



# Erbium-YAG lasertherapie voor cutane leiomyomen

B. Cosgun<sup>1</sup>, M.A.B. Ernst<sup>2</sup>, M. van Geel<sup>3</sup>, P. M. Steijlen<sup>4</sup>, V.L.R.M. Verstraeten<sup>4,5</sup>

Een patiënte presenteerde zich met cutane leiomyomen op de buik en de vraag of er een behandeling mogelijk was. Uit haar voorgeschiedenis en familieanamnese bleek dat er meer aan de hand was.



*Figuur 1. Sinds 30 jaar bestaande cutane leiomyomen op het abdomen.*

Een patiënte van 68 jaar bezocht onze polikliniek dermatologie met sinds 30 jaar bestaande leiomyomen op de buik. Gelijkaardige huidlaesies werden bij meerdere familieleden gezien, doch de diagnose werd in haar geval niet eerder via genetisch of histopathologisch onderzoek bevestigd. De leiomyomen werden steeds pijnlijker en namen ook in aantal toe. Op 29-jarige leeftijd onderging zij een uterusextirpatie vanwege uterine myomen. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij op de bovenbuik multiële geïndureerde, roodbruine, lenticulaire papels en noduli die deels conflueerden tot plaques (figuur 1). Verder had

ze enkele solitaire papels en noduli op de armen. De noduli waren zeer gevoelig bij aanraking.

Histopathologisch onderzoek liet oppervlakkige tot diepe collagene vezels zien met daartussen een proliferatie van spoelvormige cellen met een nodulaire tot bundelvormige rangschikking. Een aanvullende immunohistochemische kleuring toonde een diffuse expressie voor actine en desmine, passend bij een gladde spierceltumor en de diagnose leiomyomatosis cutis.

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

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen

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

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

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

De uterusextirpatie op jonge leeftijd, aanwezigheid van gelijkaardige huidafwijkingen bij meerdere familieleden en de histopathologische kleuring op het huidbiopt maakten het syndroom 'hereditaire leiomyomatosis en niercelcarcinoom' (HLRCC) aannemelijk. Verwijzing van patiënte naar de klinisch geneticus volgde. Bij de dochter, broer, vader, tante (zus van vader), en oma (moeder van vader) kwamen cutane leiomyomen voor (figuur 2). Bij aanvullende DNA diagnostiek kwam een heterozygote missense mutatie in het fumarate hydratase (*FH*) gen (c.1189G>A, p.Gly397Arg) aan het licht, eerder beschreven in de literatuur. [1,2] Dit bevestigde de diagnose HLRCC.

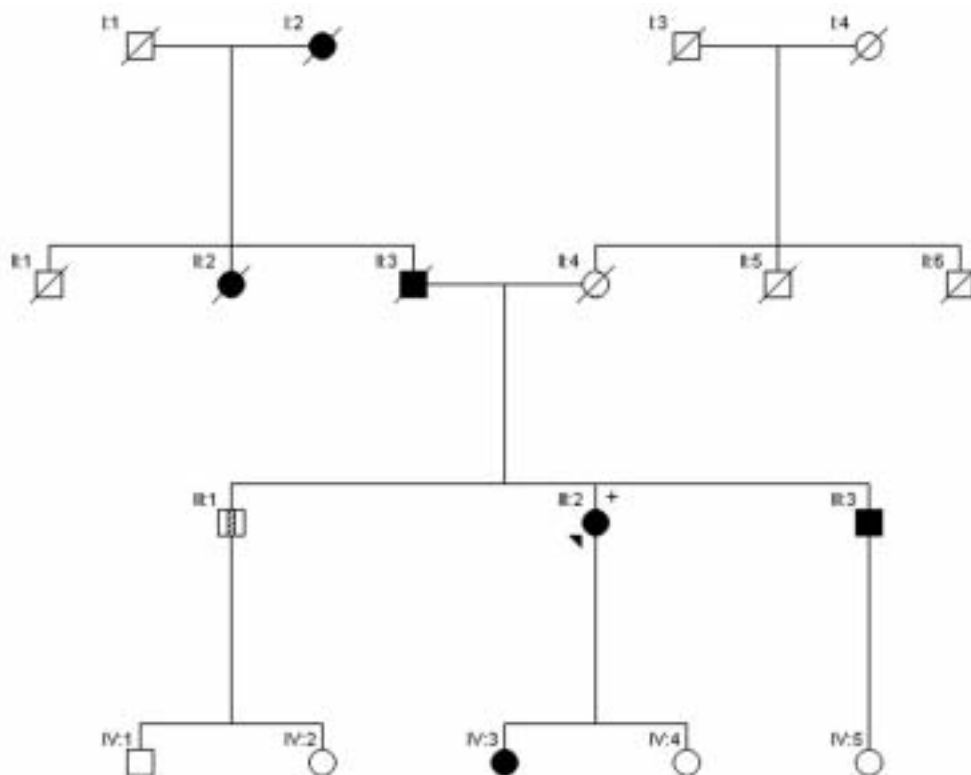
Gezien de pijnklachten van de leiomyomen kreeg patiënte initieel capsäcinecrème 0.075%, echter zonder resultaat. Vervolgens verrichtten we op proef een ablatieve laserbehandeling met de Erbium-YAG laser (2.5mm spot, 13J, 10Hz) van een viertal leiomyomen op de buik die voor patiënte het meest pijnlijk waren. Infiltratie met lokale anesthesie was bijzonder pijnlijk en er was nabij 40 cc lidocaïne 1% met adrenaline (1:10 gebufferd met natriumbicarbonaat) vereist voor de lokale anesthesie van een gebied van 7 cm<sup>2</sup>. Patiënte ervoer ook redelijk wat pijn in het helingsproces maar was na 3 weken blij te melden dat het behandelde gebied geheeld was met tevens een heel goed resultaat op de pijnsensatie (figuur 3). Twee maanden later volgde een tweede behandeling met Erbium-YAG laser naast de locatie van de proefbehandeling. Een jaar na start van de behandeling waren de pijnklachten ter plaatse nog steeds volledig verdwenen. Patiënte was heel tevreden met het resultaat en wilde graag lasertherapie van de overige

