

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



#### HOOFDREDACTIE

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

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

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

#### THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

##### REDACTIE

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

##### WERKGROEP 'IN HET KORT'

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

##### BEELDREDACTIE

Lies Rijksen  
Virginia Hercules

##### INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

##### UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie  
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht  
Jannes van Everdingen ([j.vaneverdingen@nvdv.nl](mailto:j.vaneverdingen@nvdv.nl))  
Frans Meulenberg ([f.meulenberg@nvdv.nl](mailto:f.meulenberg@nvdv.nl))

##### REDACTIESECRETARIAAT

[redactie@nvdv.nl](mailto:redactie@nvdv.nl)

##### BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

##### VORMGEVING EN TRAFFIC

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

##### DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

##### COPYRIGHT

©2021 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](mailto:redactiesecretariaat@nvdv.nl)

# INHOUD

## WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING NVDV, MAASTRICHT

(Gastredactie: M.G.H.C. Reinders, T. Brinkhuizen)

**3** Voorwoord

**4** Programma

### THEMA ONCOLOGIE

**7** Onderzoekslijnen dermo-oncologie Maastricht UMC+

**11** Cutaan leiomyosaroom of atypische intradermale gladde spiercelneoplasie?

**15** Diagnostiek van melanomen: een addertje onder het gras

**17** Multidisciplinaire zorg voor huidtumoren in het hoofd- en halsgebied

### THEMA GENODERMATOLOGIE

**22** Naevus sebaceus – relevantie van DNA-diagnostiek bij cutaan mozaïcisme

**24** 'Common' ichthyosis: belang van diagnostiek

### THEMA ALGEMENE DERMATOLOGIE

**27** Neurolues

**30** Verworven reactie perforerende collagenose

**33** Snelgroeijende vasculaire tumor bij neonaat: niet altijd een hemangioom!

**37** Geneesmiddel-geïnduceerde lupus erythematoses

**40** Erythrodermie met T-Cel klonaliteit: dermatologie of hematologie?

**45** Een gecompliceerd beloop van een infectie met *Mycobacterium chelonae*

**49** Nodulaire reacties na hyalonzuurinjecties via hoge luchtdruk

### ILLUSTRATIE OMSLAG

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

### AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

### SPECIALS

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



# Beste collega's,

Voor u ligt het themanummer ter gelegenheid van de 356e Wetenschappelijke vergadering, georganiseerd door de afdeling dermatologie van het Maastricht UMC+ en het Catharina Ziekenhuis Eindhoven.

De vergadering vindt plaats in het Crowne Plaza Hotel gelegen aan de Maas in de wijk Wyck te Maastricht, gelegen tussen de eeuwenoude Sint Servaasbrug en de moderne Hoge Brug. Wyck bruist van bedrijvigheid en kent vele (culturele) bezienswaardigheden.

De coronapandemie heeft ons leven de afgelopen periode sterk beïnvloed. We zijn verheugd dat het nu mogelijk is een wetenschappelijke vergadering te houden waarbij wij elkaar weer in levenden lijve kunnen treffen.

Het programma van deze landelijke dag bestaat uit recente

ontwikkelingen op het gebied van onderzoek en patiëntenzorg binnen onze speerpunten Dermato-oncologie en Genodermatologie. Daarnaast delen wij met u een aantal interessante patiëntencasuïstieken op andere dermatologische gebieden, waarbij ook de samenwerking met diverse specialismen in ons ziekenhuis zichtbaar wordt.

Wij hopen u te mogen begroeten op 19 november in Maastricht!

*Namens alle arts-assistenten en dermatologen van het Maastricht UMC+ en het Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Tjinta Brinkhuizen, Marieke Reinders en Peter Steijlen*



# 356<sup>e</sup> wetenschappelijke en huishoudelijke vergadering Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

MAASTRICHT | CROWNE PLAZA | 19 NOVEMBER 2021

09.30-10.00 **Ontvangst en inschrijving**

10.00-10.10 **Welkomstwoord**  
Peter Steijlen

10.10-11.20 **Thema Oncologie**  
Voorzitters: Sharon Dodemont en Nicole Kelleners

**Researchlijnen oncologie MUMC**  
**Innovatie: Optical Coherence Tomography bij BCC**  
**Zorgoptimalisatie: Samen beslissen bij een basaalcelcarcinoom**  
**Zorgevaluatie: Multicenter RCT voor behandeling m. Bowen: 5-FU, PDT en chirurgie**  
**Expertisecentrum basaalcelnaevus syndroom**  
**Cutaan leiomyosaroom of toch atypische intradermale gladde spiercelneoplasie?**  
**Een addertje onder het gras in de diagnostiek van melanomen**  
**Multidisciplinaire zorg voor huidtumoren in het hoofd-halsgebied**

Klara Mosterd  
Fieke Adan  
Lieke van Delft  
Shima Ahmady  
Babette Verkouteren  
Betül Cosgun  
Liselotte Oorns  
Eva van Loo

11.25-12.30 **Algemene ledenvergadering NVDV**

12.30-13.30 **Lunch**

13.35-14.40 **Thema Genodermatologie**  
Voorzitters: Antoni Gostyński en Peter Steijlen

**Opening genodermatologie blok**  
**Als het toch geen psoriasis is...**  
**Behandeling van ichthyosis anno 2021**  
**Een nieuw syndroom en ziektemechanisme voor palmoplantaire keratodermie**  
**Naevus sebaceus - relevantie van DNA-diagnostiek bij cutaan mozaïcisme**  
**'Common' ichthyosis: belang van diagnostiek**  
**Blik op de toekomst**

Peter Steijlen  
Vanya Rossel  
Julia Clabbers  
Bashar Razoki  
Gert-Jan Dermont  
Lieke van Vugt  
Antoni Gostyński

14.40-15.10 **Koffiepauze**

15.10-16.20 **Thema Algemene dermatologie**  
Voorzitters: Ivo Nagtzaam en Paula van Lümig

**Neurolues**  
**Verworven perforerende collagenose**  
**Lupus erythematoses geïnduceerd door thyrosine kinase remmer (osimertinib)**  
**Snelgroeijende vasculaire tumor bij neonat: hemangioom of niet?**  
**Erythrodermie met T-cel klonaliteit: dermatologie of hematologie**  
**Een gecompliceerd beloop van een mycobacterium chelonae infectie**  
**Nodulaire reacties na hyaluronzuur injecties met hoge luchtdruk**

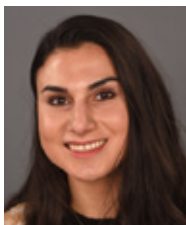
Ellen Oyen  
Maud Jansen  
Luc Laumen  
Kelly Sinx/Valérie Joosten  
Aimee Lardinois  
Nadine Ramakers  
Tom Wolswijk

16.30 **Afsluitend hapje en drankje**





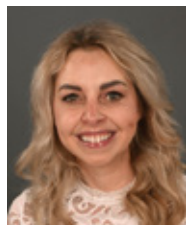
*Fieke Adan*



*Shima Ahmady*



*Aimée Arits*



*Tjinta Brinkhuizen*



*Julia Clabbers*



*Betül Cosgun*



*Emmy Crüts*



*Lieke van Delft*



*Gert-Jan Dermont*



*Sharon Dodemont*



*Michel van Geel*



*Marike van Gisbergen*



*Antoni Gostyrński*



*Charles Henquet*



*Firdaus Ibrahim*



*Maud Jansen*



*Valérie Joosten*



*Nicole Kelleners-Smeets*



*Aimee Lardinois*



*Luc Laumen*



*Jade Logger*



*Eva van Loo*



*Paula van Lümig*



*Klara Mosterd*



*Ivo Nagtzaam*



*Liselotte Ooms*



*Ellen Oyen*



*Nadine Ramakers*



*Boshar Razoki*



*Marieke Reinders*



*Vanya Rossel*



*Kelly Sinx*



*Peter Steijlen*



*Monique Thissen*



*Wouter Touwslager*



*Joep Veraart*



*Babette Verkouteren*



*Valerie Verstraeten*



*Lieke van Vugt*



*Tom Wolswijk*



# Onderzoekslijnen dermato-oncologie Maastricht UMC+

F. Adan<sup>1,2\*</sup>, S. Ahmady<sup>1,2\*</sup>, E.C. Crüts<sup>1,2\*</sup>, L.C.J. van Delft<sup>2,3\*</sup>, B.J.A. Verkouteren<sup>2,3\*</sup>, M. van Geel<sup>2,4</sup>, M.G.H.C. Reinders<sup>2,5</sup>, N.W.J. Kelleners-Smeets<sup>2,5</sup>, K. Mosterd<sup>2,5</sup>

Momenteel zijn er binnen de afdeling Dermatologie in het Maastricht Universitair Medisch Centrum+ (MUMC+) meerdere onderzoekslijnen met de focus op verschillende soorten keratinocyt carcinomen. Deze onderzoekslijnen bestaan uit innovatief onderzoek, evaluatief onderzoek en onderzoek naar optimalisatie van zorg. Daarnaast is het MUMC+ expertisecentrum voor patiënten met het basaalcelnaevus syndroom (BCNS) met bijbehorende onderzoekslijn. In onderstaand overzicht worden de onderzoekslijnen beschreven én lichten we een tipje van de sluier op over enkele onderzoeksresultaten.

Cijfers van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) tonen aan dat huidkanker de meest voorkomende vorm van kanker is in Nederland met een jaarlijks stijgende incidentie. [1] Vanwege de grote aantallen en de aanhoudende incidentiestijging, geven met name de keratinocyt carcinomen (basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (PCC)) een grote druk op de dermatologische zorg. De oncologische onderzoekslijnen van onze afdeling richten zich daarom op zorginnovatie om deze zorg te verbeteren, op zorgevaluatie om nieuwe en bekende toepassingen te toetsen op doelmatigheid en op onderzoek om de zorg zo patiëntgericht mogelijk te maken.

## ZORGINNOVATIE: OCT BIJ BCC – F. ADAN

BCC's worden normaliter gediagnosticeerd en gesubtypeerd na histopathologisch onderzoek van een biopt. [2] Er is een hoge diagnostische accuratesse, maar de procedure is tijdsintensief, kostbaar en invasief. Naast het ongemak van de procedure laat de uitslag vaak een week op zich wachten; een onzekere periode voor patiënten. Vanwege bovengenoemde argumenten is er een behoefte aan direct toepasbare, niet-invasieve diagnostische methoden.

De afgelopen jaren is er veel onderzoek gedaan naar verschillende tools voor niet-invasieve diagnostiek van huidkanker. Eén van deze methoden is optical coherence tomography (OCT), een beeldvormende techniek die real-time in-vivo dwarsdoorsnedebeelden van huidlaesies genereert tot een diepte van 1,0-1,5 mm. OCT is gebaseerd op het principe van lichtinterferometrie (figuur 1).

Onlangs toonde onze groep aan dat de diagnostische accuratesse voor het diagnosticeren van een BCC hoger is dan die

van de klinische blik gecombineerd met dermatoscopie en dat wellicht 40% van het aantal biopten te voorkomen is bij toepassing van deze techniek. [3] In het onderzoek van Sinx, et al. werden OCT-scans, in combinatie met klinische foto's, retrospectief beoordeeld. Een logische vervolgstap was het opzetten van een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT), waarin een OCT-geleide diagnose en behandeling werd vergeleken met de reguliere zorg (biopt).

In het MUMC+ werd deze RCT opgezet om de kosteneffectiviteit van een diagnostisch traject met OCT te vergelijken met de standaardzorg voor patiënten ouder dan 18 jaar waarbij een biopt nodig is om het subtype van het BCC te bepalen of waarbij twijfel is over de diagnose. Er werd gekozen voor een non-inferioriteitsstudie, aangezien er een klein risico bestaat dat je met OCT niet-BCC laesies en nodulaire of agressieve BCC's misclassificeert als superficiael BCC. Hierbij is de vraag of dergelijke misclassificaties leiden tot een verhoogd risico op een recidief, wanneer deze patiënten daardoor vervolgens onderbehandeld of zelfs niet behandeld worden. Patiënten werden geïncludeerd in een academisch ziekenhuis (MUMC+) en een tweetal perifere ziekenhuizen (het Catharina Ziekenhuis Eindhoven en het Zuyderland Medisch Centrum Heerlen).

De resultaten van deze studie zijn nog niet elders gepubliceerd, maar graag lichten we een tipje van de sluier op. In totaal werden 598 patiënten geïncludeerd tussen februari 2019 en september 2020. Beide studiegroepen bestonden uit 299 patiënten. Uit de resultaten blijkt dat een OCT-geleide diagnose en behandeling non-inferieur is ten opzichte van het reguliere biopt. Daarnaast wordt verwacht dat imple-

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

<sup>2</sup> GROW School for Oncology and Developmental Biology Maastricht University

<sup>3</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

<sup>4</sup> Laboratoriumspecialist Klinische genetica, afdeling Dermatologie en Klinische Genetica, Maastricht UMC+

<sup>5</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

\* Auteurs hebben evenveel bijgedragen aan de totstandkoming van dit artikel en zijn in alfabetische volgorde genoteerd.

mentatie van OCT zal leiden tot kostenbesparing daar het de kosten van bioptafname, histopathologisch onderzoek en de daaropvolgende telefonische consultatie bij een groot aantal patiënten uitspaart. Resultaten van de kosten-effectiviteitsanalyse volgen.

### ZORGEVALUATIE: BEHANDELING M. BOWEN – S. AHMADY

Een morbus Bowen, ofwel een PCC in situ, is weliswaar niet invasief, maar onbehandeld zou een morbus Bowen zich kunnen ontwikkelen tot een PCC. [4,5] Er zijn meerdere behandelopties beschikbaar, waarvan chirurgische excisie de gouden standaard is. Maar ook niet-invasieve behandelingen met methylaminolevulinaat fotodynamische therapie (MAL-PDT) en 5-fluorouracil crème zijn geregistreerd voor morbus Bowen. Een voordeel van excisie is dat de radicaliteit en eventuele invasie door middel van histopathologisch onderzoek kunnen worden vastgesteld. Nadelen zijn echter het feit dat het een invasieve procedure is met ongemak en mogelijke complicaties tijdens en na de ingreep en na afloop het ontstaan van een litteken. Non-invasieve behandelingen, zoals MAL-PDT en 5-fluorouracil crème worden beide geaccepteerd als goede alternatieven voor excisie. Naast het superieure cosmetische resultaat, is er nog het voordeel dat meerdere laesies in een keer te behandelen zijn.

Er is momenteel geen consensus over de eerste keuze van behandeling bij patiënten met morbus Bowen in (inter)nationale richtlijnen. Robuust wetenschappelijk bewijs ontbreekt en daarom wordt in de praktijk de keuze meestal bepaald door de voorkeur van de patiënt of de behandelaar.

Wij startten daarom een multicenter gerandomiseerde, non-inferioriteitsstudie met als doel om de (kosten)effectiviteit van MAL-PDT en 5-fluorouracil crème met chirurgische excisie te vergelijken voor de behandeling van morbus Bowen. Deze studie vond plaats in het MUMC+, Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Zuyderland Medisch Centrum en VieCuri Medisch Centrum. Patiënten van 18 jaar en ouder met een histologisch bewezen primair morbus Bowen, met een diameter van 4 tot 40 mm, werden geïncludeerd en gerandomiseerd naar één van de drie behandelingen: chirurgische excisie (met 5

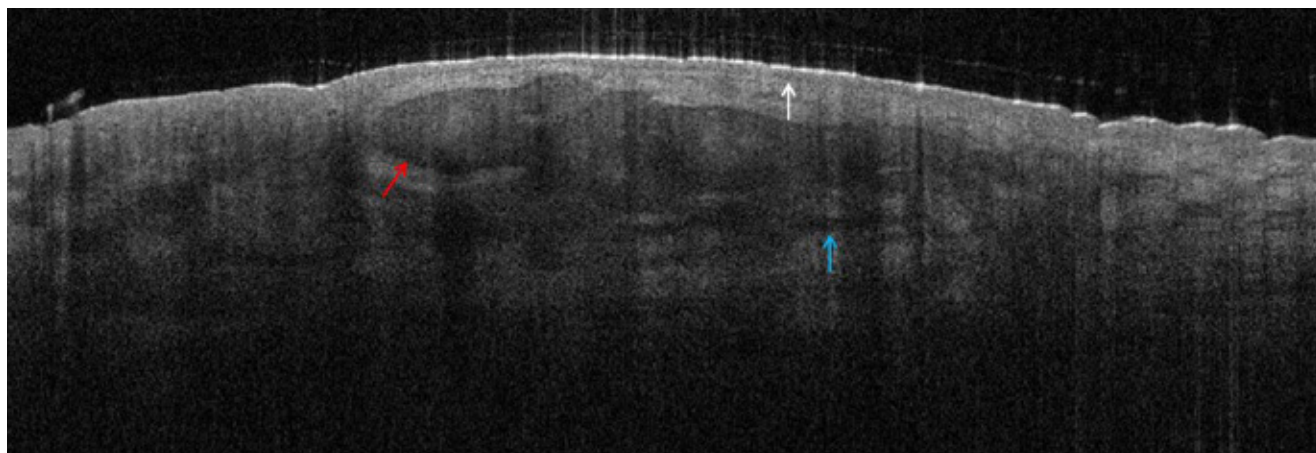
mm marge), MAL-PDT (twee sessies met 1 week interval) of 5% 5-fluorouracil crème (2x daags gedurende 4 weken). De primaire uitkomstmaat is de proportie van patiënten zonder residu/recidief morbus Bowen 12 maanden na het afronden van de behandeling. Patiënttevredenheid, patiëntvoorkeuren, cosmetisch resultaat, bijwerkingen, therapietrouw en pijn worden hierbij ook onderzocht.

Er werden in totaal 250 patiënten geïncludeerd tussen mei 2020 en januari 2021. De 3 maanden follow-up is inmiddels afgerond en alle patiënten zullen nog worden terug gezien voor de 12 maanden follow-up. Na 3 maanden blijkt chirurgie het meest effectief en lijkt er geen significant verschil te zijn tussen MAL-PDT en 5-FU crème. Door het in kaart brengen van de (kosten)effectiviteit, patiëntvoorkeuren en cosmetisch resultaat van de bovengenoemde drie behandelingen, zullen we met deze studie de nodige aanbevelingen kunnen doen voor de behandeling van morbus Bowen.

### ZORGOPTIMALISATIE: KEUZEHELP BIJ SUPERFICIEEL BCC – L.C.J. VAN DELFT

Uit eerder onderzoek blijkt dat patiënten met keratinocyt carcinomen behoefte hebben om betrokken te worden bij hun behandelkeuze, beslissingen samen met hun arts te nemen en behoefte hebben aan duidelijke informatie en afwegingen inzake de behandelopties. [6] De behandelkeuze voor een patiënt met een superficieel BCC (sBCC) is een voorkeursgevoelige keuze vanwege de uiteenlopende behandelopties. [7] Met alle informatie opgedaan uit eerdere klinische trials op onze afdeling, werd een keuzehulp ontwikkeld om patiënten met een sBCC (en daarmee ook artsen) te ondersteunen bij hun behandelkeuze. De keuzehulp is ontworpen als een interactieve webapp en ontwikkeld via focusgroepen en interviews met zowel professionals als patiënten. [8] Patiënten kunnen via de keuzehulp thuis op hun eigen tempo alle informatie over het sBCC, de behandelopties en de voor- en nadelen bekijken (figuur 2). De keuzehulp vraagt patiënten ook om na te denken over wat zij belangrijk vinden ('waardeverheldering') om vervolgens de behandelkeuze samen met de arts af te stemmen.

Deze keuzehulp werd in een pre- en post-implementatie



Figuur 1. OCT beeld van een nodulair basaalcelcarcinoom. Rode pijl = nodulair tumornest; witte pijl = dermo-epidermale overgang; blauwe pijl = verwijde capillair.



studie getest in een doelpopulatie in drie centra (MUMC+, Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Radboudumc). Patiënten met een primair sBCC werden geïncludeerd. Patiënten in de pre-implementatie groep ontvingen reguliere zorg; patiënten in de post-implementatie groep bekeken, na het bespreken van de diagnose en behandelmogelijkheden met hun behandelbaar, thuis de keuzehulp. Vervolgens hadden ze na enkele dagen een tweede afspraak met hun arts voor het bespreken van hun behandelkeuze. Beide groepen werd gevraagd vragenlijsten in te vullen, waaronder de 'decisional conflict scale' voor het meten van keuzestress en een kennistest. [9]

De hypothese luidt dat patiënten na gebruik van de keuzehulp minder keuzestress en meer kennis hebben over het BCC en de behandelopties. De studieresultaten zijn nog niet elders gepubliceerd en onvolledig op het moment van schrijven, maar ook hier lichten we graag een tipje van de sluier op. In totaal werden 275 patiënten geïncludeerd van 2018 t/m 2021. In de groep van de patiënten zonder keuzehulp werd vaker voor chirurgie gekozen. In het algemeen was keuzestress bij patiënten met een sBCC laag, waardoor er weinig ruimte was voor verbetering. Drie maanden na de behandeling voelden patiënten die de keuzehulp gebruikt hadden zich echter meer gesteund in het maken van hun keuze. De kennistest liet geen verschil in kennis zien na het al dan niet gebruiken van de keuzehulp. In de toekomst is het doel om de zorg voor alle patiënten met een keratinocyt carcinoom te personaliseren waarbij patiëntvoorkeuren en persoonlijke situatie worden meegenomen.

Een andere voorkeursgevoelige en vaak complexe behandelkeuze is die voor patiënten met een hoog risico PCC in het hoofd-halsgebied. Deze patiënten maken de vaak ingewikkelde keuze tussen chirurgie, radiotherapie of een combinatie van behandelingen. Een nieuwe onderzoekslijn is recent opgestart om de zorg voor deze patiënten te evalueren met als doel deze in de toekomst te verbeteren en te personaliseren.

