

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVdV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.



**HOOFDREDACTIE**

Dr. Rob C. Beljaards  
Centrum Oosterwal  
Binnenweg 209 | 2101 JJ Heemstede  
Sandstep Healthcare Invest  
Biltseweg 14 | 3755 ME Bosch en Duin  
T 06-51610799 | E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Het katern Vereniging valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur van de NVDV.

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

**THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING**

**REDACTIE**

Dr. M.W. Bekkenk (*Domeingroep pigmentstoornissen*)  
Dr. A.M. van Coevorden (*Domeingroep cosmetische dermatologie*)  
P.K. Dikrama (*Domeingroep haar & nagels*)  
Dr. M.B.A. van Doorn (*Domeingroep inflammatoire dermatosen*)  
Dr. R. van Doorn  
Dr. S. van der Geer-Rutten (*Domeingroep dermatochirurgie & lasers*)  
Dr. A. Galimont-Collen (*Domeingroep dermatotherapie*)  
Dr. S.M. Habib  
F.M. Homan  
C.J. de Jonge (*Domeingroep kinderdermatologie*)  
M.J. Jonker (*Domeingroep anogenitale dermatosen*)  
Dr. N.A. Kukutsch  
Dr. T.M. Le  
Dr. A.J. Onderdijk  
Prof. dr. T. Rustemeyer (*Domeingroep allergie & eczeem*)  
M. Tebbe-Gholami (*Domeingroep oncologie*)  
Dr. H.B. Thio (*Domeingroep huidinfecties en SOA*)  
Dr. M.B. Visch (*Domeingroep Vaten*)

**WERKGROEP 'IN HET KORT'**

D. Appelen  
M.W.D. Brouwer  
Dr. F.M. Garritsen  
J.G.M. Logger  
A.L. Nguyen

**BEELDREDACTIE**

Lies Rijkse  
Virginia Hercules

**INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN**

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:  
zie [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl) > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVdV.  
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

**UITGEVER EN ADVERTENTIES**

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie  
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht  
Jannes van Everdingen (j.vaneverdingen@nvdv.nl)  
Frans Meulenbergh (f.meulenbergh@nvdv.nl)

**REDACTIESECRETARIAAT**

redactie@nvdv.nl

**BASISONTWERP EN LAY-OUT**

Studio Sponselee

**VORMGEVING EN TRAFFIC**

Daniël Gerritsen ([www.dandez.nl](http://www.dandez.nl))

**DRUK EN VERZENDING**

Scholma, Print & Media

**COPYRIGHT**

©2022 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

**ISSN 0925-8604**

**ABONNEMENTEN**

Standaard € 250,- per jaar.  
Studenten (NL) € 120,- per jaar.  
Buitenland € 375,- per jaar.  
Losse nummers € 32,50.  
Contactadres: redactiesecretariaat

# INHOUD

**WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING LUMC**

(Gastredacteur: R. van Doorn, M.H. Vermeer)

- 3** Voorwoord
- 5** Programma
- 6** Behandeling en coagulatie voor cSCC in OTR
- 9** De technische kant van dermatochirurgie
- 11** Acute zinkdeficiëntie
- 14** Ferguson-Smith syndroom
- 17** Een witte raaf
- 21** Dermale deposities bij M. Waldenström
- 24** Moleculaire diagnostiek van melanocytair spitzoïde laesies
- 30** Nieuwe moleculaire inzichten bij primair cutane CD30-positieve lymfoproliferatieve ziekten
- 33** Erythema induratum
- 37** Cryoglobulinemische vasculitis
- 41** Klinisch redeneren bij een gelokaliseerde zwelling in het gelaat
- 45** Systemische lupus erythematosus-geassocieerde neutrofiële dermatose
- 49** Bullae na allogene stamceltransplantatie
- 53** Huidafwijkingen bij IgG4-gerelateerde ziekte



**ILLUSTRATIE OMSLAG**

© Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijnse en Jean-Marc van Tol.

**AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID**

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties.

**SPECIALS**

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.



# Beste collega's,

Graag hadden we u welkom geheten in Leiden. Helaas is er gezien alle onzekerheid rond de voortdurende coronapandemie voor gekozen om deze wetenschappelijke vergadering in digitale vorm te geven. Hoewel we steeds meer gewend raken aan digitale scholing en nascholing zullen we uw aanwezigheid missen. Het is niet anders, we gaan er alles aan doen om deze dag ook in digitale vorm tot een succes te maken.

De inhoud van het programma kan ons daarbij helpen. Hierin komen verschillende aspecten van de dermatologie aan bod waaronder bijzondere casus waarin het klinisch redeneren en het maken van clinicopathologische correlaties centraal staan. De Leidse oncologische thema's cutaan lymfoom, melanoom

en huidcarcinoom komen ook aan bod. Binnen deze thema's willen we ook aandacht geven hoe we de topreferente zorg integreren met innovatieve wetenschap. Onze ambitie is om bij te dragen aan nieuwe ontwikkelingen en inzichten in ons vakgebied.

Wij wensen u een plezierige en leerzame dag toe en hopen u te mogen begroeten op 11 maart.

*Namens alle arts-assistenten en dermatologen van het Leids Universitair Medisch Centrum,  
Maarten Vermeer en Remco van Doorn*



*Bovenste rij: Remco van Doorn, Lauren Nené, Marieke Weijns - Rij eronder: Rosanne Ottevanger, Sanne Plug, Daan Rauwerdink  
Rij eronder: Stella de Jong, Kim van Mierlo, Caroline Bambach, Rutger Melchers - Rij eronder: Minke van Mierlo, Maren Buntinx, Ly Nguyen  
Rij eronder: Theo Starink, Maarten Vermeer, Koen Quint - Rij eronder: Esther van Zuuren, Sjan Lavrijsen, Jan Nico Bouwes Bavinck*

*Fotografie: Pieter Leenheer, LUMC*



1: Caroline Bambach, 2: Maren Buntinx, 3: Stella de Jong, 4: Annemiek Leeman, 5: Rutger Melchers, 6: Kim van Mierlo, 7: Minke van Mierlo, 8: Safa Najidh, 9: Lauren Nené, 10: Rosanne Ottevanger, 11: Sanne Plug, 12: Louise van der Poel, 13: Daan Rauwerdink, 14: Suzanne van Santen, 15: Marieke Weijns, 16: Carolien Wind, 17: Selinde Wind, 18: Jan Nico Bouwes Bavinck, 19: Remco van Doorn, 20: Roel Genders, 21: Kees Kennedy, 22: Sjan Lavrijsen, 23: Babs Meijer, 24: Ly Nguyen, 25: Elsemieke Plasmeijer, 26: Koen Quint, 27: Theo Starink, 28: Catherine Verburgh, 29: Maarten Vermeer, 30: Esther van Zuuren. Fotografie Pieter Leenheer, LUMC.

# Programma 357<sup>e</sup> Wetenschappelijke Vergadering Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

LEIDEN | LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM | 11 MAART 2022

|               |   |  |
|---------------|---|--|
| 9:15          | <b>Welkomstwoord</b>  | Maarten Vermeer  |
| 9:30 - 10:15  | <b>Thema Keratinocyt Carcinoom</b><br>Voorzitters: Jan Nico Bouwes Bavinck, Roel Genders<br>- <b>Behandeling van plaveiselcelcarcinoom bij orgaantransplantatiepatiënten</b><br>- <b>Huidkanker in 3D kweekmodellen</b><br>- <b>De technische kant van dermatochirurgie</b>   | Stella de Jong<br>Abdoel El Ghalbzouri<br>Nick Marsidi               |
| 10:15 - 10:30 | <b>Koffiepauze</b>  |  |
| 10:30 - 11:15 | <b>Thema Clinicopathologische Correlatie</b><br>Voorzitters: Koen Quint, Esther van Zuuren<br>- <b>Acute zinkdeficiëntie</b><br>- <b>Ferguson-Smith syndroom – een nieuwe variant</b><br>- <b>Een witte raaf</b><br>- <b>Dermale deposities bij M. Waldenström</b>  | Lauren Nené<br>Caroline Bambach<br>Marieke Weijns<br>Annemiek Leeman |
| 11:15 - 11:30 | <b>Koffiepauze</b>  |  |
| 11:30 - 12:15 | <b>Thema Melanoom</b><br>Voorzitter: Remco van Doorn<br>- <b>Nevus, familiair melanoom en nieuwe therapieën</b><br>- <b>Artificial intelligence in de diagnostiek van melanoom</b><br>- <b>Moleculaire diagnostiek van melanocyttaire spitzoïde laesies</b>   | Remco van Doorn<br>Elena Sellentin<br>Annemiek Leeman                |
| 12:15 - 13:00 | <b>Lunch</b>  |  |
| 13:00 - 14:00 | <b>Thema Cutane Lymfomen</b><br>Voorzitters: Maarten Vermeer, Koen Quint<br>- <b>Ziekten geassocieerd met cutane lymfomen</b><br>- <b>Nieuwe moleculaire inzichten bij primair cutane CD30-positieve lymfoproliferatieve ziekten</b><br>- <b>Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek bij erythroderme cutane T-cel lymfomen</b><br>- <b>Nieuwe therapieën en trials</b> | Rosanne Ottevanger<br>Rutger Melchers<br>Safa Najidh<br>Koen Quint   |
| 14:00 - 14:15 | <b>Koffiepauze</b>  |  |
| 14:15 - 15:00 | <b>Thema Clinical Problem Solving</b><br>Voorzitters: Remco van Doorn, Maarten Vermeer<br>- <b>Erythema induratum</b><br>- <b>Cryoglobulinemische vasculitis</b><br>- <b>Gelokaliseerde zwelling van het gelaat</b>   | Sanne Plug<br>Kim van Mierlo<br>Maren Buntinx                        |
| 15:00 - 15:15 | <b>Koffiepauze</b>  |  |
| 15:15 - 16:00 | <b>Thema Immuniteit</b><br>Voorzitters: Ly Nguyen, Maarten Vermeer<br>- <b>SLE-geassocieerde neutrofiele dermatose</b><br>- <b>Bullae na allogene stamceltransplantatie</b><br>- <b>Huidafwijkingen bij IgG4-gemedieerde ziekte</b>   | Louise van der Poel<br>Minke van Mierlo<br>Caroline Wind             |
| 16:00 - 16:15 | <b>Quiz en afsluiting</b>   | Maarten Vermeer  |



## Curettage en coagulatie voor cSCC in OTR

# Behandeling van cutaan plaveiselcelcarcinoom bij orgaantransplantatiepatiënten: curettage en coagulatie vs. lokale excisie

E. de Jong<sup>1</sup>, M.U.P.A. Lammerts<sup>2</sup>, J.N. Bouwes Bavinck<sup>3</sup>

Orgaantransplantatiepatiënten hebben een 60-100 keer verhoogd risico op het ontwikkelen van cutane plaveiselcelcarcinomen. De gouden standaard is chirurgische excisie. Curettage en coagulatie is een mogelijk alternatief om het aantal excisies en ziekenhuisbezoeken te verminderen voor orgaantransplantatiepatiënten met laag-risico plaveiselcelcarcinomen. Het primaire doel van deze retrospectieve studie was om de effectiviteit van curettage en coagulatie te evalueren door het recidiefpercentage te vergelijken met conventionele excisies van plaveiselcelcarcinomen in deze patiëntengroep. Als secundaire uitkomstmaat werd gekeken naar mogelijke risicofactoren voor recidief.

### INLEIDING

Orgaantransplantatie patiënten (OTR) hebben een 60-100 keer verhoogd risico op het ontwikkelen van cutane plaveiselcelcarcinomen (cSCC). [1] Vijf tot tien procent van deze cSCC metastaseert, waardoor het risico op sterfte binnen deze groep toeneemt. [2]

De beste behandelingsoptie is chirurgische excisie (inclusief Mohs' micrografische chirurgie). Dit impliceert echter een logistiek probleem, aangezien de meeste OTR frequente chirurgie nodig zullen hebben omdat ze meerdere cSCC zullen ontwikkelen. Een alternatieve behandelingsoptie, curettage en coagulatie (C&C) kan nuttig zijn om het aantal excisies van laag-risico cSCC in deze groep te verminderen.

C&C is een techniek waarbij de arts tumoren wegschraapt met een curette, gevolgd door coagulatie gedurende meerdere cycli waarbij het overige tumorweefsel wordt verwijderd. De voordelen van C&C zijn dat het een relatief eenvoudige procedure is, de klinische diagnose en definitieve behandeling in één bezoek kan worden afgerond en meer laesies in één sessie kunnen worden verwijderd, er geen hechtingen nodig zijn en de cosmetische resultaten over het algemeen goed zijn. Een belangrijk nadeel is het ontbreken van histopathologische evaluatie van de tumormarges. Andere nadelen zijn een langzaam

genezingsproces, de mogelijkheid van een verstoorde wondgenezing, een verhoogd risico op oppervlakkige infecties en het risico op hypopigmentatie en soms hypertrofische littekens.

Een eerdere studie in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) door de Graaf et al. toonde aan dat C&C een veilige therapie is voor correct geselecteerde laag-risico cSCC in OTR. [3] C&C had een acceptabel genezingspercentage met een residu/recidief percentage van rond de 6%. Tot op heden is dit echter, voor zover ons bekend, de enige gepubliceerde studie over de specifieke uitkomst na C&C binnen OTR.

Nemer et al. (2019) publiceerden een studie waarin keuze onder dermatologen voor C&C als behandeling van cSCC bij OTR- en immunocompetente patiënten werd onderzocht. [4] Hierbij vond men dat 48% van de dermatologen C&C zou overwegen in de OTR groep, in vergelijking met 67,4% voor immunocompetente patiënten.

Het doel van de huidige retrospectieve vervolgstudie was om het eerdere onderzoek in het LUMC uit te breiden en de effectiviteit van C&C te evalueren in vergelijking met conventionele excisies in OTR. Het secundaire doel was om mogelijke risicofactoren voor recidieven te evalueren.

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

<sup>2</sup> Semi-arts, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

## METHODE

### Inclusiecriteria

Patiënten werden geïncludeerd wanneer zij getransplanteerd waren tussen 1995 en 2018 in Leiden en één of meerdere cSCC ontwikkelden tussen januari 2005 en december 2018 die primair werden behandeld via excisie of C&C. Wanneer primaire behandeling Mohs' micrografische chirurgie betrof, excludeerden wij dit cSCC. Alleen histologisch bevestigde cSCC werden geïncludeerd.

### Procedures

Excisiemarges voor een laag-risico cSCC betroffen 5 mm en voor een hoog-risico cSCC ten minste 10 mm, volgens de Nederlandse richtlijn Plaveiselcelcarcinoom van de huid (2018). Voor C&C was de procedure als volgt: na lokale anesthesie werd de hoofdmassa van de tumor verwijderd met een schaar en de resterende tumor met een curette. De marges en de onderkant werden behandeld met coagulatie. De laatste twee stappen werden meerdere keren herhaald. Histologisch onderzoek van de tumor volgde. Bij voorkeur werden alleen cSCC met een klinisch laag-risico behandeld met C&C. Deze werden gedefinieerd als klinisch verhoornende primaire laesies van <2 cm die zich op de romp of extremiteiten bevinden. Histologisch laag-risico cSCC vertonen geen perineurale invasie (in zenuwen dikker dan 0,1 mm of diepe zenuwen (> dermis)) of diepe invasie (voorbij het subcutane vet of >6mm).

### Gegevens

Gegevens zijn verzameld vanuit de Nederlandse pathologie-registratie (PALGA) en het elektronisch patiëntendossier. Veel OTR hadden meerdere cSCC en vooral voor C&C is het soms moeilijk om onderscheid te maken tussen een residu of recidief en een primaire tumor. We beschouwden een cSCC

als residu of recidief wanneer deze op dezelfde locatie als het oorspronkelijke cSCC ontstond.

De cSCC werden histologisch geclassificeerd als goed, matig of slecht gedifferentieerd. Tevens werd gekeken naar perineurale invasie en lymfangio-invasieve groei, maar veel van deze gegevens waren niet bekend en daarom konden ze niet worden meegenomen in de uiteindelijke analyse. De anatomische locatie van de tumor werd gedichotomiseerd in hoofd/nek en de rest van het lichaam, waaronder de bovenste en onderste ledematen en de romp. De primaire behandeling werd geclassificeerd als een excisie of C&C met of zonder een eerdere biopsie. Andere primaire behandelingen, waaronder amputatie, radiotherapie, 5-fluoruracil crème, imiquimod, expectatieve of palliatieve behandeling werden niet meegenomen.

### Statistieken

Gegevens werden geanalyseerd met behulp van SPSS-versie 25 (SPSS, Chicago, Illinois, VS). Odds ratio's met 95% betrouwbaarheidsintervallen werden berekend om het recidief risico van C&C te evalueren in vergelijking met conventionele excisie. Voor het bepalen van risicofactoren voor residu/recidief is gebruik gemaakt van logistische regressieanalyses.

## RESULTATEN

In totaal werden 89 OTR met 306 cSCC geïncludeerd. Hiervan was 72,5% van de patiënten van het mannelijk geslacht en de gemiddelde leeftijd bij transplantatie was 59,8 jaar oud. In totaal werden 234 (76,5%) cSCC geëxcideerd en 72 (23,5%) cSCC behandeld met C&C. Van alle geëxcideerde cSCC waren er 199 (85,0%) in het hoofd-halsgebied en 35 (15,0%) elders op het lichaam. Van alle cSCC behandeld met C&C waren er 17 (23,6%) in het hoofd-halsgebied en 55 (76,4%) elders op het lichaam.

Tabel 1. Niet-gecorrigeerde en gecorrigeerde odds ratio's residu/recidief plaveiselcelcarcinoom aan de hand van potentiële risicofactoren.

|                             | Geen residu of recidief | Residu/recidief | Odds ratio (95% BI) | Gecorrigeerde odds ratio (95% BI)    |
|-----------------------------|-------------------------|-----------------|---------------------|--------------------------------------|
| <b>Geslacht</b>             |                         |                 |                     |                                      |
| Vrouw                       | 43 (14.7)               | 4 (28.6)        | 1                   | 1                                    |
| Man                         | 249 (85.3)              | 10 (71.4)       | 0.43 (0.13;1.4)     | 0.37 (0.11;1.3)*<br>0.50 (0.13;1.9)# |
| <b>Leeftijd</b>             |                         |                 |                     |                                      |
| < 65 jaar                   | 132 (45.2)              | 5 (35.7)        | 1                   | 1                                    |
| 65 en ouder                 | 160 (54.8)              | 9 (64.3)        | 1.5 (0.49;4.5)      | 1.6 (0.51;5.1)*<br>1.4 (0.43;4.5)#   |
| <b>Locatie</b>              |                         |                 |                     |                                      |
| Elders                      | 86 (29.5)               | 4 (28.6)        | 1                   | 1                                    |
| Hoofd/hals                  | 206 (70.5)              | 10 (71.4)       | 1.0 (0.32;3.4)      | 2.8 (0.65;12.3)*<br>2.4 (0.53;10.9)# |
| <b>Differentiatie graad</b> |                         |                 |                     |                                      |
| Goed                        | 191 (65.4)              | 8 (57.1)        | 1                   | 1                                    |
| Matig                       | 72 (24.7)               | 1 (7.1)         | 0.33 (0.04;2.7)     | 0.36 (0.04;2.9)#                     |
| Slecht                      | 29 (9.9)                | 5 (35.8)        | 4.1 (1.3;13.4)      | 3.2 (0.91;11.5)                      |
| <b>Behandeling</b>          |                         |                 |                     |                                      |
| Excisie                     | 226 (77.4)              | 8 (57.1)        | 1                   | 1                                    |
| C&C                         | 66 (22.6)               | 6 (42.9)        | 2.6 (0.86;7.7)      | 4.8 (1.2;18.4)*<br>3.7 (0.92;14.4)#  |

\*Model gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, locatie en behandeling.

#Model gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, locatie, differentiatie graad en behandeling.

In totaal vertoonden 14 cSCC bij 12 patiënten een residu en/of recidief. C&C had een recidiefpercentage van 8,3% en excisie van 3,4%. Het recidiefpercentage van C&C was 11,8% in het hoofd-halsgebied en 7,3% op de rest van het lichaam. Voor excisie waren deze respectievelijk 4,0% en 0%. 8 (57,1%) cSCC waren goed gedifferentieerd, 1 (7,1%) matig gedifferentieerd en 5 (35,7%) cSCC waren slecht gedifferentieerd. In 9 van de 14 (64,3%) gevallen van residu/recidief werd deze nabehandeld met re-excisie.

C&C gaf, na correctie voor locatie, geslacht en leeftijd een 4,8 (betrouwbaarheids interval (BI) 1,2:18,4) keer verhoogd risico op residu/recidief in vergelijking met excisie (tabel). Slecht gedifferentieerde cSCC en locatie in het hoofd-halsgebied waren eveneens risicofactoren voor een verhoogd recidiefpercentage, maar in deze relatief kleine studie werd geen statistische significantie bereikt.

## DISCUSSIE

Deze studie laat zien dat C&C een minder effectieve behandeling is dan excisie, vooral wanneer de cSCC zich in het hoofd-halsgebied bevinden. C&C is echter nog steeds nuttig voor zorgvuldig geselecteerde, laag-risico cSCC buiten het hoofd-halsgebied met een residu- en/of recidiefpercentage in deze studie van 7,3% op de rest van het lichaam. Na re-excisie van het recidiverende cSCC, toepassing van 5-fluorouracil (1 keer) of afwachtend beleid (1 keer) was het cSCC volledig genezen en waren er geen metastasen ontstaan als gevolg van dit cSCC.

Deze studie kent beperkingen. Het betreft een relatief kleine patiëntenpopulatie. Desalniettemin werden vergelijkbare resultaten gezien met de studie van de Graaf (2005), waarbij het totale residu/recidief risico van 8,3% na C&C in de huidige studie iets hoger is dan eerder beschreven (6%). In totaal waren meer mannen dan vrouwen geïncludeerd in de studie. Eerdere literatuur laat zien dat het mannelijk geslacht een mogelijke risicofactor is voor een slechtere prognose van cSCC, wat in deze studie kan leiden tot een vertekend beeld. [5] In totaal waren er meer excisies dan C&C. Er waren ook meer excisies in het hoofd-halsgebied, mogelijk doordat het gebruik van C&C in het hoofd-halsgebied af in eerdere literatuur wordt afgeraden. [6] Hiervoor is in de analyses gecorrigeerd.

Deze studie laat zien dat C&C een minder effectieve behandeling is dan excisie, maar dat het nog steeds erg nuttig is voor zorgvuldig geselecteerde, laag-risico cSCC buiten het hoofd-halsgebied en kan worden overwogen voor OTR die multipole cSCC ontwikkelen.

## LEERPUNTEN

- Curettage en coagulatie kan voordeel bieden aan orgaantransplantatiepatiënten met vele plaveiselcelcarcinomen, omdat dit het aantal excisies en ziekenhuisbezoeken vermindert.
- Curettage en coagulatie is een veilige en effectieve behandeling voor laag-risico plaveiselcelcarcinomen buiten het hoofd-halsgebied.

## TREFWOORDEN

curettage en coagulatie - cutaan plaveiselcelcarcinoom - orgaantransplantatie patiënten - recidief

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Proby CM, Wisgerhof HC, Casabonne D, et al. The epidemiology of transplant-associated keratinocyte cancers in different geographical regions. *Cancer Treat Res.* 2009;146:75-95.
2. Ducroux E, Martin C, Bouwes Bavinck JN, et al. Risk of aggressive skin cancers after kidney retransplantation in patients with previous posttransplant cutaneous squamous cell carcinomas: a retrospective study of 53 cases. *Transplantation.* 2017;101:e133-e141.
3. de Graaf YG, Basdew VR, van Zwan-Kralt N, et al. The occurrence of residual or recurrent squamous cell carcinomas in organ transplant recipients after curettage and electrodesiccation. *Br J Dermatol.* 2006;154:493-7.
4. Nemer KM, Bauman TM, Laurin Council M, Hurst EA. Surveyed dermatologists are less likely to curette invasive squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients. *Int J Womens Dermatol.* 2019;6:99-101.
5. Venables ZC, Autier P, Nijsten T, et al. Nationwide incidence of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in England. *JAMA Dermatol.* 2019;155:298-306.
6. Goldman G. The current status of curettage and electrodesiccation. *Dermatol Clin.* 2002;20:569-78, ix.

## CORRESPONDENTIEADRES

Stella de Jong

E-mail: e.de\_jong.huid@lumc.nl



# De technische kant van dermatochirurgie

N. Marsidi<sup>1,2</sup>, T. Horeman<sup>3</sup> en R. Genders<sup>1,4</sup>

**Er zijn vele factoren in de dermatochirurgie die van invloed zijn op de wondgenezing. Een van die factoren zijn mechanische krachten in de wond. Dit kunnen intrinsieke krachten zijn zoals de huidspanning, maar ook extrinsieke krachten zoals die ontstaan door het hechten van de wond. Ons onderzoek richt zich op het meten van deze krachten en dit te vertalen naar de kliniek.**

## INLEIDING

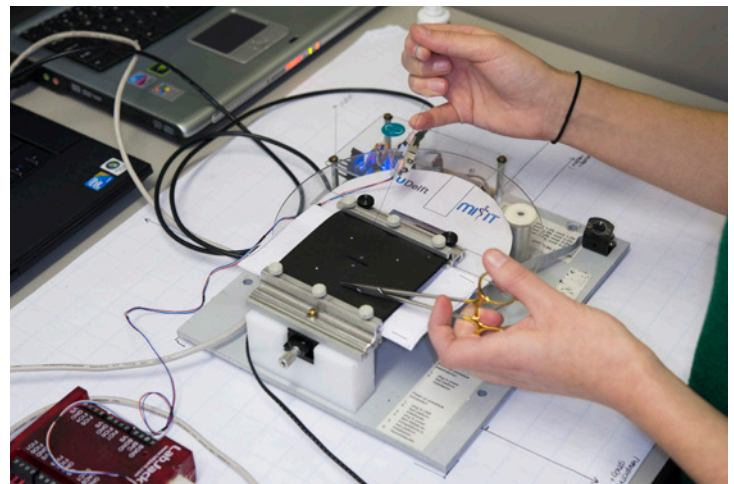
Dermatochirurgie is een belangrijk onderdeel geworden in de dermatologie. Vanwege de toename van huidkanker is het vanzelfsprekend dat de dermatoloog de juiste vaardigheden heeft. De heilige graal in zowel dermatochirurgie als in elke chirurgische ingreep is een wond met zo min mogelijk littekenvorming. Er is al veel onderzoek gedaan naar het krijgen van een zo optimaal mogelijk litteken. Patiëntgerelateerde risicofactoren die een litteken kunnen beïnvloeden zoals overgewicht, comorbiditeit en roken zijn vaak genoemd. Maar ook mechanische krachten zoals huidspanning en hechtingen zijn belangrijk voor de wondgenezing. [1] Over deze mechanische krachten is weinig geschreven in de literatuur.