cutane leiomyomen, liefst onder sedatie. Patiënte kreeg een verwijzing naar de uroloog ter uitsluiting van een niercelcarcinoom. Een aanvullende CT-scan toonde verder geen bijzonderheden.

## HEREDITAIRE LEIOMYOMATOSIS EN NIERCEL CARCINOOM (HLRCC)

HLRCC is een zeldzaam autosomaal syndroom, voor het eerst in 1973 beschreven. Dit syndroom wordt gekenmerkt door een combinatie van cutane en uterine leiomyomen, en een verhoogde kans op het ontwikkelen van niercelcarcinoom. Wereldwijd zijn er ongeveer 200 families bekend met dit syndroom. [3,4]

Cutane leiomyomen zijn vaak de eerste manifestatie van HLRCC. Meer dan driekwart van de patiënten heeft één solitair of multiple cutane leiomyomen. [4,5] Klinisch zijn het huidkleurige tot roodbruine papels of noduli op de romp, extremiteiten, gelaat of nek. Meestal verschijnen ze tussen het 20<sup>e</sup> en 40<sup>e</sup> levensjaar. Ongeveer 90% van de patiënten ervaart branderigheid dan wel een scherpe, schietende pijn ter plaatse van de leiomyomen bij koude, druk of trauma. [3,4,6] Men verdeelt cutane leiomyomen onder in drie subtypen: piloleiomyomen, angioleiomyomen en genitale leiomyomen. [4] De piloleiomyomen zijn het meest voorkomende type. Deze tumoren zijn pijnlijk, meestal multipel (bij 80%) en ontwikkelen zich uit de musculus arrector pili van de haarfollikels. De angioleiomyomen zijn minder voorkomend, pijnlijk en ontwikkelen zich uit de gladde spiercellen van de vaatwanden. De genitale leiomyomen zijn zeldzaam en ontwikkelen zich uit het gladde spierweefsel in de genitaliën (zoals de tunica dartos in het scrotum)



Figuur 2. Stamboom: broer, dochter, overleden vader, overleden tante, en overleden oma van index patiënte (pijl) met cutane leiomyomen (zwarte symbolen).



Figuur 3. A. Vóór behandeling. B. 8 maanden later na 2 behandelingen met Erbium-YAG laser (zie pijl).

en de tepels. In zeldzame gevallen ontwikkelen leiomyomen zich tot leiomyosarcomen. Tot op heden zijn er slechts 4 casus hiervan beschreven. [3,4,6]

Bij vrouwelijke patiënten kunnen leiomyomen ook in de uterus voorkomen (73-100%). Uterusmyomen komen bij ongeveer 70% van de vrouwen in de algemene populatie voor en zijn meestal asymptomatisch. Bij patiënten met HLRCC ontstaan ze echter op jongere leeftijd tussen de 18 en 52 jaar (gemiddeld 30 jaar). [5] Daarnaast zijn ze groter, meestal multipel en geven ze meer klachten. Symptomen zijn onder andere menorrhagie, onregelmatige menstruaties, pijn en onvruchtbaarheid. Dit leidt vaak tot hysterectomie op jongere leeftijd (gemiddeld 30 jaar) ten opzichte van de algemene populatie (gemiddeld 40 jaar). [3,5]