## EXPERTISECENTRUM BASAALCELNAEVUS SYNDROOM – B.J.A. VERKOUTEREN

Het MUMC+ is een expertisecentrum voor patiënten met het BCNS, ofwel het Gorlin syndroom. Dit is een zeldzame autosomaal dominante aandoening met een prevalentie van  $\pm 1:31.000-1:256.00$  gekenmerkt door het vaak al op jonge leeftijd ontstaan van multiple BCC's, kaakcysten en palmo-plantaire pits. [10] De diagnose wordt gesteld op een combinatie van aanwezige criteria en/of genetische confirmatie. [10] In  $\pm 85\%$  van de BCNS-patiënten is er sprake van een kiembaanmutatie in het patched-1 (*PTCH1*) gen en in  $\pm 5\%$  in het suppressor van fused homolog (*SUFU*). [10]

De zorg en follow-up voor BCNS-patiënten is complex vanwege de zeldzaamheid en het brede scala aan symptomen. Onlangs publiceerden wij een richtlijn voor de optimalisatie van de zorg voor patiënten met BCNS die we hieronder kort bespreken. [10]

In patiënten met BCNS ontstaan BCC's over het gehele lichaam, ook op de niet aan zon blootgestelde huid. Er kunnen honderden BCC's ontstaan, wat de behandeling complex maakt. Volgens (inter)nationale richtlijnen is chirurgie de gouden standaard in de behandeling van BCC's, waarbij voor

|                                                                     | Opereren onder plaatselijke verdoving                                                                                                                                                                                            | Ingequijde crème (5-fluor-uracil)                                                                                                   | 5-fluorouracil crème (Euflexin)                                                                                                  | Fotodynamische therapie (PDT)                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| How wordt de behandeling uitgevoerd?                                | De arts haakt het basaalcelcarcinoom weg tijdens een operatie. De wond wordt gehecht.<br><br>Ongeveer 1 week later haakt uw huisarts de hechtingen eruit.<br><br>U gaat in totaal 1 of 2 keer naar het ziekenhuis.               | U smeert de crème thuis zelf op uw huid.<br>• 1 x per dag<br>• 5 dagen per week<br>• Maximaal 6 weken                               | U smeert de crème thuis zelf op uw huid.<br>• 2 x per dag<br>• 7 dagen per week<br>• Maximaal 4 weken                            | De verpleegkundige smeert 3 uur voor de behandeling crème op uw huid.<br><br>Daarna volgt de behandeling met de speciale lamp.<br><br>U gaat in totaal 2 keer naar het ziekenhuis voor deze behandeling. |
| Welk effect heeft de behandeling?                                   | Bij 97% van de mensen is het basaalcelcarcinoom weg na 1 operatie (bij 97 van elke 100 mensen).<br><br>Bij 97% van de mensen is het basaalcelcarcinoom nog steeds weg na 5 jaar.<br><br>Dat betekent bij 97 van elke 100 mensen. | Bij 80-90% van de mensen is het basaalcelcarcinoom nog steeds weg na 5 jaar.<br><br>Dat betekent bij 80 tot 90 van elke 100 mensen. | Bij 90% van de mensen is het basaalcelcarcinoom nog steeds weg na 5 jaar.<br><br>Dat betekent bij 90 tot 90 van elke 100 mensen. | Bij 97-99% van de mensen is het basaalcelcarcinoom nog steeds weg na 5 jaar.<br><br>Dat betekent bij 97 tot 99 van elke 100 mensen.                                                                      |
| Wanneer wordt onderzocht of het basaalcelcarcinoom helemaal weg is? | Het weggehaalde stukje huid wordt onderzocht onder de microscoop. Binnen 1 tot 2 weken na de operatie vertelt uw arts of het basaalcelcarcinoom helemaal weg is.                                                                 | Uw arts controleert tussen de 6 en 12 maanden na de behandeling of het basaalcelcarcinoom helemaal weg is.                          | Uw arts controleert tussen de 6 en 12 maanden na de behandeling of het basaalcelcarcinoom helemaal weg is.                       | Uw arts controleert tussen de 6 en 12 maanden na de behandeling of het basaalcelcarcinoom helemaal weg is.                                                                                               |

Figuur 2. Een pagina uit de keuzehulp voor patiënten met een superficiael basaalcelcarcinoom waarbij patiënten de voor- en nadelen van alle behandelopties kunnen vergelijken.

laag complexe BCC's ook non-invasieve behandelingen overwogen kunnen worden. [2,7] Radiotherapie is relatief contra geïndiceerd bij BCNS-patiënten, vanwege een verhoogd risico op BCC's in het bestraalde gebied. [10] Een extra behandeloptie zijn de hedgehog signaalroute remmers zoals vismodegib en sonidegib, waarvan enkele studies aantoonde dat dit effectieve behandelingen zijn voor patiënten met lokaal uitgebreide en gemetastaseerde BCC's maar ook voor patiënten met multiple BCC's in het kader van BCNS. [7,11,12] Vanwege de vele bijwerkingen zoals haaruitval, misselijkheid, smaakverlies, spierkrampen en gewichtsverlies is deze behandeling geen lange termijn optie. Daarnaast komt een deel van de BCC's weer terug na staken van de therapie. [10] Onlangs publiceerden wij de resultaten van een retrospectieve cohortstudie naar het gebruik van vismodegib in Nederland. [13] Hieruit bleek dat er in Nederland meerdere patiënten met BCNS zijn die al enkele jaren met een aangepast schema worden behandeld, waarbij zij afwisselend enkele maanden wel en niet vismodegib gebruiken. [13] Het onderzoek is belangrijk om bewijs te vergaren voor deze niet vaak toegepaste behandeling bij een zeldzame aandoening. Het onderzoek zal prospectief worden gecontinueerd waarbij ook het gebruik van sonidegib zal worden meegenomen. Vanwege de systemische bijwerkingen leek behandeling met topische hedgehog signaalroute remmers een voor de hand liggende stap om deze bijwerkingen te minimaliseren en zo langer gebruik van hedgehog signaalroute remmers mogelijk te maken. In het MUMC+ vond onderzoek plaats naar de toepassing van topische hedgehog signaalroute remmers bij BCNS in het kader van een internationale studie (NCT03703310), maar de daaropvolgende open label extensiestudie werd vroegtijdig beëin-

digd omdat de vereiste studieresultaten niet werden behaald. Naast de dermatologische problematiek zijn bij controle en behandeling van BCNS-patiënten verschillende andere specialisten betrokken. Zo is screening op skeletafwijkingen zoals scoliose, verscheidene oogafwijkingen en cardiale fibromen belangrijk. [10] Ook ovariumfibromen en lymfomesenterische cysten kunnen voorkomen, maar indien asymptomatisch is een behandeling niet nodig. [10] Meer dan 70% van de patiënten ontwikkelt frequent kaakcysten waarvoor operatieve behandeling noodzakelijk is. Screening hiervoor via orthopantogram of MRI wordt aanbevolen vanaf de leeftijd van 8 jaar. [10] In patiënten met een *SUFU* mutatie zijn voornamelijk geen kaakcysten beschreven, waardoor screening bij deze groep niet noodzakelijk is. [10] Ongeveer 5% van de BCNS-patiënten ontwikkelt een medulloblastoom, vaak voor het 5e levensjaar. In patiënten met een *SUFU* mutatie wordt deze prevalentie tot 20x hoger geschat, waardoor in deze groep frequente screening via MRI wordt aanbevolen. [14, 15] Al deze symptomen en multipale, telkens opnieuw noodzakelijke behandelingen, maakt dat BCNS een negatieve impact heeft op de kwaliteit van leven. [10] Het aanbieden van psychologische hulp, aan patiënten en hun omgeving, wordt aanbevolen ten tijde van diagnose maar ook gedurende de jaren erna. [10] Wij zijn op het moment daarom ook bezig met onderzoek naar de kwaliteit van leven in de Nederlandse BCNS-populatie.

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. NKR Cijfers: Nederlandse Kankerregistratie, IKNL; 2020 [Beschikbaar van: <https://iknl.nl/nkr-cijfers>].
2. Dutch Society for Dermatology and Venereology (NVDV). Basal cell carcinoma: Dutch guideline. Dutch Society for Dermatology and Venereology (NVDV), Utrecht; 2015.
3. Sinx KAE, van Loo E, Tonk EHJ, Kelleners-Smeets NWJ, Winnepenninckx VJL, Nelemans PJ, et al. Optical coherence tomography for noninvasive diagnosis and subtyping of basal cell carcinoma: a prospective cohort study. *The Journal of investigative dermatology*. 2020. [svp aanvullen]
4. Kao GF. Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol*. 1986;122(10):1124-6.
5. Peterka ES, Lynch FW, Goltz RW. An association between Bowen's disease and internal cancer. *Arch Dermatol*. 1961;84:623-9.
6. van Egmond S, et al. Needs and preferences of patients regarding basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma care: a qualitative focus group study. *Br J Dermatol*. 2019;180(1):122-9.
7. Peris K, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118:10-34.
8. van Delft LCJ, et al. Development of a patient decision aid for superficial basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2021;184(4):744-6.
9. O'Connor A. Decisional conflict scale. <http://www.ohri.ca/decisionaid/>, 1993 - updated 2005.
10. Verkouteren BJA, Cosgun B, Reinders M, et al. A guideline for the clinical management of basal cell nevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). *Br J Dermatol*. 2021; accepted.
11. Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille B, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):404-12.
12. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2180-8.
13. Verkouteren BJA, Wakkee M, Reyners AKL, et al. Eight years of experience with vismodegib for advanced and multiple basal cell carcinoma patients in the Netherlands: a retrospective cohort study. *Br J Cancer*. 2021;124(7):1199-206.
14. Verkouteren BJA, Cosgun B, Vermeulen RJ, et al. Prevalence of medulloblastoma in basal cell nevus syndrome patients with a PTCH1 mutation. *Neuro Oncol*. 2021;23(6):1035-6.
15. Evans DG, Oudit D, Smith MJ, Rutkowski D, Allan E, Newman WG, et al. First evidence of genotype-phenotype correlations in Gorlin syndrome. *J Med Genet*. 2017;54(8):530-6.

## CORRESPONDENTIEADRES

Klara Mosterd

E-mail: [k.mosterd@mumc.nl](mailto:k.mosterd@mumc.nl)





# Cutaan leiomyosarcoom of atypische intradermale gladde spiercelneoplasie?

B. Cosgun<sup>1</sup>, N.W.J. Kelleners<sup>2</sup>, K. Mosterd<sup>2</sup>, M.H.A. Bemelmans<sup>3</sup>, M.A. Abdul Hamid<sup>4</sup>, M.G.H.C. Reinders<sup>2</sup>

Het cutaan leiomyosarcoom (LMS) is een zeldzame maligniteit, uitgaande van gladde spiercellen. In de literatuur komt men veelal een onderverdeling in twee subtypen tegen, het cutaan en subcutaan gelokaliseerde LMS. Recente histopathologische literatuur [1,2] pleit echter voor een andere indeling waarbij men het cutane subtype dat zich beperkt tot de dermis, classificeert als 'atypische intradermale gladde spiercelneoplasie' (AIGSN) en de term cutaan LMS reserveert voor tumoren die uitbreiding of origine in de subcutis laten zien. Het onderscheid is van belang vanwege het verschil in prognose, recidief en metastaseringsrisico. Hieronder zullen we van beide subtypen een casus beschrijven, aan de hand waarvan we richtlijnen formuleren voor de praktijk.

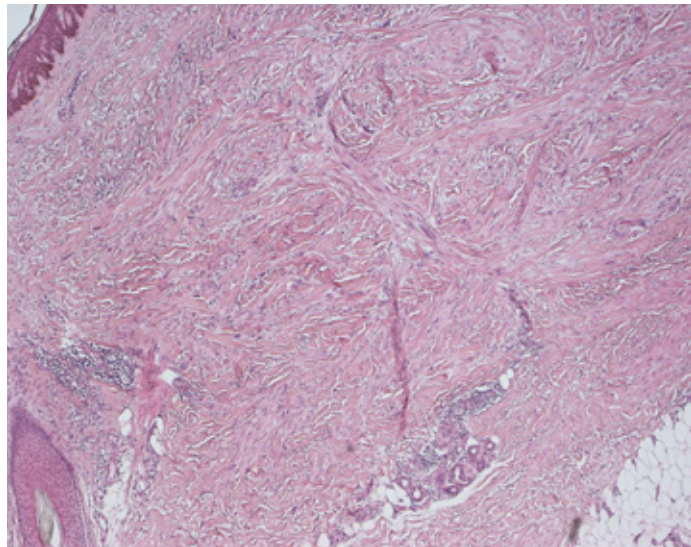
## CASUS 1

Een 72-jarige patiënt werd op de polikliniek dermatologie gezien in verband met een pijnlijke, huidkleurige nodulus van 8 mm op de linker bovenarm (figuur 1). Hij had geen voor geschiedenis van cutane maligniteiten. Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt toonde een atypische spoelcellige proliferatie in de dermis (figuur 2) met een sterke aankleuring voor alpha-Smooth muscle actin (A-SMA), gedeeltelijke positiviteit voor desmine, met name in de diepte enige aankleuring voor CD10, die negatief was voor CD34,

keratine en melanocytair immunohistochemische kleuringen. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een atypisch fibroxanthoom of een AIGSN. Er vond een resectie met 5 mm marge tot in de subcutis plaats met hierin wederom een atypische spoelcellige proliferatie beperkt tot de dermis met hetzelfde immunohistochemisch profiel als in het biopt, maar nu met duidelijker desmine positiviteit. We stelden de diagnose AIGSN. Er werd geen aanvullende beeldvorming ingezet. Patiënt werd gepland voor oncologische controle na 3 maanden.



Figuur 1. Huidkleurige nodulus op de linker bovenarm.



Figuur 2. Atypische spoelcellige proliferatie in de dermis.

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

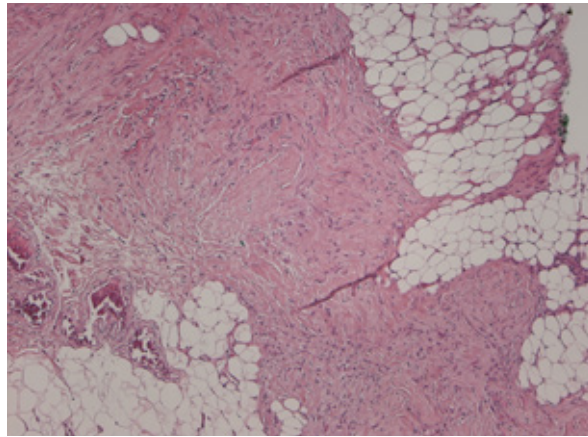
<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ en GROW-school for Oncology and Developmental Biology Maastricht UMC+

<sup>3</sup> Chirurg-oncoloog, afdeling Chirurgie, Maastricht UMC+

<sup>4</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht UMC+



Figuur 3. Nodulaire plaque op het linker bovenbeen.



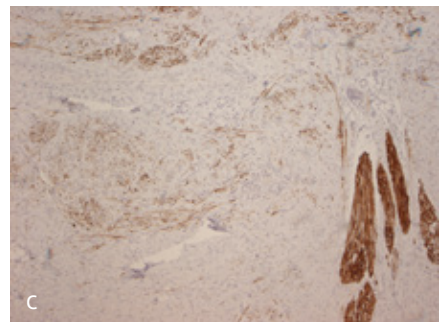
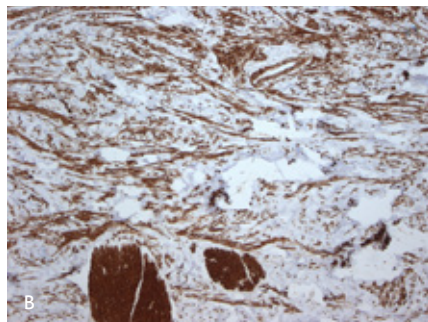
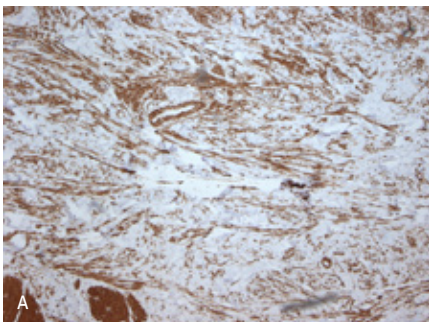
Figuur 4. Uitgebreide infiltratie van de atypische spoelcellige proliferatie in de subcutis.

## CASUS 2

Een 60-jarige patiënt werd vanuit een perifeer centrum verwezen naar ons multidisciplinaire oncologiesprekruur in verband met een histopathologisch gediagnosticeerd cutaan leiomyosarcoom op het linker bovenbeen (figuur 3). Hij had sinds enkele jaren een asymptomatische, maar groeiende laesie op het linker bovenbeen. De dermato-oncologische voorgeschiedenis was blanco. Bij lichamelijk onderzoek vonden we op het linker bovenbeen een 2 bij 2 cm grote, lichtgele, nodulaire plaque met enige schilfering en elders op het lichaam geen voor huidmaligniteit verdachte afwijkingen. Een preoperatieve MRI bracht de lokale uitbreiding in kaart. De tumor breidde zich uit van de ventrolaterale zijde van het linker bovenbeen tot aan de fascie van de m. vastus lateralis. Een CT-thorax toonde geen aanwijzingen voor longmetastasen. Patiënt werd besproken op het wekelijkse MDO-sarcomen met als uitkomst: resectie met 2 cm marge, deels tot op de fascie van de vastus lateralis, en gedeeltelijk met meenemen van de spier uitgevoerd door de oncologisch chirurg. Het histopathologisch onderzoek van deze ingreep liet een radicaal verwijderde atypische spoelcellige proliferatie zien met invasie in de onderliggende subcutis, reikend tot aan de oppervlakkige fascie (figuur 4). Immunohistochemisch was de tumor positief voor A-SMA en heavy caldesmon (h-caldesmon), gedeeltelijk positief voor desmine en negatief voor S100 (figuur 5). De diagnose cutaan leiomyosarcoom werd bevestigd. Patiënt werd verder opgevolgd door de oncologische chirurg en gepland voor controle na 6 maanden met aanvullend een CT-thorax.

## BESPREKING

Het cutaan leiomyosarcoom (LMS) is een zeldzame vorm van een cutaan sarcoom, uitgaande van de gladde spiercellen. Het omvat ongeveer 1-3% van alle cutane sarcomen en heeft een incidentie van 0,04%. [3,4] LMS hebben vaak een aspecifieke klinische presentatie. Meestal presenteren ze als een pijnlijk nodulus op de (onderste) extremiteiten, vaak op de bovenbenen, maar ze kunnen ook voorkomen in het hoofd-halsgebied. [4-8] De gemiddelde diameter bij diagnose is tussen 2 en 5 cm. LMS komen meestal voor op 50-80-jarige leeftijd en vaker bij mannen dan bij vrouwen (ratio 3:1). [3,7,8] LMS worden gestadeerd volgens de TNM-classificatie van AJCC (American Joint Committee on Cancer) als weke delen sarcoom. [3,7] In de literatuur maakt men veelal onderscheid in twee subtypen: een cutaan (synoniem: superficiael of dermaal) en een subcutaan LMS. Het cutane LMS ontstaat vanuit de musculus arrector pili van de haarfollikel en is beperkt tot de dermis, soms met minimale extensie in de subcutis. Klinisch betreft het een slecht afgegrensde laesie. [3,7] In 20-50% van de gevallen is er sprake van een subcutaan LMS, dat zijn origine heeft in de gladde spiercellen van de kleine vaten van de subcutis en groeit in de diepere subcutis. Klinisch betreft het een scherper afgrensbare laesie, vaak geheel gelegen in het subcutane vet en niet in de dermis. [3,7] Recente histopathologische literatuur stelt voor deze indeling op basis van oorsprong te verlaten en de term leiomyosarcoom (LMS) te reserveren voor zowel tumoren die uitbreiding in de subcutis hebben als voor tumoren die hun origine in de subcutis vinden. Deze groep wordt dan het



Figuur 5. Immunohistochemische kleuringen met positiviteit voor A-SMA (a) en heavy caldesmon (b), en gedeeltelijke positiviteit voor desmine (c).



cutaan leiomyosaroom (LMS) genoemd. Bij tumoren die zich beperken tot de dermis wordt gesproken van een atypische intradermale gladde spiercelneoplasie (AIGSN). [1,2]. In verschillende studies hanteren onderzoekers de oude indeling van cutaan en subcutaan LMS, op basis van oorsprong van de tumor, waardoor er in de cutane LMS-groep ook tumoren met subcutane uitbreiding zijn opgenomen. Uitgaande van de oude indeling is de beschreven kans op recidief en metastasering voor subcutane LMS respectievelijk 34% (18-50%) en 47% (27-67%) en voor een cutaan LMS respectievelijk 33% (14-53%) en 7% (0-14%). [9] Kijkend naar de AIGSN-groep met groei strikt beperkt tot de dermis, liggen deze cijfers nog lager met recidiefpercentages van 21%, een metastaseringsrisico en mortaliteit van beide 0%. [1] Behandeling van AIGSN met Mohs' micrografische chirurgie (MMS), eventueel met paraffinecoupes, geeft een lager recidiefpercentage 0-13%. [10] Tot heden is er slechts 1 AIGSN beschreven met een metastase op afstand 15 jaar na resectie. [11] Classificatie van deze strikt dermaal beperkte LMS als AIGSN voorkomt dat patiënten onterecht gediagnosticeerd worden met een (agressief) sarcoom. Deze indeling is echter nog niet in de WHO-classificatie opgenomen. LMS zijn tumoren met een lokaal agressief groeipatroon. [8] Metastasen bij LMS van de huid en subcutis treden op door hematogene verspreiding met als de meest voorkomende locatie de longen, gevolgd door de huid en minder vaak de regionale lymfeklieren. [3,7] De gemiddelde tijd tot metastasering is ongeveer 3 jaar. [3] In de huid of subcutane vetweefsel voorkomende LMS zijn in de meeste gevallen primaire tumoren, maar in heel zeldzame gevallen kan er sprake zijn van een metastase vanuit onder andere uterus, retroperitoneum, bindweefsel, dunne darm, nier of funniculus spermaticus. [3] Hieronder volgt een voorstel voor diagnostiek en behandeling op basis van de nieuwe indeling (AIGSN en cutaan LMS).

## DIAGNOSTIEK

De diagnose wordt gesteld op basis van een combinatie van klinisch beeld en histopathologisch onderzoek van een huid-biopt. Tijdens het lichamelijk onderzoek dienen de tumor en omgeving goed gepalpeerd te worden om de mate van extensie van de tumor in de omgeving en in de diepte vast te stellen. Daarnaast moeten de regionale lymfeklieren gepalpeerd worden. [3]

### Histopathologisch onderzoek

Met histopathologisch onderzoek worden in fascikels gelegen atypische spoelvormige cellen gezien met langgerekte celkernen met pleiomorfie, hyperchromasie en meerdere mitosen. Er worden twee histologische groeipatronen onderscheiden: nodulair en diffuus. Aanvullend immunohistochemisch onderzoek is vaak nodig om het onderscheid met andere spoelvormige neoplasieën te kunnen maken. Immunohistochemie toont positiviteit voor verschillende gladde spiercelmarkers waaronder A-SMA, desmine en h-caldesmon. Andere spiercelmarkers die kunnen aankleuren zijn onder andere vimentine, actine en smooth muscle myosin heavy chain (sm-MHC). In zeldzame gevallen is er ook aankleuring van s-100 en cytokeratine. [3,6,7]

## Pre-operatieve beeldvorming

### Lokale uitbreiding

Bij verdenking op betrokkenheid van diepere anatomische structuren zoals fascie, spier of bot wordt er geadviseerd om pre-operatief een MRI uit te voeren. [3]

### Stadiëring

#### Regionale uitbreiding

Gezien sarcomen niet primair lymfogeen metastaseren - er zijn slechts zeldzame gevallen beschreven - wordt een echo van de regionale lymfeklieren niet standaard aanbevolen. [3] Een echo van de lymfeklieren kan overwogen worden bij lokale recidieven of zeer uitgebreide tumoren. [3]

#### Afstandsmetastasen

Bij een cutaan LMS wordt pre-operatief een CT-thorax aanbevolen. [7] In geval van een AIGSN is aanvullende diagnostiek niet geïndiceerd.

## BEHANDELING

Na het vaststellen van de diagnose AIGSN of cutaan LMS dienen patiënten besproken te worden in een multidisciplinair sarcomenoverleg.

### Chirurgie

Voor zowel AIGSN als cutaan LMS is de gouden standaardbehandeling chirurgie met ruime marges vanwege het risico op een lokaal recidief. De meeste studies adviseren excisie met minimaal 1 cm marge. [3,4,8]. Er zijn meerdere studies die een lagere recidiefkans laten zien bij 2-5 cm marges. [12-14] Wij hanteren bij AIGSN een excisiemarge van 1 cm en bij cutane LMS een marge van 2 cm met ook een ruime marge naar de diepte, wat kan betekenen dat het volledige subcutane vetweefsel met diepe fascie verwijderd moet worden en de oncologisch chirurg de ingreep uitvoert. Mohs' micrografische chirurgie (MMS), eventueel met paraffinecoupes, is een goede behandeling voor AIGSN, wanneer excisie met ruime marges cosmetische of functionele gevolgen heeft. Hierbij kan een beperktere marge worden gehanteerd. In de literatuur zijn marges tussen de 4 en 8 mm beschreven. [10,13,15]

### Adjuvante radiotherapie

Voor adjuvante radiotherapie is geen duidelijke onderbouwing te vinden in de literatuur. Slechts anekdotische casus zijn beschreven. [3,4,7,8]

### Adjuvante chemotherapie

Er is onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing voor de rol van adjuvante chemotherapie in de behandeling van cutaan LMS. [3,6,8,16]

## FOLLOW-UP

Er zijn geen duidelijke richtlijnen met betrekking tot de follow-up van patiënten en gestandaardiseerde richtlijnen voor aanvullend radiologisch onderzoek bij follow-up ontbreken. Op basis van de geraadpleegde literatuur [3,7,8] en het follow-up schema voor andere cutane sarcomen stellen wij het volgende follow-up schema voor:

## AIGSN

- 1<sup>e</sup> jaar: elke 3 maanden
- 2<sup>e</sup> jaar: elke 6 maanden
- 3<sup>e</sup> tot 5<sup>e</sup> jaar: jaarlijks

## Cutaan LMS

- 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> jaar: elke 3 maanden
- 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> en 5<sup>e</sup> jaar: elke 6 maanden
- 6<sup>e</sup> tot 10<sup>e</sup> jaar: jaarlijks

Vanwege een hoog risico op afstandsmetastasen bij LMS wordt er in het 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> jaar elke 6 maanden een CT-thorax geadviseerd en vervolgens jaarlijks in het 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> en 5<sup>e</sup> jaar. [17]

## LEERPUNTEN

- Het cutaan leiomyosaroom (LMS) is een zeldzaam cutaan sarcoom, uitgaande van de gladde spiercellen.
- Recente pathologische literatuur pleit voor een aanpassing van de indeling in atypische intradermale gladde spiercelneoplasie (AIGSN) en cutaan LMS.
- Een AIGSN ontstaat vanuit de musculus arrector pili van de haarfollikel en is gelokaliseerd in de dermis. Bij uitbreiding naar de subcutis wordt het geclassificeerd als een cutaan LMS.
- Een AIGSN heeft een beduidend gunstiger prognose dan een cutaan LMS en er is tot heden geen metastasering beschreven in de literatuur. Behandeling, aanvullende diagnostiek en follow-up kunnen daarom beperkter blijven.

