

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*)

WERK GROEP 'IN HET KORT'

M.W.D. Brouwer
A.L. Nguyen
Dr. N.A. Ipenburg

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:
zie 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 Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponsele

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2023 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@nvdv.nl

INHOUD

WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING

(Gastredactoren: prof. dr. E.H. van den Bogaard, dr. R. Driessen)

- 3** Voorwoord: Nieuws & Niches uit Nijmegen
- 4** Programma
- 5** Sturge-Weber- & Klippel-Trenaunaysyndroom - eponiemen versus genetica
- 9** Transversale (true) leukonychia
- 12** Merkelcelcarcinoom op de zonbedekte huid: tasten in het duister
- 16** Het spectrum van angiosarcomen in de huid: een update voor de dermatoloog
- 21** Het huidmicrobioom: van associatie naar functie en causaliteit
- 25** Complicaties van siliconen implantaten: relevantie voor de dermatologische praktijk
- 28** Dupilumab bij prurigo nodularis
- 30** Calcinosis cutis bij (juvenile) dermatomyositis: restverschijnsel of teken van activiteit?
- 34** Sarcoïdose: een grote imitator

WETENSCHAP

- 40** Innovations in psoriasis: focus on noninvasive techniques and personalized management

ILLUSTRATIE OMSLAG

© Mevrouw Emmer

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.



Nieuws & Niches uit Nijmegen

Beste collega's,

Graag nodigen wij u uit voor de 362ste Wetenschappelijke Vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Wij hopen u weer een aantrekkelijk programma te bieden met presentaties over interessante klinische casuïstiek, nieuwe opties voor behandelingen van patiënten, wetenschappelijke ontwikkelingen en belangrijke veranderingen in de zorg. Daarbij zullen we ook nieuwe ontwikkelingen toelichten op het gebied van onze specifieke aandachtsgebieden, waarin we met velen van u samenwerken. Wij waarderen zeer uw komst en inbreng in de discussies.

U bent van harte welkom in Hotel Van der Valk, Nijmegen-Lent.

Namens de afdeling Dermatologie,
Prof. dr. Elke M.G.J. de Jong



Van links naar rechts: Rieke Driessen, Carine van der Vleuten, Marieke Seyger, Marcel Pasch, Marijke Kamsteeg, Joris Janssen (aios), Roland Mommers, Yeliz Demir (aios), Elke de Jong, Daniel van Hezik (aios), Mirjam Schaap (aios), Laura Oostewechel (aios), Nicki Breetveld (aios), Marieke van Winden (aios), Tessa Kouwenhoven (aios), Peter Waagmeester (aios), Julie Tutein Nolthenius (aios), Sean Retra (aios), Charlotte Hetterschijt (aios), Satish Lubeek

Niet op de foto: Ellen van den Bogaard, Andre Moyakine, Michelle van Rossum, Daan Smulders, Demia Tiemes, Inge Bronckers (aios), Finola Bruins (aios), Daniëlla Franssen (aios), Elke ter Haar (aios), Floor Lijten (aios), Lara van der Schoot (aios)

PROGRAMMA

362STE WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENERELOGIE



09.15 **Ontvangst met koffie en thee**

09.45 **Opening en welkom**

Mark Janssen, Raad van Bestuur Radboudumc
Elke de Jong, Afdelingshoofd Dermatologie

BLOK 1 HECOVAN en nagelafwijkingen

Voorzitters: Andre Moyakine, Floor Lijten

10.00 **Sturge-Weber- & Klippel-Trenaunay syndroom:
eponiemen versus genetica**

Carine van der Vleuten

10.20 **Leukonychia**

Mirjam Schaap, Marcel Pasch

10.40 **Pauze**

BLOK 2 Zeldzame vormen van huidkanker

Voorzitters: Michelle van Rossum, Sean Retra

11.05 **Introductie** Michelle van Rossum

11.10 **Merkelcelcarcinoom op de zonbedekte huid**
Finola Bruins

11.20 **Het spectrum van angiosarcomen in de huid**
Laura Oostewechel

Experimentele Dermatologie

11.40 **Het huidmicrobioom nader onderzocht**
Ellen van den Bogaard

12.00 **Lunch**

13.25 **Huishoudelijke vergadering NVDV**

BLOK 3 Bijzondere casuïstiek

Voorzitters: Demia Tiemes, Marieke van Winden

14.25 **Siliconen in de huid**

Daniel van Hezik

Kinderdermatologie

14.35 **Dupilumab bij prurigo nodularis**

Peter Waagmeester

14.45 **Calcinosis cutis bij (juvenile) dermatomyositis**
Charlotte Hetterschijt

15.05 **Pauze**

BLOK 4 Inflammatoire dermatosen

Voorzitters: Daan Smulders, Julie Tutein Nolthenius

15.30 **Sarcoïdose: een grote imitator**
Tessa Kouwenhoven

15.45 **Nieuwe ontwikkelingen bij inflammatoire
huidziekten**
Elke de Jong

16.05 **Zorg op afstand bij psoriasis en eczeem**
Juil van den Reek

16.25 **Afsluiting**
Elke de Jong

Radboudumc





Sturge-Weber- & Klippel-Trenaunaysyndroom - eponiemen versus genetica

C. van der Vleuten

Aandoeningen als Sturge-Weber Syndroom (SWS) en Klippel-Trenaunaysyndroom (KTS) komen regelmatig ter sprake in de spreekkamer van de dermatoloog. Meer specifiek, bij een uitgebreide wijnvlek in het gelaat: betreft het mogelijk SWS? Bij een uitgebreide wijnvlek op een ledemaat: is er sprake van KTS? Bij een combinatie van een wijnvlek op zowel gelaat als arm of been: zijn dit twee (zeldzame) aandoeningen, of één... en welke dan? Het stellen van de juiste diagnose is niet altijd makkelijk, maar wel essentieel. Dit artikel laat zien hoe, in de huidige tijd, kennis over genetica ons helpt in deze soms semantische kwestie.

CASUS

Het betreft een 57-jarige man (figuur 1) met een uitgebreide wijnvlek in het gelaat, glaucoom en aura-migraine, maar geen epilepsie. [1] Daarnaast is er een uitgebreide wijnvlek van het rechterbeen dat korter en dunner is dan het linkerbeen en zijn er spataderen aan het rechterbeen. De vraag van deze man was: heb ik SWS én KTS? Deze vraag wordt aan het einde van dit artikel beantwoord.

VAATANOMALIEËN BIJ DE PASGEBORENE

Veel (vasculaire) geboortevlekken zijn met (de 20 weken-)echo niet zichtbaar, maar pas bij de geboorte. Na een waarschijnlijke eerste schrik van de ouders en zorgverleners is er in het begin vaak veel onzekerheid. Is het een oioevaarsbeet, die vanzelf minder wordt? Is dit een (voorloper van) een infantiel hemangioom dat ook vaak spontaan verbetert? Of is het een wijnvlek? [2] Bij wijnvlekken zijn er in het begin veel zorgen over zichtbaarheid, en rijst de vraag of er toch méér aan de hand is en het een indicator is voor onderliggende problemen? Zoals een syndroom als SWS of KTS misschien? [3] Als de ouders van de patiënt met de zoektermen SWS of KTS het internet op gaan, kan dat duidelijkheid geven, maar ook veel onrust veroorzaken.

GESCHIEDENIS VAN HET STURGE-WEBERSYNDROOM

In 1860 beschreef R. Schirmer de combinatie van angioom (wijnvlek) van het gelaat en groter oog (buphthalmos; glaucoom). In 1879 herkende W.A. Sturge de combinatie van een wijnvlek aan één kant van het gelaat in combinatie met neurologische problemen contralateraal. In 1922 beschreef F. Parkes Weber radiologische afwijkingen met verkalkingen in de hersenen aan de ene kant van een patiënt die ipsilateraal ook een wijnvlek en glaucoom had, maar verlamming con-



Figuur 1. Casus. Boven panel: Uitgebreide wijnvlek in het gelaat. Onder panel: Wijnvlek, varices en hypotrofie van het rechterbeen.

tralateraal. In 1935 bedacht K.J. Hilding Bergstrand de term 'Sturge-Webersyndroom' om zowel W.A. Sturge als F. Weber te erkennen. [4]

Dermatoloog, voorzitter Expertisecentrum Hecovan, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

KLINIEK VAN HET STURGE-WEBERSYNDROOM

SWS omvat klassiek een wijnvlek van het voorhoofd, gelegen op het innervatiegebied van de 1e tak van de nervus trigeminus. Daarnaast is er glaucoom met vaatafwijkingen van het oog en angiomatose van hersenvliezen in het pariëto-occipitale gebied, met verkalkingen en het risico van epilepsie ipsilateraal en het risico van contralaterale verlamming. De combinatie van een wijnvlek op het voorhoofd, glaucoom en epilepsie is de klassieke trias van SWS. [4]

GESCHIEDENIS VAN HET KLIPPEL-TRENAUNAYSYNDROOM

KTS werd in 1900 voor het eerst beschreven door de Franse artsen M. Klippel en P. Trenaunay als de aangeboren, sporadische (niet-erfelijke) aandoening met een trias (meestal in één ledemaat of kwadrant) van:

- Wijnvlek van de huid,
- spataderen op abnormale plaatsen, vooral aan de laterale zijde van het been en/of veneuze of lymfatische vaatmalformaties, en
- overgroei van botten en weke delen ledemaat. [5]

Rond 1900 waren er geen mogelijkheden voor echografie, MRI of genetische analyse. Het betreft dus klinische beschrijvingen en dat maakt ook de vraag 'wat is KTS precies en wat niet' moeilijk te beantwoorden, ook in de huidige tijd. Want in sommige casus is de klassieke trias niet altijd compleet en ontbreekt er een van de symptomen. Bij andere casus is er sprake van ondergroei in plaats van overgroei of zijn er afwijkingen buiten het kwadrant. Hierbij werd in het verleden dan de term 'forme fruste' van KTS gebruikt of Proteus syndroom bij zeer uitgebreide symptomatologie.

De afgelopen jaren is er veel geschreven over wat nu precies wel of niet KTS is en welke criteria gehanteerd moeten worden, nu we echo en MRI hebben. In 2008 bleek het stellen van de precieze diagnose nog steeds een moeilijke opgave. Op dat moment was er nog onvoldoende kennis van genetica. De diagnostische criteria voor KTS werden vervolgens beschreven in het artikel van Oduber et al. [6] Wat opvalt is dat er

veel woorden nodig zijn om de precieze criteria van KTS te omschrijven.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE VAN HET KLIPPEL-TRENAUNAYSYNDROOM (KTS)

De differentiële diagnose van KTS is uitgewerkt in Tabel 1. [7]

SWS & KTS... EPONIEMEN

Binnen de wereldwijde classificatie van de International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) [7] worden nog steeds eponiemen gebruikt zoals KTS, SWS en Parkes-Weber-syndroom. Het gebruik van de eponiemen zoals het KTS heeft verschillende voordelen; het geeft duidelijkheid aan de patiënt en beschrijft een klinisch risicoprofiel zoals het verhoogde risico op trombose bij KTS. Eponiemen hebben echter ook nadelen. Ze beschrijven bijvoorbeeld nooit de ernst van de aandoening bij een individuele patiënt en weerspiegelen niet het spectrum van een aandoening. In de dagelijkse praktijk blijkt dat de diagnose KTS regelmatig wordt gesteld of overwogen, soms ten onrechte, hetgeen voor veel onrust zorgt.

GENETICA VAN VAATANOMALIEËN

In de huidige tijd geeft kennis over genetica wel meer inzicht in oorzaken van deze vasculaire afwijkingen zoals SWS [8] en KTS [9]. Dit heeft de exacte diagnosestelling vereenvoudigd. We weten dat veel vaatanomalieën worden veroorzaakt door DNA-mozaïcisme, alleen gelokaliseerd in de aangetaste weefsels en niet in alle cellen van het organisme. Dit verklaart dat aandoeningen niet erfelijk zijn en sporadisch voorkomen. De DNA-afwijkingen zijn activerende mutaties die aanzetten tot celdeling en weefsel- en bloedvatengroei. [10]

Sinds 2011 is er steeds meer bekendheid gekomen over welke genen verband houden met vaatanomalieën. [11] In 2013 bleek SWS geassocieerd te zijn met een GNAQ-mutatie. [8] Maar ook 'gewone' wijnvlekken bleken dezelfde GNAQ-mutatie te hebben als SWS-patiënten. Het artikel uit 2013 schreef: 'Deze bevinding bevestigt een al lang bestaande hypothese'. De timing (en het celtype) van de GNAQ-mutatie tijdens de embryonale ontwikkeling heeft waarschijnlijk implicaties

Tabel 1: Differentiële diagnose van KTS.

Aandoening	Karakteristieken	DNA-afwijking
Grote wijnvlek	Wijnvlek zonder bijkomende problemen	GNAQ - GNA11 - PIK3CA - KRAS - NRAS
DCMO	Diffuse wijnvlek met overgroei	? - PIK3CA
Proteus syndroom	Progressieve overgroei van ossaal weefsel, huid en andere weefsels	AKT1
Parkes Weber syndroom	Overgroei in combinatie met capillaire malformaties en arterioveneuze fistels	RASA1 - EBHP4
CMTC	Congenitale, marmerachtige, in de tijd afnemende teleangiëctasieën met atrofie van subcutis en soms hypo/hypertrofie van ledemaat	GNA11 - ?
CLOVES	Congenitale Lipomateuze Overgroei, Vaatanomalieën, Epidermale naevi, en Skelet-afwijkingen/ Scoliose	PIK3CA
FAVA	Intramusculaire lipomateuze, low-flow vaatmalformatie	PIK3CA
M-CM/ MCAP	Megalencefalie en capillaire malformatie	PIK3CA

Afkortingen: DCMO: Diffuse capillary malformation with overgrowth; CMTC: Cutis marmorata telangiectasia congenita; CLOVES: Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular anomalies, Epidermal nevi, and Skeletal deformities/ Scoliosis; FAVA: Fibro-Adipose Vascular Anomaly; M-CM/ MCAP: Megalencephaly-capillary malformation syndrome

voor de vraag of een kind alleen een wijnvlek in het gelaat heeft, of ook oog- of hersenafwijkingen heeft, waarbij men zich kan voorstellen dat hoe eerder in de embryonale fase de mutatie optreedt, des te uitgebreider de gevolgen zullen zijn. Een deel van de klinische variabiliteit kan ook worden verklaard door mutaties anders dan de mutatie in het GNAQ-gen, zoals we aan het einde van dit artikel zullen ontdekken.

In 2016 werd gerapporteerd dat KTS geassocieerd is met een PIK3CA-mutatie. [9] Deze mutatie ontstaat vroeg in de zwangerschap (week 5-8). Door de PIK3CA-mutatie worden de aangestaste cellen actiever, wat de overgroei en toegenomen (vaat) groei verklaart. Nu blijkt dat er meerdere aandoeningen zijn die dezelfde PIK3CA-mutatie hebben, waarbij ook hier het verschil wordt veroorzaakt door een verschil in timing, locatie en celtype mutatie. Alle condities met PIK3CA-mozaïsme [12,13] zijn nu gecategoriseerd als:

- PIK3CA-gerelateerd overgroeispectrum (PROS) zoals bijv. CLOVES-syndroom, FAVA (zie tabel 1), Facial Infiltrating Lipomatosis (FIL) of KTS.
- PIK3CA-gerelateerde vaatmalformatie zoals bijv. veneuze of lymfatische malformaties.
- PIK3CA-gerelateerde niet-vasculaire afwijkingen zoals bijv. epidermale naevi of seborroïsche keratosen.

Terwijl we vroeger probeerden de verschillende aandoeningen van elkaar te onderscheiden, blijkt nu dat ze tot uiting komen door dezelfde mutatie/mechanisme, wat ook wordt geïllustreerd door de overlap van klinische kenmerken die worden gezien bij typische PROS-patiënten.

Al deze ontwikkelingen zorgen voor een nieuw perspectief in de naamgeving van aandoeningen. Kun je ook KTS hebben zonder PIK3CA? Eigenlijk niet, en ook in de ISSVA-classificatie(7) is KTS geassocieerd met PIK3CA-mozaïsme. Het blijkt namelijk dat mensen met een 'forme fruste' van KTS veelal géén PIK3CA- mutatie hebben maar een andere, bijvoorbeeld van het GNAQ-gen, GNA11-gen of andere genen, zoals KRAS.(14) Simpelweg andere aandoeningen dus.

TERUG NAAR DE CASUS

Weefselbiopten van de gelaatshuid en de huid van het been laten bij genetisch onderzoek exact dezelfde mutatie zien: GNA11. Het GNA11-gen is 'familie van' het GNAQ-gen; beide genen coderen voor G-eiwitten. Op basis hiervan is het begrijpelijk dat een GNA11-mutatie een SWS-achtig beeld geeft. De vraag van de patiënt of hij SWS én KTS heeft, is nu beantwoord: geen van beide. Zijn aandoening zou benoemd kunnen worden als: SWS-GNA11. [1] Vanuit de praktijk kennen we momenteel steeds meer mensen met GNA11-mozaïsme. En een deel van deze patiënten blijkt ook een klinisch beeld te hebben vergelijkbaar met SWS, maar over het algemeen milder. En als er neurologische problemen zijn, zoals epilepsie, ontstaan die vaak pas op latere leeftijd. [1]

AFSCHEID VAN Eponiemen?

Kunnen we nu afscheid nemen van eponiemen als SWS en KTS? Door zoals in het verleden ziektebeelden te beschrijven als combinaties van symptomen, met overlap, heeft het

gebruik van eponiemen (zoals beschreven omstreeks 1900) steeds minder waarde en wordt het zinnvoller om te classificeren naar de oorzakelijke mutatie. Maar misschien is het nog te vroeg om eponiemen helemaal af te schaffen en bijvoorbeeld de volgende omschrijving te gebruiken: beeld in klinisch spectrum SWS/KTS, (mogelijk) op basis van mutatie in/mozaïsme van 'specifiek gen'.

NIEUW (BEHANDEL)PERSPECTIEF!

Voor elke aandoening, en natuurlijk ook voor aangeboren vaatafwijkingen, is classificatie (en het stellen van de juiste diagnose) essentieel. Heden ten dage gaan we steeds meer van een klinische naar een genetische classificatie. Genetische screening geeft meer inzicht in de exacte classificatie en daarmee duidelijkheid voor (de ouders van) de patiënt. Bovendien zal genetische classificatie ook leiden tot een rationeel doelwit voor therapie (*targeted therapy*) [10,12,13,15] wat nieuwe perspectieven biedt. Er is steeds meer zicht op de gunstige effecten van de mTOR-remmer sirolimus bij mensen met invaliderende vaatafwijkingen. Andere en meer specifieke remmers bevinden zich momenteel in de onderzoeksfase, waardoor we in de toekomst mogelijk meer te bieden hebben voor deze patiëntengroep.

Genetica en *targeted therapy* bieden een nieuw perspectief in de juiste diagnosestelling, maar ook een nieuwe behandelopties van ziektebeelden in het klinisch spectrum van SWS en KTS, termen die nog steeds worden herkend en daardoor bruikbaar blijven in de praktijk. We hoeven dus nog geen afscheid te nemen van de eponiemen, maar in de toekomst zal de klinische diagnose steeds meer gecombineerd worden met de genetische diagnose, zoals bij onze patiënt met SWS-GNA11.

TREFWOORDEN

Sturge-Webersyndroom - Klippel-Trenaunaysyndroom - somatisch mozaïsme - PIK3CA - *targeted therapy*

BELANGENVERSTRENGELING

De auteur heeft geen (financiële) belangenverstrengeling.

LITERATUUR

1. Domp Martin A, van der Vleuten CJM, Dekeulemeier V, Duprez T, Revencu N, Desir J, et al. GNA11-mutated Sturge-Weber syndrome has distinct neurological and dermatological features. *Eur J Neurol*. 2022;29(10):3061-70.
2. Techasatian L, Sanaphay V, Paopongsawan P, Schachner LA. Neonatal Birthmarks: a prospective survey in 1000 neonates. *Glob Pediatr Health*. 2019;6:2333794X19835668.
3. Diociaiuti A, Paolantonio G, Zama M, Alaggio R, Carnevale C, Conforti A, et al. Vascular birthmarks as a clue for complex and syndromic vascular anomalies. *Front Pediatr*. 2021;9:730393.
4. Sudarsanam A, Ardern-Holmes SL. Sturge-Weber syndrome: from the past to the present. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(3):257-66.

5. Klippel MT, P. Du naevus variqueux osteohypertrophique. *Arch Genet Med Paris*. 1900;3:611–72.
6. Oduber CNEU, van der Horst CMAM, Hennekam RCM. Klippel-Trenaunay syndrome - Diagnostic criteria and hypothesis on etiology. *Ann Plas Surg*. 2008;60(2):217-23.
7. ISSVA Classification; <https://www.issva.org/classification>.
8. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1971-9.
9. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Experimental Dermatology*. 2016;25(1):17-9.
10. Coulie J, Boon L, Vikkula M. Molecular pathways and possible therapies for head and neck vascular anomalies. *J Oral Pathol Med*. 2022.
11. Ten Broek RW, Eijkelenboom A, van der Vleuten CJM, Kamping EJ, Kets M, Verhoeven BH, et al. Comprehensive molecular and clinicopathological analysis of vascular malformations: A study of 319 cases. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019;58(8):541-50.
12. Dekeuleeneer V, Seront E, Van Damme A, Boon LM, Vikkula M. Theranostic advances in vascular malformations. *J Invest Dermatol*. 2020;140(4):756-63.
13. Canaud G, Hammill AM, Adams D, Vikkula M, Keppler-Noreuil KM. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):306.
14. He R, Liao S, Yao X, Huang R, Zeng J, Zhang J, et al. Klippel-Trenaunay and Sturge-Weber Overlap Syndrome with KRAS and GNAQ mutations. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(7):1258-64.
15. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018;558(7711):540-6.