## SAMENWERKING TU DELFT

Sinds 2016 zijn het LUMC afdeling dermatologie en de TU Delft afdeling 3ME een samenwerking aangegaan om de basisprincipes van de dermatochirurgie te onderzoeken. Voor onze eerste studie wilden we weten wat het verschil is in mechanische krachten in hechttechnieken. De hypothese is dat wanneer er teveel kracht wordt gebruikt voor een hechttechniek dit een negatief effect zal hebben op de vascularisatie van de wondranden en de wondgenezing. [2] De TU Delft had reeds ervaring met het meten van hechttechnieken door middel van de ForceTrap. Deze opstelling was ontworpen als visueel feedbacksysteem voor aios gynaecologie om hun knooptechnieken van hechtingen te verbeteren. [3] De opstelling moest voor ons project aangepast worden zodat we een wond onder spanning konden namaken. Er zijn vijf hechttechnieken met elkaar vergeleken: normale enkelvoudige hechting, horizontale matras hechting, verticale matras hechting, pulley hechting en gemodificeerde pulley hechting. Het experiment werd uitgevoerd door een student, aios dermatologie en dermatoloog. Uit ons onderzoek is gebleken dat voor de pulley en de gemodificeerde pulley hechting minder

trekkracht nodig is in vergelijking met de enkelvoudig, horizontale en verticale matras hechting. [4]

Voor een tweede studie waren wij geïnteresseerd in de huidspanning. Voor het bepalen van de richting van een excisie wordt gebruik gemaakt van huidlijnen. Langer lines, Relaxed Skin Tension Lines (RSTL) en de meer recentere Biodynamic Excisional Skin Tension Lines (BEST) zijn hier voorbeelden van. [5] Het lichaam is echter dynamisch en onze hypothese is dat de huidlijnen veranderen op het moment dat het lichaam beweegt. Om dit te meten heeft de TU Delft een nieuw huidspanningsmeter ontwikkeld. [6] Dit apparaat kan gebruikt worden om de huidspanning te meten door middel van compressie. Het apparaat is in verschillende richtingen



Afbeelding 1. De gemodificeerde ForceTRAP in gebruik voor de hechttechniek studie. Het platform waarop de 'huid' is vastgezet is de ForceTRAP. In de rechterhand ziet men de hecht draad met daaraan de HookinForce. Dit apparaat meet de trekkracht die nodig is om de wond bij elkaar te krijgen.

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>2</sup> Dermatoloog, Ziekenhuisgroep Twente, Hengelo

<sup>3</sup> Ingenieur en assistent professor, afdeling Mechanical, Maritime and Materials Engineering, Technische Universiteit Delft, Delft

<sup>4</sup> Dermatoloog, Roosevelt kliniek, Leiden



op de huid te fixeren. De richting van de laagste en hoogste huidspanning kan hierdoor worden gemeten. Hierna wordt de lichaamshouding veranderd om het verschil te kunnen berekenen. Na een succesvolle pilot is er een vervolgstudie gedaan op gezonde proefpersonen.

Tijdens de wetenschappelijke vergadering zullen wij onze onderzoeken en resultaten verder toelichten.

### SAMENVATTING

Dermatochirurgie is een belangrijk onderdeel geworden van de dermatologie. Verschillende risicofactoren zijn van invloed voor een optimaal resultaat. Onder andere de mechanische krachten op een wond kunnen de wondgenezing belemmeren. Door onderzoek te verrichten naar de mechanische krachten hopen we onze kennis en vaardigheden te verbeteren in de dermatochirurgie.

### TREFWOORDEN

dermatochirurgie – wondgenezing – huidspanning - hechtingen

### SUMMARY

Dermatologic surgery has become an important aspect of dermatology. Several risk factors are known that influence an optimal outcome. The mechanical forces in a wound for example could impair wound healing. By conducting research on these mechanical forces, we hope to improve our knowledge and skills in dermatologic surgery.

### KEYWORDS

dermatologic surgery - wound healing - skin tension - sutures.

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Bush JA, McGrouther DA, Young VL, et al. Recommendations on clinical proof of efficacy for potential scar prevention and reduction therapies. *Wound Repair Regen.* 2011;19 Suppl 1:s32-7.
2. Sagi HC, Papp S, Dipasquale T. The effect of suture pattern and tension on cutaneous blood flow as assessed by laser Doppler flowmetry in a pig model. *J Orthop Trauma.* 2008;22:171-5.
3. Horeman T, Blikkendaal MD, Feng D, et al. Visual force feedback improves knot-tying security. *J Surg Educ.* 2014;71:133-41.
4. Marsidi N, Vermeulen SAM, Horeman T, Genders RE. Measuring Forces in Suture Techniques for Wound Closure. *J Surg Res.* 2020;255:135-143.
5. Paul SP. Biodynamic Excisional Skin Tension Lines for excisional surgery of the lower limb and the technique of using parallel relaxing incisions to further reduce wound tension. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5:e1614.
6. Scheepens KMJ, Marsidi N, Genders RE, Horeman-Franse T. The compressiometer: toward a new skin tensiometer for research and surgical planning. *IEEE J Transl Eng Health Med.* 2021;10:2500109.

### CORRESPONDENTIEADRES

Nick Marsidi

E-mail: n.marsidi@lumc.nl



# Acute zinkdeficiëntie

L.E.H. Nené<sup>1</sup>, R. van Doorn<sup>2</sup>

**In de 21ste eeuw zijn in West-Europa voedingsdeficiënties zeldzaam geworden, maar deze casus leert ons dat na grote buikoperaties ondanks sondevoeding een zinkdeficiëntie alsnog kan optreden. Voedingsdeficiënties, zoals zinkdeficiëntie, kunnen zich met specifieke cutane en extracutane manifestaties presenteren. Verdinking op de mogelijkheid van voedingsdeficiënties bij patiënten met ondervoeding of malabsorptie is essentieel voor het stellen van de diagnose door de dermatoloog.**

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

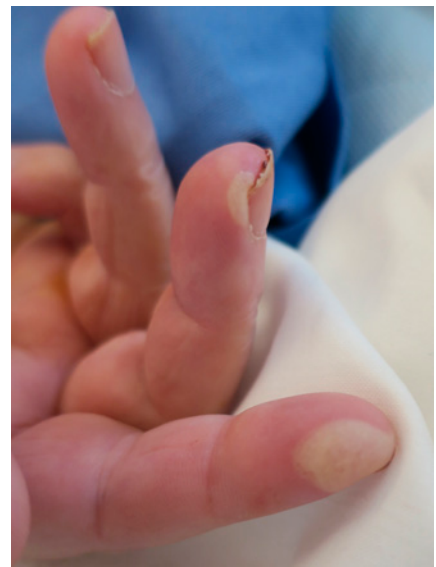
Bij een 55-jarige vrouw die opgenomen lag bij een gecompliceerd beloop na een sigmoidresectie in verband met een sigmoidcarcinoom (T<sub>3</sub>NoMx) werden wij geconsulteerd vanwege persistente huidafwijkingen op de nates. Zij was bekend met diabetes mellitus type II. De huidafwijkingen waren door de behandelend arts beschouwd en behandeld als decubitus, maar breidden geleidelijk uit. In de twee maanden na de initiële operatie had zij nog zes operaties ondergaan vanwege complicaties; een re-laparotomie in verband met een naadlekkage, een drainage van een retroperitoneaal abces, een 'video-assisted thoracic surgery' (VATS) voor het uitruimen van pleura-empyem en tot driemaal een nettoyage van intra-abdominale abcessen met plaatsen van setons. Deze operationele ingrepen resulteerden in een open abdominale wond die bedekt werd met een VAC-pomp. Haar herstel

verliep moeizaam. Vanwege een slechte voedingsintake werd gestart met sondevoeding en kortdurende parenterale voeding. Ze had geen diarree.

2,5 maand na de initiële operatie ontwikkelde ze pijnlijke uitbreidende erosies op de nates en onderrug. Er werd over de nates doorlopend naar de onderrug en posterieure zijde van de bovenbenen een scherp begrensde grillige erosie gezien met aan de rand enige squamae omgeven door kleinere, soortgelijke erosies. Daarnaast viel in het gelaat erytheem met gele squamae op die zich voornamelijk, ter hoogte van de glabella, op de wangen en perioraal bevond. Op de distale uiteinden van enkele digiti, op de linker heup en op haar rechteronderarm werden verder slappe bullae gezien. Voorts merkten wij op dat ze diffuus alopecie had in combinatie met broos haar.



Afbeelding 1. Uitgebreide erosies in het lumbosacrale gebied blijven persisteren na systemische behandeling van secundaire infecties.



Afbeelding 2. Acrale bullae; de betrokkenheid van de acra geeft een belangrijke clue voor het stellen van de diagnose acute zinkdeficiëntie.

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum



Afbeelding 3. Peri-orale huidafwijkingen welke geduid werden als seborrhoïsch eczeem-achtige huidafwijkingen danwel peri-orale dermatitis.

Meerdere kweken van de huid ter plaatse van de nates toonden *Candida parapsilosis* en *Pseudomonas aeruginosa*. Hierop werd systemische behandeling met respectievelijk fluconazol en ceftazidim gestart. Het beeld verbeterde slechts matig.

Aanvankelijk werden de diagnoses decubitus met impetiginisatie en seborrhoïsch eczeem overwogen. Echter het aspect, beloop en het voorkomen van bullae was ongewoon. Om die reden werden huidbiopten afgenomen van de rand van bullae van haar linker heup en rechter onderarm. Histopathologisch toonden deze huidbiopten een overeenkomstig beeld van parakeratose, een verstoorde opbouw in de epidermis met oedeem en een suprabasale scheur met hierboven mogelijk enkele apoptotische keratinocyten. Verder was er oedeem in de oppervlakkige dermis zichtbaar. Het ontstekingsinfiltraat bestond overwegend uit neutrofiële granulocyten. Het IF

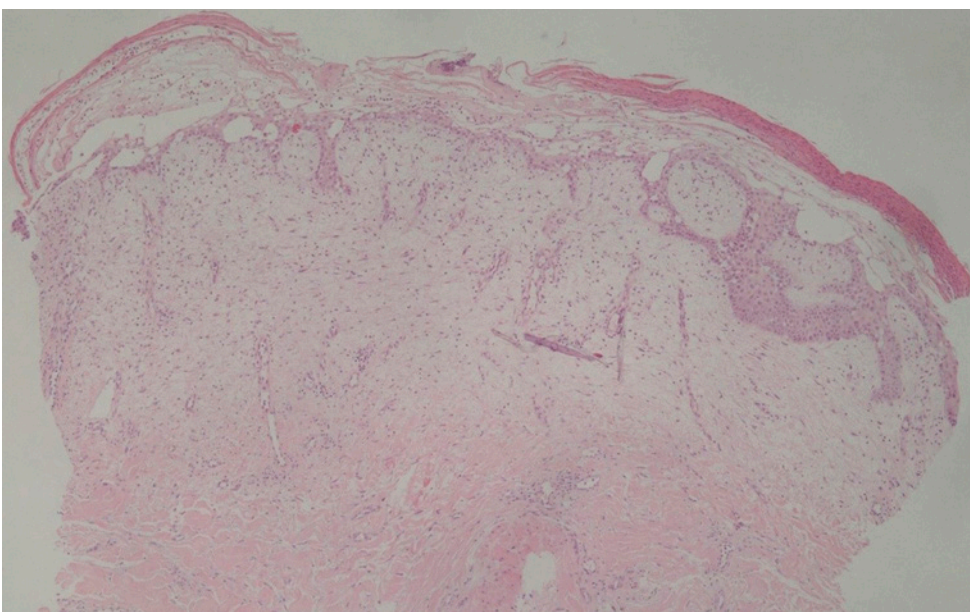
biopt was negatief en het serologisch onderzoek toonde geen aanwijzingen voor een immunobulleuze dermatose.

De combinatie van seborrhoïsch eczeem-achtige afwijkingen in het gelaat in combinatie met erosies op met name drukplekken, acrale afwijkingen en alopecie deden het vermoeden van een verworven zinkdeficiëntie ontstaan. De zinkconcentratie in het bloed werd bepaald en bleek verlaagd met  $2.1 \mu\text{mol/L}$  (ref.  $10\text{-}18 \mu\text{mol/L}$ ). Deze zeer lage concentratie was ontstaan ondanks toediening van sondevoeding. De sondevoeding bleek bij onderzoek naar de samenstelling slechts  $0.04 \text{ mmol}$  zink per dag te bevatten. Zink werd gesuppleerd met zinksulfaatdrank driemaal daags  $200 \text{ mg}$ , wat neerkomt op  $2.08 \text{ mmol}$  zink per dag. De huidafwijkingen verdwenen al enkele dagen na start met zinksuppletie en de zinkconcentratie in het bloed normaliseerde in de weken erna.

### BESPREKING

Zink is een sporelement dat opgenomen wordt in de dunne darm met name het duodenum. Het is nodig voor het de zink-afhankelijke metalloproteinasen die een rol spelen in het biochemische proces van wondgenezing. [1,2] Zink speelt daarnaast in tal van andere biochemische processen een rol. Zo is de betrokkenheid van zink gelinkt aan het reproductieve systeem, centrale zenuwstelsel en immuunsysteem met systemische klachten van hypogonadisme, cognitieve veranderingen, fotofobie, verminderde smaak en reuk en immuunstoornissen met gevoeligheid voor infecties tot gevolg. [3,4]

Er zijn verschillende risicofactoren voor het ontwikkelen van een zinkdeficiëntie, namelijk verminderde intake (bijvoorbeeld anorexia nervosa, alcoholisme, vegetarisme, parenterale voeding en diëten met veel graan en weinig vlees, zoals in bijvoorbeeld sub-Saharisch Afrika), verminderde absorptie (bijvoorbeeld inflammatoire darmaandoeningen, coeliakie, kortedarmsyndroom, chronisch diarree, gastric bypass en prematuriteit) en toename eliminatie (bijvoorbeeld alcoholisme, maligne



Afbeelding 4. Huidbiopt van een slappe bulla van de heup welke o.a. uitgebreide necrose van de epidermis laat zien met een suprabasale scheur. In een laat stadium ontstaat cytoplasmatische vacuolisatie en necrose welke kunnen leiden tot vesikels en bullae.

niteit, brandwonden, zwangerschap, HIV infecties, nierziekten, diuretica, penicilline, valproïnezuur en cystic fibrosis).[5]

De term acrodermatitis enteropathica wordt door sommigen incorrect gebruikt bij een verworven zinkdeficiëntie. Acrodermatitis enteropathica is een erfelijke ziekte met autosomaal recessieve overerving die veroorzaakt wordt door een mutatie in *SLC39A4* gen dat codeert voor de ZIP4 transporter in de enterocyt. [6] Klachten treden direct na geboorte op bij flesvoeding en na staken van de borstvoeding bij baby's. Er moet aan gedacht worden bij een therapie-resistent seborrhoïsch eczeem-achtige huidafwijkingen in het gelaat en anogenitale dermatitis. [7] Kinderen met acrodermatitis enteropathica moeten levenslange zinksuppletie krijgen. [8] Een verworven zinkdeficiëntie onderscheidt zich van acrodermatitis enteropathica doordat deze op elke leeftijd kan ontstaan en geen genetische predispositie kent.

Deze casus illustreert dat de clinicus een 'on the spot' diagnose kan stellen wanneer de symptomen van een periorale

dermatitis, erosies op drukplekken, acrale huidafwijkingen en alopecie herkend worden. Men moet bedacht zijn op de mogelijkheid van een voedingsdeficiëntie en de symptomen in hun samenhang en niet als aparte pathologie beschouwen. Impetiginisatie van erosieve huidafwijkingen kan het overwegen van de diagnose bemoeilijken. Na suppletie van zink klaarden de huidafwijkingen als sneeuw voor de zon op. Wees er dus bedacht op dat zinkdeficiëntie en ook andere voedingsdeficiënties helaas nog steeds voorkomen in de huidige tijd.

## LITERATUUR

1. Nakamura H, Sekiguchia A, Ogawa Y, et al. Zinc deficiency exacerbates pressure ulcers by increasing oxidative stress and ATP in the skin. *J Dermatol Sci.* 2019;95:62-9.
2. Ogawa Y, Kinoshita M, Shimada S, Kawamura T. Zinc and skin disorders. *Nutrients.* 2018;10:199.
3. Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:136-43.
4. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *J Trace Elem Med Biol.* 2012;26:66-9.
5. Maxfield L, Shukla S, Crane JS. Zinc Deficiency. In *StatPearls* [Internet]. Last Update: August 13, 2021. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Beschikbaar via: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493231/> Geraadpleegd 9 januari 2022.
6. Küry S, Dréno B, Bézieau S, et al. Identification of *SLC39A4*, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet.* 2002;31:239.
7. Maverakis E, Fung MA, Lynch, PJ et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:116-24.
8. Abrams SA, Motil KJ, Hoppin AG; Zinc deficiency and supplementation in children and adolescents. *UpToDate* [Internet]. Literature review current through: Dec 2021. Beschikbaar via: [https://www.uptodate.com/contents/zinc-deficiency-and-supplementation-in-children?search=zinc%20deficiency&source=search\\_result&selectedTitle=1~109&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/zinc-deficiency-and-supplementation-in-children?search=zinc%20deficiency&source=search_result&selectedTitle=1~109&usage_type=default&display_rank=1) Geraadpleegd 9 januari 2022.

## LEERPUNTEN

- De combinatie van peri-orale dermatitis in combinatie met acrale huidafwijkingen, erosies op drukplekken en alopecie kunnen aanwijzingen geven voor het stellen van de diagnose acute zinkdeficiëntie.
- Slappe bullae kunnen voorkomen bij een acute zinkdeficiëntie.
- Laat u niet afleiden door de secundaire impetiginisatie.
- Een risicofactor voor het ontwikkelen van een acute zinkdeficiëntie is sondevoeding of parenterale voeding.
- Een verworven zinkdeficiëntie moet niet verward worden met een acrodermatitis enteropathica.

## TREFWOORDEN

acute zinkdeficiëntie - verworven zinkdeficiëntie

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## CORRESPONDENTIEADRES

Lauren Nené

E-mail: [l.e.h.nene@lumc.nl](mailto:l.e.h.nene@lumc.nl)



# Ferguson-Smith syndroom

C.A. Bambach<sup>1</sup>, L.E.H. Nené<sup>1</sup>, R. van Doorn<sup>2</sup>

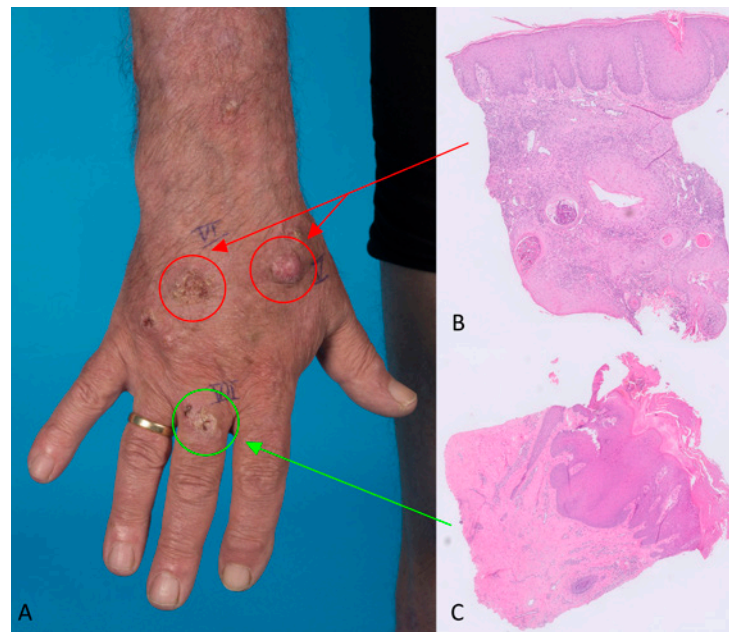
**Toeval of speelt genetische predispositie een rol? Een man met multipele plaveiselcelcarcinomen en prurigo nodularis bij wie een nieuwe *TGFBR1* mutatie werd aangetoond: een nog niet eerder beschreven variant van het Ferguson-Smith syndroom.**

## INTRODUCTIE

Het Ferguson-Smith syndroom is een zeldzaam erfelijk tumorsyndroom waarbij aangedane personen multipele, meestal spontaan in regressie gaande huidtumoren ontwikkelen die klinisch en histopathologisch sterk lijken op goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen. Dit syndroom werd voor het eerst beschreven in 1934 bij een Schotse familie met meerdere aangedane verwanten. [1] Er is sprake van een autosomaal dominante overerving van een op de lange arm van chromosoom 9 gelegen heterozygote genvariant van het *TGFBR1* gen, leidend tot functionele inactivatie van de Transforming Growth Factor Beta Receptor 1 (*TGFβR1*). [2] Het *TGFβ* signaaltransductiepad speelt een rol bij tumorsuppressie en inactivatie van dit pad door somatische mutaties in het *TGFBR1* gen draagt bij aan het ontstaan en progressie van sporadisch cutaan plaveiselcelcarcinoom. [3-6] Inmiddels is aangetoond dat aangedane verwanten van 9 van de reeds 11 geïdentificeerde Schotse families met het Ferguson-Smith syndroom allemaal afstammen van dezelfde stamouder, herleidbaar via een gedeelde pathogene genvariant in het *TGFBR1* gen. Vervolgens zijn er in de literatuur meerdere families uit verschillende werelddelen met het Ferguson-Smith syndroom beschreven, waarbij andere pathogene genvarianten in het *TGFBR1* gen werden aangetoond. [3,7]

## CASUS

Een 75-jarige immunocompetente man is reeds meer dan 20 jaar onder controle vanwege 2 verschillende naast elkaar bestaande type huidafwijkingen. Met name aan de onderste extremiteiten en de bovenrug had hij meerdere jeukende hyperkeratotische, deels erythematosquameuze, deels crusteuze geexcorieerde papels en nodi. Histopathologisch onderzoek van deze laesies toonde dat het prurigo nodularis betrof. Daarnaast had hij van zijn 40e levensjaar op met name de aan zonlicht blootgestelde gebieden, zoals gelaat en distale extremiteiten maar ook aan de proximale extremiteiten, meer dan 60 meestal asymptomatische 0,5-2 cm grote hyperkeratotische nodi ontwikkeld welke histopathologisch gedeut werden als goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen, niet altijd goed te onderscheiden van keratoacanthomen (afbeelding 1 en 2). Patiënt heeft geen buitenberoep gehad, is



Afbeelding 1. Klinische detailopname rechterhand (A) met laesies V, VI en VII waarbij histopathologisch onderzoek (B en C) uitwees dat het atypische plaveiselcellige proliferaties met voorkeur voor een verhoornend plaveiselcelcarcinoom (rode pijl) betrof in laesies V en VI, en in laesie VII histopathologisch het beeld van een prurigo nodularis (groene pijl) werd beschreven.

niet overmatig aan ultraviolette straling blootgesteld en hij heeft nooit immuunsuppressieve medicatie gebruikt. De vader van patiënt zou eenmalig huidkanker in het gelaat hebben gehad. Bij overige familieleden zijn geen huidmaligniteiten vastgesteld.

Klinisch ondervonden wij dat de plaveiselcelcarcinomen lastig te onderscheiden waren van de prurigo nodi. Patiënt vertoonde zowel pruritische nodi als asymptomatische nodi. Derhalve volgden meerdere sessies met afname van multipele huidbiopten, soms wel 40 per sessie. Patiënt gaf aan dat de meeste laesies waarin histopathologisch plaveiselcelcarcinomen werden geïdentificeerd waren voortgekomen uit langer bestaande nodi, maar dat enkele plaveiselcelcarcinomen ook

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum



Afbeelding 2. Overzichtsfoto dorsale zijde rechteronderbeen ten tijde van poliklinische controle met afname van diverse huidbiopten waarin zowel prurigo nodularis als goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen werden gezien.

de novo waren ontstaan. Slechts een klein deel van de pruristische nodi ontwikkelde zich tot een histopathologisch bevestigd plaveiselcelcarcinoom.

Vanwege een inmiddels grote verdenking op een genetische component werd patiënt doorverwezen naar de afdeling klinische genetica. DNA-onderzoek van >200 genen toonde een pathogene genvariant in het *TGFBR1* gen (c.121T>A), resulterend in een aminozuur substitutie (Cys41Ser). Deze specifieke heterozygote genvariant werd niet eerder beschreven, maar andere mutaties in hetzelfde codon (Cys41Tyr) werden al eerder gevonden in onder andere een Franse familie met meerdere aangedane familieleden met het Ferguson-Smith syndroom. [3]

## BESPREKING

Zoals gezegd is het Ferguson-Smith syndroom een zeldzame erfelijke aandoening waarbij reeds meerdere pathogene varianten in het *TGFBR1* gen zijn beschreven. [3] Aangedane patiënten ontwikkelen multiële, lokaal invasieve huidtumoren die histologisch voldoen aan de kenmerken van goed gedifferentieerde, cutane plaveiselcelcarcinomen. De tumoren ontstaan het meest frequent op de aan zonlicht blootgestelde gebieden waarbij het hoofd-halsgebied en distale extremiteiten het vaakst zijn aangedaan. Naast UV-blootstelling zijn radiotherapie en lokaal trauma beschreven als uitlokkende factor van het ontstaan van de plaveiselcelcarcinomen. [8,9] Meestal presenteren de laesies zich vanaf de vroege jeugd bij

immuuncompetente personen, met een gemiddelde leeftijd van aanvang tussen de 20 en 30 jaar. De tumoren zijn lokaal invasief, vaak tot diep in de dermis, groeien snel gedurende een periode van enkele weken en kunnen lokaal destructief zijn. Als de laesies onbehandeld blijven, treedt meestal langzaam spontane regressie ('self healing') op en blijft een typisch diepgelegen litteken achter. [4] In het algemeen luidt het advies echter om de plaveiselcelcarcinomen te excideren omdat op voorhand niet te voorspellen valt of er wel of geen agressieve groei ontstaat. [4] Metastasering op afstand is tot op heden niet beschreven bij patiënten met het Ferguson-Smith syndroom. [7,8] Het syndroom erft autosomaal dominant over, wat betekent dat kinderen van aangedane patiënten 50% kans hebben de variant te erven. Niet alle patiënten die een inactiverende mutatie in het *TGFBR1* gen dragen ontwikkelen cutane plaveiselcelcarcinomen; in een studie werd gevonden dat bij 17% van mutatiedragers van middelbare leeftijd zich geen cutane plaveiselcelcarcinomen hadden ontwikkeld. [3]

Wat betreft onze casus blijft het onzeker of de prurigo nodi en de plaveiselcelcarcinomen vanuit eenzelfde pathofysiologisch mechanisme ontstaan en of inactivatie in het *TGFBR1* gen ook een rol speelt bij de prurigo nodularis laesies. Prurigo nodularis is wel eerder al gelinkt aan keratoacanthoom en plaveiselcelcarcinoom. [10,11] Mogelijk dat mechanisch trauma bij chronisch krabben aan prurigo nodi een uitlokkende rol speelt voor de ontwikkeling van plaveiselcelcarcinomen. Echter, patiënt ontwikkelde plaveiselcelcarcinomen voordat hij gediagnosticeerd werd met prurigo nodularis en ontstonden er ook plaveiselcelcarcinomen zonder verband met reeds bestaande prurigo nodi. Tevens werd in de literatuur een predisponerend verband beschreven bij ouderen met uitgebreide actinische schade en de ontwikkeling van prurigo nodularis en keratoacanthomen. [12] Bij onze patiënt was evenwel ook geen sprake van overmatige zonblootstelling of klinisch evidente uitgebreide actinische schade.

Onze patiënt wordt sinds 2016 behandeld met acitretine 100mg met goed effect. Hij heeft sinds de start van deze therapie geen plaveiselcelcarcinomen of prurigo nodi meer ontwikkeld.

Concluderend beschrijven wij een nieuwe variant in het *TGFBR1* gen: c.121T>A, p.(Cys41Ser), predisponerend voor het Ferguson-Smith syndroom. Onze patiënt is de eerste casus in de huidige literatuur met een aangetoond Ferguson-Smith syndroom en gelijktijdig voorkomen van prurigo nodularis. Hierbij is een causaal verband met deze nieuwe genvariant niet uitgesloten. Overweegt u daarom deze variant van het Ferguson-Smith syndroom bij een patiënt met het simultaan voorkomen van multiële, spontaan in regressie gaande plaveiselcelcarcinomen en prurigo nodularis. Langdurige behandeling met acitretine lijkt een effectieve behandeling in het terugdringen van ziekteactiviteit. Tot slot is het aan te bevelen patiënten te wijzen op het nadelige effect dat overmatige zonblootstelling lijkt te hebben op het ontstaan van nieuwe cutane plaveiselcelcarcinomen.