## TREFWOORDEN

cutaan leiomyosaroom – atypische intradermale gladde spiercelneoplasie – gladde spiercellen

## KEYWORDS

cutaneous leiomyosarcoma – atypical intradermal smooth muscle neoplasm – smooth muscle cells

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Kraft S, Fletcher CD. Atypical intradermal smooth muscle neoplasms: clinicopathologic analysis of 84 cases and a reappraisal of cutaneous "leiomyosarcoma". *Am J Surg Pathol*. 2011;35(4):599-607.
2. Hall BJ, Grossmann AH, Webber NP, Ward RA, Tripp SR, Rosenthal HG, et al. Atypical intradermal smooth muscle neoplasms (formerly cutaneous leiomyosarcomas): case series, immunohistochemical profile

and review of the literature. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013;21(2):132-8.

3. Zacher M, Heppt MV, Brinker TJ, Hayani KM, Flaig MJ, Berking C. Primary leiomyosarcoma of the skin: a comprehensive review on diagnosis and treatment. *Med Oncol*. 2018;35(10):135.
4. Deneve JL, Messina JL, Bui MM, Marzban SS, Letson GD, Cheong D, et al. Cutaneous leiomyosarcoma: treatment and outcomes with a standardized margin of resection. *Cancer Control*. 2013;20(4):307-12.
5. Annest NM, Grekin SJ, Stone MS, Messingham MJ. Cutaneous leiomyosarcoma: a tumor of the head and neck. *Dermatol Surg*. 2007;33(5):628-33.
6. Kazlouskaya V, Lai YC, Khachemoune A. Leiomyosarcoma of the skin: review of the literature with an emphasis on prognosis and management. *Int J Dermatol*. 2020;59(2):165-72.
7. Llombart B, Serra-Guillen C, Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D, Machado I, et al. Leiomyosarcoma and pleomorphic dermal sarcoma: guidelines for diagnosis and treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110(1):4-11.
8. Glazer ES, Prieto-Granada C, Zager JS. Current approaches to cutaneous sarcomas: Dermatofibrosarcoma protuberans and cutaneous leiomyosarcoma. *Curr Probl Cancer*. 2015;39(4):248-57.
9. Aneiros-Fernandez J, Antonio Retamero J, Husein-Elahmed H, Ovalle F, Aneiros-Cachaza J. Primary cutaneous and subcutaneous leiomyosarcomas: evolution and prognostic factors. *Eur J Dermatol*. 2016;26(1):9-12.
10. Murphy-Chutorian B, Routt E, Vinelli G, Ciocon D. A systematic review of the treatment of superficial leiomyosarcoma with Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*. 2019;45(12):1437-41.
11. Massi D, Franchi A, Alos L, Cook M, Di Palma S, Enguita AB, et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: clinicopathological analysis of 36 cases. *Histopathology*. 2010;56(2):251-62.
12. McKee MD, Liu DF, Brooks JJ, Gibbs JF, Driscoll DL, Kraybill WG. The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J Surg Oncol*. 2004;85(2):68-76.
13. Starling J, 3rd, Coldiron BM. Mohs micrographic surgery for the treatment of cutaneous leiomyosarcoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(6):1119-22.
14. Tsutsumida A, Yoshida T, Yamamoto Y, Itoh T, Minakawa H, Sugihara T. Management of superficial leiomyosarcoma: a retrospective study of 10 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(1):8-12.
15. Humphreys TR, Finkelstein DH, Lee JB. Superficial leiomyosarcoma treated with Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*. 2004;30(1):108-12.
16. Kohlmeyer J, Steimle-Grauer SA, Hein R. Cutaneous sarcomas. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(6):630-48.
17. Wong GN, Webb A, Gyorki D, McCormack C, Tran P, Ngan SY, et al. Cutaneous leiomyosarcoma: dermal and subcutaneous. *Australas J Dermatol*. 2020;61(3):243-9.

## CORRESPONDENTIEADRES

Betül Cosgun

E-mail: betul.cosgun@mumc.nl





# Diagnostiek van melanomen: een addertje onder het gras

L.S.S. Ooms<sup>1</sup>, S.R.P. Dodemont<sup>2</sup>, M.A. Abdul Hamid<sup>3</sup>, N.W.J. Kelleners-Smeets<sup>4</sup>

**We bepreken een casus van een patiënt met een desmoplastisch melanoom op het voorhoofd. Keer op keer is de re-excisie irradicaal, waardoor er twijfels ontstaan of de juiste diagnose is gesteld.**

## CASUS

In ons academisch centrum kregen wij een 75-jarige man verwezen vanuit het Catharina Ziekenhuis te Eindhoven in verband met een irradicaal geëxcideerd pT3a desmoplastisch melanoom frontaal rechts (figuur 1). Patiënt had behalve een morbus Bowen op zijn linkerbeen en een basaalcelcarcinoom op zijn linkerarm een blanco dermatologische voorgeschiedenis. Zijn familie-anamnese was niet belast met melanomen, noch was er sprake van overmatige zonexpositie.

Na de diagnostische excisie met 2 mm marge, bleek er sprake van een desmoplastisch melanoom met een Breslow-dikte van 3,5 mm. Het melanoom was irradicaal verwijderd in de bodem en in de zijsnijvlakken.

Bij revisie van de excisie werd een junctionele melanocyttaire proliferatie gezien, die werd beschouwd als een grensvlak naevus. Daarnaast werd een dermale spoelcellige proliferatie met neuroïde kenmerken gezien. Hierbij werd differentiaal diagnostisch gedacht aan een junctionele naevus met een gepigmenteerd neurofibroom van de huid, dan wel een neurotized melanocyttaire naevus. Er werd een derde mening gevraagd bij een ander academisch centrum. Daar werd geconcludeerd dat er sprake was van een lentigo maligna melanoom (Breslow 0,2 mm) en een subcutane, monomorfe, niet evident mitotische actieve of atypische spoelcelproliferatie passend bij een desmoplastisch melanoom, reikend in de excisie randen.

Daarop volgde bespreking in het multidisciplinaire hoofd-hals-team. Men besloot tot een re-excisie met 1 cm marge. Na deze ingreep, bleek de dermale spoelcel component uitgebreid aanwezig te zijn tot in de galea en zijsnijranden. Diagnose: spoelcellig melanoom NOS. Hierop volgde opnieuw een re-excisie met 1 cm marge en het meenemen van het periost. Ook hier werd histologisch een uitgebreide rest van de dermale spoelcellige proliferatie gezien in de zijsnijranden. Zelfs na een derde re-excisie met wederom 1 cm marge, bleek het niet-radicaal



*Figuur 1. Gepigmenteerde laesie op de rechter slaap (voorafgaand aan diagnostische excisie).*

in 1 zijsnijvlak en aldaar ook niet in de bodem. Inmiddels was er een circulair defect van circa 10 cm ontstaan. Disseminatie onderzoek liet geen metastase regionaal of op afstand zien.

Differentiaal diagnostisch kan men bij benigne spoelcellige tumoren onder andere denken aan een neurofibroom, schwannoom, leiomyoom, dermatofibroom of een blue naevus. Onder de maligne spoelcellige tumoren vallen onder andere het melanoom, plaveiselcelcarcinoom, atypisch fibroxanthoom, pleimorf dermaal sarcoom, dermatofibrosarcoma protuberans en het leiomyosarcoom.

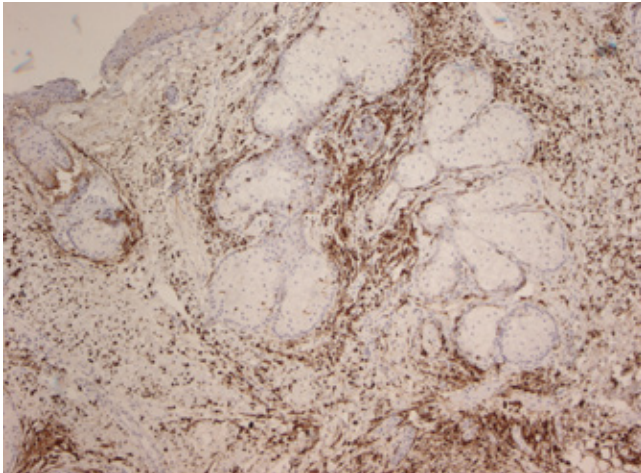
Om hier onderscheid te kunnen maken zijn er verschillende immunohistochemische kleuringen voorhanden. Enkele kleuringen die regelmatig gebruikt worden voor melanocyttaire laesies zijn de MelanA, de S100 en de SOX 10 kleuring. MelanA of Mart 1 is een transmembraan eiwit in melanocyten, het is een melanocyttaire marker, welke geen onderscheid maakt tussen een maligne of benigne proces. [1] De S100-kleuring

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

<sup>3</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht UMC+

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+



Figuur 2. Positieve S100 kleuring op re-excisie weefsel.

is positief bij verschillende tumoren zoals bijvoorbeeld melanoom, langerhanscell histiocytose, schwannoom, meningioom, astrocytoma en neurofibroom. [2] De SOX 10-kleuring komt tot expressie bij cellen afkomstig van het ectoderm in de embryogenese. Dit zijn onder andere melanocyten, gezichtskraakbeen, gliacellen en neuronen. [3]

Daar waar deze markers normaal gesproken de patholoog in de richting van de juiste diagnose kunnen sturen, hielpen ze ons in deze casus niet verder. Zie ook het toegevoegde histologisch beeld (figuur 2), waarin evident aankleuring te zien is van S100 in het weefsel bij onze patiënt.

Tijdens de landelijke dag bespreken we het verdere verloop en de uiteindelijke diagnose van deze patiënt.

### TREFWOORDEN

desmoplastisch melanoom – melanoomdiagnostiek - immunohistochemische kleuringen

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. K.J. Busam KJ, Chen YT, Old LJ, et al. Expression of melan-A (MART1) in benign melanocytic nevi and primary cutaneous malignant melanoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1998 Aug;22(8):976-82.
2. Khan AM, Topilow AA. S100. *PathologyOutlines.com website*. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainss100.html>. Accessed August 23rd, 2021.
3. Mohamed A, Gonzalez RS, Lawson D, Wang J, Cohen C. Tumor stem cells (CD271, c-kit, SOX10) in melanomas: prognostic and outcome implications. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2014;22(2):142-5.

### CORRESPONDENTIEADRES

Liselotte Ooms

E-mail: [liselotte.ooms@mumc.nl](mailto:liselotte.ooms@mumc.nl)



# Multidisciplinaire zorg voor huidtumoren in het hoofd-halsgebied

E. van Loo<sup>1</sup>, P. Kessler<sup>2</sup>, M. Lacko<sup>3</sup>, P. van den Ende<sup>4</sup>

**Met de stijgende incidentie van huidkanker neemt ook complexe dermato-oncologische zorg toe. Dit artikel biedt inzicht in de organisatie van multidisciplinaire zorg voor vergevorderde huidtumoren in het hoofd-halsgebied in ons centrum en bespreekt een aantal nieuwe ontwikkelingen op dit gebied waaronder systeemtherapie voor vergevorderde keratinocyttumoren.**

## MULTIDISCIPLINAIRE ZORG

De incidentie van huidkanker is al jaren stijgende en ook complexe huidkankerzorg neemt toe. In het MUMC+ is sinds 15 jaar een multidisciplinair spreekuur ingericht voor huidtumoren in het hoofd-halsgebied. Het doel van dit spreekuur is om hoogwaardige multidisciplinaire zorg te kunnen bieden aan patiënten met hoog-risico maligne huidtumoren, waaronder lokaal uitgebreid groeiende tumoren, huidtumoren met regionale metastasen en/of op afstand gemetastaseerde ziekte. In ons centrum is het aandeel van nieuwe patiënten met complexe dermato-oncologie binnen de hoofd-halstumoren het laatste decennium toegenomen van 8,4% in 2010 naar 36,1% in 2020. In 2020 zagen wij 172 nieuwe patiënten op dit spreekuur. De laatste jaren hebben vele ontwikkelingen plaatsgevonden op logistiek vlak binnen de organisatie van deze zorg in het MUMC+, alsook op therapeutisch vlak voor vergevorderde huidtumoren. Dit artikel beschrijft een overzicht van de logistieke organisatie van het spreekuur, geeft een samenvatting van de verwijzindicaties en bespreekt een aantal nieuwe ontwikkelingen rondom de multidisciplinaire oncologische zorg en systemische therapie bij deze tumoren.

## LOGISTIEK

Voorafgaand aan het multidisciplinaire hoofd-hals huidtumor spreekuur worden alle externe verwijzingen getrieerd door een van de dermato-oncologisch gespecialiseerde stafleden. Histopathologische coupes worden al opgevraagd voor revisie en beeldvorming (echo, MRI of (PET-)CT) wordt ingepland. Alle patiënten worden multidisciplinair gezien samen met een hoofd-hals chirurg (KNO of MKA), plastisch chirurg en radiotherapeut. Daar waar dit in het verleden parallelle spreekuren waren, is er sinds 2020 een efficiëntieslag gemaakt waarbij de betrokken specialisten geen eigen spreekuur meer draaien maar in een aparte overlegruimte bij elkaar zitten. Tijdens het spreekuur wordt de patiënt eerst door de arts-assis-

tent dermatologie/verpleegkundig specialist in kaart gebracht waarna er een overdracht plaatsvindt naar alle betrokken specialisten en een voorlopig beleid wordt voorbesproken. Hierna gaan alle specialisten tegelijkertijd mee de spreekkamer in om de patiënt te beoordelen. Het eerste plan met betrekking tot de behandeling en eventueel nog aanvullende diagnostiek wordt zo nodig bijgeschaafd en besproken met de patiënt en diens begeleiders. Nadat alle aanvullende diagnostiek is afgerond wordt de patiënt besproken op het multidisciplinair overleg (MDO) hoofd-hals en huidtumoren. In ons centrum is er wekelijks op maandag een (hoofd-hals) MDO waarbij minimaal 1, bij voorkeur 2 dermatologen aanwezig zijn. Bij het MDO zijn naast de reeds genoemde betrokken specialisten ook een patholoog, radioloog, nucleair geneeskundige en medisch oncoloog standaard aanwezig. Andere specialisten zoals oogarts of neurochirurg sluiten zo nodig aan. Na het MDO volgt een consult met de patiënt (eventueel telefonisch) voor het bespreken van de uitslagen en het behandelvoorstel.

Gemiddeld hebben wij plek voor 6-9 nieuwe patiënten op dit spreekuur per week. Er hebben een drietal verbeteracties plaatsgevonden waardoor het spreekuur gestroomlijnder loopt: de betrokken specialisten zijn gedurende het spreekuur enkel ingepland voor de hoofd-hals huidpoli, sinds 2 jaar ondersteunt een verpleegkundig specialist de zorglijn huidtumoren en de medisch oncoloog die verantwoordelijk voor de systeemtherapieën bij huidtumoren is wekelijks aanwezig bij het MDO in plaats van op afroep. De werkwijze wordt regelmatig geëvalueerd om continue verbetering van de zorgpaden voor huidtumoren te kunnen waarborgen, ondersteund door wetenschappelijk onderzoek dat op onze afdeling hiernaar wordt verricht. Het spreekuur is onderdeel van de opleiding als (niet-verplichte) stage voor onze aios. De aios bereidt het spreekuur voor, ziet als eerste de patiënten, draagt deze over aan de specialisten die aan het spreekuur meedoen en bespreekt deze op het MDO. De aios is daarmee een casemanager van de veelal complexe,

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

<sup>2</sup> MKA-chirurg, hoofd-hals oncoloog en afdelingshoofd, afdeling Mond-kaak- en aangezichtschirurgie, Maastricht UMC+

<sup>3</sup> KNO-arts en hoofd-hals chirurg, afdeling Keel-neus-oorheelkunde, Maastricht UMC+

<sup>4</sup> Radiotherapeut-oncoloog, Maastricht Clinic Maastricht



Tabel 1: indicaties voor verwijzing van huidmaligniteiten in het hoofd-halsgebied naar het multidisciplinair hoofd-hals huidtumoren spreekuur

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BCC             | <ul style="list-style-type: none"> <li>BCC met een indicatie voor (uitgebreide) Mohs chirurgie, al dan niet onder narcose, waaronder: <ul style="list-style-type: none"> <li>Agressieve histologie</li> <li>Grote primaire tumoren</li> <li>Recidief tumoren</li> <li>Risico lokalisaties zoals perioraal, neus, oor en periorbitaal met eventueel invasie van deze structuren ((klinisch of radiologisch vastgesteld)</li> <li>Invasie van kraakbeen en/of bot (klinisch of radiologisch vastgesteld)</li> </ul> </li> <li>BCC met indicatie voor radiotherapie, wanneer chirurgische interventie niet mogelijk is of niet de voorkeur heeft</li> <li>BCC met indicatie voor systemische (neo-adjuvante) behandeling</li> </ul>                                                                                                                                          |
| PCC             | <ul style="list-style-type: none"> <li>PCC in het hoofd-halsgebied vanaf tumorstadium 2 en hoger (AJCC en UICC classificatie), oftewel: <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumoren groter dan 2 cm in diameter</li> <li>Invasie in onderliggende structuren zoals spier of kraakbeen</li> <li>Invasiediepte &gt;6mm</li> <li>Perineurale invasie in zenuwen &gt;0,1mm in doorsnede of diep (subcutaan) gelegen zenuwen</li> </ul> </li> <li>Recidief tumoren</li> <li>PCC met regionale of afstandsmetastasen</li> <li>PCC met een eventuele indicatie voor radiotherapie <ul style="list-style-type: none"> <li>Primair, indien chirurgie niet mogelijk is of niet de voorkeur heeft</li> <li>Post-operatief / adjuvant bij irradicaliteit of histologisch te krappe vrije marges</li> </ul> </li> <li>PCC met een indicatie voor systemische behandeling</li> </ul> |
| Melanomen       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicatie voor SN-procedure (T-stadium <math>\geq 1b</math>) indien geen expertise in deze procedure in het hoofd-hals gebied in eigen centrum</li> <li>Locaties op/rond oog, neus, oor en mond waarbij chirurgie tot grote / complexe defecten kan leiden</li> <li>In geval van locoregionale metastasering</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Overige tumoren | <ul style="list-style-type: none"> <li>Merkelcelcarcinomen</li> <li>Dermale sarcomen</li> <li>Angiosarcomen</li> <li>Huidadnexcarcinomen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

BCC: basaalcelcarcinoom ; PCC: plaveiselcelcarcinoom; SN: sentinel node

oudere patiënten en krijgt een goed beeld van de hoofd-halsoncologie.

## VERWIJSINDICATIES

In aanmerking voor dit spreekuur komen onder andere patiënten met de volgende huidtumoren in het hoofd-halsgebied: lokaal uitgebreide basaalcelcarcinomen, plaveiselcelcarcinomen van T-stadium 2 of hoger, onvolledig verwijderde basaalcelcarcinomen of plaveiselcelcarcinomen en (in-situ) melanomen, eventueel met een indicatie voor een sentinel-node-procedure. Ook zeldzame tumoren zoals het merkelcelcarcinomen, sarcomen en huidadnextumoren in het hoofd-halsgebied behoren tot de verwijfsindicaties. Tevens zien we alle patiënten samen waarbij er een indicatie is voor behandeling onder narcose, eventueel met Mohs chirurgie. Zie tabel 1 voor een overzicht van de verwijfsindicaties.

## MULTIDISCIPLINAIRE CHIRURGISCHE BEHANDELING

Voor lokaal vergevorderde tumoren op functioneel en cosmetisch belangrijke locaties zoals de neus en het oor opereren wij regelmatig samen met een hoofd-hals chirurg, zeker als bijvoorbeeld het neusseptum, neusslijmvlies of externe gehoorgang betrokken is. Hierbij beschikken wij over de mogelijkheid om een Mohs ingreep onder narcose te verrichten als een ingreep onder lokale verdoving niet mogelijk is, bijvoorbeeld bij grote en diep groeiende tumoren rond het oog. Zo nodig is hier ook een oogarts bij betrokken. Ook opereren we vaak samen met de plastisch chirurg bijvoorbeeld bij in opzet zenuwsparende (n. facialis) chirurgie zoals temporaal of diepe bij re-excisies pre-auriculair of op de wang. Daarnaast is de plastisch chirurg betrokken bij de reconstructie na uitgebreide chirurgie.

Bij lymfogene metastasering van bijvoorbeeld een PCC is een halsklierdissectie door de hoofd-hals chirurg, al dan niet met (partiële) paridodectomie, aangewezen.

## OPKOMST VAN SENTINEL NODE PROCEDURES

In de jaren voordat adjuvante systeemtherapie beschikbaar werd bij stadium III melanoom, werd tussen 2010 en 2016 een sentinel node (SN) procedure gemiddeld uitgevoerd bij 48% van de melanoompatiënten met een T-stadium  $\geq 1b$  in Nederland. Bij tumoren gelokaliseerd in het hoofd-halsgebied was dit maar bij 21%.<sup>[1]</sup> Locatie in het hoofd-halsgebied lijkt een van de risicofactoren geassocieerd met een verhoogd risico op occulte nodale ziekte.<sup>[2]</sup> Echter, op deze locatie komen ook vaker nodale ziekte voor in niet-sentinel node lymfklieren, vermoedelijk door de meer complexe en onvoorspelbare drainage route in dit gebied. <sup>[2]</sup> Door de hedendaagse mogelijkheid tot het geven van adjuvante systeemtherapie (immunotherapie of targeted therapie) bij stadium III melanomen is het aantal SN-procedures in ons centrum gestegen. De kosten en baten van deze procedure alsmede van eventuele adjuvante systeemtherapie zullen per patiënt moeten worden afgewogen in een multidisciplinair team.

Bij merkelcelcarcinomen wordt een SN-procedure aanbevolen en kan dit helpen bij de indicatiestelling voor postoperatieve lokale of locoregionale radiotherapie; bij een negatieve SN kan van regionale bestraling worden afgezien.<sup>[3]</sup> Het is belangrijk om de zorg voor patiënten met hoog-risico tumoren in het hoofd-halsgebied te laten plaatsvinden in multidisciplinaire settings van oncologische centra waarbij een gespecialiseerd hoofd-hals chirurg met ervaring in SN-procedures betrokken is. In ons eigen centrum waren in het verleden met name de KNO-

artsen betrokken bij onze huidpoli en SN-procedures. Wegens de toename in verwijzingen van complexe dermato-oncologie en de verbreding van indicaties voor SN-procedures was extra ondersteuning noodzakelijk; deze wordt heden ook geleverd door de MKA-chirurgen.

## SYSTEMISCHE THERAPIE VOOR KERATINOCYTTUMOREN

De beschikbaarheid van systemische therapieën voor huidtumoren heeft de laatste jaren een vlucht genomen en de samenwerking met onze medisch oncologen is geïntensiveerd.

Vismodegib, een orale hedgehog-sigtaaltransductieroute remmer, is geregistreerd voor lokaal vergevorderde BCC's die niet in aanmerking komen voor conventionele therapie met chirurgie of radiotherapie. Ook wordt het gebruikt bij gemetastaseerde BCC's. Indicatiestelling voor vismodegib dient in een multidisciplinair team besproken te worden.[4] Bij patiënten met lokaal vergevorderd basaalcelcarcinoom bestaat een overall response rate van 60-66% na zes maanden. [5-7] De mediane responsduur is zo'n 10 maanden en veel patiënten ervaren bijwerkingen, zoals alopecia, spierkrampen, moeheid, smaakverlies en gewichtsverlies.[5-7] Er zijn ook aanwijzingen dat vismodegib zorgt voor radiosensitisatie van het BCC en de bestralingsgeïnduceerde DNA-schade aan de tumorcellen kan verhogen.[8]. Bij vergevorderde tumoren kan daarom voor een combinatiebehandeling worden gekozen.