CORRESPONDENTIEADRES

Carine van der Vleuten

E-mail: carine.vandervleuten@radboudumc.nl



Transversale (*true*) leukonychia

M.J. Schaap¹, M.C. Pasch²

Het is belangrijk om bij een leukonychia, ofwel een witverkleuring van de nagel, bedacht te zijn op onderliggende systeem-, huid- of gewrichtsaandoeningen. Een adequate beoordeling en classificatie van de leukonychia is essentieel om hiertussen te onderscheiden. In dit artikel presenteren wij een transversale *true* leukonychia van de vingernagel veroorzaakt door artritis in het DIP gewricht. Deze casus leert ons om bij een leukonychia verder te kijken dan de huid.

INTRODUCTIE

Leukonychia, ofwel een witverkleuring van de nagel, kan een belangrijke aanwijzing zijn voor een onderliggende systeem- of huidaandoening.[1] De witte verkleuring kan veroorzaakt worden door afwijkingen van de nagelmatrix waardoor de nagelplaat zelf wit verkleurt (*true* leukonychia), afwijkingen in het nagelbed waarbij afname van het normale erytheem van het nagelbed leidt tot witte nagels (*apparent* leukonychia), of door witte verkleuring enkel van de oppervlakkige nagelplaat (*pseudo* leukonychia).[2] Hiernaast kan een leukonychia in vier morfologische presentaties worden onderverdeeld: totalis, partialis, striata (transversaal of longitudinaal) en punctata. [3] Het is essentieel om tussen bovenstaande te differentiëren om tot een juiste onderliggende oorzaak te komen.



Figuur 1. Transversale *true* leukonychia.

CASUS

Een 57-jarige man presenteerde zich met een sinds twee jaar bestaande witverkleuring van de nagel van de linker wijsvinger. Hij bemerkte witte transversale lijnen die proximaal begonnen, maar zich geleidelijk naar distaal uitbreidden. Deze veranderingen gaven geen klachten zoals pijn, maar werden als cosmetisch storend ervaren. Patiënt had al jaren last van onychomycose van de teennagels, waarvoor hij gedurende drie maanden behandeld werd met orale antimycotica. Hierop herstelden de teennagels zich geheel, maar de witverkleuring van de vingernagel bleef bestaan. Bij navraag heeft hij sporadisch last gehad van pijnlijke en stijve gewrichten in de handen, maar nooit rode of gezwollen gewrichten gehad. Patiënt beet vroeger op zijn nagels, maar manipuleerde de nagels of nagelriemen al lange tijd niet meer. Er was geen overmatig contact met water, detergentia of chemische stoffen. Er waren geen overige uitlokkende factoren. De medische voorgeschiedenis van patiënt bestond uit astmatische bronchitis op de kindertijd, hooikoorts en een urethrastrictuur waarvoor een operatieve ingreep. Hij gebruikte als medicatie alleen fluoxetine. Naast onychomycose kwamen er geen huid- of nagelafwijkingen in de familie voor.

Bij inspectie zagen wij ter plaatse van de nagel van digitus II van de linkerhand transversale leukonychia striata over de gehele nagelplaat (figuur 1). Hierbij was er sprake van een toename van de transversale curvatuur en van de dikte van de nagelplaat. Er was geen subunguale hyperkeratose. Er waren geen afwijkingen van de overige nagels, huid, haren of mucosa.

Een onychomycose werd zekerheidshalve uitgesloten middels een nagelkweek. Gezien de verdenking op een onderliggende oorzaak in de falanx of van het DIP-gewricht, werd een röntgenfoto van de vinger verricht. Deze liet een versmald en sclerotisch begrensd DIP-2 gewricht met een geringe subluxatie zien. Patiënt werd verwezen naar de reumatoloog voor nadere analyse. Aldaar werd patiënt initieel gediagnosticeerd met artrose. Enkele weken nadien bemerkte patiënt echter zwel-

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

ling en roodheid van het DIP-2 gewricht links met pijnklachten. Deze artritis werd behandeld met een intra-articulaire methylprednisolon injectie. Vier maanden na deze injectie werd een normaal uitgroeiende nagel gezien (figuur 2). Een recidief van zowel de gewrichtsklachten als de leukonychia één jaar nadien reageerde wederom goed op een methylprednisolon injectie. Patiënt is inmiddels 3 jaar klachtenvrij.



Figuur 2. Verbetering 4 maanden na een intra-articulaire methylprednisolon injectie. De transversale leukonychia striata groeit uit met de nagelplaat.

BESPREKING

Leukonychia kan een belangrijke aanwijzing zijn voor een onderliggende systeem-, huid- of, in dit geval, gewrichtsaandoening. Een leukonychia is echter vaak een onschuldig fenomeen. De meest voorkomende vorm van leukonychia is vermoedelijk de (veelal bij kinderen voorkomende) leukonychia punctata, meestal veroorzaakt door trauma. In zeldzamere gevallen kan een leukonychia echter ook wijzen op systemisch lijden, zoals bijvoorbeeld bij transversale *apparent* leukonychia, ofwel 'Muehrcke lines', wat onder andere gezien kan worden bij hypoalbuminemie of chronische nierinsufficiëntie en bij patiënten die dialyseren.[1] Een zorgvuldige beoordeling van de nagel en de patiënt als geheel is dus relevant bij leukonychia.

De eerste stap bij beoordeling van leukonychia is om de aard en de distributie van de leukonychia te beoordelen. De differentiatie tussen een *true* en een *apparent* leukonychia kan gemaakt worden door druk uit te oefenen op de nagelplaat. Bij een *true* leukonychia zal de witverkleuring aanwezig blij-

ven, terwijl de witverkleuring zal verdwijnen bij een *apparent* leukonychia. Bij een *pseudo* leukonychia zal de witverkleuring overigens ook blijven bestaan bij druk. Het substraat van deze witverkleuring kan echter verwijderd worden door over de nagel te schrapen, waarmee de *pseudo* leukonychia verdwijnt.

Bij deze casus was sprake van transversale *true* leukonychia. Bij een *true* leukonychia krijgt de nagelplaat zijn witte kleur door een abnormale keratinisatie in de distale nagelmatrix, wat onder andere resulteert in een persisterende parakeratose van de nagelplaat. [4,5] Dit zorgt voor een diffuse reflectie van licht, waardoor de nagelplaat wit oogt en het onderliggende erythemateuze nagelbed niet meer zichtbaar is. Deze keratinisatiestoornis kan uitgelokt worden door velerlei factoren die schade toebrengen aan de nagelmatrix. In 1919 bracht de Nederlandse psychiater Rudolf Mees transversale *true* leukonychia in verband met arsenicumintoxicatie. Er werden 1-2mm brede transversale witte verkleuringen gezien in de proximale nagelplaat, parallel aan de lunula. [6] Sindsdien wordt, gezien deze geschiedenis, regelmatig naar transversale *true* leukonychia gerefereerd als 'Mees' lines'. Er bestaan echter vele andere oorzaken naast arsenicumintoxicatie. Traumatische oorzaken zijn manicure, trauma aan de nagelmatrix door druk op te lange teennagels, cryotherapie van verrucae bij de proximale nagelwal of contact met chemicaliën. Huidaandoeningen, zoals psoriasis, acrodermatitis continua van Hallopeau of paronychia kunnen tevens een oorzaak zijn. Indien alle nagels zijn aangedaan, dus zowel teen- als vingernagels, dient een systemische oorzaak uitgesloten te worden. [1] Hierbij kan bij transversale *true* leukonychia gedacht worden aan toxische stoffen voor de nagelmatrix, zoals het eerder genoemde arsenicum, maar ook aan bijvoorbeeld chemotherapie. [7] Ook onderliggende systemische aandoeningen, waaronder systemische lupus erythematoses [8], hematologisch lijden [9], hartfalen [10] of chronische nierinsufficiëntie [11] kunnen een oorzaak zijn. Tot slot zijn 'Mees' lines' ten gevolge van infectie of hypoxemie beschreven. [1] Zodra de uitlokkende factor (indien mogelijk) verholpen wordt, zal de witverkleuring met de nagel uitgroeien.

Transversale *true* leukonychia door osteoartritis in het DIP-gewricht is eerder vermeld in de literatuur. [12] In de beschreven casus kan de *true* leukonychia ontstaan zijn doordat de inflammatie van het DIP-gewricht geleid heeft tot gestoorde uitrijping van de onychocyten met als gevolg afname van de transparantie van de nagelplaat door parakeratose.

CONCLUSIE

De mogelijke oorzaken van leukonychia zijn breed, maar een correcte classificatie geeft richting naar een onderliggende oorzaak. Hierbij is het belangrijk om verder te kijken dan de nagel zelf. Niet alleen huidaandoeningen, maar ook systemische ziekten of gewrichtsaandoeningen kunnen leiden tot leukonychia.

LITERATUUR

1. Iorizzo M, Starace M, Pasch MC. Leukonychia: what can white nails tell us? *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(2):177-93.

LEERPUNTEN

- Een leukonychia is vaak een onschuldig fenomeen, maar kan een belangrijke aanwijzing zijn voor een onderliggende systeem-, huid- of gewrichtsaandoening.
- Een zorgvuldige beoordeling van de nagel en de patiënt als geheel is essentieel om de onderliggende oorzaak van leukonychia te achterhalen.
- Een *true* leukonychia is van een *apparent* leukonychia te onderscheiden door druk uit te oefenen op de nagelplaat; bij een *true* leukonychia zal de witverkleuring aanwezig blijven bij druk.

TREFWOORDEN

Leukonychia – witverkleuring – nagel – artritis - transversaal

BELANGENVERSTRENGELING

De auteurs hebben geen (financiële) belangenverstrengeling.

2. Grossman M, Scher RK. Leukonychia: review and classification. *Int J Dermatol.* 1990;29(8):535-41.
3. Weber FP. Some pathologic conditions of the nails. *Int Clin.* 1899;28:108-30.
4. Thomson MS. Leukonychia. *Proc R Soc Med.* 1936;29(5):456-7.
5. Baran R, Perrin C. Transverse leukonychia of toenails due to repeated microtrauma. *Br J Dermatol.* 1995;133(2):267-9.
6. Mees RA. Een verschijnsel bij polyneuritis arsenicosa. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1919;63:391-6.
7. Kinjo T, Shibahara D, Higa F, Fujita J. Beau's lines and Mees' lines formations after chemotherapy. *Intern Med.* 2015;54(17):2281.
8. Jarek MJ, Finger DR, Gillil WR, Giandoni MB. Periorbital edema and mees' lines in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 1996;2(3):156-9.
9. Anoun S, Qachouh M, Lamchahab M, Quessar A, Bencheikroun S. Mees' lines in an acute myeloid leukemia patient. *Turk J Haematol.* 2013;30(3):340.
10. Lee SH, Kim WH. Mees' lines associated with heart failure. *QJM.* 2019;112(3):223.
11. Udayakumar P, Balasubramanian S, Ramalingam KS, Lakshmi C, Srinivas CR, Mathew AC. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006;72(2):119-25.
12. Cutolo M, Cimmino MA, Accardo S. Nail involvement in osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 1990;9(2):242-5.

CORRESPONDENTIEADRES

Mirjam Schaap

E-mail: mirjam.schaap@radboudumc.nl



Merkelcelcarcinoom op de zonbedekte huid: tasten in het duister

F.M. Bruins¹, A.L. Amir², M.J. Boers-Sonderen³, J.E.M. Werner⁴, E.M. Zwijnenburg⁵, M.M. van Rossum⁶, S.F.K. Lubeek⁶

Het merkelcelcarcinoom (MCC) is een zeldzame en agressieve neuro-endocriene tumor met een stijgende incidentie wereldwijd. MCC wordt beschouwd als een oncologisch noodgeval waarbij spoedige multidisciplinaire beoordeling en beleidsbepaling geïndiceerd is, bij voorkeur in één van de aangewezen expertisecentra. De exacte etiologie van MCC is niet geheel opgehelderd. Enerzijds is er een relatie aangetoond met ultraviolet (UV) blootstelling, anderzijds met het Merkelcel Polyomavirus (MCPyV). Studies laten zien dat het merendeel (circa 80%) van de MCC in Europa en Noord-Amerika geassocieerd zijn met het MCPyV. Alhoewel beide vormen agressief zijn, lijken er in de literatuur aanwijzingen te zijn dat virus-positieve MCC een betere prognose hebben vergeleken met UV-gerelateerde (virus-negatieve) MCC. Hiermee zou de MCPyV status als prognostische factor kunnen dienen. Momenteel bestaat er echter nog geen betrouwbare methode om in de dagelijkse praktijk virus-positieve van virus-negatieve MCC te onderscheiden. Toekomstig onderzoek naar de associatie tussen MCPyV status en klinische uitkomsten van patiënten met MCC zal moeten uitwijzen of en hoe de diagnostiek naar MCPyV in de klinische praktijk ingezet kan worden.

CASUS

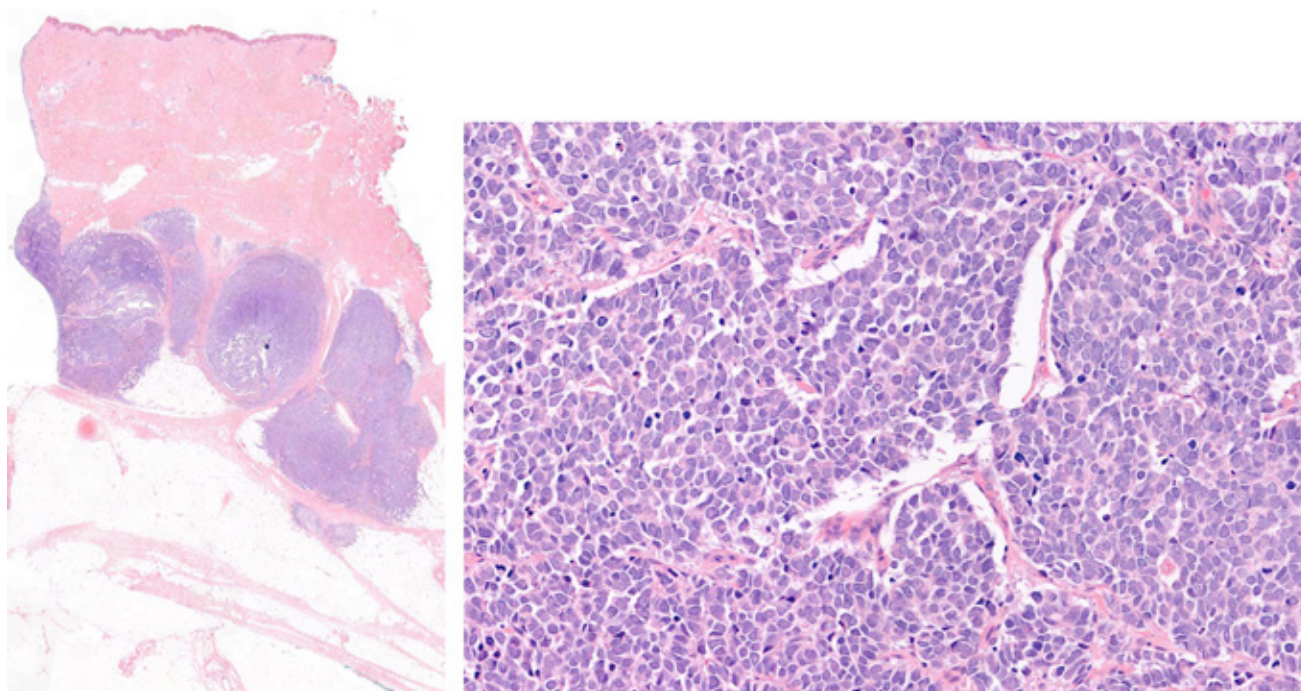
Een 62-jarige patiënt werd door een perifeer chirurg verwezen met een verdenking op een vaatmalformatie op de bil links. Er was sprake van een zwelling die sinds 8-9 maanden langzaam groter werd. De plek deed geen pijn, maar gaf wel irritatie bij zitten en druk van de broekriem. Elders werd een echo en aanvullend MRI verricht, waarbij het beeld suggestief was voor een oppervlakkige veneuze malformatie. Bij presentatie op onze polikliniek zagen wij ter hoogte van de linker bil een multinodulaire subcutane afwijking van 10x10cm die deels vast en deels weker aanvoelde (figuur 1). Inguinaal links werd een vergrote lymfeklier gepalpeerd. Er werd een naaldbiopt afgenomen ter plaatse van de linker bil, waarin een *small blue round cell* tumor werd gezien met *dot-like* expressie van cytokeratine (CK)20 en expressie van neuro-endocriene markers, goed passend bij een merkelcelcarcinoom (MCC). Een PET-CT liet een sterke verdenking op een lymfekliermetastase inguinaal links zien, maar geen aanwijzingen voor metastasen op afstand. Via de oncologisch chirurg werd een resectie van de primaire tumor en een lymfeklierdissectie inguinaal links verricht. Histopathologie liet een dermale en subcutane lokalisatie van MCC zien (diameter circa 7cm), zeer focaal irradicaal in het zijsnijvlak (figuur 2). Geen van 9 verwijderde lymfeklieren, inclusief de PET avide lymfeklier, liet metastase zien. Er werd gestart met adjuvante radiotherapie (54/45 Gy in 18 fracties)



Figuur 1. Klinisch beeld. Bij eerste presentatie op de polikliniek wordt ter hoogte van de linker bil een multinodulaire subcutane afwijking van 10x10cm gezien die deels vast en deels weker aanvoelde.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen
² Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen
³ Medisch oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Radboudumc, Nijmegen
⁴ Chirurg-oncoloog, afdeling Heelkunde, Radboudumc, Nijmegen

⁵ Radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Radboudumc, Nijmegen
⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



Figuur 2. Histologisch beeld. Het weefsel laat een *small blue round cell tumor* zien, bestaande uit dermaal en subcutaan gelegen velden van monomorphe, cellen met weinig cytoplasma en ronde tot hoekiger kernen met kernmolding en donker, fijn granulair chromatine zonder nucleoli.

op het primaire tumorbed, waarna patiënt intensief vervolgd werd door dermatoloog, chirurg en radiotherapeut. Een PET-CT na 6 maanden toonde geen aanwijzingen voor metastasen op afstand, echter een volgende PET-CT toonde 11 maanden na diagnose een solitaire laesie in het corpus van de pancreas. Een punctie van deze laesie liet een beeld zien passend bij een metastase van het MCC. Er werd behandeling gestart met immuuntherapie (avelumab) waarmee 3 maanden na start een complete respons werd gezien.