## LEERPUNTEN

- Ferguson-Smith syndroom is een zeldzame erfelijke aandoening berustend op dragerschap van een heterozygote pathogene genvariant in het *TGFBR1* gen.
- Aangedane personen hebben een predispositie voor het op jonge leeftijd ontwikkelen van lokaal invasieve, vaak spontaan in remissie gaande cutane plaveiselcelcarcinomen met voorkeurslokalisatie op aan zonlicht blootgestelde gebieden.
- Bij deze patiënt werd de diagnose Ferguson-Smith syndroom bevestigd door aantonen van een nieuwe pathogene genvariant in het *TGFBR1* gen: c.121T>A, p.(Cys41Ser).
- Het betreft tevens de eerste in de literatuur beschreven casus van een patiënt gediagnosticeerd met het Ferguson-

Smith syndroom en het gelijktijdig voorkomen van multipele cutane plaveiselcelcarcinomen en prurigo nodularis.

- Langdurige behandeling met acitretine en adviezen met betrekking tot het vermijden van zonlichtexpositie lijken effectief in de preventie van nieuwe plaveiselcelcarcinomen.

## TREFWOORDEN

multipele cutane plaveiselcelcarcinomen – zelfhelend - Ferguson-Smith - Transforming Growth Factor Beta (TGFβ) Receptor-1 – prurigo nodularis.

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Ferguson-Smith J. A case of multiple primary squamous-celled carcinoma of the skin in a young man with spontaneous healing. *Br J Dermatol.* 1934;46:267-72.
2. Rimoin D. Emery & Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 6e ed. Hoofdstuk 149.7 Multiple self-healing epitheliomas of Ferguson Smith. Elsevier Ltd, 2013.
3. Goudie DR, D'Alessandro M, Merriman B, et al. Multiple self-healing squamous epithelioma is caused by a disease-specific spectrum of mutations in *TGFBR1*. *Nat Genet.* 2011;43:365-9.
4. Ferguson-Smith MA, Goudie DR. Digenic/multilocus aetiology of multiple self-healing squamous epithelioma (Ferguson-Smith disease): *TGFBR1* and a second linked locus. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;53:520-5.
5. Cammareri P, Rose AM, Vincent DF, et al. Inactivation of *TGFβ* receptors in stem cells drives cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Commun.* 2016;7:12493.
6. Honjo Y, Bian Y, Kawakami K, et al. TGF-beta receptor 1 conditional knockout mice develop spontaneous squamous cell carcinoma. *Cell Cycle.* 2007;6:1360-6.
7. Goudi D. Multiple Self-Healing Squamous Epithelioma (MSSE): A Digenic Trait Associated with Loss of Function Mutations in *TGFBR1* and Variants at a Second Linked Locus on the Long Arm of Chromosome 9. *Genes (Basel)* 2020;11:1410.
8. Hu C, van Meurs T, van Dooren MF, et al. Multipele plaveiselcelcarcinomen van het keratoacanthoom-type bij het Ferguson-Smith syndroom. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2021;31:33.
9. Robertson SJ, Bashir SJ, Pichert G, et al. Severe exacerbation of multiple self-healing squamous epithelioma (Ferguson-Smith disease) with radiotherapy, which was successfully treated with acitretin. *Clin Exp Derm.* 2009;35:e100-2.
10. Al-Waiz MM, Maluki AH. Squamous cell carcinoma complicating prurigo nodularis. *Saudi Med. J* 2000;21:300-1.
11. Okuyama R, Takahashi K, Ohi T, Tagami H. Keratoacanthoma developing in prurigo nodularis treated with cryotherapy. *Dermatology.* 1997;194:290-2.
12. Wu TP, Miller K, Cohen DE, Stein JA. Keratoacanthomas arising in association with prurigo nodules in pruritic, actinically damaged skin. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:426-30.

## CORRESPONDENTIEADRES

Caroline Bambach

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



# Een witte raaf

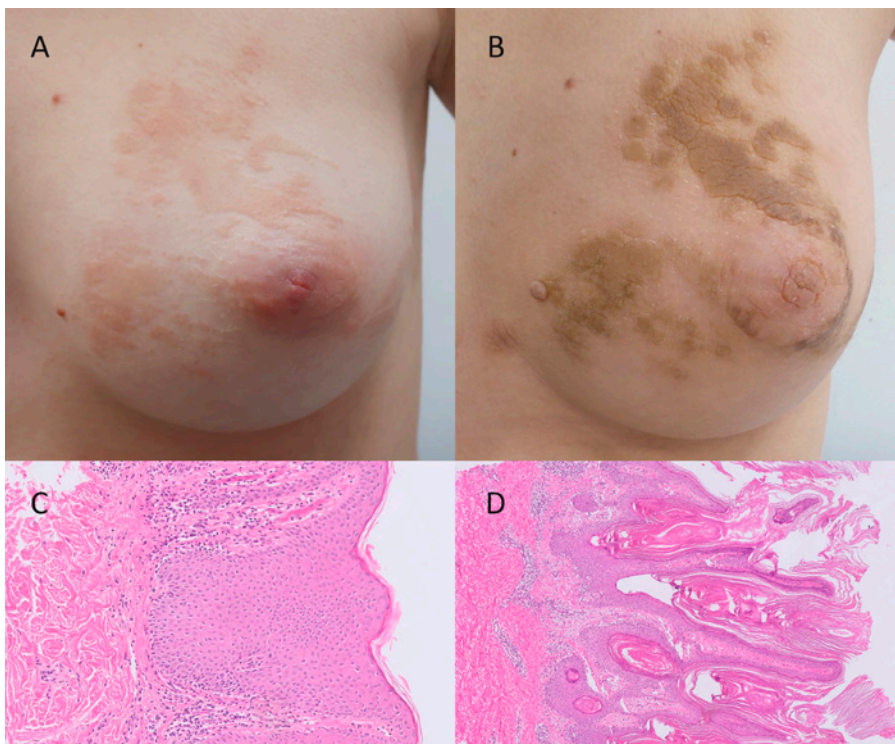
M.E. Weijns<sup>1</sup>, Th.M. Starink<sup>2</sup>, A.M.R. Schrader<sup>3</sup>, K.D. Quint<sup>4</sup>

**Epidermale naevi zijn benigne hamartomen die meestal vanaf de geboorte of in de vroege kinderjaren tot expressie komen. In dit artikel bespreken wij een casus van een zeldzame epidermale naevus, ontstaan in de adolescentie.**

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Een 15-jarige vrouw presenteerde zich 2,5 jaar geleden met een mild jeukende huidafwijking op de linkerborst. Initieel was deze rood en zacht (figuur 1A). Door de huisarts was zij reeds behandeld met miconazol crème, betamethason crème en betamethasondipropionaat/salicylzuur zalf, zonder effect. Op grond van dit klinische beeld en de weinig specifieke acanthotische veranderingen in het huidbiopt (figuur 1C) stelden wij destijds de diagnose lichen striatus en voerden een expectatief beleid. Mettertijd werd de afwijking dikker en donkerder met een geel-bruine kleur waarop patiënte zich opnieuw presenteerde op 17-jarige leeftijd. Patiënte had een blanco voorgeschiedenis en was niet bekend met oogklachten of een ontwikkelingsachterstand. In de familie kwamen

geen huidziekten voor. Dermatologisch onderzoek toonde over de linker mamma, van de axilla tot de midline volgens de Blaschkolijnen verlopend, een 20x10 cm grote scherp begrensde verruceuze, fluweelachtige, geel-bruine plaque (figuur 1B). Bij inspectie van de rest van de huid, haren en nagels werden geen andere afwijkingen gevonden. Differentiaal diagnostisch werd een inflammatoire lineaire verruceuze epidermale naevus ofwel ILVEN overwogen, evenals lichen striatus, lineaire verruceuze epidermale naevus en lineaire psoriasis. Bij histopathologisch onderzoek van een huidbiopt van de flank werd uitgesproken papillomatose en hyperkeratose gezien, in combinatie met oppervlakkige lymfocyttaire ontsteking (figuur 1D). Voor ILVEN ontbreken histologisch de alternerende zones van orthokeratose -parakeratose en hypergra-



*Figuur 1:*

- A. 1e presentatie: lopend volgens de Blaschko lijnen over van axilla over de linker mamma tot de midline een scherp begrensde erythemateuze plaque.*
- B. 2 jaar na 1e presentatie: stabiel in grootte, verruceuze geel-bruine plaque.*
- C. Vergroting 40x HE-kleuring: acanthose en een spaarzaam oppervlakkig lymfocytair infiltraat.*
- D. Vergroting 40x HE-kleuring: uitgesproken papillomatose, hyperkeratose en oppervlakkig lymfocytair infiltraat met overgrijpen op het epitheel.*

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum  
<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum  
<sup>3</sup> Patholoog, afdeling pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum  
<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum



nulose-agranulose en is klinisch de laesie te laat in het leven ontstaan. De mate van papillomatose past niet goed bij lichen striatus met eveneens een atypisch beloop met afwezigheid van spontane regressie. Afwezigheid van parakeratose, psoriasisiforme hyperplasie en Munro microabcissen en aanwezigheid van plasmacellen pleit tegen (lineaire) psoriasis.

De combinatie van deze kliniek en pathologie leidde tot de diagnose 'rounded and velvety epidermal nevus' (RAVEN) ook wel unilaterale naevioide acanthosis nigricans (UNAN) genoemd. Voor nadere onderbouwing van deze diagnose werd somatische mutatieanalyse ingezet door middel van targeted next-generation sequencing waarbij een fibroblast growth factor receptor 2 (*FGFR2*) *p.Ser252Trp* mutatie werd gevonden. Behandeling met salicylzuur 20% in vaselinezalf werd gestart. Aangezien deze therapie niet leidde tot een evidente verbetering en patiënte cosmetische bezwaren aangaf bij een expectatief beleid werd besloten tot ablatieve lasertherapie. Hiervoor werd patiënte naar elders verwezen.

## BESPREKING

RAVEN is een zeldzame uiting binnen de groep epidermale naevi, waarvan de meest voorkomende een ILVEN en lichen striatus zijn. Het is een mozaïek van de benigne vorm van acanthosis nigricans, zonder significant systemische associaties. [1] RAVEN is voor het eerst beschreven door Petit et al. in 2012 en karakteriseert zich door een presentatie vanaf de adolescentie tot in de volwassenheid. Dit in tegenstelling tot andere typen epidermale naevi zoals ILVEN die op jonge kinderleeftijd wordt gezien en een lichen striatus van jongere tot latere kinderjaren. [2]

Er zijn de laatste jaren meerdere casus beschreven van RAVEN met opvallende unilaterale manifestaties op de romp waarbij de midline gerespecteerd wordt. [3] Klinisch worden er fluweelachtige donkerbruine plaques gezien met voornamelijk afgeronde en polycyclische begrenzing, gerangschikt volgens een lineair patroon, de Blaschkolijnen volgend. Tevens kan er jeuk optreden. Er is in tegenstelling tot de gedissemineerde vorm van acanthosis nigricans geen relatie beschreven met diabetes mellitus, adipositas of medicatiegebruik, zoals orale anticonceptiva. Ook is er tot op heden geen relatie beschreven met syndromale betrokkenheid, zoals bekend is bij andere epidermale naevi. [1,3,4]

De histologie bij RAVEN komt overeen met de histologie die gezien wordt bij de reguliere acanthosis nigricans; waarbij het stratum corneum hyperkeratose toont en de onderliggende epidermis vaak milde acanthosis en papillomatose laat zien. Daarnaast kan er hyperpigmentatie in het stratum basale worden gezien. [1,3] Somatische mutaties komen bij 30% van de epidermale naevi voor, de meest voorkomende zijn de *FGFR2* en *FGFR3* mutaties. Hierbij treedt een 'gain-of-function' mutatie op, waarbij tyrosine kinase receptoren (TKR) geactiveerd worden door fosforylatie. TKR zijn betrokken bij variabele celprocessen zoals groei, beweging, differentiatie en metabolisme. Activerende mutaties van *FGFR2* en *FGFR3* zijn ook geïdentificeerd bij andere huidaandoeningen, zoals

verruca seborrhoeica, varianten van acne en naevus sebaceus. Een relatie met RAVEN is recentelijk voor het eerst bij enkele andere patiënten beschreven. [5-7]

Het beloop van RAVEN is benigne. Na een periode van enkele maanden tot jaren van groei treedt een plateau fase in. Hierna is het onvoorspelbaar of er spontane regressie optreedt of dat de laesie persisteert.

De beste behandeling van RAVEN wordt op basis van kliniek en wens van de patiënt gekozen. De eerste stap omvat topische therapieën, zoals retinoiden, calcipotriol en salicylzuur. Bij onvoldoende effect kan ablatieve lasertherapie, zoals een CO<sub>2</sub> laser, overwogen worden. Een patiënt met een zeer groot betrokken oppervlak of onvoldoende reagerend op lokale behandeling kan in aanmerking komen voor off-label gebruik van systemische retinoiden. [4,8]

De variëteit binnen de groep epidermale naevi is groot. Denk bij een op adolescentie of volwassen leeftijd ontstane, unilaterale en volgens de Blaschkolijnen verlopende verruceuze naevus aan een RAVEN. Onderzoek naar een *FGFR2* of *FGFR3* mutatie kan de diagnose ondersteunen.

## LEERPUNTEN

- Bij ontstaan van een epidermale naevus op jongvolwassen leeftijd dient gedacht te worden aan RAVEN/UNAN.
- RAVEN wordt beschouwd als een mozaïek van een benigne acanthosis nigricans.
- Er is geen syndromale betrokkenheid of associatie met comorbiditeiten, in tegenstelling tot de gedissemineerde vorm van acanthosis nigricans.
- *FGFR2* en *FGFR3* mutaties kunnen worden gevonden in RAVEN.

## TREFWOORDEN

epidermale naevus - RAVEN - naevioide acanthosis nigricans - *FGFR2* - cutaan mozaïcisme

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Bansal M, Yadav J, Bansal A. Unilateral nevoid acanthosis nigricans. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015210614.
2. Petit A, Lemarchand-Venencie F, Pinquier L, et al. Nevoid acanthosis nigricans or RAVEN (rounded and velvety epidermal nevus): Three cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2012;139:183-8.
3. Adams B, Mutasim DF. Adult onset verrucous nevus. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:824-6.
4. Das A, Bhattacharya S, Kumar P, et al. Unilateral nevoid acanthosis nigricans: Uncommon variant of a common disease. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5:40-3.

5. *Larsabal M, Cogrel O, Caumont C, et al. Mosaic mutations in FGFR3 and FGFR2 are associated with naevoid acanthosis nigricans or RAVEN (round and velvety epidermal naevus). Br J Dermatol. 2019;180:201-2.*
6. *Bessis D, Petit A, Bettistella M, et al. Naevoid acanthosis nigricans or RAVEN (rounded and velvety epidermal naevus) and mosaic FGFR3 and FGFR2 mutations. Br J Dermatol. 2019;180:955-7.*
7. *Happle R. Type 2 segmental acanthosis nigricans: a historical case explained by a new concept. Arch Dermatol. 2008;144:1637.*
8. *Jeong JS, Lee JY, Yoon TY. Unilateral Nevoid Acanthosis Nigricans with a Submammary Location. Ann Dermatol. 2011;23:95-7.*

---

**CORRESPONDENTIEADRES**

Marieke Weijns

**E-mail:** m.e.weijns@lumc.nl



# Dermale deposities bij M. Waldenström

A. Leeman<sup>1</sup>, A.M.R. Schrader<sup>2</sup>, T.M. Starink<sup>3</sup>, K.D. Quint<sup>4</sup>

**De huidige casus betreft een patiënte met M. Waldenström waarbij er progressieve jeukende geel-oranje kleurige papels op de zonbeschenen huid werden gezien. Vanwege haar voorgeschiedenis van M. Waldenström werd aanvankelijk gedacht dat de afwijkingen berustten op amyloïd deposities in de dermis, maar de deposities lieten zich niet als zodanig karakteriseren.**

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een patiënte van 79 jaar presenteerde zich met een jeukende, verdikte huid in het gelaat, voornamelijk op het voorhoofd en op de neus. De klachten waren 2 jaar geleden begonnen als rode, jeukende bultjes die gepaard gingen met schilfering. In eerste instantie werden de afwijkingen geduid als rosacea en behandeld met ivermectine crème. De verdikking van de huid nam echter toe en zij ontwikkelde roodheid en bloedvaatjes op de neus en daarnaast oranjeachtige plakken met diepe groeven in de huid op het voorhoofd. De klachten breidden zich uit naar de onderarmen en sinds enkele weken had zij ook last van vermoeidheid en lage rugpijn.

Haar dermatologische voorgeschiedenis was blanco. In de algemene voorgeschiedenis was zij bekend met M. Waldenström sinds 2011, waarvoor zij geen controles meer onderging omdat de klachten al geruime tijd rustig waren. Daarnaast was zij bekend met diabetes mellitus type 2. In

de familie kwamen geen huidklachten voor. Als kind was zij veel buiten geweest en had zij sporadisch een zonverbranding gehad, maar op latere leeftijd heeft zij zich goed beschermd en de zonexpositie beperkt. Zij gebruikte rode rijstpillen en glimepiride voor diabetes. Zij heeft nooit gerookt. Verder had patiënte geen B-symptomen zoals onbedoeld gewichtsverlies, koorts of nachtzweeten.

Bij lichamelijk onderzoek werden op het voorhoofd en op de wangen onscherp begrensde plaques gezien die bestonden uit miliaire glanzende geeloranje papels met tevens zeer diepe huidgroeven (figuur 1). Bij palpatie voelde de huid vast aan. De neus toonde tevens miliaire, erythemateuze papels en teleangiëctastieën. Er werden geen ecchymosen gezien en de tong was niet vergroot. Op beide onderarmen en de handruggen werden miliaire glanzende geeloranje kleurige papels en plaques gezien. De afwijkingen op de extremiteiten waren minder uitgesproken dan in het gelaat.

Op grond van het klinische beeld werd vooral gedacht aan een dermale stapeling uit de groep van de roze amorfe deposities (amyloïd-hyaline-colloïd-IgM), in het bijzonder amyloidosis bij M. Waldenström. Verder werd differentiaaldiagnostisch gedacht aan macroglobulinose, lichen myxoedematosus of een granulomateuze, histiocyttaire of lymfoproliferatieve aandoening.

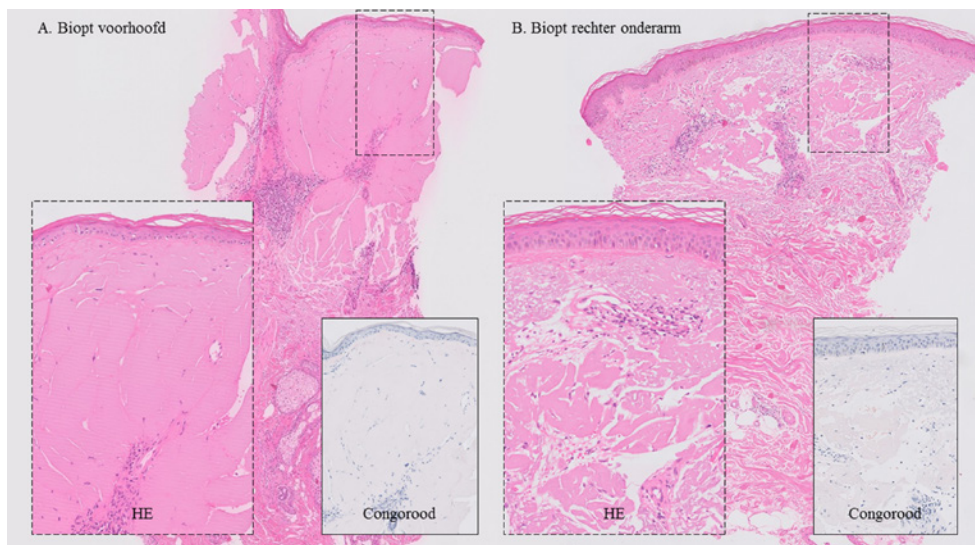
In het algemene bloedonderzoek zagen wij een verhoogde bezinking en een verhoogd HbA<sub>1c</sub>. Daarnaast werd vanwege haar voorgeschiedenis met M. Waldenström het eiwitpectrum in het bloed bepaald om te zien of er een overmaat aan M-proteïne aanwezig was. Dit bleek bij patiënte inderdaad het geval te zijn (27.01 g/L, IgM type).

Er werden huidbiopten van het voorhoofd en de rechter onderarm genomen. Beide biopten toonden een overeenkomstig beeld, bestaande uit een atrofische epidermis met opvallende ophoping van amorf eosinofiel materiaal in de papillaire dermis en zich uitbreidend tot mid-dermaal (figuur 2).



*Figuur 1: Miliaire glanzende geel-oranje gekleurde papels die conflueren tot plaques met zeer diepe huidgroeven op het voorhoofd, duidelijk te zien in de detailopname.*

- <sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum
- <sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- <sup>3</sup> Emeritus hoogleraar dermatologie, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum
- <sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum



*Figuur 2: Huidbiopt van het gelaat (A) en de rechter onderarm (B) met in de HE kleuring opvallend veel amorf eosinofiel materiaal hoog in de dermis welke niet aanleurt in de Congorood. Tussen het amorphe materiaal zijn spleetvormige ruimtes aanwezig.*

In het amorphe materiaal werden spleetvormige ruimtes aangetroffen, met soms langs de holtes fibroblast-achtige cellen. Er waren daarnaast spaarzame, niet-atypische lymfocytair infiltraten aanwezig rondom de bloedvaten, met hooguit sporadisch een plasmacel. In het huidbiopt van de rechteronderarm werd tevens solaire elastose gezien. De histologische differentiaal diagnose bestond uit primaire systemische of nodulaire amyloidose, cutane macroglobulinose (op basis van overmatige secretie en stapeling monoclonaal IgM bij M. Waldenström) en colloïd milium (op basis van deposities van gedegenerende elastinevezels). Een lipoidie proteinose werd ook nog overwogen maar vanwege een andere verdeling van de deposities (bij lipoidie proteinose ter plaatse van de basaal-membraan en in "uieschillen" rondom de vaten en zweetklieren) niet waarschijnlijk geacht. Er waren histologisch geen aanwijzingen voor lichen myxoedematosus of een granulomateuze, histiocytair of lymfoproliferatieve aandoening.

Vanwege de verdenking op primaire systemische amyloidose in het kader van haar M. Waldenström werd een Congoroodkleuring verricht, deze was echter negatief. Ook de Alcian-blue kleuring die werd verricht was negatief. De deposities kleurden positief voor IgM (figuur 2b) en IgG. Die positieve aankleuring voor zowel IgM als IgG maakt de mogelijkheid van IgM stapelingspapels bij cutane macroglobulinose onwaarschijnlijk en berust waarschijnlijk op niet-specifieke absorptie zoals die kan voorkomen bij amorphe deposities als colloïd en amyloid. Omdat de verdenking op amyloidose zo hoog was, werd elektronenmicroscopie uitgevoerd. Deze toonde aggregaten van wisselend electrondensmateriaal dat overwegend amorf was en soms wat meer fibrillair leek, hetgeen bij colloïd past (figuur 3b). Er werden geen overtuigende amyloid fibrillen gezien (figuur 3c). Op grond van de histologische bevindingen werden de afzettingen uiteindelijk geclassificeerd als colloïd.

Op basis van het klinisch beeld, de histologie en elektronenmicroscopie werd de diagnose colloïd milium gesteld. De behandeling van colloïd milium is cosmetisch en tevens moeizaam.

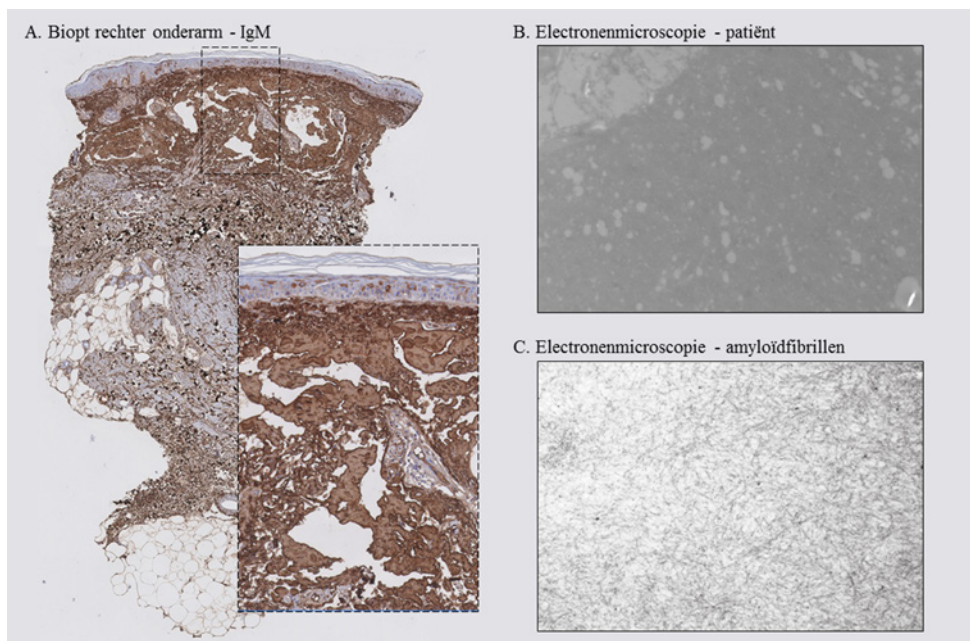
Verschillende behandelingen zoals topische retinoiden, dermabrasie en ablatieve lasertherapie met Er:YAG/CO<sub>2</sub> zijn beschreven. [1-3] Cryotherapie en elektrocoagulatie zijn uitgevoerd, echter wordt beschreven dat patiënten frequent niet tevreden zijn met het cosmetisch resultaat van deze behandelvormen. Met patiënte werd een behandeling van haar colloïd milium met CO<sub>2</sub> laser besproken, maar zij had hier geen behoefte aan. Ondanks dat de diagnose cutane amyloidosis werd verworpen, werd patiënte voor controle verwezen naar haar hematoloog. Aldaar werd geconstateerd dat het hier om stabiele ziekte ging en er geen behandeling, maar wel controles nodig waren.

## BESPREKING

Colloïd milium is een degeneratieve verandering van de huid en wordt gekenmerkt door deposities van colloïd in de dermis. Colloïd milium wordt klinisch gekenmerkt door de ontwikkeling van geelachtige, doorschijnende papels of plaques op de aan zon-blootgestelde huid zoals het gelaat, de nek en de dorsale zijde van de armen. Er zijn drie vormen van colloïd milium te onderscheiden: adult, juveniel en nodulair. De juveniele vorm komt voor bij kinderen en de nodulaire vorm betreft een solitaire laesie. [4]

Adult colloïd milium kan worden beschouwd als een gevolg van blootstelling aan zon en wordt in de literatuur beschreven als een variant van solaire elastose. Invloed van zonlicht wordt versterkt in combinatie met topische applicatie van hydrochinon of langdurige expositie aan aardolie en chemische meststoffen, welke leiden tot een gepigmenteerd subtype van het adult colloïd milium. Er zijn ook casus beschreven van adult colloïd milium op niet aan zonlicht blootgestelde huid. [5] De laesies zijn gewoonlijk asymptomatisch en bereiken klinisch een plateau fase na ongeveer 3 jaar.

