk is), erosies, crustae met verlittekende alopecie.

Histopathologisch onderzoek levert geen specifieke afwijkingen op. Ulceraties met overliggende crustae kunnen gezien worden hoewel soms ook een intacte atrofische epidermis wordt getroffen. Pustels worden gezien maar zelden intact.⁵ Er wordt een matig tot dicht ontstekingsinfiltraat in de bovenste dermis gezien bestaande uit een diffuus of focaal lymfocytair infiltraat met neutrofielen en plasmacellen. Fagocytose met giant cells worden soms gezien rond fragmenten van resterende haarschachten in de diepe dermis waar de follikels zijn aangetast.⁶

Voor de differentiële diagnose kunnen andere pustulaire dermatosen van de scalp zoals folliculitis decalvans en perifolliculitis capitis abscediens et suffodiens worden overwogen. Het eerste onderscheidt zich van EPDS door de oneven oppervlakte en aanwezigheid van multiple solitaire pustels in tegenstelling tot de dikke plaques bij EPDS. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens ont-

wikkelt zich vaak in jonge negroïde mannen en gaat vaak gepaard met perifolliculaire abscessen in de nek en de occipitale regio. Bovendien moet er gedacht worden aan andere pustulaire dermatosen die zich op het hoofd maar ook elders kunnen ontwikkelen zoals bacteriële of schimmelinfecties, actinische keratosen, plaveiselcelcarcinoom, psoriasis pustulosa, pyoderma gangrenosum, discoïde lupus erythematosus, pemfigus, pemfigoid, lichen planopilaris en dermatitis artefacta.

Behandeling

In de literatuur worden meerdere casus gerapporteerd met verschillende behandelingen. Potente lokale corticosteroiden laten een snelle verbetering van het ziektebeeld zien, hoewel een recidief na het staken van de therapie voorkomt.⁷ Bovendien kan langdurig gebruik van corticosteroiden de bestaande atrofie verergeren. Lokale tacrolimus één- tot tweemaal daags wordt in enkele casereports ook beschreven als een goed alternatief.^{8,9} Orale isotretinoïne, zinksulfaat, dapson alsmede lokale calcipotriolcrème en fotodynamische therapie zijn met wisselende successen in zeer kleine patiëntenpopulaties toegepast.¹⁰

Concluderend is EPDS een zeldzame aandoening die gekenmerkt wordt door erosies, pustels, crustae en cicatriciële alopecie op een atrofische hoofdhuid bij ouderen. Aanvullend onderzoek is niet bijdragend en de diagnose moet op basis van het klinische beeld gesteld worden.

LITERATUUR

1. Grattan CE, Peachey RD, Boon A. Evidence for a role of local trauma in the pathogenesis of erosive pustular dermatosis of the scalp. *Clinical and experimental dermatology* 1988;13(1):7-10.
2. Burton JL. Case for diagnosis. Pustular dermatosis of scalp. *The British journal of dermatology* 1977;97 Suppl 15:67-9.

3. Patton D, Lynch PJ, Fung MA, Fazel N. Chronic atrophic erosive dermatosis of the scalp and extremities: A recharacterization of erosive pustular dermatosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007;57(3):421-7.
4. Siegel DH, Holland K, Phillips RJ, Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Erosive pustular dermatosis of the scalp after perinatal scalp injury. *Pediatric dermatology* 2006;23(6):533-6.
5. David MDW. *Weedon's skin pathology*. Tweede ed: Churchill Livingstone; 2010.
6. Mastroianni A, Cota C, Ardigo M, Minutilli E, Berardesca E. Erosive pustular dermatosis of the scalp: a case report and review of the literature. *Dermatology* 2005;211(3):273-6.
7. Pye RJ, Peachey RD, Burton JL. Erosive pustular dermatosis of the scalp. *The British journal of dermatology* 1979;100(5):559-66.
8. Laffitte E, Kaya G, Piguat V, Saurat JH. Erosive pustular dermatosis of the scalp: treatment with topical tacrolimus. *Archives of dermatology* 2003;139(6):712-4.
9. Marzano AV, Ghislanzoni M, Zaghis A, Spinelli D, Crosti C. Localized erosive pustular dermatosis of the scalp at the site of a cochlear implant: successful treatment with topical tacrolimus. *Clinical and experimental dermatology* 2009;34(5):e157-9.
10. Broussard KC, Berger TG, Rosenblum M, Murase JE. Erosive pustular dermatosis of the scalp: A review with a focus on dapsone therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011.

SAMENVATTING

Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp is een zeldzame inflammatoire huidziekte met een onbekende oorzaak. Het wordt gekenmerkt door erosies, pustels en crustae met cicatriciele alopecie op een atrofische en beschadigde huid. Herkenning van het klinisch beeld is zeer belangrijk omdat het histologisch beeld specifiek is en biopsie kan leiden tot verergering van het ziektebeeld. Er wordt snel verbetering gezien met lokale potente corticosteroiden, hoewel recidieven en toename van de atrofie kunnen optreden.

TREFWOORDEN

erosieve pustuleuze dermatose – scalp – alopecie

SUMMARY

Erosive pustular dermatosis of the scalp is a rare entity of unknown origin. It is characterized by erosions, pustules and crusting with scarring alopecia in areas of existing atrophy and damage. Clinical recognition is of great importance as histologic findings are unspecific and biopsy could worsen the condition. Significant improvement is seen after topical application of potent steroids. However, relapse and aggravation of existing atrophy are reported post treatment.

KEYWORDS

erosive pustular dermatosis – scalp – alopecia

Porokeratotische eccriene naevus: een zeldzaam mozaïek van connexine26-mutaties?

K.M. van Poppelen¹, P.M. Steijlen², M.A.M. van Steensel²

¹. Aios, afdeling Dermatologie en Venereologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

². Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

Drs. K.M. van Poppelen

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Academisch ziekenhuis Maastricht

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: karen.van.poppelen@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 21-jarige patiënt werd naar ons verwezen door een perifeer dermatoloog met een verdenking op een lamellaire ichtyosis.

Anamnese

Patiënt geeft aan sinds zijn geboorte een 'droge huid' te hebben, voornamelijk gelokaliseerd op de extremiteiten. Hij heeft geen last van jeuk. Behandeling met ureumzalf heeft geen verbetering gegeven. Er is geen sprake van doofheid of fotofobie.

bie. Patiënt geeft aan weinig te zweten, maar geen klachten te hebben van moeizaam afkoelen. Hij heeft geen blaren bemerkt. De zwangerschap en geboorte van patiënt zijn normaal verlopen, hij is geen collodionbaby geweest. In zijn familie komen geen verhoorningsstoornissen voor. Daarnaast is er bij zijn ouders geen sprake van consanguiniteit.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie zien wij op de extremiteiten confluërende matig scherp begrensde erythematosquameuze maculae met plaatselijk collarette schilfering. Voornamelijk op de volaire zijde van de armen wordt een overgang gezien naar circumscripte losliggende ronde erythematosquameuze maculae. Op de voet wordt een verdeling volgens een van de blaschkolijnen gezien (figuur 1). De rest van de extremiteiten vertonen diffuus huidafwijkingen, niet gebonden aan blaschkolijnen (figuur 2). Ter plaatse van frictieplaatsen wordt milde palmoplantaire hyperkeratosis gezien. Op de romp, coel en abdomen worden geen huidafwijkingen gezien. Patiënt vertoont geen dysmorphe kenmerken. Er is sprake van normale haargroei. De ogen vertonen geen bijzonderheden, er is geen sprake van een ectropion. De tanden, het gingiva en de orale mucosa vertonen geen bijzonderheden. Bij de nagels zijn trachonychia en verticale groeven te zien.

Differentiële diagnose

Er wordt gedacht aan een porokeratotische eccriene naevus. Tevens kan gedacht worden aan een gedissemineerde superficiële actinische porokeratose, dit is echter een verkregen aandoening.

Aanvullend onderzoek

Histopathologie

Het huidbiopt toonde een epidermis met een vrijwel normale breedte, focaal licht verbreed en spongiosisch aspect, met een golvend oppervlak en wisselend aanwezige ortho- en parakeratose. De parakeratose is vooral prominent rondom mondingen van haarfollikels, die gedilateerd zijn en gevuld met hoornmateriaal. In de PAS-kleuring zien we in het hoorn aan het huidoppervlak een enkele PAS-positieve structuur, mogelijk een gist. Er worden geen cornoïdlamellen gezien.



Figuur 1. Linkerenkel/voet van patiënt: erythematosquameuze maculae met plaatselijk schotelvorming en collarette schilfering.

Voor de differentiële diagnose kan op basis van het feit dat de parakeratose in de nabijheid van haarfollikelmondingen ligt, gedacht worden aan lamellaire ichtyosis, waarbij er dan ook enkele gisten aanwezig zijn. Ongewoon voor ichtyosis is de afwezigheid van een zeer prominente granulaire laag. Pityriasis rosea, waarbij ook vaak parakeratotische stapeling rond de haarfollikelmondingen gezien wordt, kan worden overwogen, maar de afwezigheid van spongiosische vesikels en pautrierabcesjes in de epidermis pleit ertegen.

Voor de diagnose porokeratotische eccriene naevus wordt er specifiek gezocht naar cornoïdlamellen.

Een cornoïdlamel is een dunne kolom van parakeratotische cellen met daarbij een afwezig of dunne stratum granulosum, in de stratum spinosum worden vacuolaire en dyskeratotische cellen gezien.¹ In dit huidbiopt werden geen cornoïdlamellen gezien, echter is het vinden van deze lamellen zeer afhankelijk van de biopsieplaats en manier van aansnijden.

Audiogram

Er werd een audiogram verricht, dit vertoonde geen bijzonderheden.

Mutatieanalyse

Er werd vooralsnog geen mutatieanalyse verricht op DNA verkregen uit bloed. Analyse van weefsel staat in.

BESPREKING

Gezien de lokalisatie van de huidlaesies, duur van de klachten en het chronische karakter is het niet aannemelijk dat er sprake zou zijn van pityriasis rosea. Gezien de klachten aanwezig zijn sinds de geboorte en een mozaïekverdeling volgen, wordt er gedacht aan een genodermatose, specifiek aan de porokeratotische eccriene naevus.

Diagnose

Porokeratotische eccriene naevus.

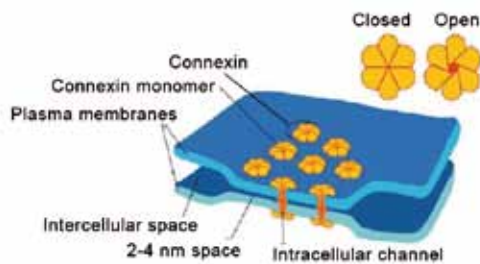


Figuur 2. Rechteronderarm van patiënt, multipale confluërende matig scherp begrensde erythematosquameuze maculae met plaatselijk schotelvorming en collarette schilfering.