BESPREKING

Het MCC is een zeldzame en agressieve neuro-endocriene tumor met een stijgende incidentie wereldwijd. [1] Deze vorm van huidkanker ontstaat voornamelijk bij ouderen (gemiddelde leeftijd bij diagnose circa 70-75 jaar) en vaker bij mannen dan bij vrouwen. [2] Ook ontstaat het vaker in immuungecompromiteerde patiënten, zoals post-transplantatie patiënten, patiënten met een hiv-infectie of een hematologische maligniteit. [2] Het MCC ontwikkelt zich doorgaans als een snel groeiende, pijnloze, stevige, rood- tot paarse nodulaire cutane tumor met een glad glanzend oppervlak, maar kan zich ook subcutaan presenteren, zoals in deze casus. [2,3] De voorkeurslocaties zijn het hoofd-halsgebied (29-44%) en de ledematen (37-45%), terwijl minder dan 5-10% van de MCC ontstaat op deels- of volledig zonbedekte huid zoals abdomen, bovenbenen, behaarde hoofd of nates. [4]

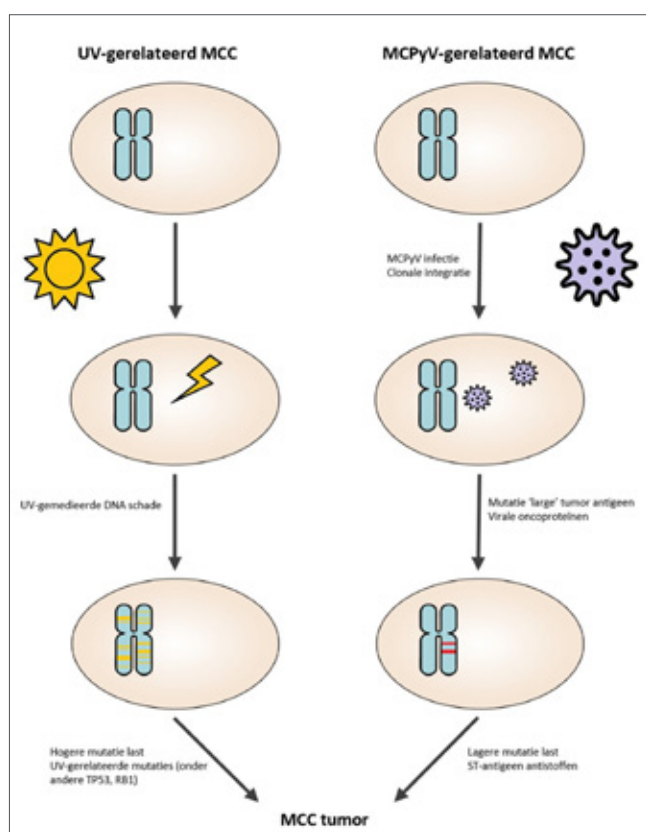
De diagnose MCC wordt doorgaans gesteld door middel van histopathologische bevestiging met een stansbiopsie. [4] De histologie laat een *small blue round cell tumor* zien, bestaande uit dermaal gelegen groepen, velden en/of strengen van monomorphe, cellen met weinig cytoplasma

en ronde tot hoekiger kernen met 'kernmolding' en donker (blauw), fijn granulair chromatine zonder nucleoli (figuur 2). Er worden veel mitosen en apoptotische cellen gezien. [4,5] Immunohistochemische kleuringen op CK20 en neurofilament kunnen helpen het te onderscheiden van andere maligniteiten, zoals een cutane metastase van kleincellig longcarcinoom. [4,5] Gezien de aanzienlijke kans op metastasering wordt tevens stadiëring aanbevolen middels een (PET-) CT, eventueel aangevuld met echografisch onderzoek van het aangrenzend klierstation. [4] Behandeling van de primaire tumor bestaat bij voorkeur uit excisie met 1cm marge, meestal gevolgd door adjuvante radiotherapie. [2,4] Het valt te overwegen een schildwachtprocedure te verrichten bij alle patiënten waarbij er geen sprake is van klinisch pathologisch vergrote lymfeklieren of metastasen op afstand, hoewel over de klinische consequenties nog geen consensus bestaat. [4] Als er sprake is van regionale lymfekliermetastase(n) wordt geadviseerd om een lymfeklierdissectie gevolgd door postoperatieve radiotherapie danwel primaire radiotherapie te verrichten. [2] Bij op afstand gemetastaseerde ziekte is avelumab (anti-PD-L1) in Nederland momenteel de enige geregistreerde vorm van systemische behandeling voor patiënten met MCC. Ondanks de toegenomen therapeutische mogelijkheden, blijft de kans dat patiënten overlijden aan MCC aanzienlijk met een 5-jaars overleving van gelokaliseerde ziekte variërend van 48-63%, met lagere 5-jaars overleving bij regionale- en afstandsmetastasen (35,4% respectievelijk 13,5%). [4] Patiënten met een grotere tumor, regionale- of afstandsmetastasen, mannelijk geslacht, tumor locatie in het hoofd-halsgebied en gebruik van immunosuppressiva hebben een slechtere prognose. [2,4] Na behandeling wordt periodieke follow-up aanbevolen gedurende minimaal vijf jaar in afbouwende frequen-

tie. Gezien het agressieve karakter wordt MCC beschouwd als een oncologisch noodgeval en is spoedige multidisciplinaire beoordeling en beleidsbepaling geïndiceerd, bij voorkeur in (overleg met) één van de vijf expertisecentra in Nederland (Radboudumc, ErasmusMC, MaastrichtUMC+, UMC Groningen of Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis). [4,6]

ETIOLOGIE: ULTRAVIOLET VERSUS MERKELCEL POLYOMAVIRUS GERELATEERD MERKELCELCARCINOOM

De exacte etiologie van MCC is niet geheel opgehelderd. Enerzijds is er een relatie aangetoond met ultraviolet (UV) blootstelling, anderzijds met het Merkelcel Polyomavirus (MCPyV) (figuur 3). De relatie met UV blootstelling wordt onderschreven door het feit dat MCC vaak ontstaat op de zonbeschenen huid, vaker voorkomt in gebieden met een hoge UV-index en gepaard gaat met andere vormen van huidmaligniteiten die gerelateerd zijn aan UV-straling. [3] De UV-straling leidt tot mutaties van diverse tumor suppressor genen, zoals retinoblastoom-1 (*RB1*) en tumor protein 53 (*TP53*),



Figuur 3. Merkelcelcarinoom (MCC) tumorgenese. Twee pathways worden onderscheiden: ultraviolet (UV-) versus Merkelcel Polyomavirus (MCPyV)-gerelateerd. In het virus-negatieve (UV-) gerelateerde MCC leidt UV-straling tot mutaties van diverse tumor suppressor genen, resulterend in een MCC met een hoge mutatie last. Bij het virus-gerelateerde MCC vindt infectie plaats met het MCPyV. Twee mutaties in het MCPyV leiden vervolgens tot het ontstaan van een MCC: een eerste mutatie zorgt voor clonale integratie van het virus DNA in het gastheergenoom, een tweede mutatie van het 'large' tumor antigeen resulteert in toegenomen vorming van de virale oncoproteïnen, leidend tot tumorgenese.

en juist tot activatie van de phosphoinositide 3-kinase (*PI3K*) pathway, hetgeen kan resulteren in het ontstaan van MCC. [7] Anderzijds wordt het MCPyV ook beschreven als vermeende veroorzaker van (een deel van de) MCC, wat waarschijnlijk vooral van belang is bij het ontstaan van MCC op (ook) de zonbedekte huid, zoals in onze casus. [7] De associatie tussen het MCPyV en het MCC werd voor het eerst beschreven in 2008, toen werd vastgesteld dat 80% van de MCC monsters positief waren voor het MCPyV. [8] Dit virus wordt gedurende het leven verkregen en leidt tot een vaak levenslange latente infectie. De seroprevalentie van het MCPyV in volwassenen tussen de 60-69 jaar is circa 81% en neemt toe met de leeftijd. [9] Ondanks deze hoge prevalentie ontwikkelt slechts een zeer klein percentage van de populatie een MCC. De exacte rol van het virus hierin is nog niet geheel duidelijk.

Het MCPyV virus is opgebouwd uit een circulair dubbelstrengs DNA genoom, welke onderverdeeld is in zogeheten vroege en late regio's. [7] De vroege genen coderen onder andere voor twee oncoproteïnen, namelijk het 'large' tumor antigeen en 'small' tumor antigeen. De late genen coderen onder andere voor de eiwitten viral protein 1 (*VP1*), betrokken bij binding aan en binnendringen van de gastheer cel, en *VP2*, wat de virulentie van het virus versterkt. [7] Er wordt gedacht dat twee mutaties in het MCPyV kunnen leiden tot MCC. Een eerste mutatie zorgt voor clonale integratie van het virus DNA in het gastheergenoom. Een tweede mutatie van het 'large' tumor antigeen resulteert in toegenomen vorming van de virale oncoproteïnen. Deze oncoproteïnen zorgen onder andere voor afname van celcyclusregulatie, waardoor cel proliferatie toeneemt. Hiermee verandert het natuurlijke gedrag van het virus van replicatie naar clonale integratie en tumorgenese, wat uiteindelijk leidt tot het ontstaan van een MCC. [2,7] Beide mutaties zijn zeldzaam, wat zou kunnen verklaren waarom maar een zeer klein percentage een MCC ontwikkelt ondanks de hoge prevalentie van MCPyV infecties. [7]

De meeste studies laten zien dat het merendeel (circa 80%) van de MCC in Europa en Noord-Amerika geassocieerd zijn aan het MCPyV (virus-positieve) MCC, terwijl dit in Australië juist omgekeerd is, met circa 70-80% UV-gerelateerde (virus-negatieve) MCC. [10] Daarnaast wordt gezien dat het MCPyV een minder grote rol heeft bij het ontstaan van MCC in immuungecompromiteerde patiënten. [11] Onderzoek heeft laten zien dat verschillende UV-geïnduceerde mutaties gevonden in MCPyV-negatieve MCC niet worden geïdentificeerd in MCPyV-positieve MCC. [12] Daarnaast heeft het UV-gerelateerd (virus-negatieve) MCC een veel hogere mutatie last ten opzichte van MCPyV-positieve MCC. [13] Alhoewel beide vormen van MCC agressief zijn, lijken er in de literatuur aanwijzingen te zijn dat virus-positieve tumoren een betere prognose hebben vergeleken met UV-gerelateerd (virus-negatieve) MCC. [7,14] De reden hiervoor is niet opgehelderd, maar mogelijk liggen de hogere mutatie last en de type mutaties (onder andere TP53 en RB mutaties), die vaker gevonden worden in virus-negatieve MCC, hieraan ten grondslag. [7] Hiermee zou de MCPyV status potentieel als prognostische factor kunnen dienen bij patiënten met een MCC. [15]

Momenteel bestaat er echter nog geen betrouwbare methode om in de dagelijkse praktijk virus-negatieve van virus-positieve MCC te onderscheiden met immunohistochemie of moleculaire analyse. [4,13] Serologisch kunnen er bij diagnose en gedurende follow-up MCPyV oncoproteïne (ST-antigeen) antistoffen bepaald worden, dit heeft momenteel echter nog geen plaats in de standaard zorg van patiënten met MCC. [15] Toekomstig onderzoek naar de associatie tussen MCPyV status en klinische uitkomsten van patiënten met MCC zal moeten uitwijzen of en hoe de diagnostiek naar MCPyV in de klinische praktijk ingezet kan worden. [4,7]

TREFWOORDEN

Merkelcelcarcinoom - merkelcel polyomavirus – ultraviolet - huidkanker

BELANGENVERSTRENGELING

De auteurs hebben geen (financiële) belangenverstrengeling.

LITERATUUR

1. Stang A, Becker JC, Nghiem P, Ferlay J. The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment. *Eur J Cancer*. 2018;94:47-60.
2. Zwijnenburg EM, Lubeek SFK, Werner JEM, Amir AL, Weijs WLJ, Takes RP, et al. Merkel cell carcinoma: New Trends. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7).
3. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):375-81.
4. Gauci ML, Aristei C, Becker JC, Blom A, Bataille V, Dreno B, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;171:203-31.
5. Stanoszek LM, Chan MP, Palanisamy N, Carskadon S, Siddiqui J, Patel RM, et al. Neurofilament is superior to cytokeratin 20 in supporting cutaneous origin for neuroendocrine carcinoma. *Histopathology*. 2019;74(3):504-13.
6. Erkende expertisecentra voor zeldzame aandoeningen. 2022 [Available from: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2022/10/03/publicatieoverzicht-van-erkende-expertisecentra-voor-zeldzame-aandoeningen-eczaz>].
7. Yang A, Wijaya WA, Yang L, He Y, Cen Y, Chen J. The impact of Merkel cell polyomavirus positivity on prognosis of merkel cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2022;12:1020805.
8. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096-100.
9. Tolstov YL, Knauer A, Chen JG, Kensler TW, Kingsley LA, Moore PS, et al. Asymptomatic primary Merkel cell polyomavirus infection among adults. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(8):1371-80.
10. Silling S, Kreuter A, Gambichler T, Meyer T, Stockfleth E, Wieland U. Epidemiology of Merkel Cell Polyomavirus Infection and Merkel Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24).
11. Ferrándiz-Pulido C, Gómez-Tomás A, Llombart B, Mendoza D, Marcoval J, Piasterico S, et al. Clinicopathological features, MCPyV status and outcomes of Merkel cell carcinoma in solid-organ transplant recipients: a retrospective, multicentre cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1991-2001.
12. Donizy P, Wróblewska JP, Dias-Santagata D, Woznica K, Biecek P, Mochel MC, et al. Merkel Cell Carcinoma of Unknown Primary: Immunohistochemical and molecular analyses reveal distinct UV-signature/MCPyV-negative and high immunogenicity/MCPyV-positive profiles. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7).
13. Starrett GJ, Thakuria M, Chen T, Marcelus C, Cheng J, Nomburg J, et al. Clinical and molecular characterization of virus-positive and virus-negative Merkel cell carcinoma. *Genome Med*. 2020;12(1):30.
14. Harms KL, Zhao L, Johnson B, Wang X, Carskadon S, Palanisamy N, et al. Virus-positive Merkel cell carcinoma is an independent prognostic group with distinct predictive biomarkers. *Clin Cancer Res*. 2021;27(9):2494-504.
15. Paulson KG, Lewis CW, Redman MW, Simonson WT, Lisberg A, Ritter D, et al. Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: A prospective validation study. *Cancer*. 2017;123(8):1464-74.

CORRESPONDENTIEADRES

Finola Bruins

E-mail: finola.bruins@radboudumc.nl



Het spectrum van angiosarcomen in de huid: een update voor de dermatoloog

L.C.F. Oosteweche¹, U.E. Flucke², J.J. Bonenkamp³, P.M. Braam⁴, I.M.E. Desar⁵, S.A.H. Pegge⁶, M.M. van Rossum⁷, S.F.K. Lubeek⁷

Een angiosarcoom (AS) is een zeer zeldzame, agressieve vorm van kanker bestaande uit kwaadaardige endotheelcellen die afwijkende vaten vormen en die zich in ongeveer 60% van de gevallen in de huid openbaart. AS heeft een slechte prognose met een hoge mate van lokaal recidief en neiging tot metastasering. AS wordt helaas vaak pas laat herkend, mede vanwege de zeldzaamheid en de variabele klinische presentatie. In dit artikel brengen we aan de hand van casusbespreking en een overzicht van de literatuur het spectrum van AS met een origine en/of openbaring in de huid onder de aandacht, om zo tijdige herkenning en verwijzing te verbeteren.

AS kunnen onderverdeeld worden in primaire- en secundaire AS, waarbij secundaire AS voornamelijk ontstaan door ultraviolet expositie, bij patiënten met chronisch lymfoedeem of na eerdere radiotherapie. De klinische presentatie is zeer variabel, zoals de casus in dit artikel weerspiegelen. AS worden bevestigd via histopathologisch onderzoek en een (PET)-CT-scan is aangewezen om eventuele metastasering te identificeren. Chirurgische resectie en aanvullende radiotherapie is heden de standaardbehandeling bij gelokaliseerd AS. Patiënten met inoperabele- of gemetastaseerde ziekte hebben een indicatie voor systemische behandeling. Paclitaxel of doxorubicine worden hierbij als middelen van eerste keuze beschouwd. AS heeft over het algemeen een slechte prognose met een hoge mate van lokaal recidief en neiging tot meta-

stasering. Vertraging in het stellen van de diagnose bevordert lokale groei van de tumor met verhoogde kans op metastasering en daarmee een slechtere prognose. Verwijzing naar een expertisecentrum voor multidisciplinair beleidsadvies dient zo spoedig mogelijk plaats te vinden.

CASUS 1

Een 82-jarige patiënt werd door een perifeer dermatoloog verwezen in verband met een sinds 6 maanden bestaande asymptomatische, blauwe verkleuring op zijn voorhoofd. Een biopsie elders liet een AS zien. Bij de eerste presentatie zagen we frontaal centraal een kinderhandpalmgrote onscherp begrensde niet-geïndureerde grijs-livide macula. Via aanvullende head-tilt manoeuvre (zie kader 'Head-tilt manoeuvre')



Figuur 1. Casus 1. (a) Mapping van UV-geïnduceerd angiosarcoom, (b) UV-geïnduceerd angiosarcoom 3 maanden na radiotherapie.

1. Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen
2. Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen
3. Oncologisch chirurg, afdeling Heelkunde, Radboudumc, Nijmegen
4. Radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Radboudumc, Nijmegen

5. Internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Radboudumc, Nijmegen
6. Radioloog, afdeling radiologie, Radboudumc, Nijmegen
7. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

HEAD-TILT MANOEUVRE

De head-tilt manoeuvre is een snelle, makkelijke en non-invasieve verrichting die kan bijdragen aan het diagnosticeren van AS in het hoofd/hals gebied. Een patiënt dient zijn hoofd gedurende minstens 5 seconden tussen zijn knieën te houden, waarbij de betrokken gebieden violetachtig worden en pijnlijk beginnen te kloppen. Ook gebieden die in eerste instantie niet zichtbaar zijn worden waargenomen. Deze manoeuvre kan ook helpen bij het afbakenen van de grenzen van de tumor en het markeren van mogelijke overgeslagen gebieden voorafgaand aan chirurgische resectie. [10] (Met dank aan Jordy Pouwels, senior coassistent afdeling Dermatologie, Radboudumc)

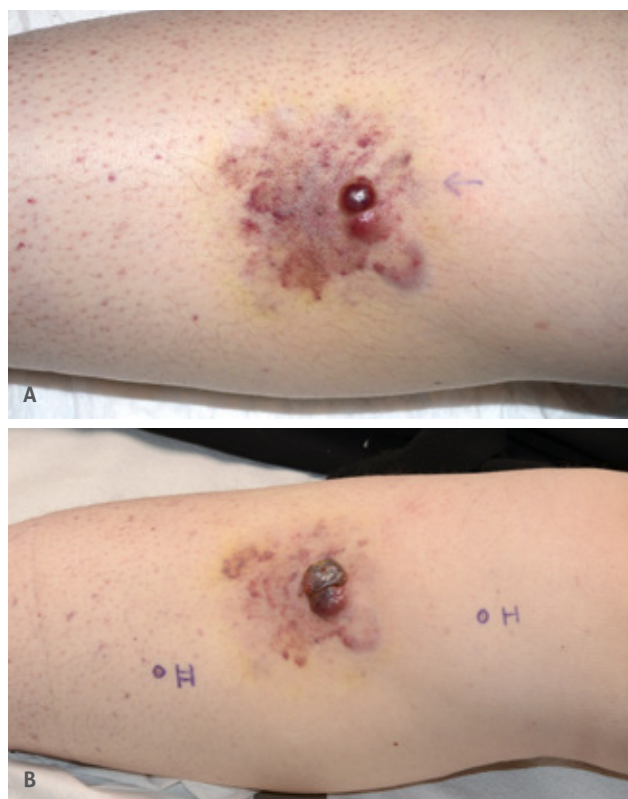


en Woodslamponderzoek werd de vermoedelijke begrenzing afgetekend en vond histopathologische mapping plaats (figuur 1a). In alle bipten werd een beeld gezien passend bij AS. Aanvullend echo hoofd/hals met punctie en CT-thorax lieten geen aanwijzing zien voor metastasering. Na multidisciplinair overleg binnen ons expertisecentrum voor patiënten met een sarcoom werd behandeling gestart met neoadjuvant paclitaxel. Na deze chemokuren volgde opnieuw histopathologische mapping, waarbij vitale restlokalisaties in drie van de vier mappingbipten zichtbaar waren. Besloten werd om - mede gezien het resterende en lastig te begrenzen tumoroppervlak - aanvullend te behandelen middels radiotherapie met ruime marge. Drie maanden na het afronden van de radiotherapie kwam patiënt voor herbeoordeling, waarbij aan de randen van het bestraalde gebied wat onregelmatig, niet volledig wegdrukbaar erytheem zichtbaar was. Bij de head-tilt manoeuvre en Woodslamp onderzoek was een vergelijkbaar, doch prominenter beeld zichtbaar (figuur 1b). Besloten werd tot hernieuwde histopathologische mapping, waarin een residu/recidief van het AS links en rechts frontaal werd gevonden. Patiënt werd verwezen naar de aangezichtschirurg voor ruime resectie en re-resectie, waarna histopathologische radicaliteit bereikt werd. Bij de laatste controle was een genezende wond zichtbaar zonder aanwijzingen voor recidief.

CASUS 2

Een 24-jarige patiënte werd verwezen via een perifeer dermatoloog met een sinds ongeveer 8 maanden bestaande groei-

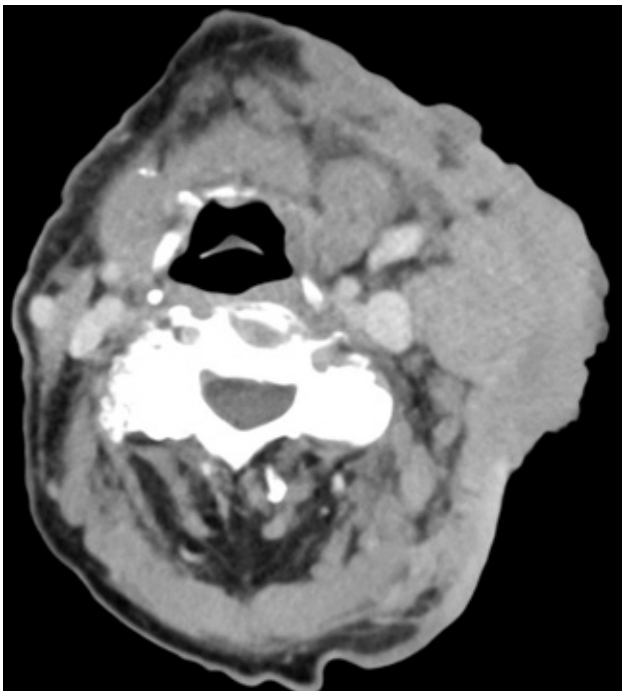
ende en pijnlijke plek pretibiaal rechts. Haar voorgeschiedenis bestaat uit primair lymfoedeem sinds de kindertijd en daarbij recidiverende erysipelas. De afwijking leek volgens patiënte eerst op een blauwe plek, werd progressief donkerder van kleur en er ontstonden vervolgens pijnlijke zwellingen in. Een huidbipt elders toonde een beeld verdacht voor een vaatmalformatie. Op verdenking van een vaatmalformatie werd een echo verricht, die geen bijzonderheden liet zien. Bij de eerste presentatie van patiënte op onze polikliniek zagen wij pretibiaal rechts een 6x6mm onscherp begrensde wisselend erythematolivide macula met rondom een gelig aspect en milde atrofie en een tweetal 10x10mm redelijk scherp begrensde rood-paarse glanzende bolronde zeer pijnlijke geïndureerde papels (figuur 2a). Er vond biptafname plaats, waarmee de diagnose AS gesteld werd. Ten tijde van het uitslaggesprek had de plek zich inmiddels uitgebreid tot een grootte van 7x70mm met daarin een tweetal confluerende noduli van 20x30mm met daaromheen meerdere erythematolivide maculae (figuur 2b). Er werd nogmaals een tweetal huidbiopten afgenomen van de nieuw ontstane laesies, welke het beeld toonde van irregulaire vaatjes best passend bij uitlopers van het AS. Gezien de lokalisatie in een been met lymfoedeem spreken we van een lymfoedeem-geassocieerd AS (Steward-Treves syndroom volgens de eerste beschrijvers). Hierbij waren reeds meerdere cutane satellieten aanwezig. Een PET-CT en CT-thorax met contrast toonden geen aanwijzingen voor metastasen. Patiënt werd multidisciplinair besproken, waarna werd gekozen voor ledemaatperfusie als alternatief voor resectie vanwege de lastige afgrensbaarheid



Figuur 2. Casus 2. (a) Eerste presentatie Steward-Treves-Syndroom, (b): presentatie Stewart-Treves-Syndroom na 4 weken.