Een nieuwere hedgehog-remmer is sonidegib, goedgekeurd voor lokaal uitgebreid BCC. Direct vergelijkende studies met vismodegib ontbreken. Hoewel de overall response rate en het

bijwerkingenprofiel van beide middelen vergelijkbaar lijken, is dit door methodologische verschillen in de betreffende studies niet goed te vergelijken. [9-11] Sonidegib heeft andere farmacokinetische eigenschappen met bijvoorbeeld een hoger verdelingsvolume, maar de klinische consequenties van deze verschillen zijn nog onduidelijk. [11]

Voor patiënten met een lokaal vergevorderd PCC dat niet meer curatief te behandelen is met chirurgie of radiotherapie, of voor patiënten met op afstand gemetastaseerde ziekte, is sinds dit jaar systemische immuuntherapie met cemiplimab beschikbaar. Dit is een humaan monokonaal antilichaam gericht tegen PD-1. Bij ongeveer 50% van de patiënten met lokaal vergevorderd PCC of gemetastaseerd PCC wordt respons gezien.[12] Bijwerkingen zijn vergelijkbaar met andere immuuntherapieën. [12] Cemiplimab is ook onderzocht als tweedelijns therapie bij patiënten met vergevorderd BCC bij ziekteprogressie na of intolerantie voor hedgehog inhibitors, en toonde hierbij een overall response rate van 31%. De indicaties voor deze nieuwe systeem therapieën dienen te allen tijde besproken te worden in een multidisciplinair team van oncologische centra. Dit zijn slechts een aantal voorbeelden van de ontwikkelingen rond systemische therapie voor huidkankers.

## CONCLUSIE

Met dit artikel willen wij inzicht bieden in de organisatie van multidisciplinaire zorg voor vergevorderde huidtumoren in het hoofd-halsgebied in ons centrum en nieuwe ontwikkelingen schetsen op het gebied van multidisciplinaire zorg voor vergevorderde huidkankers.

### LEERPUNTEN

- Dit artikel beschrijft de opzet van het multidisciplinair hoofd-hals huidtumoren spreekuur van het MUMC+.
- De incidentie van complexe huidkankers in het hoofd-halsgebied, waaronder tumoren met een indicatie voor uitgebreide chirurgie en/of een sentinel-node procedure, neemt toe.
- Systeemtherapieën voor vergevorderde en/of gemetastaseerde huidkankers zijn volop in ontwikkeling en toenemend beschikbaar.
- Multidisciplinaire settings zijn onontbeerlijk voor de levering van een goede kwaliteit van zorg bij deze patiënten.

### TREFWOORDEN

hoofd-hals huidtumoren – multidisciplinair - dermato-oncologie - systemische therapie - huidmaligniteiten

### KEY POINTS

- This article describes the set-up of the multidisciplinary consultations for skin cancers in the head-and-neck area.
- The incidence of complex skin cancers in the head-and-neck area, including tumors with an indication for extensive surgery and/or a sentinel node biopsy, is rising.
- Systemic therapies for locally advanced and/or metastasized skin cancers are undergoing rapid development and are increasingly available.
- Multidisciplinary settings are essential in order to provide good quality care in these patients.

## LITERATUUR

1. Deckers EA, et al. Increase of sentinel lymph node melanoma staging in The Netherlands; still room and need for further improvement. *Melanoma Manag.* 2020. 7(1):MMT38.
2. Goepfert RP, Myers JN, Gershenwald JE. Updates in the evidence-based management of cutaneous melanoma. *Head Neck.* 2020. 42(11):3396-404.
3. Tello TL et al. Merkel cell carcinoma: An update and review: Current and future therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):445-54.
4. NVDV. Basaalcelcarcinoom, nationale richtlijn versie 2.1. 2015.

5. Basset-Seguín N, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017;86:334-48.
6. Sekulic A, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):332.
7. Verkouteren BJA, et al. Eight years of experience with vismodegib for advanced and multiple basal cell carcinoma patients in the Netherlands: a retrospective cohort study. *Br J Cancer*. 2021;124(7):1199-206.
8. Hehlhans S, et al. Radiation sensitization of basal cell and head and neck squamous cell carcinoma by the Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9).
9. Villani A, et al. Expert opinion on sonidegib efficacy, safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf*. 2021:1-6.
10. Dummer R, et al. Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1944-56.
11. Migden M, et al. A review of hedgehog inhibitors sonidegib and vismodegib for treatment of advanced basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(2):156-65.
12. Migden MR, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(4):341-51.

---

#### CORRESPONDENTIEADRES

Eva van Loo

E-mail: [eva.van.loo@mumc.nl](mailto:eva.van.loo@mumc.nl)





# Naevus sebaceus - relevantie van DNA-diagnostiek bij cutaan mozaïcisme

G. Dermont<sup>1</sup>, P.M. Steijlen<sup>2</sup>, M. van Geel<sup>3</sup>, M. Vreeburg<sup>4</sup>

**Postzygotisch mozaïcisme is een veel voorkomend fenomeen in de natuur. Een voorbeeld bij de mens is de naevus sebaceus. Een naevus sebaceus is een hamartoom, bestaande uit hyperplasie van de epidermis, immature haarfollikels en sebaceuze en apocriene klieren. Dit artikel bespreekt het belang van genetische diagnostiek bij cutane uitingen van postzygotisch mozaïcisme, met als voorbeeld de naevus sebaceus.**

## CASUS

De kinderarts verwijst een éénjarig meisje naar ons multidisciplinair genodermatologie spreekuur. Patiënte had huidafwijkingen op het hoofd en de rechterarm, die sinds de geboorte aanwezig waren. Patiënte leek op deze jonge leeftijd geen last te hebben van de laesies. De bevalling was probleemloos verlopen en haar verdere groei en ontwikkeling verliep ongestoord.

Bij dermatologisch onderzoek werden op het kruin twee gladde erythemateuze maculae met enkele teleangiëctasieën gezien. Rechts temporaal, met uitbreiding naar de wang, was een erythemateuze licht papuleuze plaque met een gelige gloed zichtbaar. Een gelijkaardige afwijking was zichtbaar op de rechterschouder, doorlopend naar ulnair in een Blaschkolijn. Bij volgende bezoeken werden deze laesies papilloma-teuzer en kregen een lichtbruine kleur. In de loop van de tijd werd een links-rechts verschil in omvang en lengte van de benen zichtbaar waarbij er sprake leek te zijn van een hemihyperplasie aan de rechter kant. Echografisch zag men niercysten in de bovenpool van de rechternier.

Er volgde genetische diagnostiek naar de moleculaire oorzaak van het huidbeeld. Er is *whole exome sequencing* verricht op DNA geïsoleerd uit een biopt van aangedane huid op de arm van patiënte. Hierbij is een mutatie aangetoond c.35G>A p.(Gly12Asp) in het *KRAS*-gen (OMIM 190070). [1] Het percentage cellen met de mutatie in het biopt van patiënte was ongeveer 26%. De mutatie werd niet teruggezien in DNA verkregen uit bloed. DNA-onderzoek van bloed van de ouders liet de mutatie niet zien. Aanvullend onderzoek van de exoomdata naar een andere onderliggende oorzaak voor de hemihypertrofie en/of de niercysten was zonder afwijkingen.

Na 4 jaar ontwikkelt en groeit patiënte nog steeds voorspoedig. Er zijn geen neurologische klachten, met name geen epilepsie. Tevens zijn er tot op heden geen aanwijzingen voor lymfatische aanlegstoornissen. Vanwege de niercysten wordt patiënte gezien door de kindernefroloog. Het klinisch beeld lijkt stabiel te zijn.

## BESPREKING

Naevus sebaceus komt solitair voor, maar kan ook geassocieerd zijn met andere symptomen. Men spreekt dan van het naevus sebaceus syndroom. Dit syndroom is ook wel bekend als Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndroom, linear nevus sebaceous syndrome of Nevus van Jadassohn. Somatische mutaties in het *KRAS*-gen zijn veelvuldig beschreven als causaal voor een groot aantal verschillende neoplasma's en solitaire naevus sebaceus (OMIM 162900). [1,2,3] Bij naevus sebaceus zijn eveneens in *HRAS*, *NRAS* en *FGFR2* mutaties beschreven. Het *KRAS*-gen speelt een rol in de RAS signaal route. De mutatie die we vonden in onze patiënte is eerder in mozaïek aangetoond en beschreven bij een patiënt met epidermale naevi, polycyste nieren en een rhabdomyosarcoma [4] en bij een patiënt met lineair naevus sebaceus syndroom met lymfatische malformaties. [5]

Een mutatie in het *KRAS*-gen die in de embryonale ontwikkeling ontstaat in het ectoderm kan aanleiding geven tot een lineaire naevus sebaceus, zoals bij deze patiënte. Daarnaast hebben somatische mutaties in het *KRAS*-gen frequent een rol in het ontstaan van verschillende tumoren als de mutatie in een specifiek weefsel gedurende het leven ontstaat, onder andere in colorectaal carcinoom, longcarcinoom en pancreascarcinoom. [6,7]

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

<sup>3</sup> Laboratoriumspecialist klinische genetica, afdelingen Klinische Genetica en Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

<sup>4</sup> Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

Kijkend naar de mutatie in het *KRAS*-gen bij patiënte, is de inschatting dat het om een lethale mutatie (niet met leven verenigbaar) zou gaan als de mutatie ook in de kiembaan zou voorkomen. Als patiënte de mutatie in haar geslachtscellen meedraagt en deze mutatie doorgeeft, is de verwachting dat er geen doorgaande zwangerschap ontstaat indien de mutatie vanaf de eerste cel in alle lichaamscellen aanwezig is (kiembaanmutatie). Er zijn echter ook mutaties in het *KRAS*-gen bekend die deze *lethal gene theory* ontlopen en waar wel degelijk een beeld van een RAS-opathie (Noonan syndroom of *Cardiofaciocutaneous syndrome*) ontstaat op basis van een kiembaanmutatie in alle cellen vanaf de eerste cel van het embryo. [8,9] Mogelijk speelt ook de hoeveelheid of uitgebreidheid van het mozaïcisme over verschillende weefsels nog een rol bij de ernst van het beeld. Daarnaast lijkt het moment van de mutatie (pre- of postnataal) mogelijk het klinisch beeld te beïnvloeden.

Multidisciplinaire aanpak en aanvullende diagnostiek via DNA-onderzoek is in deze casus van belang geweest om meerdere redenen. Het vaststellen van de mutatie in het *KRAS*-gen in mozaïek bij onze patiënte bevestigde de klinische diagnose. Het maakt de vergelijking met casus uit de literatuur mogelijk

en had invloed op het vaststellen van een goed behandelplan. Daarnaast gaf het onderzoek informatie over herhalingsrisico's voor enerzijds de ouders in een volgende zwangerschap, anderzijds over eventuele toekomstige zwangerschappen van patiënte zelf. Daarnaast kan het verder typeren van onderliggende genetische oorzaken van cutane mozaïeken ook helpen in het ontwikkelen van pathway-targeted therapieën. Het kan bijdragen aan het ontwikkelen van een signaalroute gerichte therapie in de toekomst.

## LITERATUUR

1. Online Mendelian Inheritance in Man: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders, 2021. Available at: <https://www.omim.org>.
2. Groesser L, Herschberger E, Ruetten A, Ruivenkamp C, Lopriore E, Zutt M, et al. Postzygotic HRAS and KRAS mutations cause nevus sebaceous and Schimmelpenning syndrome. *Nat Genet.* 2012 Jun 10;44(7):783–7.
3. Happle R. Nevus sebaceous is a mosaic RASopathy. *J Invest Dermatol.* 2013 Mar;133(3):597–600.
4. Bourdeaut F, Héroult A, Gentien D, Pierron G, Ballet S, Reynaud S, et al. Mosaicism for oncogenic G12D KRAS mutation associated with epidermal nevus, polycystic kidneys and rhabdomyosarcoma. *J Med Genet.* 2010 Dec;47(12):859–62.
5. Lihua J, Feng G, Shanshan M, Jialu X, Kewen J. Somatic KRAS mutation in an infant with linear nevus sebaceous syndrome associated with lymphatic malformations: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov 27;96(47):e8016.
6. Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. Ras proteins and their regulators in human disease. *Cell.* 2017 Jun 29;170(1):17–33.
7. Li S, Balmain A, Counter CM. A model for RAS mutation patterns in cancers: finding the sweet spot. *Nat Rev Cancer.* 2018 Dec;18(12):767–7.
8. Allanson JE. Noonan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007 Aug 15;145C(3):274–9.
9. Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet.* 2006 Nov;43(11):833–42.

## LEERPUNTEN

- Aanvullende diagnostiek bij cutaan mozaïcisme is van belang voor patiënt en arts. Voor de arts is dit van belang voor genetische counseling en om te weten hoe follow-up van de patiënt (en de familie) dient te verlopen.
- Postzygotische mutaties in het *KRAS* gen zijn veelvuldig beschreven als causaal voor een groot aantal verschillende neoplasmata (somatische mutaties gedurende het leven) en bij naevus sebaceous/lineair nevus sebaceous syndroom (mutaties ontstaan in de vroegembryonale ontwikkeling).

## TREFWOORDEN

naevus sebaceous – hamartoom – *KRAS* – cutaan mozaïcisme

## CORRESPONDENTIEADRES

Gert-Jan Dermont

E-mail: [gertjan.dermont@mumc.nl](mailto:gertjan.dermont@mumc.nl)



# 'Common' ichthyosis: belang van diagnostiek

L.J. van Vugt<sup>1</sup>, P.M. Steijlen<sup>2</sup>, M. van Geel<sup>3</sup>, M. Vreeburg<sup>4</sup>, A. Gostyński<sup>2</sup>

**Er zijn twee vormen van 'common' ichthyosis: ichthyosis vulgaris (IV) en X-gebonden recessieve ichthyosis (XRI). Differentiëren tussen IV en XRI is van belang vanwege de verschillen in het optreden van geassocieerde symptomen en de verschillen in overerving en counseling. Onderscheid maken tussen de twee ziektebeelden op basis van kliniek en overervingspatroon blijkt niet altijd mogelijk. DNA-diagnostiek is in die gevallen te overwegen. In dit artikel bespreken wij de overeenkomsten en verschillen tussen de twee vormen van 'common' ichthyoses en lichten wij de relevantie van genetische diagnostiek in deze patiëntgroep toe.**

De ichthyoses vormen een klinisch en etiologisch heterogene groep van huidaandoeningen waarbij sprake is van een stoornis in de cornificatie. De huidafwijkingen bij deze aandoeningen bestaan uit erytheem, hyperkeratose, schilfering, of combinaties van deze. Er bestaan aangeboren en verworven vormen van ichthyosis. Binnen de aangeboren ichthyoses wordt onderscheid gemaakt tussen niet-syndromale vormen (enkel cutane manifestaties) versus syndromale ziektebeelden (uiting in zowel de huid als in andere organen). [1] De niet-syndromale aangeboren ichthyoses worden verder onderverdeeld in de 'common' ichthyoses (ichthyosis vulgaris en X-gebonden recessieve ichthyosis); de autosomaal recessieve congenitale ichthyosis, ARCI; de keratinopathische ichthyoses, KPI; en overige vormen. [1] In dit artikel richten wij ons op de bespreking van de 'common' ichthyoses en het belang van genetische diagnostiek in deze patiëntgroep. Een voorzichtige schatting zegt dat er circa 170.000 patiënten met 'common' ichthyosis in Nederland zijn.

Ichthyosis vulgaris (IV) is de meest voorkomende vorm van ichthyosis, met een geschatte prevalentie van minimaal 1:100. [2,3] IV wordt veroorzaakt door loss-of-function mutaties in het filaggrine (*FLG*)-gen en kent een autosomaal semidominant overervingspatroon. [4] Dit wil zeggen dat heterozygote individuen (*FLG* mutatie op één allel) een mild tot matig fenotype hebben en homozygote individuen (*FLG* mutaties op beide allelen) een matig tot ernstig fenotype. Profilaggrine vormt een belangrijke component van keratohyaline granula in de granulaire laag van de epidermis. Tijdens differentiatie van keratinocyten wordt profilaggrine proteolytisch gekleefd in filaggrine eiwit onderdelen, die zorgen voor aggregatie van keratine filamenten. Deze complexen zijn verantwoordelijk voor de formatie van compacte plaveiselcellen. Filaggrine wordt uiteindelijk verder gedegradeerd tot waterhoudende aminozuren die dienen als natuurlijke moisturizers. Filaggrine deficiëntie leidt dan ook tot een verstoorde cornificatie en toename van transepidermaal waterverlies, oftewel een huidbarrière defect. [4,5] IV komt tot uiting in de eerste levensmaanden tot -jaren. Er is sprake van een droge huid met milde tot matige, fijne witte tot lichtgrijze schilfers (figuur 1) welke meest typerend gelokaliseerd zijn op strekzijdes van de extremiteiten. Op de onderbenen zijn de schilfers vaak groter, met een adherent centrum en losse, naar buiten staande randjes. De plooien en het luiergebied zijn veelal gespaard. Andere mogelijke kenmerken zijn hyperlineariteit van de handpalmen (figuur 1) en keratosis pilaris. De klachten zijn in de zomer vaak minder uitgesproken dan in de winter. Verder is IV geassocieerd met het voorkomen van atopische ziekten, zoals hooikoorts, allergisch astma en atopisch eczeem. Atopisch eczeem wordt gezien bij ten minste 25-50% van alle patiënten met IV; omgekeerd blijkt tot 50% van de patiënten met atopisch eczeem een *FLG* mutatie te hebben. [6] Behandeladviezen komen overeen met die

<sup>1</sup> Aios Dermatologie, Maastricht UMC+

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie Maastricht UMC+

<sup>3</sup> Laboratoriumspecialist klinische genetica, afdelingen Klinische genetica en Dermatologie Maastricht UMC+

<sup>4</sup> Klinisch geneticus, afdeling Klinische genetica Maastricht UMC+

van atopisch eczeem, namelijk het beperken van watercontact en frequente applicatie van emolliens, eventueel met toevoeging van ureum, propyleenglycol of melkzuur. [7]

X-gebonden recessieve ichthyosis (XRI) is na IV de meest voorkomende vorm van ichthyosis. Vanwege de X-gebonden, recessieve overerving komt XRI alleen tot uiting bij mannen, en wordt het gen defect doorgegeven door asymptomatische vrouwelijke draagsters. Ongeveer 1:4000 mannen is aangedaan. [2,8] XRI wordt veroorzaakt door een deletie van het gehele *STS*-gen gelegen op de korte arm van het X-chromosoom in circa 90% van de gevallen. In de overige gevallen is er sprake van een inactiverende mutatie van het *STS*-gen. [9] Dit leidt tot een steroid sulfatase deficiëntie, met als gevolg een gestoorde hydrolyse van cholesterol sulfaat en dehydroepiandrosterone sulfaat (DHEAS), en daardoor stapeling van cholesterol 3-sulfaat in de epidermis. In vrouwen die zwanger zijn van een foetus met XRI leidt de steroid sulfatase deficiëntie in de foetale placenta ertoe dat DHEAS niet adequaat geconjugeerd kan worden, met als gevolg lage tot afwezige estrogeenspiegels in de urine en in het vruchtwater. Het tekort aan oestrogeen leidt tot insufficiënte cervixdilatie, waardoor de bevalling bij vrouwen met een XRI kind vaak niet op gang komt of onvoldoende vordert. [10] Bij dragerschap van een *STS*-gen defect wordt een ziekenhuisbevalling dan ook aangeraden. Bij aangedane jongens presenteert de steroid sulfatase deficiëntie zich in de neonatale periode met een milde erythrodermie en gegeneraliseerde schilfering. Gedurende de eerste levensjaren ontstaan de kenmerkende polygonale, donkerbruine, adherente squamae die symmetrisch gedistribueerd zijn over de extremiteiten, romp en nek (figuur 2). In sommige gevallen wordt echter ook bij XRI een fijnere en meer grijswitte schilfering gezien. De nek is vrijwel altijd aangedaan ('dirty neck sign'). Aanwezigheid van pre-auriculaire schilfering is karakteristiek, terwijl de rest van het gelaat juist gespaard blijft. Ook handpalmen en voetzolen blijven gespaard. Bij XRI kunnen ook extra-cutane uitingen optreden. In 10-50% van de mannelijke patiënten worden asymptomatische corneatroebelingen gevonden. Tevens is er bij mannelijke patiënten een verhoogd risico op niet-ingedaalde testes (cryptorchidisme). [2] De behandeling van XRI is vergelijkbaar met die van IV. In ernstige gevallen kan systemische behandeling met retinoïden overwogen worden. [11,12]

Differentiëren tussen IV en XRI is relevant vanwege de verschillen in geassocieerde symptomen/ziektebeelden en het overervingspatroon met de bijhorende verschillen in counseling. Bij ernstige uitingen van XRI kunnen retinoïden worden toegepast. Bij IV is er associatie met atopische ziekten waaronder eczeem, bij XRI is dit niet het geval. Bepaalde adviezen, zoals het beperken van watercontact, gelden dus ook niet voor patiënten met XRI. Voor XRI is kennis van het onderliggende genetisch defect relevant in het kader van counseling van vrouwelijke dragers rondom zwangerschap en bevalling.

Tabel 1 geeft een samenvatting van de kenmerken van de twee 'common' ichthyoses, IV en XRI. Hoewel IV en XRI in theorie duidelijk van elkaar verschillen op basis van zowel de fenotypische kenmerken als het overervingspatroon, blijkt



Figuur 2. Kenmerkende polygonale, donkerbruine, adherente squamae bij een patiënt met X-gebonden recessieve ichthyosis.

dit onderscheid in de praktijk vaak minder eenvoudig dan gedacht. [13] Het klinisch beeld is voor beide aandoeningen variabel; onderscheid maken tussen deze twee vormen alleen op basis van het fenotype is daarom lang niet altijd mogelijk. Ook het opstellen van stambomen levert lang niet altijd bruikbare informatie op, bijvoorbeeld vanwege incomplete informatie (familievoorgeschiedenis niet geheel bekend) of omdat er onzekerheid is over de exacte diagnose bij familieleden. Dat de klinische verdenking niet altijd juist is, blijkt uit een analyse die werd gedaan op DNA-samples van meer dan 100 patiënten, ingestuurd met de verdenking XRI (publicatie in voorbereiding). Bij twee derde van de geanalyseerde samples werd ook daadwerkelijk een *STS* mutatie gevonden. Dit betekent echter ook dat bij een derde van de voor XRI verdachte patiënten géén *STS* mutatie werd gevonden. Verdere analyse van deze groep liet zien dat het in ongeveer de helft van de gevallen toch om een IV bleek te gaan. In een kleiner gedeelte blijkt het om een ARCI te gaan. In het overige gedeelte van de groep werd, ook na aanvullende analyses, geen verklarende genmutatie gevonden. In tenminste 4% van de patiënten kwam een *STS* mutatie en een *FLG* mutatie samen voor.