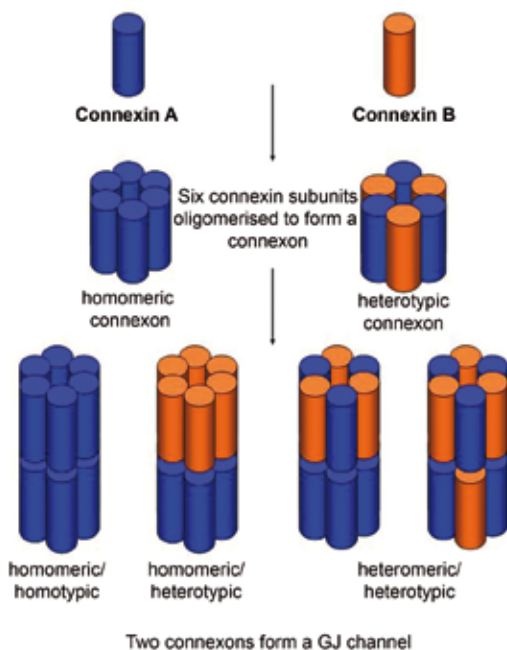
Discussie

De porokeratotische eccrine naevus, ook wel de *porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus*, PEODDN genoemd, is een zeldzame huidaandoening waarbij er sprake is van een verstoorde keratinisatie, met name ter plaats van de intra-epidermale eccrine afvoergang, het acrosyringium.²

PEODDN werd in 1979 voor het eerst beschreven door Marsden et al. als *comedo nevus of the palm*. In 1980 beschreven Abell en Read deze aandoening als PEODDN.^{2,3} Wereldwijd zijn er ongeveer 45 casus beschreven.³ Vaak worden er in eerste instantie multiële unilaterale pits met comedoachtige plugs gezien, op de handpalmen, voetzolen of distale extremiteiten. De laesies zijn aanwezig bij geboorte of ontwikkelen zich in de eerste levensjaren. In de loop der jaren kunnen de afwijkingen zich uitbreiden en meer uitgesproken hyperkeratotisch worden. In de meeste gevallen is er geen sprake van jeuk.



Figuur 3. Schematisch voorbeeld van de gap junction. Afbeelding afkomstig van: Haugan, K. and Petersen, J.S. (2007) *Drugs Fut.*



Figuur 4. Schematische weergave van een connexine, connexon en gap junction. Met dank aan Jennifer Easton.

Hyperhidrosis en anhidrosis zijn beschreven.^{2,3} Er zijn echter ook variaties gezien waarbij er sprake was van een bilaterale distributie, betrokkenheid van de romp, solitaire laesies en verspreiding volgens de blaschkolijnen.⁴

Tot voor kort was niet duidelijk wat de oorzaak van de PEODDN was. Enkele hypothesen werden voorgesteld, onder andere dat er sprake zou zijn van een epidermale invaginatie. Wang et al. hebben bij een enkele casus van PEODDN een Ki-67-kleuring verricht en vonden een verhoogde aankleuring bij het basale membraan. Op grond daarvan suggereerden zij dat de abnormale keratinisatie wordt veroorzaakt door een toegenomen proliferatie.² Deze immunohistochemische kleuring is ook bij enkele PEODDN-casus in ons laboratorium verricht, hier kwamen we tot dezelfde conclusie. Tevens concluderen Wang et al. dat gezien verdeling in blaschkolijnen, PEODDN mogelijk een uiting is van een genetisch mozaïcisme.^{2,4}

Enkele jaren geleden werd in het UMC st Radboud een patiënte gezien met een PEODDN. Zij was bevallen van een dochter met een zeer uitgebreide verhoorningsstoornis. De diagnose gegeneraliseerde PEODDN werd toen gesteld (persoonlijke observatie van auteur 2).

Gezien overeenkomsten in de histopathologie tussen een PEODDN en het KID (*keratitis, ichtyosis and deafness*)-syndroom ontstond de verdenking dat deze twee ziektebeelden aan elkaar gerelateerd zijn.

Door Lazic et al.⁵ en Criscione et al.⁶ werden zeer kort geleden casus beschreven waarin het KID-syndroom en een PEODDN tegelijkertijd voorkomen bij een patiënt. Lazic et al. stellen voor dat de porokeratotische eccrine naevus mogelijk een mozaïek is van het KID-syndroom.

Het KID-syndroom is een ectodermale dysplasie behorende tot de klinische en genetische heterozygote groep van erythrokeratoderma's. Het KID-syndroom wordt gekarakteriseerd door erythemasquameuze laesies, keratitis en bilaterale sensorische doofheid. Andere kenmerken zijn erythrokeratoderme of verruceuze plaques, palmoplantaire hyperkeratose, alopecia, dystrofe nagels, gebitsafwijkingen en predispositie op mucocutane infecties.⁷ Het KID-syndroom kent een autosomale dominante overerving en is geassocieerd met mutaties in het GJB2-gen dat codeert voor het gap-junctioneiwit connexine26.⁸

Connexines zijn transmembraaneiwitten, een belangrijk onderdeel van de gap junction: het communicerend kanaal tussen twee tegen elkaar gelegen cellen (figuur 3 en 4). De gap junction faciliteert verschillende signalen door passage van laag moleculaire metabolieten en ionen tussen het cytoplasma van bij elkaar gelegen cellen.⁹ De mens heeft 21 soorten connexines. De communicatie door gap junctions is erg belangrijk bij verschillende processen in de huid, onder andere celdifferentiatie,

proliferatie, elektrische transmissie en ontsteking. Connexines komen tot expressie in de gehele epidermis. Elke laag van de epidermis heeft zijn eigen connexintypes, maar er is overlap. Het is niet duidelijk wat deze differentiële expressie betekent. Connexinemutaties kunnen op een aantal verschillende manieren de groei en differentiatie van de epidermis beïnvloeden. Het effect van de mutatie wordt vooral bepaald door het connexine waarin ze optreedt.¹⁰

Connexine26 is het belangrijkste gap-junctioneiwit in de epidermis. Het komt vooral tot expressie op de handpalmen, voetzolen, in de haarfollikels en bij de eccrine zweetklieren. Gezien dit feit en de hierboven beschreven hypothese dat PEODDN een mozaïek van het KID-syndroom zou kunnen zijn, is er in ons laboratorium onderzoek verricht naar connexine26-mutaties bij PEODDN. Deze resultaten worden gepresenteerd tijdens de landelijke dag.

LITERATUUR

1. Weedon D. *Skin Pathology*. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 2002.
2. Wang NS, Meola T, Orlov SJ. Porokeratotic Eccrine ostial and Dermal Duct Nevus: A report of 2 cases and review of literature. *Am J Dermatopathol* 2009;31:582-6.
3. Pathak D, Kubba R, Kubba A. Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:174-6.
4. Cambiaghi S, Gianotti R, Ruggero C. Widespread porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus along blaschko lines. *Pediatric Dermatology* 2007;24:162-7.
5. Lazic T, Li Q, Frank M, Uitto J, Zhou L. H. Extending the Phenotypic Spectrum of Keratitis-Ichthyosis-Deafness Syndrome: Report of a Patient with GJB2 (G12R) Connexin 26 Mutation and Unusual Clinical Findings. *Pediatric Dermatology* 2011. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01425.x.
6. Criscione V, Lachiewicz A, Robinson-Bostom L, Grenier N, Dill SW. Porokeratotic Eccrine Duct and Hair Follicle Nevus (PEHFN) Associated with Keratitis-Ichthyosis-Deafness (KID) Syndrome. *Pediatric Dermatology* 2010;27:514-7. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01272.x.
7. Caceres-Rios H, Tamayo-Sanchez L, Duran-Mckinster C, et al. Keratitis, ichthyosis, and deafness (KID syndrome): review of the literature and proposal of a new terminology. *Pediatr Dermatol* 1996;13:105-13.
8. Terrinoni A, Codispoti A, Serra V, Bruno E, Didona B, Paradisi M, Nisico S, Campione E, Napolitano B, Diluvio L, Melino G. Connexin 26 (GJB2) mutations as a cause of the KID syndrome with hearing loss. *Biochemical and biophysical research Communications* 2010;395:25-30.
9. Pitts JD. The discovery of metabolic co-operation. *Bioessays* 1998;20:1047-51.
10. Scott CA, et al. Connexins in epidermal homeostasis and skin disease. *Biochim. Biophys. Acta* 2011, doi:10.1016/j.bbammem.2011.09.004.

SAMENVATTING

Wij beschrijven een casus van een porokeratotische eccrine naevus, een zeldzaam mozaïek van het KID (keratitis, ichthyosis, deafness)-syndroom. De oorzaak hiervan ligt in verschillende mutaties in het connexine26-eiwit in de epidermis, een belangrijk onderdeel van de gap junction. Deze mutatie geeft veranderingen in onder andere celdifferentiatie en proliferatie.

TREFWOORDEN

porokeratotische eccrine naevus – KID-syndroom – connexine26-mutatie

SUMMARY

We report a case of a porokeratotic eccrine nevus, a rare mosaicism of the KID (keratitis, ichthyosis and deafness) syndrome. It's caused by several mutations in the connexin 26 protein which is found in the epidermis, a major component of the gap junction. These mutations can cause changes in cell differentiation and proliferation.

KEYWORDS

porokeratotic eccrine nevus – KID syndrome – connexin 26 mutation

X-gebonden recessieve ichthyosis bij een vrouw

S.J.A. Pi Van de Venne¹, A.P.A. Stegmann², L.J.M.T. Parren¹, P.M. Steijlen¹, J. Herbergs², J.A. van Lent-Albrechts², M. van Geel¹, M.A.M van Steensel¹, I.F. Nagtzaam¹

¹ Afdeling Dermatologie en Venereologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² Afdeling Klinische Genetica, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

Drs. S.J.A. Pi Van de Venne

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: bas.pivandevenne@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een Nederlandse vrouw van 18 jaar presenteerde zich op onze polikliniek in verband met een sinds jaren bestaande ichthyosis. Zij werd na een langdurige partus geboren. Enkele weken na haar geboorte ontwikkelde zij een milde erythrodermie met fijne doorzichtige squamae, die later dikker, schubachtig en donkerbruin werden. Vader, twee broers van vader en enkele neven langs vaderszijde waren gediagnosticeerd met X-gebonden recessieve ichthyosis (XRI). Ook waren enkele ooms langs moederszijde bekend met deze diagnose. Haar moeder en zus hadden tijdens de winter last van een droge huid. Haar ouders waren voor zover zij wisten niet consanguin.

Lichamelijk onderzoek

Verspreid over het lichaam hyperkeratotische, bruine polygonale squamae. In de lichaamspleoien, met uitzondering van haar nek, waren geen schilfers zichtbaar. Haar handpalmen, voetzolen en gelaat waren eveneens niet aangedaan. Bij patiënte waren er geen nagelafwijkingen zichtbaar en was er geen anosmie of palmaire hyperlineariteit. Haar psychomotorische ontwikkeling was normaal en zij had geen dysmorphe kenmerken.

Differentiële diagnose

X-gebonden recessieve ichthyosis.

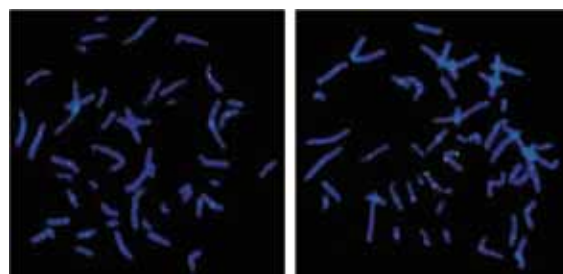
Aanvullend onderzoek

Om de diagnose XRI te bevestigen werd er een

fluorescent in situ hybridisatie (FISH)-onderzoek verricht. Dit gebeurde volgens protocol op perifere lymfocyten, die zich in de metafase bevonden.