In 2001 ontdekte men dat patiënten met HLRCC een verhoogd risico hebben op een niercelcarcinoom (10-16%). (5) Meestal betreft dit het solitaire, unilaterale, type 2 papillaire niercelcarcinoom. Deze tumoren hebben een agressief beloop en behoren tot de meest agressieve erfelijke niertumoren. Ongeveer 70% van de patiënten overlijdt ten gevolge van een metastase binnen 5 jaar na diagnose. Andere maligniteiten die geassocieerd zijn met *FH* mutaties zijn onder andere blaaskanker, prostaatkanker, borstkanker, gastrointestinale stromale tumoren, leydig cel tumoren, ovariumcyste adenomen en feochromocytomen. [3,5]

De onderliggende oorzaak voor HLRCC is een heterozygote kiembaanmutatie in het fumarate hydratase (*FH*) gen, een tumorsuppressorgen gelokaliseerd op chromosoom 1q42.3-43. [3,4,6] HLRCC erft autosomaal dominant over. Bij het merendeel van de patiënten met een klinische verdenking op HLRCC kan een onderliggende mutatie in het *FH* gen worden aangetoond. Fumarate hydratase is in de mitochondriën betrokken bij de citroenzuur cyclus alwaar het fumarate in malaat omzet. Men neemt aan dat stapeling van fumaraten kan leiden tot stabilisatie van hypoxie-geïnduceerde factor (HIF). HIF accumulatie leidt tot een verhoogde transcriptie van anti-apoptotische en proliferatieve genen wat angiogenese en celgroei

stimuleert. [3,6] Cutane en uterine leiomyomen bij HLRCC, evenals niercelcarcinomen, ontstaan volgens de 'two hit'-theorie van Knudson, waarbij naast een heterozygote kiembaanmutatie een tweede somatische hit (verlies van heterozygotie) nodig is. [1,7,8]

De diagnostische criteria voor HLRCC bestaan uit 1 *major criterium*, i.e. multipale pijnlijke cutane leiomyomen of één of meer piloleiomyomen, met karakteristieke schietende pijn. (3) Daarnaast zijn er 4 *minor criteria*: 1) uterus leiomyomen onder het 40<sup>e</sup> levensjaar, 2) type 2 papillaire niercelcarcinoom onder het 40<sup>e</sup> levensjaar, 3) solitair cutaan leiomyoom met positieve familieanamnese voor HLRCC en 4) een eerstegraads familielid met bovenstaande criteria of een tweedegraads familielid met ernstige symptomatische uterine leiomyomen onder het 40<sup>e</sup> levensjaar. [3] In de aanwezigheid van het *major criterium* of bij minimaal 2 *minor criteria* is er een hoge verdenking op HLRCC. Bevestiging van de diagnose kan gebeuren door mutatieanalyse van het *FH* gen. [3,9,10]

Follow-up van HLRCC patiënten vereist een multidisciplinaire aanpak. Bij verdenking op HLRCC is verwijzing naar de klinisch geneticus noodzakelijk. De klinisch geneticus kan zorgdragen voor de genetische counseling van patiënt en zijn/haar familie. Onderwerpen die onder deze genetische counseling vallen, zijn uitleg over erfelijkheid, bespreken van familieonderzoek, informeren over eventuele mogelijkheden rondom kindwens en reproductie en overleg over voor- en nadelen van genetisch onderzoek (inclusief maatschappelijke gevolgen zoals hypotheek en levensverzekeringen). Het advies luidt dat de gynaecoloog en uroloog jaarlijks de patiënt zien en, eveneens jaarlijks, een MRI abdomen verrichten vanaf 16-jarige leeftijd ter uitsluiting van een niercelcarcinoom. [3,10,11]

Er zijn in de literatuur verschillende behandelingsmogelijkheden beschreven voor cutane leiomyomen. Solitaire leiomyomen kan men chirurgisch excideren of met cryotherapie behandelen; echter is er een hoge recidiefkans beschreven ( $\leq 50\%$ ). [3]. De behandeling van multipale leiomyomen is een uitdaging. De literatuur vermeldt anekdotisch gebruik van