Figuur 3. Casus 3. UV-geïnduceerd angiosaroom in de hals.



Figuur 4. Casus 3. Beeldvorming (CT-hals) van UV-geïnduceerd angiosaroom in de hals met zeer uitgebreide pathologische wekedelenmassa cutaan/subcutaan links in de hals, uitstrekkend vanaf retroauriculair tot anterior van het manubrium sterni. Mogelijk ingroei in de glandula parotis links en in de musculus sternocleidomastoideus links.

en grote kans op wondproblemen in een lymfoedeem been. Ter overbrugging van de wachttijd werd patiënte behandeld met inductie chemotherapie middels paclitaxel met goede klinische respons.

CASUS 3

Een 93-jarige patiënte met in de voorgeschiedenis onder andere een strumectomie bij multinodulair struma en cardiale belasting, werd na enig delay via de huisarts, met spoed door een perifeer dermatoloog verwezen in verband met een sinds 5 maanden bestaande progressieve, jeukende, iets gevoelige

zwellings links in haar hals. Wij zagen bij lichamelijk onderzoek retro-auriculair doorlopend over de gehele hals naar anterior, deels de midline overschrijdend en caudaal uitbreidend tot het sternum, een multinodulaire, exofytische, erythematolivide, sterk geïndureerde tumor, met enkele gele crustae en vocht-uitvloed (figuur 3). Zowel revisie van eerder verrichte bipten elders als het nieuwe biopt toonde een AS. Een CT hoofd-hals en thorax toonde een zeer uitgebreide pathologische wekedelenmassa cutaan/subcutaan links in de hals met mogelijk ingroei in de glandula parotis en in de musculus sternocleidomastoideus met meerdere pathologisch vergrote lymfeklieren en een ruime hoeveelheid pleuravocht in de linker thoraxholte (figuur 4). Patiënte werd multidisciplinair beoordeeld en besproken in ons centrum. Door de uitgebreidheid en door-groei waren chirurgie en/of (palliatieve) radiotherapie geen optie. Patiënte werd verwezen naar de medisch-oncoloog, waar gezien de kwetsbare algehele conditie van patiënte werd gekozen voor best supportive care via de huisarts. Twee maanden na presentatie is patiënte overleden.

CASUS 4

Een 77-jarige patiënte, met onder andere in de voorgeschiedenis een mucosaal melanoom uitgaande van de sinus etmoidalis/frontalis links waarvoor excisie, een basaalcelcarcinoom en een mammacarcinoom waarvoor lumpectomie en adjuvante chemo- en radiotherapie, werd intern door de KNO-arts verwezen voor totale huidinspectie. Tijdens lichamelijk onderzoek viel een 3x3cm erythemasquameuze plaque ter plaatse van de linker mamma op (figuur 5). Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan eczeem, M. Paget of M. Bowen. Histopathologisch onderzoek was sterk verdacht voor een (post-radiatie geïnduceerd) angiosaroom. Een recente verrichte PET-CT in verband met het mucosaal melanoom, liet geen aanwijzingen zien voor metastasering. Na multidisciplinair overleg volgde mamma ablatie via de oncologisch chirurg.



Figuur 5. Casus 4. Radiatie geassocieerd AS ter plaatse van linker mamma.

BESPREKING

Angiosarcomen (AS) zijn erg zeldzame, maligne tumoren die hun oorsprong vinden in ontaarde endotheelcellen en vertegenwoordigen ongeveer 1-2% van alle wekdelensarcomen.

[1] AS kunnen overal in het lichaam aanwezig zijn. Ongeveer 60% van de AS betreffen angiosarcomen met een origine en/of openbaring in de huid, met name in het hoofd/hals gebied.

[1] Andere lokalisaties waar AS kunnen ontstaan zijn onder andere de diepe bind- en steunweefsels, organen (zoals de milt, lever of het hart) en botten. [2] Vanwege de zeldzaamheid is er weinig bekend over deze aandoening, waardoor tijdige herkenning en behandeling in de praktijk vaak een uitdaging blijken te zijn. AS worden onderverdeeld in primaire (de novo) en secundaire AS. Primaire AS komen veelal visceeraal voor, maar ook in de huid. Secundaire AS houden verband met externe schadelijke factoren en worden onderverdeeld in drie hoofdvarianten, namelijk: (I) AS in chronisch zonbeschadigde huid (ultraviolet (UV)-geassocieerd), zoals beschreven in de eerste en derde casus, (II) AS ten gevolge van chronisch lymfe-oedeem (Stewart-Treves syndroom), zoals beschreven in casus twee en (III) radiatie geassocieerd AS (RGA), gerelateerd aan een voorgeschiedenis van radiotherapie, zoals beschreven in casus 4. [3] Het Stewart-Treves syndroom treft meestal vrouwen met langdurig lymfoedeem na okselklierdissectie ten gevolge van mammacarcinoom. RGA komt veelal voor bij patiënten met borstsparende therapie na mammacarcinoom. [1] Gezien de zeldzaamheid en complexiteit van deze aandoening is de zorg in Nederland gecentraliseerd in enkele expertisecentra voor patiënten met sarcomen, waaronder het Radboudumc. [4]

Etiologie en pathogenese

De etiologie en pathogenese van AS is complex en niet goed gedefinieerd. Er is weinig bekend over de risicofactoren die leiden tot de ontwikkeling van AS, hoewel AS verreweg het meest voorkomt bij oudere mannen (>70 jaar), met name op de scalp. [5] UV-geassocieerd AS wordt meestal gezien in het hoofdhalsgebied in UV-beschadigde huid, hoewel een directe relatie met UV-straling tot op heden niet is vastgesteld. [1] Preferentiële lokalisatie op het (kale) hoofd van oude mannen pleiten voor een associatie met UV-licht. [3] Tevens zijn er mutaties beschreven met een duidelijk patroon geassocieerd met UV-schade bij AS. [6] Ontregeling van de angiogenese is één van de belangrijkste veranderingen in AS, waarbij zowel verhoogde expressie van angiogene tyrosinekinasereceptoren als angiogene groeifactoren zijn aangetoond. Chronische huidbeschadiging, afwijkingen in de vasculaire doorstroming en immuunstoornissen lijken ten grondslag te liggen, waarschijnlijk door activering van neovasculogenese. Verschillende mutaties spelen een rol, waarvan de meest bekende PTPRB, PLCG1, TP53 en KRAS zijn. [7,8] De mechanismen achter de ontwikkeling van AS in chronisch lymfoedeem zijn nog niet volledig verklaard. Immuunveranderingen in de micro-omgeving, bepaald door ineffektieve lymfedrainage, lijken een rol te spelen, waardoor disfuncties in antigeen-presenterende dendritische cellen en cytotoxische T-lymfocyten ontstaan en vasculaire proliferatie wordt veroorzaakt. Een deel van de AS worden gekenmerkt door activering van MYC, een proto-oncogen dat betrokken is

bij verschillende complexe cellulaire routes met effecten op celproliferatie, differentiatie, apoptose en angiogenese. [7,9]

Diagnostiek en histopathologie

De diagnostiek van AS wordt vaak vertraagd door de uiteenlopende, soms subtiele, kliniek. Een AS wordt geregeld aangezien voor een ecchymose of hematoom, met name in een vroeg stadium. Nod(ul)i, papels, plaques, satellieten en tumoren ontwikkelen zich in de voortschrijdende laesies. Veelal zijn AS slecht afgrensbaar waardoor bij lichamelijk onderzoek bij AS in het hoofdhalsgebied het kantelen van het hoofd de bloedtoevoer naar de laesie vergroot en helpt bij het visualiseren, de zogenoemde head-tilt manoeuvre (figuur 6).

[8] Dermatoscopie en Woodslamponderzoek kunnen soms helpen bij de differentiaal diagnostische overwegingen en begrenzing. [7]

Echografisch en histopathologisch kan de presentatie van een angiosarcoom net zo subtiel zijn. Angiosarcomen bestaan uit abnormale endotheelcellen en vaatvorming kan onopvallend zijn. Angiosarcomen zijn infiltratief en hebben geen kapsel of duidelijke grens tussen normaal en abnormaal weefsel. [5] Morfologisch goed gedifferentieerde laesies worden gekenmerkt door onregelmatige, anastomoserende en verwijde vasculaire structuren met grotendeels onopvallende endotheelcellen en kunnen verkeerd worden geïnterpreteerd als hemangioom of lymfangioom, met name in een oppervlakkig biopsiemonster. Slecht gedifferentieerde AS kunnen lagen vormen van mitotisch actieve, pleomorfe cellen met slecht gedefinieerde, vasculaire structuren. Tumoren zijn dan moeilijk te onderscheiden van andere kwaadaardige tumoren zoals carcinoom en melanoom. [5,8] Derhalve wordt aanvullende immuunhistochemie verricht. Voorts is er een toenemende rol voor moleculaire diagnostiek. [6] Een (PET)-CT-scan wordt geadviseerd te verrichten om eventuele metastasering te identificeren. Voor het afbakenen van de omvang van de primaire laesie kan een MRI-scan overwogen worden. [5]

Therapie en prognose

Er zijn meerdere behandelingen beschreven voor AS, waaronder chirurgie, radiotherapie, en verschillende systemische behandelingen; allen echter met een beperkt bewijs voor effectiviteit in verband met de zeldzaamheid van de aandoening. Chirurgische resectie is momenteel de standaardbehandeling bij gelokaliseerd AS. Dit wordt doorgaans aangevuld met radiotherapie in het geval dat ruime resectie niet mogelijk is, er satellietvorming bestaat en/of afhankelijk van de anatomische locatie. [1,5,11] In het geval van RAS valt hyperthermie na chirurgie ook te overwegen. [12] Er wordt laagdrempelig neoadjuvante chemotherapie aan toegevoegd vanwege de doorgaans moeilijke begrenzing van het angiosarcoom en de daarmee gepaard gaande uitdagingen in geval van chirurgische en radiotherapeutische behandelingen. Patiënten met inoperabele of gemetastaseerde ziekte hebben een indicatie voor systemische behandeling, al dan niet in combinatie met radiotherapie. Paclitaxel of doxorubicine worden hierbij als middel van eerste keuze beschouwd; tyrosine kinase remmer pazopanib is een alternatief. [11,13] Immunotherapie lijkt veelbelovend voor AS. [14,15] De prog-

nose van AS is ongunstig met een 5-jaarsoverleving van ongeveer 35%, waarbij het risico op lokaal recidief en metastaseren aanzienlijk is. [5] Leeftijd boven de 65 jaar, mannelijk geslacht, primair AS, diepe tumoren en niet-chirurgische behandeling worden beschouwd als prognostisch ongunstige factoren. [3]

TREFWOORDEN

huidkanker - UV-geïnduceerd angiosaroom - Steward-Treves-syndroom - radiatie-geïnduceerd angiosaroom - head-tilt manoeuvre

BELANGENVERSTRENGELING

De auteurs hebben geen (financiële) belangenverstrengeling.

LITERATUUR

- Vogt T, Müller CSL, Melchior P, Rübe C, Ugurel S, Schimming T-T, et al. S1-Guideline cutaneous angiosarcomas – update 2021. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2021;19(12):1801-12.
- Cao J, Wang J, He C, Fang M. Angiosarcoma: a review of diagnosis and current treatment. *Am J Cancer Res*. 2019;9(11):2303-13.
- Weidema ME, Flucke UE, van der Graaf WTA, Ho VKY, Hillebrandt-Roeffen MHS, Dutch Nationwide N, et al. Prognostic factors in a large nationwide cohort of histologically confirmed primary and secondary angiosarcomas. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11).
- Ziekenhuizen voor wekedelensarcomen [Web page]. kanker.nl; [updated maart 2021; cited 2023 14-01-2023]. Available from: https://www.kanker.nl/kankersoorten/wekedelentumoren-wekedelensarcomen/diagnose/ziekenhuizen-voor-wekedelensarcomen?gclid=EAIaI-QobChMI4NamqoHH_AIVgud3Cho6jQ4fEAAYASAAEgKMoFD_BwE
- Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):983-91.
- van Ravensteijn SG, Versleijen-Jonkers YMH, Hillebrandt-Roeffen MHS, Weidema ME, Nederkoorn MJL, Bol KF, et al. Immunological and genomic analysis reveals clinically relevant distinctions between angiosarcoma subgroups. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23).
- Ronchi A, Cozzolino I, Zito Marino F, De Chiara A, Argenziano G, Moscarella E, et al. Primary and secondary cutaneous angiosarcoma: Distinctive clinical, pathological and molecular features. *Ann Diagn Pathol*. 2020;48:151597.
- Shustef E, Kazlouskaya V, Prieto VG, Ivan D, Aung PP. Cutaneous angiosarcoma: a current update. *J Clin Pathol*. 2017;70(11):917-25.
- Hogeboom-Gimeno AG, van Ravensteijn SG, Desai IME, Hillebrandt-Roeffen MHS, van Cleef PHJ, Bonenkamp JJ, et al. MYC amplification in angiosarcoma depends on etiological/clinical subgroups - Diagnostic and prognostic value. *Ann Diagn Pathol*. 2022;63:152096.
- Asgari MM, Cockerell CJ, Weitzel S. The head-tilt maneuver: a clinical aid in recognizing head and neck angiosarcomas. *Archives of Dermatology*. 2007;143(1):75-7.
- Bi S, Zhong A, Yin X, Li J, Cen Y, Chen J. Management of cutaneous angiosarcoma: an update review. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(2):137-54.
- Linthorst M, van Geel AN, Baartman EA, Oei SB, Ghidry W, van Rhooen GC, et al. Effect of a combined surgery, re-irradiation and hyperthermia therapy on local control rate in radio-induced angiosarcoma of the chest wall. *Strahlenther Onkol*. 2013;189(5):387-93.
- Kollar A, Jones RL, Stacchiotti S, Gelderblom H, Guida M, Grignani G, et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncol*. 2017;56(1):88-92.
- Wagner MJ, Othus M, Patel SP, Ryan C, Sangal A, Powers B, et al. Multicenter phase II trial (SWOG S1609, cohort 51) of ipilimumab and nivolumab in metastatic or unresectable angiosarcoma: a substudy of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART). *J Immunother Cancer*. 2021;9(8).
- Rosenbaum E, Antonescu CR, Smith S, Bradic M, Kashani D, Richards AL, et al. Clinical, genomic, and transcriptomic correlates of response to immune checkpoint blockade-based therapy in a cohort of patients with angiosarcoma treated at a single center. *J Immunother Cancer*. 2022;10(4).

CORRESPONDENTIEADRES

Laura Oostewechel

E-mail: laura.oostewechel@radboudumc.nl



Het huidmicrobioom: van associatie naar functie en causaliteit

D.A. van der Krieken¹, G. Rikken², P.L.J.M. Zeeuwen³, E.H. van den Bogaard⁴

Het huideigen (commensale) microbioom beschermt tegen kolonisatie door microben uit de omgeving, en interacteert met cellen van de gastheer om invasie van (pathogene) microben tegen te gaan. Commensale huidbacteriën dragen bij aan de afweer door de productie van bacteriële antimicrobiële moleculen (bacteriocines), maar ook door simpelweg ruimte in te nemen waardoor pathogene micro-organismen niet kunnen koloniseren. Contact tussen microben en epidermale keratinocyten kan resulteren in de productie van antimicrobiële peptiden (AMPs) en/of activatie van in de huid aanwezige immuuncellen en een daaropvolgende productie van bijvoorbeeld cytokines en chemokines. Commensale microben kunnen ook samenwerken met huidcellen in de afweer tegen pathogene microben, bijvoorbeeld door de werking van elkaars AMPs/bacteriocines te versterken. Steeds vaker wordt dysbiose (een veranderde samenstelling van het microbioom) gerelateerd aan ziekte, zo ook bij huidziektes zoals atopisch eczeem en psoriasis.

MICROBIOOM DYSBIOSE BIJ HUIDZIEKTEN

De samenstelling van het humane huidmicrobioom is afhankelijk van verschillende factoren. Zo kan de conditie van de huid, de lichaamslocatie, genetische factoren van de gastheer en omgevingsfactoren een invloed hebben op de microbiële samenstelling. Een voorbeeld hiervan is dysbiose, gekenmerkt door kolonisatie en infectie met *Staphylococcus aureus* bacteriën bij atopisch eczeempatiënten. Deze patiënten hebben een verstoorde barrièrefunctie van de huid, een verminderde AMP productie, en een ontregelde afweerreactie. Bij psoriasis is er sprake van een versnelde differentiatie van keratinocyten en een pro-inflammatoire cytokine-omgeving die leidt tot een overproductie aan AMPs in de epidermis. Huidinfecties worden zelden gezien in onbehandelde psoriasis. Een dominantie van specifieke bacteriële species zoals bij atopisch eczeem is tot nu toe in psoriasis niet gevonden. [1] Bij andere chronisch inflammatoire huidziekten, o.a. acne vulgaris, hidradenitis suppurativa en rosacea, is microbioom dysbiose wel evident. [2] Echter wat de functionele consequenties zijn van deze verandering in microbiële samenstelling op de huid is een onderbelicht onderwerp van onderzoek. Naast de beschrijvende studies waarin associaties gerapporteerd worden, zijn functionele studies noodzakelijk om een vertaalslag te maken van associatie naar causaliteit en om ons begrip van de relatie tussen microbe en gastheer te vergroten (figuur 1).

EXPERIMENTELE STUDIES NAAR HUID-MICROBE INTERACTIES

Experimentele humane modellen om huid-microbe interacties te bestuderen zijn schaars. De ontwikkeling van derge-

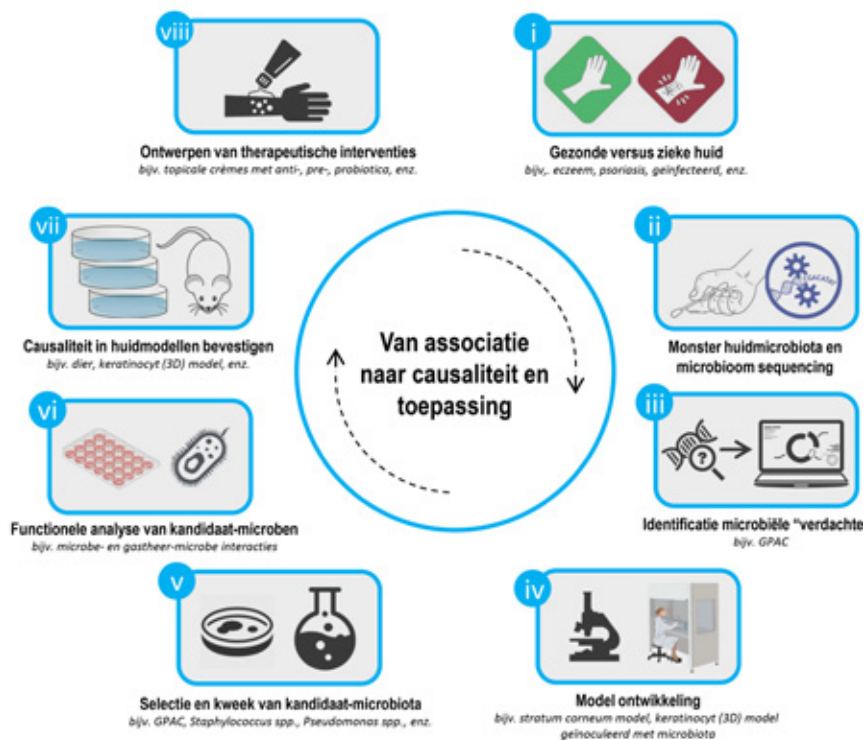
lijke alternatieven voor traditionele proefdierstudies wordt bemoeilijkt door de moeizame 'relatie' tussen bacteriën en cel- en weefselkweekmodellen. Van oudsher stellen onderzoekers alles in werking om de aanwezigheid van microben in celkweek tegen te gaan. Gebruik van antibiotica in celkweekmedium is standaardpraktijk, aseptische technieken en steriele lamellaire flowkasten voorkomen dat cellen 'besmet' raken. Studies met levende bacteriën of schimmels zijn kortdurend van aard omdat de gastheer (bijv. keratinocyten) ten dode zijn opgeschreven door de exponentiële microbiële groei, depletie van nutriënten, en uitscheiding van toxines in het kweekmedium. In 2016 presenteerden wij een huidmodel waarin geen levende keratinocyten aanwezig zijn, maar wel het *stratum corneum* dat als groeisubstraat gebruikt kan worden om de interactie tussen microben te bestuderen (bijv. commensale *versus* pathogenen bacteriën). [3] In de afgelopen 5 jaar is een nieuw huidmodel ontwikkeld in ons laboratorium waarin huidorganoïden (ofwel humane epidermale equivalenten) op gecontroleerde wijze topicaal blootgesteld worden aan levende bacteriën en schimmels, waarbij de interacties en effecten daarvan gedurende een 'co-culture' periode tot aan twee weken bestudeerd kunnen worden. (Rikken et al. manuscript submitted) De ontwikkeling van dergelijke complexe 3D huid-microbioom modellen waarin de interactie van levende microben met huidcellen onderzocht kan worden, is van cruciaal belang om moleculair mechanismen op te helderen en causale relaties te identificeren. Tevens biedt het een platform voor het testen en ontwikkelen van specifieke microbioom modulerende therapieën, zoals pre- of probiotica of smalspectrum antibiotica. [4] Deze experimentele model-

¹ Onderzoeker in opleiding, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Onderzoeker in opleiding, Radboudumc, afdeling Dermatologie, Nijmegen

³ Wetenschappelijk onderzoeker, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

⁴ Hoogleraar, hoofd Laboratorium voor Experimentele Dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



Figuur 1. De route van associatie naar causaliteit middels functionele experimentele studies. i. Gezonde versus zieke huid wordt geëvalueerd, met vermoedelijke betrokkenheid van het microbiom. ii. Huidmonsters worden verzameld via standaardprotocollen en worden gesequenced. iii. Identificatie van 'verdachte' microben met beschikbare bio-informatica pijplijnen. iv. Ontwikkeling van experimentele (in vitro) modellen die geschikt zijn voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag. v. Microbiële kandidaten worden geselecteerd en gekweekt. vi. Functionele analyse van kandidaat-microben en de interactie met gastheercellen. vii. Bevestiging van microbiota-geassocieerde effecten van initiële onderzoeksbevindingen in relevante in vitro of in vivo (ziekte) modellen. viii. Toepassingen op basis van onderzoeksresultaten o.a. therapeutische interventies voor de behandeling van huidaandoeningen.

len hebben ons in staat gesteld om de functie van specifieke huidcommensale bacteriën, die verminderd aanwezig zijn op de filaggrine-deficiënte huid (ichthyosis vulgaris en atopisch eczeempatiënten) [5] te onderzoeken. De resultaten van deze studie zijn hieronder samengevat.