Samenvattend worden twee 'common' ichthyoses onderscheiden: de ichthyosis vulgaris en de X-gebonden recessieve ichthyosis. Hoewel deze ziektebeelden verschillen in klinische presentatie en overervingspatroon, blijkt het onderscheid in de praktijk lang niet altijd evident. Differentiëren tussen de twee aandoeningen is van belang om de patiënt adequaat te kunnen informeren met betrekking tot behandeling, geassocieerde aandoeningen en overerving. Het is voor deze patiëntgroep dan ook wenselijk om het onderliggend genetisch defect aan te tonen via DNA-diagnostiek. Het verdient hierbij de voorkeur om het gehele *FLG* na te kijken. [14]



Tabel 1: Samenvatting van de kenmerken van twee 'common' ichthyoses: ichthyosis vulgaris en X-gebonden recessieve ichthyosis.

|                                      | Ichthyosis vulgaris                                                                                                                      | X-gebonden recessieve ichthyosis                                                                                                   |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prevalentie                          | ~ 1:100                                                                                                                                  | ~ 1:4000 mannen                                                                                                                    |
| Aangedaan gen                        | filaggrine (FLG)                                                                                                                         | steroïd sulfatase (STS)                                                                                                            |
| Overervingspatroon                   | autosomaal semidominant                                                                                                                  | X-gebonden recessief                                                                                                               |
| Eerste presentatie                   | in de loop van eerste levensmaanden tot –jaren                                                                                           | bij de geboorte                                                                                                                    |
| Fenotypische kenmerken               | droge huid; fijne witte tot lichtgrijze schilfers; hyperlineariteit van de handpalmen; keratosis pilaris                                 | milde erythrodermie en gegeneraliseerde schilfering (neonataal); later polygonale, donkerbruine, adherente squamae                 |
| Voorkeurslokalisaties                | strekzijdes extremiteiten; plooien en luiergebied zijn gespaard                                                                          | extremiteiten, romp, nek ('dirty neck sign') en pre-auriculair; de rest van het gelaat en de handpalmen en voetzolen zijn gespaard |
| Geassocieerde ziekten/verschijnselen | atopische ziekten (hooikoorts, allergisch astma, atopisch eczeem)                                                                        | corneatroebelingen, cryptorchidisme; moeizame bevalling bij vrouwelijke draagsters die zwanger zijn van een kind met XRI           |
| Behandeling en adviezen              | emolliëns, eventueel met toevoeging van ureum, propyleenglycol of melkzuur; beperken van watercontact/adviezen zoals bij atopisch eczeem | emolliëns, eventueel met toevoeging van ureum, propyleenglycol of melkzuur; systemische retinoiden bij ernstige uiting             |

## LEERPUNTEN

- Er worden twee 'common' ichthyoses onderscheiden: ichthyosis vulgaris (IV) en X-gebonden recessieve ichthyosis (XRI). Hoewel deze twee ziektebeelden in theorie te onderscheiden zijn op basis van klinische presentatie en overervingspatroon, blijkt dit onderscheid in de praktijk lang niet altijd evident.
- Differentiëren tussen IV en XRI is relevant vanwege de verschillen in het optreden van geassocieerde symptomen, verschillen in overerving en counseling. In ernstige gevallen van XRI kan systemische behandeling worden overwogen.

## TREFWOORDEN

Ichthyosis – genodermatose – genetica – DNA-diagnostiek

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Oji V, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):607-41.
2. Traupe H, Fischer J, Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses - an update. *J Dtsch DermatolNGes.* 2014;12(2):109-21.
3. Thyssen JP, Godoy-Gijon E, Elias PM. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1155-66.
4. Majmundar VD, Baxi K. Hereditary And Acquired Ichthyosis Vulgaris. *StatPearls.* 2021; StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

5. McLean WH. Filaggrin failure - from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. *Br J Dermatol.* 2016;175 Suppl 2(Suppl Suppl 2):4-7.
6. Palmer CN, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441-6.
7. Vahlquist A, Gånemo A, Virtanen M. Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(1):4-14.
8. Crane JS, Paller AS. X-Linked Ichthyosis. *StatPearls.* 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
9. Bonifas JM, et al. Cloning of a cDNA for steroid sulfatase: frequent occurrence of gene deletions in patients with recessive X chromosome-linked ichthyosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(24):9248-51.
10. Crawford MA. Review: genetics of steroid sulphatase deficiency and X-linked ichthyosis. *J Inher Metab Dis.* 1982;5(3):153-63.
11. Hernández-Martin A, et al. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):544-9.e8.
12. Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):351-64.
13. Süßmuth K, et al. Increased Prevalence of Filaggrin Deficiency in 51 Patients with Recessive X-Linked Ichthyosis Presenting for Dermatological Examination. *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):709-11.
14. van Leersum FS, et al. Improving the diagnostic yield for filaggrin: Concealed mutations in the Dutch population. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1704-6.e2.

## CORRESPONDENTIEADRES

Lieke van Vugt

E-mail: lieke.van.vugt@mumc.nl



# Neurolues

E.M.M. Oyen<sup>1</sup>, C.J.M. Henquet<sup>2</sup>

Neurolues, een variant waarbij het zenuwstelsel betrokken is, kan in ieder luesstadium kan voorkomen. Klassiek gezien is het een vorm van tertiaire lues. Herkenning en diagnostiek zijn cruciaal om de diagnose te kunnen stellen en de juiste stadiëring te kunnen bepalen. Dit blijkt uitdagend. Enerzijds zit deze uitdaging in het herkennen van de symptomen zelf, anderzijds in de verscheidenheid en interpretatie van diagnostische tests. In dit artikel worden twee patiënten gepresenteerd waarbij er sprake was van een diagnostische vertraging. We lichten ook de vele manifestaties van lues en specifiek neurolues toe.

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

### Casus 1

Een 38-jarige vrouw presenteerde zich voor een second opinion op de poli dermatologie van het MUMC+ met een asymptomatische erythemateuze huiduitslag sinds 2 maanden bestaand. Deze uitslag bevond zich aanvankelijk frontaal en verspreidde zich na enkele dagen naar de romp en bovenste extremiteiten. Gelijktijdig had zij een snel progressieve, pleksgewijze alopecie ontwikkeld waarvoor zij ten tijde van het consult een haarstukje droeg. Zij was niet ziek geweest en had geen koorts gehad. Elders werd zij behandeld met mome-tason vetzalf, koelzalf, orale antihistaminica en een prednison

stootkuur van 5 dagen 20mg/dag. Dit had geen effect. Uit de seksuele anamnese kwam naar voren dat patiënte sinds 12 jaar getrouwd was met een mannelijke partner en geen wisselende seksuele contacten had.

Bij inspectie zagen wij verspreid over de romp multipale erythemateuze tot livide gekleurde plaques. Haar zwarte tatoeages waren palpabel en hierin zagen wij opvallende squamae en enkele vlakke noduli. Anamnestic waren haar tatoeages eerder nog meer verheven. De haren waren kort geschoren. Op het behaarde hoofd werden multipale, onregelmatige nummulaire grote kale gebieden gezien met hierin afwisselend korte donkere en lichte vellus haren zichtbaar (*moth-eaten alopecie*). Differentiaal diagnostisch werd er gedacht aan syfilis, granuloma annulare disseminatum en sarcoidosis cutis.

Revisie van het histopathologisch onderzoek van een huidbiopt elders toonde een gemengd oppervlakkige en diepe ontsteking met reuscellen, zonder circumscripte granulomen; waarbij in eerste instantie werd gedacht aan een infectieuze oorzaak. Patiënte werd verwezen naar de oogarts vanwege de differentiaal diagnose van een sarcoidosis cutis en vanwege droge- en jeukende ogen. De oogarts stelde de diagnose panuveïtis, passend bij een sarcoidose dan wel een oculaire syfilis. Patiënte werd naar de neuroloog verwezen om neurologische betrokkenheid uit te sluiten. Er werden geen neurologische afwijkingen gevonden bij anamnese en het lichamelijke onderzoek.

Medisch microbiologisch onderzoek in het serum van het bloed toonde een positieve Fluorescent Treponemal antibody absorption (FTA) met een Treponema pallidum Particle Agglutination (TPPA) van 1:163840 (Heerlen); een Treponema pallidum Haemagglutination Assay (TPHA) van 1:81920 (Maastricht); een Rapid Plasma Reagent (RPR) van 1:256. Dit was passend bij een vroege syfilis of een actieve latente orgaan syfilis. Opvallend was dat 1,5 jaar eerder haar syfilis screening negatief was, maar de Chlamydia trachomatis PCR positief was. De liquor toonde een positieve TPHA (1:256), een



Figuur 1 a-c. Exantheem op de romp; moth-eaten alopecie; verheven/palpabele zwarte tatoeages.

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding en arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

positieve RPR van 1:1, pleiocytose waarvan 95,2% mononucleaire cellen en een totaal eiwit gehalte van 0,57 g/L. Wij stelden de diagnose neurosyfilis op basis van een positieve liquor en oculaire syfilis.

## Casus 2

Een 79-jarige man presenteerde zich voor een second opinion op de polikliniek dermatologie van het MUMC+ met therapieresistente jeukklachten sinds ruim 5 jaar bestaand. De klachten werden eerder geduid als asteatotisch eczeem bij xerosis cutis, echter gaven emolliens en topicale corticosteroiden onvoldoende verbetering. De vrouwelijke echtgenote van patiënt was 2 jaar geleden overleden. Bij navraag zou patiënt geen wisselende seksuele contacten hebben en kon hij zich geen genitale zweren herinneren. Bij inspectie zagen wij forse xerosis cutis op de rug. Op de voorzijde van de romp matig tot onscherp begrensde erythemasquameuze plaques. Palmaire en plantaire desquamaties (roseolen) waren zichtbaar. Differentiaal diagnostisch werd er naast syfilis gedacht aan een toxicodermie of een pre-bulleus pemfigoïd.

Histologisch onderzoek van een huidbiopt toonde een oppervlakkig en deels perivasculair, deels interstitieel lymfoplasmocytair ontstekingsinfiltraat en een opvallende hoeveelheid plasmacellen. *Treponema pallidum Ig* was positief in het bloed met een RPR van 1:256. Bij navraag had patiënt aspecifieke duizeligheidsklachten en cognitieve stoornissen. Ter uitsluiting van neurosyfilis kreeg patiënt een verwijzing naar de neuroloog. Liquor serologie liet een TPHA van 1:8192, RPR van 1:4 zien. In de liquor werden geen erythrocyten gezien, wel een pleiocytose met 100% mononucleaire cellen en een totaal eiwit gehalte van 0,57 g/L. Hierop werd de diagnose lues latens van onbekende duur met neurosyfilis gesteld.

## BESPREKING

Syfilis, ook wel lues genoemd, wordt veroorzaakt door de spiraalvormige bacterie *Treponema pallidum subspecies pallidum*. Deze bacterie is seksueel overdraagbaar, dat wil zeggen genitaal, anaal of oraal, of congenitaal (verticaal) overdraagbaar. Lues is een ziekte van alle tijden en wordt ook wel 'the great imitator' genoemd omdat het multipale ziektebeelden kan imiteren. Dit kan tevens een valkuil zijn en zorgen voor een vertraging in het stellen van de diagnose. Lues kan worden ingedeeld in primaire, secundaire, latente en tertiaire lues. Het begint bij klinisch herkenning. De eerste uiting van lues is een pijnloos geïndureerd ulcus, vaak genitaal of anaal, ulcus durum genoemd. Dit ulcus wordt niet altijd opgemerkt, als het bijvoorbeeld anaal zit. Hierna kunnen een verscheidenheid van huidbeelden zich manifesteren: exantheem, condylomata lata en roseolen zijn hierbij veel voorkomend. Laesies zijn infectieus en bevatten spirocheten. [1]

In 2020 werden er 1.324 syfilis infecties gediagnosticeerd bij de Centra Seksuele Gezondheid (CSG's), waarvan 96,1% werd vastgesteld onder mannen die seks hebben met mannen (MSM). [2]

Neurolues is klassiek gezien een vorm van tertiaire lues waarbij er sprake van betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel. Neurolues kan echter ook in vroegere stadia van lues optre-



Figuur 2 a-d. Roseolen palmaire, exantheem op de romp; roseolen plantair.

den en kan diverse manifestaties hebben. [3] Aanvankelijk kan er sprake zijn van een 'vroeg', asymptomatische meningitis. Deze kan wel worden vastgesteld in de liquor. In een later stadium kan dit overgaan in een acute luetische meningitis waarbij een meningovasculaire syfilis en uitval van craniaalzenuwen en beroertes complicaties kunnen zijn. Na jaren (5 tot 25 jaar) kan er een parenchymateuze syfilis optreden met hierbij aantasting in het ruggenmerg (tabes dorsalis), hersenparenchym (dementie paralytica) en de vorming van cerebrale gummata (granulomateuze infectiehaarden die zich als een ruimte-innemend proces kunnen gedragen). [1,4,5] Oculaire lues kan in elk stadium ontstaan maar wordt met name gezien bij secundaire en tertiaire infecties. De meest voorkomende oogafwijking is een uveïtis, waarbij veel voorkomende klachten roodheid, pijn en fotofobie zijn. Het symptoom van Argyll Robertson, bilaterale irregulaire kleine pupillen met 'light near dissociation', is een klassieke manifestatie van lues. [4] Naast visusverlies kan er bij een neurolues ook gehoorverlies, tinnitus of vertigo optreden in het kader van een syfilis otica. In het geval van casus 1 was er sprake van lues in de ogen ofwel een reactieve granulomateuze tatoeagereactie (papulonodulaire tatoeagereactie) en uveïtis gezien naast haar oogklachten, ook haar tatoeages waren aangedaan. [6] Een papulo-nodulaire tattoo reactie kan getriggerd zijn door een infectieuze oorzaak zoals lues. [7]

Liquordiagnostiek is noodzakelijk om de diagnose neuro-lues te kunnen stellen maar de diagnostiek blijkt uitdagend. Diagnostisch gezien is de Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) in de liquor zeer specifiek voor neuro-lues, maar minder sensitief. [1] De RPR wordt in Nederland veelal uitgevoerd, doch heeft deze een iets lagere sensitiviteit dan de VDRL. De VDRL en RPR zijn serologische testen waarbij antistoffen gericht tegen de bacteriewand van *T. Pallidum* en tegen materiaal wat vrijkomt uit endotheelbeschadiging worden gedetecteerd. Er wordt gebruik gemaakt van verdunningen waarbij gekeken wordt na hoe veel verdunningen de antistoffen nog te detecteren zijn. Hoe hoger deze verdunningen uitvallen, hoe meer ziekteactiviteit er is(8). Naast een positieve VDRL/RPR in de liquor pleit een pleiocytose, met name mononucleair, bij een verdacht klinisch beeld voor neurosyfilis. Alleen een positieve TPHA/TPPA in de liquor is geen bevestiging voor neuro-lues. Deze waarde kan ook positief zijn

op basis van lekkage van serum antistoffen naar de liquor. In de follow-up moet na 24 maanden een tot viervoudige VDRL/RPR daling in het serum worden vastgesteld. Indien de titer onvoldoende daalt, moet het liquoronderzoek herhaald worden. [4,9,10]

Onze beide patiënten werden behandeld volgens protocol met benzylpenicilline G, 18 miljoen eenheden intraveneus via continu infuus. Dit werd aanvankelijk tijdens een opname in het ziekenhuis gegeven maar na enkele dagen kon de behandeling met een PICC-lijn in de thuissituatie worden vervolgd. Het schema werd omgezet naar 3 miljoen eenheden per gift, 6 maal daags tot zij 14 dagen waren behandeld. Bij de follow-up wordt er bekeken of de RPR-titer in het serum daalt tot een vierde van de uitgangswaarde. De eerstgenoemde patiënte bemerkt intussen teruggroei van haar haren en heeft haar haarstukje niet meer nodig.

### LEERPUNTEN

- Lues is een ziekte van alle tijden en het kan bij diverse patiënten de oorzaak zijn van hun (huid)klachten.
- De seksuele anamnese is hierin lang niet altijd betrouwbaar.
- Vertraging in het stellen van de diagnose lues komt veelal door het niet tijdig herkennen van de verscheidende stigmata of vanwege vooroordelen met betrekking tot de patiënt.
- Lues kent een verscheidenheid aan diagnostische tests. De juiste interpretaties is van belang voor het stellen van het juiste stadium.

- Lues is een aandoening die een multidisciplinaire aanpak vergt. In het geval van een (verdenking op) neuro-lues zijn de dermatoloog, neuroloog, infectioloog, medisch microbioloog en, op indicatie, de oogarts en de KNO-arts betrokken.

### TREFWOORDEN

neuro-lues – neurosyfilis - *Treponema Pallidum* – seksueel overdraagbare aandoening

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Richtlijn Syphilis. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2020.
2. Staritsky L, Visser M, van Aar F, op de Coul E, Heijne J, van Wees D, et al. Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2020. Seksueel overdraagbare aandoeningen in Nederland in 2020: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2021.
3. Bologna JS, Cerroni L. *Dermatology*, Fourth edition ed. Philadelphia Elsevier 2018.
4. Seksueel Overdraagbare Aandoeningen. Multidisciplinaire Richtlijn 2018. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en Nederlandse vereniging voor Medische Microbiologie. Update 2019 192.
5. Ropper AH. Neurosyphilis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(14):1358-63.
6. Kluger N. Tattoo-associated uveitis with or without systemic sarcoidosis: a comparative review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(11):1852-61.
7. Sepehri M, Hutton Carlsen K, Serup J. Papulo-nodular reactions in black tattoos as markers of sarcoidosis: study of 92 tattoo reactions from a hospital material. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2016;232(6):679-86.
8. Bijlage Syfilisdiagnostiek. Syphilis Richtlijn. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2020.
9. Marra CM, Tantalò LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis*. 2012;39(6):453-7.
10. Richtlijndatabase F. Seksueel overdraagbare aandoeningen B3. Syphilis; 2019.

### CORRESPONDENTIEADRES

Ellen Oyen

E-mail: ellen.oyen@mumc.nl





# Verworven reactieve perforerende collagenose

M.H.E. Jansen<sup>1</sup>, M. Sprengers<sup>2</sup>, C.M. Ferrier<sup>3</sup>, W. Touwslager<sup>4</sup>

Regelmatig worden patiënten verwezen naar het ulcusspreekuur in verband met een 'open been'. Essentieel in de behandeling van niet genezende wonden is het achter halen en - indien mogelijk - wegnemen van de onderliggende oorzaak. De meest voorkomende oorzaken zijn een veneuze of arteriële problematiek. Soms zijn er echter ook zeldzamere oorzaken van de doorgestuurde 'ulcera'. Hieronder presenteren wij een van die patiënten.

## CASUS

### Anamnese

De huisarts verwees een 51-jarige patiënt naar het ulcusspreekuur op de polikliniek Dermatologie van het Catharina Ziekenhuis in verband met een niet genezend ulcus met daarbij verdenking op een secundaire infectie. Patiënt had sinds 15 jaar klachten van jeukende papels op de onderbenen. Daarbij was er sinds kortere tijd een wond op het rechteronderbeen ontstaan, die langzaam progressief was en pijnklachten gaf. Patiënt was reeds behandeld met flucloxacilline, wat later gewisseld werd naar amoxicilline/clavulaanzuur gedurende 7 dagen, zonder effect. In de algemene voorgeschiedenis was patiënt bekend met astma, een myocardinfarct en diabetes mellitus type II, waarvoor hij medicatie gebruikt.

### Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek zagen we over beide onderbenen multipale erythemateuze papels met centraal een donkerbruine tot zwarte crustae. Deze crustae waren zeer stug en vrijwel niet te verwijderen.

Centraal op het rechteronderbeen werd een scherp begrensde 20x20mm grote plaque gezien met centraal een zwarte droge crusta en een wat opgeworpen rand. Rondom was er licht erytheem zichtbaar (figuur 1).

### Aanvullend onderzoek

Er volgden een tweetal bipten voor histopathologisch onderzoek met een klinische differentiaal diagnose van perforerende collagenose, prurigo papels, necrobiosis lipoidica of een cutane polyarteritis nodosa. Deze bipten toonden beide een scherp begrensde ulceratieve laesie tot in de oppervlakkige dermis. Rondom was er toename van reactief veranderde vaatjes en was er erythrocytenextravasatie. In het defect



Figuur 1. Afwijkingen aan het rechteronderbeen van patiënt.

lag een debris bestaande uit neutrofiele granulocyten en degeneratieve deels verticaal georiënteerde collageenvezels. Aangrenzend een normale epidermis en dermis. Er werd geen vasculitisbeeld of granulomateus beeld gezien (figuur 2A). Bij de Elastica van Gieson-kleuring werd in de laesie perforatie van rood aankleurende collageenvezels tot buiten de epidermis gezien, temidden van fors ontstekingsinfiltraat (figuur 2B). Een AZAN-kleuring liet een minder duidelijk beeld zien.

### Diagnose

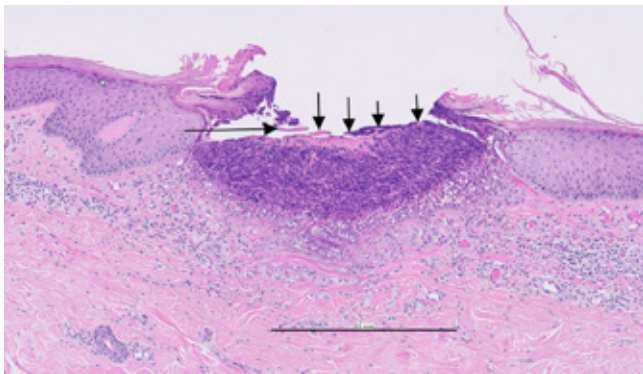
Op basis van de lokalisatie van de afwijkingen, de leeftijd waarop de afwijkingen ontstonden, de voorgeschiedenis van diabetes mellitus type II in combinatie met de histopathologische bevindingen van perforerende collageenvezels stelden we de diagnose verworven reactieve perforerende collagenose.

<sup>1</sup> Aios Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+ en Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

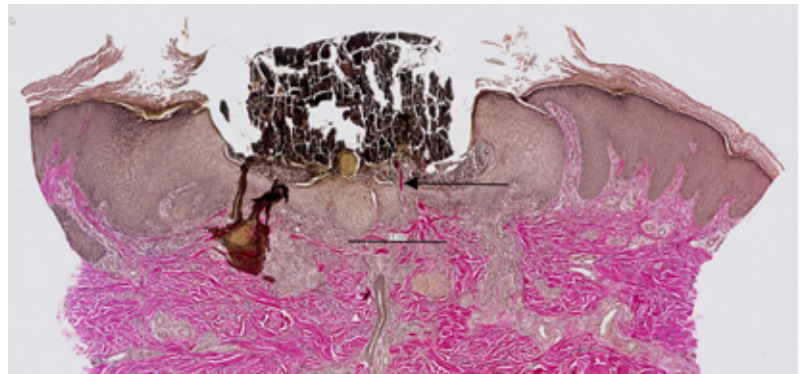
<sup>2</sup> Aios Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+ en Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; thans dermatoloog Da Vinci Clinic, Beerse

<sup>3</sup> Patholoog, PAMM – Laboratorium voor pathologie en medische microbiologie, Eindhoven

<sup>4</sup> Dermatoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum+ en Catharina Ziekenhuis, Eindhoven



Figuur 2A. HE-kleuring. Centraal in de laesie is een hyperkeratotische plug zichtbaar. Met de zwarte pijlen worden verticaal georiënteerde collageenbundels aangewezen.



Figuur 2B. Elastica van Gieson kleuring. Met de zwarte pijl wordt een verticaal georiënteerde collageenbundel aangewezen..

## BESPREKING

Verworven reactieve perforerende collagenose valt onder de groep van perforerende dermatosen. Perforerende dermatosen hebben klinisch papels en noduli gekarakteriseerd door keratotische plugs of crustae waarbij er dermaal weefsel perforereert door de epidermis. [1] Er zijn drie groepen te onderscheiden binnen de primaire perforerende dermatosen: familiale reactieve perforerende collagenose (RPC), elastosis perforans serpiginosa (EPS) en verworven perforerende dermatosen (figuur 3). [1,2] In sommige literatuur onderscheidt men ook nog een vierde groep primaire perforerende dermatose, namelijk de perforerende folliculitis. [2]

Bij onze patiënt was sprake van een verworven reactieve perforerende collagenose (RPC). Dit ziektebeeld beschrijven we hieronder.

Verworven RPC valt onder de verworven perforerende dermatosen. Tot deze groep behoren ook de ziekte van Kyrle en verworven EPS. De verworven perforerende dermatosen komen met name bij volwassenen van middelbare leeftijd voor en worden geassocieerd met een onderliggende systemische aandoening, meestal diabetes mellitus en/of chronisch nierfalen. Daarnaast kunnen verworven perforerende dermatosen ook ontstaan door trauma en verschillende medicijnen, zoals TNF-inhibitoren, epidermal growth factor receptor inhibitor (gefitinib), andere kinase inhibitoren (vemurafinib, nilotinib, lenvatinib), antivirale medicatie (telaprevir, indinavir), andere immunosuppressiva (sirolimus, azathioprine, leflunomide, lenalidomide) en enkele monoclonale antilichamen (natalizumab, bevacizumab). [1,2]

Verworven RPC is de meest voorkomende vorm van verworven perforerende dermatosen en komt tot 11% voor bij patiënten met hemodialyse. [2,3]

Bij verworven RPC is er sprake van miliare tot lenticulaire erythemateuze papulonoduli met een keratotische plug centraal, meestal aan de benen of gegeneraliseerd over het lichaam. Incidenteel worden ook 'giant' laesies beschreven van 2 cm grootte, zoals ook bij onze patiënt het geval was. [1] Het Koebner fenomeen kan optreden en chronisch wrijven kan ervoor zorgen dat de papels samenvloeien tot grotere pla-

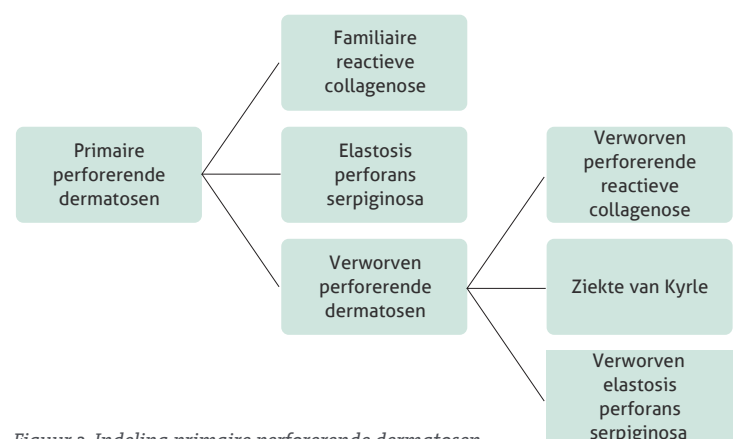
ques. De laesies komen met name voor aan de extensorzijde van de extremiteiten. [1,2] De onderliggende pathogenese van verworven RPC is niet geheel bekend.