De diagnose wordt gesteld op basis van microscopisch onderzoek welke gekenmerkt wordt door deposities van amorf eosinofiel materiaal in de papillaire dermis, met hierin spleetvormige ruimtes. Solaire elastose wordt gezien in de omliggende dermis. Het amorphe materiaal kan negatief of zwak positief



Figuur 3: De amorfe deposities kleuren positief in de IgM kleuring (A). Elektronenmicroscopie van het biopt van onze patiënt (B) toont amorfe deposities met enige holtevorming, maar zonder voor M. Waldenström karakteristieke amyloid fibrillen (C).

aankleuren in de Congorood. Ook de IgM kan bij colloïd milium positief zijn, evenals IgG en amyloid P proteïne. [6] Indien er verwarring is met amyloidose, kan electronenmicroscopie uitsluitel geven: bij colloïd milium worden nodulaire aggregaten van homogene, intercellulaire substantie gezien in de papillaire dermis, welke korrelig materiaal bevatten met ingesloten, gedegenereerd elastine, terwijl bij amyloidosis cutis amyloid fibrillen worden gevonden (figuur 3). [7]

### LEERPUNTEN

- Adult colloïd milium presenteert zich in het algemeen als multipele symmetrisch verdeelde oranje-gelige, miliaire papels op zonbeschenen huid.
- In een huidbiopt worden amorfe deposities in de dermis gezien, die negatief zijn in de Congorood. Vaak wordt tevens solaire elastose gezien. Om de deposities verder te karakteriseren kan elektronenmicroscopie plaatsvinden.
- Het beloop van colloïd milium bereikt over het algemeen een plateaufase na ongeveer 3 jaar en is irreversibel. Cosmetische behandelingen, zoals ablatieve laser, laten wisselende resultaten zien.

### TREFWOORDEN

colloïd – milia – amyloid – amorfe deposities

### KEYWORDS

colloid - milia – amyloid - amorphous deposition

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Dummer R, Laetsch B, Stutz S, Scharer L. Elastosis colloidalis conglomerata (adult colloïd milium, paracolloid of the skin): a maximal manifestation of actinic elastosis? *Eur J Dermatol.* 2006;16:163-6.
2. Ammirati CT, Giancola JM, Hruza GJ. Adult-onset facial colloïd milium successfully treated with the long-pulsed Er:YAG laser. *Dermatol Surg.* 2002;28:215-9.
3. Apfelberg DB, Druker D, Spence B, et al. Treatment of colloïd milium of the hand by dermabrasion. *J Hand Surg Am.* 1978;3:98-100.
4. Mehregan D, Hooten J. Adult colloïd milium: a case report and literature review. *Int J Dermatol* 2011;50:1531-4.
5. Lim C, Li M. Colloïd milium arising on a non-sun-exposed area in an adult. *The Australas J Dermatol.* 2006;47:137-8.
6. Shenoy T, Harber I, Cruse A, Brodell R. Adult colloïd milium is clinically distinguishable from its histopathologic mimic cutaneous amyloidosis. *Dermatol Online J.* 2021;27. Epub ahead of print
7. Lewis AT, Le EH, Quan LT, et al. Unilateral colloïd milium of the arm. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(2 Suppl Case Reports):S5-7.
8. Appenzeller P, Leith CP, Foucar K, et al. Cutaneous Waldenström macroglobulinemia in transformation. *Am J Dermatopathol.* 1999;21:151-5.

### CORRESPONDENTIEADRES

Annemiek Leeman

E-mail: a.leeman@lumc.nl



# Moleculaire diagnostiek van melanocyttaire spitzoïde laesies

A. Leeman<sup>1</sup>, M.A.C. Wester Trejo<sup>2</sup>, A.M.R. Schrader<sup>3</sup>, R. van Doorn<sup>4</sup>

De classificatie van melanocyttaire laesies onderging met de update van de WHO richtlijn in 2018 een behoorlijke verandering. Waar eerder de beoordeling volledig berustte op histopathologisch onderzoek met een grote inter-observer variabiliteit werd in deze nieuwe versie van de richtlijn het gebruik van moleculaire diagnostiek toegevoegd. Vooral de definitie van verschillende Spitz laesies is in de nieuwe classificatie gewijzigd. Classificatie op basis van klinische informatie, histopathologie en moleculaire testen kan bijdragen aan een betere bepaling van de prognose en therapeutische opties.

De WHO 2018 classificatie onderscheidt 9 ‘pathways’ die tot een melanoom kunnen leiden, waarbij er 7 betrekking hebben op primaire cutane melanomen. [1] Hierbij wordt er primair gekeken naar de mate van zonbeschadiging, de lokalisatie van de laesie en morfologie onderbouwd met specifieke ‘driver’ mutaties (tabel 1). Elk van de 9 pathways kent een benigne, een laag-gradig intermediaire, een hoog-gradig intermediaire en een maligne laesie. De classificatie is bedoeld als raamwerk

voor meer betrouwbare histopathologische diagnose en geeft inzicht in de ontwikkeling van een benigne moedervlek, via een intermediaire laesie, naar een melanoom door de accumulatie van multipelen genmutaties. Er zijn ook situaties waarin dit lineaire model niet wordt gevolgd en een melanoom de novo ontstaat. Dit wordt voornamelijk gezien bij melanomen met een ‘UV-signature’, met een groot aantal puntmutaties (hoge tumor mutation burden ‘TMB’). [2] Aandacht voor mela-

Tabel 1a: De verschillende pathways zoals beschreven in de WHO 2018-classificatie. a) pathways met een rol voor UV-schade (UV-signature)

| Pathway  | Lage UV blootstelling / zonneshade (*Low-CSD*)          |   |   |  | Hoge UV blootstelling / zonneshade (*High-CSD*)                       |  |
|--|---|---|---|--|---|--|
|  | I   |   |   |  | II  |  |
| <b>Benigne neoplasmata (naevi)</b>                           | Naevus  |   |   |  | IMP   | IMP  |
| <b>Intermediate / laaggradige dysplasie en melanocytomen</b> | Laaggradige dysplasie                                   | BIN                                       | DPN   | PEM / MELTUMP                                | IAMP / dysplasie  | IAMP / dysplasie   |
| <b>Intermediate / hooggradige dysplasie en melanocytomen</b> | Hooggradige dysplasie / MIS                             | BAP-1 geïnactiveerd melanocytom / MELTUMP | Deep penetrating melanocytom / MELTUMP                                  | Melanoom in PEM                              | Lentigo maligna   | MIS  |
| <b>Maligne neoplasmata</b>                                   | Low-CSD melanoom / SSM (VGP)                            | Melanoom in BIN                           | Melanoom in DPN   | Melanoom in PEM                              | LMM (VGP)   | Desmoplastisch melanoom  |
| <b>Oncogene mutaties</b>                                     | <i>BRAF</i> <sup>V600E</sup> of <i>NRAS</i>             | <i>BRAF</i> of <i>NRAS</i> + <i>BAP1</i>  | <i>BRAF</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>NRAS</i> + <i>CTNNB1</i> of <i>APC</i> | <i>BRAF</i> + <i>PRKAR1A</i> of <i>PRKCA</i> | <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> (niet V600E), <i>KIT</i> of <i>NF1</i>      | <i>NF1</i> , <i>ERBB2</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>MAP3K1</i> , <i>BRAF</i> , <i>EGFR</i> , <i>MET</i> |
|  | <i>TERT</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>TP53</i> , <i>PTEN</i> |   |   |  | <i>TERT</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>TP53</i> , <i>PTEN</i> , <i>RAC1</i> | <i>TERT</i> , <i>NFKBIE</i> , <i>NRAS</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>PTPN11</i>                          |

*BIN*=BAP1-inactivated naevus; *CSD*=cumulative solar damage; *DPN*=deep penetrating naevus; *IAM*=intraepidermal atypical melanocytic proliferation; *IMP*=intraepidermal melanocytic proliferation without atypia; *LLM*=lentigo maligna melanoom; *MELTUMP*=melanocytic tumor of uncertain malignant potential; *MIS*=melanoma in situ; *PEM*=pigmented epithelioid melanocytoma; *SSM*=superficieel spreidend melanoom; *VGP*=vertical growth phase.

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum  
<sup>2</sup> Patholoog in opleiding, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum  
<sup>3</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum  
<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

Tabel 1b: De verschillende pathways zoals beschreven in de WHO 2018-classificatie. b) pathways waarbij UV-schade geen rol lijkt te spelen.

| Pathway   | Lage tot geen (of variabele / incidentele) UV blootstelling / zonneshade ('CSD') |   |  |  |   |
|---|--|---|--|--|---|
|   | IV   | V   | VI   | VII  | VIII  |
| Benigne neoplasmata (naevi)                           | Spitz naevus   | Acrale naevus                                       | Melanosis                                    | Congenitale naevus                               | Blue naevus                                     |
| Intermediate / laaggradige dysplasie en melanocytomen | Atypische spitzoïde tumor (melanocytoom)   | IAMPUS, dysplasie                                   | Atypische melanosis / dysplasie / IAMPUS     | Nodus in congenitale naevus (melanocytoom)       | Atypische cellulaire blue naevus (melanocytoom) |
| Intermediate / hooggradige dysplasie en melanocytomen | STUMP / MELTUMP  | Acraal MIS  | Mucosaal MIS                                 | MIS in congenitale naevus                        | Atypische cellulaire blue naevus                |
| Maligne neoplasmata                                   | Maligne Spitz tumor / Spitz melanoom   | Acraal melanoom (VGP)                               | Mucosaal lentigineus melanoom (VGP)          | Melanoom in congenitale naevus                   | Melanoom in blue naevus                         |
| Oncogene mutaties                                     | <i>HRAS, ALK, ROS1, RET, NTRK1, NTRK3, BRAF</i> of <i>MET</i>                    | <i>KIT, NRAS, BRAF, HRAS, KRAS, NTRK3, ALK, NF1</i> | <i>KIT, NRAS, KRAS</i> of <i>BRAF</i>        | <i>NRAS, BRAF<sup>V600E</sup></i> of <i>BRAF</i> | <i>GNAQ, GNA11</i> of <i>CYSLTR2</i>            |
|   | <i>CDKN2A</i>  | <i>CDKN2A, TERT, CCND1, GAB2</i>                    | <i>NF1, CDKN2A, SF3B1, CCND1, CDK4, MDM2</i> |  | <i>BAP1, EIF1AX, SF3B1</i>                      |

BN=blue naevus; CBN=cellular blue naevus; CSD=cumulative solar damage; IAMPUS=intraepidermal atypical melanocytic proliferation of uncertain significance; MELTUMP=melanocytic tumor of uncertain malignant potential; MIS=melanoma in situ; STUMP=spitzoid tumor of uncertain malignant potential; VGP=vertical growth phase.

nomen met verschillende signature en TMB's is klinisch relevant omdat deze voorspellend kunnen zijn voor de respons op immuun checkpoint inhibitors.

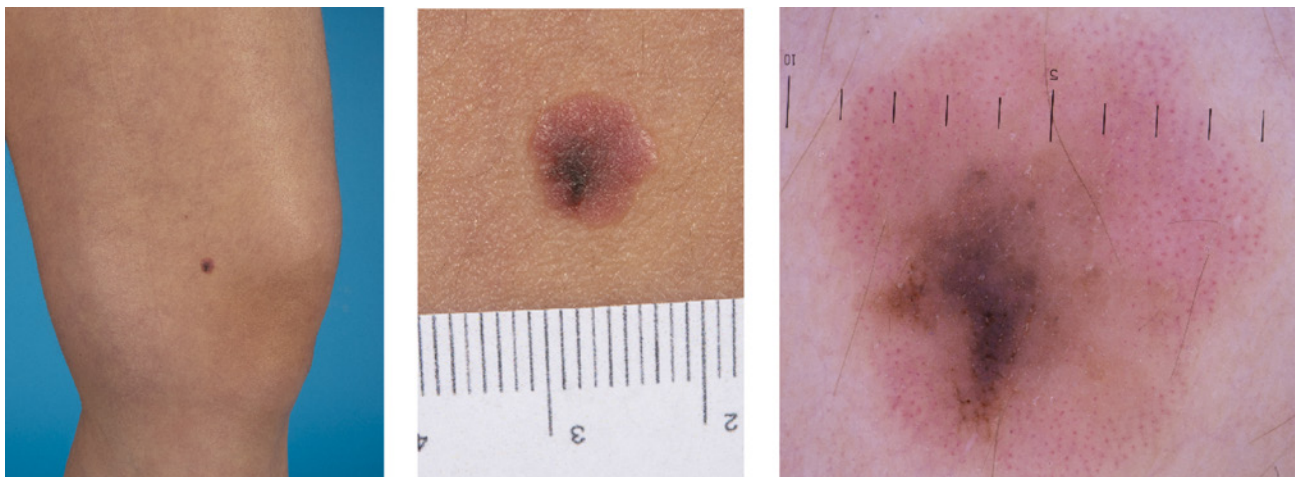
Een grote verandering in de nieuwe classificatie betreft de definitie van Spitz laesies. In de classificatie worden melanocytair laesies als Spitz laesies beschouwd wanneer zij niet alleen een spitzoïde morfologie hebben, maar ook afwezigheid van oncogene mutaties in *BRAF* of *NRAS* vertonen. [1] De groep van Spitz laesies (pathway IV) omvat goedaardige Spitz naevi, atypische Spitz tumoren (AST) en Spitz melanomen, ook maligne Spitz tumoren (MST) genoemd. Het moleculair profiel wordt gekenmerkt door mutaties in *HRAS* of genfusies van o.a. de *NTRK*, *ROS* en *ALK* genen. [3-5] Spitz laesies zijn diagnostisch uitdagend, niet alleen in het onderscheid tussen Spitz naevi, AST en MST, maar vooral ook door de gelijkenissen met 'reguliere' superficiael spreidende en nodulaire melanomen uit pathway I (lage zonexpositie). Het aantonen van de moleculai-

re 'driver' van een melanocytair laesie met spitzoïde morfologie is daarbij van cruciaal belang voor correcte classificatie. Dit zullen wij illustreren aan de hand van een casus.

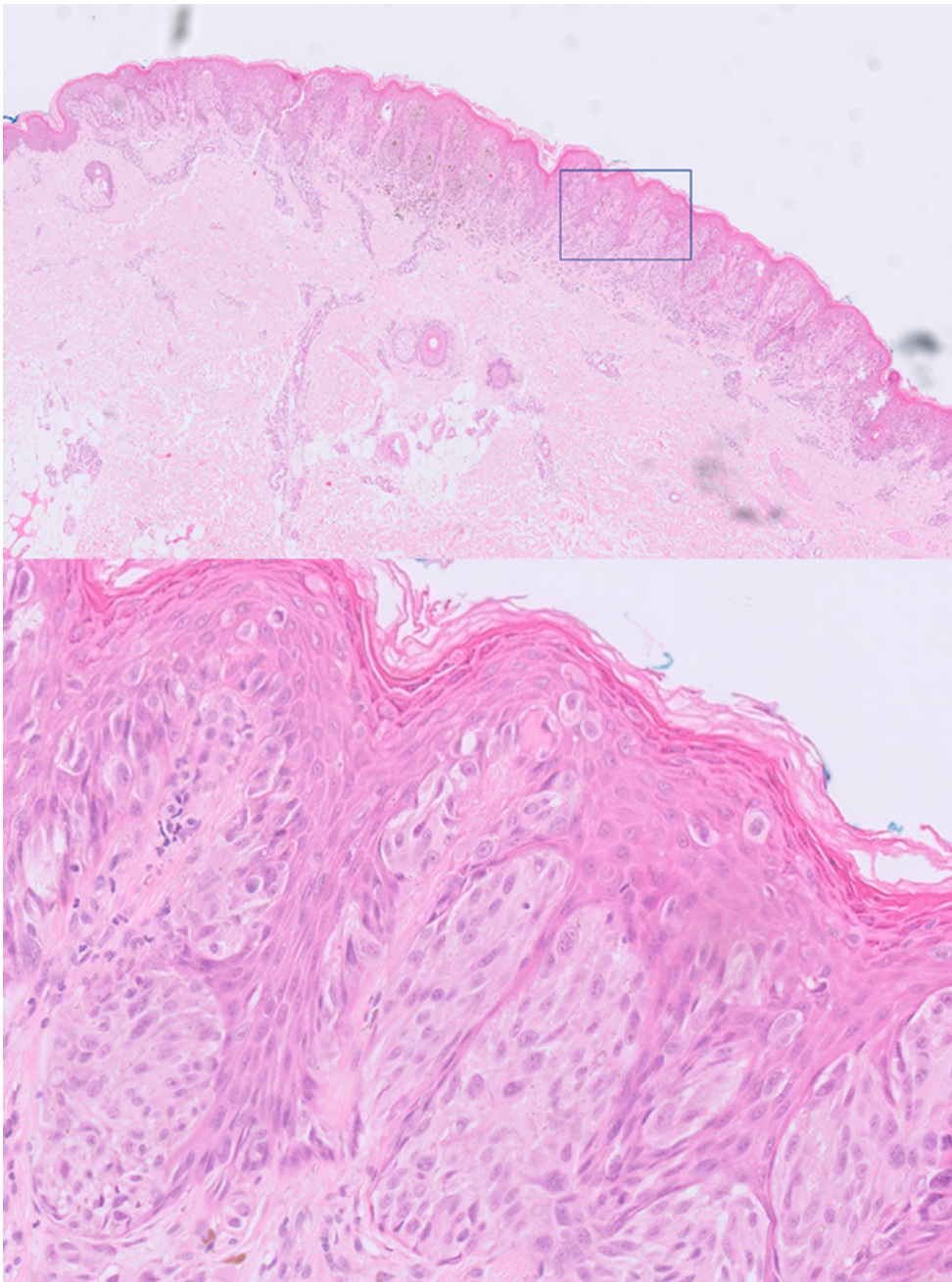
## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 16-jarige patiënte werd verwezen door de huisarts nadat een moedervlek op het bovenbeen was opgevallen omdat hij roder leek te zijn dan de andere naevi. Het was voor patiënte en ouders niet duidelijk of deze er al langer zat. Er kwamen geen melanomen in de familie voor. Zij verkeerde zelf in goede gezondheid, gebruikte geen medicatie, rookte niet en had geen ernstige zonverbranding doorgemaakt.

Bij lichamelijk onderzoek werd een patiënte met huidtype 3 volgens Fitzpatrick gezien. Op de mediale zijde van het linker bovenbeen werd een 10 mm grote ronde goed afgrensbare vlakke roze-rode plaque gezien met excentrisch een asymmetrisch gevormd donkerbruin element (figuur 1).



Figuur 1: Macroscopische en dermatoscopische opnamen van de "ugly duck" op de mediale zijde van het linker bovenbeen. Bij dermatoscopie werd uitgebreide atypische vaatinjectie gezien met decentraal een melanocytair pigmentnetwerk met een grijzige waas.



*Figuur 2: Overzicht- en detailopname van de huidexcisie (H&E coupe) met hierin een samengestelde melanocyttaire proliferatie bestaande uit compacte nesten met verticale oriëntatie, spitzoïde morfologie (epithelioïd en spoelvormig celtype) met ernstige cytonucleaire atypie en uitgebreide ascensie.*

Dermatoscopisch werd in het donkerbruine gedeelte een plomp reticulair pigmentnetwerk gezien met centraal een grijzige waas en dots aan de randen. Daaromheen velden met puntvormige vaatjes. Het betrof een ugly duckling op een huid met verder in totaal circa 10 symmetrische kleine egaal gepigmenteerde maculae en papels. Op basis van het aspect van de laesie, waarbij werd gedacht aan een Spitz laesie of melanoom, werd besloten over te gaan tot een diagnostische excisie.

Histologisch onderzoek toont een huidexcisie bekleed door meerlagig orthokeratotisch verhoornend plaveiselepitheel met ongestoorde opbouw en differentiatie met hierin een atypische samengestelde melanocyttaire proliferatie (figuur 2). De epidermale component bestaat uit verticaal georiënteerde nesten met een enkel Kamino lichaampje en uitgebreide

ascensie van individuele atypische melanocyten tot in de granulaire laag. In de dermale component losgelegen melanocyten en kleine nesten, zonder uitrijping richting de diepte. De cellen hebben deels een spoelcelig en deels een epithelioïd aspect en tonen forse cytonucleaire atypie. In de dermale component wordt delingsactiviteit waargenomen, waaronder een atypische mitosefiguur. Immunohistochemisch is er mogelijk verlies van expressie van p16. Er is geen expressie van PRAME.

Samengenomen toont het histologisch beeld evidente spitzoïde morfologie. In combinatie met de klinische verdenking op een Spitz laesie en de jonge leeftijd van de patiënt zou de laesie bij voorkeur worden geclassificeerd als MST, aangezien de histologische kenmerken van forse cytonucleaire



atypie, ascensie, delingsactiviteit en de deels verontrustende immunohistochemie niet meer compatibel zijn met een Spitz naevus of AST. Om de diagnose MST te bevestigen werd aanvullend moleculair onderzoek ingezet voor het aantonen van een Spitz signatuur. De verrichte next generation sequencing (NGS) analyse toonde echter een *BRAF*<sup>V600E</sup> mutatie. Volgens de WHO 2018 classificatie is hiermee een Spitz tumor (pathway IV) uitgesloten en is de definitieve diagnose een superficiael spreidend melanoom (pathway I).

## BESPREKING

De groep van spitzoïde laesies bestaat uit een spectrum van melanocyttaire tumoren met enerzijds de 'ware' Spitz tumoren (pathway IV) en anderzijds melanocyttaire laesies met een morfologie die lijkt op Spitz (oftewel spitzoïd), voornamelijk het 'reguliere' melanoom (pathway I). De term 'spitzoïd' is een puur een beschrijvende term waarmee een aantal histopathologische kenmerken wordt aangeduid die gezien worden bij Spitz tumoren, zoals verticaal georiënteerde nesten en een deels spoelcellig, deels epithelioïd aspect van de melanocyten. Spitzoïde laesies zijn vaak lastig te classificeren door de overlappende morfologische kenmerken van laesies uit verschillende pathways. Daarnaast kunnen kenmerken van maligne ontanding, zoals cytonucleaire atypie, delingsactiviteit en ascensie, tot op zekere hoogte ook gezien kunnen worden bij Spitz naevi. Gezien het verschil in digniteit en prognose is het van belang om onderscheid te maken tussen een daadwerkelijke Spitz tumor en een melanoom met spitzoïde kenmerken. Met betrekking tot de maligne groep, zoals ook in onze casus, tonen patiënten met MST minder afstandsmetastasen en een veel betere overleving dan patiënten met melanomen met spitzoïde morfologie uit pathway I. Moleculaire diagnostiek is het belangrijkste hulpmiddel om dit onderscheid te maken. Een recente studie beschrijft dat herclassificatie op basis van het moleculair profiel van een groep van spitzoïde melanocyttaire laesies, waarbij een *NRAS* of *BRAF* mutatie een Spitz signatuur uitsluit, een duidelijke verbetering in overleving laat zien van de ware Spitz tumoren ten opzichte van de Spitz melanomen. [6] Dat het integreren van moleculair onderzoek leidt tot een betere consensus wordt ook aangetoond in de studie van Benton en collega's. [7]

Onze casus van een melanoom met evidente spitzoïde kenmerken bij een jonge patiënte, maar zonder bijpassende Spitz signature, illustreert de diagnostische uitdagingen die deze laesies met zich meebrengen en het belang van moleculaire diagnostiek voor een juiste classificerende diagnose en daarmee prognose van de patiënt.

## CONCLUSIE

De mogelijkheid van moleculaire diagnostiek heeft grote veranderingen voor de classificatie van melanocyttaire laesies teweeggebracht, en in het bijzonder voor melanocyttaire laesies met spitzoïde kenmerken. Wanneer kliniek, histopathologisch onderzoek en moleculair onderzoek tezamen worden beschouwd kunnen melanocyttaire laesies met grotere betrouwbaarheid worden geassocieerd. Goede classificatie van melanocyttaire laesies en in het bijzonder spitzoïde lae-

sies, ondersteund door moleculaire pathologische diagnostiek, heeft belangrijke implicaties voor de prognose en eventuele behandeling.

## LEERPUNTEN

- De nieuwe WHO classificatie van melanocyttaire laesies onderscheidt 9 'pathways' met benigne, laaggradig intermediaire, hooggradig intermediaire en maligne entiteiten.
- De classificatie integreert klinische, histopathologische en moleculaire informatie om tot een betere bepaling van de prognose en therapeutische opties te komen.
- Bij Spitz laesies leidt toepassing van moleculaire diagnostiek tot betere classificatie

## TREFWOORDEN

melanocyttaire laesies – classificatie - naevus - melanoom – Spitz – spitzoïd - moleculaire diagnostiek

## KEYWORDS

melanocytic lesions – classification – nevus – melanoma – spitz – spitzoid - molecular diagnostics

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of skin tumours, 4th Edition. Lyon: IARC 2018.
2. Ferrara G, Argenziano G. The WHO 2018 Classification of cutaneous melanocytic neoplasms: suggestions from routine practice. *Front Oncol.* 2021;11:675296.
3. Raghavan SS, Peternel S, Mully TW, et al. Spitz melanoma is a distinct subset of Spitzoid melanoma. *Mod Pathol.* 2020;33:1122-34.
4. Dimonitsas E, Liakea A, Sakellariou S, et al. An update on molecular alterations in melanocytic tumors with emphasis on Spitzoid lesions. *Ann Transl Med.* 2018;6:249.
5. Quan VL, Zhang B, Zhang Y, et al. Integrating next-generation sequencing with morphology improves prognostic and biologic classification of spitz neoplasms. *J Invest Dermatol.* 2020;140:1599-1608.
6. Hillen LM, van den Oord J, Geybels MS, et al. Genomic landscape of spitzoid neoplasms impacting patient management. *Front Med. (Lausanne)* 2018;5:344.
7. Benton S, Zhao J, Zhang B, et al. Impact of next-generation sequencing on interobserver agreement and diagnosis of spitzoid neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2021;45:1597-1605.

## CORRESPONDENTIEADRES

Annemiek Leeman

E-mail: a.leeman@lumc.nl



# Nieuwe moleculaire inzichten bij primair cutane CD30-positieve lymfoproliferatieve ziekten

R.C. Melchers<sup>1</sup>, M.H. Vermeer<sup>2</sup>, K.D. Quint<sup>3</sup>

Primaire cutane lymfomen vertegenwoordigen een heterogene groep van non-Hodgkin lymfomen die klinisch ontstaan in de huid zonder tekenen van extracutane ziekte op het moment van diagnose. Primaire cutane lymfomen treffen ongeveer 1 op 100.000 personen per jaar en kunnen worden onderverdeeld in primaire cutane T-cellymfomen (CTCL), goed voor 75-80% van de gevallen en primaire cutane B-cellymfomen (CBCL), goed voor 20-25% van gevallen. [1] Binnen de groep van CTCL's worden drie subgroepen onderscheiden: (1) klassieke CTCL's, waaronder mycosis fungoides (MF), varianten van MF en het syndroom van Sézary (SS); (2) primaire cutane CD30-positieve lymfoproliferatieve aandoeningen (CD30+LPD); en (3) zeldzame en vaak agressieve cutane T/NK-cel lymfomen. [1]

Rond de 25% van alle cutane lymfomen zijn primaire cutane CD30+LPD's. [1] Deze groep omvat een spectrum met lymfomatoïde papulose (LyP) aan het ene einde, primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom (C-ALCL) aan het andere einde en borderline-gevallen daartussen in. Aangezien C-ALCL en LyP overlappende klinische, histologische en immunofenotypische kenmerken hebben, wordt de definitieve diagnose gesteld na clinicopathologische correlatie.