GRAMPOSITIEVE ANAEROBE COCCEN (GPAC): HOEDERS VAN DE HUIDBARRIÈRE

Zogeheten 'loss-of-function' mutaties in het *filaggrine* (FLG) gen leiden bij ichthyosis vulgaris patiënten tot een extreem droge huid. [6] Uit ons onderzoek blijkt dat lagere hoeveelheden van de 'natural moisturizing factor' (NMF, een afbraakproduct van filaggrine) in het *stratum corneum* van personen met ichthyosis vulgaris resulteert in een andere samenstelling van de huidmicrobiota. Met name de grampositieve anaerobe coccen (GPAC) zijn minder aanwezig in het huidmicrobiom van ichthyosis vulgaris patiënten. Aanvullende analyses toonden aan dat bacteriën die NMF kunnen gebruiken als voedingsbron in mindere mate aanwezig waren. De afwezigheid van filaggrine in de huid van ichthyosis vulgaris patiënten blijkt dus te leiden tot een veranderde microbiota samenstelling. Om deze aanname met experimenteel onderzoek te bevestigen hebben we gebruik gemaakt van het *in vitro stratum corneum* model. We vonden dat GPAC minder goed groeiden op *stratum corneum* van ichthyosis vulgaris patiënten ten opzichte van eelt afkomstig van gezonde vrijwilligers (personen zonder *FLG* mutaties). [5]

Aangezien lage niveaus van het filaggrine eiwit correleren met het risico op atopisch eczeem [7], veronderstelden wij dat de lagere hoeveelheid aan GPAC op huid mogelijk betrokken is bij het ziekteproces via microbe-microbe of microbe-gastheer interacties. In de jaren na de beschrijving

van de GPAC-geassocieerde dysbiose in 2017, hebben we de mogelijke rol van GPAC in de pathogenese van atopisch eczeem uitgebreid onderzocht [8]. Rechtstreeks contact van GPAC met *Staphylococcus aureus*, of de productie van actieve metabolieten door GPAC bleek niet van invloed op de groei of virulentie van dit pathogeen. Echter, direct contact van GPAC met keratinocyten in monolaag celkweeken resulteerde in een sterke en snelle inductie van AMPs, waarvan bekend is dat deze de groei van *Staphylococcus aureus* kunnen remmen. De aanwezigheid en groei van GPAC op het *stratum corneum* van de nieuw ontwikkelde 3D huidmicrobiom organoïden induceerde ook een AMP response in keratinocyten.

ACTIVATIE VAN DE 'TEERZELF-RECEPTOR' DOOR MICROBEN

Door voorkennis uit eerder uitgevoerde studies zagen wij een mogelijke rol voor de aryl koolwaterstofreceptor (AHR) in deze inductie van AMPs door GPAC in keratinocyten. De AHR kennen wij uit ons onderzoek naar het werkingsmechanisme van teerzalf [9] en de daaropvolgende studies naar de biologische processen in de huid die onder controle staan van deze receptor [10], en het microbiom onderzoek met teer-behandelde atopisch eczeempatiënten en gezonde vrijwilligers. [11] Recent is een nieuwe topicale behandeling voor psoriasis goedgekeurd (trials met atopisch eczeempatiënten zijn gaande) met een AHR-targeted geneesmiddel (Tapinarof). [12] De AHR is een (in keratinocyten en andere huidcellen) aanwezige transcriptiefactor die geactiveerd kan worden door een variëteit aan liganden (van aromatische koolwaterstoffen tot tryptofaan metabolieten die door microben of humane cellen gemaakt worden). Receptoractivatie leidt tot een verhoogde aanmaak van eiwitten (waaronder filaggrine) die belangrijk zijn voor de barrierefunctie van de huid, en

dempt diverse onstekingsprocessen in de huid. [13] In diverse celkweekexperimenten vonden wij dat GPAC inderdaad in staat zijn om de AHR-sigtaalroute te activeren in keratinocyten. Gaschromatografie analyse van GPAC lysaten toonde de aanwezigheid van indolen aan. Indolen zijn tryptofaan metabolieten die bekend staan als AHR liganden. Echter, AHR signalering in de keratinocyt bleek geen rol te spelen in de antimicrobiële afweerreactie geïnitieerd door GPAC. Wel was de expressie van huidbarrière-genen onder invloed van GPAC AHR afhankelijk.

Andere geteste huidbacteriën *Staphylococcus epidermidis* en *Cutibacterium acnes* (beiden commensalen) en ook *Staphylococcus aureus* (pathogeen) hadden geen effect op de keratinocyten in deze proefopzet, hetgeen een specifieke rol voor GPAC in het microbioom suggereert. GPAC zouden kunnen dienen als een 'alarmeringssignaal' in geval van een defecte huidbarrière om een snelle afweerreactie van de gastheer in gang te kunnen zetten. In het geval van atopisch eczeem is de barrière integriteit van de huid vaak slechter, waardoor de levende cellen van de epidermis meer toegankelijk zijn voor microbiële componenten. Afgaande op onze experimentele data, veronderstellen wij dat huid met minder GPAC een minder snelle en ook lagere AMP afweerrespons zal vertonen bij beschadiging (bijvoorbeeld door krabben vanwege de jeuk). Hierdoor kan *Staphylococcus aureus* de huid gemakkelijker koloniseren en infecteren zoals vaak gezien wordt bij lesionale huid van atopisch eczeem.

CONCLUSIE EN DISCUSSIE

Veel (inflammatoire) huidziekten vertonen een samenspel van microbiële en patiënt-specifieke factoren die betrokken zijn bij de pathogenese. Deze interactie is dusdanig diepgaand dat de initiële boosdoener moeilijk aan te wijzen is. In atopisch eczeem kan dysbiose tot ziekte leiden, aangezien *Staphylococcus aureus* de barrierefunctie kan verstoren, de AMP-productie kan verminderen en de ziekte-specifieke immuunrespons kan moduleren. Daarentegen biedt de huid *Staphylococcus aureus* de mogelijkheid om te gedijen, door verminderde niveaus van aanwezige filaggrine (resultierend in verminderde niveaus van beschermende microben, AMPs, hydratatie en barrierefunctie). Daarmee is de vraag of dysbiose tot ziekte leidt of vice versa nog niet beantwoord. Wel kunnen we concluderen dat een gebalanceerd divers microbioom veel gunstige effecten heeft en de ernst van de ziekte kan verminderen door het uitroeien van ziekteverwekkers, de epidermale barrière te herstellen en een adequate immuunrespons op te wekken. Geen wonder dat te midden van het

oerwoud aan huidproducten met een zogeheten 'microbiome friendly claim', ook de ontwikkeling van microbiom-modulerende therapieën in de aandacht staat. Of dit haalbare alternatieven zijn voor conventionele topische middelen of het huidige scala aan succesvolle immuun-modulerende therapieën zal de toekomst moeten uitwijzen.

LITERATUUR

1. Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, Jeanmougin M, Olah P, Skoog T, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun.* 2019;10(1):4703.
2. Ederveen TH, Smits JP, Boekhorst J, Schalkwijk J, van den Bogaard EH, Zeeuwen PL. Skin microbiota in health and disease: From sequencing to biology. *J Dermatol.* 2020;47(10):1110-8.
3. van der Krieken DA, Ederveen TH, van Hijum SA, Jansen PA, Melchers WJ, Scheepers PT, et al. An in vitro model for bacterial growth on human stratum corneum. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(7):873-9.
4. Jansen PA, van der Krieken DA, Botman PN, Blaauw RH, Cavina L, Raaijmakers EM, et al. Stable pantothenamide bioisosteres: novel antibiotics for Gram-positive bacteria. *J Antibiot (Tokyo).* 2019;72(9):682-92.
5. Zeeuwen PL, Ederveen TH, van der Krieken DA, Niehues H, Boekhorst J, Kezic S, et al. Gram-positive anaerobic cocci are underrepresented in the microbiome of filaggrin-deficient human skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1368-71.
6. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet.* 2006;38(3):337-42.
7. Wong X, Denil S, Foo JN, Chen H, Tay ASL, Haines RL, et al. Array-based sequencing of filaggrin gene for comprehensive detection of disease-associated variants. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):814-6.
8. van der Krieken DA, Rikken G, Ederveen TH, Jansen PA, Rodijk-Olthuis D, Meesters LD, et al. Gram-positive anaerobic cocci guard skin homeostasis by regulating host-defense mechanisms. *iScience.* 2023;26(4):106483.
9. van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, van Vlijmen-Willems IM, Hato SV, van der Valk PG, et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2013;123(2):917-27.
10. van den Bogaard EH, Podolsky MA, Smits JP, Cui X, John C, Gowda K, et al. Genetic and pharmacological analysis identifies a physiological role for the AHR in epidermal differentiation. *J Invest Dermatol.* 2015;135(5):1320-8.
11. Smits JP, Ederveen TH, Rikken G, van den Brink NJ, van Vlijmen-Willems IM, Boekhorst J, et al. Targeting the cutaneous microbiota in atopic dermatitis by coal tar via AHR-dependent induction of antimicrobial peptides. *J Invest Dermatol.* 2020;140(2):415-24 e10.
12. Lebwohl MG, Stein Gold L, Strober B, Papp KA, Armstrong AW, Bagel J, et al. Phase 3 trials of tapinarof cream for plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2219-29.
13. van den Bogaard EH, Esser C, Perdew GH. The aryl hydrocarbon receptor at the forefront of host-microbe interactions in the skin: A perspective on current knowledge gaps and directions for future research and therapeutic applications. *Exp Dermatol.* 2021;30(10):1477-83.

TREFWOORDEN

Microbiom – epidermis – huidbarrière - grampositieve anaerobe cocen - 3D huidmodellen

BELANGENVERSTRENGELING

De auteurs hebben geen (financiële) belangenverstrengeling.

CORRESPONDENTIEADRES

Ellen van den Bogaard

E-mail: ellen.vandenbogaard@radboudumc.nl



Complicaties van siliconen implantaten: relevantie voor de dermatologische praktijk

D.F.C. van Hezik¹, K.A. Spit², R.J.B. Driessen³

Siliconen worden al decennialang in verschillende vormen gebruikt voor cosmetische en/of reconstructieve doeleinden. Hoewel siliconen voorheen werden beschouwd als inert en niet toxisch, wordt steeds vaker casuïstiek beschreven van patiënten met lichamelijke klachten waarbij een relatie met geïnjecteerde of geïmplanteerde siliconen vermoed wordt. Lekkage van siliconendeeltjes (ook wel 'zweten' of 'gel bleed' genoemd) uit implantaten en de migratie ervan wordt in verband gebracht met complicaties op lokaal niveau, zoals granuloom- en kapselvorming, en systemische symptomen, zoals auto-immuun/auto-inflammatoire aandoeningen en lymfomen. In voorbereiding op de presentatie van een casus tijdens de aanstaande wetenschappelijke vergadering presenteren we in dit artikel een overzicht van de mogelijke complicaties van siliconen implantaten, met een focus op de dermatologie.

INTRODUCTIE

Het gebruik van siliconen voor medische doeleinden is sinds de introductie van siliconen borstimplantaten in 1962 sterk toegenomen. In de VS worden er jaarlijks ongeveer 400.000 siliconen borstprothesen geïmplant, waardoor er inmiddels meerdere miljoenen mensen dagelijks intensief worden blootgesteld aan siliconen. Sinds de oprichting van de Dutch Breast Implant Registry in 2015 zijn ook de Nederlandse cijfers inzichtelijk. Zo hebben in 2020 bijna 12.500 patiënten een siliconen borstimplantaat gekregen. [1,2]

Huidige siliconen borstimplantaten zijn gemaakt van een polymeer genaamd polydimethylsiloxane (PDMS), en bestaan uit een omhulsel van PDMS-elastomeer met hierin een gel van hetzelfde PDMS. Door fabrikanten worden de voor prothesemateriaal gebruikte siliconen over het algemeen beschouwd als zeer inert en biologisch stabiel, en wordt de kans op ruptuur van een prothese klein geacht. [3]

Uit de literatuur blijkt echter dat er ten gevolge van slijtage of ruptuur, maar ook spontaan, lekkage van PDMS kan optreden wat migratie van siliconen naar omliggend weefsel, nabijgelegen lymfeklieren en andere organen kan veroorzaken. Er zijn gevallen beschreven waar siliconen werden waargenomen in de lever, longen, regionale lymfeklieren en zelfs het ruggenmerg. [4]

Naast lokale complicaties, en gelokaliseerde complicaties na siliconenmigratie op afstand, is er de afgelopen decennia meermaals onrust geweest over het voorkomen van aspe-

cifieke systemische symptomen bij patiënten met siliconen borstimplantaten. Deze onduidelijkheid over een mogelijke associatie heeft in 1992 zelfs tot een tijdelijk verbod van siliconen implantaten door de Food and Drug Administration (FDA) geleid. Meer recent zijn er in 2019 specifieke borstimplantaten van de markt gehaald in verband met de toenemende incidentie van borstimplantaat-geassocieerd anaplastisch grootcellig lymfoom (BIA-ALCL).

In dit artikel presenteren we een overzicht van de lokale en systemische complicaties van het gebruik van siliconen borstimplantaten, die ook relevant zijn voor de dermatologische praktijk.

LOKALE COMPLICATIES VAN SILICONEN

Rond het einde van de Tweede Wereldoorlog werden bij Japanse prostituees na injecties met (vaak grote hoeveelheden) vloeibare siliconen ter vergroting van de borsten voor het eerst *siliconomen* waargenomen; harde subcutane nodi en noduli welke veelal ontstaan 2 tot 15 jaar na injecties met siliconen. Deze siliconen granulomen kenmerken zich histopathologisch door gevacuoliseerde histiocyten met een spaarzaam lymfocytair infiltraat en meerkernige reuscellen. Daarbij kunnen siliconen zichtbaar worden gemaakt door gebruik te maken van een 'modified oil red O' kleuring of een Energy-Dispersive X-ray spectroscopy (EDX) analyse. [4] Behalve granulomen kunnen ook uitgebreidere huidafwijkingen gezien worden, zoals erytheem, teleangiëctasieën en huidnecrose. Daarnaast is vorming van abscessen en fistels

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Arts-onderzoeker, afdeling Interne Geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

beschreven. [5] In een retrospectief onderzoek tussen 2001 en 2016 van 79 patiënten met histologisch bewezen siliconen granulomen was in 90% van de gevallen sprake van lokale klachten en in 16 patiënten (20%) van migratie op afstand zoals de axillaire lymfklieren en de longen. De klachten in de axillae bestonden voornamelijk uit pijn, maar ook cystes en abcesvorming werden beschreven. [6]

SYSTEMISCHE COMPLICATIES VAN SILICONEN

Auto-inflammatie en auto-immuniteit

Er zijn meerdere studies verschenen die een relatie met siliconen borstimplantaten en systemische klachten impliceren. Al vrij snel na de introductie van siliconen is het borstprothesesyndroom beschreven, gekenmerkt door een scala aan klachten zoals chronische vermoeidheid, artralgieën, spierpijn en huidafwijkingen. In 2011 werd voor het eerst de term ASIA-syndroom (*Auto-immune/inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants*) geïntroduceerd door Shoenfeld et al. Dit syndroom manifesteert zich enkele weken tot jaren na blootstelling aan adjuvantia (waaronder siliconen) en wordt geassocieerd met verschillende auto-immuunziekten. Het borstprothesesyndroom en het ASIA-syndroom worden inmiddels als spectrum gezien. [7-9] De criteria voor de diagnose ASIA-syndroom worden in tabel 1 samengevat. Hierbij dient te worden opgemerkt dat klassieke uitingen van auto-immuunlijden worden beschouwd als 'minor criteria' voor het stellen van de diagnose.

Een studie uit 2018 toonde aan dat vrouwen met siliconen borstimplantaten vaker auto-immuunziekten ontwikkelden dan vrouwen zonder deze borstimplantaten. In deze studie werden een kleine 25.000 vrouwen met siliconen borstimplantaten vergeleken met bijna 100.000 vrouwen gematcht voor leeftijd en socio-economische status, waarbij het risico op een auto-immuunziekte bijna 1,5 keer verhoogd bleek in de groep van vrouwen met siliconen borstimplantaten vergeleken met de controlegroep (hazard ratio 1.45 (95% CI 1.21-1.73)).

[10] Onder de auto-immuunbeelden worden verscheidene aandoeningen gezien zoals het Raynaud fenomeen, systemische sclerose, vasculitis, mixed connective tissue disease, het syndroom van Sjögren en ook sarcoidose en morfea. [11]

De exacte pathogenese van het ASIA-syndroom is vooralsnog onopgehelderd. Vermoed wordt dat naast klassieke vreemd-lichaamsreacties ook auto-immuun of auto-inflammatoire mechanismen een rol spelen. Triggers zijn mogelijk niet alleen het lichaamsvreemd materiaal zelf, maar mogelijk ook de microbiële biofilm die aanwezig is op het implantaat. [12] Auto-immuniteit zou daarbij vooral worden gezien bij vrouwen met een bepaalde genetische predispositie. [13] De waargenomen immuunrespons kenmerkt zich door onderdrukking van regulatoire T-cellen en stimulatie van Th1/Th17 cellen, en een inflammatoir milieu met IL-17, IL-6, IL-8, TGF- β en interferon-gamma. [7,13] Naast deze inflammatoire respons wordt gedacht dat mogelijk ook allergologische mechanismen ten grondslag liggen aan de huidafwijkingen ten gevolge van siliconen. Een review uit 2018 beschrijft 10 casestudies naar mogelijke overgevoeligheidsreacties op siliconen borstimplantaten, waarbij in 4 casestudies een sensibilisatie voor prothesemateriaal werd gevonden bij epicutaan contactallergologisch onderzoek. De relevantie van deze bevindingen is niet duidelijk, gezien het ontbreken van objectieve data, zoals specifieke histopathologische bevindingen. [14]

Lymfoom

In 2008 verscheen de eerste epidemiologische studie waarin een verhoogd risico werd gezien op BIA-ALCL bij patiënten met siliconen borstprothesen. Dit zeldzame lymfoom ontwikkelt zich rondom het borstimplantaat en lijkt vaker gezien te worden bij implantaten met een afwijkende textuur. Het is nog onduidelijk hoe het BIA-ALCL ontstaat. Vermoed wordt dat borstimplantaten een selectieve immuunrespons

Tabel 1. Diagnostische criteria voor ASIA-syndroom. Ten minste 2 major criteria of 1 major criteria en 2 minor criteria.

Major criteria	Voorbeelden
Blootstelling aan adjuvant voorafgaand aan ontstaan van 'typerende' symptomen*	Vaccinatie, siliconen, metalen implantaat
Ontstaan van 'typerende' symptomen	Myalgie, myositis, spierkrachtverlies
	Artralgie en/of artritis
	Chronische vermoeidheid, slaapproblematiek
	Neurologische symptomen geassocieerd met demyelinisatie
	Cognitieve achteruitgang, geheugenverlies
	Sicca klachten
	Verwijdering van veroorzakend adjuvant geeft verbetering
	Histologische bevestiging van adjuvant in betrokken orgaan
Minor criteria	
Adjuvant specifieke antistoffen	
Specifieke HLA subtypes (HLA DRB1, HLA DQB1)	
Andere symptomen	Bijv. prikkelbare darm syndroom
Verergering van een reeds bestaande autoimmuunziekte	

* blootstelling niet langer dan 10 jaar geleden

kunnen activeren, waarbij een cascade van cytokinen zorgt voor productie van onder andere Th1/Th17 cellen en verscheidene interleukinen (IL17, IL-6, IL-8). Deze chronische inflammatie leidt in sommige gevallen tot monoclonale lymfocytair activatie van waaruit de CD30-positieve tumorcellen van BIA-ALCL ontstaan. Daarnaast zouden toxische producten van siliconen mogelijk een direct mutageen effect kunnen veroorzaken. Over het algemeen wordt BIA-ALCL als een indolent lymfoom beschouwd, maar er zijn enkele fatale casus beschreven. Klinisch wordt in de meeste gevallen verlate seroomvorming of zwelling (meer dan 1 jaar na implantatie) of asymmetrie en pijn gezien, maar ook metastasen op afstand en B-symptomen worden gerapporteerd. Behandeling van BIA-ALCL bestaat uit het verwijderen van de borstimplantaten en het omringende weefsel. In sommige gevallen is aanvullende chemotherapie nodig. [15]

CONCLUSIE

Siliconen borstimplantaten worden veelvuldig in verband gebracht met klachten van de huid zoals granulomen, huidnecrose, abcessen en fistels, die zowel op lokaal niveau als op afstand gezien kunnen worden. Daarnaast kan een scala aan specifieke en minder specifieke lichamelijke klachten worden gezien, inclusief auto-immuunziekten.