Karyotypering liet een normale 46, XX vrouwelijk karyotype zien. Er werd gebruik gemaakt van BAC-probes RP11-483M24 en RP11-323F16, die specifiek zijn voor chromosoom X band Xp22.31 en het STS-locus aan de telomere respectievelijk centromere zijde markeren.

De BAC-probe RP11-800K15 die specifiek is voor de telomeer gelegen regio Xp22.33 werd gebruikt ter uitsluiting van een mogelijke terminale deletie. Er werd een afwijkend FISH-karyotype gevonden, 46,XX,ish del(X)(p22.31)(RP11-323F16-, RP11-483M24-, RP11-800K15+ ish del(X)(p22.31)(RP11-323F16-, RP11-483M24-, RP11-800K15+), (figuur 1). Daarmee hebben we aangetoond dat patiënte homozygoot is voor een interstitiële deletie van Xp22.31, waarin het STS-locus is betrokken. Om de breekpunten en de grootte van de deletie in kaart te brengen werd er met de Affymetrix 250K (Nspi) GeneChip platform een single nucleotide polymorphism (SNP) microarrayanalyse verricht. Voor genotypering en copy number evaluatie werd gebruik gemaakt van de Affymetrix GTTYPE 4.8 en de CNAT 4.1 tools. De data van de patiënte werden vergeleken met die van veertig gezonde vrouwen. De breekpunten werden in kaart gebracht met referentie naar



Figuur 1. Fluorescent in situ hybridisatieanalyse van patiënte op 4',6'-diamidino-2-phenylindolgekleurd metafase uitstrijkje laat een homozygote deletie zien van Xp22.31 op beide X-chromosomen. (a) probe RP11-323F16 specifiek voor Xp22.31 (groen), geen signaal gedetecteerd op elk X-chromosoom. (b) probe RP11-800K15 specifiek voor het Xp22.33 telomeer (groen) laat een normaal signaal op beide X-chromosomen zien. (a,b) centrosomen, gemarkeerd met CepX, zijn rood.

Genome Build hg19 van de UCSC Genome Browser (release 60).

Bij alle familieleden was de deletie ongeveer 1.6 Mb, waarbij haar zus en moeder heterozygoot waren en haar vader hemizyoot was (figuur 2). De breekpunten zijn bij benadering gelokaliseerd op 6.5- 8.15Mb, geteld vanaf het einde van het Xp-telomeer. De grootouders van beide zijden van de familie konden niet worden getest.

De genealogie van beide families kon worden getraceerd tot het midden van de achttiende eeuw, waarbij er geen bewijs voor verwantschap is gevonden. Desondanks denken we dat onze patiënte twee kopieën van een enkel voorouderlijk X-chromosoom heeft.

Diagnose

X-gebonden recessieve ichthyosis door een homozygote interstitiële deletie van Xp22.31, karyotype 46,XX,ish del(X)(p22.31)(RP11-323F16-, RP11-483M24-, RP11-800K15+,ish del(X)(p22.31)(RP11-323F16-, RP11-483M24-, RP11-800K15+).

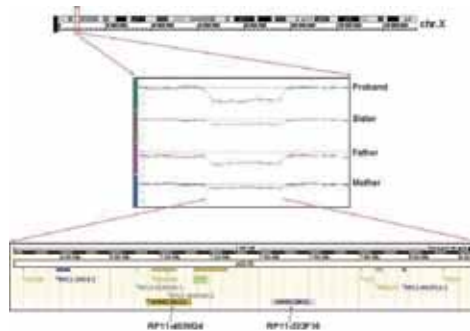
BESPREKING

XRI wordt veroorzaakt door een mutatie of een deletie van het STS-gen, coderend voor steroid sulfatase op Xp 22.311,2. In meer dan 90 % van de gevallen is er sprake van een deletie met doorgaans een grootte van ± 1.6 Mb. De prevalentie is ongeveer 1 per 1500 mannen. Het huidfenotype is vrij typisch, bestaande uit een milde erythrodermie met fijne doorzichtige schilfering in de weken na de geboorte. Tijdens de kinderleeftijd ontwikkelt dit zich tot grotere polygonale donkerbruine squamae op de romp, nek en extremiteiten, waarbij de plooien worden gespaard.

De STS-activiteit is in vrouwelijke dragers vermindert en zij kunnen in de wintermaanden last hebben van een droge huid. Er is bij hen geen sprake van het kenmerkende fenotype. In de literatuur zijn drie zussen beschreven met een XRI 3, echter zonder genetische analyse. Wij beschrijven een vrouw met een klinisch manifeste XRI en een genetische onderbouwing.

Onze bevindingen zijn van belang voor patiënte en haar familie, daar haar mannelijke nakomelingen aangedaan zullen zijn en haar dochters drager. Omdat haar ouders uit een kleine religieuze gemeente in Zuidwest-Nederland afkomstig zijn, zouden zij verre verwanten en bijgevolg consanguin kunnen zijn. Vermoedelijk heeft dus een gemeenschappelijke voorouder het X-chromosoom met de deletie in hun populatie geïntroduceerd.

Voor het stellen van de diagnose XRI is analyse van steroid-sulfataseactiviteit nog altijd de gouden stan-



Figuur 2. Single nucleotide polymorphism microarray-uitslag. Affymetrix CNAT 4.1 uitkomst voor chromosoom Xp22.31. De analyse is verricht met van vrouwen afkomstige referentiedata, met uitzondering van vader, voor wie data afkomstig van mannen zijn gebruikt. Log₂ ratios laten een 1.6Mb homozygote deletie van de regio's tussen 6.5 en 8.15Mb bij patiënte zien. Beide ouders en zus hebben dezelfde deletie (heterozygoot of hemizyoot). Het onderste vakje laat een detail zien (<http://www.ensembl.org>, release 60), inclusief de STS-locus en de positie van de FISH-probes die wij gebruikten.

daard. Indien de STS-activiteit nul is, ligt het voor de hand om allereerst naar deleties te zoeken daar dit bij de meeste patiënten het geval is. Uit onze bevindingen komt duidelijk naar voren dat routinematige karyotypering niet alle deleties kan aantonen. Daarom adviseren wij om voor de analyse van een XRI altijd een SNP-array te gebruiken. Indien deze techniek niet voorhanden is kan een FISH of een MLPA (multiplex ligand dependent probe amplification)-analyse overwogen worden.

LITERATUUR

1. Bonifas JM, Morley BJ, Oakey RE, et al. Cloning of a cDNA for steroid sulfatase: frequent occurrence of gene deletions in patients with recessive X chromosome-linked ichthyosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:9248-51.
2. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sore 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:607-41.
3. Mevorah B, Frenk E, Müller CR, Ropers HH. X-linked recessive ichthyosis in three sisters: evidence for homozygosity. *Br J Dermatol* 1981;105:711-17.
4. Lichter P, Cremer T, Borden J, et al. Delineation of individual human chromosomes in metaphase and interphase cells by in situ suppression hybridization using recombinant DNA libraries. *Hum Genet* 1988;88:224-34.

SAMENVATTING

X-gebonden recessieve ichthyosis (XRI), is een keratinisatiestoornis vaak geassocieerd met deleties van Xp22 waarin het steroid sulfatase (STS) locus is betrokken. Normaliter hebben alleen mannen een klinisch manifest fenotype. Echter wij beschrijven een casus van een vrouw met het klinisch beeld van een XRI en we lichten de genetische basis toe. We vonden bij onze patiënte een homozygote interstitiële 1.6 Mb-deletie die STS-locus op Xp 22.31 omvatte. Met gebruik van SNP-arrays werd dezelfde deletie in alle aangedane familieleden aangetoond. Wij speculeren dat de mutatie afkomstig is van een enkele voorouder.

TREFWOORDEN

X-gebonden – recessieve – ichthyosis – vrouw

SUMMARY

X-linked recessive ichthyosis, an inherited disorder of keratinization, is commonly associated with deletions of Xp22 affecting the steroid sulfatase locus. Usually, only males manifest the phenotype. We describe a female with X-linked recessive ichthyosis and elucidate the genetic basis. We found that our patient has a homozygous interstitial 1.6 Mb deletion affecting the STS locus on Xp22.31. Using high-resolution SNP arrays, we sized the deletion and found that it was present in all affected family members.

KEYWORDS

X-linked – recessive – ichthyosis – female

Birt-hogg-dubésyndroom is een ciliopathie

M. Vernooij¹, M.N.H. Luijten¹, T. Claessens¹, B.J. Coull¹, M.A.M. van Steensel¹

¹ Afdeling Dermatologie, Maastricht University Medical Centre +, Maastricht

Correspondentieadres:

Prof. Dr. M.A.M. van Steensel

Afdeling Dermatologie

Maastricht University Medical Centre +

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: m.van.steensel@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 41-jarige man bezocht onze polikliniek Dermatologie in verband met sinds enkele jaren aanwezige puistjes in het gelaat. In het verleden was bij hem de diagnose acne vulgaris gesteld en werd hij behandeld met Roaccutane®, waarna er tijdelijk verbetering optrad. Zijn voorgeschiedenis vermeldt verder nefrolithiase en hooikoorts. Een broer van de patiënt heeft eveneens last van bultjes in het gelaat.

Dermatologisch onderzoek

In het gelaat werden multiple geelwitte papels gezien van 2-3 mm (figuur 1a). Er waren geen pustels of comedonen. Omdat voor de differentiële diagnose werd gedacht aan haarfollikeltumoren in het kader van cilindromatosis, dan wel birt-hogg-dubé (BHD)-syndroom werd er een biopsie genomen voor histopathologisch onderzoek.

Histopathologisch onderzoek

In het biopsie van een papel zagen wij een smalle, goed uitgerijpte epidermis met losmazige verhoorning en enige huidadnexen, waaronder een verwijde haarfollikel. De haarfollikel werd omringd door fibreus stroma met daarin septa van folliculair epitheel.

Diagnose

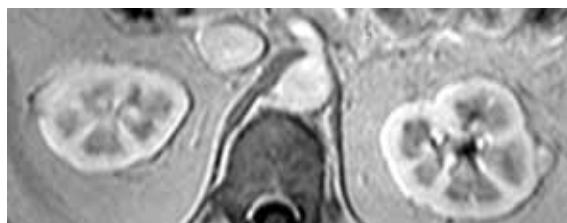
Op basis van het klinisch beeld en het histopathologisch onderzoek stelden wij de diagnose BHD-syndroom. Omdat dit een erfelijke aandoening is waarbij ook afwijkingen in de longen en nieren kunnen voorkomen, wordt er een mutatieanalyse gedaan alsmede een X-thorax en een echografie van het abdomen.



Figuur 1a. Op de wangen van de patiënt zijn multiple geelwitte papels te zien van 2-3 mm groot.



Figuur 1b. Op de T1-gewogen MRI-abdomen is midpolair een uitstulping te zien van de linkernier, die uitgaat van de cortex.



Figuur 1c. Detail opname van de MRI-abdomen waarop de uitstulping van de linkernier goed te zien is.

Aanvullend onderzoek

De mutatieanalyse toont een c.1408_1418del-mutatie in het *FLCN*-gen, wat de diagnose BHD-syndroom bevestigt. De X-thorax en een echo van het abdomen lieten geen afwijkingen zien in de longen of nieren.

