

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

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*)

WERKGRUPE 'IN HET KORT'

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

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVDV.
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

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

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden (info@grafitext.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2020 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie redactiecoördinatie.

INHOUD

3 Voorwoord: Vakmanschap

WETENSCHAP

4 Blitz naevus en andere bijzondere blue naevi

7 Daglicht fotodynamische therapie als de zon niet schijnt

10 Behandeling constitutioneel eczeem rondom zwangerschap

14 Hobnail hemangioom tijdens de menstruele cyclus

18 Kennisquiz: een noemenswaardige nodulus in de navel

20 Oncologie in de dermatopathologie: basisconcepten

25 Effectiviteit en veiligheid van abrocitinib bij (jong)volwassenen met matig-ernstig constitutioneel eczeem

25 Excisie versus de combinatiebehandeling curettage en imiquimod voor nodulair basaalcelcarcinoom

26 Van keratose naar sclerose

28 Plaatsbepaling guselkumab

35 Erbium-YAG lasertherapie voor cutane leiomyomen

39 Kennisquiz: antwoord

ILLUSTRATIE OMSLAG

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren. ISSN 0925-8604

SPECIALS TEN BEHOEVE VAN CONGRESSEN/ NASCHOLING/VERGADERINGEN

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.



Vakmanschap

R.C. Beljaards | *Fotografie: Dreamstime.com*



Een groep van 170 Duitse artsen kreeg deze zomer een gratis vakantie op de Griekse eilanden aangeboden, als dank voor de inspanningen tijdens de voorbije coronapieak. Heeft u ook van uw vakantie kunnen genieten deze zomer? Als coronavrezer ben ik niet verder dan de landsgrenzen gekomen. Maar het verlangen naar een verblijf in Zuid-Europa is daarmee niet gestild. Ik betrap mij erop dat ik weemoedig kijk naar de berg-etappes in de Tour de France, blijf hangen bij de vakantie-reizen in *Arts & Auto* die ik normaliter oversla, en per ongeluk langer dan normaal aandacht heb voor een willekeurig reisprogramma op de televisie. En zelfs mijmer ik over een tweede huis diep aan de onderkant van Frankrijk. Maar gelukkig zijn er programma's als *Ik Vertrek* die deze utopie weer terugbrengen tot de realiteit. U kent dat programma vast ook: een echtpaar heeft genoeg van het bestaan in het koude Nederland, koopt een bouwval in Spanje of zelfs Griekenland en gaat vol enthousiasme zelf aan de slag met hamer en zaag teneinde er een woonbaar huis van te maken. Uiteraard is dat tot mislukken gedoemd, het geplande project van enkele weken wordt uiteindelijk vele maanden, en de geldkraan loopt sneller leeg dan gepland. Dan zijn er twee mogelijkheden om het project af te ronden: of de Meilandjes scheiden er mee uit en keren een desillusie rijker terug naar Nederland, of de eigenaren roepen uiteindelijk de hulp in van een gerenommeerd aannemer en diens vakmensen om de klus alsnog te klaren.

Ook het tijdschrift was het laatste anderhalf jaar aan een verbouwing onderhevig. Vanzelfsprekend gaat de vergelijking met *Ik Vertrek* voor een deel mank. Want het laatste wat ik hier wil, is de oud-redactieleden tekort doen, want dankzij hun inspanning heeft het verenigingsblad kunnen bestaan. Bij deze gelegenheid is een dankwoord aan hun adres op zijn plaats. Maar om het tijdschrift toekomstbestendig te maken, is ook hier behoefte aan hulp van gespecialiseerde hulptroepen. Regelmatig bleek de redactie in de huidige samenstelling niet voldoende slagvaardig te kunnen zijn; de omvang was te groot, de samenstelling was louter gebaseerd op persoonlijke titel, en de vakinhoudelijke gebieden waren lang niet allemaal afgedekt. Vaak moest de hoofdredactie op zoek naar externe, bereidwillige referenten om aanleverde artikelen te beoordelen. Ook was een continue stroom van wetenschappelijk goede artikelen niet gegarandeerd. Zo bleef het tijdschrift passief afhankelijk van wat men zoal vanuit het veld aanleverde.