Bij patiënten met siliconen borstprothesen en onbegrepen lichamelijke klachten moet gedacht worden aan een reactie van het lichaam op siliconen. De dermatoloog kan daarbij een rol hebben in het objectief vaststellen van siliconenpartikels in de huid door middel van gericht histopathologisch onderzoek.

TREFWOORDEN

Borstimplantaat – silicone – complicaties - BIA-ALCL - ASIA-syndroom

BELANGENVERSTRENGELING

De auteurs hebben geen (financiële) belangenverstrengeling.

LITERATUUR

1. Bondurant S, Ernster V, Herdman R. Safety of silicone breast implants. *The National Academics*. 1999.
2. Dutch Breast Implant Registry (DBIR) Annual report 2020. October 2021.
3. Update on the safety of silicone gel-filled breast implants (2011) - Executive Summary [Internet]. 2011. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/update-safety-silicone-gel-filled-breast-implants-2011-executive-summary>.

4. Kappel R, Boer L, Dijkman H. Gel bleed and rupture of silicone breast implants investigated by light-, electron microscopy and energy dispersive x-ray analysis of internal organs and nervous tissue. *Clinical Medical Rev Case Reports*. 2016;3(1).
5. Chopra S, Marucci D. Cutaneous complications associated with breast augmentation: A review. *International Journal of Women's Dermatology*. 2018;5(1):73-7.
6. Ryu A, Glazebrook K, Samreen N, Bauer P, Yi E, Ryu J. Spectrum of chronic complications related to silicone leakage and migration. *Am J Med*. 2018;131(11):1383-6.
7. Suh L, Khan I, Kelley-Patterson C, Mohan G, Hassanein A, Sinha M. Breast implant-associated immunological disorders. *J Immunol Res*. 2022;4(2022):8536149.
8. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA'-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011;36(1):4-8.
9. Spit KA, Scharff M, de Blok CJ, Niessen FB, Bachour Y, Nanayakkara PW. Patient-reported systemic symptoms in women with silicone breast implants: a descriptive cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(6):e057159.
10. Wataad A, Rosenberg V, Tiosano S, Cohen Tervaert J, Yavne Y, Shoenfeld Y, et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1846-54.
11. Wataad A, Quaresma M, Bragazzi N, Cervera R, Tervaert J, Amital H, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol*. 2018;37:483-93.
12. Crowe SA, Simister RL, Spence JS, Kenward PA, Van Slyke AC, Lennox P, et al. Microbial community compositions in breast implant biofilms associated with contracted capsules. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249261.
13. Caravantes-Cortes M, Roldan-Valadez E, Zwojewski-Martinez R, Salazar-Ruiz S, Carballo-Zarate A. Breast prosthesis syndrome: pathophysiology and management. *Aesthetic Plast Surg*. 2020;44(5):1423-37.
14. Labadie J, Korta D, Barton N, Mesinkovska N. Cutaneous hypersensitivity-like reactions associated with breast implants: a review. *Dermatologic Surgery*. 2018;44(3):323-9.
15. de Boer M, van Leeuwen F, Hauptmann M, Overbeek L, de Boer J, Hijmering N, et al. Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. *JAMA Oncology*. 2017;4(3):335-41.

CORRESPONDENTIEADRES

Daniel van Hezik

E-mail: daniel.vanhezik@radboudumc.nl



Dupilumab bij prurigo nodularis

P.J.D. Waagmeester¹, M. Kamsteeg²

Met de introductie van de biologicals en JAK-remmers in de dermatologie is er een grote stap gezet in de behandeling van constitutioneel eczeem. Deze casus laat de effectiviteit van dupilumab zien bij een adolescent met vooral een prurigo nodularis component bij constitutioneel eczeem.

CASUS

In 2016 presenteerde een 13-jarig Aziatisch meisje zich op de polikliniek met een constitutioneel eczeem waarbij vooral de krabcomponent op de voorgrond stond. Zij was niet bekend met hooikoorts of astma en in de familie werd geen atopie vermeld. Zij gebruikte geen medicatie. Vanwege de huidafwijkingen deed zij niet aan sport en droeg altijd bedekkende kleding. Bij het lichamelijk onderzoek werden op met name de bovenste en onderste extremiteiten multipale gelichenificeerde papels gezien die grotendeels conflueerden tot forse erythemasquameuze plaques met excoriaties en post-inflammatoir

re hyperpigmentatie (figuur 1a-b). De diagnose prurigo nodularis in combinatie met constitutioneel eczeem werd gesteld. Topicale therapie met corticosteroiden tot klasse 3, teerzalven en intensieve begeleiding had een wisselend effect. In 2019 werd gestart met ciclosporine tot een dosering van 4mg/kg/dag. Hiermee werd wel enige verbetering bereikt, echter de jeuk en forse plaques op met name de benen bleven bestaan. Na ruim een jaar werd ciclosporine afgebouwd en werd overgestapt op dupilumab in een opstartdosering van 400mg gevolgd door 200mg subcutane injecties elke twee weken. De Eczema Area and Severity Index (EASI) score voor start dupilumab bedroeg 32 (schaal van 0 tot en met 72) met Investigator Global Assessment (IGA) score van 5 (schaal van 0 tot en met 5). Dupilumab behandeling leidde al snel tot verbetering van de huid waarbij er na twee jaar slechts nog post-inflammatoire hyperpigmentatie te zien was (figuur 2a-b). De EASI score en IGA score waren op dat moment 0. De patiënte had geen jeuk meer en gaf aan niets meer te smeren. Het interval van dupilumab kon worden verlengd naar 200mg per 3 weken. Niet alleen werd een enorme verbetering van de huid gezien, ook had patiënte een enorme verbetering in haar kwaliteit van leven. Bij aanvang van dupilumab had zij een score van 16 (schaal van 0 tot en met 30) op de kwaliteit van leven vragenlijsten voor kinderen (CDLQI). Na 2 jaar was de score 0.



Figuur 1. Huidafwijkingen voor start van systemische therapie. Op de benen (A) armen (B) worden forse gelichenificeerde en geïndureerde papels en plaques gezien.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



Figuur 2. Huidafwijkingen na 2 jaar behandeling met dupilumab. Op de benen (A) en armen (B) is met name nog resterytheem zichtbaar met xerosis cutis.

BESPREKING

Dupilumab is de eerste geregistreerde biological voor patiënten met matig-ernstig tot ernstig constitutioneel eczeem in Nederland en wordt in de dagelijkse praktijk al enkele jaren bij volwassenen gebruikt. Het gebruik van dupilumab voor kinderen tussen de 12 en 18 jaar oud is goedgekeurd per eind 2019 en sinds het najaar van 2020 is de behandeling van constitutioneel eczeem met dupilumab ook voor kinderen vanaf 6 jaar goedgekeurd. Er is nu zelfs een registratie voor kinderen vanaf 6 maanden.

Dupilumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine (IL)-4 receptor alpha-subunit waardoor de werking van zowel IL-4 als IL-13 wordt geremd. Deze T-helper 2 cytokines spelen een belangrijke rol in de pathogenese van aandoeningen zoals constitutioneel eczeem en astma. [1] Meer recent is gebleken dat dupilumab tevens een therapeutisch effect heeft op prurigo nodularis. [2] Hoewel de pathofysiolo-

gie van prurigo nodularis nog grotendeels onduidelijk is, leidt een onderliggende neuroimmune dysregulatie tot de vicieuze jeuk-krab-cyclus, en lijken zowel IL-4 als IL-31 betrokken bij deze aandoening. [3]

Momenteel zijn er reeds meerdere indicaties voor het gebruik van dupilumab. Dit middel is naast constitutioneel eczeem ook effectief bij ernstig astma en chronische rhinosinusitis met nasale poliepen, beide eveneens T-helper 2 gemedieerde aandoeningen. Er zijn meerdere klinische trials verricht om de effectiviteit van dupilumab bij prurigo nodularis te onderzoeken en ook hierbij is een gunstig effect aangetoond. [2] Ook bij onze patiënte waarbij de prurigo nodularis component de overhand had, trad een enorme verbetering op. Sinds kort kan dupilumab ook worden gegeven aan patiënten met prurigo nodularis.

Vanwege de kosten van deze nieuwe middelen is het van belang dat er goede monitoring plaatsvindt om meer informatie te verkrijgen over de effectiviteit en veiligheid van deze middelen bij het gebruik in de dagelijkse praktijk en om deze middelen op een juiste wijze in te zetten en waar mogelijk af te bouwen. Voor dit onderzoek zijn 'patient registries' (bijv. BioCAPTURE en ChildCAPTURE voor psoriasis; BioDay voor atopisch eczeem) van groot belang om Real World Evidence te vergaren en hiermee toekomstige gezondheidszorg te verbeteren en betaalbaar te houden.

TREFWOORDEN

Dupilumab - constitutioneel eczeem - prurigo nodularis - adolescent - biological

BELANGENVERSTRENGELING

De auteurs hebben geen (financiële) belangenverstrengeling.

LITERATUUR

1. Simpson EL, Bieber T, Gutman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335-2348.
2. Cao P, Xu W, Jiang S, Zhang L. Dupilumab for the treatment of prurigo nodularis: a systematic review. *Front Immunol.* 2023;14:1092685. Doi:10.3389/fimmu.2023.1092685.
3. Williams KA, Roh Ys, Brown I, et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of prurigo nodularis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14:67-77.
4. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10356):908-919.

CORRESPONDENTIEADRES

Marijke Kamsteeg

E-mail: marijke.kamsteeg@radboudumc.nl



Calcinosis cutis bij (juvenile) dermatomyositis: restverschijnsel of teken van activiteit?

C.R.M. Hetterschijt¹, E.P.A.H. Hoppenreijts², E.J.H. Schatorjé², M.D. Njoo³, D. Appelen⁴,
E.M.G.J. de Jong⁵, M.M.B. Seyger⁵

Calcinosis cutis is het voorkomen van kalk (calcium) deposities in de huid. Aan de hand van twee casus bespreken we de klinische duiding van calcinosis cutis in het kader van auto-immuunziekten, waarbij de focus ligt op (juvenile) dermatomyositis. We lichten de toepasbaarheid van myositis serologie in de dagelijkse praktijk toe en bespreken de behandeling van calcinosis cutis. We benadrukken dat calcinosis cutis tegenwoordig steeds vaker gezien wordt als een teken van ziekteactiviteit.

CASUS 1

Op het gecombineerde kindersprekuur dermatologie- reumatologie presenteert een jongen van 9 jaar zich met vermoeidheid, spierzwakte, pijnklachten in de bovenarmen en bovenbenen en gezwollen ellebogen. Hij heeft een verminderde eetlust, hoest en lijkt zich te verslikken. Bij lichamelijk onderzoek wordt een niet acuut zieke, vermoeide jongen gezien, liggend in bed vanwege forse spierzwakte. Zijn childhood myositis assessment score (CMAS) is 3 (score 0-52 waarbij 52 normale spierkracht weergeeft). Er is periorbitaal oedeem en mild heliotroop erytheem zichtbaar. Op de vingers zijn ter hoogte van PIP en MCP gewrichten Gottronse papels aanwezig. Aan

de strekzijde van de knieën en aan de extensor zijde van de armen is (mild) erytheem zichtbaar zonder aanwijzingen voor calcinosis cutis (figuur 1). Bij bloedonderzoek blijkt het CK 4126 U/L (verhoogd) en worden antistoffen tegen NXP2 gevonden. Ook de biomarkers galectin-9 en CXCL10 blijken verhoogd. Nagelriemcapillaroscopie toont geen afwijkingen. Via een spierbiopt wordt de diagnose juvenile dermatomyositis (JDM) bevestigd.

Patiënt wordt behandeld met 3 methylprednisolon pulsen (30mg/kg/dag intraveneus) gevolgd door prednison oraal (1,8 mg/kg) en subcutaan methotrexaat (MTX; 20mg/m²).



Figuur 1. Gottronse papels hand en erytheem linker elleboog.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Kinderarts, kinderreumatoloog/ -immunoloog, afdeling Kindergeneeskunde, Radboudumc, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, ZGT, Hengelo

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Sint-Franciscusziekenhuis, Heusden-Zolder (eertijds aios dermatologie, Radboudumc, Nijmegen)

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



Figuur 2. Calcinosis cutis linker elleboog.

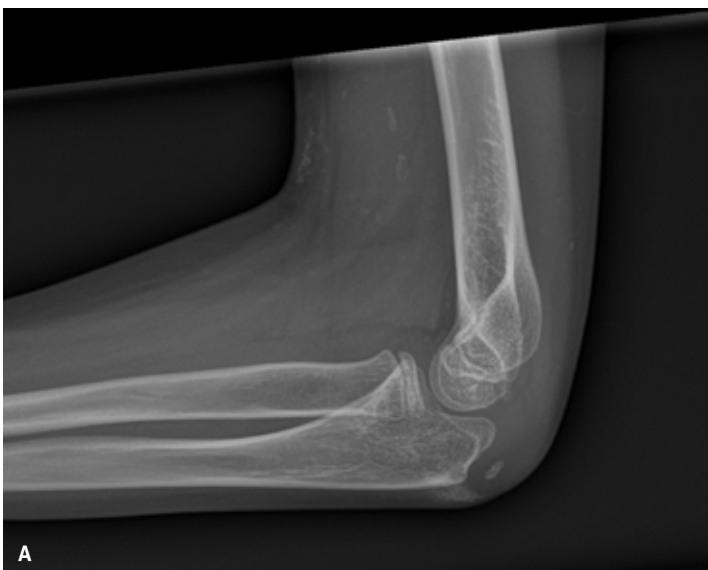
In verband met onvoldoende herstel wordt hieraan high dose intraveneus immunoglobulinen (IVIG; 2 g/kg), rituximab (1000 mg/m² in 2 giften) en opnieuw 3 methylprednisolon pulsen toegevoegd. De onderhoudsbehandeling met MTX en maandelijks IVIG wordt gecontinueerd. Een jaar na de diagnose is prednison afgebouwd naar 1dd 5 mg en de spierzwakte nagenoeg hersteld (CMAS score 48/52). Drie maanden later bemerkt patiënt een witte plek op zijn linker elleboog. Bij lichamelijk onderzoek wordt een erythemateuze papel gezien met een wit centrum met subcutaan een geïndureerde nodus van 1,5 cm doorsnede (figuur 2). Op een röntgenfoto van de linker elleboog wordt ter plaatse van de nodus verkalking in de subcutis gezien, evenals verkalkingen in de weke delen van de bovenarm, passend bij calcinosis cutis (figuur 3a).

Initieel wordt de aanwezigheid van calcinosis cutis geduid als restafwijking van de JDM. Patiënt is op dat moment klinisch in remissie en heeft een CMAS-score van inmiddels 50/52.

CK waarde, galectin-9 en CXCL10 zijn weer normaal. Er wordt shockwave therapie geprobeerd met enig effect op de calcinosis cutis. Bij verder goede kliniek wordt de prednison verder afgebouwd tot stop. De spierkracht blijft in de periode hierna goed (CMAS 52/52), echter de calcinosis cutis wordt duidelijker zichtbaar op röntgenfoto (figuur 3b) en opvallend genoeg blijkt CXCL10 weer verhoogd (1626 pg/ml; referentiewaarde <805). Er wordt besloten deze uitbreiding van calcinosis cutis bij verder (nog) goede kliniek toch te duiden als teken van actieve ziekte en therapie opnieuw te intensiveren met herstart van rituximab. Ongeveer 2 maanden hierna ontwikkelt patiënt ook klinisch een recidief met toegenomen moeheid, spierzwakte (CMAS vermindering naar 37/52) en een licht oplopende CK-waarde van 396 U/l. Prednison wordt oraal hervat en IVIG infusen geïntensiveerd. Er wordt (nog) afgezien van behandeling met een JAK-remmer mede bij afwezigheid van een verhoogde interferonsignatuur. Ter behandeling van de calcinosis cutis wordt nog specifiek gestart met pamidronaat infusies (1 mg/kg gedurende 3 dagen). Met deze intensivering herstellen de spierklachten vlot, met normalisatie van CXCL10. Ook de calcinosis cutis verbetert (figuur 4). Momenteel is patiënt klachtenvrij zonder prednison en blijft ook de calcinosis cutis rustig.

CASUS 2

Een meisje van 14 jaar presenteert zich met een histologisch bewezen calcinosis cutis ter plaatse van haar linker elleboog. Behoudens Raynaudklachten zijn er geen andere activerende gegevens in haar anamnese. Bij lichamelijk onderzoek worden ter hoogte van de linker elleboog meerdere huidkleurige tot gele subcutane noduli gezien. Ook zijn periunguale teleangiëctastieën zichtbaar. Bloedonderzoek toont een positieve ANA met een titer van 1:1280 en bij uitsplitsing met anti-PM-Scl antistoffen. Het CK is normaal. Wel wordt er een licht verlaagde CMAS van 50/52 gezien en op de spierecho worden tekenen van myositis gezien in de proximale spiergroepen. Nagelriemcapillaroscopie toont een *early tot active scleroder-*



Figuur 3. Röntgenfoto (a) linker elleboog op dd. 08-2019 en (b) dd. 06-2020.



Figuur 4. Klinisch beeld van calcinosis cutis vóór (a) en na (b-c) starten pamidronaat.

ma patroon. Er is echter geen sprake van sclerose van de huid. Tevens is er geen pulmonale, renale of cardiale betrokkenheid. Vanwege bovenstaande bevindingen wordt gedacht aan een systemisch auto-immuun overlapbeeld waarbij de calcinosis cutis de enige klinische uiting is die patiënte zelf heeft opgemerkt. Behandeling wordt gestart met methotrexaat oraal 25mg/ week, prednison 1dd15mg in afbouwschema en hydroxychloroquine 200-400mg om de dag. Momenteel blijft de calcinosis cutis stabiel en CMAS 52/52.

BESPREKING

Er worden vijf typen calcinosis cutis onderscheiden [1], waarvan dystrofe calcinosis (calcinosis cutis bij inflammatie) de meest voorkomende vorm is. [2] Dystrofe calcinosis komt voor bij systemische auto-immuunziekten zoals dermatomyositis (DM) en systemische sclerose (SS), maar ook bij SLE is het beschreven. [2,3,4] Calcinosis cutis wordt bij 30-70% van de kinderen met DM beschreven, bij 30% van de volwassenen met DM en bij 18-49% van de patiënten met SS. [5] Het mechanisme achter calcinosis cutis is nog onduidelijk; er zijn verschillende hypothesen. Er wordt gedacht aan intracellulaire stapeling van calcium als gevolg van verandering van de celmembraan door trauma en inflammatie. Verder wordt lokale vasculaire ischemie, dysregulatie van mechanismen die de afzetting en oplosbaarheid van calcium en fosfaat regelen, of mitochondriële schade van spiercellen genoemd als oorzaak van calcinosis cutis. [3]

Auto-antilichamen bij (juvenile) dermatomyositis

De aanwezigheid van specifieke auto-antilichamen in het bloed geeft inzicht in de te verwachten klinische presentatie van een patiënt met klachten die passen bij (J)DM. Tegenwoordig kan men verschillende myositis specifieke antistoffen onderscheiden. Bij JDM zijn de drie meest voorkomende antistoffen anti-TIF1- γ (18% van de kinderen), anti-NXP2 (15-25%) en anti-MDA5 (6%). [3,6] Deze auto-antilichamen zijn geassocieerd met specifieke klinische symptomen. Bij anti-TIF1- γ antistoffen worden meer huidafwijkingen gezien en zijn de spieren minder aangedaan. Anti-NXP2 is geassocieerd met calcinosis cutis (bij ongeveer de helft van kinderen met anti-NXP2), ernstige spierziekte (o.a. spierzwakte, spierinflam-

matie, dysfagie, dysfonie), weinig huidafwijkingen en jonge leeftijd. [3,6] Ook anti-PM-Scl antistoffen zijn geassocieerd met calcinosis cutis. [3] Bij anti-MDA5 antistoffen komen vaker artritis en interstitiële longziekte voor, terwijl de spieren meestal minder aangedaan zijn.

Calcinosis cutis: restproduct of teken van activiteit?

Calcinosis cutis wordt vaak beschouwd als een eindproduct; een restafwijking na inflammatie. Bij DM ontstaan calcificaties meestal ongeveer 8 jaar na de diagnose. [7] Bij JDM, de meest voorkomende vorm van de juveniele idiopathische inflammatoire myopathieën, ontstaan calcificaties meestal 3 jaar na het begin van de ziekte. [6,7] Tegenwoordig wordt (nieuwe) calcinosis bij JDM steeds vaker gezien als activiteit van de ziekte in plaats van een restverschijnsel. [7,8] Calcinosis kan zodoende een reden zijn om behandeling van de onderliggende ziekte (JDM) te herstarten of intensiveren. Dit advies wordt gegeven in de Europese consensus richtlijn en ook in de nieuwe Nederlandse conceptrichtlijn myositis wordt de gedachte dat calcinosis cutis een teken van activiteit kan zijn, benoemd. [9]

Behandeling van calcinosis cutis

De behandeling van calcinosis cutis is lastig en er is weinig literatuur voorhanden. [10] Er wordt onderscheid gemaakt in drie behandelstrategieën: behandeling van onderliggende inflammatie, verandering van calcium- of fosfaatmetabolisme en verwijdering van calcificaties.