## LYMFOMATOÏDE PAPULOSE

LyP treft vooral volwassenen (mediane leeftijd 45 jaar, man/vrouw verhouding 1,5:1), maar komt ook bij kinderen voor. [1] LyP is een chronische, recidiverende huidziekte, klinisch gekenmerkt door de aanwezigheid van clusters van spontaan verdwijnende papulaire, papulonecrotische en/of nodulaire huidlaesies in verschillende stadia van ontwikkeling en histologische kenmerken die wijzen op een (CD30+) maligne lymfoom. [1] De meeste laesies verdwijnen binnen 3-12 weken maar kunnen littekens achterlaten. Bij rond de 20% wordt een LyP voorafgegaan door, is een LyP geassocieerd met of wordt een LyP gevolgd door een ander type hematologische maligniteit (HM), meestal MF, C-ALCL of Hodgkin-lymfoom. [2] LyP heeft een uitstekende prognose met een algehele 5-jaars overleving van bijna 100% [1]. Een expectatief beleid is in de

meeste gevallen de eerste keuze, in het geval van multipele storende laesies en/of littekenvorming is methotrexaat geïndiceerd.

## C-ALCL

C-ALCL wordt gekenmerkt door aanhoudende, vaak solitaire of gelokaliseerde (ulcererende) tumoren, met bij histologie grote cellen met anaplastische of pleomorfe cytomorfologie en expressie van het CD30-antigeen door meer dan 75% van de tumorcellen en zonder aanwijzingen voor een (voorgeschiedenis van) MF, of een ander type CTCL (figuur 1 en 2). [1] Bij een C-ALCL moet met beeldvorming een systemisch lymfoom worden uitgesloten.

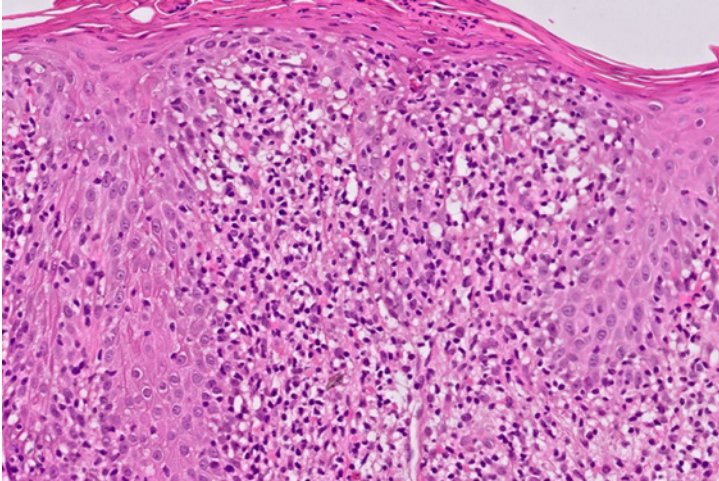
Bij patiënten met solitaire of gelokaliseerde C-ALCL is radiotherapie met een dosis van 20 Gy (8 × 2,5 Gy) effectief. [3] Voor C-ALCL patiënten met multifocale huidlaesies en patiënten met een huidrecidief wordt gekozen voor een dosis van 8 Gy (2 × 4 Gy). [3,4] Bij patiënten met huidafwijking(en) die tekenen van spontane remissie tonen kan een afwachtend beleid worden overwogen. [4] Voor patiënten die zich presenteren met maximaal vijf huidlaesies is laag gedoseerde radiotherapie (2 × 4 Gy) de voorkeursbehandeling. [4] Voor zeldzame patiënten met snel recidiverende en/of uitgebreide huidlaesies wordt een onderhoudsbehandeling met een lage dosis MTX (10-25 mg per week) aanbevolen als de eerste optie. [4] Brentuximab kan worden overwogen bij patiënten waarbij sprake is van zeer uitgebreide afwijkingen die niet reageren op MTX. [4]

Hoewel de meeste C-ALCL patiënten een uitstekende prognose hebben met een 5-jaarsoverleving van ongeveer 80-90%, zal ongeveer 10% van de patiënten extracutane lokalisaties ontwikkelen en kan systemische behandeling nodig zijn. [1] Brentuximab lijkt de meest effectieve behandeling bij deze patiënten. [5] Gezien de gunstige prognose kan radiotherapie worden overwogen als eerstelijns therapie bij patiënten met gelokaliseerde laesies en een solitaire regionale betrokken lymfeklier. [6]

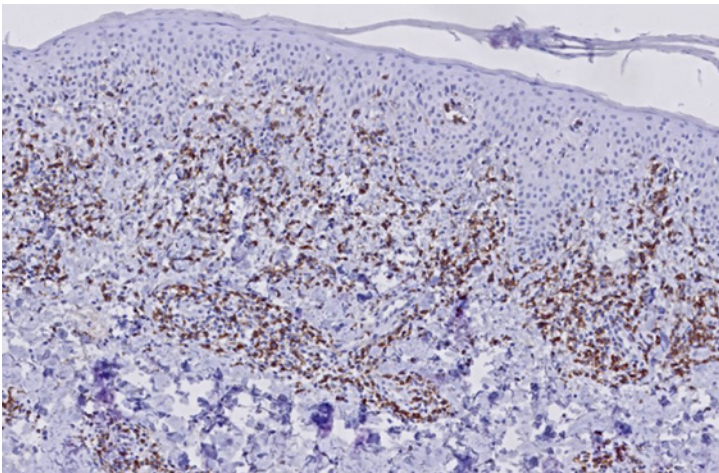
<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden



Afbeelding 1. Histopathologie (HE) toont hoog in de dermis velden van grote anaplastische cellen.



Afbeelding 2. Immunohistochemie toont diffuse aankleuring van CD30.

## MOLECULAIRE PATHOGENESE

Recent is bij MF, SS en bij primair systemische anaplastische lymfomen (S-ALCL) met behulp van next-generation-sequencing (NGS) grote vooruitgang geboekt inzicht in de moleculaire pathogenese van deze lymfomen. [7] Onze studies hebben zich gericht op moleculaire afwijkingen bij CD30+ LPD. In S-ALCL wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met en zonder expressie van het anaplastisch lymfoomkinase-eiwit (ALK) als gevolg van een onderliggende ALK-translocatie. [8] Bij 70% van de S-ALCL is er sprake van ALK-expressie welke is geassocieerd met een betere algehele overleving. Bij 30% van de S-ALCL wordt geen expressie van ALK gevonden die is geassocieerd met een slechtere prognose. [9]

De betekenis van ALK expressie bij C-ALCL is door ons onderzocht. Met behulp van de database van de Nederlandse Werkgroep Cutane Lymfomen identificeerden we 6 ALK-positieve C-ALCL-gevallen (2% van de totale C-ALCL-gevallen). [10] De meeste patiënten hadden een relatief jonge leeftijd (<50 jaar) en presenteerden zich met een solitaire huidlaesie. [10] De meeste (5 van de 6) patiënten hadden een gunstig

ziekteverloop. [10] Gecombineerd met alle eerder beschreven patiënten, bleek dat zowel ALK-positieve als ALK-negatieve C-ALCL patiënten dezelfde gunstige prognose hebben. [10]

S-ALCL lijkt te worden veroorzaakt door een verscheidenheid aan genetische veranderingen die STAT3-signalering activeren. [7] Chromosomale translocaties waarbij ALK, DUSP22/IRF4, TP63 en TYK2, betrokken zijn, welke frequent worden gevonden in S-ALCL, zijn ook gedetecteerd in C-ALCL, echter in veel lagere frequenties en zonder prognostische relevantie. [9] Moleculaire studies van C-ALCL tonen een hoge mate van heterogeniteit. [9] De meerderheid van de C-ALCL-patiënten kan worden geclassificeerd als drievoudig negatief, wat betekent ALK-negatief, DUSP22-negatief en TP63-negatief. Een minderheid van C-ALCL-patiënten toont een DUSP22-translocatie (~20%), een ALK-translocatie (2-3%), of (sporaadisch) een TP63-translocatie dan wel NPM1-TYK2-genfusies. [9] TP63-herschikkingen worden beschreven in enkele case reports, en hoewel deze is geassocieerd met een agressief beloop bij S-ALCL, werd dit niet gezien in C-ALCL. [11]

JAK1/STAT3-mutaties zijn alleen beschreven in 5% van C-ALCL, wat het verschil in moleculaire pathogenese tussen S-ALCL (>20% JAK1/STAT3-mutaties) en C-ALCL ondersteunt. [12] Frequentie veranderingen in het aantal kopieën laten verlies zien binnen chromosomen 6 en 13 en winst binnen chromosomen 7 en 17. Ten slotte zijn enkele nucleotidevarianten van JAK1, MSC en STAT3 gerapporteerd die als pathogeen worden beschouwd. [7]

Om inzicht te krijgen in de pathogenetische basis van C-ALCL hebben we translocaties, CNA's, kleinschalige mutaties en genexpressie onderzocht door NGS data van het genoom (Whole Genome Sequencing, Whole Exome Sequencing) en transcriptoom (RNA-seq) te analyseren bij 12 C-ALCL patiënten. [13] In tegenstelling tot de eerder besproken literatuur was de overgrote meerderheid van chromosomale translocaties patiënt specifiek. Terugkerende genetische veranderingen waarbij kanker-geassocieerde genen betrokken waren omvatten translocaties van GPS2, LINC-PINT en TNK1. TP63-translocaties werden gevonden in een enkel geval (8%), in overeenstemming met eerdere literatuur. [11] Er werd echter slechts één geval (8%) met DUSP22 gevonden, wat lager is dan gerapporteerd in eerdere studies (20-30%). [9]

We hebben ook bevestigd dat verlies binnen 6q en winst binnen 7q (die EZH2 bevatten) de meest terugkerende groot-schalige chromosomale veranderingen waren. Bovendien vonden we, vergelijkbaar met andere CTCL-varianten (bijv. Sézary-syndroom, mycosis fungoides, cutaan gamma/delta T-cellymfoom), dat C-ALCL een overheersende C>T-mutatiesignatuur vertoonde die voornamelijk te wijten was aan blootstelling aan UV-licht en veroudering. [13]

Deletie van PRDM1 (tumoronderdrukker) en winst van EZH2 (oncogen) waren de twee meest voorkomende genetische veranderingen in ons cohort (elk waargenomen in 6 van de 12 gevallen; 50%). Met name PRDM1 reguleert ook de expressie

van MIR155HG (miR-155-precursor) en IRF4, twee genen die tot overexpressie worden gebracht in S-ALCL en C-ALCL. [9] Ook hebben eerdere onderzoeken aangetoond dat EZH2 tot overexpressie wordt gebracht in C-ALCL. [9] Er werden kleinschalige mutaties gevonden in CDK14, LRP1B, PDPK1 en PIK3R1.

De analyse van differentieel tot expressie gebrachte genen bevestigde niet alleen de verhoogde regulatie van genen waarvan in eerdere onderzoeken werd vastgesteld dat ze tot overexpressie werden gebracht in C-ALCL (bijv. CCR8, CCR10, EZH2, IRF4, MIR155HG, TNFRSF8), maar onthulde ook verhoogde expressie van een groep van (proto)-oncogenen (bijv. CSF1R, EGFR, FGFR1/2/3, MET, PDGFRA/B) die betrokken zijn bij signalering via de PI-3K/Akt-route en/of de MAPK-route. [13]

Hoewel C-ALCL een duidelijke genetische heterogeniteit tussen patiënten liet zien, toonde onze studie aan dat de celcyclus, T-cel fysiologieregulatie, transcriptie en vooral signalering via de PI-3-K en MAPK-routes (via ERK-, JNK- en p38-kinasen), en in mindere mate G-eiwitsignalering, gezamenlijke cellulaire processen/routes waren die waren aangedaan. [13] Negen van de twaalf patiënten hadden afwijkingen in een of meer genen van de bovengenoemde routes. [13]

Op basis van deze data lijkt het er op dat C-ALCL niet wordt aangedreven door gedereguleerde JAK-STAT-signalering maar door PI-3K/MAPK/G-eiwitsignalering, in tegenstelling tot S-ALCL (en andere agressievere cutane lymfomen) hetgeen mogelijk een rol speelt bij de gunstige prognose van dit type lymfoom. [13] De remming van signalering via PI-3-K/MAPK/G-eiwitroutes is een potentiële alternatieve therapeutische strategie voor patiënten met C-ALCL, met name gevallen die niet reageren op eerstelijns huidgerichte therapieën of met extracutane ziekte.

### TREFWOORDEN

cutaan lymfoom – primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom – clinicopathologische correlatie – genetica

### KEYWORDS

cutaneous lymphoma – primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma – clinicopathologic correlation – genetics

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.
2. Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW, et al. Frequency and prognosis of associated malignancies in 504 patients with lymphomatoid papulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:260-6.
3. Melchers RC, Willemze R, Daniëls LA, et al. Recommendations for the optimal radiation dose in patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a report of the Dutch cutaneous lymphoma group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99:1279-85.
4. Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW, et al. Evaluation of treatment results in multifocal primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol*. 2018;179:724-31.
5. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390:555-66.
6. Melchers RC, Willemze R, Vermaat JSP, et al. Outcomes of rare patients with a primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorder developing extracutaneous disease. *Blood*. 2020;135:769-73.
7. Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E, et al. Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell*. 2015;13;27:516-32.
8. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008;111:5496-504.
9. Prieto-Torres L, Rodriguez-Pinilla SM, Onaindia A, et al. CD30-positive primary cutaneous lymphoproliferative disorders: molecular alterations and targeted therapies. *Haematologica*. 2019;104:226-35.
10. Melchers RC, Willemze R, van de Loo M, et al. Clinical, histologic, and molecular characteristics of anaplastic lymphoma kinase-positive primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2020;44:776-81.
11. Schrader AM, Chung YY, Jansen PM, et al. No TP63 rearrangements in a selected group of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders with aggressive clinical course. *Blood*. 2016;128:141-3.
12. Velusamy T, Kiel MJ, Sahasrabudde AA, et al. A novel recurrent NPM1-TYK2 gene fusion in cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2014;124:3768-71.
13. Bastidas Torres AN, Melchers RC, Van Grieken L, et al. Whole-genome profiling of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica*. 2021 Aug 12. Epub ahead of print.

## CORRESPONDENTIEADRES

Rutger Melchers

E-mail: r.c.melchers@lumc.nl



# Erythema induratum

S.G. Plug<sup>1</sup>, M.H. Vermeer<sup>2</sup>

**Erythema induratum is een septolobulaire panniculitis die kan voorkomen in het kader van tuberculose. Het gebruik van immuunsuppressiva kan leiden tot reactivatie van een latente tuberculose infectie. We bespreken een casus waarin erythema induratum een van de eerste uitingen betrof van een actieve infectie met *M. tuberculosis*.**

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 78-jarige vrouw van Indonesische afkomst bezocht de afdeling Huidziekten wegens sinds 5 jaar bestaande vaste, blauwe nodi op haar knieën. Sinds een half jaar ontstonden er ook huidkleurige nodi op haar armen, benen en voeten. Er waren nooit wonden te zien. Zij is bekend met reumatoïde artritis waarvoor zij 5 jaar geleden een jaar lang methotrexaat heeft gebruikt. Bij het navragen van B-symptomen vertelde patiënte dat zij in het laatste jaar onbedoeld 15 kg was afgevallen (zij woog nu nog 53 kg), en dat zij sinds een paar weken last had



Figuur 1. Multipel goed palpabele, livide nodi op de knieën, onderbenen en enkels, passend bij erythema induratum.

van nachtzweeten. Daarnaast voelde zij zich al langere tijd erg moe. Patiënte is in haar jeugd opgegroeid op Java en is halverwege haar tienerjaren verhuisd naar Nederland. Zij is wel vaak teruggegaan naar Indonesië; de laatste keer was 2 jaar geleden.

Bij inspectie zagen wij op de knieën multipel lenticulair tot nummulair grote livide subcutane nodi (figuur 1). Op de beide onderarmen, handpalmen, benen, voetzolen en voetruggen waren multipel miliair tot nummulair grote subcutane noduli en nodi palpabel. Er was lymfadenopathie cervicaal beiderzijds.

Histopathologisch onderzoek toonde een septolobulaire panniculitis met necrose van vetcellen en niet verkazende granulomen omgeven door een lymfocytaire ontstekingsinfiltraat waarin ook meerdere meerkernige reuscellen worden gezien (figuur 2). De Ziehl-Neelsen kleuring, PAS+ kleuring, en spirochetenkleuring waren negatief.

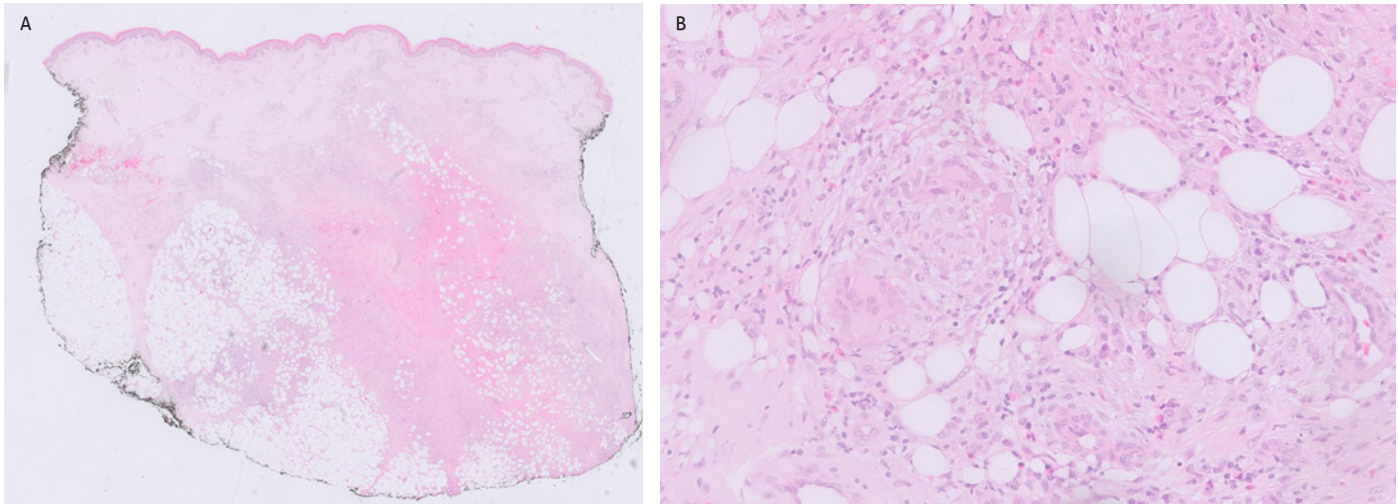
Laboratoriumonderzoek toonde een sterk verhoogd BSE (94). De Quantiferon test was sterk positief, en een CT-thorax toonde nodulaire afwijkingen in de apicale longvelden. Hierop werd een sputumkweek ingezet die positief was voor *M. tuberculosis*. Hierop werd de diagnose longtuberculose en erythema induratum gesteld. Zeer waarschijnlijk is bij patiënte een latente tuberculose infectie gereactiveerd door het gebruik van methotrexaat. Patiënte werd hierop door de afdeling longgeneeskunde behandeld met tuberculostatika. Na een half jaar behandeling was zij vrij van long- en huidafwijkingen.

## BESPREKING

Erythema induratum, ook wel nodulaire vasculitis genoemd, is een panniculitis waarbij er nodi en plaques ontstaan aan de benen met bij histologie een septolobulaire panniculitis met een neutrofiële vasculitis van middelgrote arteriolen met necrose van vetcellen en een gemengd ontstekingsinfiltraat met lymfocyten, plasmacellen, histiocyten en reuscellen. In twee derde van de gevallen worden (niet verkazende) granulomen gezien. Lange tijd werd deze panniculitis uitsluitend met tuberculose geassocieerd, maar meer recent is dit type

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum



Figuur 2a. Excisie-biopt waarin een septolobulaire panniculitis wordt gezien.

Figuur 2b. Granuloomvorming met spaarszaam gemengd ontstekingsinfiltraat en enkele meerkernige reuscellen.

panniculitis ook beschreven in het kader van andere infectieziekten zoals *Nocardia* en hepatitis C. [1,2]. Ook kan medicijngebruik zoals propylthiouracil een erythema induratum induceren. [3] De precieze etiologie is nog onbekend, maar de meest recente gedachten zijn dat het een type IV celgemedieerd respons op een antigeen betreft. [4]

Erythema induratum wordt het meest gezien bij vrouwen (80-90%), met name tijdens de vroege adolescentie en de menopauze. [5] Erythema induratum van Bazin, waarvan de term wordt bewaard voor de gevallen welke geassocieerd zijn aan een infectie met *M. tuberculosis*, wordt het meest gezien in landen met een hoge prevalentie van tuberculose zoals Zuid-Afrika en Indonesië.

Erythema induratum presenteert zich meestal als erythemateuze tot livide nodi en plaques op de kuiten. Soms breiden deze laesies ook uit naar andere gedeelten van het lichaam. [5,6] De nodi kunnen ulcereren en draineren, en genezen met postinflammatoire hyperpigmentatie en littekenvorming. [7] De klinische presentatie van zowel tuberculose-geassocieerd als niet tuberculose geassocieerde erythema induratum is vergelijkbaar.

Histopathologie toont meestal een diffuse septolobulaire panniculitis met een gemengd ontstekingsinfiltraat bestaande uit lymfocyten, neutrofielen en macrofagen, waarbij ook reuscellen aanwezig kunnen zijn. Er is vaak sprake van een vasculitis van de venen of arteriën van de bindweefselsepten. [8] Tuberculoïde granuloomvorming bestaande uit granulomen met een cuff van lymfocyten en/of plasmacellen, soms ook met centrale necrose (verkazing) kan optreden. Verkazing wordt meer gezien als *M. tuberculosis* de oorzaak van het erythema induratum is. In sommige van deze gevallen kan mycobacterieel DNA in huidlaesies worden gedetecteerd via PCR, maar een negatieve PCR sluit een mycobacteriële oorzaak van erythema induratum zeker niet uit. [9]

Erythema induratum kan klinisch lastig te onderscheiden zijn van andere ziektebeelden welke nodulaire erupties op de benen kunnen veroorzaken. Dit betreft onder andere erythema nodosum, pancreatische panniculitis, lupus panniculitis, cutane polyarteritis nodosa of een subcutaan panniculitis-lijke T-cellymfoom. Een complete medische voorgeschiedenis, anamnese en lichamelijk onderzoek zijn in al deze gevallen essentieel. Een incisie-biopt met voldoende subcutaan weefsel in combinatie met diagnostiek naar een onderliggende

### LEERPUNTEN

- Erythema induratum is een panniculitis die kan voorkomen in het kader van tuberculose, maar ook ten gevolge van andere infecties of het gebruik van medicatie.
- Het typische klinisch beeld bestaat uit erythemateuze tot livide nodi en plaques op de kuiten, maar uitbreiding naar de romp en gehele ledematen is ook mogelijk.
- Het gebruik van immuunsuppressiva kan leiden tot reactivatie van een latente tuberculose infectie.
- Er bestaat een brede differentiaaldiagnose bij patiënten met nodulaire, subcutane erupties.

- Een complete medische voorgeschiedenis, anamnese, lichamelijk onderzoek, incisie biopt met subcutaan weefsel en onderzoek naar infectieuze oorzaak zijn vaak geïndiceerd.

### TREFWOORDEN

erythema induratum – panniculitis – granuloomvorming – tuberculose - nodi

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

infectieuze oorzaak is vaak nodig om de diagnose te kunnen bevestigen.

Behandeling van erythema induratum moet indien mogelijk gericht zijn op de onderliggende oorzaak. Verricht bij verdenking op tuberculose een IGRA en/of Mantoux test en bij een positieve uitslag is behandeling nodig door de longarts met tuberculostatica gedurende minimaal 6 maanden. Bij verdenking op een andere infectieziekte is uiteraard adequate behandeling nodig plus het staken van verdachte medicatie. Kaliumjodide per os is beschreven als effectieve behandeling voor een erythema induratum. Andere therapieën zijn vergelijkbaar aan de behandeling van erythema nodosum: NSAIDs, systemische corticosteroiden, en verdere ondersteunende therapie zoals rust, compressie en elevatie. [10]

## LITERATUUR

1. Patterson JW, Brown PC, Broeckel AH. Infection-induced panniculitis. *J Cutan Pathol.* 1989;16:183-93.
2. Gemenez-Garcia R, Sanches-Ramon S, Sanches-Antolin G, Valesco Fernandez C. Red fingers syndrome and recurrent panniculitis in a patient with chronic hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:692-4.
3. Wolf D, Ben-Yehuda A, Okon E, et al. Nodular vasculitis associated with propylthiouracil therapy. *Cutis.* 1992;49:253-5.
4. Ollert MW, Thomas P, Korting HC, et al. Erythema induratum of Bazin. Evidence of T-lymphocyte hyperresponsiveness to purified protein derivative of tuberculin: report of two cases and treatment. *Arch Dermatol.* 1993;129:469-73.
5. Cho KH, Lee DY, Kim CW. Erythema induratum of Bazin. *Int J Dermatol.* 1996;35:902-8.
6. Cribier E, Grosshans E. Bazin's erythema induratum: obsolete concept and terminology. *Ann Dermatol Venereol.* 1990;117: 937-43.
7. Mascaró JM Jr, Baselga E. Erythema induratum of Bazin. *Dermatol Clin.* 2008;26:439-45.
8. Segura S, Pujol RM, Trindade F, Requena L. Vasculitis in erythema induratum of Bazin: a histopathologic study of 101 biopsy specimens from 86 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:839-51.
9. Tan SH, Tan BH, Goh CL, et al. Detection of mycobacterium tuberculosis DNA using polymerase chain reaction in cutaneous tuberculosis and tuberculids. *Int J Dermatol.* 1999;38:122-7.
10. Gilchrist H, Patterson JW. Erythema nodosum and erythema induratum (nodular vasculitis): diagnosis and management. *Dermatol Ther.* 2010;23:320-7.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Sanne Plug

E-mail: s.g.plug@lumc.nl



# Cryoglobulinemische vasculitis

K.M.C. van Mierlo<sup>1</sup>, R. van Doorn<sup>2</sup>

**Cryoglobulinemische vasculitis is een relatief zeldzame variant van een immuuncomplex kleine vaten vasculitis. De differentiële diagnose van cryoglobulinemische vasculitis is uitgebreid en de bloedbepaling is frequent fout-negatief, wat het stellen van de diagnose een uitdaging kan maken. In dit artikel nemen wij u mee in het diagnostisch en therapeutisch traject van een patiënt die werd opgenomen in ons ziekenhuis.**

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Wij werden in consult gevraagd bij een 54-jarige man vanwege sinds 1 dag bestaande pijnlijke, rode huidafwijkingen op benen en armen. Patiënt was twee weken eerder opgenomen op de afdeling cardiologie vanwege dyspnoe d'effort op basis van ernstige rechts decompensatio cordis. Hij was bekend met een congenitaal gecorrigeerde transpositie van de grote vaten, een rechtszijdig steunhart en prerenale nierinsufficiëntie. Voor decompensatio cordis werd hij sinds opname behandeld



*Figuur 1. Cutane kenmerken van cryoglobulinemische vasculitis op het onderbeen. We zagen erythemateuze tot lividekleurige purpurische plaques met centraal een vesikel of bulla.*

met furosemide en bumetanide. Een week na opname ontwikkelde patiënt een *S. aureus* bacteriëmie bij flebitis van de linkerarm hetgeen werd behandeld met flucloxacilline i.v. en een eenmalige gift gentamycine.

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij op beide benen en onderarmen lenticulaire tot nummulaire scherp begrensde paars-rode purpurische plaques met in enkele centraal vesikels en bullae. Perilesionaal toonde de huid vlekkerig erytheem. De voeten waren oedemateus en de tenen koud aanvoelend. Het teken van Nikolsky was negatief en mucosaal waren er geen afwijkingen.