We kunnen het ons nauwelijks voorstellen, maar niet langer geleden dan het einde van de voorbije eeuwwisseling deed evidence based medicine haar intrede in de gezondheidszorg. In navolging van deze ontwikkelingen nam het toenmalige

bestuur onder leiding van haar voorzitter Roland Koopman – ik was erbij als secretaris – rond 2005 het drastische besluit om de structuur van de vereniging te herinrichten rond het fenomeen richtlijnen. Commissies, ooit veelal spontaan ontstaan vanuit enthousiaste collega's, werden omgesmeed tot domeingroepen, met als doel de ontwikkeling en implementatie van medisch vakinhoudelijke richtlijnen te bewaken. En in dat verlengde gingen ook bijvoorbeeld de visitatiecommissie, de patiëntenfolders en de nascholingen op de schop, rondom de richtlijnen. Maar ging heel de NVDV mee in deze nieuwe beweging? Neen, één onderdeel werd over het hoofd gezien ...

Het is logisch om de richtlijn-geleide organisatie van de NVDV ook door te trekken naar het tijdschrift, en de domeingroepen een positie te geven in de redactie. Daarmee moet een redactie gaan ontstaan die niet langer is opgebouwd uit collega's op louter persoonlijke titel of uit het netwerk van de hoofdredacteur, maar een redactie waarvan de samenstelling is geïnstitutionaliseerd op basis van vertegenwoordigers van deze domeingroepen. Nog belangrijker: dan ontstaat een borging van de medisch wetenschappelijke inhoudelijkheid. Immers, de domeingroepen zijn de kenniscentra/expertisecentra van dermatologie.

Wij mogen ons gelukkig prijzen dat alle domeingroepen dit voorstel zonder uitzondering hebben omarmd. Zoals u op de vorige bladzijde in het colofon kunt zien, is de samenstelling van de redactie fiks veranderd. Elke domeingroep vaardigde een vertegenwoordiger af die q.q. zitting heeft in de nieuwe redactie. Deze samenstelling is aangevuld met enkele oude vertrouwde redactieleden op persoonlijke titel, wegens grote verdienste of bijdrage uit het verleden. Met deze transitie in de redactie loopt de grote verbouwing van het tijdschrift redelijk ten einde (een editorial management systeem en een app staan nog in de steigers).

Het vakantie-eizoen is geruisloos voorbij gevlogen. De hoop is nu gevestigd op een buitenlands congres. Misschien moet onze eigen nascholingscommissie overwegen het congrescentrum in bijvoorbeeld Leiden te vervangen door Saint-Tropez, zodra een vaccin voorhanden is. En laten we als tegenprestatie hopen dat ons eigen Leiden de race om dat vaccin gaat winnen, dat zou nog eens nationale trots zijn!

CORRESPONDENTIEADRES

Rob Beljaards

E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Dermatoloog en hoofdredacteur NTvDV



Blitz naevus en andere bijzondere blue naevi

R. Rademaker¹, P.A. van der Vorm², R.W.A. Janssens³

De blue naevus wordt regelmatig gezien op de polikliniek dermatologie. Naast de meest voorkomende common en cellular blue naevus, kent deze naevus ook andere bijzondere verschijningsvormen. De Blitz naevus, de True and blue naevus, de congenitale reuzen blue naevus en de blue naevus like metastase zijn hiervan voorbeelden.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Casus 1

Anamnese: een jongedame van 17 jaar oud presenteerde zich op onze polikliniek dermatologie met een opvallende moedervlek op de rechter bil. De moedervlek veranderde niet en er waren geen risicofactoren voor het ontwikkelen van een melanoom.

Lichamelijk onderzoek: op de rechter bil werd een erythemateuze tot bruine papel van 4x5mm gezien met hierin caudaal een kleine erosie (figuur 1). Bij dermatoscopie zagen we centraal in de laesie een asymmetrisch, maar regelmatig begrensd pigmentnetwerk. Er waren drie kleuren te onderscheiden: rood, licht en donkerbruin.

Aanvullend onderzoek: een 6mm biopt werd afgenomen, dit toonde een symmetrische wigvormige dermale melanocytair laesie van spoelvormige tot epitheloïde cellen passend bij een spitzoïde morfologie met de architectuur van een blue naevus.

Conclusie: Blitz naevus (gecombineerde Spitz en blue naevus). Aangezien de laesie niet radicaal verwijderd werd, volgde er een excisie met 2mm marge.

Casus 2

Anamnese: een 31 jaar oude man presenteerde zich op de polikliniek dermatologie in verband met een donkere moedervlek op zijn rug die de huisarts was opgevallen. Die moedervlek veranderde niet en er waren geen risicofactoren voor het ontwikkelen van een melanoom.