Beloop

De patiënt kwam bij ons onder controle en werd iedere twee jaar gescreend met behulp van een X-thorax en een echografie van de nieren. Op basis van nieuwe inzichten werden de richtlijnen voor screening veranderd.¹ Daarom besloten wij na vier jaar een CT van thorax en abdomen te maken. Hierop zagen wij geen longafwijkingen, maar werden wel niercysten gezien. In overleg met de patiënt vond na één jaar controle plaats door middel van een MRI van de nieren. Op deze MRI was een corticale uitstulping van de linkernier te zien (figuur 1b en 1c) die wij als mogelijk maligne inschatten. De patiënt werd voor een second opinion doorverwezen naar de urologische BHD-werkgroep in het VU medisch centrum, alwaar een maligniteit uitgesloten werd.

Familieonderzoek

Omdat het BHD-syndroom een autosomaal dominant erfelijke aandoening is, wordt aan de familie van deze patiënt erfelijkheidsonderzoek aangeboden. De broer en de twee zussen van de patiënt blijken ook het BHD-syndroom te hebben. Verder onderzoek brengt aan het licht dat vader eveneens de aandoening heeft.

BESPREKING

De huidafwijkingen bij het BHD-syndroom zijn voor het eerst beschreven door Hornstein en

Knickenberg in 1975, maar het is genoemd naar de drie artsen die in 1977 inzagen dat het een erfelijk syndroom betreft.² Het BHD-syndroom is een zeldzame autosomaal dominant erfelijke aandoening waarbij benigne fibrofolliculomen en trichodyscomen voorkomen die zich meestal manifesteren in patiënten ouder dan twintig jaar.^{1,2} In de longen van de patiënten kunnen multiple longcysten voorkomen, waardoor een pneumothorax op kan treden.³ Tevens is de kans op niertumoren bij deze patiënten verhoogd en komen er niercysten voor.³ In 2002 werd ontdekt dat het BHD-syndroom wordt veroorzaakt door mutaties in het *FLCN*-gen op chromosoom 17p11.² dat codeert voor het eiwit folliculine (*FLCN*).⁴ De functie van *FLCN* is grotendeels onbekend en de pathofysiologie van het BHD-syndroom is tot nog toe onopgehelderd. Om deze reden is een gerichte therapie voor deze patiënten nog niet beschikbaar.

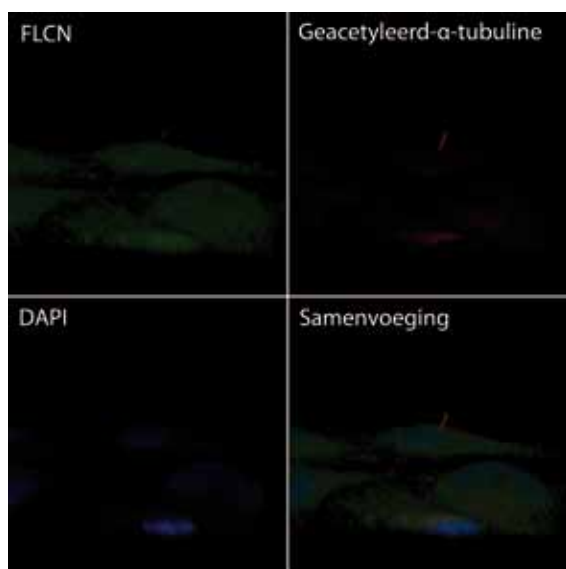
Voor de patiënt kunnen de fibrofolliculomen een grote psychologische last zijn, waardoor behandeling soms gewenst is. Een curatieve behandeling is niet mogelijk maar symptomatische behandeling met ablatieve lasers, curettage, elektrodesiccatie en peeling is beschreven.¹ Het meest bedreigende onderdeel van het BHD-syndroom is de verhoogde kans op niertumoren. Jaarlijkse screening hierop wordt geadviseerd vanaf het twintigste levensjaar. MRI en echografie zijn hiervoor aanbevolen, waarbij een afweging gemaakt moet worden tussen sensitiviteit, kosten en beschikbaarheid. Voor de longafwijkingen wordt geen periodieke controle geadviseerd omdat behandeling van de longcysten niet geïndiceerd is. Een pneumothorax bij een BHD-syndroompatiënt wordt op dezelfde manier behandeld als een sporadische pneumothorax.¹

Het BHD-syndroom vertoont overeenkomsten met andere aandoeningen, zoals tubereuze sclerose-complex (TSC) en het von-hippel-lindau (VHL)-syndroom, waarbij ook cysten in de nieren voorkomen.^{5,6} Het is aangetoond dat de cystevorming bij TSC en het VHL-syndroom veroorzaakt wordt door verkorting of verminderde aanwezigheid van het primaire cilium van de cel.⁷ Op cellulair niveau wordt het oorzakelijk eiwit van het VHL-syndroom ook in dit cilium gezien.⁸ Eén van de oorzakelijke eiwitten van TSC is gelokaliseerd in het basale lichaam van de cel, wat de basis van het cilium vormt.⁹ Omdat het BHD-syndroom gelijkenissen heeft met TSC en het VHL-syndroom denken wij dat het disfunctioneren van de primaire cilia ook bij het BHD-syndroom ten grondslag zou kunnen liggen aan de symptomen.

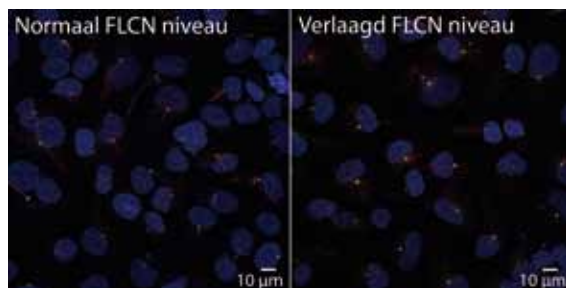
Het primaire cilium is een organel dat als een antenne uit epitheliale cellen steekt en betrokken is bij het ontvangen en verwerken van signalen uit de omgeving van de cel. Deze signalen worden vanuit het cilium doorgegeven naar verschillende signaaltransductieroutes in de cel. Een van deze routes is de *planar cell polarity* (PCP)-route die verantwoordelijk is voor de groeirichting van cellen. In de nieren nemen de cilia de stroomrichting van de urine waar

en zorgen er daarna via de PCP-route voor dat de cellen parallel aan de stroomrichting delen zodat er tubuli gevormd worden die in de lengte groeien. Wanneer dit proces verstoord wordt, kunnen de tubuli ook in de breedte groeien en kunnen cysten ontstaan.¹⁰

Om dit idee voor het BHD-syndroom te toetsen hebben wij de cellulaire lokalisatie van FLCN onderzocht in humane niercellen (HK2-cellen). Immunofluorescente kleuring van HK2-cellen laat zien dat de ciliaire marker geacetyleerd- α -tubuline colocaliseert met FLCN in het cilium (figuur 2a). De aanwezigheid van FLCN in het primaire cilium werd vervolgens bevestigd in IMCD₃-, MDCK- en hTERT-RPE-cellen. Vervolgens zijn er HK2-cellen gemaakt waarin het FLCN RNA wordt afgebroken, zodat het eiwitniveau van FLCN verlaagd is.



Figuur 2a. Met immunofluorescente kleuring is FLCN in het cilium te zien. Hiervoor werden HK2-cellen 48 uur uitgehongerd in medium met 1% serum, waarna ze gekleurd werden met anti-FLCN-FITC, DAPI en de ciliaire marker antigeacetyleerd- α -tubuline-TexasRed.



Figuur 2b. Met immunofluorescente kleuring is te zien dat cellen met een verlaagd FLCN-niveau minder vaak een cilium hebben. Hiervoor zijn normale HK2-cellen gebruikt en HK2-cellen met geïnhibeerde FLCN-translatie, waardoor het FLCN-niveau in de cel verlaagd is. De cellen zijn 48 uur uitgehongerd in medium met 1% serum en vervolgens gekleurd met de ciliaire marker antigeacetyleerd- α -tubuline, DAPI en antipericentrin-FITC, een marker voor het basale lichaam dat de basis van het cilium is.

Wanneer de hoeveelheid en morfologie van de cilia in deze cellen wordt vergeleken met die van normale HK2-cellen blijkt het aantal cilia verminderd (figuur 2b). De morfologie van de cilia is onveranderd. Hieruit kunnen we concluderen dat FLCN nodig is voor de ciliogenese of het in stand houden van de cilia. Daarmee is aangetoond dat BHD een ciliopathie is.

De volgende stap in het onderzoek naar het BHD-syndroom is het identificeren van de signaaltransductieroutes waarin FLCN actief is. Op die manier kan inzicht verkregen worden in de biochemische functie van FLCN in de cel. Wanneer de functie van de betrokken routes reeds bekend is, zou dit de pathofysiologie van het BHD-syndroom kunnen verklaren. Denk hierbij bijvoorbeeld aan de rol van FLCN in een oncogene route. Signaaltransductie in de cel is gebaseerd op de binding tussen eiwitten. Daarom zullen we FLCN opzuiveren uit HK2-cellen en vervolgens analyseren welke andere eiwitten hieraan gebonden zijn en in welke routes deze actief zijn.

Daarnaast is het belangrijk om het effect van de aanwezigheid van FLCN op organismaal niveau te onderzoeken. Er is daarom een diersmodel met een verlaagd FLCN-niveau ontwikkeld in zebrafissen. Hierin kunnen we het effect van een laag FLCN-niveau op dit organisme bestuderen.

Door het onderzoek naar de functie van FLCN zowel vanuit een diersmodel als vanuit de biochemie en celbiologie te benaderen hopen we een zo compleet mogelijk beeld van de pathofysiologie van het BHD-syndroom te krijgen. Daarmee kunnen we op zoek gaan naar een gerichte (preventieve) therapie voor de patiënt.

LITERATUUR

1. Menko FH, Steensel MAM van, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009;10:119-206.
2. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977;113:1674-7.
3. Zbar B, Alvord WG, Glenn G, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:393-400.
4. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell* 2002;2:157-64.
5. Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet* 1997;61:843-51.
6. Lubensky IA, Gnarr JR, Bertheau P, Walther MM, Linehan WM, Zhuang Z. Allelic deletions of the VHL gene detected in multiple microscopic clear cell renal lesions in von Hippel-Lindau disease patients. *Am J Pathol* 1996;149:2089-94.

7. Bonnet CS, Aldred M, Ruhland C von, Harris R, Sandford R, Cheadle JP. Defects in cell polarity underlie TSC and ADPKD-associated cystogenesis. *Hum Mol Genet* 200;18:2166-76.
8. Schermer B, Ghenoiiu C, Bartram M. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein controls ciliogenesis by orienting microtubule growth. *JCB* 2006;175:547-54.
9. Hartman TR, Liu D, Zilfou JT, et al. The tuberosclerosis proteins regulate formation of the primary cilium via a rapamycin-insensitive and polycystin 1-independent pathway. *Hum Mol Genet* 2009;18:151-63.
10. Bacallao RL, McNeill H. Cystic kidney diseases and planar cell polarity signaling. *Clin Genet* 2009;75:107-17.

SAMENVATTING

Het birt-hogg-dubésyndroom (BHD-syndroom) is een zeldzame autosomaal dominant erfelijke aandoening waarbij fibrofolliculomen, trichodiscomen, niertumoren en pneumothorax door longcysten kunnen voorkomen. De pathofysiologie hiervan is grotendeels onopgehelderd. Wij laten zien dat het BHD-syndroom een ciliopathie is waarbij het oorzakelijk eiwit, folliculine, in het cilium van de cel is gelokaliseerd. Ook zorgt een verlaagd folliculineniveau voor een verminderd aantal cilia. Verder onderzoek zal meer inzicht verschaffen in de pathofysiologie van het BHD-syndroom.