Differentiaal diagnostisch overwogen wij primair een vorm van vasculitis (theoretisch waren alle kleine vaten vasculitiden mogelijk). Veel minder waarschijnlijk achtten we ecthyma gangrenosum of bulleus Sweet syndroom. Histopathologisch werd in het lesionale huidbiopt een oppervlakkig en diep dermaal, perivasculair gelegen uitgebreid neutrofiel ontstekingsinfiltraat met kernpuin gezien. De vaatstructuren waren lastig te herkennen door infiltratie van neutrofiële granulocyten en fibrinoïde degeneratie van de vaatwand. Tevens was er extravasatie van erythrocyten.

Het histopathologisch beeld was typisch voor een leukocytoclastische vasculitis, die in de Chapel Hill classificatie onder de kleine vaten vasculitiden valt. [1] Mogelijke oorzaken bij patiënt waren een immuuncomplex vasculitis door geneesmiddelengebruik (met name flucloxacilline), een infectie (*S. aureus* bacteriëmie, infectieuze endocarditis, Hepatitis B of C virusinfectie), gerelateerd aan een auto-immuunaandoening, paraneoplastisch of idiopathisch. Ook een ANCA-geassocieerde kleine vaten vasculitis was op dit moment niet uitgesloten. Patiënt was tot dusver niet bekend met een auto-immuun aandoening en had in het laatste jaar geen drugs gebruikt. Immunofluorescentie onderzoek van een huidbiopt toonde aankleuring van IgM en C3c in de oppervlakkige vaten en in een enkel wat dieper gelegen vat. Er was geen aankleuring voor IgA en IgG. Een IgA vasculitis en een ANCA-geassocieerde vasculitis werden daarom minder waarschijnlijk.

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum



Uitgebreid aanvullend onderzoek was inmiddels ingezet. Banale kweken lieten geen groei van pathogene bacteriën zien. Klinisch chemisch onderzoek toonde een verhoogd CRP en bezinking, hematologisch werden geen afwijkingen gevonden. Nier- en leverparameters waren niet afwijkend. Serum autoantistoffen (ANA, anti-ENA, lupus anticoagulans, IgG/M anti-cardiolipine, IgG/M  $\beta$ 2 glycoproteïne en ANCA) waren negatief, evenals Hepatitis B/C en hiv. De differentiaaldiagnose was op dit punt beperkt tot een immuuncomplex kleine vaten vasculitis op basis van flucloxacilline gebruik, een *S. aureus* infectie of idiopathisch, dan wel cryoglobulinemische vasculitis.

Serum reumafactoren bleken sterk verhoogd en een verlaagd C4 duidde op complementverbruik, wat kan wijzen op een cryoglobulinemische vasculitis. Screening op cryoglobulinen was reeds ingezet en was in eerste instantie zwak positief. Het onderzoek werd zekerheidshalve herhaald en werd opnieuw positief bevonden. Typering van de cryoglobulinen liet gering IgM-kappa M-proteïne en polykonaal IgG zien.

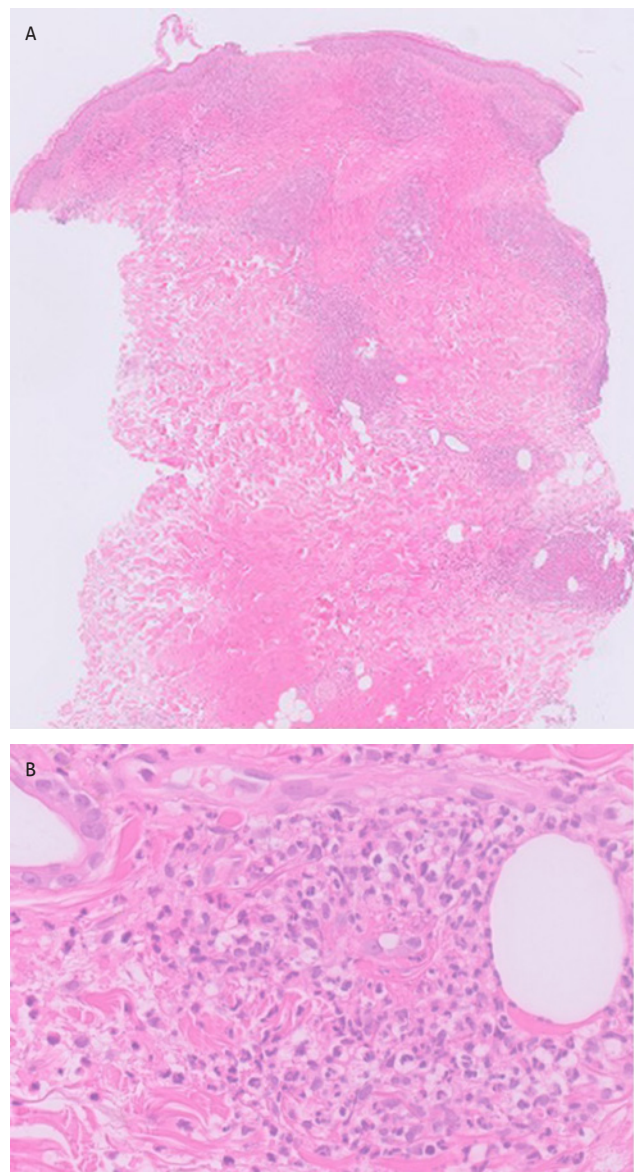
Op basis van het klinisch beeld, de bevindingen in aanvullend bloedonderzoek (reumafactoren positief, complement verlaagd en mixed cryoglobulinen positief) en histopathologisch onderzoek werd de diagnose 'type II cryoglobulinemische vasculitis' gesteld. Later in het ziektebeloop ontwikkelde patiënt een purpurische plaque op de neuspunt, wat de diagnose ondersteunde.

Noch infectie met *S. aureus* noch gebruik van flucloxacilline zijn gerapporteerd als oorzaak van cryoglobulinemische vasculitis. Ook voor een andere oorzaak waren geen aanwijzingen en derhalve hebben we bij patiënt de cryoglobulinemische vasculitis als idiopathisch beschouwd.

Patiënt werd behandeld met prednison 30 mg eenmaal daags, flucloxacilline werd gestaakt en vancomycine i.v. werd gestart. De wonden werden dagelijks uitgebreid verzorgd met in Eusol gedrenkte gazen en sanatie van necrotische huid. Ondanks deze uitgebreide behandeling ontwikkelde patiënt een pseudomonasinfektie in de beenwonden, die vanwege de ernstige cardiale comorbiditeit niet met chirurgisch debridement onder algehele anesthesie kon worden behandeld. Gezien de langdurige opname, de slechte lichamelijke conditie met ernstige cardiale problematiek en het beperkte effect van de antibiotische behandeling zonder chirurgische mogelijkheden werd actieve behandeling gestaakt. Patiënt overleed kort hierna.

## BESPREKING

Cryoglobulinemische vasculitis valt onder de groep van de kleine vaten vasculitiden, in het bijzonder de immuuncomplex vasculitiden. [2] Er is sprake van een vasculitisbeeld van de huid met frequent betrokkenheid van de gewrichten, het perifere zenuwstelsel en de nieren door neerslag van cryoglobulinen. [3] Cryoglobulinen zijn immunoglobulinen in het serum die precipiteren bij temperaturen onder 37 graden Celsius en weer oplossen bij verwarmen. [4] De temperatuur waarop dit exact plaatsvindt kan per cryoglobuline verschillen. Er zijn 2 soorten cryoglobulinemiën te onderscheiden, die in 3 subtypen worden ingedeeld.



Figuur 2. Histopathologie toont een oppervlakkig en diep dermaal perivascularair ontstekingsinfiltraat (A) met infiltratie van neutrofiële granulocyten en fibrinoïde degeneratie van de vaatwand (B).

Bij type 1 cryoglobulinemie is doorgaans sprake van de aanwezigheid van IgM immunoglobulinen. Deze immunoglobulinen worden vaak aangemaakt in het kader van een plasmacel of lymfoproliferatieve ziekte. De antistoffen vormen precipitaten en slaan neer als reactie op koude, met vaso-occlusie tot gevolg. Er wordt echter geen inflammatoire respons op gang gebracht en het klinisch beeld uit zich dan ook in een vasculopathie met livedo en necrose.

Bij type II en III cryoglobulinemie is er sprake van een mengsel aan antistoffen, ook wel mixed cryoglobulinemie genoemd. In dit geval richten monoclonale (type II) of polyklonale (type III) immunoglobulinen zich tegen lichaamseigen polyklonale immunoglobulinen. Meestal betreft het een complex van monokonaal of polykonaal IgM en polykonaal IgG. IgM immunoglobulinen die zich tegen IgG immunoglo-

bulinen richten noemen we reumafactoren. Reumafactoren werden voor het eerst beschreven bij patiënten met reumatoïde artritis, maar worden bij vele soorten reactieve of auto-immuunziekten gevormd. Reumafactoren kunnen cryoglobulinen zijn, wat betekent dat de reumafactor, anders dan bij reguliere reumafactoren, de eigenschap bezit om bij koude te precipiteren. Cryoglobulinen zullen in een deel van de patiënten in het bloed circuleren zonder symptomen of ziekte te veroorzaken. Gezonde personen kunnen zelfs na een infectie transiënte, asymptomatische cryoglobulinemie ontwikkelen. Bij cryoglobulinemische vasculitis is er sprake van een symptomatische cryoglobulinemie waarbij immunocomplexen precipiteren onder invloed van koude en de complementcascade activeren. Dit veroorzaakt een ontstekingsrespons met onder andere chemotaxie van neutrofielen en de aanmaak van pro-inflammatoire cytokinen met vaatschade tot gevolg. Hepatitis C virusinfectie is de belangrijkste oorzaak van mixed cryoglobulinemische vasculitis (ongeveer 80%), daarna volgen hepatitis B (5%), hiv, auto-immuun bindweefselziekten en lymfoproliferatieve aandoeningen.

Aan de diagnose cryoglobulinemische vasculitis kan worden gedacht bij een klinisch beeld van purpura, artralgieën en zwakte. Een veelgebruikt acroniem is SKIN (Skin: purpura, Kidney: membranoproliferatieve glomerulonefritis, Intra-articular: artralgieën, Nerves: perifere neuropathie). Aanwezige cryoglobulinen, een verlaagd C4 en verhoogde reumafactoren in het serum ondersteunen de diagnose (tabel 1). Cryoglobulinen zijn aan te tonen door afgenomen bloed op lichaamstemperatuur naar het laboratorium te vervoeren, en het na afdraaien op 4 graden Celsius te bewaren. Na ongeveer 4 dagen kan een immunoprecipitaat worden gezien. Het precipitaat kan verder worden geanalyseerd op de componenten, zoals de immunoglobulinen en Hepatitis C virus RNA. De methode is gevoelig voor fout-positieve en fout-negatieve uitslagen, en hertesten is dan ook geadviseerd bij een hoge klinisch verdenking.

Behandeling is afhankelijk van de ernst en uitgebreidheid van de symptomen. Bij een mild ziektebeeld is behandeling van de onderliggende oorzaak en symptoombehandeling (bijvoorbeeld behandeling neuropathie) vaak genoeg. Eventueel kan prednison, dapson of colchicine worden gegeven. [5] Bij uitgebreide en ernstige ziekte (bijvoorbeeld met glomerulonefritis, ischemie digiti, necrose van de huid, vasculitis van darmstelsel/longen of centraal zenuwstelsel, en/of progressieve neuropathie), dient bij een hepatitis B virus/hiv-negatieve patiënt te worden gestart met immunosuppressiva in de vorm van prednison en zo nodig rituximab. [6] Bij patiënten met een Hepatitis B virus of hiv-infectie moet eerst antivirale therapie worden gestart, alvorens behandeling van de vasculitis met prednison en zo nodig rituximab in te zetten. Bij levensbedreigende ziekte kan plasmaferese worden uitgevoerd.

Cryoglobulinemische vasculitis heeft klassiek een chronisch, mild aanwezig blijvend beloop. Soms is het echter snel progressief en levensbedreigend. Bij een type I cryoglobulinemische vasculopathie is de 10-jaars overleving ongeveer 85%, bij een type II of III cryoglobulinemische vasculitis is deze met of

Tabel 1. Kenmerken en manifestaties van een mixed cryoglobulinemische vasculitis

|                 |   |
|-----------------|---|
| Huidafwijkingen | Purpura onderste extremiteiten (90%), ulcera (25%)  |
| Huidbiopt       | HE: LCV*, fibrinoïde degeneratie vaatwand<br>IF: depositie van IgM, IgG en/of C3 complement   |
| Serum           | Reumafactoren verhoogd<br>C4 (en minder frequent C3) complement verlaagd<br>Cryoglobulinen positief (IgM en IgG)                    |
| Overige organen | Artralgieën/artritis (70%)<br>Perifere neuropathie (60%)<br>Membranoproliferatieve glomerulonefritis (30%)<br>Sicca symptomen (30%) |

\*Leukocytoclastische vasculitis

zonder hepatitis C virusinfectie ongeveer 65%. De prognose is afhankelijk van de organen die betrokken zijn en de ernst van de betrokkenheid, alsmede de comorbiditeit die wordt veroorzaakt door de onderliggende ziekte. De prognose is slecht bij patiënten met ernstige orgaanbetrokkenheid in de vorm van pulmonale bloedingen, intestinale vasculitis met bloedingen of ischemie, en progressieve glomerulonefritis. [7]

Concluderend staat bij een uitgebreid huidbeeld met purpurische papels en plaques een vasculitis hoog in de differentiaaldiagnose. Als aanvullend histopathologisch onderzoek het beeld van een leukocytoclastische vasculitis laat zien en bloedonderzoek verhoogde reumafactoren en een verlaagd C4 toont, dan kan dit duiden op een cryoglobulinemische vasculi-

### LEERPUNTEN

- Mixed cryoglobulinemische vasculitis is een kleine vaten vasculitis op basis van cryoglobulinemische immunocomplexedeposities.
- Immunocomplexedeposities bestaan meestal uit IgM met polyclonaal IgG.
- Het klinisch beeld bestaat uit onder andere palpabele purpura, zwakte en artralgieën.
- Het resultaat van bloedonderzoek naar cryoglobulinen kan fout-negatief zijn en het onderzoek moet daarom worden herhaald bij een sterke klinische verdenking.
- Beleid en prognose zijn afhankelijk van de ernst van orgaanbetrokkenheid en de comorbiditeit ten gevolge van de onderliggende ziekte; vaak betreft dit hepatitis C/B of een lymfoproliferatieve aandoening.

### TREFWOORDEN

leukocytoclastische vasculitis – cryoglobulinen – reumafactor – complement - purpura

### KEYWORDS

leukocytoclastic vasculitis – cryoglobulines - rheumatoid factor – complement - purpura

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

tis. Bepaal in dit geval cryoglobulinen en hertest bij een sterke klinische verdenking maar negatief resultaat. Gezien de sterke associatie met hepatitis C, hepatitis B virus en hiv-infectie moeten deze altijd worden uitgesloten.

## LITERATUUR

1. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:603-6.
2. Bologna J, Schaffer JV, Cerroni L. Ch 24 Cutaneous vasculitis. 4e ed. Philadelphia: Elsevier, 2018;424-5.
3. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinaemia. *Review Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:11.
4. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012;379:348-60.
5. Monti G, Saccardo F, Rinaldi G, et al. Colchicine in the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13 Suppl 13:S197-9.
6. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multi-center cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011;11:48-55.
7. Nardi N, Nicolás JM, Forns X, et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:189-96.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Kim van Mierlo

E-mail: k.m.c.van\_mierlo@lumc.nl



# Klinisch redeneren bij een gelokaliseerde zwelling in het gelaat

M. Buntinx<sup>1</sup>, R.E.J. Roach<sup>2</sup>, R. van Doorn<sup>3</sup>

Een gelokaliseerde zwelling van het gelaat kan verschillende oorzaken hebben waarbij de mogelijke diagnose kan variëren van angio-oedeem tot de zeldzame ziekte van Kimura. Het kan behulpzaam zijn om de differentiaal diagnose op te delen in verschillende categorieën zoals bijvoorbeeld distributie. We beschrijven een bijzondere casus van een patiënt met een unilaterale zwelling van het gelaat waarbij we initieel een brede differentiaal diagnose hadden. Uiteindelijk bleken de klachten te berusten op een zeldzame parasitaire infectie. Van belang in dit proces was de gehanteerde methode van het klinisch redeneren.

Wanneer een patiënt zich presenteert met een gelokaliseerde zwelling van het gelaat, kunt u de diagnose angio-oedeem overwegen. Echter zijn er veel meer mogelijke oorzaken voor dit fenomeen (tabel 1). Allereerst kan de distributie (symmetrisch of unilateraal) een indicatie geven over de mogelijke diagnose. Er zijn oorzaken waarbij een diffuse zwelling van het gelaat optreedt zoals bijvoorbeeld bij het syndroom van Cushing, maar ook gelokaliseerde vormen zoals periorbitaal oedeem of zwelling van de lippen, neus en de mond. Er bestaan uiteraard ook veel circumscribeerde zwellingen door tumoren, echter die vallen buiten het bestek van dit artikel. Daarnaast is het van belang om onderscheid te maken tussen een chronische of een voorbijgaande zwelling en na te gaan

of deze al dan niet recidiveert. Een zwelling van het gelaat kan primair voorkomen wanneer er bijvoorbeeld sprake is van angio-oedeem, maar kan ook secundair zijn aan een onderliggende aandoening zoals het vena cava superior syndroom. In het diagnostisch proces kan aanvullende diagnostiek behulpzaam zijn. Bijvoorbeeld bij een verdenking op de hereditaire vorm van angio-oedeem is er sprake van een C1-esteraseremmer (C1-INH) tekort of een verminderde activiteit van C1-INH. Dit kan aangetoond worden via laboratoriumonderzoek. Ander aanvullend laboratoriumonderzoek kan zinvol zijn bij een verdenking op bijvoorbeeld een hypothyreoïdie of het syndroom van Cushing. In het geval van een granulomateuze aandoening als oorzaak van de zwelling,

Tabel 1. Mogelijke oorzaken van een gelokaliseerde zwelling van het gelaat.

| Symmetrisch                      | Unilateraal   |
|----------------------------------|---|
| Angio-oedeem                     | Cellulitis/erysipelas   |
| Contact urticaria                | Odontogeen abces  |
| Cheilitis granulomatosa          | Dacryocystitis  |
| Melkersson-Rosenthal syndroom    | Parasitaire infectie (bv. filariasis, trichellinosis, trypanosomiasis, gnathostomiasis) |
| Morbus Morbihan                  | Virale infectie (herpes zoster, herpes simplex, Epstein-Barr virus)                     |
| Dermatomyositis                  |   |
| Sarcoïdose                       |   |
| Siliconen granuloom (siliconoma) | Angio-oedeem  |
| Folliculotrope mycosis fungoides |   |
| Pseudo-lymfoom                   | Ziekte van Kimura   |
| Lepra (facies leonine)           | Angiolymfoïde hyperplasie met eosinofilie (ALHE)  |
| Cushing syndroom                 |   |
| Hypothyreoïdie                   | Hemangioom  |
| Amyloïdose (systemisch)          | Lymfangitis carcinomatosa   |
| Vena cava superior syndroom      | (Hodgkin) lymfoom   |
|                                  | Parotis carcinoom   |
|                                  | Cutaan angiosarcoom   |
|                                  | Sarcoom, schwannoom en andere weke delen tumoren  |

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, Leids Universitair Medisch Centrum  
<sup>2</sup> Dermatoloog, Haaglanden Medisch Centrum  
<sup>3</sup> Dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum

zoals bij onder andere cheilitis granulomatosa of Morbus Morbihan, is een huidbiopsie noodzakelijk om de diagnose te bevestigen. Histologie is uiteraard ook geïndiceerd bij een verdenking op een (huid)lymfoom of een andere vorm van een maligniteit zoals een angiosaroom. Beeldvorming kan inzicht geven in de exacte lokalisatie van de zwelling, bijvoorbeeld wanneer sprake is van een zwelling uitgaande van het subcutane vetweefsel dan wel een lymfeklier. Daarnaast kan het behulpzaam zijn om een collega van een ander specialisme te consulteren, bijvoorbeeld een KNO-arts bij de verdenking van sialolithiasis of een tumor van de glandula parotis.

In dit artikel illustreren we het bovenstaande in het diagnostisch proces bij een patiënt met een bijzondere zwelling in het gelaat. Een gedetailleerde beschrijving van de casus is al eerder gepubliceerd in 2018. [1]

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 30-jarige man presenteerde zich op de polikliniek met sinds 6 jaar bestaande recidiverende zwellingen in de linkerhelft van het gelaat, met name ter plaatse van de linkerwang (afbeelding 1). Hij kreeg gemiddeld 15 zwellingen per jaar. De zwellingen ontstonden spontaan en verdwenen altijd weer na 5-7 dagen. Hij had hierbij geen pijn, jeuk, malaise, koorts of andere symptomen. Er was geen sprake van lymfadenopathie. Bij onze patiënt was er derhalve sprake van een unilaterale voorbijgaande zwelling zonder bijkomende symptomen en lymfadenopathie. Differentiaal diagnostisch werd er gedacht angio-oedeem, cheilitis granulomatosa, sialolithiasis, de ziekte van Kimura en angiolymfoïde hyperplasie met eosinofilie (ALHE).

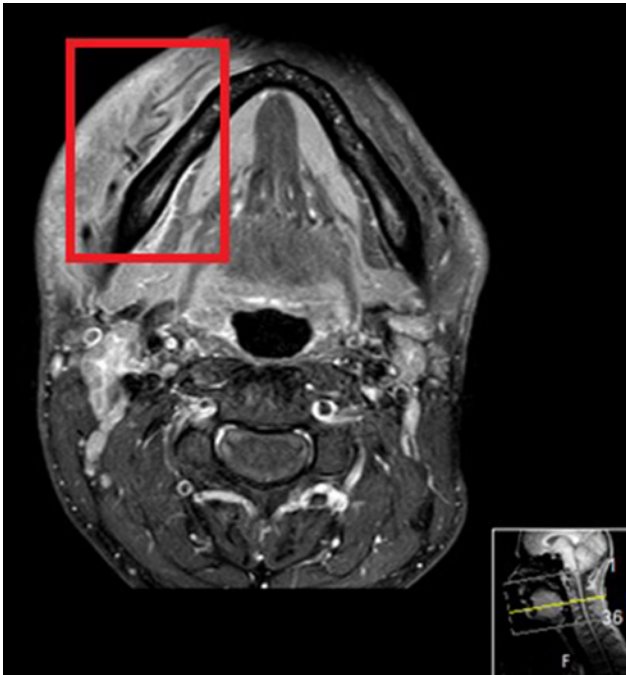
Een initiële behandeling met verschillende antihistaminica in hoge doseringen gaf geen verbetering van de klachten. Bovendien was in het aanvullend laboratoriumonderzoek de C1-esteraseremmer activiteit normaal. Dit maakt de eerste werkdiagnose angio-oedeem onwaarschijnlijk, gekarakteriseerd als dat beeld is door een voorbijgaande meestal symmetrische zwelling van de oogleden, de lippen en/of de tong. Ook een cheilitis granulomatosa, een aandoening die kan voorkomen in het kader van het Melkersson-Rosenthal syndroom, de ziekte van Crohn of idiopathisch, was niet waarschijnlijk gezien dit meestal een chronische symmetrische zwelling betreft waarbij vaak de lip is aangedaan. Men spreekt van het Melkersson-Rosenthal syndroom als de zwelling van de lip gepaard gaat met een fissuurtong of aangezichtsverlamming. Klinisch wordt er een recidiverende, plotselinge diffuse of nodulaire zwelling van de lip of wang(en) gezien. De aanvallen nemen toe in frequentie en duur, waarbij er uiteindelijk een persisterende zwelling aanwezig is. Sialolithiasis, veroorzaakt door speekselstenen (oftewel sialolieten) in de speekselklieren of de afvoergang hiervan, gaat vaak gepaard met pijn. Deze aandoening wordt ook wel het 'meal-time syndrome' genoemd, omdat de klachten vrijwel altijd rondom de maaltijd ontstaan. Dit was bij patiënt niet het geval en daarnaast had patiënt geen pijnklachten, wat deze diagnose ook onwaarschijnlijk maakt. De ziekte van Kimura (eosinofiele hyperplastische lymfogra-nuloma) werd tevens overwogen. Dit is een zeer zeldzame



Afbeelding 1. Een 30-jarige patiënt met een gelokaliseerde zwelling van de linkerwang.

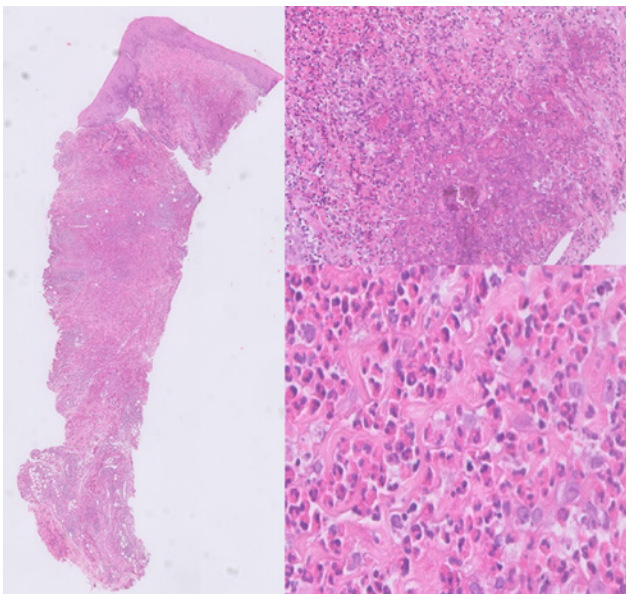
benigne aandoening die met name voorkomt bij Aziatische mannen en zich kenmerkt door een pijnloze unilaterale zwelling in de regio van de glandula parotis of submandibularis met lymfadenopathie. Bij aanvullend onderzoek is er sprake van een verhoogde serum-IgE-concentratie met perifere eosinofilie. Bij onze patiënt werd er ook een sterk verhoogd IgE in het bloed gezien, echter had onze patiënt geen vergrote lymfeklieren en was hij niet van Aziatische afkomst. Als laatste behoorde ALHE ook nog tot de mogelijkheden, die zich net zoals de ziekte van Kimura kenmerkt door benigne vasoproliferatieve zwellingen in het hoofd-hals gebied. Histologisch wordt hierbij ook een eosinofiel ontstekingsinfiltraat gezien. Echter onderscheidt het zich van de ziekte van Kimura doordat ALHE berust op een arterioveneuze malformatie met secundaire inflammatie, alwaar de ziekte van Kimura een primair ontstekingsproces is met secundair daaraan een vasculaire proliferatie. Klinisch was deze diagnose echter niet geheel passend omdat er geen multipole bolronde huidkleurige tot erythemateuze noduli rond het oor zichtbaar waren, hetgeen wordt beschreven bij ALHE. [2, 3]

Er werd aanvullend een MRI-scan verricht die een aspectief beeld van een diffuse infiltratie en aankleuring van het subcutane vet van de wang zien, zonder lymfadenopathie of afwijkingen aan de speekselklieren (afbeelding 2). Een incisiebiopsie van de linkerwang vertoonde geen afwijkingen. Daarom werd er besloten om een mucosabiopsie te laten verrichten door de KNO-arts, die een zeer dicht infiltraat van eosinofiele granulocyten reikend door het hele biopsie liet zien (afbeelding 3). Omdat er ook sprake was van een verhoogd IgE in het bloed, ontstond er een hogere verdenking op een parasitaire infectie. Patiënt werd daarom verwezen naar de infectioloog.



Afbeelding 2. Een MRI-scan toont een aspecifiek beeld van een diffuse infiltratie en aankleuring van het subcutane vet zonder lymfadenopathie. Na revisie was de *G. spinigerum* larve zichtbaar in het subcutane vet.