topicale pijnstillende middelen zoals lidocaïne gel, capsaïcine-crème en intralesionale kenacort-injecties; evenals systemische pijnmedicatie gericht op het verminderen van gladde spiercelcontractie en zenuwprickeling zoals onder andere nitroglycerine, nifedipine en gabapentine. [3-5,10,12] Geen van deze topische of systemische medicatie leidt tot permanente remissie van de pijnklachten. Er zijn enkele casereports die een gunstig effect van CO<sub>2</sub> laser ablatie (10.600nm) rapporteren, met langdurig verminderde pijnsensatie tot gevolg. [13,15] De Erbium-YAG laser (2950nm) met zijn hoge absorptiecoëfficiënt voor water laat eenzelfde ablatie van het leiomyoom toe als de CO<sub>2</sub> laser, en met minimale thermale schade in de diepte. De lokale anesthesie infiltraties voorafgaand aan de laser behandeling zijn bijzonder pijnlijk bij deze patiëntgroep en vereist ook een grotere hoeveelheid lokale anesthesie. Hier kan laserbehandeling onder narcose een uitkomst bieden. Bij onze patiënte is nu, 1 jaar na behandeling met Erbium-YAG laser ablatie, nog steeds sprake van afwezigheid van pijn en is er evenmin een recidief in het gelaserde gebied. Deze casus ondersteunt de eerdere bevinding dat laser ablatie remissie kan induceren met aanvaardbaar cosmetisch resultaat.

## LITERATUUR

1. Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC, Pollard PJ, Mitchell M, Tyrer JP, et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet.* 2003;12(11):1241-52.
2. Badeloe S, van Spaendonck-Zwarts KY, van Steensel MA, van Marion AM, van Essen AJ, Jonkman MF, et al. Wilms tumour as a possible early manifestation of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer? *Br J Dermatol.* 2009;160(3):707-9.
3. Patel VM, Handler MZ, Schwartz RA, Lambert WC. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome: An update and review. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):149-58.
4. Cowen EW. Cutaneous leiomyomatosis: UpToDate; 2019 [Available from: UpToDate.
5. Pithukpakorn M TJ. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *GeneReviews.* 2006 Jul 31.
6. Badeloe S, van Geel M, van Steensel MA, Steijlen PM, Poblete-Gutierrez P, Frank JA. [From gene to disease; cutaneous leiomyomatosis]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151(5):300-4.
7. Kiuru M, Launonen V, Hietala M, Aittomäki K, Vierimä O, Salovaara R, et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol.* 2001;159(3):825-9.
8. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1971;68(4):820-3.
9. Schmidt LS, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:253-60.
10. Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S, Breuning MH, Simon ME, van Spaendonck KY, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin Genet.* 2011;79(1):49-59.
11. *Hereditaire Leiomyomatosis en Niercelcarcinoom. Erfelijke en familiale tumoren Richtlijnen voor diagnostiek en preventie Zesde druk.* ed: Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren en Vereniging Klinische Genetica Nederland, Werkgroep Klinische Oncogenetica. 2017.
12. Ritzmann S, Hanneken S, Neumann NJ, Ruzicka T, Kruse R. Type 2 segmental manifestation of cutaneous leiomyomatosis in four unrelated women with additional uterine leiomyomas (Reed's Syndrome). *Dermatology.* 2006;212(1):84-7.
13. Christenson LJ, Smith K, Arpey CJ. Treatment of multiple cutaneous leiomyomas with CO<sub>2</sub> laser ablation. *Dermatol Surg.* 2000;26(4):319-22.
14. Michajlowski I, Blazewicz I, Karpinsky G, Sobjanek M, Nowicki R. Successful treatment of multiple cutaneous leiomyomas with carbon dioxide laser ablation. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32(6):480-2.
15. Lopez V, Lopez I, Alcacer J, Ricart JM. Successful treatment of leiomyoma of the nipple with carbon dioxide laser. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(10):928-30.

## KERNPUNTEN

- Hereditaire leiomyomatosis en niercelcarcinoom (HLRCC) is een zeldzaam, autosomaal dominant syndroom, gekenmerkt door cutane en uterine leiomyomen en een verhoogde kans op niercelcarcinoom.
- Bij verdenking op HLRCC volgt verwijzing naar de klinisch geneticus voor genetische counseling en eventueel mutatie-analyse.
- Patiënten met HLRCC worden eenmaal per jaar door de gynaecoloog en uroloog opgevolgd waarbij men jaarlijks een MRI abdomen verricht.
- Erbium-YAG laser ablatie van cutane leiomyomen verwijdert deze met aanvaardbaar cosmetisch resultaat en leidt tot sterke afname/remissie van de pijnklachten.

## TREFWOORDEN

hereditaire leiomyomatosis en niercelcarcinoom – leiomyomen – FH mutatie – Erbium-YAG laser

## KEYWORDS

hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma – leiomyomas – FH mutation – Erbium-YAG laser

## CORRESPONDENTIEADRES

Betül Cosgun

E-mail: betul.cosgun@mumc.nl