Lichamelijk onderzoek: Op de rug thoracaal rechts werd een 7x5mm grote mediaal blauwe en lateraal bruine papel gezien (figuur 2). Dermatoscopie toonde mediaal een egaalblauwe kleur en lateraal een bruine kleur. Er was sprake van een symmetrisch en regelmatig begrensd globulair patroon.

Aanvullend onderzoek: er volgde een diagnostische excisie met 2mm marge. Er werd een asymmetrische naevus naevocellularis gezien, veroorzaakt door 2 scherp afgrensbare componenten met een verschillende morfologie. Eén component toonde kleine naevoïde cellen met een matig ruim eosinofiel



Figuur 1. Op de rechter bil is een erythemateuze tot bruine papel van 4x5mm zichtbaar. Een 6mm biopt toonde een Blitz naevus, een combinatie van een Spitz naevus en een blue naevus.



Figuur 2. Op de rug thoracaal rechts is een 7x5mm grote mediaal blauw en lateraal bruin kleurende papel zichtbaar. Er is sprake van een True and blue naevus, een combinatie van een conventionele naevus naevocellularis en een blue naevus.

¹ Anios, afdeling dermatologie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo

² Patholoog, Laboratorium Pathologie Oost-Nederland, Hengelo

³ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo

cytoplasma in de oppervlakkige dermis, passend bij een conventionele dermale naevus. De tweede component toonde dermaal gelegen spoelvormige cellen met een ruim fijn gepigmenteerd cytoplasma en nabij gelegen melanofagen.

Conclusie: True and blue naevus (combinatie conventionele dermale naevus en blue naevus). Na het stellen van de diagnose volgde terugverwijzing van de patiënt naar de eerste lijn.

Casus 3

Anamnese: De plastisch chirurg verwees een 80-jarige man in 2018 vanwege een vanaf zijn geboorte aanwezige zwelling op de hoofdhuid. De patiënt wist niet zeker of deze groeide en bezocht nooit eerder een arts voor die zwelling. Patiënt kwam bij de plastisch chirurg voor zijn trigger finger, maar deze chirurg vond de zwelling dusdanig opvallend, dat hij doorverwees.

Lichamelijk onderzoek: Op de scalp rechts pariëtaal werd een 4,5 cm grote dome shaped blauwige vast aanvoelende tumor gezien, met hierin enkele haren. Deze was beweeglijk en los van de onderlaag (figuur 3). Met dermatoscopie werd een blauwe verkleuring gezien, haargroei en geen structuurloze gebieden. Er waren geen pathologische lymfeklieren.

Aanvullend onderzoek: Er werd een 3mm biopsie afgenomen; dit toonde een diep dermaal reikende melanocytair laesie bestaande uit spoelvormige niet atypische, sterk gepigmenteerde melanocyten.

Conclusie: Congenitale blue reuzen naevus. Na overleg met het academisch ziekenhuis, kozen wij en de patiënt voor periodieke controles. We gaven de patiënt tevens instructies over de alarmsymptomen. Tot op heden vonden geen veranderingen in de laesie plaats.

Casus 4

Anamnese: Een dame van 83-jaar presenteert zich in 2012 op de polikliniek dermatologie voor reguliere oncologische controle in verband met een stadium 1b superficiael spreidend melanoom van het onderbeen rechts in de voorgeschiedenis (Breslowdikte 1.4). Sinds enkele maanden was er sprake van een blauwgrijze afwijking net naast het huidtransplantaat waarmee men de wond na re-excisie sloot.

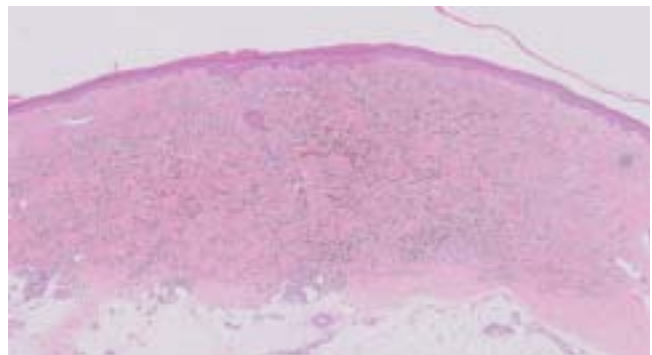
Lichamelijk onderzoek: Op het rechteronderbeen zagen wij een 7,5 mm grote blauwzwarte papel met een miliaire crusta naast het huidtransplantaat. Pathologische lymfeklieren waren niet palpabel.