In de Nederlandse conceptrichtlijn myositis wordt aanbevolen om primair de myositis te behandelen, bijvoorbeeld met methotrexaat en prednison, en in tweede instantie de calcinosis cutis. De volgende medicamenteuze behandelingen voor calcinosis cutis worden met name aanbevolen: colchicine, diltiazem (180-480 mg/dag), bisfosfonaten (zoals pamidronaat) en minocycline. Andere opties zijn TNF- α inhibitoren en/ of rituximab. Gezien het risico op slechte wondgenezing wordt geadviseerd chirurgische behandeling alleen met terughoudendheid te overwegen bij ernstige gecompliceerde en/ of symptomatische laesies.

Naast bovenbeschreven behandelingen is er recente literatuur waarin JAK remmers, zoals tofacitinib, baricitinib en ruxolitinib worden beschreven als een effectieve behandeling van calcinosis cutis. [11,12] Bij dermatomyositis speelt type 1 interferon (IFN) een rol bij het induceren van expressie van pro-inflammatoire cytokines en de JAK-STAT pathway is misschien

betrokken bij de regulatie van de afgifte van calcium vanuit het mitochondrium, een proces dat mogelijk belangrijk is bij het ontstaan van calcificaties bij DM. Het remmen van die pathway middels JAK remmers is daarom wellicht zinvol als behandeling van (J)DM met calcinosis cutis. [13]

SAMENVATTING

Calcinosis cutis kan voorkomen bij auto-immuunziekten zoals (J)DM en SS. Aangezien het zelfs een eerste klinische uiting van een auto-immuunziekte kan zijn, is het belangrijk om ook bij subtiele uiting van calcinosis cutis verder onderzoek in te zetten. Naast regulier ANA screening, kunnen myositis specifieke antistoffen behulpzaam zijn bij de diagnostiek naar (J)DM. Deze zijn heel specifiek en kunnen helpen om patiënten te classificeren met bepaalde klinische kenmerken en prognose. Bij JDM kan calcinosis cutis een teken van ziekteactiviteit zijn en daarom een reden om behandeling te intensiveren of te herstarten. Er zijn verschillende behandelingen van calcinosis cutis mogelijk, allen echter met beperkte evidence.

LEERPUNTEN

- Calcinosis cutis kan een (eerste) uiting zijn van een auto-immuunziekte.
- Bij JDM kan calcinosis cutis een teken van actieve ziekte zijn en reden om de (immunosuppressieve) behandeling te intensiveren.
- Myositis specifieke antistoffen kunnen inzicht geven in de te verwachten klinische presentatie van patiënt met (J)DM.
- Er zijn verschillende behandelingen van calcinosis cutis beschreven, allen met beperkte evidence.

TREFWOORDEN

calcinosis cutis – kalk – dermatomyositis – kinderdermatologie – auto-immuunziekte

BELANGENVERSTRENGELING

De auteurs hebben geen (financiële) belangenverstrengeling.

LITERATUUR

1. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34(6):805-12.
2. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(4 Pt 1):527-44; quiz 45-6.
3. Chung MP, Richardson C, Kirakossian D, Orandi AB, Saketkoo LA, Rider LG, et al. Calcinosis biomarkers in adult and juvenile dermatomyositis. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102533.
4. Rothe MJ, Grant-Kels JM, Rothfield NF. Extensive calcinosis cutis with systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1990;126(8):1060-3.
5. Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB, Senet P, Oddis CV, Chizzolini C, et al. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):317-25.
6. Elahmar H, Feldman BM, Johnson SR. Management of calcinosis cutis in rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2022;49(9):980-9.
7. Valenzuela A, Chung L. Subcutaneous calcinosis: Is it different between systemic sclerosis and dermatomyositis? *J Scleroderma Relat Disord*. 2022;7(1):7-23.
8. Orandi AB, Baszis KW, Dharnidharka VR, Huber AM, Hoeltzel MF, subgroup CJM. Assessment, classification and treatment of calcinosis as a complication of juvenile dermatomyositis: a survey of pediatric rheumatologists by the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):71.
9. Bellutti Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):329-40.
10. Chung M, Chung L. Management of calcinosis associated with dermatomyositis. *Curr Treat Opt Rheum*. 2019;5(4):242-57.
11. Shneyderman M, Ahlawat S, Christopher-Stine L, Paik JJ. Calcinosis in refractory dermatomyositis improves with tofacitinib monotherapy: a case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):e387-e8.
12. Li Wilkinson MG, Deakin CT, Papadopoulou C, Eleftheriou D, Wedderburn LR. JAK inhibitors: a potential treatment for JDM in the context of the role of interferon-driven pathology. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):146.
13. Wendel S, Venhoff N, Frye BC, May AM, Agarwal P, Rizzi M, et al. Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-Kinase inhibitor tofacitinib - A report of two cases. *J Autoimmun*. 2019;100:131-6.

CORRESPONDENTIEADRES

Charlotte Hetterschijt

E-mail: charlotte.hetterschijt@radboudumc.nl



Sarcoïdose: een grote imitator

T.A. Kouwenhoven¹, R.M. Thurlings², A.L. Amir³, R. van Crevel⁴, E.M.G.J de Jong⁵

Er is een grote variatie in klinische presentatie van huidafwijkingen bij sarcoïdose. Hierbij is er een aantal zeldzame uitingvormen, zoals ulceratieve sarcoïdose. Ook de mucosa kan betrokken zijn, wat soms een extra aanwijzing kan zijn in het stellen van de diagnose.

CASUS

Een 73-jarige patiënt werd verwezen naar ons gecombineerde reumatologie en dermatologie spreekuur in verband met sinds één jaar bestaande uitbreidende huidafwijkingen op de armen, benen en de neus. De voorgeschiedenis van de patiënt bestond uit hartfalen en een sinds 10 jaar bestaande polyartritis, die eerder werd geduid als reumatoïde artritis. Acht jaar tevoren had hij een positieve Mantoux-test waarvoor hij was behandeld met rifampicine en pyridoxine onder verdenking van een latente tuberculose. In datzelfde jaar had hij een sepsis doorgemaakt bij een periaanaal abces onder immunosuppressieve medicatie (prednison in combinatie met etanercept 50mg/week bij zijn reumatoïde artritis), waarop de etanercept was gestaakt. Op het moment van verwijzing gebruikte hij prednison 5mg/dag in combinatie met methotrexaat 25mg/week, echter met onvoldoende effect op zowel huidafwijkingen als op de polyartritis.

De huidafwijkingen begonnen als erythemateuze en livide papels en plaques met desquamatie en deels crusteus aspect, met later ook ontstaan van uitgebreide 'uitgeponste' ulceratieve huidafwijkingen (figuur 1a-b). Laboratoriumonderzoek toonde behalve een lymfopenie geen bijzonderheden, met onder andere normaal Angiotensine Converting Enzyme (ACE) en Soluble Interleukine-2 receptor, ANA, ENA en ANCA negatief, geen cryoglobulines en geen aanwijzingen voor lues of HIV. Bij herhaaldelijk histopathologisch onderzoek werd een opvallend histologisch beeld gezien, met een oppervlakkige lymfohistiocytair ontstekingsproces en een op de voorgrond staande granulomateuze component (figuur 2). Doordat er bijmenging was van relatief veel lymfocyten leek op basis van dit beeld een infectieuze oorzaak het meest waarschijnlijk, mede ook gezien zijn voorgeschiedenis en chronisch gebruik van immunosuppressiva. Echter, bij herhaaldelijk microbiologisch onderzoek op huidbiopsen en een diagnostische wigexcisie werd geen oorzakelijke verwekker aangetroffen, ook niet



Figuur 1. Klinisch beeld. Uitgeponste ulceraties ter plaatse van het rechterbeen voor (a en b) en na behandeling (c).

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Reumatoloog, afdeling Reumatologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

⁴ Internist-infectioloog, afdeling Infectieziekten, Radboudumc, Nijmegen

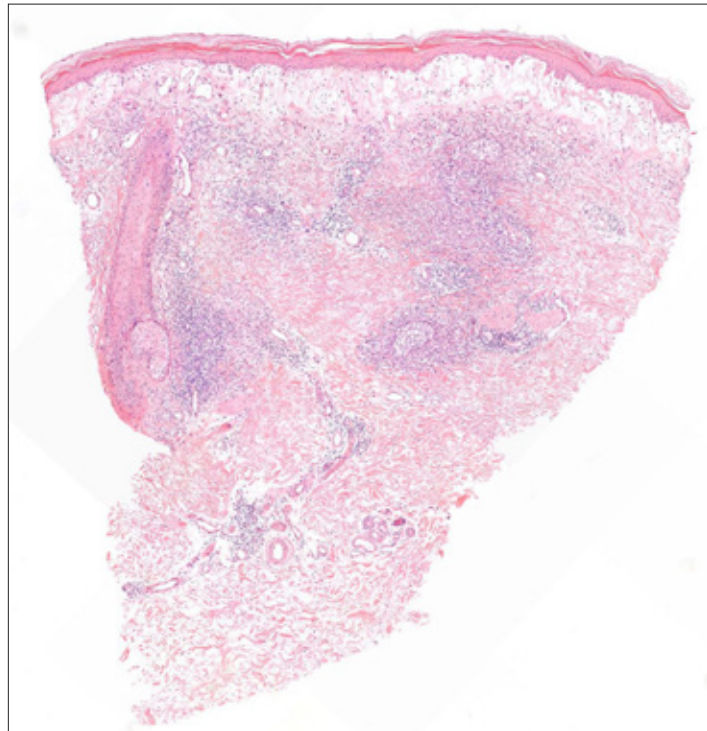
⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

via PCR en kweek op *Mycobacterium tuberculosis* en non-tuberculeuze mycobacteriën. Tevens werd de mogelijkheid van een granulomateuze medicamenteuze reactie overwogen, maar het staken van een hiervoor verdacht medicament (famotidine) gaf geen verbetering. Analyse door de longarts, oogarts en internist-infectioloog toonde geen aanvullende aanknopingspunten. Bij beoordeling door de KNO-arts werd een neusseptumdefect vastgesteld met een macroscopisch rustige wondrand en rustig neusslijmvlies, zonder aanwijzing voor rhinosinusitis of vasculitis. Er werd een biopsie van het neusslijmvlies afgenomen. Dit toonde behalve granulatie-weefsel en reactieve atypie geen bijzonderheden, met name geen vasculitis.

Uiteindelijk werd op basis van het klinisch beeld in combinatie met de granulomateuze ontsteking bij histopathologisch onderzoek de werkdiagnose ulceratieve sarcoidose gesteld, waarbij het neusseptumdefect werd geduid als 'sarcoidosis of the upper respiratory tract' (SURT). Een echogeleid synoviumbiopsie van een aangedane knie toonde een chronisch ontstekingsinfiltraat zonder granulomen. Dit maakte een artritis ten gevolge van sarcoidose minder waarschijnlijk, waardoor er rekening werd gehouden met een gelijktijdige aanwezigheid van sarcoidose en reumatoïde artritis. Er werd gestart met het ophogen van prednison tot 60mg per dag in combinatie met eenmalige toediening van rituximab. Hierop vond initieel enige verbetering plaats van het klinisch beeld, echter bemerkte patiënt binnen 3 maanden opnieuw recidief van de huidafwijkingen. Om die reden werd de behandeling middels methotrexaat omgezet naar mycofenolaat mofetil 2dd 1000mg, met nadien snelle verbetering van de ulceratieve afwijkingen (figuur 1c) en de artritis, en ook volledige genezing van het neusseptumdefect. Tot op heden is het huidbeeld geheel in remissie onder behandeling met mycofenolaat mofetil 2dd 1000mg in combinatie met prednison 5mg per dag.

BESPREKING

Sarcoidose is een chronische, inflammatoire ziekte die wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van niet-verkazende granulomen. [1] Er is een grote diversiteit in de klinische presentatie door variatie in ernst, lokalisatie en uitgebreidheid van de ziekte. In de meeste gevallen is er sprake van longbetrokkenheid, maar daarnaast kunnen vele andere organen en weefsels aangedaan zijn, zoals de lymfeklieren, gewrichten, ogen en de huid. Ook niet-specifieke klachten kunnen aanwezig zijn, zoals vermoeidheid en algehele malaise. De pathogenese van sarcoidose is nog grotendeels onbekend, maar er wordt aangenomen dat er sprake is van een deregulatie in antigeenrespons, waardoor er lokaal een immuunreactie in gang wordt gezet met activatie van macrofagen en T-lymfocyten, waarbij granulomen worden gevormd. Deze granulomen bestaan uit epithelioid macrofagen. Ze zijn compact, bevatten geen necrose, en worden meestal omgeven door weinig lymfocyten. De diagnose sarcoidose kan worden vastgesteld bij een passend klinisch beeld, een histologisch beeld van niet-necrotiserende granulomen en uitsluiting van andere oorzaken van een soortgelijk klinisch dan wel histopathologisch beeld, zoals vreemd-lichaam reacties, ANCA-



Figuur 2. Histopathologisch beeld.

geassocieerde vasculitis of mycobacteriële infecties. Bij een patiënt met sarcoidose kan sprake zijn van forse lymfopenie, zelfs met opportunistische infecties tot gevolg, evenals een verhoogd serum calcium, serum ACE, sIL-2R en CRP, al sluiten normale waarden een sarcoidose niet uit. [2] Naar schatting is het serum ACE, de meest bekende biomarker bij sarcoidose, verhoogd bij 50-60% van de patiënten met sarcoidose. [3]

Bij circa 20-35% van de patiënten met sarcoidose is sprake van cutane betrokkenheid, waarbij dit ook de enige uiting van sarcoidose kan zijn. [4] Meestal bestaan deze huidafwijkingen uit roodbruine tot livide papels en plaques met een symmetrische distributie, meest voorkomend in het gelaat, strekzijde van de extremiteiten en romp, en ter plaatse van eerdere littekens of tatoeages. Door middel van diascopie kan hierbij ook de voor granulomateuze ontstekingen kenmerkende 'apple-jelly' kleur worden waargenomen. Andere veel voorkomende uitingsvormen van sarcoidose in de huid zijn lupus pernio en erythema nodosum. Lupus pernio kenmerkt zich door rood-paarse maculae, noduli en plaques in het gelaat, meestal op de neus, wangen en oren, maar ook op vingers, handen en tenen. Erythema nodosum wordt gezien als een niet-specifieke (reactieve) huidreactie bij sarcoidose, waarbij pijnlijke rode zwellingen ontstaan op de onderbenen, die in de meeste gevallen binnen enkele weken spontaan weer verdwijnen. Er zijn echter ook zeldzame uitingsvormen van sarcoidose, die erg kunnen lijken op andere huidziekten, waardoor het stellen van de diagnose lastig kan zijn en vertraging kan worden opgelopen in het starten van een effectieve behandeling. In dit artikel zullen we een aantal van deze zeldzame uitingsvormen van sarcoidose bespreken, waaronder de ulceratieve variant van sarcoidose.

ANGIOLUPOID (BROCQ-PAUTRIER) SARCOÏDOSE

Dit subtype van sarcoïdose wordt gekenmerkt door een erythemateuze papel of plaque met prominente teleangiëctasieën, en komt meestal paranasaal of dicht bij de mediale ooghoek voor. [5] Gezien het klinische beeld en lokalisatie kan het daarom lijken op een basaalcelcarcinoom. In een retrospectieve studie waarin 37 patiënten met sarcoïdose werden beschreven, bleek bij patiënten met de angiolutypoid variant (N=14) opvallend vaak sprake van oculaire betrokkenheid. [6]

ICHTYOSIFORME SARCOÏDOSE

Bij deze vorm van sarcoïdose worden vlakke papels of plaques gezien met ichtyosiforme desquamatie en vaak bijkomende xerosis cutis, meest voorkomend op de benen. [7] Differentiaal diagnostisch kan daarom ook aan andere vormen van ichthyosis worden gedacht.

MORFEA-LIKE SARCOÏDOSE

Deze variant van sarcoïdose kan gezien het sclerodermiforme aspect voor morfea worden aangezien. Er kan een heterogeen beeld gezien worden met variatie in hoeveelheid en distributie van huidafwijkingen, waarbij ook lineaire varianten zijn beschreven. [8]

PSORIATIFORME SARCOÏDOSE

Hoewel psoriasis en sarcoïdose naast elkaar voor komen, kan sarcoïdose ook sterk lijken op psoriasis. In de tot op heden beschreven casuïstiek zitten deze psoriatische huidafwijkingen in het gelaat, armen en benen, zonder andere psoriasis stigmata zoals scalp betrokkenheid of nagelafwijkingen. [9] Bij histopathologisch onderzoek kunnen in de epidermis psoriatische veranderingen worden gezien zoals hyperkeratose en parakeratose, in combinatie met niet-verkazende granulomen in de dermis.

VERRUCEUZE SARCOÏDOSE

Bij dit zeldzame subtype van sarcoïdose ontstaan verruceuze papels en plaques, meest voorkomend op de benen, maar ook in het gelaat, romp en armen. [10] Bij histopathologisch onderzoek wordt verruceuze hyperplasie van de epidermis gezien, in combinatie met niet-verkazende granulomen in de dermis. Differentiaal diagnostisch kan aan een hypertrofe lichen planus, verrucae vulgares, een infectieuze oorzaak of plaveiselcelcarcinoom worden gedacht.

ULCERATIEVE SARCOÏDOSE

Ulceratieve sarcoïdose is een zeldzame uitingvorm van sarcoïdose, en komt naar schatting voor bij 1-5% van de patiënten met cutane sarcoïdose. [11] Op basis van eerder beschreven casuïstiek lijkt ulceratieve sarcoïdose het meest voor te komen aan de benen, maar kan ook worden gezien op de hoofdhuid, gelaat, armen en romp, met vaak het beeld van 'uitgeponste' ulcera. Naast het voor sarcoïdose specifieke beeld met niet-verkazende granulomen, kan bij histopathologisch onderzoek ook een specifiek beeld worden gezien.

MUCOSALE BETROKKENHEID

Aan de slijmvliezen van de ogen, neus en mond en anogeni-

taal kunnen papels, noduli en ulcera ontstaan. [12] In de mond kan daarnaast ook sprake zijn van gingivale hyperplasie of een gingivitis. Bij de patiënt in onze casus kwam tevens een neusseptum defect voor, geduid bij 'sarcoidosis of the upper respiratory tract' (SURT). Hoewel pulmonale betrokkenheid het meeste voorkomt, kan door sarcoïdose de gehele luchtweg zijn aangedaan, inclusief de bovenste luchtwegen. Geschat wordt dat bij 1-4% van de patiënten met sarcoïdose er sprake is van sinonasale betrokkenheid. [13] Doordat de gehele luchtwegen aangedaan kunnen zijn, is de klachtenpresentatie divers, zoals een verstopte neus, crustae in de neus en neusbloedingen, maar ook een veranderde stem bij larynxbetrokkenheid. Bij langdurige sarcoïdose kan destructie ontstaan, zoals een neusseptumdefect of een zadelnus. Naast de hierboven beschreven huidbeelden kunnen ook nog diverse andere klinische varianten voorkomen, zoals subcutane noduli, gehypopigmenteerde of lichenoidale huidafwijkingen, erythrodermie, alopecie en nagelafwijkingen. [12]

De behandeling van sarcoïdose is afhankelijk van de uitgebreidheid, klinische presentatie en de klachten die patiënten ervaren. Bij beperkte cutane lokalisatie kan worden behandeld met topische of intralesionale corticosteroiden. Bij indicatie voor systemische behandeling wordt vaak initieel gestart met orale corticosteroiden, eventueel met toevoeging van hydroxychloroquine, mycofenolaat mofetil of methotrexaat. Tevens lijken TNF- α remmers erg effectief bij zowel pulmonale als extra-pulmonale sarcoïdose. [14] De patiënt in onze casus had onder eerdere etanercept behandeling (gestart bij actieve artritis) een sepsis opgelopen ten gevolge van een periaanaal abces, waardoor werd gekozen voor behandeling met rituximab. Ook hierover komt steeds meer bewijs voor effectiviteit beschikbaar bij sarcoïdose, maar is nu nog voor-

LEERPUNTEN

- Sarcoïdose is een chronische inflammatoire ziekte waarbij er sprake is van grote variatie in klinische presentatie, ernst en uitgebreidheid van de ziekte.
- Er is een aantal zeldzame uitingvormen van sarcoïdose die erg kunnen lijken op andere dermatologische ziektebeelden, uiteenlopend van (mycobacteriële) infecties, tot inflammatoire huidziekten zoals psoriasis en morfea, en huidmaligniteiten.
- Ook de mucosa kan zijn aangedaan bij sarcoïdose, evenals de bovenste luchtwegen. Bij langdurige ziekte kan destructie ontstaan, waardoor een neusseptum defect kan ontstaan.
- Door deze zeldzame varianten te herkennen kan sneller met een effectieve behandeling worden gestart.