Bij histopathologisch onderzoek van verworven perforerende dermatosen kan eenzelfde beeld gezien worden als bij de niet verworven perforerende dermatosen. Bij vroege laesies is de epidermis acantothisch verbreed. Bij langer bestaande laesies kan er daarnaast een keratotische plug gezien worden die folliculair of perifolliculair gelegen is. De onderliggende epidermis is dun en erdoorheen zijn verticaal georiënteerde collageenbundels zichtbaar. [4,5]

Een aanvullend kleuring via de Elastica van Gieson-kleuring waarbij elastinevezels zwart aankleuren en collageen rood, kan zinvol zijn bij de diagnose. [1,2]

De diagnose wordt gesteld op basis van histopathologische bevindingen in combinatie met de kliniek. Een associatie met een systemische aandoening, met name diabetes mellitus en chronisch nierfalen, onderscheidt een verworven perforerende dermatose van de klassieke variant. [2]

Klinisch kan men differentiaal diagnostisch denken aan excoriates met diverse onderliggende oorzaken (prurigo simplex), prurigo nodularis, folliculitis, culicosis, perforatie van



Figuur 3. Indeling primaire perforerende dermatosen.

lichaamsvreemd materiaal, multipale kerato-acanthomen, atypische mycose of mycobacteriële infectie, ziekte van Darier, dermatofibroom. Als er ook sprake is van een positief Koebner fenomeen kan ook een psoriasis, lichen planus of verruca in de differentiaal diagnose staan.

De behandeling van verworven RPC is gebaseerd op case-reports. Er zijn geen gerandomiseerde trials. Behandeling van de onderliggende systemische ziekte wordt aangeraden.

Daarnaast wordt antipruritus therapie beschreven met een oraal antihistaminicum en mentholpreparaten of topische corticosteroiden. Keratolytica of lokale retinoiden kunnen worden voorgeschreven voor keratotische papels. Bij onvoldoende resultaat en/of multipale laesies kan UV-B of PUVA toegepast worden. Ook orale behandeling bij refractaire klachten met isotretinoïne, allopurinol, doxycycline, methotrexaat, hydroxy-chloroquine is beschreven. [1,2]

### LEERPUNTEN

- Er zijn meerdere groepen te onderscheiden binnen de primaire perforerende dermatosen: familiale reactieve perforerende collagenose (RPC), elastosis perforans serpiginosa (EPS) en verworven perforerende dermatosen.
- Verworven RPC is de meest voorkomende vorm van verworven perforerende dermatosen.
- De verworven perforerende dermatosen komen met name voor bij volwassenen van middelbare leeftijd. Klinisch zijn er papels en noduli zichtbaar, gekarakteriseerd door keratotische plugs of crustae. Er kunnen ook 'giant' laesies voorkomen.

- De verworven perforerende dermatosen worden geassocieerd met een onderliggende systemische aandoening, meestal diabetes mellitus en/of chronisch nierfalen, maar kunnen ook secundair aan bepaalde medicatie ontstaan.

### TREFWOORDEN

collagenosen – acquired reactive perforating collagenose – perforerende dermatosen

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Bologna JL, Lorenzo Cerroni JVS. *Dermatology*. 4th ed. 2017.
2. UpToDate 'Perforating diseases'. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/perforating-dermatoses>.
3. Zelger B, et al. Acquired perforating dermatosis. Transepidermal elimination of DNA material and possible role of leukocytes in pathogenesis. *Arch Dermatol*. 1991;127(5):695-700.
4. Patterson J. Weedon's *Skin Pathology*. 5th ed. 2019. Chapter 12 Disorders of collagen.
5. Raymond L. Barnhill ANC, Magro CM, Piepkorn MW, Kutzner H, Desman GT. *Barnhill's Dermatopathology*. 4th ed.

### CORRESPONDENTIEADRES

Maud Jansen

E-mail: [maud.jansen@mumc.nl](mailto:maud.jansen@mumc.nl)



# Snelgroeierende vasculaire tumor bij neonaat: niet altijd een hemangioom!

K.A.E. Sinx<sup>1,2</sup>, C.A.E. van der Vleuten<sup>3</sup>, M. te Loo<sup>4</sup>, V.L.R.M. Verstraeten<sup>1,2,5</sup>

Vasculaire malformaties en hemangiomen worden regelmatig gezien bij neonaten; de meeste hebben een mild beloop. In dit artikel presenteren wij een zeldzame agressief groeiende vasculaire tumor: kaposiform hemangioendotheliom. Hierbij wordt vaak snelle en invasieve groei gezien met focaal 'kaposi-achtige' kenmerken. In dit artikel bespreken wij het beloop van deze zeldzame vasculaire neoplasie.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 10 weken oude, verder gezonde neonaat werd door de huisarts ingestuurd met een ongeveer 2 weken bestaande kleine rode plek bovenaan de borstkast links. De plek had zich in de week daarna flink uitgebreid. Sinds enkele dagen was er ook een zwelling zichtbaar welke nog steeds leek te groeien. Bij de geboorte waren er geen huidafwijkingen opgemerkt. Het kindje leek geen last te hebben van pijn en dronk goed.

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij een niet-zieke en alerte neonaat. Op het coeur links, rond de areola richting de linkerschouder en onder de linkeraxilla tot de linkerbovenrug zagen we een scherp begrensde, livide tot erythemateuze zwelling. Het erytheem was niet geheel wegdrukbaar. Net onder de linker axilla en dorsaal in de nek was enige purpura zichtbaar (figuur 1A en B).

Differentiaal diagnostische werd gedacht aan een kaposiform hemangioendotheliom, infantiel hemangioom of een vasculaire, mogelijk lymfatische malformatie. Er werd een echo gemaakt die een grotendeels intramusculaire weke delen afwijking rond het linkerschoudergewricht toonde. De echogeniciteit was passend bij een hemangiomateuze dan wel een fibromateuze afwijking. Gezien de snelle progressie was dit eerder verdacht voor een vasculaire tumor type hemangioendotheliom dan voor een vasculaire malformatie.

Laboratoriumonderzoek toonde een fors verhoogde d-dimeer >10000, verlaagd trombocytenaantal van 29 en een verlaagd hemoglobine van 5,2. (normaal: 6,0-9,0 mmol/l bij kinderen 1 maand-6 jaar oud).

Op basis van ECHO en laboratoriumonderzoek werd de diagnose 'kaposiform hemangioendotheliom met Kasabach-Merrit fenomeen' gesteld. Met deze diagnose werd patiëntje dezelfde



Figuur 1 A en B. De opvallende livide tot erythemateuze zwelling bij 10 weken oude neonaat.

<sup>1</sup> Aios Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

<sup>2</sup> School for Oncology and Developmental Biology (GROW), Universiteit Maastricht

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

<sup>4</sup> Hematoloog, afdeling Kinderhematologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

<sup>5</sup> Dermadok Huidkliniek, Antwerpen



dag nog overgeplaatst naar het Radboudumc (expertisecentrum Hecovan). Een aanvullende MRI liet het beeld zien van een grote vaatafwijking rondom het linkerschoudergewricht met diffuse betrokkenheid van lokale spiergroepen en omgevende subcutis. Ook werd gezien dat de 5<sup>e</sup> rib aan de zijde gebroken was. Mogelijk ten gevolge van involvement van het KHE daar dan wel compressie. Er was behoud van normale anatomie, geen uitbreiding in het mediastinum superior. Radiologisch passend bij een kaposiform hemangioendotheliom. Dezelfde dag nog werd in het RadboudUMC gestart met prednisolon 5mg/ml drank (1 mg/kg/dag, 2x per dag) en sirolimus (0,1 mg, oraal, 2x per dag).

## BESPREKING

Het kaposiform hemangioendotheliom (KHE) is een zeldzaam vasculair neoplasma dat typisch voorkomt bij neonaten of in de vroege kindertijd (jonger dan 2 jaar oud). Zuckerberg, et al. beschreven deze tumor als eerste als een 'hemangioom' met kaposisarcoom-achtige kenmerken in 1993. [1] Het is een lokaal zeer snel en agressief groeiende vasculaire tumor die kan groeien tot in de oppervlakkige lagen van de huid, subcutis, maar ook in de diepere weke delen. Er wordt gesproken van een 'locally aggressive' of 'borderline' vascular tumor binnen de ISSVA-classificatie. [2] Dit heeft te maken met het feit dat ondanks dat de tumor niet metastaseert, de progressieve angiogenese en lymfangiogenese in de tumor wel kan lijden tot het levensbedreigende Kasabach-Merritt fenomeen. Bij dit fenomeen is er sprake van een verbruikscoagulopathie bij microthrombi met toegenomen bloedingsneiging, trombocytopenie en verhoogde d-dimeren. Bij het veelvoorkomende infantiel hemangioom wordt dit niet beschreven. [3]

KHE is multifactorieel, maar genetische factoren zoals mutaties in *GNA14* kunnen bijdragen aan het ontstaan. [2,4] Het pathofysiologisch mechanisme lijkt een combinatie van events te zijn, die tot op heden nog niet helemaal zijn opgehelderd, maar er is in ieder geval dysregulatie van zowel de angiogenese als de lymfangiogenese. Bij het KHE is er verhoogde expressie van vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3) en vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) passend bij lymfangiogenese. Beide factoren dragen mogelijk bij aan de agressieve groei van de tumor. Ook zijn er hoge levels angiotensine-2 (Ang-2) gevonden in het serum van patiënten met KHE. Dit is waarschijnlijk medeverantwoordelijk voor de snelle toename van bloedvaten in de tumor. [5]

Het KHE groeit vaak binnen enkele weken, waarbij zowel cutane als subcutane vormen aanwezig kunnen zijn. Bij groei in de weke delen kan er een geïndureerde zwelling ontstaan. De laesies zijn erythmateus tot paars-livide, en meestal zijn er purpura en ecchymosen aanwezig.

Het Kasabach-Merritt fenomeen komt voor in 42-71% van de neonaten met KHE met meestal een ernstige trombocytopenie, wat leidt tot een verhoogde bloedingsneiging. Daarnaast kan bij grote tumoren ook decompensatio cordis ontstaan door shunting in de tumor, of problemen door lokale ingroei of druk op vitale organen.

Snel handelen en inzetten van diagnostiek is essentieel voor gunstiger beloop. Heeft een vasculaire tumor een atypisch

beloop (snelle groei, induratie, paars/livide kleur met purpura en ecchymosen), denk dan verder dan een infantiel hemangioom. Bij een vermoeden op een KHE is snelle verwijzing en overname van behandeling door een expertisecentrum van groot belang. Verdere diagnostiek kan dan daar door de kinderarts of kinderhematoloog worden ingezet in de vorm van een MRI, laboratoriumonderzoek of eventueel histopathologie. Laboratoriumonderzoek bestaat uit een algemeen bloedbeeld met differentiatie en een d-dimeer. Histopathologisch is de diagnose ook te stellen, maar gezien de vaak ernstige trombocytopenie wordt dit afgeraden. [6] Wanneer toch histopathologie wordt gedaan, dan worden vaak infiltrerende nodi gezien en strengen van spoelvormige cellen. En soms ook microthrombi, hemosiderine en extravasatie van erythrocyten. [4] Maar zelfs als de diagnose tijdig gesteld wordt, blijft KHE/KMP een levensbedreigende aandoening. In het verleden bestond behandeling uit chemotherapeutica zoals vincristine en systemische corticosteroiden wat gepaard ging met hoge morbiditeit en een mortaliteit tot wel 30%. Heden wordt sirolimus als behandeling toegepast met een vaak gunstiger beloop vanwege effect op de VEGF-C en VEGFR-3 pathway, alsook op de Ang-2 pathway. Hierdoor wordt respectievelijk de lymfangiogenese en angiogenese geremd en slinkt de tumor. Systemische corticosteroiden zijn belangrijk aangezien deze de bloedplaatjes-aantallen snel normaliseren. [7] Deze kinderen zullen gedurende enkele jaren onder behandeling blijven met frequente bloedcontroles. In de meeste gevallen zal het beeld zich uiteindelijk stabiliseren.

Kleine KHE zonder Kasabach-Merritt fenomeen behoeven geen behandeling. Het is van cruciaal belang een KHE zo snel als mogelijk te diagnosticeren en behandeling in te stellen om ernstige complicaties te voorkomen. Tijdig overleg met een expertisecentrum voor congenitale vaatafwijkingen is wenselijk.

## LEERPUNTEN

- Kaposiform hemangioendotheliom (KHE) is een zeldzame, agressief groeiende vasculaire tumor die kan voorkomen bij neonaten of jonge kinderen.
- Een levensbedreigende complicatie bij KHE is het Kasabach-Merritt fenomeen, waarbij er sprake is van microthrombi met verhoogde bloedingsneiging.
- Snelle diagnostiek en behandeling van KHE is van essentieel belang voor een betere prognose.

## TREFWOORDEN

kaposiform hemangioendotheliom – hemangioom – Kasabach-Merritt fenomeen

## KEYWORDS

Kaposiform hemangioendothelioma – hemangioma – Kasabach-Merritt phenomenon

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Zukerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(4):321-8.
2. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the international society for the study of vascular anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203-14.
3. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, Frieden IJ, Rieu PN, Drouet L, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr*. 1997;130(4):631-40.
4. Adams DM, Ricci KW. Vascular anomalies: diagnosis of complicated anomalies and new medical treatment options. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(3):455-70.
5. Ji Y, Chen S, Yang K, Xia C, Li L. Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):39.
6. Vin-Christian K, McCalmont TH, Frieden IJ. Kaposiform hemangioendothelioma. An aggressive, locally invasive vascular tumor that can mimic hemangioma of infancy. *Arch Dermatol*. 1997;133(12):1573-8.
7. Tlougan BE, Lee MT, Drolet BA, Frieden IJ, Adams DM, Garzon MC. Medical management of tumors associated with Kasabach-Merritt phenomenon: an expert survey. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(8):618-22.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Kelly Sinx

E-mail: kelly.sinx@mumc.nl



# Geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematoses

V.H.M.J. Joosten<sup>1</sup>, L.L.W. Laumen<sup>1</sup>, M. Abdul Hamid<sup>2</sup>, A.H. Gostyński<sup>3</sup>, I.F. Nagtzaam<sup>3</sup>

Geneesmiddel geïnduceerde lupus erythematoses (GI-LE) is een bijwerking van een geneesmiddel waarbij symptomen ontstaan passend bij lupus. Circa 30-40% van subacute cutane LE (SCLE) is te wijten aan medicatiegebruik, met een groeiend aantal geneesmiddelen dat hieraan worden gelinkt. Op de polikliniek dermatologie presenteerden zich twee patiënten met deze bijwerking op basis van respectievelijk een proteïnekinaseremmer (osimertinib) en een monoklonaal antilichaam, PD1-inhibitor (pembrolizumab) voor een stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

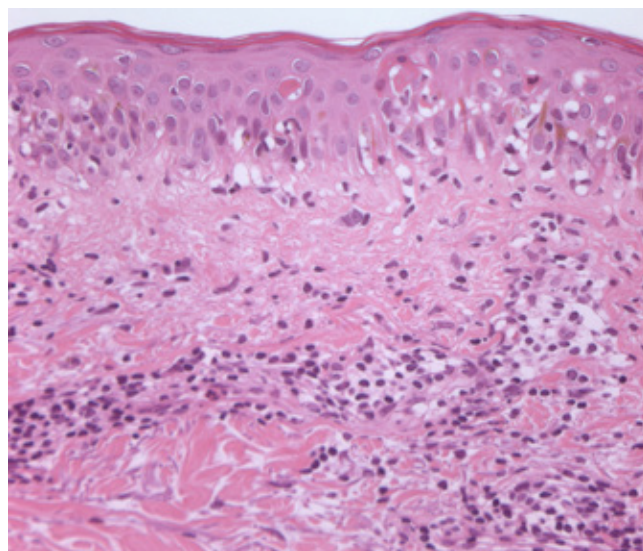
Een 67-jarige vrouw werd gezien op de polikliniek dermatologie met sinds 1 week toenemende rode, branderige en jeuken- de huiduitslag op de armen, het coeur en de bovenrug (figuur 1). Ze had ook enige roodheid in het gelaat. Patiënte was bekend met een stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom, waarvoor ze sinds 3 maanden een proteïnekinaseremmer (osimertinib) gebruikte. Klinisch zagen we vooral op de aan zonlicht blootgestelde gebieden lenticulaire tot nummulaire erythemateuze deels annulaire plaques met centraal enig dusky aspect. Er was duidelijk fotosensitiviteit met toename van klachten bij zonexpositie. Er waren geen orale ulcera, gewrichtsklachten of systemische klachten op pulmonaal, renaal of neurologisch vlak.

Er werden huidbiopten afgenomen (HE en IF) en uitgebreid (immunologisch) laboratoriumonderzoek ingezet. In het laboratoriumonderzoek zagen we een milde anemie (Hb 7.0mmol/l), leukopenie ( $2.6 \cdot 10^9/l$ ), en een matige nierfunctiestoornis (GFR 52.3ml/min). Urineonderzoek toonde geen bijzonderheden. Het immunoserologisch onderzoek toonde een positieve ANA (1/100) in gespikkeld patroon met positieve SSA. Histopathologisch zagen we een interfase dermatitis met interstitieel en oppervlakkig perivascuair ontstekingsinfiltraat bestaande uit lymfocyten, histiocyten en weinig eosinofiele granulocyten (figuur 2). Immunofluorescentie toonde zwakke deposities van IgG, IgA en IgM en korrelige deposities van C3c langs de epidermaal basaalmembraan.

Op basis van het klinisch beeld, de histopathologische bevindingen en het laboratoriumonderzoek werd de diagnose SCLE geïnduceerd door osimertinib gesteld, gezien de duidelijke tijdsrelatie met het ontstaan van de klachten en de afwezigheid van andere uitlokkende factoren. De anemie en



Figuur 1. A en B) Op armen en rug lenticulaire tot nummulaire erythemateuze deels confluerende plaques.



Figuur 2. Huidbiopt: interfasedermatitis met interstitieel en oppervlakkig perivascuair ontstekingsinfiltraat van lymfocyten, histiocyten en weinig eosinofiele granulocyten.

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+  
<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+  
<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

leukopenie konden zowel passen bij osimertinib-gebruik als bij SCLE. Er werd gestart met prednisolon 30mg/dag voor 10 dagen in combinatie met lokaal mometason vetzalf 1x/dag, met goed effect op de klachten. Goede zonprotectie werd geadviseerd. Aangezien osimertinib niet kon worden gestaakt wegens gebrek aan een alternatieve behandeling, werd met oog op de lange termijn gestart met hydroxychloroquine 2x/dag 200mg waarop het huidbeeld verder verbeterde. Wegens bijkomende bijwerkingen werd na een jaar osimertinib alsnog gestaakt in overleg met de immunoloog, waarop de klachten volledig verdwenen.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

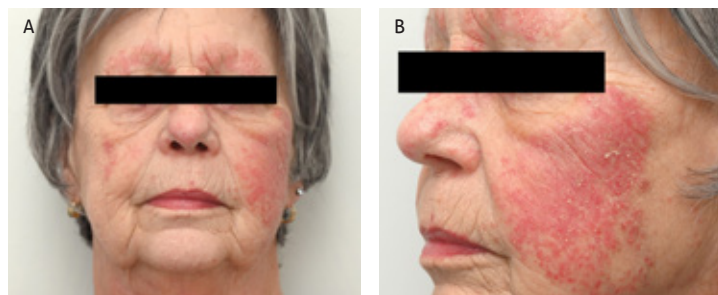
Een 76-jarige vrouw, bekend met een stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom waarvoor ze pembrolizumab (monoklonaal antilichaam) gebruikte, presenteerde zich met een sinds 2,5 week bestaande jeukende uitslag in het gelaat. Bij lichamelijk onderzoek zagen we met name op de linkerwang en bij de wenkbrauwen multipale erythematuze papels, deels confluërend tot plaques (Figuur 3). Anamnestic was er geen sprake van fotosensitiviteit, hoewel dit klinisch wel suspect was. Verder had patiënte geen orale ulcera, gewrichtsklachten of systemische klachten op pulmonaal, renaal of neurologisch vlak (behalve parethesiën in de vingertoppen sinds het starten van chemotherapie).

Er werd uitgebreid (immunoserologisch) laboratoriumonderzoek ingezet en een huidbiopt (HE) afgenomen. Het laboratoriumonderzoek toonde een anemie (Hb 5,9mmol/l), leukopenie ( $2.1 \cdot 10^9/l$ ) en minimaal verhoogd BSE (64mm) en CRP (13mg/l). Urineonderzoek was niet afwijkend. Immunoserologie toonde een positieve ANA (1/320) met nucleaire dots en positieve SSA. Histopathologisch werd een interfasedermatitis met een perivascuair lymfocytair ontstekingsinfiltraat en dermale depositie van mucine gezien (figuur 4).

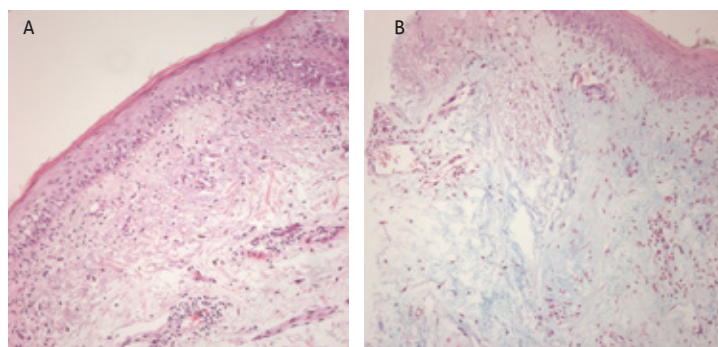
We stelden de diagnose SCLE op basis van de klinische, histopathologische en immunoserologische bevindingen. Gezien de tijdsrelatie werd dit meest waarschijnlijk uitgelokt door gebruik van pembrolizumab. Patiënte startte behandeling met mometason vetzalf waarop het beeld verbeterde. Het gebruik van pembrolizumab werd gecontinueerd. Na afstemming met de longarts werd besloten om te starten met hydroxychloroquine 200mg 2x/dag.

## BESPREKING

Geneesmiddel geïnduceerde SCLE (GI-SCLE) wordt gedefinieerd als een bijwerking van een geneesmiddel waarbij op lupus lijkende symptomen ontstaan. Ongeveer 30-40% van de gevallen van SCLE is te wijten aan medicatiegebruik. [1-4] GI-SCLE werd voor het eerst beschreven in 1946 bij gebruik van sulfadiazine. [2] Momenteel wordt een steeds groeiend aantal geneesmiddelen gelinkt aan het ontstaan van dit huidbeeld, waaronder oncologische immunotherapie. De therapeutische immuunreactie gericht tegen tumorcellen, kan hierbij auto-immuun complicaties zoals SCLE veroorzaken. [1,2,4,6] GI-SCLE ontwikkelt zich gemiddeld 9 weken na



Figuur 3. A en B) Rondom de wenkbrauwen en op de linkerwang erythematuze squameuze papels en plaques.