TREFWOORDEN

birt-hogg-dubésyndroom – folliculine – cilium

SUMMARY

BHD syndrome is a rare autosomal dominant inherited disease in which fibrofolliculomas, trichodiscomas, renal tumours and pneumothorax caused by lung cysts can occur. The pathophysiology is largely unknown. We show that BHD syndrome is a ciliopathy in which the causal protein, folliculin, is located in the primary cilium. In folliculin knockdown cells, less cilia are observed. Further research will give more insight into the pathophysiology of BHD syndrome.

KEYWORDS

Birt-Hogg-Dubé syndrome – folliculin – cilium

Type I segmentale comedonische ziekte van Darier

F. Ibrahim¹, M.A.M. van Steensel²

¹ Aios, afdeling Dermatologie en Venereologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

Correspondentieadres:

Drs. F. Ibrahim

Prof. dr. M.A.M. van Steensel

Afdeling Dermatologie en Venereologie

MUMC+

E-mail: m.van.steensel@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 50-jarige patiënt presenteerde zich met een wratachtige huiduitslag ter plaatse van zijn linker thoraxhelft. De laesies raken met enige regelmaat ontstoken, sporadisch kunnen ze jeuken. Hij heeft er sinds de vroege puberteit last van. Hij is verder gezond en gebruikt geen medicijnen. In het verle-

den werd patiënt behandeld met Efudix® 0.1% in cremor cetomacrogolis en tretinoïne 0.01% creme, zonder afdoende resultaat.

In de familie zijn er geen huidaandoeningen bekend. Dit geldt ook voor de kinderen van patiënt, die allen ouder zijn dan achttien jaar.

Op de linker thoraxhelft werden erythematuze, keratotische, deels confluerende papels gezien, verloopend in de lijnen van Blaschko. De tepelhof deed hierbij ook mee. Opvallend was de aanwezigheid van meerdere open comedonen en cysten (zie figuur 1a). De overige huid en de slijmvliezen toonden geen huidafwijkingen, in het bijzonder de nagels, handruggen en het mondslijmvlies.

Aanvullend onderzoek

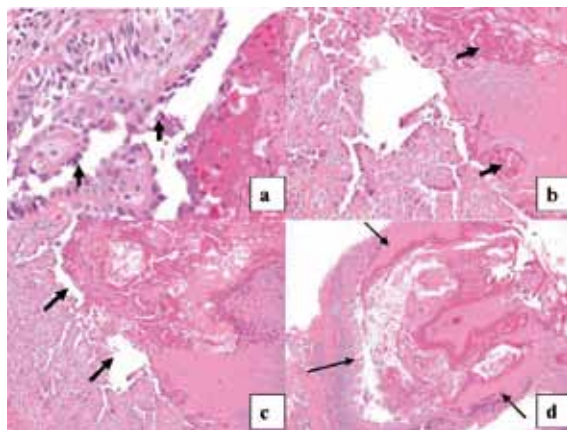
De epidermis is grotendeels zeer onregelmatig en hyperplastisch en wordt bedekt door een prominente, deels parakeratotische hoornlaag. Multifocaal, in de buurt van haarfollikels, worden er kratertjes gevormd, die gevuld zijn met abnormaal verhoorrend epitheel en waarin dermale papillen, omgeven



Figuur 1a. Type 1 segmentale comedonische Darier voor de behandeling met resorcinol 5% crème.



Figuur 1b. Therapeutisch effect na het smeren van resorcinol 5% crème 1dd gedurende een periode van vier weken bij type 1 segmentale comedonische Darier.



Figuur 2a. Acantholyse ter hoogte van de basale cellaag (zie pijlen). 2b. Gebieden met dyskeratotische cellen (zie pijlen). 2c. Splijting ter hoogte van de suprabasale cellaag (zie pijlen), 2d. Keratin 'plug' (comedo).

door suprabasaal acantholytisch/dyskeratotisch epitheel, uitmonden. Het proces wordt begeleid door een zeer dense lymfoplasmocellulaire en granulocyttaire ontstekingsreactie, die zich tot in de subcutis uitbreidt. Er is geen evidente cytonucleaire atypie (zie figuur 2a t/m d).

Diagnose

Type I segmentale manifestatie van comedonische Darier.

Therapie

Bij patiënt werd gestart met het appliceren van resorcinol 5% crème 1dd. Er werd na vier weken smeren een duidelijke afname gezien van de verruceuze afwijkingen op het coeur (zie figuur 1b). Gezien het goede resultaat van de behandeling hebben wij de resorcinol opgehoogd naar 15% 1dd. Over 3 maanden zullen we patiënt retour zien.

BESPREKING

De Ziekte van Darier

De ziekte van Darier (keratosis follicularis, *Darier-White disease*; OMIM #124200) is een autosomale dominante aandoening. Klinisch presenteert zij zich als multiële recidiverende hyperkeratotische papels en noduli op de seborroïsche gebieden en flexuren. Behalve de huid kunnen ook het mondslijmvlies en de nagels zijn aangedaan en kan er een palmo-plantaire keratodermie zijn. Soms hebben patiënten ecchymosen van de handen en een acrokeratosis van Hopf, verruca plana-achtige papels op de dorsa van handen en voeten.¹⁻⁴

De huidveranderingen treden vooral op tussen de leeftijd van zes en twintig jaar. De prevalentie wordt geschat op 1 op de 100.000 in Scandinavië en 1 op 55.000 in centraal Engeland en 1 op 36.000 in Noord-Oost Engeland.^{3,4}

Karakteristieke histologische kenmerken bestaan uit dyskeratotische cellen in de vorm van corps ronds en grains. De corps ronds zijn celkernen, rond tot ovaal van vorm en met een halo om zich heen, terwijl de grains nuclei zijn die er uitzien als langwerpige graankorrels (zonder een halo). Verder is sprake van suprabasale acantholyse met vorming van suprabasale lacunae en irregulaire proliferatie in de lacunae van de papillen met eenlagige basale cellen, de zogenoemde villi.¹

Het genetisch defect ligt in het ATP2A2-gen (OMIM 108740) op chromosoom 12. Dit gen codeert voor een ATP-afhankelijke calciumpomp die zich in het sarco/endoplasmatisch reticulum bevindt (SERCA2A).^{1,2}

Een defect SERCA2A resulteert in een verstoring van de intracellulaire calciumsignalerings. Dit heeft gevolgen voor de cellulaire differentiatie en de aanmaak van desmosomen, hetgeen tot acantholyse leidt. Alhoewel het genetisch defect bekend is, is het nog niet duidelijk hoe dit resulteert in het karakteristieke fenotype. Hiernaast dragen omgevingsfactoren, zoals mechanische trauma, zonexpositie, warmte en zweten bij aan het fenotype.^{1,3,4}

Het beloop van de ziekte van Darier is onvoorspelbaar en de behandeling is moeizaam. Er zijn verschillende behandelingen bekend, zoals emollientia, topische retinoïden, topische steroïden, excisie, dermabrasie, lasertherapie en behandelingen met antibiotica. Ze hebben echter een beperkt resultaat. De systemische retinoïden hebben op dit moment het beste effect (verbetering van het beeld tot in 90% van de behandelde patiënten), echter de toxiciteit van deze medicamenten beperkt het gebruik in de dagelijkse praktijk.^{2,3}

Comedonische ziekte van Darier

Er zijn verschillende klinische varianten bekend van de ziekte van Darier, waaronder de hypertrofische, vesiculobulleuze, gehypopigmenteerde en verhoornde subtypen.^{1,2}

Bij betreffende patiënt hebben we te maken met een zeldzame variant, namelijk het comedonische subtype. Dit type presenteert zich, net als de klassieke Darier, ook in de seborrhoïsche gebieden.

Histologisch is er echter sprake van een opvallende folliculaire betrokkenheid, soms geassocieerd met keratine plugs. Verder zien we proliferatie in de basale laag en vormt het epitheel uitlopertjes richting de dermis.^{1,2} Dit ontbreekt in het histologisch beeld van typische darierlaesies. Histologisch lijkt deze variant meer op warty dyskeratoma, aangezien er sprake is van folliculaire betrokkenheid en villivorming. Echter klinisch presenteert warty dyskeratoma zich als solitaire huidskleurige tot roodbruine papels/noduli met in het centrum een keratine plug. Zelden kunnen ze multipel voorkomen. Voor de differentiële diagnose kan verder nog gedacht worden aan familiäre dyskeratotische comedonen. Dit beeld presenteert zich als meerdere grote comedonische papels met centrale keratotische plugs die zich voornamelijk bevinden op de dijen en onderarmen en zelden op het gelaat, hoofd en mond. Histopathologisch is er sprake van diepe invaginaties met acantholyse en dyskeratose. Corps rounds, lacunae en villi zijn echter minder prominent aanwezig.³ Tot slot kan ook gedacht worden aan een naevus comedonicus. Dit huidbeeld presenteert zich voor het tiende levensjaar en bestaat uit gegroepeerde comedonen in een lineaire rangschikking en bevindt zich vooral op gelaat, romp en nek. Histologisch is er hier echter sprake van meerdere cysten met dun epitheel zonder acantholyse of dyskeratose.⁴

Er is nog weinig bekend over de comedonische Darier.¹ Het werd in 1995 voor het eerst ontdekt door Derrick et al. en tot zover zijn er zeven patiënten beschreven met deze comedonische variant.¹ Er zijn nog geen conclusieve data over de etiologie. Er is wel enig bewijs voor de hypothese dat dit

beeld daadwerkelijk een variant is van de ziekte van Darier. Tsuruta et al. ontdekten een driebasedeleatie (c.120_122delGTT) in ATP2A2 in een patiënt met comedonische Darier en verder is ook een combinatie gemeld van een comedonische en een klassieke Darier.^{1,2}

BESPREKING

Onze patiënt heeft een comedonische Darier die zich presenteert in blaschkolijnen. Dat duidt op genetisch mozaïcisme, hetgeen betekent dat de oorzakelijke mutatie tijdens de embryogenese in de huid is opgetreden en niet in de kiembaan aanwezig is. Men spreekt dan ook wel van een type 1 segmentale manifestatie.^{3,4} De oorzakelijke genetische afwijking wordt alleen in de aangedane huid aangetroffen. Waarom cutane genetische mozaïeken zich in blaschkolijnen manifesteren is nog onduidelijk. Men vermoedt, dat deze lijnen embryonale migratiepatronen zijn van keratinocyten.

De comedonen, die bij de klassieke Darier ontbreken, kunnen keratinolytisch behandeld worden en vormen zo een therapeutisch aangrijpingspunt dat bij de ziekte van Darier ontbreekt.

LITERATUUR

1. Tsuruta D, Akiyama M, Ishida-Yamamoto A, Imanishi H, Mizuno N, Sowa J, et al. Three-base deletion mutation c.120_122delGTT in ATP2A2 leads to the unique phenotype of comedonal Darier disease. *Br J Dermatol* 2010;162:687-9.
2. Aliagaoglu C, Atasoy M, Anadolu R, Emgin RI. Case report: Comedonal, cornifying and hypertrophic Darier's disease in the same patient: A Darier combination. *J Dermatol* 2006;33:477-80.
3. Cooper SM, Burge SM. Review Article: Darier's Disease. *Epidemiology, Pathophysiology, and Management. Am J Clin Dermatol* 2003;4(2):97-105.
4. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaro JM, et al. *Dermatology, volume I and II. Elsevier Limited*, 2003.