TREFWOORDEN

Sarcoïdose – ulcera - granulomateuze ontsteking

BELANGENVERSTRENGELING

De auteurs hebben geen (financiële) belangenverstrengeling.

namelijk gebaseerd op kleine klinische trials, retrospectief onderzoek en case reports. [15]

CONCLUSIE

Sarcoïdose kan een scala aan verschillende huidafwijkingen geven, waarbij er sprake kan zijn van een uitgebreide differentiaaldiagnose, van inflammatoire huidafwijkingen tot infecties en huidmaligniteiten. Ook de mucosa en de bovenste luchtwegen kunnen betrokken zijn. Onze patiënt had ulceratieve sarcoïdose gecombineerd met een neuseptumdefect, passend bij SURT. De belangrijkste differentiaaldiagnose was een mycobacteriële infectie, bij een immuungecompromitteerde patiënt. Afhankelijk van de uitgebreidheid van de klachten, kan worden gestart met diverse lokale dan wel systemische behandelingen.

LITERATUUR

1. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of sarcoidosis and its management. *N Engl J Med*. 2021;385(11):1018-32.
2. Jamilloux Y, Valeyre D, Lortholary O, Bernard C, Kerever S, Lelievre L, et al. The spectrum of opportunistic diseases complicating sarcoidosis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(1):64-74.
3. Ramos-Casals M, Retamozo S, Siso-Almirall A, Perez-Alvarez R, Pallares L, Brito-Zeron P. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(4):391-405.
4. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2153-65.
5. Tsai HJ KY, Wong WR, Chuang YH, Wu WM. Angiolupoid sarcoidosis: a clinicopathological study of a distinct variant of cutaneous sarcoidosis. *Dermatol Sinica*. 2003;21:113-8.
6. Wu MC, Lee JY. Cutaneous sarcoidosis in southern Taiwan: clinicopathologic study of a series with high proportions of lesions confined to the face and angiolupoid variant. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(4):499-505.
7. Chen HW, Vandergriff T. Ichthyosiform sarcoidosis: Report of a case and comprehensive review of the literature. *Int J Dermatol*. 2022;61(4):390-400.
8. Hashemi KB, Latos JC, Hant FN. Morpheaform sarcoidosis: A case presentation of an uncommon cutaneous manifestation of sarcoidosis. *JAAD Case Rep*. 2021;14:30-2.
9. Mazzeo M, Di Raimondo C, Vaccarini S, Ferlosio A, Orlandi A, Cantonetti M, et al. Psoriasiform sarcoidosis: an unusual variety. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154(4):492-3.
10. Sussman ME, Pousti BT, Grossman SK, Lee JB, Hsu S. Verrucous sarcoidosis: a rare clinical presentation of sarcoidosis. *Cureus*. 2021;13(5):e15175.
11. Bukiej A, Wu J, Sequeira W. Ulcerative cutaneous sarcoidosis successfully treated with infliximab. *Clin Rheumatol*. 2021;40(10):4349-54.
12. Fernandez-Faith E, McDonnell J. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. *Clin Dermatol*. 2007;25(3):276-87.
13. Cereceda-Monteoliva N, Rouhani MJ, Maughan EF, Rotman A, Orban N, Al Yaghchi C, et al. Sarcoidosis of the ear, nose and throat: A review of the literature. *Clin Otolaryngol*. 2021;46(5):935-40.
14. Adler BL, Wang CJ, Bui TL, Schilperoort HM, Armstrong AW. Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: A systematic review of efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(6):1093-104.
15. Obi ON, Lower EE, Baughman RP. Biologic and advanced immunomodulating therapeutic options for sarcoidosis: a clinical update. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(2):179-210.

CORRESPONDENTIEADRES

Tessa Kouwenhoven

E-mail: tessa.kouwenhoven@radboudumc.nl



Innovations in psoriasis: focus on noninvasive techniques and personalized management

M.J. Schaap

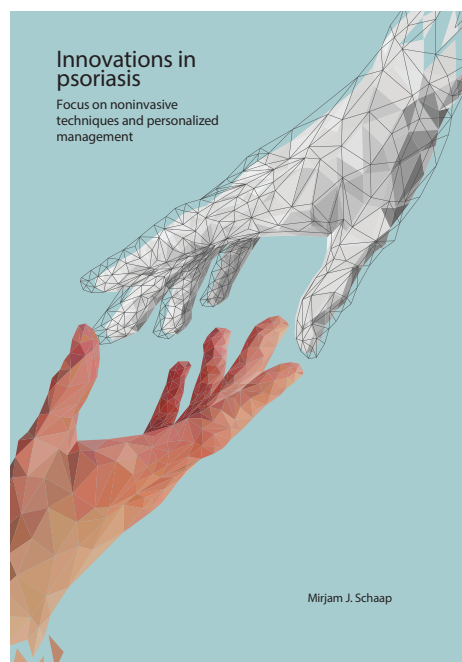
Op 26 oktober 2022 promoveerde Mirjam Schaap aan de Radboud Universiteit Nijmegen op haar proefschrift getiteld: *Innovations in psoriasis: focus on noninvasive techniques and personalized management*. Haar promotoren waren prof. dr. E.M.G.J. de Jong (dermatoloog en afdelingshoofd, Radboudumc) en prof. dr. E.H. van den Bogaard (hoofd laboratorium experimentele dermatologie, Radboudumc). Haar co-promotor was dr. M.M.B. Seyger (dermatoloog, Radboudumc). De belangrijkste inzichten worden beschreven in dit artikel.

Dit proefschrift is erop gericht om middels het gebruik van innovatieve en non-invasieve technieken de behandelstrategie voor patiënten met psoriasis te personaliseren, het ziektebeloop te voorspellen en de ziekteactiviteit objectief te monitoren. Concreet hebben we getracht het ziektebeloop te voorspellen door op niet-invasieve wijze de perfusie in de huid te meten en hebben we potentiële biomarkers gezocht door het non-invasief meten van huidoppervlakte eiwitten. De ziekte ernst van de psoriasis hebben we met een *deep learning* algoritme automatisch bepaald op basis van foto's. Tot slot werd door literatuur- en vragenlijstonderzoek inzicht verkregen in (leeftijdsgelateerde) behandelbehoeften van psoriasispatiënten.

PERFUSIE BEELDVORMING

Veranderingen van de microvasculatuur en angiogenese zijn belangrijke factoren in de pathogenese van psoriasis plaques. Deze microvasculaire veranderingen, waaronder dilatatie van capillairen in de papillaire dermis, gaan gepaard met een verhoogde perfusie in de huid. Er is aangetoond dat deze microvasculaire veranderingen al optreden voordat een psoriasis plaque zichtbaar is met het blote oog. Non-invasieve perfusie beeldvorming zou daarom informatie kunnen geven over de ziekteactiviteit en zou de toekomstige uitbreiding van psoriasis plaques kunnen voorspellen. In de hieronder beschreven onderzoeken hebben wij de *Handheld Perfusion Imager* (HAPI) gebruikt, een *laser speckle contrast perfusion imager* ontwikkeld door de Biomedical Photonic Imaging group van de Universiteit Twente. Dit apparaat brengt de perfusie van de huid in beeld zonder de huid aan te raken.

Wij gebruikten de HAPI in een exploratieve studie bij volwassen patiënten met instabiele psoriasis. Wij vervolgden alle psoriasisplekken op één extremiteit gedurende 8 weken, waarbij iedere twee weken metingen met de HAPI plaatsvon-



den. De HAPI bleek patiëntvriendelijk en bruikbaar in klinisch onderzoek. Een verhoogde perilesionale doorbloeding en (in mindere mate) een inhomogene doorbloeding van de psoriasis plaque bleken voorspellend voor het optreden van (subtiele) uitbreiding van deze psoriasis plaque na twee weken. Indien zowel verhoogde perilesionale doorbloeding als een inhomogene lesionale doorbloeding aanwezig waren, was de kans 72.8% dat de psoriasisplek in de komende twee weken zou uitbreiden. In een post-hoc analyse bleef de predictieve waarde van verhoogde perilesionale doorbloeding ook aanwezig over een periode van zes weken.

Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie Radboudumc, Nijmegen

In voorgenoemd onderzoek werd de HAPI gebruikt op een statief. *Handheld* metingen zouden echter het gebruiksgemak van de HAPI in de dagelijkse praktijk vergroten. Een belangrijke uitdaging hierbij zijn bewegingsartefacten, die naast vervaging van perfusieafbeeldingen kunnen zorgen voor een artificieel hogere perfusie. In een vervolgstudie hebben we onderzocht of *handheld* metingen vergelijkbaar waren met metingen verricht op een statief. Beide metingen werden vlak na elkaar verricht op dezelfde psoriasis plaque in meerdere patiënten. Door accurate analyse en nabewerking toonden beide perfusieafbeeldingen visueel grote overeenkomsten, bijvoorbeeld ten aanzien van relatief hoger en lager doorbloedde gebieden in de psoriasis plaque. De gemiddelde perfusiewaarden waren echter wel (artificieel) hoger in *handheld* metingen.

Perfusiemetingen hebben de potentie om de uitbreiding van psoriasis plaques te voorspellen, voordat dit zichtbaar wordt met het blote oog. Hoewel deze uitbreiding vaak subtiel is over een relatief korte tijdspanne van weken, is uitbreiding van een psoriasisplaque een teken van ziekte-instabiliteit. De HAPI zou in de dagelijkse praktijk een plaats kunnen hebben in het detecteren van ziekte-instabiliteit als dit klinisch niet goed te beoordelen is. Een vroege detectie van ziekte-instabiliteit kan tijdige behandeling vereenvoudigen en (dus) een exacerbatie voorkomen. Voorgenoemde resultaten dienen echter eerst in grotere cohorten met patiënten met een wisselende mate van ziekte-stabiliteit bevestigd te worden.

HUIDOPPERVLAKTE EIWITTEN

Biomarkers geven objectieve informatie over ziektekenmerken of de effectiviteit van een behandeling. Huidoppervlakte eiwitten zijn een unieke bron van potentiële *biomarkers*, omdat ze non-invasief kunnen worden gemeten, direct ter plaatse van de huidziekte. De nieuwe *Transdermal Analysis Patch* (TAP) bestaat uit een *multiplex capture antibody microarray* op een kleine pleister. De TAP vergaart oplosbare huidoppervlakte eiwitten van een intact stratum corneum. Deze eiwitten worden vervolgens gekwantificeerd met een *spot-enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

Wij hebben TAP-metingen verricht in de dagelijkse praktijk bij kinderen met psoriasis. Kinderen ervoeren geen tot nauwelijks ongemak bij het plakken of eraf halen van de TAP-pleisters. Er werden significant verschillende concentraties IL-1RA, hBD-2, IL-8, VEGF, CXCL-1/2, IL-23, hBD-1, IL-22, CCL-27, IL-17A en IL-1α gemeten in lesionale ten opzichte van de niet lesionale huid, ongeacht het gebruik van topicale en/of systemische behandeling. Patiënten werden een jaar gevolgd, waaruit bleek dat de eiwitconcentraties binnen één patiënt en tussen patiënten sterk fluctueerden over de tijd. Er konden geen robuuste correlaties worden aangetoond tussen de eiwitconcentraties en de ernst van de psoriasis. Daarnaast werd de detectiecapaciteit van de TAP mogelijk gehinderd door de excessieve desquamatie van psoriasis plaques. Verrassend genoeg werden even hoge of zelfs hogere eiwitconcentraties gemeten in post-lesionale huid ten opzichte van lesionale huid, welke waarden tevens significant hoger waren ten opzichte van metingen in niet lesionale huid. Dit zou hypothetisch kunnen wijzen op de aanwezigheid van een *residual inflammatory scar*. Gezien



Mirjam Schaap ontvangt de bul van Elke de Jong.

het kleine aantal post-lesionale metingen is verder onderzoek hiernaar echter nodig. De detectiecapaciteit van de conventionele methode “tape strippen” bleek mogelijk groter dan de detectiecapaciteit van de TAP in een aanvullende studie bij volwassen psoriasispatiënten.

In de toekomst zouden non-invasieve biomarker metingen in de dagelijkse praktijk informatie kunnen verschaffen over het toekomstig ziektebeloop of de (toekomstige) respons op een behandeling bij psoriasispatiënten. Gezien de afwezigheid van correlatie tussen eiwitconcentraties en de ziekte-ernst en uitdagingen ten aanzien van de detectiecapaciteit, is het gebruik van de TAP in de dagelijkse praktijk bij psoriasispatiënten echter nog een brug te ver.

GEAUTOMATISEERDE PASI SCORE

De *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) score wordt wereldwijd gebruikt in klinisch onderzoek om de ernst van psoriasis te meten en te monitoren. Op dit moment wordt de PASI score bepaald door inspectie en palpatie van de huid, waardoor de score tijdsintensief en subjectief is. Het automatiseren van de PASI score kan tijdsbesparend zijn en zorgen voor een objectievere score van de ziekte-ernst.

Wij hebben een convolutioneel neuraal netwerk (CNN), ofwel een kunstmatig intelligentie (*Artificial Intelligence*; AI) algoritme, toegepast om de PASI score automatisch te bepalen op basis van overzichtsfoto's van de huid. Deze foto's werden gestandaardiseerd genomen door een medisch fotograaf. Er werd een *single task learning approach* gebruikt, wat inhoudt dat aparte CNNs werden getraind voor elke PASI subscore (erytheem, desquamatie, induratie en aangedaan oppervlakte) in elke anatomische regio (armen, romp, benen). In totaal werden 5844 foto's gebruikt om de algoritmen te trainen en testen (80% training set, 20% test set). De prestatie van de CNNs werd tevens vergeleken met de prestatie van artsen voor het scoren van PASI subscores op basis van foto's. Ondanks dat we, voor AI begrippen, een relatief kleine database gebruikten om de CNNs te trainen, presteerden de CNNs even goed als art-

sen voor het scoren op basis van foto's. Voor de bepaling van het aangedane oppervlakte scoorde het CNN zelfs beter dan artsen. Het is de verwachting dat de prestatie van de CNNs verder toeneemt als de trainingsdata wordt uitgebreid. Deze resultaten laten de potentie zien van geautomatiseerde PASI scores met behulp van AI. In de toekomst zou geautomatiseerde bepaling van de PASI score een objectieve en efficiënte manier kunnen zijn om de ziekte-ernst, ook in de thuissetting, vast te leggen.

LEEFTIJDGEBONDEN BEHANDELBEHOEFTE

In de afgelopen decennia zijn de behandelmogelijkheden voor psoriasispatiënten drastisch vergroot. Daarbij is de geneeskunde in toenemende mate gericht op persoonsgerichte zorg, waarbij het belangrijk is dat de behandeling aansluit bij de wensen van het individu. De behandeling van oude en jonge psoriasispatiënten heeft daarbij zijn eigen uitdagingen. Het (systemisch) behandelen van ouderen met psoriasis kan uitdagend zijn wegens kwetsbaarheid, polyfarmacie en comorbiditeiten. Gerandomiseerd gecontroleerde studies (*randomized controlled trials*; RCTs) zijn een belangrijke bron van informatie voor behandelrichtlijnen, maar hanteren vaak strenge in- en exclusiecriteria. In een systematisch literatuuronderzoek beschreven wij dat het overgrote deel van de RCTs ten aanzien van de systemische behandeling voor psoriasis ouderen disproportioneel excluderen door (in)directe exclusiecriteria. Een derde van de 162 RCTs excludeerde ouderen op basis van een bovenste leeftijdsgrens, variërend van 55 tot 85

jaar. Van de studies die geen bovenste leeftijdsgrens hanteerden, hanteerde de overgrote meerderheid (90.6%) wel exclusiecriteria die ouderen indirect disproportioneel excluderen. Hieronder valt bijvoorbeeld exclusie op basis van comorbiditeiten die op oudere leeftijd meer voorkomen. Hierdoor zijn de gegevens in deze RCTs mogelijk niet van toepassing op ouderen in de dagelijkse praktijk. Gezien de vergrijzende wereldpopulatie is er echter een grote noodzaak tot informatie over de veiligheid en effectiviteit van systemische middelen bij oudere psoriasispatiënten. Exclusiecriteria gebaseerd op comorbiditeiten die een contra-indicatie vormen voor behandeling met de medicatie die onderzocht wordt, zijn uiteraard gerechtvaardigd. Wij ontmoedigen echter exclusie op basis van een bovenste leeftijdsgrens.

De jonge psoriasispatiënten (< 30 jaar) en ouders van kinderen met psoriasis vormen een bijzondere populatie, omdat behandelwensen en -behoeften kunnen veranderen gedurende de verschillende fasen van het leven. Uit een online vragenlijstonderzoek naar de behandelbehoeften en -voorkeuren van deze psoriasispatiënten en hun ouders, bleek dat de hele groep er voornamelijk naar streeft om psoriasisplekken en jeuk te voorkomen, te verminderen, of te laten verdwijnen met een veilige en effectieve behandeling. Er werden echter tevens verschillen in behoeften en voorkeuren aangetoond. Kinderen (< 18 jaar) vonden het bijvoorbeeld belangrijker dat er geen bloed geprikt hoeft te worden en dat zalven niet te plakkerig zijn. Daarnaast vond deze groep het erg belangrijk dat een behandeling snel resultaat heeft. Ouders vonden de



Promovendus met (co)promotoren met van links naar recht: Ellen van den Bogaard, Mirjam Schaap, Marieke Seyger en Elke de Jong.

veiligheid van de behandeling op korte- en lange termijn belangrijker dan kinderen. Jongvolwassenen vonden het belangrijker om zich door de behandeling zelfverzekerder te voelen en beter te functioneren op hun werk of school. Deze resultaten laten zien dat behandelbehoeften en -voorkeuren kunnen veranderen over de tijd, wat het belang onderstreept van het regelmatig inventariseren van individuele behoeften en voorkeuren in de spreekkamer.

IN DE TOEKOMST

In de dermatologie worden we in toenemende mate geconfronteerd met (technische) innovaties, zoals nieuwe beeldvormende technieken, biomarker metingen, eHealth applicaties en door AI ondersteunde systemen of applicaties. Om toepasbaar te zijn in de dagelijkse praktijk, is het belangrijk dat deze innovaties patiëntvriendelijk (non-invasief), tijdsbesparend en het liefst zelfs kostenbesparend zijn. Met de komst van steeds meer (technische) innovaties, is het waarschijnlijk dat de rol van de dermatoloog zal veranderen over de tijd. Het is echter onwaarschijnlijk dat innovaties, zoals AI, de dermatoloog volledig zullen vervangen in de toekomst. Technische innovaties zoals AI hebben wel de potentie om de werkdruk te verminderen, de toegankelijkheid en kwaliteit van de zorg te vergroten en artsen te bevrijden van taken die niet bijdragen aan de directe zorg voor patiënten. In de ideale toekomst, kan progressie van psoriasis gedetecteerd worden met non-invasieve technieken (zoals perfusie imaging of door het meten van huidoppervlakte eiwitten) voordat het met het blote oog waargenomen wordt. Daarbij kan de ernst van de psoriasis objectief gemonitord worden, zelfs in de thuissetting. Als betrouwbare monitoring in de thuissetting mogelijk is, kan een verschuiving van zorg in het ziekenhuis naar meer zorg in de thuissetting plaatsvinden. Door progressie te voorspellen en de ernst objectief te kunnen meten, kan al in een vroeg stadium gehandeld worden. Dit zou resulteren in een proactieve in plaats van reactieve behandelstrategie. Door in deze behandelstrategie de wensen en behoeften van het individu mee te nemen, kan iedere psoriasispatiënt worden behandeld met het middel dat het beste bij diegene aansluit. De ultieme

vorm van gepersonaliseerde behandeling wordt geholpen door technische innovatie, waarbij juist meer ruimte ontstaat voor persoonsgerichte zorg met aandacht voor de behoefte van de patiënt.

ARTIKELN IN DIT PROEFSCHRIFT

1. Schaap MJ, Chizari A, Knop T, Groenewoud HMM, van Erp PEJ, de Jong EMGJ, Steenbergen W, Seyger MMB. Perfusion measured by laser speckle contrast imaging as a predictor for expansion of psoriasis lesions. *Skin Res Technol.* 2021;28;104-110.
2. Chizari A, Schaap MJ, Knop T, Boink YE, Seyger MMB, Steenbergen W. Handheld versus mounted laser speckle contrast perfusion imaging demonstrated in psoriasis lesions. 2021;11(1);16646.
3. Schaap MJ, Bruins FM, He X, Orro K, Peppelman M, van Erp PEJ, de Jong EMGJ, Koenen HJPM, van den Bogaard EH, Seyger MMB. Skin surface protein detection by transdermal analysis patches in pediatric psoriasis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2021;1-10.
4. Schaap MJ, Bruins FM, van den Brink N, Orro K, Groenewoud HMM, de Jong EMGJ, van den Bogaard EH, Seyger MMB. Challenges in noninvasive skin biomarker measurements in daily practice: a longitudinal study on skin surface protein detection by the Transdermal Analysis Patch in pediatric psoriasis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2022;35(6);319-327.
5. Schaap MJ, Cardozo NJ, Patel A, de Jong EMGJ, van Ginneken B, Seyger MMB. Image-based automated psoriasis area severity index scoring by convolutional neural networks. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;36;68-75.
6. Schaap MJ, van Winden MEC, Seyger MMB, de Jong EMGJ, Lubeek SFK. Representation of older adults in randomized controlled trials on systemic treatment in plaque psoriasis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2);412-424.
7. Schaap MJ, Broekhuis SCE, Spillekom-van Koulil S, Groenewoud HMM, de Jong EMGJ, Seyger MMB. Treatment goals and preferences of pediatric psoriasis patients, young adults, and parents. *J Dermatolog Treat.* 2021;1-7.

CORRESPONDENTIEADRES

Mirjam Schaap

E-mail: mirjam.schaap@radboudumc.nl