Aanvullend onderzoek: De afwijking werd met een marge van 2 mm geëxideerd. Dit toonde een symmetrische dermale laesie opgebouwd uit spoelvormige melanocyten met prominente pigmentatie zonder duidelijke morfologische of architecturale overeenkomsten met het eerdere melanoom. De casus werd opgestuurd voor extern consult waarbij op basis van spaarzame mitosen, atypie en nabijheid van het eerdere melanoom een voorkeur voor een blue naevus like metastase werd uitgesproken (figuur 4a, 4b).

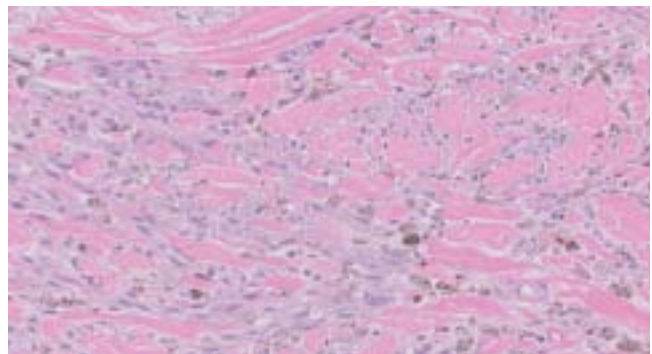
Conclusie: Blue naevus like metastase. De laesie werd radicaal geëxideerd, waarna patiënt naar het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis in Amsterdam werd verwezen. Er waren geen aanwijzingen voor andere satelliet of in-transit metastasen op het been. Het advies was om geen verdere actie te ondernemen, er waren op dat moment geen adjuvante behandelingen



Figuur 3. Op de scalp rechts pariëtaal bevindt zich een 4,5 cm grote dome shaped blauwe tumor, met hierin enkele haren. Dit beeld is passend bij een congenitale blue reuzen naevus.



Figuur 4a. Huidexcisie met hierin een dermale symmetrische spoelvormige melanocytair laesie (100x vergroting).



Figuur 4b. Bij hogere vergroting (400x) spoelvormige deels fijn gepigmenteerd melanocyten gelegen tussen collageenbundels. In beeld een enkele mitose.

voor handen om toe te passen na radicale resectie van een recidief melanoom. Er vond eveneens geen verder disseminatieonderzoek plaats. Patiënte overleed in 2015 ten gevolge van andere comorbiditeit.

BESPREKING

Een blue naevus is een congenitale of verworven naevus. De blauw-grijze kleur van deze naevus komt door de diepe, dermale ligging van het melanine pigment. Er is hierbij sprake van een Tyndall-effect. Dit houdt in dat het dermale pigment licht met een langere golflengte absorbeert en licht met een kortere golflengte (blauw) wordt gereflecteerd. De twee

bekendste blue naevi zijn de histologisch te onderscheiden common blue naevus en cellular blue naevus. Histopathologisch kenmerken blue naevi zich in het algemeen door een bolvormige of wigvormige proliferatie van spoelvormige of dendritische melanocyten en melanofagen gelegen tussen pre-existente collageenbundels in de dermis, soms reikend tot in de subcutis. [1]

Gecombineerde naevi bestaan uit meer dan één naevus en zijn onderverdeeld in drie grote groepen: de reguliere naevus naevocellularis, de blue naevus en de Spitz naevus. In totaal betreffen gecombineerde naevi minder dan 1% van alle naevi. De True and blue naevus, een combinatie van de reguliere naevus naevocellularis en de blue naevus, lijkt het meest voor te komen van alle gecombineerde naevi (79,4%). Hierna volgt de combinatie tussen de Spitz naevus en de conventionele naevus naevocellularis (18,3%) en het minst vaak zien we de Blitz naevus, een combinatie van een Spitz en blue naevus (2,2%). [2] Dermatoscopisch zijn gecombineerde naevi met een Spitz-component niet te beoordelen door middel van de ABCD-regel; door de vele te onderscheiden structuren en kleuren is het onderscheid met een melanoom niet goed te maken. Bij de True and blue naevus lijkt de ABCD-regel voor dermatoscopie beter toepasbaar. [3,4] Maligne ontanding van deze gecombineerde naevi is slechts zelden beschreven. [5] Deze benigne gecombineerde naevi worden echter veelal aangezien voor een dysplastische naevus dan wel melanoom. [2]