Figuur 4. A) Huidbiopt: interfasedermatitis met een perivascuair lymfocytair ontstekingsinfiltraat. B) Alcian blue kleuring bevestigt dermale mucine depositie.

de start van behandeling. [5] GI-SCLE komt vooral voor bij de patiëntenpopulatie, maar de leeftijd en geslachtsverdeling zijn sterk afhankelijk van het soort geneesmiddel dat de reactie uitlokt. SCLE ten gevolge van monoklonaal antilichaam komt vooral voor bij blanke vrouwen tussen 40-65 jaar. [2,4,5]

Osimertinib is een derde generatie irreversibele proteïne-kinaseremmer. Proteïnekinaseremmers zijn belangrijk in de behandeling van geavanceerd niet-kleincellig longcarcinoom. Deze middelen inhiberen de epidermal growth factor receptor (EGFR), vaak leidend tot huidreacties aangezien EGFR tot expressie komt in de basale cellen van de epidermis, buitenste haarwortel van de haarfollikel, maar ook in de eccriene- en talgklieren. Verder kan abnormale proliferatie, afwijkende apoptose en verhoogde gevoeligheid voor cellulaire stress leiden tot inflammatie bij patiënten met een genetische predispositie voor het ontwikkelen van auto-immuunreacties. [1]

Pembrolizumab is een monoklonaal antilichaam gericht op geprogrammeerde celdood 1 (PD-1) antigenen. Bij 50% van GI-SCLE zijn monoklonale antilichamen die inwerken op TNF $\alpha$  (etanarcept, golimumab, infliximab of adalimumab) betrokken. [2,5] Checkpoint inhibitors zoals pembrolizumab en nivolumab zijn bij 25% verantwoordelijk voor het ontstaan van SCLE door het uitlokken van een aberrante auto-immuunreactie met remming van T-lymfocyten en vorming van auto-antilichamen. [5] Lupus-like auto-immuunaandoeningen zijn beschreven bij PD-1 deficiëntie bij muizen. Daarnaast bestaat een verhoogd risico op SLE bij



PCDC1 gen polymorfismen, met een verlaagde expressie van de PD-1 receptor danwel een verhoogde PD-L1 expressie op neutrofiële granulocyten. [6,8]

GI-SCLE reageert meestal goed op behandeling. De eerste stap is het staken van de uitlokkende medicatie. Als dit niet wenselijk is zoals bij onze tweede patiënte, is klinische follow-up van groot belang aangezien er systemische betrokkenheid (SLE) danwel dermatomyositis kan ontstaan. [6] Alle patiënten

krijgen tevens het advies om goede zonprotectie te gebruiken om een exacerbatie te voorkomen. De meest gebruikte interventie is het gebruik van topicale of orale corticosteroiden. In tweede instantie worden DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) ingezet, waarbij hydroxychloroquine het meest gebruikt wordt. [5] Na behandeling verdwijnen de klachten binnen enkele weken tot maanden (gemiddeld 8 weken). [4,5]

### LEERPUNTEN

- Denk bij een atypisch huidbeeld bij gebruik monoklonale antilichamen en proteïnekinasremmers in de oncologie ook aan subacute cutane lupus erythematoses.
- Staken van het geneesmiddel is de belangrijkste behandelstap. Als dit niet kan, is juiste therapie en follow-up door een dermatoloog, immunoloog en/of reumatoloog van belang.
- Topicale en orale corticosteroiden en hydroxychloroquine (plaquenil) zijn de eerste keus ter vermindering van de klachten.

### TREFWOORDEN

lupus erythematoses – SCLÉ – geneesmiddel geïnduceerd – proteïnekinaseremmer – monoklonale antilichamen

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Ferro A. Subacute cutaneous lupus erythematosus-like eruption induced by EGFR - tyrosine kinase inhibitor in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a case report. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 4;8:570921.
2. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Sep;30(5):490-7.
3. Haugaard JH. Association between drug use and subsequent diagnosis of lupus erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2020 Nov 1;156(11):1199-1207.
4. Vaglio A. Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. *Autoimmun Rev*. 2018 Sep;17(9):912-18.
5. Bolton C, Chen Y, Hawthorne R, Schepel IRM, Harriss E, Hofmann SC, Ellis S, Clarke A, Wace H, Martin B, Smith J. Systematic review: monoclonal antibody-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Drugs R D*. 2020 Dec;20(4):319-30.
6. Marano AL, Clarke JM, Morse MA, Shah A, Barrow W, Selim MA, Hall RP 3rd, Cardones AR. Subacute cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis associated with anti-programmed cell death 1 therapy. *Br J Dermatol*. 2019 Sep;181(3):580-3.
7. Kristjansdottir H, Steinsson K, Gunnarsson I, Gröndal G, Erlendsson G, Alarcón-Riquelme ME. Lower expression levels of the programmed death 1 receptor on CD4+CD25+ T cells and correlation with the PD-1.3A genotype in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1702-11.
8. Luo Q, Huang Z, Ye J, Deng Y, Fang L, Li X, Guo Y, Jiang H, Ju B, Huang Q, Li J. PD-L1-expressing neutrophils as a novel indicator to assess disease activity and severity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2016 Feb 11;18:47.

### CORRESPONDENTIEADRES

Valérie Joosten

E-mail: valerie.joosten@mumc.nl



# Erythrodermie met T-cel klonaliteit: dermatologie of hematologie?

A.J.P.M. Lardinois<sup>1</sup>, M.W.M. van der Poel<sup>2</sup>, M. Abdul Hamid<sup>3</sup>, M.G.H.C. Reinders<sup>4</sup>, A.H. Gostyński<sup>4</sup>

Bij een erythroderme patiënt is het noodzakelijk om naast histopathologie ook T-cel klonaliteit en T-cel immunofenotypering in het perifere bloed te onderzoeken. T-cel klonaliteit op zichzelf is niet diagnostisch voor een T-cel lymfoom aangezien ook benigne inflammatoire dermatosen een dominante T-cel kloon kunnen vertonen. Klinische en histopathologische kenmerken van benigne inflammatoire dermatosen kunnen eveneens gelijkenissen hebben met vormen van cutane T-cel lymfomen. De samenwerking tussen de dermatoloog, hematoloog en patholoog is binnen deze diagnostiek van grote waarde.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 60-jarige man werd verwezen voor een second opinion in verband met aanhoudende jeuk en een gegeneraliseerd, erythematosquameus huidbeeld sinds 3 jaar, met tevens rhagaden en palmoplantaire keratodermie aan zijn voeten. Patiënt had sinds kinderleeftijd constitutioneel eczeem en astmatische bronchitis. Elders luidde de werkdiagnose een mengbeeld van constitutioneel eczeem en hyperkeratotisch eczeem palmoplaire. Eerdere behandelingen waren onvoldoende effectief: ureum 10% crème, topicale corticosteroiden (fluticasoncrème en betamethason/salicylzuurzalf 1-2x daags gedurende 3 jaar), een korte kuur prednisolon (30mg/dag in afbouwschema totaal 20 dagen) en ciclosporine 300mg per dag (4mg/kg/dag) gedurende 1 jaar.

In het Maastricht UMC+ zagen wij bij dermatologisch onderzoek confluërende erythematosquameuze plaques op de romp en benen met multiële krabeffecten en een aantal uitge-

spaarde gebieden met gezonde huid. Palmoplantair beiderzijds zagen we diffuse hyperkeratose met rhagaden (figuur 1). Meerdere nagels waren dystrofisch.

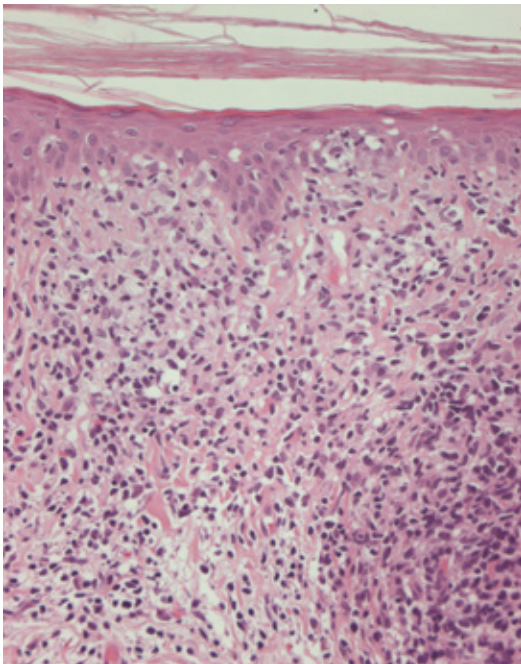
Differentiaal diagnostisch dachten we op dat moment met name aan pityriasis rubra pilaris of constitutioneel eczeem in combinatie met palmoplantaire keratodermie. Toxicodermie was niet waarschijnlijk, aangezien patiënt geen medicatie gebruikte (ook geen over-the-counter-medicatie).

Histopathologisch onderzoek van huidbiopten liet een beeld zien van een spongiotische dermatitis met parakeratose en subepidermaal een gering perivascular, deels interstitieel infiltraat van lymfocyten, histiocyten en enkele eosinofiele granulocyten. Dit histologisch beeld paste het beste bij eczeem; in de huidige biopten waren er geen aanwijzingen voor pityriasis rubra pilaris.



Figuur 1a t/m c. Confluërende erythematosquameuze plaques op de romp en benen en een aantal uitgespaarde gebieden. Palmoplantair beiderzijds diffuse hyperkeratose met rhagaden.

- <sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+
- <sup>2</sup> Hematoloog, afdeling Hematologie, Maastricht UMC+
- <sup>3</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht UMC+
- <sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+



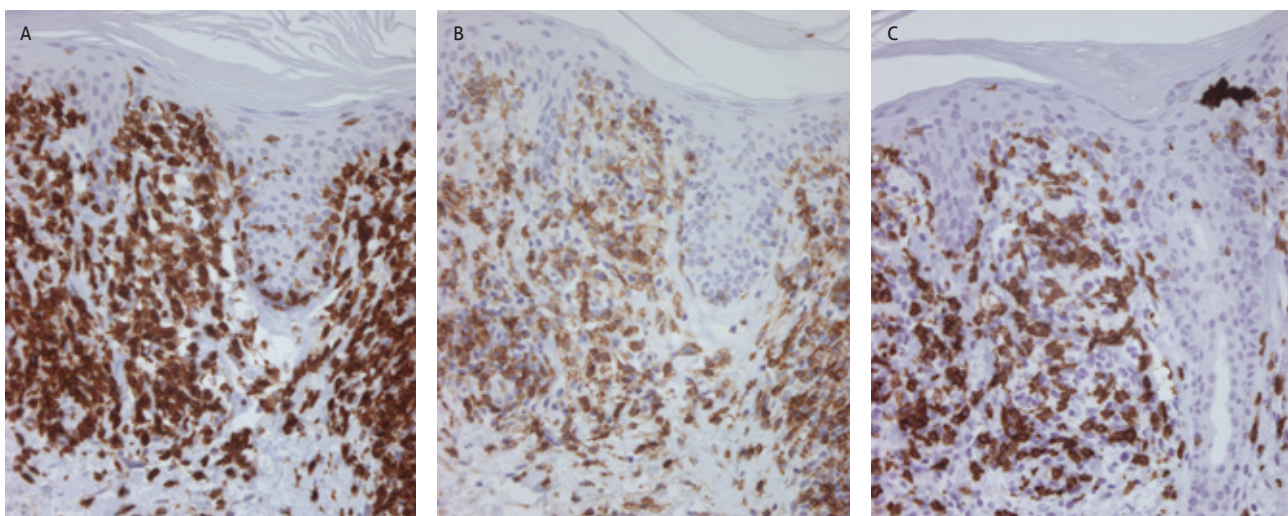
*Figuur 2. Histopathologisch onderzoek (HE): huidbiopt met een atypisch lymfocytair infiltraat en neiging tot microabcesvorming langs de basale laag, geen evidente epidermotropie.*

Systemische behandeling met methotrexaat 15mg per week (totaal 6 maanden) gecombineerd met topische corticosteroiden (t/m klasse 4, totaal 6 maanden lang in pulse schema) en later dupilumab (standaarddosering, totaal 4 maanden) leverde geen verbetering op van zijn huidbeeld en jeukklachten; zijn EASI-score (Eczema Area and Severity Index) was zelfs met 10 punten gestegen in 10 maanden tijd. Bij dermatologisch onderzoek was het erytheem en de desquamatie toegenomen. Circa 90% van het lichaamsoppervlak was aangedaan, waarbij op de buik een zalmroze kleur opviel en er opnieuw enkele uitsparingen met gezonde huid waren. Er

waren geen vergrote lymfeklieren palpabel. Klinisch was er sprake van erythrodermie. Op dat moment was onze differentiaal diagnose pityriasis rubra pilaris, mycosis fungoides, Sézary syndroom en Bazex syndroom. Omdat dupilumab geen enkel effect had op zijn jeukklachten en huidbeeld, werd een constitutioneel eczeem steeds minder waarschijnlijk.

Er werd uitgebreide aanvullende diagnostiek ingezet: screenend bloedonderzoek, inclusief een handmatige differentiatie, immunofenotypering van perifeer bloed via FACS-analyse (fluorescence-activated cell sorting analyse), T-celreceptor genherschikkingsanalyse en opnieuw histopathologisch onderzoek (twee 4mm huidbiopten). Screenend bloedonderzoek liet geen bijzondere afwijkingen zien. In de handmatige differentiatie werden afwijkende lymfocyten gezien, 8% met Sézary aspect. FACS-analyse toonde mogelijk afwijkende T-cellen: 13% van de T-cellen (CD3+) had verlies van CD7 en waren merendeels CD26 negatief. De populatie was verder positief voor CD2 en CD4. Er was geen CD4/CD8 ratio >10. T-celreceptor genherschikkingsanalyse (PCR (polymerase chain reaction) analyse volgens Euroclonality/BIOMED) op perifeer bloed liet een klonale T-cel populatie zien.

Histopathologisch onderzoek liet opnieuw een spongiotische dermatitis zien, echter zonder andere kenmerken van eczeem. Er was geen epidermotropie aanwezig. Het lymfocytair infiltraat in beide biopten was iets atypisch: lymfocyten met hyperchromatische celkernen en soms een gekleefde celkern (figuur 2). Immunohistochemisch onderzoek werd verricht om het infiltraat te typeren: de CD3 T-celmarker liet diffuse aankleuring zien van de intra-epidermaal gelegen lymfocyten met een normale verdeling van CD 4 en CD 8 (figuur 3). Op basis hiervan waren er geen argumenten voor een lokalisatie cutaan T-cel lymfoom. Daarnaast werd ook op dit biopt T-celreceptor genherschikkingsanalyse ingezet. Er waren klonale T-cel populaties aantoonbaar die deels vergelijkbaar waren met de populatie in het bloed.



*Figuur 3. Immunohistochemische kleuringen: CD3 met diffuse aankleuring van intra-epidermaal gelegen lymfocyten (a) en een normale verdeling van CD 4 (b) en CD 8 (c).*



Naar aanleiding van deze uitslagen werd er een PET-CT-scan gemaakt ter uitsluiting van een systemisch lymfoom. Op deze PET-CT-scan werden meerdere vergrote lymfeklieren gezien met een vetrijk centrum en verhoogde FDG-stapeling. Een biopsie van een axillaire lymfeklier toonde een reactief beeld. Op basis van de aanvullende onderzoeken konden mycosis fungoides, Sézary syndroom, Bazex syndroom en een systemisch lymfoom niet worden aangetoond. Op dit moment is er meest waarschijnlijk sprake van een reactieve klonale T-cel expansie bij een benigne inflammatoire dermatose, in dit geval pityriasis rubra pilaris.

Sinds 4 maanden wordt patiënt succesvol behandeld met acitretine 30mg per dag. Dit zorgt er eindelijk voor dat patiënt steeds minder last heeft van zijn jeuk en dat zijn huidafwijkingen geleidelijk afnemen.

## WERKDIAGNOSE

Pityriasis rubra pilaris met reactieve klonale T-cel expansie

## BESPREKING

In deze casus is er sprake van erythrodermie met T-cel klonaliteit. Erythrodermie wordt gedefinieerd als gegeneraliseerd erytheem van de huid en meestal schilfering waarbij  $\geq 90\%$  van het lichaamsoppervlak is aangedaan. Naast verschillende inflammatoire dermatosen kan de differentiaal diagnose voor erythrodermie ook cutane T-cel lymfomen bevatten, zoals mycosis fungoides en Sézary syndroom. Voor de diagnostiek naar een cutaan T-cel lymfoom type Sézary spelen naast het huidbiopt ook T-celreceptor genherschikkingsanalyse en immunofenotypering op het perifere bloed een belangrijke rol. Met deze onderzoeken kunnen neoplastische cellen in de periferie worden gedetecteerd. Neoplastische cellen hebben afwijkende expressie van verschillende T-celmarkeringen vergeleken met normale T-cellen, wat kan worden aangetoond via immunofenotypering. Door middel van PCR kunnen T-celreceptor genherschikkingen worden aangetoond: abnormaal grote populaties met dezelfde T-celreceptor in zowel het bloed als de huid, kunnen wijzen in de richting van T-cel lymfoom. [1] T-cel klonaliteit op zichzelf is echter niet diagnostisch voor een T-cel lymfoom aangezien er ook benigne inflammatoire dermatosen bestaan die een dominante T-cel

kloon vertonen. De diagnose van een lymfoom wordt daarom gesteld op basis van klinische en histopathologische kenmerken, waarbij aantonen van T-cel klonaliteit de diagnose kan ondersteunen. [1,2] Klinische en histopathologische kenmerken van benigne inflammatoire dermatosen kunnen echter ook lijken op mycosis fungoides of Sézary syndroom, waardoor het onderscheid erg moeilijk kan zijn. [3]

Sézary syndroom wordt in de 'World Health Organization' (WHO)-EORTC-classificatie gedefinieerd als de trias van (pruritische) erythrodermie, gegeneraliseerde lymfadenopathie en de aanwezigheid van klonaal verwante neoplastische T-cellen met cerebriforme kernen (Sézary cellen) in de huid, lymfeklieren en het perifere bloed. Daarnaast dient in het perifere bloed aan 1 van de volgende criteria te worden voldaan:  $>1.000$  Sézary cellen/ $\mu\text{L}$ ; een toegenomen  $\text{CD4}^+$ -T-cel populatie resulterend in een  $\text{CD4}:\text{CD8}$ -ratio  $>10$ ; een verhoogd percentage  $\text{CD4}^+$ -cellen met een abnormaal fenotype ( $\geq 40\%$   $\text{CD4}^+/\text{CD7}^-$  of  $\geq 30\%$   $\text{CD4}^+/\text{CD26}^-$ ). [4]

De histologische kenmerken van Sézary syndroom kunnen vergelijkbaar zijn met die van erythroderme inflammatoire dermatosen. De oppervlakkige perivasculaire infiltraten kunnen beperkt zijn en epidermotropie is niet altijd aanwezig, hierdoor is bij een derde van de biopsies van patiënten met verder klassiek Sézary syndroom het histologisch beeld specifiek. [3]

Bij deze patiënt zijn op dit moment geen aanwijzingen voor een Sézary syndroom of ander cutaan dan wel systemisch T-cel lymfoom. Bij T-celreceptor genherschikkingsanalyse was wel T-cel klonaliteit aangetoond in de huid en in het perifere bloed, maar in de FACS-analyse werden onvoldoende abnormale T-lymfocyten gevonden. In de handmatige differentiatie had 8% van de lymfocyten een Sézary aspect. Dit aantal kan voorkomen bij benigne aandoeningen; bij Sézary syndroom verwacht je een groot aantal lymfocyten met Sézary aspect te zien. Ook histopathologisch onderzoek van de huidbiopsies liet onvoldoende kenmerken voor een cutaan T-cel lymfoom zien. Het is belangrijk dat er klinische follow-up plaatsvindt en de aanvullende diagnostiek wordt herhaald. De samenwerking tussen de dermatoloog, hematoloog en patholoog is daarbij van grote waarde.

## LEERPUNTEN

- Een cutaan T-cel lymfoom behoort in de differentiaal diagnose van een erythroderme patiënt.
- Histopathologisch onderzoek, T-celreceptor genherschikkingsanalyse en immunofenotypering op het perifere bloed spelen een belangrijke rol in de diagnostiek naar een cutaan T-cel lymfoom.
- Erythroderme inflammatoire dermatosen en vormen van cutane T-cel lymfomen kunnen lastig van elkaar te onderscheiden zijn, aangezien verschillende kenmerken zoals T-cel klonaliteit, Sézary cellen en sommige histopathologische kenmerken bij beide groepen

diagnoses kunnen passen.

- Samenwerking tussen betrokken specialismen, klinische follow-up en zo nodig herhalen van diagnostiek zijn van groot belang voor het stellen van de juiste diagnose.

## TREFWOORDEN

erythrodermie - cutaan T-cel lymfoom - erythroderme inflammatoire dermatosen

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen



## BULLET POINTS

- A cutaneous T-cell lymphoma belongs in the differential diagnosis of a erythrodermic patient.
- Histopathological examination, T-cell receptor gene rearrangement studies and peripheral blood immunophenotyping play an important role in the diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma.
- Erythrodermic inflammatory dermatoses and forms of cutaneous T-cell lymphomas can be difficult to distinguish, as different features such as T-cell clonality, Sézary cells

and some histopathological features may fit both groups of diagnoses.

- Collaboration between specialisms, clinical follow-up and, if necessary, repeat diagnostics are of great importance for establishing the correct diagnosis.

## KEYWORDS

erythroderma - cutaneous T-cell lymphoma - erythrodermic inflammatory dermatoses

## LITERATUUR

1. Nagler AR, Samimi S, Schaffer A, Vittorio CC, Kim EJ, Rook AH. Peripheral blood findings in erythrodermic patients: Importance for the differential diagnosis of Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2012 March; 66(3): 503 – 508
2. Walia R, Yeung CCS. An update on molecular biology of cutaneous T cell lymphoma. *Frontiers in Oncology.* 2020 January; 9(1558): 1-10
3. Klemke CD, Booken N, Weiss C, Nicolay JP, Goerdt S, Felcht M, Géraud C, Kempf W, Assaf C, Ortonne N, Battistella M, Bagot M, Knobler R, Quaglino P, Arheiliger B, Santucci M, Jansen P, Vermeer MH, Willemze R. Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sezary syndrome in differentiation from other erythrodermic

skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. *Br J Dermatol.* 2015;173(1):93-105

4. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow S, Jaffe ES. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* (2019) 133:1703–14. doi: 10.1182/blood-2018-11-881268

## CORRESPONDENTIEADRES

Aimee Lardinois

E-mail: aimee.lardinois@mumc.nl



# Een gecompliceerd beloop van een infectie met *mycobacterium chelonae*

N.A.M. Ramakers<sup>1</sup>, D. Posthouwer<sup>2</sup>, C.J.M. Henquet<sup>3</sup>

**Wij presenteren een 83-jarige immuungecompromitteerde patiënte met een gecompliceerd beloop van een infectie met *mycobacterium chelonae*. Naast cutane manifestaties ontwikkelde zij ook osteomyelitiden ondanks therapie met oraal claritromycine en clofazimine, een riminophenazine geregistreerd voor lepra.**

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### April 2019

Op de afdeling cardiologie worden wij in consult gevraagd bij een 83-jarige vrouw, opgenomen voor een TAVI (transcatheter aortic valve implantation). Haar voorgeschiedenis vermeldt polymyalgia rheumatica waarvoor prednisolon (5mg/dag). Het klinisch beeld betreft nummulaire erythematuze plaques bestaande uit papels, pustels en ingedroogde crustae op het dorsum van digitus 3 rechts en de pols, met sporotrichoïde uitbreiding naar proximaal (figuur 1). Banale kweek van een pusteluitstrijk en PCR voor herpes simplex virus 1, 2 en varicella zoster virus zijn negatief.

Onder de verdenking van een infectie (diepe mycose of atypische mycobacterie), acute gelokaliseerde exanthematuze pustulose of morbus Sweet worden er biopten afgenomen voor zowel histopathologisch als microbiologisch onderzoek. Bij PCR test blijkt *mycobacterium species* positief, *mycobac-*

*terium tuberculosis* is negatief. Verdere typering volgt op het biopt voor kweek.

In afwachting hiervan wordt er gestart met claritromycine 2dd500mg en doxycycline 2dd100mg.