SAMENVATTING

We beschrijven een casus van een 50-jarige man met een nog niet eerder beschreven mozaïek van comedonische ziekte van Darier. Om deze zeldzame manifestatie beter te begrijpen is mutatieanalyse van aangedane huid aangewezen.

De behandeling met resorcinol 5% creme rdd had een gunstig effect op de huidafwijkingen.

TREFWOORDEN

Darier – comedonisch – keratosis follicularis

SUMMARY

A 50 year old man presented with a not previously reported mosaicism of a comedonal Darier's disease. Further mutational analyses is needed to elaborate the genetic defect in this subtype.

We initiated treatment with resorcinol 5% crème once daily, which resulted in reduction of the skin lesions.

KEYWORDS

Darier – comedonal – keratosis follicularis

Macro dystrophia lipomatosa

V.L.R.M. Verstraeten¹, M. Vreeburg², M.H.G. Dremmen³, A.A.R. Stadler⁴, C. Sobczak¹,
Ch.E.M. de Die⁵, M.A.M. van Steensel⁶

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

² Klinisch Geneticus, afdeling Klinische Genetica, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

³ Aios, afdeling Radiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

⁴ Radioloog, afdeling Radiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

⁵ Klinisch Geneticus, afdeling Klinische Genetica, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

Valerie L.R.M. Verstraeten

MUMC

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

E-mail: valerie.verstraeten@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Op het gezamenlijke genetica-dermatologiesprek-
uur zagen we twee niet-verwante patiënten met
toegenomen omvang van enkele digiti van de han-
den. Bij beide patiënten werd in het verleden de
diagnose proteussyndroom (#176920) gesteld. Het
proteussyndroom is een overgroeisyndroom geken-
merkt door progressieve hyperplasie van de huid,
het bindweefsel en het skelet. Ook andere weefsels
en organen kunnen betrokken zijn.¹ Naast geloka-
liseerde overgroei is er ook een verhoogde kans op
het krijgen van enige bijzondere tumoren, in het
bijzonder een monomorf adenoom van de parotis
en een bilateraal ovarieel cystadenoom. Onze patiën-
ten vertoonden macrodactylie, waarbij radiologisch
onderzoek aanwijzingen toonde voor een vasculaire
malformatie bij de ene patiënt en een fibrolipo-
mateus hamartoom bij de andere. De differentiële
diagnose bestond uit een proteussyndroom (OMIM
#176920), syndroom van Ollier/Maffucci (OMIM
#166000) of een macro dystrophia lipomatosa. Het
ollier/maffuccisyndroom wordt gekenmerkt door
meerdere goedaardige intramedullaire (centraal in
het bot gelegen) kraakbeentumoren. In het maffuc-
cisyndroom komen daarbij ook vasculaire malfor-
maties voor. Radiologisch onderzoek toonde geen
enchondromen waardoor de diagnose ollier/maffuc-
cisyndroom kwam te vervallen. De criteria voor het
proteussyndroom (tabel) zijn zeer strikt en er waren

Algemene criteria
Al de volgende:
Mozalekdistributie van de laesies
Sporadisch voorkomen
Progressief beloop
Specifieke criteria
Ofwel:
Categorie A of,
Twee van categorie B of,
Drie van categorie C
Specifieke criteriacategorieën
A. 1. Cerebriforme bindweefsel naevus
B. 1. Lineaire epidermale naevus
2. asymmetrische, disproportionele overgroei
Een of meerdere:
(a) ledematen
(b) hyperostosis van de schedel
(c) hyperostosis van de uitwendige gehoorgang
(d) megaspondylodysplasie
(e) viscera: milt/thymus
3. Specifieke tumoren voor de tweede levensdecade
Een van de volgende:
(a) bilateraal ovarium cystadenoom
(b) parotis monomorf adenoom
C. 1. Dysregulatie van het vetweefsel
Ofwel:
(a) lipomen
(b) regionale lipohypoplasie
2. Vasculaire malformatie
Een of meerdere:
(a) capillaire malformatie
(b) veneuze malformatie
(c) lymfatische malformatie
3. Longcysten
4. Faciaal fenotype
Alle:
(a) Dolichocephalie
(b) Lang gezicht
(c) Naar beneden neigende oogspalten en/of minimale ptosis
(d) Lage neusbrug
(e) Wijde neusgaten
(f) Open mond in rust

Tabel. Om de diagnose proteussyndroom te stellen, moet er sprake zijn van alle algemene criteria en meerdere specifieke criteria. Tabel gebaseerd op het artikel van Biesecker.¹

onvoldoende criteria om deze diagnose te bevestigen.¹
Op basis van klinisch onderzoek en radiologische
bevindingen stelden wij de diagnose macrodys-
trophia lipomatosa. Dit is een zeldzame vorm van
angeboren botovergroei die meestal leidt tot macro-
dactylie en gepaard gaat met een traag progressieve
overgroei van het omgevende fibroadipeus weefsel.²
Hiernavolgend zullen we eerst de beide patiënten
voorstellen en daarna op de gestelde diagnose ingaan.

CASUS 1

Een man van 55 jaar presenteerde zich op onze poli-
kliniek met een vergrote tweede en derde straal van de
linkerhand en toegenomen omvang van de rechteron-
derarm. Deze afwijkingen manifesteerden zich op de
jonge kinderleeftijd. Patiënt is de enige in zijn familie

met dergelijke problematiek. In het verleden werd bij hem de diagnose proteuussyndroom gesteld. Hij kwam bij ons met sinds twee jaar bestaande recidiverende pijnklachten in de rechteronderarm. Neurologisch onderzoek kon geen verklaring vinden voor deze pijnklachten. Als medicatie gebruikte hij metoprolol, losartan, chloorthalidon, diazepam en paroxetine. Bij klinisch onderzoek zagen wij een toegenomen omvang en dwangstand van de tweede en derde vinger van de linkerhand (figuur 1A, B). Aan de rechteronderarm zagen we een prominente vaattekening. Enkele lenticulaire noduli waren voelbaar in het verloop van de vaten. De omtrek van de rechteronderarm was ook iets groter in vergelijking met de linkeronderarm. Er waren geen fluctuerende zwellingen palpabel. Bij overig lichamelijk onderzoek waren er geen andere afwijkingen.

Op basis van de toegenomen omvang van de vingers en de aanwezigheid van een mogelijke vasculaire malformatie in de rechteronderarm dachten we in de eerste plaats aan het syndroom van Ollier/Maffucci. Daarnaast overwogen wij een macrodystrophia lipomatosa.

Radiologisch onderzoek van de rechteronderarm toonde flebolieten en een zwelling van de subcutane weke delen die niet eenduidig te verklaren is (figuur

1C). Aan de linkeronderarm konden geen afwijkingen worden vastgesteld. De linkerhand toonde duidelijk vergrote metacarpalen II en III, waarbij ook de falangen van de tweede en derde straal in omvang waren toegenomen (figuur 1D). Tevens was er een standsafwijking van de midfalanx van de vierde straal en verandering van het caput van de proximale falanx. Er was sprake van cortexverbreding en botapposities zonder lucenties en met duidelijke trabeculatie. Radiologisch onderzoek van de rechterhand toonde onregelmatigheid van de cortex met verbreding van de schacht van de mid- en basisfalanx van de vierde straal (figuur 1E). Deze afwijking lijkt op een exostose, echter betreft het niet het typische beeld noch de typische locatie. De radioloog concludeerde dat er geen sprake is van enchondromen en dat het radiologisch beeld goed kan passen bij een macrodystrophia lipomatosa.

De criteria voor het proteuussyndroom (zie tabel) zijn strikt en de patiënt blijkt er niet aan te voldoen. Het radiologisch beeld van enchondromen is zeer typisch en werd hier niet gezien, waardoor een diagnose van het ollier/maffuccisyndroom vervalt. Aangezien het hier om een zeer gelokaliseerde, aangeboren vorm van botovergroei gaat, is zowel op klinische als radiologische grond een diagnose van macrodystrophia



Figuur 1. (A,B) Dorsale (A) en volaire (B) zijde van de linkerhand van de man in casus 1. De tweede en derde straal van de linkerhand tonen een toegenomen omvang en beenharde noduli die met name ter hoogte van proximale interphalangeale gewrichten aanwezig zijn. Ook op het dorsum van de tweede straal en aan de radiale zijde van de derde en vierde straal zien we huidkleurige beenharde noduli. (C) Röntgenopname van de rechteronderarm waarbij de radius en ulna geen afwijkingen vertonen, doch flebolieten zichtbaar zijn (*) en een zwelling van de subcutane weke delen die niet eenduidig te verklaren is (pijl). (D) De linkerhand toont hypertrofie metacarpalen II en III waarbij ook de falangen van de tweede en derde straal in omvang zijn toegenomen. Tevens is er een standsafwijking van de midfalanx van de vierde straal en verandering van het caput van de proximale falanx. Er is sprake van cortexverbreding, botapposities met duidelijke trabeculatie en gewrichtsdestructie (*). (E) De rechterhand toont op exostose gelijkende botapposities op de mid- en basisfalanx van de vierde straal (*).



Figuur 2. (A, B) Dorsale zijde van de handen van de vrouwelijke patiënte uit casus 2 (A) met detailopname van de rechterhand in (B). Digitus 1 en 2 van de rechterhand zijn in omvang toegenomen. Met name ter hoogte van de tweede straal zien we beenharde huidkleurige noduli. Volair aan de radiale zijde van de basis van de handpalm kunnen we een wat sponzig aanvoelende subcutane nodus palperen. (C) Er is tevens een duidelijke verbreding van de basis van metacarpaal 1 waarvan de contouren scherp begrensd zijn (*). Het os trapezium toont botovergroei met hoekige contouren (pijl). (D) MRI (coronale T1-gewogen sequentie) van de rechterpols laat een disproporionele overgroei van het vetweefsel zien (*) met infiltratie van vetweefsel in de spierbuiken van de abductor pollicis brevis (:). Daarnaast is er ook hypertrofie van het synoviaal gewrichtskapsel (pijl). (E) Op een transversale T1-gewogen sequentie van de rechterhand laat MRI een toegenomen omvang van de nervus medianus zien als gevolg van infiltratie door vetweefsel. Hierdoor zijn de vezels van de zenuw separaat van elkaar zichtbaar (ovale). Door toename van het vetweefsel aan de buigzijde van de pols worden de flexor-digitorumpezen naar ulnair verplaatst (* in rechthoek).

lipomatosa het meest waarschijnlijk.

De patiënt werd vervolgens uitvoerig geïnformeerd. De pijnklachten zijn vooralsnog onbegrepen en werden behandeld met naproxen coated 250 mg maximum 4 per dag, in combinatie met pantoprazol 40 mg 1 per dag. In de nabije toekomst zal aanvullend onderzoek plaatsvinden om de vasculaire afwijking in de rechteronderarm verder in kaart te brengen.