De congenitale reuzen blue naevus is zeldzaam, waarbij men in de literatuur met name kinderen en neonaten met deze laesies beschrijft. Tot en met 2016 waren er slechts 18 casus van congenitale reuzen blue naevi op de scalp beschreven in de literatuur. Hiervan was er bij 10 sprake van lokale invasie in de schedel of dura, bij 6 was er sprake van ontwikkeling van een melanoom en bij 5 van gedissemineerde metastasen. Gezien het zeldzame karakter van deze laesies is er nog onvoldoende kennis over de kans op maligne transformatie in congenitale reuzen blue naevi. [6,7] De naevus excideren dan wel nauwlettend blijven vervolgen, lijkt daarom raadzaam.

Ook metastasen van een primair melanoom kunnen zich (zeer zelden) uiten als een blue naevus. Deze metastasen worden vooral gezien in de directe omgeving van het eerder door gemaakte melanoom. [8,9] Histologisch kunnen deze laesies sterk lijken op (benigne) blue naevi. Ze missen vaak de typische kenmerken van melanoommetastasen, zoals atypische melanocyten, een hoge mitoseactiviteit en een zekere mate van pleomorfisme. [10] Het meenemen in de afweging van het klinische beeld en de voorgeschiedenis van de patiënt, is daarom erg belangrijk.

LITERATUUR

1. Murali R, McCarthy SW, Scolyer RA. Blue nevi and related lesions: a review highlighting atypical and newly described variants, distinguishing features and diagnostic pitfalls. *Adv Anat Pathol.* 2009;16(6):365-82.
2. Scolyer RA, Zhuang L, Palmer AA, Thompson JF, McCarthy SW. Combined naevus: a benign lesion frequently misdiagnosed both clinically

- and pathologically as melanoma. *Pathology.* 2004;36(5):419-27.
3. de Giorgi V, Massi D, Salvini C, Trez E, Mannone F, Carli P. Dermatoscopic features of combined melanocytic nevi. *J Cutan Pathol.* 2004;31(9):600-4.
4. Schweizer A, Fink Z, Bertlich I, et al. Differentiation of combined nevi and melanomas: case-control study with comparative analysis of dermatoscopic features. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(2):111-8.
5. Requena L, Barat A, Hasson A, et al. Malignant combined nevus. *Am J Dermatopathol.* 1991;13(2):169-73.
6. Nakamura Y, Shibata-Ito M, Nakamura Y, et al. Malignant blue nevus arising in a giant congenital cellular blue nevus in an infant. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(5):651-5.
7. DeFazio MV, Chao JW, Oh AK, Rogers GF. Giant congenital sclerosing blue nevus of the scalp presenting with rapidly disseminated fatal metastases in a pediatric patient. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016;4(2):627.
8. Busam KJ. Metastatic melanoma to the skin simulating blue nevus. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:276-82.
9. Baird DS, Ioffreda MD, Helm KF, Chung CG, Ferguson S. Lentigo maligna melanoma with local and distant blue nevus-like metastases. *Am J Dermatopathol.* 2015;37:126-8.
10. Helm MF, Bax MJ, Bogner PN, Chung CG. Metastatic melanoma with features of blue nevus and tumoral melanosis. *JAAD Case Rep.* 2017;3(2):135-7.

KERNPUNTEN

- De meest bekende blue naevi zijn de cellular blue naevus en common blue naevus.
- Een blue naevus kan gecombineerd voorkomen met andere naevi, zoals een Spitz naevus (Blitz naevus) en een reguliere naevus naevocellularis (True and blue naevus).
- De congenitale reuzen blue naevus is een zeldzame variant van de blue naevus, waarbij lokale invasie in de schedel en onderliggende delen, evenals het ontwikkelen van een melanoom, is beschreven.
- Ook metastasen van een primair melanoom kunnen zich uiten als een blue naevus.