Uit de reisanamnese bleek dat patiënt voorafgaande aan het ontstaan van de klachten in Taiwan was waar hij rauwe vis had gegeten. Deze gegevens, samen met het feit dat er sprake was van een migrerende zwelling met eosinofilie, waren zeer suggestief voor de diagnose gnathostomiasis. Dit is een zoonose die endemisch is in onder andere Zuidoost-Azië en wordt overgedragen van dier tot mens door de inname van



Afbeelding 3. Histologie van het mucosabiops van de wang vertoont een zeer dicht infiltraat van eosinofiele granulocyten reikend door het hele biops.

larven van *Gnathostoma spinigerum* in onder andere ongekookte vis. De larven migreren door subcutane weefsels nadat ze de gastro-intestinale wand hebben gepenetreerd, wat het klinisch beeld van een migrerende zwelling (in het gelaat) kan veroorzaken. De diagnose werd bij onze patiënt bevestigd via een westernblotanalyse in het serum naar reactiviteit tegen antigenen de *Gnathostoma spinigerum* larve. Revisie van de MRI-scan liet een larve van  $\pm 4 \times 0,2$  cm zien in de rechterwang van patiënt (afbeelding 2). Hij werd uiteindelijk behandeld met ivermectine en albendazol oraal waarna de klachten volledig verdwenen.

## CONCLUSIE

Samenvattend kan een patiënt die zich presenteert met een gelokaliseerde zwelling van het gelaat een uitdaging zijn voor de dermatoloog. De tabel kan behulpzaam zijn om te differentiëren tussen de verschillende oorzaken op basis van de distributie van de zwelling. Een zorgvuldige anamnese is hierbij ook van groot belang. Aanvullend onderzoek zoals laboratoriumonderzoek of beeldvorming kan behulpzaam zijn om uiteindelijk de juiste diagnose te stellen.

## LEERPUNTEN

- Er bestaat een brede differentiaal diagnose bij een patiënt met een gelokaliseerde zwelling van het gelaat.
- Het onderscheid maken in de distributie (symmetrisch/unilateraal) is hierbij belangrijk.
- Een gelokaliseerde zwelling van het gelaat kan primair voorkomen zoals bij angio-oedeem, maar kan ook secundair zijn ten gevolge van een systeemziekte zoals bijvoorbeeld het syndroom van Cushing.
- Overweeg zeldzame oorzaken zoals een parasitaire infectie bij recidiverende klachten waarbij de ingestelde therapie geen effect heeft.

## TREFWOORDEN

gelokaliseerde zwelling – gelaat – gnathostomiasis

## LITERATUUR

1. Roach REJ, de Bruine FT, Arend SM, Visser LG. Een migrerende zwelling van het gelaat. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2018;28:59-61.
2. Adler BL, Krausz AE, Minuti A, et al. Epidemiology and treatment of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE): A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:506-12.e11.
3. Leysen J. Mimickers van atopische dermatitis en angio-oedeem. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2018;28:5-9.

## CORRESPONDENTIEADRES

Maren Buntinx

E-mail: m.buntinx@lumc.nl



# Een bijzondere cutane manifestatie van SLE

## Systemische lupus erythematosus-geassocieerde neutrofiele dermatose

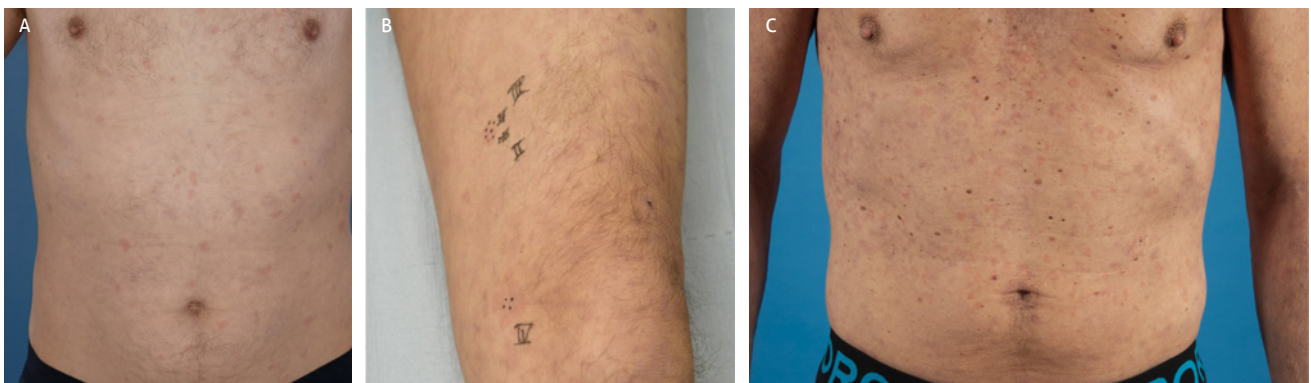
A.L. Nguyen<sup>1</sup>, L.A.J. van der Poel<sup>2</sup>, M.V. Starink<sup>3</sup>, E.H. Jaspars<sup>4</sup>

Urticariële neutrofiele dermatose is een zeldzame en veelal nog weinig bekende huidaandoening. Dit kan optreden in het kader van een onderliggende systeemziekte zoals systemische lupus erythematosus (SLE). In dat geval spreken we van een SLE-geassocieerde neutrofiele dermatose. In dit artikel bespreken wij aan de hand van 2 ziektegeschiedenissen de klinische en histopathologische kenmerken van een SLE-geassocieerde neutrofiele dermatose. Het herkennen van deze zeldzame cutane manifestatie is van SLE belangrijk, omdat dit het eerste symptoom kan zijn van de SLE.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

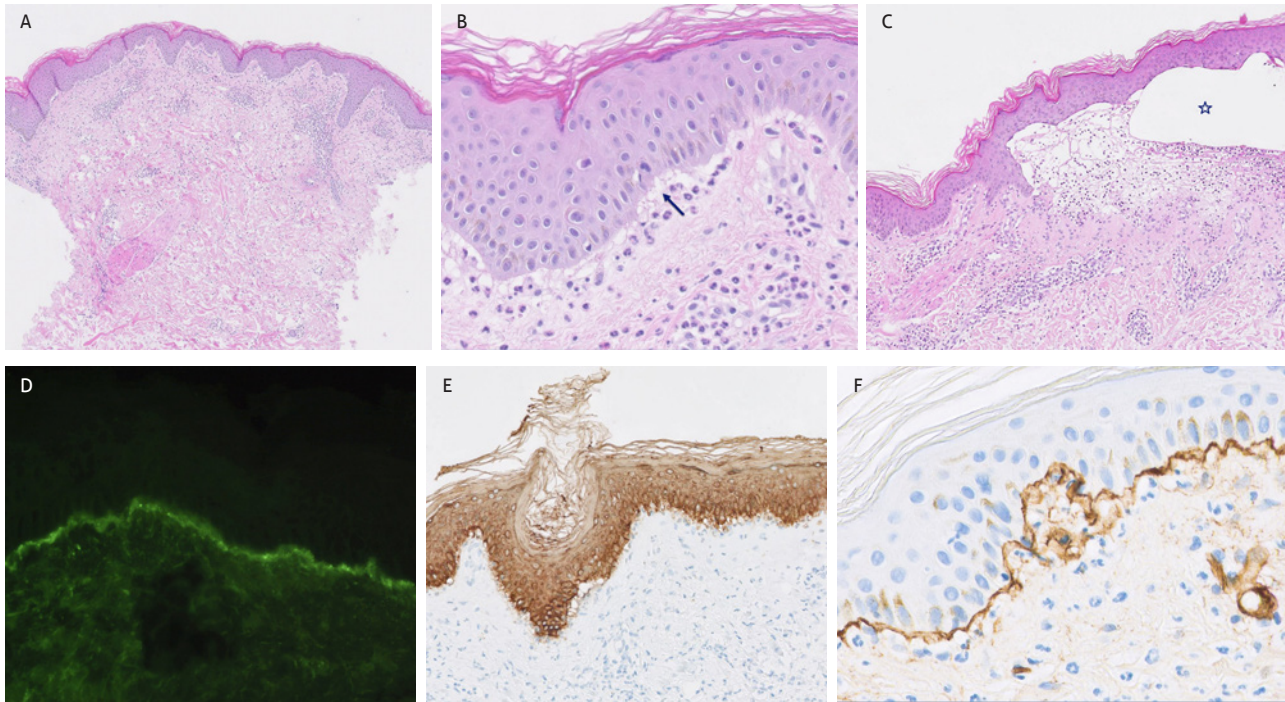
Een 46-jarige man presenteerde zich in het Amsterdam UMC met sinds 1,5 jaar bestaande rode jeukende galbulten verspreid over het lichaam, die dagelijks optraden en binnen 1 dag spontaan verdwenen. Door wrijving of krabben ontstonden er centraal blaren in de galbulten. Hij had daarbij soms last van een koortsig gevoel, vermoeidheid, gewrichtsklachten en spierpijn. De reumatoloog stelde de diagnose SLE op basis van anamnestiche artritis, anemie, leukopenie, positieve ANA en positieve anti-SSA/anti-SSB. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij verspreid op de romp, armen en benen multipale lenticulaire tot nummulaire urticariële erythemateuze deels centraal erosieve papels en plaques (figuur 1A-B). Dermografisme was negatief. Microscopisch onderzoek van een huidbiopt afgeno-

men van zijn been toonde een oppervlakkig en perivasculair gelegen gemengdcellig ontstekingsinfiltraat bestaande uit voornamelijk neutrofiele granulocyten en kernpuin, maar ook lymfocyten, histiocyten en eosinofiele granulocyten. Het neutrofiele infiltraat breidde zich uit in het interstitium en toonde oprijning langs het grensvlak met oedeem tussen het basaalmembraan en stratum papillare (figuur 2A-B). In een biopt leidde oedeem in het stratum papillare tot een subepidermale neutrofiel-gemedieerde blaas (figuur 2C). Er waren geen tekenen van vasculitis. Directe immunofluorescentie (DIF) toonde fijn granulaire deposities van IgG, IgA, C3c, C1q en in mindere mate van IgM langs het basaalmembraan (figuur 2D). De pankeratine en collageen type IV kleuringen toonden dat de oedeemvorming en neutrofiele granulocyten meren-



Figuur 1. Klinisch beeld van systemische lupus erythematosus-geassocieerde neutrofiele dermatose. A-B. Casus 1: Op abdomen en linkerbeen erythemateuze urticariële papels en plaques. C. Casus 2: Op abdomen meerdere deels annulaire erythemateuze urticariële maculae, papels en plaques.

- <sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Huidzieken, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- <sup>2</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidzieken, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- <sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Huidzieken, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, Amsterdam
- <sup>4</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, Amsterdam



Figuur 2. Histopathologie van systemische lupus erythematosus-geassocieerde neutrofiële urticariële dermatose.

- A. Huidbiopt toont op overzicht rond de vaatjes van de oppervlakkige dermale plexus een matig dicht ontstekingsinfiltraat dat zich uitbreidt langs het grensvlak (hematoxyline & eosine [H&E] kleuring, vergroting x 50).
- B. Detail van A toont vooral neutrofiële granulocyten in het dermo-epidermale grensvlak ('neutrofiel epidermotropisme') en oedeem direct gelegen onder het basaalmembraan met neiging tot subepidermale blaarvorming (blauwe pijl) (H&E, vergroting x 200).
- C. Subepidermale blaarvorming in huidbiopt (blauwe ster in blaarholte) (H&E, vergroting x 80).
- D. Positieve directe immunofluorescentie onderzoek, dit toont fijn granulaire deposities van IgG langs het basaalmembraan (vergroting x 200).
- E-F. Immunohistochemische kleuring met pankeratine (vergroting x 100) - E: kleurt de epitheelcellen van de epidermis - en collageen type IV (vergroting x 200) - F: kleurt het epidermale basaalmembraan - toont oedeemvorming en de neutrofiële granulocyten merendeels net onder het basaalmembraan gelegen en sommige in het epitheel met schade aan het weefsel ter plaatse.

deels net onder het basaalmembraan waren gelegen (figuur 2E-F). De diagnose SLE-geassocieerde neutrofiële dermatose werd gesteld. Voor behandeling van deze neutrofiële dermatose waren prednison en hydroxychloroquine 2dd 200 mg onvoldoende effectief. Aanvullend werd dapson 1dd 50 mg gestart, wat wegens symptomatische methemoglobinemie moest worden gestaakt en werd vervangen door mycofenolaatmofetil tot een maximale dagelijkse dosis van 2500 mg per dag.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Een 52-jarige man presenteerde zich in het LUMC met sinds 9 maanden bestaande vluchtige, jeukende en brandende rode vlekken die binnen 1-2 dagen spontaan verdwenen. Na krabben ontstonden er centraal blaren. Ook ervoer hij ochtendstijfheid en gewrichtsklachten van vingers, ellebogen en knieën. De reumatoloog stelde de diagnose SLE op basis van artralgieën, anemie, lymfopenie, positieve ANA, positieve anti-SSA en complementverbruik. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij verspreid op het lichaam inclusief handpalmen multipole matig tot scherp begrensde lenticulaire tot nummulaire erythematuze maculae, papels en plaques, met in enkele plaques centraal een miliaire vesikel (figuur 1C). Dermografisme was negatief. Microscopisch onderzoek van een huidbiopt van zijn romp toonde gelegen direct onder het basaalmembraan oedeem-

vorming met enige splijting, uitgebreid dermaal neutrofiel ontstekingsinfiltraat met vorming van papillaire microabcessen en neutrofiële epitheliotropisme. Bij DIF onderzoek was er sprake van korrelige aankleuring van IgA, IgG en C3 langs het basaalmembraan. Indirecte immunofluorescentie op zout-gespleten huid toonde geen circulerende antilichamen tegen het basaalmembraan. De diagnose SLE-geassocieerde neutrofiële dermatose werd gesteld. Voor de SLE werd patiënt behandeld met hydroxychloroquine tot 800 mg per dag en prednison stootkuur van 15 mg 1dd, dit had onvoldoende effect op de huid. De SLE-geassocieerde neutrofiële dermatose werd aanvullend behandeld met methotrexaat 20 mg/week en foliumzuur 10 mg/week, wat verbetering gaf van de huidafwijkingen.

## BESPREKING

Neutrofiële dermatosen zijn weinig voorkomende huidafwijkingen die kunnen voorkomen in het kader van SLE. [1] Er zijn diverse associaties beschreven tussen SLE en neutrofiële dermatosen zoals pyoderma gangrenosum, leukocytoclastische vasculitis, syndroom van Sweet, pallisaderende neutrofiële en granulomateuze dermatitis, en neutrofiële urticariële dermatose. [2,3] De neutrofiële urticariële dermatose die voorkomt in het kader van SLE wordt in de literatuur specifiek benoemd als 'SLE-geassocieerde neutrofiële dermatose'.



SLE-geassocieerde neutrofiele dermatose uit zich klinisch als niet tot mild jeukende erythemateuze maculae, papels en plaques, die zowel urticarieel als annulair kunnen zijn en binnen 24-48 uur verdwijnen. Deze komen vooral voor op de romp en extremiteiten, maar worden in zeldzame gevallen ook palmoplantair beschreven. [1-3] De afwijkingen kunnen gepaard gaan met systemische symptomen zoals koorts, artritis, artralgie, myalgie, vermoeidheid en soms ook met pijn op de borst of buikpijn. [3] Bij sommige patiënten is dit huidbeeld het eerste symptoom van SLE. [1,4] Leukocytose, neutrofilie, verhoogde BSE en CRP zijn ook gerapporteerd in het kader van de neutrofiele urticariële dermatose. [3] Histopathologisch is er typisch sprake van een diffuus dermaal interstitieel en perivasculair gelegen neutrofiel ontstekingsinfiltraat met leukocytoclasie, waarbij het spectrum kan variëren van een subtiel paucicellulair infiltraat, papillaire neutrofiele microabcesvorming (bulleuze SLE-like) tot dense dermale neutrofiele infiltraten (Sweet-like). [1] De neutrofiele granulocyten kunnen hierbij lineair langs collageenbundels gelegen zijn en reiken tot in diepe dermis. [3] Een diagnostische *clue* is de aanwezigheid van neutrofiele granulocyten ter hoogte van de dermo-epidermale overgang en adnexen (neutrofiele epitheliotropisme). [5] Ook zijn bij dense infiltraten degeneratie en necrobiose van collageenbundels beschreven. [3,4,6] Bij patiënten met een SLE-geassocieerde neutrofiele dermatose was er in wisselende mate sprake van apoptotische keratinocyten, [2,7,8] dermaal mucine [1,5,6,8] en/of positieve DIF met deposities van immuunglobulines (IgG, IgM en/of IgA) en complement (C3) langs het basaalmembraan. [1,4,7] Bij een lastig te classificeren grensvlakdermatitis met een cutane lupus in de overweging kan een DIF op een lesionaal biopt van toegevoegde waarde zijn. [9] In de literatuur werd bij de SLE-geassocieerde neutrofiele dermatose ook basale vacuolisatie en een neutrofiel-gemedieerde grensvlakdermatitis gerapporteerd. [1,2,4,7,8] Echter ons inziens betreft dit niet een ware vacuolaire grensvlakdermatitis, maar is er sprake van oedeemvorming direct gelegen onder het basaalmembraan. Dit werd bij casus 1 bevestigd met de pankeratine en collageen type IV kleuringen. Bij onze

twee patiënten kan dit mogelijk een verklaring zijn voor het ontstaan van blaren centraal in de laesies na krabben. In de literatuur wordt SLE-geassocieerde neutrofiele dermatose beschreven als een non-bulleuze huidaandoening, echter ons inziens past de secundaire blaarvorming binnen het clinicopathologische spectrum van deze aandoening. In tabel 1 worden de klinische en histopathologische kenmerken beschreven voor het stellen van de diagnose SLE-geassocieerde neutrofiele dermatose.

Differentiaal diagnostisch dient de SLE-geassocieerde neutrofiele dermatose histopathologisch te worden onderscheiden van conventionele urticaria, urticariële geneesmiddelenreactie, syndroom van Sweet, urticariële vasculitis, pallisaderende neutrofiele en granulomateuze dermatitis en bulleuze SLE. Conventionele urticaria kenmerken zich doorgaans door perivasculaire gemengdcellige ontstekingsinfiltraten bestaande uit lymfocyten, neutrofiele en eosinofiele granulocyten, dermaal oedeem en vasodilatatie. Ook bij een overwegende neutrofiele variant van conventionele urticaria ontbreekt het interstitiële component en de leukocytoclasie zoals bij de SLE-geassocieerde neutrofiele dermatose wordt gezien. [3] Bij een urticariële geneesmiddelenreactie bestaan de perivasculaire infiltraten voornamelijk uit lymfocyten en eosinofielen. Bij syndroom van Sweet is er ook een uitgesproken dermaal oedeem en vaak een denser neutrofiel infiltraat. Bij een urticariële vasculitis is er sprake van een leukocytoclastische vasculitis, wat zich kenmerkt door o.a. endotheelzwellings, fibrinoïde necrose en erythrocyten extravasatie, deze kenmerken zijn per definitie afwezig bij SLE-geassocieerde neutrofiele dermatose. Bij een pallisaderende neutrofiele en granulomateuze dermatitis worden er pallisaderende granulomen met neutrofielen en leukocytoclasie gezien, wat gepaard kan gaan met een kleine vaten leukocytoclastische vasculitis. [2,3] Een bulleuze SLE kenmerkt zich door een subepidermale blaar gevuld met neutrofielen en kernpuin, perivasculair gemengdcellig infiltraat en soms een leukocytoclastische vasculitis. Bij DIF wordt er vaak (70-80%) een continue lineaire depositie van IgG langs de dermo-epider-

Tabel 1. Klinische en histopathologische kenmerken van systemische lupus erythematosus-geassocieerde neutrofiele dermatose

| Systemische lupus erythematosus-geassocieerde neutrofiele dermatose   |
|---|
| <b>Klinische symptomen</b>  |
| Recidiverende of chronische erythemateuze maculae, papels of plaques, die < 24-48 uur verdwijnen~   |
| Urticarieel of annulair van vorm#   |
| Onderliggende systemische lupus erythematosus~  |
| <b>Histopathologische kenmerken</b>   |
| Diffuus interstitieel en perivasculair gelegen neutrofiel ontstekingsinfiltraat in de dermis~   |
| Leukocytoclasie~  |
| Neutrofiele epitheliotropisme#  |
| Oedeemvorming direct gelegen onder het basaalmembraan met oplijning van neutrofiele granulocyten langs het grensvlak#   |
| Subepidermale neutrofiel-gemedieerde blaarvorming#  |
| Papillaire neutrofiele microabcesvorming#   |
| Verdikte basaalmembraan#  |
| Mucine depositie in dermis#   |
| Veranderde collageenbundels (degeneratie of necrobiose)#  |
| Positieve directe immunofluorescentie met deposities van immuunglobulines (IgG, IgM en/of IgA) en complement (C3) langs het basaalmembraan in lesionele huid# |
| Afwezigheid van vasculitis~   |

~ Obligaat voor stellen diagnose; # Ondersteunt de diagnose

male overgang gezien, maar in 30% van de gevallen kan er ook sprake zijn van een granulaire patroon. Via indirecte immunofluorescentie kunnen circulerende antilichamen worden aangetoond tegen collageen VII. [10]

Het is belangrijk om deze cutane manifestatie van SLE te herkennen, omdat dit het eerste symptoom kan zijn van deze onderliggende systeemziekte. Een neutrofiele urticariële dermatose kan echter ook voorkomen in het kader van andere onderliggende systeemziekten zoals het Schnitzler syndroom, *adult-onset Stills disease*, systemische juveniele idiopathische artritis, cryopyrine-geassocieerd periodiek syndroom, Sjögren

syndroom, primaire biliaire cirrhose en inflammatoire darmziekten. Deze systeemziekten dienen te worden overwogen en uitgesloten bij een dergelijke interstitiële en perivasculaire neutrofiele dermatitis waarbij ondersteunende histopathologische kenmerken voor lupus erythematosus ontbreken. [3]

Als behandeling van de urticariële neutrofiele dermatose en SLE-geassocieerde neutrofiele dermatose kunnen antihistaminica worden geprobeerd, echter zijn deze vaak niet effectief. De belangrijkste therapeutische opties hiervoor zijn neutrofiele migratie remmers zoals colchicine 0,5-1,0 mg/dag en dapson 50-200 mg/dag. [3]

## LEERPUNTEN

- Urticariële neutrofiele dermatose uit zich klinisch als urticaria en kenmerkt zich histopathologisch door een interstitieel en perivasculair neutrofiel ontstekingsinfiltraat (variërend van celarm tot dens / Sweet-like) met neutrofiele epitheliotropisme en kernpuin zonder tekenen van vasculitis.
- Urticariële neutrofiele dermatose kan optreden in het kader van een onderliggende systeemziekte zoals systemische lupus erythematosus (SLE), Sjögren syndroom, Schnitzler syndroom, *adult-onset Stills disease*, systemische juveniele idiopathische artritis, cryopyrine-geassocieerd periodiek syndroom, primaire biliaire cirrhose en inflammatoire darmziekten.
- Urticariële neutrofiele dermatose dat optreedt in het kader van een onderliggende SLE wordt in de literatuur specifiek benoemd als 'SLE-geassocieerde neutrofiele dermatose'. Histopathologisch kunnen aanvullende kenmerken worden gezien, die suggestief zijn voor een onderliggende SLE zoals opijning van neutrofielen langs het grensvlak, dermaal mucine, basaalmembraneverdikking

en een positieve directe immunofluorescentie bestaande uit lineaire of granulaire deposities van immunglobulines en complement ter plaatse van de dermo-epidermale overgang.

- Het herkennen van deze huidandoening is belangrijk, omdat dit het eerste symptoom kan zijn van een onderliggende systeemziekte zoals SLE.

## TREFWOORDEN

systemische lupus erythematosus-geassocieerde neutrofiele dermatose – neutrofiele urticariële dermatose – histopathologie – clinicopathologische correlatie

## KEYWORDS

systemic lupus erythematosus-associated neutrophilic dermatosis – neutrophilic urticarial dermatosis – histopathology – clinicopathologic correlation

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Larson AR, Granter SR. Systemic lupus erythematosus-associated neutrophilic dermatosis – an underrecognized neutrophilic dermatosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Human pathology*. 2014;45:598-605.
2. Quatrano NA, Criscito MC, Femia AN, Brinster NK. Systemic lupus erythematosus-associated neutrophilic dermatosis with palmoplantar involvement. *JAAD Case Rep*. 2016;2:329-33.
3. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: an entity bridging monogenic and polygenic autoinflammatory disorders, and beyond. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:685-90.
4. Gusdorf L, Bessis D, Lipsker D. Lupus erythematosus and neutrophilic urticarial dermatosis: a retrospective study of 7 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:e351.
5. Broekaert SM, Böer-Auer A, Kerl K, et al. Neutrophilic epitheliotropism is a histopathological clue to neutrophilic urticarial dermatosis. *Am J Dermatopathol*. 2016;38:39-49.
6. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:23-31.
7. Brinster NK, Nunley J, Pariser R, Horvath B. Nonbullous neutrophilic lupus erythematosus: a newly recognized variant of cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:92-7.
8. Saeb-Lima, M, Charli-Joseph Y, Rodríguez-Acosta ED, Domínguez-Cherit J. Autoimmunity-related neutrophilic dermatosis: a newly described entity that is not exclusive of systemic lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol*. 2013;35:655-60.
9. Hoekzema R. Professor Cormane en de Lupus Band. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2021;31:59-60.
10. Lipsker D, Callen J, Ofori AO. Bullous systemic lupus erythematosus. *UpToDate*. Geraadpleegd op 24-12-2021. Beschikbaar op: <https://www.uptodate.com/contents/bullous-systemic-lupus-erythematosus>.

## CORRESPONDENTIEADRES

Ly Nguyen

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



# Bullae na allogene stamceltransplantatie

M.M.F. van Mierlo<sup>1</sup>, R. van Doorn<sup>2</sup>, J.N. Bouwes Bavinck<sup>2</sup>

Zowel toxische epidermale necrolyse (TEN) als graft versus host disease (GvHD) kunnen gepaard gaan met gegeneraliseerd erytheem, blaarvorming en loslating van de huid. We beschrijven een tweetal casus die illustreren hoe lastig het onderscheid tussen beide aandoeningen kan zijn. Vervolgens reiken wij enkele handvatten aan om beter onderscheid te maken tussen deze zeldzame en levensbedreigende ziektebeelden.

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

### Casus 1

Een 71-jarige man werd opgenomen op de afdeling hematologie in verband met een septisch beeld zonder focus, waarvoor hij verschillende antibiotica kreeg (cefuroxim, flucloxacilline, ceftazidim, vancomycine en gentamicine). Patiënt had een half jaar ervoor een allogene stamceltransplantatie ondergaan in verband met chronische myeloïde leukemie en ontving twee maanden voor deze opname een donor lymfocyten infusie. Als medicatie gebruikte hij cotrimoxazol, valaciclovir, temazepam, carbasalaatcalcium, omeprazol en dipyridamol, die alle meer dan 3 maanden geleden gestart waren. Tijdens opname ontwikkelde patiënt een uitgebreid vurig exantheem over de romp en extremiteiten. Daarnaast bleek bij bloedonderzoek dat de leverenzymen verhoogd waren en toonde een leverbiopt een beeld passend bij graft versus host disease (GvHD). Onder deze werkdiagnose werd gestart met pred-

nison 2mg/kg. Drie dagen later ontwikkelde patiënt blaarvorming over de romp en extremiteiten en werd de afdeling Huidziekten in consult gevraagd. Patiënt lag op dat moment geïntubeerd op de intensive care vanwege respiratoire insufficiëntie en een septisch beeld, waardoor anamnestiche gegevens ontbreken.