CASUS 2

Bij een vrouw van 47 jaar met toegenomen omvang van de eerste en tweede straal van de rechterhand en de rechterpols werd in het verleden de diagnose proteussyndroom gesteld. Deze afwijking zou kort na de geboorte zijn ontstaan. Zij werd in het verleden reeds eerder aan de getroffen hand geopereerd met het oog op een grotere functionaliteit van de getroffen vingers. Zij raadpleegde ons op het genetisch onderzoek om de eerder gestelde diagnose van proteussyndroom te bevestigen. Niemand anders in haar familie vertoonde gelijksoortige klachten. Zij was verder goed gezond, moeder van drie gezonde kinderen en gebruikte geen medicatie.

Bij klinisch onderzoek zagen we een nodulaire beenharde vergroting van digitus 1 en 2 van de rechterhand, waarbij de vingers in extensiestand gefixeerd waren (figuur 2A). Volair, aan de radiale zijde van de polsbasis was een wat sponzig aanvoelende grote subcutane nodus palpabel.

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan het syndroom van Ollier/Maffucci of een macrodystrophia lipomatosa.

Radiologisch onderzoek van de rechterhand toonde overgroei van de distale falanx van digitus 1. Er was tevens een duidelijke verbreding van de basis van metacarpaal 1 waarvan de contouren scherp begrensd waren, en met een normale architectuur van het medullaire bot (figuur 2C). Verder zagen we verbreding van het metacarpophalangeaal (MCP) en interphalangeaal gewricht van digitus 1. Daarbij was ter hoogte van het MCP-gewricht nauwelijks nog kraakbeen aanwezig met een functionele ankylose tot gevolg. De proximale falanx van digitus 2 toonde een onregelmatige scherpe subchondrale contour met iets toegenomen sclerose. Er was versmalling van het gewrichtskraakbeen in het PIP-gewricht en een beeld van ankylosering in het DIP-gewricht. Het os trapezium toonde botovergroei met hoekige contouren (figuur 2C). Verder was er een wekedelenverbreding van duim en duimmuis met ter plaatse van de duimmuis een duidelijke vette component tussen de spiervezels. Aanvullend MRI-onderzoek kon deze prominente toename van subcutaan vet bevestigen (figuur 2D, E). Op de MRI-opnames werd een volumevergroting van de nervus medianus gezien waarbij de vezels van de zenuw separaat van elkaar zichtbaar zijn als gevolg van infiltratie van vetweefsel (figuur 2D). Samen met het hypointens weefsel rond deze vergrote nervus medianus, duidend op perineurale fibrose, kan dit passen bij een fibrolipomateus hamartoom van de nervus medianus. De dispropor-

tionele overgroei van vetweefsel aan de buigzijde van de pols verplaatst de flexor-digitorumpezen naar ulnair (figuur 2D). Enchondromen werden niet gezien en op basis van de gelokaliseerde botovergroei en het fibrolipomateus hamartoom stelden wij de diagnose macrodystrophia lipomatosa.

BESPREKING

Macrodystrophia lipomatosa (ML) is een zeldzame gelokaliseerde overgroei van mesenchymale weefsels waaronder bot- en vetweefsel, wat leidt tot gigantisme van een of meerdere digiti, of ook wel van een geheel lidmaat. Fibroadipeus weefsel infiltreert de nabijgelegen pezen, spieren en/of zenuwen wat kan leiden tot een fibrolipomateus hamartoom.^{3,4} Net zoals bij onze vrouwelijke patiënte is hierbij vaak de nervus medianus van de hand aangedaan (figuur 2E, F). Hypertrofie van het bot kan tot op exostose gelijkende afwijkingen leiden (figuur 1E).⁵ Gewrichtspleetvernauwing en osteofietformatie met compressie van neurovasculaire structuren leidt meestal tot ankylose, gewrichtsdestructie en functionele beperkingen.^{5,6} De trabeculaire structuur van het bot blijft intact. De aandoening kan bilateraal voorkomen doch dit blijkt zeldzaam. ML is vaak progressief en vereist soms meerdere chirurgische ingrepen omwille van esthetische en/of functionele redenen. De ziekte kan zich manifesteren op jonge kinderleeftijd zoals bij onze patiënten of slechts op volwassen leeftijd kenbaar worden. De wekedelengroei stopt meestal bij het aflopen van de groeispuurt, maar progressie is ook beschreven op volwassen leeftijd.⁷ Bij een gelokaliseerde overgroei van enkele digiti of een geheel lidmaat denken we naast macrodystrophia lipomatosa ook aan het syndroom van Ollier/Maffucci gekenmerkt door multiple enchondromen, en een proteussyndroom. Indien er eveneens sprake is van een capillaire malformatie op het getroffen lidmaat moet ook aan een klippel-trenaunaysyndroom gedacht worden. De afwezigheid van enchondromen en een naevus flammeus, evenals de eerder trage progressie van het ziektebeeld die atypisch is voor een proteussyndroom, bracht ons tot de diagnose macrodystrophia lipomatosa.

De moleculaire basis van macrodystrophia lipomatosa is onbekend. Klinisch lijkt deze aandoening sterk op het syndroom van Ollier/Maffucci. Dit is een zeldzame, sporadisch voorkomende ziekte gekenmerkt door benigne kraakbeenvormende tumoren in de medulla van het bot. Recent werden in de enchondromen en hemangiomen somatische heterozygote puntmutaties aangetoond in IDH1 en IDH2.^{8,9} Deze genen coderen voor isocitraat dehydrogenase, een enzym uit de citroenzuurcyclus. Mutaties in IDH1 en IDH2 werden ook eerder aangetoond in gliomen, acute myeloïde leukemie en chondrosarcomen, en leiden tot de productie van 2-hydroxyglutaraat (2HG). Deze verandert het methylatieprofiel van DNA waardoor differentiatie van cellijnspecifieke voorlopercellen wordt verhinderd. Bij het ollier/maffuccisyndroom wordt aangenomen dat 2HG de differentiatie van immature chondrocyten remt, met clusters van

prolifererende chondrocyten of enchondromen tot gevolg. Op een dergelijke wijze zouden IDH-mutaties ook kunnen bijdragen aan de vet- en botovergroei die we zien bij macrodystrophia lipomatosa. Anderzijds zou macrodystrophia lipomatosa moleculair ook verwant kunnen zijn aan het proteussyndroom. Ook al is er bij macrodystrophia lipomatosa geen sprake van de sterk progressieve groei van mesenchymale weefsels zoals die bij Proteus gezien wordt, toch zit er in het sporadisch en in mozaïek voorkomen van de bot- en vetweefselovergroei een gelijkenis met Proteus. Getroffen weefsels bij Proteus hebben een activerende mutatie in AKT1.¹⁰ Het AKT1- oncogen codeert voor AKT1-kinase, een enzym dat betrokken is bij processen zoals celproliferatie en apoptose. De mutatie in AKT1 leidt tot activatie van PI3K-AKT-signalerings in de cel, met stimulatie van mTOR (mammalian target of rapamycin) en overgroei van getroffen weefsels tot gevolg. Genetisch onderzoek van een biopsie uit de nodus op de duimvuis bij onze vrouwelijke patiënte waar MRI overmaat van fibroadipous weefsel toonde, zal hopelijk meer duidelijkheid scheppen over een mogelijke verwantschap met het proteus- of olier/maffuccisyndroom. Differentiatie van het olier/maffuccisyndroom is belangrijk daar bij deze laatste groep patiënten excisie van solitaire enchondromen de evolutie tot het maligne chondrosaroom kan verhinderen. Mocht macrodystrophia lipomatosa genetisch verwant blijken aan het proteussyndroom zullen we bedacht zijn op AKT1-mozaïeken elders in het lichaam en screenen voor de bij Proteus typisch voorkomende tumoren. In dit laatste geval zouden ook remmers van AKT1 en mTOR zoals rapamycine een therapeutische uitkomst kunnen bieden voor patiënten met macrodystrophia lipomatosa.

LITERATUUR

1. Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome:

SAMENVATTING

Macrodystrophia lipomatosa is een zeldzame aandoening gekenmerkt door gelokaliseerde overgroei van de weke delen, vooral vetweefsel, en bot. Dit laatste resulteert vrijwel altijd in macrodactylie en degeneratieve gewrichtsveranderingen op latere leeftijd. De ziekte kan zich reeds bij de neonaat of eerst op volwassen leeftijd manifesteren. Patiënten bezoeken de arts omwille van het cosmetisch storende aspect en/of een functionele beperking in het betrokken gewricht. Wij zagen twee patiënten met macrodactylie waarbij eerder de diagnose proteussyndroom werd gesteld. Bij klinisch onderzoek bleken echter onvoldoende criteria aanwezig om deze diagnose te ondersteunen. Op grond van klinisch onderzoek en radiologische bevindingen werd de diagnose macrodystrophia lipomatosa gesteld. De oorzaak van macrodystrophia is vooralsnog onbekend doch de overlap met het proteus- en olier/maffuccisyndroom pleit voor een mozaïek door een somatische mutatie of verlies van heterozygositeit bij een kiembaanmutatie.

TREFWOORDEN

macrodactylie – bot – vetweefsel – mozaïek – AKT – Proteus – Olier/Maffucci

diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2006;14:1151-7.

2. Khan RA, Wahab S, Ahmad I, Chana RS. Macrodystrophia lipomatosa: four case reports. *Ital J Pediatr* 2010;36:69.
3. Cavallaro MC, Taylor JA, Gorman JD, Haghighi P, Resnick D. Imaging findings in a patient with fibrolipomatous hamartoma of the median nerve. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:837-8.
4. Silverman TA, Enzinger FM. Fibrolipomatous hamartoma of nerve. A clinicopathologic analysis of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1985;9:7-14.
5. Boren WL, Henry RE, Jr., Wintch K. MR diagnosis of fibrolipomatous hamartoma of nerve: association with nerve territory-oriented macrodactyly (macrodystrophia lipomatosa). *Skeletal Radiol* 1995;24:296-7.
6. Meyer BU, Roricht S. Fibrolipomatous hamartoma of the proximal ulnar nerve associated with macrodactyly and macrodystrophia lipomatosa as an unusual cause of cubital tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:808-10.
7. Bailey EJ, Thompson FM, Bohne W, Dyal C. Macrodystrophia lipomatosa of the foot: a report of three cases and literature review. *Foot Ankle Int* 1997;18:89-93.
8. Amary MF, Damato S, Halai Det al. Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2. *Nat Genet* 2011;43:1262-5.
9. Pansuriya TC, Eijk R van, Adamo Pet d', et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet* 2011;43:1256-61.
10. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:611-9.

SUMMARY

Macrodystrophia lipomatosa is a rare disorder of localized hamartomatous overgrowth of soft tissue components, particularly adipose tissue, and bone. Macrodactyly of a few digits and degenerative joint disease are common findings. The disorder can be congenital or present later in life, sometimes only in late adulthood. Patients usually consult a physician for cosmetic reasons and/or functional deficits in the affected joints. We present two patients with macrodactyly who were previously diagnosed with Proteus syndrome. Clinical investigation, however, revealed insufficient criteria and a diagnosis of macrodystrophia lipomatosa was made. Its cause is yet unknown, though its similarity to Proteus and Ollier/Maffucci syndrome suggests that it is a genetic mosaic due to somatic mutation or loss of heterozygosity for a germline mutation.