TREFWOORDEN

blue naevi – Blitz naevus – True and blue naevus – gecombineerde naevi – congenitale reuzen blue naevus – blue naevus like metastase

KEYWORDS

blue nevi – Blitz nevus – True and blue nevus – combined nevi – congenital giant blue nevus- blue nevus like metastasis

Gemelde (financiële) belangenverstervingeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Rosalina Rademaker

E-mail: rosalina_rademaker@hotmail.com



Daglicht fotodynamische therapie als de zon niet schijnt

J. Zwertbroek¹, W.A. Venema²

Over de noodzaak tot behandelen van individuele actinische keratosen (AKs) bestaat geen consensus. Een van de behandelingen die men kan toepassen is fotodynamische therapie (PDT). Pijn is echter een groot nadeel bij de klassieke fotodynamische therapie. Hier biedt daglicht fotodynamische therapie (DL-PDT), wat in studies even effectief is gebleken als klassieke fotodynamische therapie, een goed alternatief aangezien patiënten dit als pijnvrij ervaren. [1-3]



Daglichtkamer in het WZA in de sfeer van het Drentse landschap.

¹ Co-assistent, Wilhelmina Ziekenhuis, Assen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Wilhelmina Ziekenhuis, Assen

Nadelen van daglicht fotodynamische therapie zijn de bijkomende UV-belasting, de onvoorspelbare belichtingsenergie en temperatuur. Dit is toe te schrijven aan ons klimaat. Daglicht PDT kan in en om de kliniek worden toegepast, maar wordt ook vaak thuis uitgevoerd. De therapietrouw is dan een extra factor van onzekerheid.

Er is derhalve vraag naar een controleerbare en effectieve lichtbron in de fotodynamische behandeling van actinische keratosen. De behandeling dient daarnaast ook comfortabel te zijn vanwege de haast obligate noodzaak tot herhaling van de therapie.

METHODE

In het Wilhelmina Ziekenhuis in Assen zijn we gestart met de toepassing van fotodynamische therapie in een daglichtkamer met in het plafond gasontladinglampen van IndoorLux®. Om deze nieuwe gesimuleerde DL-PDT (SDL-PDT) methode te evalueren, hebben we onze eerste 28 patiënten gevraagd om deel te nemen aan deze prospectieve cohortstudie. Patiënten met actinische keratosen graad I en/of II of actinische veldschade (ten minste 5 AKs) op de bovenzijde van het onbehaarde hoofd werden geïncludeerd en behandeld in onze daglichtkamer. Gemiddelde leeftijd was 78 jaar en alle patiënten waren man.

Voor de behandeling werden de actinische keratosen gescoord volgens de Actinic Keratosis Area and Severity Index (AKASI), fotografisch vastgelegd en aangetekend op een plastic douchemuts. De AKASI-score is een gevalideerde methode om de ernst van de veldschade door AKs te bepalen. (9) In een recente studie keken Jordan et al. naar verbetering van AKs door DL-PDT aan de hand van de AKASI-score. [4] Gezien de vergelijkbare methode gebruikten wij deze studie als referentie om te kijken of onze lampen tot een vergelijkbaar resultaat leiden.

Na het afnemen van de AKASI is het gevolgde protocol gelijk aan het DL-PDT protocol. Hierin wordt met curettage zoveel mogelijk van de hyperkeratose verwijderd zonder voorbehandeling met bijvoorbeeld salicylzuur. Vervolgens wordt de huid ingesmeerd met de fotosensitizer methylaminolevulinezuur (MAL), Metvix® met een incubatietijd van een half uur. Hierna neemt de patiënt 2 uur plaats in de daglichtkamer, waar men het te behandelen gebied blootstelt aan de lichtbron. Na de belichting werd de VAS-pijnscore genoteerd (0-10) en na verwijdering van het restant fotosensitizer een afspraak gemaakt voor herbeoordeling na drie maanden. Bij herbeoordeling volgde opnieuw bepaling van de AKASI-score evenals het fotografisch vastleggen van de huid, aantekenen op een douchemuts en het registreren van een tevredenheidsscore van de patiënt over de behandeling. De onderzoeker die de AKASI-score afnam bij de herbeoordeling was geblindeerd voor de score van voor de behandeling.

In het artikel van Jordan et al. kregen patiënten met een verbetering van lager dan 33% een oproep voor een tweede cyclus van DL-PDT. In onze studie hebben wij daarom gekeken welk percentage patiënten daarvoor in aanmerking zouden komen en of zij daar bezwaar tegen zouden hebben.