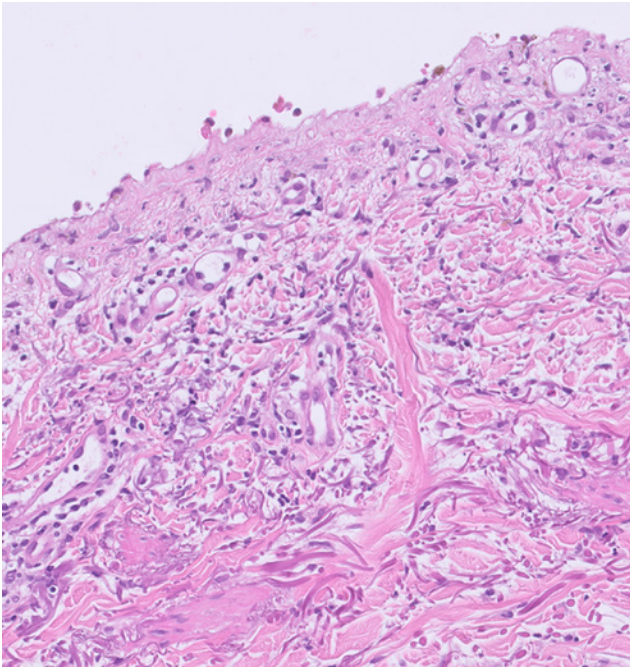
Bij klinisch onderzoek zagen wij een ziek ogende patiënt. Hij had een hoge hartfrequentie, lage bloeddruk en er was geen sprake van koorts. Dermatologisch onderzoek toonde verspreid over romp en extremiteiten confluërende erythematuze maculae met oppervlakkige loslating van de huid en multipiele nummulaire tot handpalmgrote met helder vocht gevulde bullae (figuur 1). Het teken van Nikolsky I en II waren positief. Tevens waren de orale en genitale mucosa erosief. De geschatte body surface area (BSA) met bullae, erosies en loslating bedroeg 40%.



*Figuur 1. Confluërende erythematuze maculae met oppervlakkige loslating van de huid en multipiele nummulaire tot handpalmgrote met helder vocht gevulde bullae.*

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum



*Figuur 2. Huidbiopt van de rechter onderarm: het huidbiopt is suboptimaal beoordeelbaar gezien het ontbreken van de epidermis. Er worden apoptotische keratinocyten gezien in een haarfollikel. Daarnaast toont de dermis een gering lymfocytair ontstekingsinfiltraat. Differentiaal diagnostisch worden overwogen een toxische epidermale necrolyse (TEN) dan wel een graft versus host disease (GvHD).*

Differentiaal diagnostisch werden toxische epidermale necrolyse (TEN) en bulleuze graft versus host disease (GvHD) overwogen. Er werd er een biopt afgenomen van de lesionale huid. Door het ontbreken van de epidermis hierin betrof dit een suboptimaal beoordeelbaar biopt. Wel werden er apoptotische keratinocyten gezien in een haarfollikel. Daarnaast werd in de dermis een gering lymfocytair ontstekingsinfiltraat gezien (figuur 2). Op basis van deze bevindingen kon geen onderscheid gemaakt worden tussen beide aandoeningen.

Op basis van de uitgebreidheid van de blaarvorming en de uitgebreide mucosale betrokkenheid stelden wij de diag-

nose TEN. Alle medicatie, waarbij een TEN beschreven is als bijwerking, werd gestaakt. Er werd in samenspraak met de hematoloog besloten om behandeling met prednison (2mg/kg) te continueren, aangezien de mogelijkheid van GvHD niet geheel uitgesloten was. Lokale behandeling met fusidinezuur zalf werd gestart. Een dag later ging de klinische conditie van patiënt achteruit met hoge beademingsvoorwaarden en noradrenaline ondersteuning. Er werd besloten de behandeling te staken en patiënt overleed kort hierna.

### Casus 2

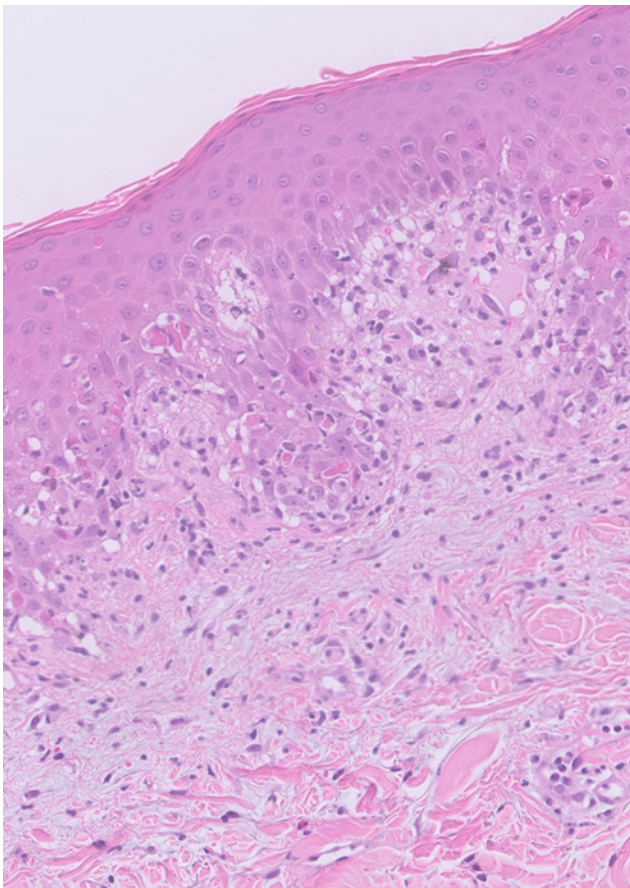
Een 65-jarige man werd opgenomen op de afdeling hematologie in verband een pneumonie waarvoor gestart was met cefuroxim en gentamicine. Patiënt onderging 5 maanden voor opname een allogene stamceltransplantatie in verband met een recidief Hodgkin lymfoom en ontving 1 maand geleden een donor lymfocyten infusie. Zijn overige medicatie bestond uit amitriptyline, valaciclovir, temazepam en foliumzuur, alle meer dan 3 maanden geleden gestart. In verband met een uitbreidend erytheem waarbij na 3 dagen blaarvorming optrad, werd de afdeling Huidziekten in consult gevraagd. De cotrimoxazol was reeds gestaakt bij het ontstaan van het exantheem.

Bij klinisch onderzoek zagen wij een zieke patiënt. Vitale functies waren: temperatuur 37,9°C, bloeddruk 100/60, puls 94/minuut. Bij dermatologisch onderzoek zagen wij verspreid over romp en extremiteiten confluërende donker erythematuze-grijze maculae met oppervlakkige loslating van de huid (figuur 3). Nikolsky I was hierbij positief. Daarnaast werden er ulcera op de orale mucosa gezien. Progressieve bullae, erosies en loslating traden op tot een geschatte BSA van 90%.

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een TEN, GvHD, genesmiddelenruptie of erythema exsudativum multiforme (EEM). Er werd een biopt afgenomen van de lesionale huid. Histologisch werd in de basale laag van de epidermis aantasting van de keratinocyten gezien met vele apoptotische keratinocyten. Ook hoog in de dermis en langs de haarfollikels waren apoptotische keratinocyten zichtbaar. Het infiltraat was voornamelijk opgebouwd uit lymfocyten en doofde uit



*Figuur 3. Verspreid over romp en extremiteiten confluërende donker erythematuze-grijze maculae met oppervlakkige loslating van de huid.*



**Figuur 4.** Huidbiopt van het abdomen: aantasting van de keratinocyten in de basale laag van de epidermis met vele apoptotische keratinocyten doorlopend tot hoog in de dermis en in de haarfollikels. Hierbij kan geen onderscheid tussen een GvHD en TEN gemaakt worden.

richting de diepere dermis (figuur 4). Ook hierbij was het onderscheid tussen beide aandoeningen niet te maken.

Op basis van het grijskleurige exantheem, de uitgebreidheid van de blaarvorming en de uitgebreide mucosale betrokkenheid werd de voorkeur gegeven aan de diagnose TEN. Alle TEN geassocieerde medicatie werd gestaakt en lokale behandeling

met fusidinezuur zelf vond plaats. Daarnaast werd gestart met prednison 2mg/kg gezien de mogelijkheid dat de huidafwijkingen een manifestatie van GvHD zouden zijn. Patiënt werd overgebracht naar de intensive care waar zijn huid langzaam herstelde. Patiënt overleed echter kort hierop aan respiratoire achteruitgang ten gevolge van infectie met een therapieresistente *Stenotrophomonas maltophilia*.

### BESPREKING

Toxische epidermale necrolyse is een zeldzame epidermolytische huیداandoening die in de meeste gevallen optreedt als bijwerking van medicatie. TEN wordt beschouwd als een T-cel gemedieerde, type IV overgevoeligheidsreactie. Geneesmiddelen kunnen het immuunsysteem stimuleren door direct te binden aan een HLA molecuul en een T-celreceptor. Dit resulteert in een clonale expansie van geneesmiddel specifieke (memory) CD8+ T-cellen, welke leiden tot keratinocyten apoptose door de Fas/FasL interactie op keratinocyten en de secretie van perforin, granzyme B en granulysin. [1] TEN heeft klinisch en histologisch sterke overeenkomsten met acute cutane GvHD graad IV. GvHD is een aandoening waarbij geëxpandeerde donor T-cellen de HLA-moleculen van de ontvanger als vreemd herkennen en een cytotoxische aanval tegen de gastheer inzetten. [2] Zowel TEN als acute cutane GvHD graad IV kunnen zich presenteren met gegeneraliseerd erytheem, desquamatie en bullae. Daarnaast wordt histologisch sub-epidermale splijting gezien met necrotische keratinocyten over de gehele breedte van de epidermis, vacuolisatie van de basale laag en een spaarzaam dermaal ontstekingsinfiltraat. [3] Beide aandoeningen worden gekenmerkt door een toename van CD8 positieve T-cellen. Bij stamceltransplantatiepatiënten is er vaak een afname van CD4 positieve regulatoire T-cellen, wat een verklaring zou kunnen zijn voor het toegenomen risico op TEN bij deze patiënten. [4]

Het onderscheid tussen beiden aandoeningen kan dus lastig zijn, al er zijn enkele onderscheidende kenmerken beschreven in de literatuur; zie tabel 1. [5] Deze klinische en pathologische kenmerken kunnen bijdragen aan tijdige herkenning van deze levensbedreigende ziektebeelden en het starten van adequate behandeling. In het geval van een TEN wordt de geasso-

**Tabel 1.** Klinische en histopathologische kenmerken van TEN en GvHD[1]

|                                  | TEN  | GvHD   |
|----------------------------------|--|--|
| <b>Medische voorgeschiedenis</b> | - Start van nieuwe medicatie 4-6 weken geleden   | - <100 dagen na hematopoietische stamceltransplantatie<br>- Verandering/verlaging van immunosuppressiva  |
| <b>Klinische presentatie</b>     | - Pijnlijke huid<br>- Grijskleurig exantheem<br>- Snelle progressie<br>- Begin van de symptomen op het sternum<br>- Betrokkenheid van het gelaat<br>- Zelden orgaanfalen<br>- Loslating van het slijmvlies | - Jeukende en pijnlijke huid<br>- Bruin-livide kleurig exantheem<br>- Langzame progressie<br>- Begin van symptomen op de handen, voeten en rond de oren<br>- Vaak orgaanfalen<br>- Mucositis |
| <b>Histopathologie</b>           | - Vacuolaire degeneratie van de basale laag, necrotische keratinocyten in alle lagen van de epidermis, paucicellulair infiltraat<br>- Hoge (>4-voudige) CD8+/CD4+ ratio                                    | - Vacuolaire degeneratie van de basale laag, necrotische keratinocyten in alle lagen van de epidermis, paucicellulair infiltraat<br>- Lage (<4-voudige) CD8+/CD4+ ratio                      |

1. Klein B, Kolm I, Nair G, et al. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous graft-versus-host disease in a stem cell recipient - a diagnostic dilemma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e585-e7.

cieerde medicatie gestaakt en eventueel gestart met een hoge dosis intraveneuze immunoglobulines en/of systemische steroïden. In geval van een acute GvHD is de toediening van systemische steroïden (2mg/kg/dag) de hoeksteen van behandeling. Ongeacht de aandoening is de mortaliteit hoog. In geval van een acute cutane GvHD graad IV is de 5 jaarsoverleving slechts 5%. De mortaliteit van een TEN is afhankelijk van de SCORE of Toxic Epidermal Necrosis (SCORTEN) en bedroeg in beide casus minstens 4, wat gepaard gaat met een mortaliteit van 58,3% tijdens opname.

Bij het afronden van dit artikel presenteerde zich ook een kind met in de voorgeschiedenis een allogene stamceltransplantatie, dat overleed aan de gevolgen van een TEN. Acute cutane GvHD en TEN zijn zeldzame aandoeningen. De mortaliteit is hoog en het is van belang tijdig adequate behandeling te starten. Met dit artikel hopen wij handvatten te bieden om deze levensbedreigende aandoeningen beter van elkaar te kunnen onderscheiden.

### LEERPUNTEN

- Toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute cutane graft versus host disease (GvHD) graad IV zijn beide levensbedreigende ziektebeelden die klinisch en histologisch moeilijk te onderscheiden zijn.
- In geval van bullae bij een patiënt met een voorgeschiedenis van een allogene stamceltransplantatie is ons advies medicatie te saneren en hoge dosering systemische steroïden (2mg/kg/dag) te starten

### TREFWOORDEN

toxische epidermale necrolyse - graft versus host disease - stamceltransplantatie

### KEYWORDS

toxic epidermal necrolysis - graft versus host disease - allogeneic stem-cell transplant

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Kuijper EC, French LE, Tensen CP, et al. Clinical and pathogenic aspects of the severe cutaneous adverse reaction epidermal necrolysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34: 1957-71.
2. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:2167-79.
3. Naik HS, Lockwood S, Saavedra A. A pilot study comparing histological and immunophenotypic patterns in stage 4 skin graft vs host disease from toxic epidermal necrolysis. *J Cutan Pathol.* 2017;44:857-60.
4. Chen A, Chao K, Rodriguez L, et al. Toxic epidermal necrolysis versus cutaneous Graft-Versus-Host Disease in a hematopoietic stem cell transplant recipient: the role of elafin. *Leuk Lymphoma.* 2018;59:2261-63.
5. Klein B, Kolm I, Nair G, et al. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous graft-versus-host disease in a stem cell recipient - a diagnostic dilemma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:e585-e7.

### CORRESPONDENTIEADRES

Minke van Mierlo

E-mail: m.m.f.van\_mierlo@lumc.nl



# Huidafwijkingen bij IgG4-gerelateerde ziekte

C.M. Wind<sup>1</sup>, M.H. Vermeer<sup>2</sup>

Soms blijkt een op het eerste gezicht relatief eenvoudig probleem het startpunt te zijn van een heel complexe aandoening. Hieronder presenteren wij een man met pitting oedeem aan de onderbenen en genitaal lymfoedeem. Dit bleek het eerste symptoom te zijn van de nieuw erkende ziekte-entiteit IgG4-gerelateerde ziekte. Deze nog niet volledig opgehelderde auto-inflammatoire aandoening resulteert met enige regelmaat ook in andere aspecifieke huidafwijkingen.

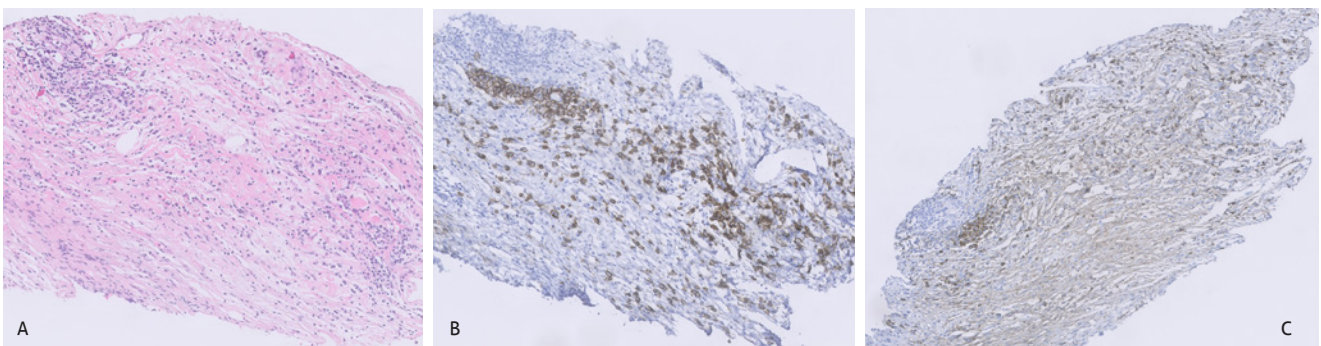
## CASUS

Een 82-jarige man werd door de endocrinoloog verwezen met een cutane zwelling op de onderbuik, die al 6 maanden bestond. Sinds 6 weken was de zwelling progressief, waarbij ook de omvang van de penis en benen was toegenomen. In dezelfde periode was hij 7 kg aangekomen in gewicht. Hij had geen last van jeuk of pijn. Patiënt was bekend met IgG4-gerelateerde ziekte, waardoor retroperitoneale fibrose rond de aorta en mesenteriale vaten was ontstaan (figuur 1), in combinatie met hypofysitis met panhypopituitarisme en een pseudotumor van de rechterlong. Hij gebruikte hiervoor 7,5 mg prednison en hormoonsuppletie. Ook was hij cardiovasculair belast met onder andere hypertensie, atriumfibrilleren en perifeer arterieel vaatlijden met een stent in de a. iliaca interna links. Hij was niet bekend met chronisch veneuze insufficiëntie of diep veneuze trombose. Decompensatio cordis en een nefrotisch syndroom waren uitgesloten. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij ter hoogte van het os pubis een 20 cm onscherp begrensd, licht erythemateus gebied met pitting

oedeem (figuur 2). Daarnaast was de penisschacht gezwollen, en was er fors pitting oedeem van de voeten tot halverwege de bovenbenen beiderzijds (figuur 3). De test van Stemmer was negatief, perifere pulsaties waren alleen rechts palpabel.

Om een cutane lokalisatie van IgG4-gerelateerde ziekte uit te sluiten werd een huidbiopt van de onderbuik afgenomen. Dit toonde een oedemateuze dermis zonder evidente ontsteking of proliferatie van plasmacellen. Immunohistochemie toonde geen expressie van IgG4. Laboratoriumonderzoek toonde een verhoogd IgG4 in het serum (2.2 g/L). Middels een PET-CT werd obstructie of dilatatie van de v. cava inferior uitgesloten. De retroperitoneale fibrose bleek niet meer metabool actief, maar onveranderd van omvang. Op een lymfescintigrafie werd sterk verstoorde lymfedrainage met terugvloei naar het veneuze systeem via de benen gezien, passend bij de retroperitoneale fibrose.

Diagnose: lymfoedeem secundair aan retroperitoneale fibrose bij IgG4-gerelateerde ziekte.



Figuur 1. Histopathologie van het retroperitoneale weefsel.

A: De HE-kleuring toont een sclerotisch stroma met storiforme fibrose en een lymfoplasmocytair infiltraat.

B: De kleuring voor CD138 toont een groot aantal plasmacellen.

C: De IgG4 kleuring laat zien dat deze plasmacellen IgG4 positief zijn. De IgG4+/IgG+ ratio van de plasmacellen is 100%.

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum



Figuur 2. Lymfoedeem met peau d'orange van het mons pubis en de penis-schacht van patiënt.

Er werd gestart met ambulante compressietherapie, ter voorbereiding op klasse III therapeutisch elastische kousen, en manuele lymfedrainage.

## BESPREKING

IgG4-gerelateerde ziekte is een recent beschreven auto-inflammatoire aandoening van potentieel alle organen en weefsels, al dan niet simultaan. De chronische inflammatie leidt tot fibrose en zwelling van de aangedane organen en weefsels. [1-5] Afhankelijk van de lokalisatie heeft het een langzaam progressief en indolent beloop, maar kent ook fatale complicaties zoals pancreas insufficiëntie, nierfalen of dissectie van een aneurysma van de aorta. [3,6]

De pathogenese is nog niet volledig opgehelderd, maar er zijn sterke aanwijzingen voor een auto-immuun origine, al dan niet getriggerd door een infectie of ander antigeen. [5,6] De reactie verloopt waarschijnlijk via CD4+ (cytotoxische) T-cellen, T-folliculaire helpercellen en een cascade van cytokines waaronder interleukine (IL)-4, -10 en -33. Dit zorgt voor activatie van B-cellen, waaronder ook IgG4-producerende plasmacellen. De IgG4 antistoffen zelf lijken geen oorzakelijke rol te spelen, maar eerder reactief anti-inflammatoir te zijn. [1,5,7] Recent onderzoek suggereert een mogelijke rol bij de pathogenese voor auto-antigenen zoals laminine, galectine-3, prohibitine en annexine A11. Echter, deze resultaten zijn nog niet extern gevalideerd. [5,6]

De incidentie van IgG4-gerelateerde ziekte ligt lager dan 1 per 100.000, maar is onzeker aangezien dit ziektebeeld nog niet zo lang als aparte entiteit is aangemerkt. [6,7] Het lijkt vaker voor te komen in Japan en andere landen in Zuidoost-Azië. [7] Aanvankelijk werd gedacht dat IgG4-gerelateerde ziekte vaker voorkomt bij mannen vanaf middelbare leeftijd, maar afhankelijk van de aangedane organen blijkt in toenemende mate dat het ook vrouwen en kinderen treft. [1,3,5,7] Ongeveer een derde van patiënten heeft een atopische constitutie. [5]

Klinische uitingen zijn een divers scala aan klachten als gevolg van de zwelling van de aangedane organen. Meest aangedaan zijn pancreas, lymfe-, zweet- en traanklieren,



Figuur 3. Pitting oedeem aan de onderbenen van patiënt.

galwegen, nieren, orbita en het retroperitoneale gebied rond de aorta. [3,4,7] Patiënten zijn over het algemeen niet ziek en hebben geen koorts. Gewichtsverlies en lymfadenopathie worden wel vaak gerapporteerd. [6,7]

Huidafwijkingen komen weinig voor (<10%), maar zijn mogelijk ondergerapporteerd. Het gaat om aspecifieke, frequent jeukende, erythemateuze papels, noduli en plaques, met name in het hoofd-halsgebied. [3,4,7] Differentiaal diagnostisch kan gedacht worden aan prurigo nodularis, pseudolymfoom, rosacea, granuloma faciale, psoriasis vulgaris, cicatriciële alopecie, Kimura's disease of sclerodermie. [1,2,7,8] De huidafwijkingen kunnen primaire infiltraten van IgG4+ plasmacellen bevatten, of secundair zijn aan inflammatie elders. [2,5,9] Met name de retroperitoneale fibrose zorgt voor lymfoedeem van de onderbuik, genitaliën, en de benen. [9,10]

Beeldvorming via een MRI- of (PET-) CT-scan is te adviseren om de aard van de zwellingen te beoordelen. Voor het stellen van de diagnose is naast de orgaanzwelling, ook de karakteristieke histopathologie een belangrijk criterium. [4] Dit toont in vrijwel alle organen een vergelijkbaar beeld van dense lymfocytair infiltraten, bestaande uit vooral CD4+ T-cellen en IgG4+ plasmacellen (10-200 per high-power field). Het aantal IgG4+ plasmacellen is afhankelijk van het aangedane weefsel. In mindere mate worden ook eosinofiele granulocyten gevonden. Tevens is er frequent necrotiserende vasculitis en storiforme fibrose. [2,4,6,7]

In de huid bevinden de infiltraten zich voornamelijk dermaal of in de subcutis. [7] Er wordt vaak een IgG4+/IgG+ plasmacel ratio van >40% gevonden. [2,4,6,7] De karakteristieke fibrose ontbreekt vaak in de huid en ook in de lymfeklieren. [2] Een derde diagnostisch criterium is een verhoogd IgG4 (>1,35 g/L) in het serum. [4,6,7] Daarbij is soms ook een verhoogd IgE of eosinofilie aantoonbaar. [7] Naast het uitsluiten van een maligniteit, is het belangrijk om het onderscheid te maken met andere auto-immuunaandoeningen zoals sarcoidose, Sjögren, SLE en ANCA-vasculitis. [4] Zowel de histopathologie



als laboratoriumonderzoek naar auto-immuun antistoffen kan hierbij behulpzaam zijn.

Ter behandeling van IgG4-gerelateerde ziekte wordt gestart met prednison (minimaal 0,5 mg/kg/dag), waarop na enkele weken de zwellingen afnemen en het serum IgG4 daalt. [3,4,6,7] Therapieresistentie en recidieven komen frequent voor, met name bij meerdere aangedane organen of zeer hoge

serum IgG4 waarden. [11] Vaak ontstaan recidieven al tijdens het afbouwen van prednison. Bij therapieresistentie of recidieven is rituximab een goede aanvulling. [3,4,7] Echter, rituximab is nog niet geregistreerd voor deze indicatie. Andere immunosuppressiva zoals mycofenolaat mofetil of azathioprine zijn ook mogelijk, maar waarschijnlijk minder effectief dan rituximab. [3,4,6] Bij ernstige obstructies is soms chirurgisch ingrijpen nodig.

### LEERPUNTEN

- IgG4-gerelateerde ziekte is een relatief recent erkende chronische, recidiverende auto-inflammatoire en auto-immuun aandoening.
- De ziekte kenmerkt zich door zwelling van organen of weefsels, met daarin dense infiltraten van IgG4+ plasmacellen en een verhoogd IgG4 in het serum.
- Alle organen, weefsels en in mindere mate ook de huid kunnen aangedaan zijn.
- De huidafwijkingen zijn aspecifiek en bestaan uit erythemateuze papels, nodi en plaques.
- Tijdige herkenning is belangrijk voor het starten van immunosuppressieve therapie ter voorkoming van irreversibele fibrose.

- Bij frequente recidieven of therapieresistentie lijkt een rol weggelegd voor behandeling met rituximab.

### TREFWOORDEN

IgG4-gerelateerde ziekte – lymfoedeem - auto-inflammatoir – fibrose - plasmacellen

### KEYWORDS

IgG4-related disease – lymphedema – autoinflammatory – fibrosis - plasma cells

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. De Jonge RJ, Leguit RJ, Rijken F. Cutane manifestatie van IgG4-gerelateerde ziekte. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2019;29:12-5.
2. Tokura Y, Yagi H, Yanaguchi H, et al. IgG4-related skin disease. *Br J Dermatol.* 2014;171:959-67.
3. Tsai HC, Tung HY, Liu CW, et al. Significance of high serum IgG4 in complete or non-full-fledged IgG4-related disease – a retrospective investigation of 845 patients and its clinical relevance. *Clin Rheumatol.* 2021; ePub ahead of print
4. Shenoy A, Mohandas N, Gottlieb A. Cutaneous and systemic IgG4-related disease: a review for dermatologists. *Dermatol Online.* 2019;25:13030.
5. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, et al. The front line of research into immunoglobulin G4-related disease – Do autoantibodies cause immunoglobulin G4-related disease? *Mod Rheumatol.* 2019;29:214-8.
6. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:702-14.
7. Katerji R, Smoller BR. Immunoglobulin-G4-related skin disease. *Clin Dermatol.* 2021;39:283-90.
8. Hoesly PM, Sluzevich JC. IgG4-related disease presenting with scarring alopecia of the scalp. *JAAD Case Rep.* 2018;4:555-7.
9. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol.* 2015;181:191-206.
10. Stevenson DR, Hashim H, Salman M, Mouyis M. A non-cardiac cause of bilateral leg swelling. *BMJ.* 2017;359:j5306.
11. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e55-65.

### CORRESPONDENTIEADRES

Carolien Wind  
E-mail: c.m.wind@lumc.nl