KEY WORDS

macrodactyly – bone – adipose tissue – mosaic – AKT – Proteus – Olier/Maffucci

VERENIGING

BESTUUR

Praktijkvariatie

Tamar Nijsten

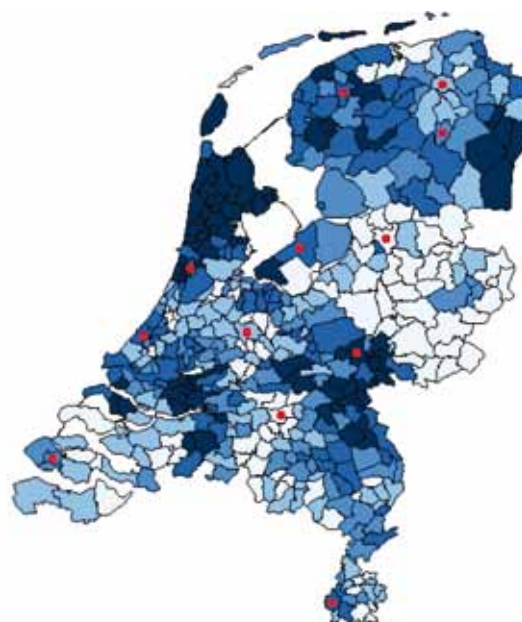
Praktijkvariatie is een nieuw modewoord dat opduikt in allerlei stukken van VWS, CvZ en zorgverzekeraars en enige uitleg verdient omdat ik verwacht dat dit op ons effect gaat hebben (het volledige document staat op onze website onder het kopje documenten).

KPMG Plexus verricht op verzoek van het Ministerie van VWS sinds 2009 jaarlijks onderzoek naar het bestaan van praktijkvariatie in de Nederlandse ziekenhuissector. Men baseert zich hierbij grotendeels op de Vektis-gegevens. Dat zijn gegevens van verzekeraars over kosten van medicijngebruik, medische hulpmiddelen en ziekenhuiszorg, gebaseerd op DBC's. Plexus zoekt daarbij naar verschillen tussen ziekenhuizen en ZBC's in de behandeling van veel voorkomende aandoeningen die niet te verklaren zijn op basis van verschillen in demografische karakteristieken van patiënten. Het was te verwachten dat naast prostaathyperplasie, cataract, halsslagadervernauwing, knie- en heupprothesen, liesbreuken, lumbale hernia ook varices onder de loep werd genomen. Het is een mooi uitgewerkt rapport met verschillende uitkomstmaten. Ik moest het meerdere keren lezen omdat het zeer compact is en veel vergelijkingen in zich herbergt. De praktijkvariatie per onderzochte indicatie van elke individuele zorginstelling wordt weergegeven in staafdiagrammen. De bijgevoegde landkaarten geven daarnaast aan in welke regio's er meer dan wel minder behandeld wordt dan gemiddeld en in welke mate elke instelling binnen die regio bijdraagt aan het totaal aantal varicesbehandelingen. De tevens vermelde percentages doorverwijzingen van andere specialisten (binnen en buiten de eigen regio) naar de dermatoloog en het percentage patiënten dat wij zelf doorverwijzen naar (academische) collega's worden beschouwd als maten voor de zorgzwaarte van uw patiëntenpopulatie.

De gepresenteerde ziekenhuizen of ZBC's zijn anonieme nummers. Het is dus gokken waar men staat, maar de kans is groot dat zorgverzekeraars in de komende onderhandelingsronden ons precies kunnen vertellen welk nummer wij zijn en dat zij ons daarover kritische vragen (ter opheldering) stellen. De donkerblauwe vlekken op de landkaarten zijn de gebieden waar relatief veel varicesbehandelingen per 100.000 inwoners (aangepast voor leeftijd, geslacht en socio-economische status) plaatsvinden; in de lichte tot compleet witte regio's wordt

minder behandeld (figuur). Het kan niet ontkend worden dat de donkerblauwe regio's veel ZBC's herbergen en/of collega dermatologen met een rijke flebologische expertise. De meest gehoorde verklaring is ongetwijfeld dat er sprake is van overbehandeling in de ZBC's, maar dat is een te snelle conclusie. Andere factoren zoals een verhoogd zorgaanbod (meerdere ziekenhuizen en/of ZBC's in de regio), flebologische subspecialisatie van collega's en/of meer gerichte marketing en nascholingsacties geïnitieerd door geïnteresseerde en ondernemende collega's spelen ook een rol in de frequentie van behandeling. Illustratief zijn de donkere vlekken in Noord-Holland en Oost-Groningen, en Oost-Brabant/Zuid-Gelderland en ter hoogte van Rotterdam. De ondernemers onder ons zien ook meteen waar de mogelijkheden liggen om te groeien. Dergelijke rapporten kunnen op verschillende manieren worden gebruikt, maar hebben hoe dan ook invloed op onze plaats in het zorglandschap.

Nadere beschouwing van het Plexus-rapport laat enkele beperkingen zien waarvan de belangrijkste is dat er geen onderscheid is gemaakt tussen verrichtingen en de behandelend specialisten. Het rapport richt zich op het (relatief) aantal varicesverrichtingen en daar vallen niet alleen de poliklinische, dagbehandeling en klinische operaties onder, maar ook het aantal duplexonderzoeken (verrichting '3r').





Dus wie het goed doet volgens de richtlijn, scoort 100%: dat wil zeggen dat al uw varicespatiënten een duplexonderzoek krijgen en dat geeft een enorme vertekening van het behandelingspercentage (persoonlijk voorbeeld: Ik werd op mijn vingers getikt door een zorgverzekeraar dat ik mijn varicespatiënten 'overbehandelde' omdat er bij meer dan 95% van mijn varicespatiënten doorverwezen door huisartsen een verrichting had plaatsgevonden. Bij nazicht van onze eigen registratie bleek dat inderdaad 99% van mijn patiënten een duplexonderzoek hadden ondergaan, maar dat slechts in de helft van de patiënten een behandeling (SCT, Muller en/of EVLA) had plaatsgevonden. Als dus mijn duplexen worden genoteerd als behandelingen kom ik er in de figuren van Plexus aan de rechte 'slechte' zijde uit alhoewel ik de richtlijn varices netjes volg en als de duplexen niet meetellen kom ik eerder in de linker 'goede' zijde uit. Het is dus maar hoe je ernaar kijkt.

Het inzichtelijk maken van een complexe factor als praktijkvariatie kan verschillende doelen dienen. Het laat een licht schijnen op de over- en onderbehandelingen van specifieke aandoeningen per ziekenhuis en per regio en dat zal gebruikt worden in allerlei financieel getinte discussies. Een manier om deze wolf in schaapskleren te verhullen is door te stellen dat het onderzoek naar praktijkvariatie is voortgekomen uit een kwaliteitsvraagstelling. Grote mate van praktijkvariatie wordt dan gezien als een gebrek aan richtlijnconform handelen. De gedachte daarbij is dat als er veel praktijkvariatie is artsen zich kennelijk slecht aan richtlijnen houden, en op deze manier ligt de aandacht bij het niet uniform

handelen van artsen en niet bij de financiële gevolgen ervan. Uit oogpunt van marktdenken en vrije keuze van patiënten kan praktijkvariatie zelfs wenselijk zijn. Het kan ook zijn dat er op het desbetreffende gebied geen richtlijn is, dat de richtlijn onduidelijk is, of dat de richtlijnen bewust een bandbreedte noemen die veel praktijkvariatie toelaat. In al die gevallen is er sprake van gewenste praktijkvariatie.

Alhoewel het Plexus-rapport richtlijnadherentie noch kostprijzen vergelijkt tussen ziekenhuizen, is dit document een soort van ver doorgevoerde benchmarking op landelijk niveau. Wederom op basis van getallen die niet van ons uitgaan en nauwelijks te controleren zijn. Hoe het ook zij, we zullen meer en meer geconfronteerd worden met door VWS geïnitieerde rapporten die ons gedrag proberen te vangen en te stroomlijnen. De essentie om de buitensporigheden te identificeren en de wens om dit te corrigeren op allerlei facetten van de geneeskunde is een legitiem doel waar het bestuur van de NVDV ook aan wil meewerken, maar we zijn volledig afhankelijk van derden als het gaat om de gevolgde vraagstelling, methodiek, definities en databronnen. Er zijn reeds wetenschappelijke verenigingen die hun leden aansporen om via gemeenschappelijke registraties hun declaratiegedrag te monitoren zodat er in de discussies die voortkomen uit dergelijke analyses kan worden teruggevallen op de eigen data. Het introduceert ook een zelfreinigend vermogen van de beroepsgroep omdat de *outliers* aangesproken kunnen worden op mogelijk onwenselijk gedrag. Het heeft allemaal een hoog *Big Brother*-gehalte maar daar is nu ook al sprake van en de hamvraag is wie kijkt naar wie en welke blik is betrouwbaar?

Oproep tot inzending publicaties psychodermatologie

De Herman Musaph Literatuurprijs

De **Herman Musaph Stichting** wil de aandacht en belangstelling voor de psychodermatologie, in de breedste betekenis van het woord, bevorderen. Het betreft aandacht en belangstelling voor activiteiten op het vakgebied van de psychodermatologie die kunnen leiden tot een beter begrip van de relatie tussen biologische, psychologische en sociale factoren in het ontstaan, het beloop en de behandeling van dermatologische aandoeningen. Het bestuur van de stichting is van mening dat de gewenste aandacht mede kan worden verkregen door het publiceren over psychodermatologische onderwerpen aan te moedigen. Teneinde dit te bewerkstelligen heeft het bestuur besloten tot het instellen van een één keer per twee jaar uit te reiken prijs voor een daarvoor volgens de jury in aanmerking komend (al dan niet wetenschappelijk) artikel op het gebied van de psychodermatologie, geschreven door een Nederlandse auteur.

Een onafhankelijke jury, bestaande uit: prof. dr. P.M. Steijlen, dermatoloog, voorzitter, prof. dr. A.W.M. Evers, klinisch psycholoog, drs. J. Jaspers, klinisch psycholoog en prof. dr. T.E.C. Nijsten, dermatoloog, is gevraagd de ingestuurde literatuur te

beoordelen en te adviseren aan wie de prijs uit te reiken.

Het onderhavige artikel zal besproken dan wel in zijn geheel gepubliceerd worden in het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*.

De prijs bestaat uit een uniek kunstwerk van Monique Broekman en een oorkonde. Het kunstwerk brengt zowel Herman Musaph, de grondlegger van de psychodermatologie in Nederland, als een voor de psychodermatologie belangrijke huidziekte tot uitdrukking. De prijs werd eerder uitgereikt aan Sanna Prinsen, onderzoeker/klinisch epidemioloog AMC en Stichting Aquamarijn en aan Harmieke van Os-Medendorp, verpleegkundig onderzoeker/epidemioloog UMCU. De feestelijke prijsuitreiking vindt plaats op 2 november 2012 tijdens een werkconferentie van de Nederlandse Vereniging voor Psychodermatologie.

Publicaties kunnen worden ingezonden door de auteur zelf of door derden en dienen per e-mail vóór 1 oktober 2012 te worden gestuurd aan dr. M.B. Crijns, voorzitter NVPD en lid van de Herman Musaph Stichting (mailadres: mb.crijns@nki.nl).

Aanvulling op het schema 'Centra waar mohschirurgie wordt verricht' in het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie, nummer 5, mei 2012, pagina 300.

- Gelre Ziekenhuizen: Apeldoorn
- Atrium Medisch Centrum Parkstad: Heerlen, Brunssum, Kerkrade