De IndoorLux® lampen hebben een golflengte tussen 570 en 630 nm en een intensiteit van 44.000 lux op behandelniveau. De golflengte van deze lamp correspondeert met twee absorptiepieken van protoporfyrine negen (PPIX) bij 570-590 nm (groen/geel) en bij 620-640 nm (oranje/rood). Dit IndoorLux-systeem kost tussen de 25.000 en 30.000 euro afhankelijk van het aantal te plaatsen lampen. In de daglichtkamer in onze kliniek zijn acht lampen geplaatst, deze kosten 25.000 euro. Gemiddelde totale kosten van inbouw van de lampen en aanpassingen in elektrisch systeem ligt tussen de 35.000 en 45.000 euro afhankelijk van de lokale situatie. Er is een zwaardere hoofdgroep nodig alsook klimaatcontrole gezien de grote warmteafgifte van de lampen.

RESULTATEN

In onze groep zagen we bij 89% van de patiënten verbetering in de AKASI-score na behandeling met de daglichtlamp. Gemiddeld werd een AKASI-score afname van 48% gevonden bij SDL-PDT, die vergelijkbaar is met de afname van 47% bij DL-PDT. Daarbij was de gemiddelde VAS-pijnscore 1 (op schaal van 0-10) en gaf men de behandeling gemiddeld een 8 als tevredenheidscijfer. Deze pijnscore is duidelijk lager dan in klassieke PDT, waar de gemiddelde VAS 4.4 is. [1]

Op basis van de verbeteringsgrens van 33% van Jordan et al. zijn onze patiënten opgedeeld in twee groepen. De SDL-PDT groep met <33% AKASI vermindering had gemiddeld 15% vermindering in AKASI-score, in vergelijking met 23,7% vermindering in DL-PDT. De SDL-PDT groep met >33% AKASI vermindering had gemiddeld 58% afname na de daglichtlamp ten opzichte van 45,5% na reguliere DL-PDT. 76% van onze patiënten vielen in de tweede groep en hadden dus na één behandeling voldoende verbetering van hun AKs volgens het behandelprotocol wat Jordan hanteert. Bij 24% valt een tweede behandeling te overwegen. Uit deze studie blijkt dat dit, gezien de minimale belasting, geen probleem vormt voor de patiënten.

CONCLUSIE

Gesimuleerde daglicht fotodynamische therapie blijkt even effectief als daglicht fotodynamische therapie en pijnvrij. Op basis van zowel literatuur als onze ervaringen is daglichttherapie met de IndoorLux® dus een goede optie in de behandeling van actinische keratosen.

DISCUSSIE

De ontwikkeling van alternatieve lichtbronnen ter optimalisatie van de fotodynamische therapie staat niet stil. Recent publiceerden bijvoorbeeld von Dobbeler, et al. een artikel over de 'medisun daylight 9000 booth'. [5] Deze LED spotlampen hebben een lichtintensiteit tussen 410 en 700 nm, corresponderend met PPIX activatiepieken van 457 nm, 523 nm, 593 nm en 631 nm. Hiermee heb je de voordelen van diepe penetratie van rood licht en de grote activatiepiek van blauw licht. Dit biedt theoretisch een optimalisatie ten opzichte van de IndoorLux®. De resultaten gepubliceerd door von Dobbeler et al. lijken vergelijkbaar met deze studie.

IndoorLux® heeft vergelijkbare resultaten met DL-PDT volgens Jordan et al, wat blijkt uit vergelijking aan de hand van de AKASI score. Shive et al. rapporteren 75% vermindering in aantal AKs. Echter is de vergelijking van onze resultaten hiermee lastig gezien wij geen aantallen AKs rapporteren maar de AKASI-score gebruiken. [6]

Onze ervaring met IndoorLux® is positief, met succesvolle reductie in AKs bij 89% van onze patiënten. Hierbij dient te worden vermeld dat in tegenstelling tot eerder genoemde lichtbronnen tot zes mensen tegelijkertijd in de daglichtkamer te behandelen zijn. Deze gezamenlijke behandeling stimuleert lotgenotencontact en geeft een optimaal gebruik van middelen.

Ten tijde van het schrijven van dit artikel hebben we het protocol iets aangepast: er wordt nu voor-behandeld met calci-
triol. Hierdoor gaat de curettage van hyperkeratose makkelijker waardoor de zalf en het licht dieper kunnen penetreren en is er een toegenomen cumulatie van PPIX met een toegenomen effectiviteit. [7]

Gebruik van kunstmatige daglichtbronnen kan de waarde van fotodynamische therapie als onderhoudsbehandeling bij actinische veldschade vergroten. Onze toekomstwens is een systeem met volledig instelbare LED-lampen dat zonder verdere aanpassingen aan de kamer in een systeemplafond te monteren is.