### Juni 2019

Bij typering in het Non Tuberculeuze Mycobacteriën (NTM)-expertisecentrum van het Radboud UMC blijkt dat het een infectie met *mycobacterium chelonae* betreft, volgens het antibiogram sensitief voor claritromycine maar verder uitgebreid resistent, ook tegen doxycycline.

Bij policonrole samen met de infectioloog is het klinisch beeld aanzienlijk verbeterd (figuur 2, boven). Desondanks wordt doxycycline vanwege de bevonden resistentie gestaakt en wordt er na overleg met het expertisecentrum gekozen voor additionele therapie met clofazimine 1dd100mg per os. Er wordt afgezien van het alternatief tobramycine (intraveneus) vanwege de reeds opgetreden verbetering en de potentiële toxiciteit hiervan bij deze cardiaal belaste patiënte.

### Juli 2019

Na drie weken gebruik van clofazimine ontwikkelt zich een nieuwe furunkel op de linkerwang en lijken de oude laesies op de hand en arm weer onrustig (figuur 2, onder), prednisolon wordt in overleg met de reumatoloog afgebouwd. De bestaande laesies verbeteren maar er ontstaat ook weer een nieuwe pustuleuze plaque op haar rechterbeen. Omdat er sprake kan zijn van het 'IRIS fenomeen', paradoxale achteruitgang na starten van adequate therapie, wordt de therapie vervolgd.

### November 2019

Patiënte meldt pijnklachten in haar linkervoet zonder effect van reeds terug ophogen van de prednisolon. Beeldvorming middels X-voet en MRI tonen een artritis en osteomyelitis met abscesvorming (figuur 3). PCR test van punctaat is positief voor *mycobacterium species*, kweek toont geen groei.



Figuur 1. Klinische presentatie bij aanvang april 2019.

<sup>1</sup> Aios dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

<sup>2</sup> Internist-infectioloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

<sup>3</sup> Dermatoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum+ en Catharina Ziekenhuis, Eindhoven



Figuur 2. Verbeterde kliniek bij controle juni 2019 (boven), toename klachten na start clofazimine (onder).

Op oudejaarsdag 2019 wordt patiënte opgenomen op de afdeling orthopedie. In overleg met het expertisecentrum wordt imipenem (intraveneus) toegevoegd aan de behandeling ondanks de resistentie in vitro. Op basis van literatuur verwacht men namelijk wel sensitiviteit in vivo en een synergistisch effect op de huidige antibiotische behandeling. Via een PICC-lijn wordt dit voortgezet in de thuissituatie. Prednisolon wordt gestaakt.

#### Maart 2020 – april 2021

Patiënte ontwikkelt opnieuw klachten van haar linkervoet en later ook van haar rechterknie en linkerhand. Bij PET-CT berustend op nieuwe osteomyelitiden; ter hoogte van haar



Figuur 3. X-voet (november 2019): uitgebreide destructie basis MTP-1.

calcaneus links, metatarsalia linkervoet, laterale femurcondyl bdz (rechts>links) en in digitus 3 van haar linkerhand.

Het ontstaan van deze osteomyelitiden kan gezien worden na staken van de prednisolon waarbij nieuwe haarden door de verbeterde immuunstatus worden herkend ('unmasking'). Imipenem wordt na een half jaar conform overleg met het expertisecentrum gestaakt.

Ter hoogte van de knie bestaat aanvankelijk de verdenking op een gekoloniseerde sekwester met als voorstel chirurgische nettooyage met nadien een knieprothese. Patiënte ziet hier uiteindelijk vanaf vanwege verbetering van de klachten. Deze verbetering wordt ook waargenomen op de laatste PET-CT ter hoogte van de rechterknie. Ter hoogte van de rechter pols en linker heup bestaat echter de verdenking op nieuwe locaties van osteomyelitis.

#### Juli – Augustus 2021

Patiënte heeft geen nieuwe klachten, ook niet van de nieuw waargenomen afwijkingen op de PET-CT. Gezien de goede kliniek, dalende infectieparameters, de voldoende lange behandelduur en het soms (ver) achterlopen van de PET-CT bij de kliniek is ten tijde van schrijven het plan om begin september na ruim twee jaar te staken met de antibiotische behandeling.

### BESPREKING

*Mycobacterium chelonae* is een bacterie die valt onder de groep van atypische mycobacteriën, ook wel non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) genoemd. Deze groep omvat meer dan 170 species anders dan *mycobacterium tuberculosis* en *mycobacterium leprae*. Het betreft een groep van bacteriën die men kan vinden in onze directe omgeving en het milieu zoals (kraan)water, vochtige grond en beplanting, zuivelproducten en koelbloedige dieren. [1]

Aanvankelijk werden NTM onderverdeeld in langzame en snelle groeiers; Ruyon heeft dit verder geclassificeerd op basis van pigmentvormende eigenschappen bij kweken: [2]

- Fotochromogenen (geel pigment bij lichtexpositie); bijvoorbeeld *M. marinum* en *M. kansasii*.
- Scotochromogenen (oranje pigment zowel in licht als donker); bijvoorbeeld *M. Scrofulaceum*.
- Non-chromogenen:
  - (langzame groei); bijvoorbeeld *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. ulcerans* en *M. haemophilum*.
  - (snelle groei); bijvoorbeeld *M. fortuitum*, *M. chelonae* en *M. abscessus*.

Vanwege overeenkomstige klinische, etiologische en antigene eigenschappen worden sommige groepen van NTM samen beschouwd als complex zoals bijvoorbeeld het *M. fortuitum* complex waartoe ook *M. chelonae* behoort tezamen met *M. abscessus*. [3]

De rol van NTM als humaan pathogeen is pas sinds de jaren '50 bekend. Transmissie kan verlopen via inhalatie, ingestie of percutane penetratie wat kan resulteren in pulmonale, lymfogene of cutane ziekte. Cutane ziekte kan zich op verschillende manieren presenteren, het meest klassieke klinische verschijnsel is een pijnlijke erythemateuze nodu(lu)s die kan ulcereren en abcederen. Na verloop van tijd kunnen er meer

laesies ontstaan die zich typisch presenteren in het verloop van een lymfevat, het zogenoemde sporotrichoïde patroon. De incubatietijd (variërend van twee weken tot negen maanden) en presentatie van ziekte hangt af van de species, transmissieroute, de mate van exposure en de immuunstatus van de gastheer. Individuen met aangeboren afwijkingen van de IL-12/IFN- $\gamma$  pathway, GATA2 deficiëntie en anti-IFN- $\gamma$  antilichamen zijn gepredisposeerd voor ernstige en gedissemineerde infecties met NTM. [4]

Ondanks het veelvuldig voorkomen van mycobacteriën in onze omgeving en milieu is het ontstaan van ziekte zeldzaam door de relatief lage virulentie. De hoeveelheid cutane NTM infecties lijkt echter sterk toe te nemen, deels door verbeterde PCR-gebaseerde diagnostische technieken maar tevens door een grotere groep van meer vatbare patiënten door het gebruik van immunosuppressiva en door de sterk toegenomen hoeveelheid uitgevoerde chirurgie. Sommige NTM zijn namelijk in staat sterilisatieprocedures te overleven en om antiseptica te contamineren. Hiermee maken zij een steeds groter deel uit van de hospital-acquired infecties. Infecties met *M. chelonae* zijn onder andere beschreven na tatoeages, borstvergrotingen, liposuctie en cosmetische injectables. [5] De gouden standaard voor diagnostiek van NTM is een biot voor kweek. PCR-technieken worden gebruikt om te screenen op mycobacterieel materiaal. Vervolgens wordt het exacte subtype geïsoleerd middels kweek en DNA-sequencing. Ook histopathologisch onderzoek kan bijdragend zijn, hierbij worden typisch suppuratieve granulomen gezien.

Therapie en therapieduur (minstens drie maanden) zijn afhankelijk van de betreffende species, het klinisch beeld en ernst van de ziekte. Een antibiogram is nodig ter beoordeling van de sensitiviteit gezien de hoge mate van resistentie. De sensitiviteit kan in vitro echter wel verschillen van die in vivo. Om de kans op resistentie te verkleinen wordt ten minste dubbele antibiotische behandeling aangeraden. In geval van ernstige infecties wordt therapie met 2-3 middelen aangeraden, aanvankelijk vaak intraveneus toegediend en later langdurig oraal. In afwachting van het antibiogram kan men empirisch starten met claritromycine, veel mycobacteriën (en vrijwel alle *M. chelonae*) zijn hier sensitief voor. Resistentie voor tetracyclines en macroliden wordt in toenemende mate gemeld.

In onze casus werd er derhalve gekozen voor clofazimine, een riminophenazine, van oudsher onderdeel van de behandeling bij multibacillaire lepra. Er lijkt namelijk een niche te bestaan voor behandeling van NTM met dit oude middel.

Clofazimine (merknaam Lamprene®) heeft zowel antimicrobiële als anti-inflammatoire eigenschappen, heeft een synergistisch effect op andere antibiotica en helpt in het voorkomen van verworven resistentie door de preventie van puntmutaties. Voordeel is de toediening per os. Bijwerkingen zijn bruin tot oranje verkleuring van huid, slijmvliezen en

lichaamsvloeistoffen. Ernstige bijwerkingen worden niet vaak beschreven bij een dosering tot 100mg/dag. [6] Het verkrijgen van dit middel is momenteel enkel mogelijk via het expertisecentrum. Bij een ernstige infectie met langdurige combinatie therapie zoals in de deze casus is het sowieso aan te raden met het expertisecentrum te overleggen, zowel bij aanvang therapie als bij staken na zorgvuldige evaluatie van kliniek, lab en beeldvorming.

### LEERPUNTEN

- Overweeg een NTM-infectie bij persisterende ontsteking na recente chirurgie, trauma en/of bij een immuungecompromitteerde host.
- Neem een huidbiopsie voor medisch microbiologisch onderzoek bij een sterke verdenking op infectieuze etiologie maar een negatieve huid- of pusteluitstrijk.
- Wees zeer bewust dat ook extracutane manifestaties kunnen optreden en zet hiervoor gerichte diagnostiek in.
- Een gecompliceerd beloop behoeft een multidisciplinaire aanpak (dermatoloog, medisch microbioloog, internist-infectioloog) en overleg met een expertisecentrum.

### TREFWOORDEN

mycobacterium chelonae - non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) - atypische mycobacterie

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Lamb RC, Dawn G. Cutaneous non-tuberculous mycobacterial infections. *Int J Dermatol.* 2014 Oct;53(10):1197-204.
2. Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am.* 1959 Jan;43(1):273-90.
3. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Oct;15(4):716-46.
4. Wu UI, Holland SM. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2015 Aug;15(8):968-80.
5. Scott-Lang VE, Sergeant A, Sinclair CG, Laurenson IF, Biswas A, Tidman MJ, Doherty VR, Kavanagh GM, Holme SA. Cutaneous Mycobacterium chelonae infection in Edinburgh and the Lothians, South-East Scotland, U.K. *Br J Dermatol.* 2014 Jul;171(1):79-89.
6. McGuffin SA, Pottinger PS, Harnisch JP. Clofazimine in nontuberculous mycobacterial infections: a growing niche. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Jul 20;4(3):ofx147.

### CORRESPONDENTIEADRES

Nadine Ramakers

E-mail: nadine.ramakers@mumc.nl





# Nodulaire reacties na hyaluronzuur injecties via hoge luchtdruk

T. Wolswijk<sup>1</sup>, I.E.M Merks<sup>2</sup>, M.H. Roozeboom<sup>3</sup>, T. Brinkhuizen<sup>4</sup>

Cosmetische ingrepen moeten goedkoop, snel, pijnloos en bereikbaar zijn. Althans, voor menige patiënt met een cosmetische hulpvraag. Waar injecties met botox en fillers (injectables) enkel door gekwalificeerde artsen mogen worden uitgevoerd, treft men nog steeds bij verscheidene schoonheidssalons acties voor botoxinjecties aan. Wanneer dat echter niet bereikbaar en goedkoop genoeg is, kun je altijd nog zelf een hyaluronzuurpen bestellen bij AliExpress. Een pen die zonder naalden, maar via hoge luchtdrukken tot wel 800 kilometer per uur, hyaluronzuur toedient. Nieuwe commercieel verkrijgbare toedieningsmethoden van hyaluronzuur kunnen leiden tot nieuwe complicaties die zowel klinisch als histopathologisch kunnen afwijken van de bekende bijwerkingen van hyaluronzuur via professionele reguliere injectie.

## INTRODUCTIE

Veroudering van de huid wordt onder andere gekenmerkt door de vorming van fijne lijnen, uitgesproken rimpels en een minder vol gelaat. [1] Esthetische geneeskunde biedt een breed scala aan behandelingen om deze veranderingen tegen te gaan of te herstellen. Een voorbeeld hiervan is injecties met hyaluronzuur (HA). HA kan relatief eenvoudig geïnjecteerd worden, zorgt doorgaans voor een beperkte hersteltijd en is in de juiste handen veilig in gebruik. [2] Daarnaast zorgen HA-injecties voor significante verbetering in de subjectieve perceptie en algehele beoordeling van de huid van het gelaat. [3] Patiënten ondergaan steeds minder graag grote operaties in het kader van cosmetische behandelingen, wat de toenemende belangstelling voor fillers via HA verklaart. [4] Het gebruik van een naald voor HA-injecties kan als onprettig en pijnlijk worden ervaren.

Dit leidt ertoe dat sommige patiënten op zoek gaan naar een naaldloos en doorgaans ook financieel aantrekkelijk 'alternatief'. [5] Vanuit deze vraag is de HA-pen ontwikkeld: een naaldloze injector die de huid met hoge snelheid penetreert via hoge luchtdruk. [6] De pen is online beschikbaar, waar iedereen deze kan kopen en vervolgens gebruiken. In Nederland zijn schoonheidsspecialisten zogezegd 'gecertificeerd' na een eendaagse training. Dit contrasteert sterk met de jarenlange opleiding van cosmetisch artsen, dermatologen en plastisch chirurgen.

Voor een veilige behandeling en de beste resultaten moet de behandelaar echter diepgaande kennis hebben van anatomie, risicogebieden en de specifieke injectieplaatsen voor injecta-



Figuur 1. Erythemateuze en erosieve subcutane noduli na injectie met HA-pen.

bles. [4] Wanneer kennis ontbreekt of een verkeerde techniek wordt gehanteerd, kunnen (soms permanente) complicaties optreden. [4] Een groot gevaar schuilt bij de 'onbewust onbekwame' behandelaars. Ondanks de alom bekende complicaties blijven mensen met onvoldoende training behandelingen uitvoeren met de HA-pen met alle gevolgen van dien.

## CASUS

Één voorbeeld van complicaties na een behandeling met de nieuwe HA-pen is een patiënte van 30 jaar met huidtype IV volgens Fitzpatrick. Deze patiënte bezocht onze poli met op de wangen beiderzijds meerdere erythemateuze, vast aanvoelende subcutane noduli van 3-5 mm, waarvan sommige met ero-

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

<sup>2</sup> Huisarts in opleiding, destijds anios Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

<sup>3</sup> Dermatoloog, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond

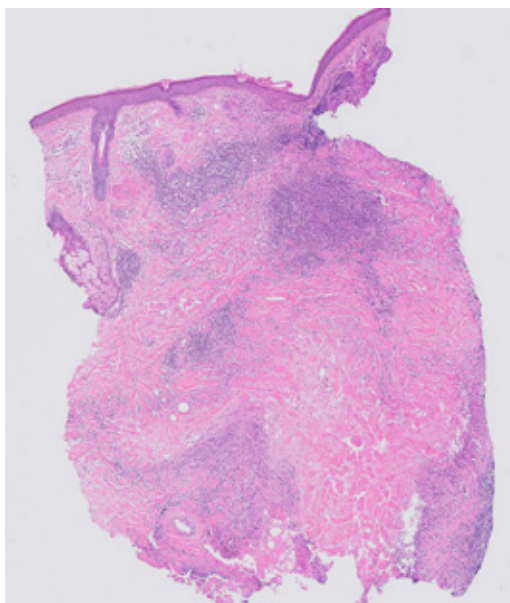
<sup>4</sup> Dermatoloog, Catharina Ziekenhuis Eindhoven / Maastricht Universitair Medisch Centrum+

sief aspect (figuur 1). De noduli verschenen direct na een derde behandeling met de HA-pen, uitgevoerd door een bevriend schoonheidsspecialiste. De twee voorgaande behandelingen met dezelfde HA-pen verliepen ongecompliceerd.

Na het ontstaan van de noduli werd zij door een dermatoloog in een perifeer ziekenhuis gezien. Er werd gestart met momethasonzalf 1dd 5 keer per week, zonder resultaat. Omdat topicale behandeling geen verbetering liet zien, werd patiënte verwezen naar het Catharina Ziekenhuis waar men een bipt nam. Histopathologisch onderzoek toonde een superficiële en omvangrijke histiocyttaire reactie, met diep dermale necrose zonder corpus alienum of granulomen (figuur 2). We concludeerden dat het een directe inflammatoire reactie betrof na HA toediening via de HA-pen, zonder resterende filler in situ. Patiënte werd behandeld met een dagelijkse dosis doxycycline 100 milligram gedurende 12 weken waarna verbetering optrad. Een enkel minimaal verzonken littekentje resteerde, waarvoor succesvolle aanvullende laserbehandeling volgde met gefractioneerde, niet-ablatieve laser (Sellas).

## DISCUSSIE

HA is een non-sulfaat glycosaminoglycaan dat is opgebouwd uit herhalende polymeer disachariden, waarmee het een natuurlijke complexe suiker is. [2] De moleculaire opbouw van HA zorgt ervoor dat HA water vast kan houden tot 1000 maal het eigen gewicht. Dit resulteert in een zachtere, gladde en een meer stralende huid. Daarnaast kan hyaluronzuur gebruikt worden voor rimpelvulling en volumeherstel. HA is niet giftig, niet irriterend en kan veilig bij elk huidtype gebruikt worden met minimale risico's op allergische reacties. [3] Desalniettemin is het gebruik van HA-injecties niet geheel zonder risico's. In dit artikel bespreken we het ontstaan van noduli als complicatie bij conventionele HA-injecties, hoe deze te behandelen en hoe deze complicatie verschilt ten opzichte van toediening via hoge luchtdruk.



Figuur 2. Histologisch onderzoek huidbipt nodulus (H&E)

Om de pathogenese van deze noduli te begrijpen, is het van belang om de tijdsrelatie tussen injectie en vorming van noduli in kaart te brengen en te bepalen of het inflammatoire of non-inflammatoire noduli betreft. [7] Vroeg optredende noduli kunnen het gevolg zijn van technische fouten, zoals verkeerde productkeuze of injectieplek. [8] De noduli worden dan gevormd door ophoping van fillermateriaal. De arts kan de filler toedienen met een scherpe naald of een stompe canule. [9] Hierbij heeft de arts veel controle over de diepte en de hoeveelheid filler die lokaal wordt toegediend. Deze controle ontbreekt bij gebruik van de HA-pen. De ongewenste ophoping van HA leidt tot niet-inflammatoire noduli die asymmetrisch zijn en leiden tot contourirregulariteiten. [8] Deze kunnen het beste worden behandeld door directe injecties met hyaluronidase, een enzym dat hyaluronzuur afbreekt. Daarnaast kan massage van de noduli zorgen voor een betere distributie van HA. Desondanks kunnen fibrotische noduli ontstaan wanneer hyaluronidase of massage geen verbetering geeft. [8,10] In dat geval kan intra-lesionaal triamcinolon, eventueel in combinatie met 5-fluorouracil overwogen worden. [8] Als laatste behandelingsmethode kan de arts overgaan tot excisie. [8] Hoewel de noduli bij onze patiënte direct na het toedienen van de filler zijn ontstaan, zagen wij histologisch geen HA. Het toedienen van hyaluronidase was dus geen valide behandeloptie.

Injectie met HA leidt tot een toename van neutrofielen en macrofagen in de huid. Daarnaast worden fibroblasten geactiveerd om collageen te vormen. Dit proces is een direct gevolg van de injectie en wenselijk omdat het bijdraagt aan het cosmetisch effect. Echter kan een overmatige stimulatie van macrofagen leiden tot granuloomvorming en *inflammatoire noduli*. Hierbij ontstaan pijnlijke erythemateuze noduli die doorgaans weken tot maanden na de behandeling ontstaan. Reactiviteit van het immuunsysteem van de patiënt speelt hierbij een cruciale rol. Deze pathofysiologie verschilt van onze patiënt omdat zij direct na toediening van HA de noduli ontwikkelde. Deze acute reactie direct na het toedienen van HA, maakt een late reactie op de eerdere twee behandelingen onwaarschijnlijker. Wanneer er sprake is van een inflammatoire nodulus dient de arts via palpatie te bepalen of deze fluctueert. Als dat het geval is, betreft het waarschijnlijk een abces of een cysteus granuloom. Dit kan worden behandeld middels incisie en drainage, in combinatie met antibiotica op basis van het resistentieprofiel van de verwekker. [8] Als het multipole noduli betreft, heeft systemische antibiotica de voorkeur. Bij onvoldoende resultaat, kunnen intra-lesionale steroïden, eventueel in combinatie met 5-fluorouracil worden overwogen, dan wel systemische behandeling via een prednisolon stootkuur. Onze patiënte werd behandeld met doxycycline vanwege het anti-inflammatoire neveneffect van het antibioticum.

## CONCLUSIE

Cosmetische zorgvragen van patiënten zijn onderhevig aan moderne veranderingen, waarbij minimale invasiviteit en lage kosten een drijfveer zijn voor innovatie. Die innovatie gaat echter gepaard met risico's en nieuwe bijwerkingen waar

een dermatoloog op bedacht moet zijn. De patiëntenpopulatie die gebruikt maakt van injectables stijgt nog steeds. Cruciaal is een goede anamnese waarin hier specifiek naar wordt gevraagd. Hoewel de risico's op bijwerkingen van HA-fillers in de handen van een competent en gekwalificeerd arts laag en goed bekend zijn, is er nog veel onduidelijk over de potentiële bijwerkingen van toediening via hoge luchtdruk. Dit kan leiden tot een nieuwe patiëntenpopulatie met filler gerelateerde complicaties. Hierbij verschilt mogelijk zowel de klinische als de histopathologische presentatie van complicaties na conventionele injectietechnieken.

### LEERPUNTEN

- Toediening van HA-fillers gaat gepaard met beperkte risico's wanneer dit gebeurt door een competent en gekwalificeerd arts.
- Commercieel verkrijgbare tools voor HA-fillers bieden mogelijk onvoldoende controle en precisie.
- De klinische en histopathologische presentatie van bijwerkingen verschilt tussen HA-injecties en de HA-pen.

### TREFWOORDEN

Hyaluronzuur - hyaluronzuur pen – complicaties – noduli - cosmetiek

### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Gutowski KA. Hyaluronic Acid Fillers. *Clin Plast Surg*. 2016;43(3):489-96.
2. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *International journal of biological macromolecules*. 2018;120:1682-95.
3. Matecka M, Lelonkiewicz M, Pieczyńska A, Pawlaczek M. Subjective evaluation of the results of injectable hyaluronic acid fillers for the face. *Clinical interventions in aging*. 2020;15:39.
4. van Loghem JA, Humzah D, Kerscher M. Cannula versus sharp needle for placement of soft tissue fillers: an observational cadaver study. *Aesthetic surgery journal*. 2018;38(1):73-88.
5. Brennan R, Wells JS, Van Hout M. "Saving face": an online study of the injecting use of DIY Botox and dermal filler kits. *Plastic Surgery*. 2018;26(3):154-9.
6. Medicine DaC. PlexR and hyaluronpen are medically reserved actions. 2019.
7. Snozzi P, van Loghem JA. Complication management following rejuvenation procedures with hyaluronic acid fillers—an algorithm-based approach. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2018;6(12).
8. Kadouch J, Venereologie AD, Kamer PZ. Werking en bijwerking van fillers. *Leerzame ziektegeschiedenissen*. 2014:599.
9. Pavicic T, Mohmand HM, Yankova M, Schenck TL, Frank K, Freytag DL, et al. Influence of needle size and injection angle on the distribution pattern of facial soft tissue fillers. *Journal of cosmetic dermatology*. 2019;18(5):1230-6.
10. Vidič M, Bartenjev I. An adverse reaction after hyaluronic acid filler application: a case report. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*. 2018;27(3):165-7.

## CORRESPONDENTIEADRES

Tom Wolswijk

E-mail: tom.wolswijk@mumc.nl