LITERATUUR

1. Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, Von Felbert V, Basset-Seguin N, Dreno B, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Dec;29(12):2342-2348.
2. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M, Stender IM, Berne B, Kroon S, et al. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. *Br J Dermatol.* 2012 Jun;166(6):1327-1332.
3. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See JA, Hewitt D, Foley P, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014 Nov;171(5):1164-1171.
4. Jordan M, Ghoreschi K, Eberle FC. Daylight photodynamic therapy for severe facial and scalp actinic keratosis: a prospective non-sponsored single-centre study employing the actinic keratosis area and severity index (AKASI). *Eur J Dermatol.* 2019 Feb 1;29(1):67-74.
5. von Dobbeler C, Schmitz L, Dicke K, Szeimies RM, Dirschka T. PDT with PPIX absorption peaks adjusted wavelengths: Safety and efficacy of a new irradiation procedure for actinic keratoses on the head. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Sep;27:198-202.
6. Shive ML, Coakley BJ, Bierman DF, Serowka Lane KL, Wiegell SR, Haedersdal M, et al. Use of 5-aminolevulinic acid and daylight photodynamic therapy for the treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg.* 2019 Apr;45(4):529-535.
7. Torezan L, Grinblat B, Haedersdal M, Valente N, Festa-Neto C, Szeimies RM. A randomized split-scalp study comparing calcipotriol-assisted methyl aminolevulinate photodynamic therapy (MAL-PDT) with conventional MAL-PDT for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2018 Oct;179(4):829-835.

KERNPUNTEN

- Daglicht fotodynamische therapie (DLP) is een behandeloptie bij actinische veldschade.
- Het effect van gesimuleerde daglichtbehandeling (SDLP) met het IndoorLux® systeem geeft vergelijkbare resultaten als DLP volgens de AKASI-score.
- Lichtbronnen die daglicht simuleren, kunnen een goede aanvulling vormen als het klimaat de beperkende factor is.

CORRESPONDENTIEADRES

Wim Venema

E-mail: wim.venema@wza.nl



Position Paper ETFAD

Behandeling constitutioneel eczeem rondom zwangerschap

M.S. de Bruin-Weller¹, D. van Beek², M.L.A. Schuttelaar³

De behandeling van mensen met een kinderwens, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven is een uitdaging. Er bestaat weinig onderzoek naar de effecten en bijwerkingen van geneesmiddelen op de conceptie, zwangerschap, het ongeboren kind en borstvoeding. In 2019 boog de European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) zich over de mogelijkheden voor het behandelen van patiënten met constitutioneel eczeem (CE) in deze fase. De bevindingen zijn vastgelegd in een *position paper*, waarvan dit artikel een samenvatting is.

Er is weinig bekend over de gevolgen van diverse geneesmiddelen rond zwangerschap(swens). Dat maakt behandelaars vaak terughoudend in het voorschrijven hiervan. Dit kan leiden tot onderbehandeling van het eczeem en onnodige exacerbaties. Dit heeft mogelijk weer een negatief effect op de gezondheid van vrouwen tijdens de zwangerschap en op de seksuele gezondheid, inclusief problemen met het verwekken van een kind. Het is daarom van belang te streven naar adequate ziektecontrole bij zowel mannen en vrouwen met een kinderwens, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

CE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

CE is een veel voorkomende chronische huidziekte en komt vaak voor in de vruchtbare levensfase. In ongeveer 20% van de gevallen houdt het CE aan tijdens adolescentie en in het volwassen leven. Er zijn veel richtlijnen gericht op de behandeling van CE, maar specifieke aanbevelingen voor de behandeling tijdens conceptie, zwangerschap en lactatie missen vaak. Recent verscheen een *position paper* van de ETFAD over dit onderwerp, gebaseerd op expert opinion van de leden van de ETFAD en op bestaande veiligheidsdata van de voorgestelde behandelingen. [1] De meeste van deze data zijn afkomstig van andere inflammatoire aandoeningen en de transplantatie-geneeskunde.

CE is de meest voorkomende huidaandoening in de zwangerschap. Er kan sprake zijn van een toename van het al aanwezige eczeem of van een re-activatie van eczeem bij patiënten met CE in de anamnese. Er zijn verschillende factoren die kunnen bijdragen aan een verergering van CE tijdens de zwangerschap.

CE is gekenmerkt door een dominantie van de Th2 respons met verhoogde productie van IL-4, IL-5, IL-13, IL-22 en IL-31. Gedurende de zwangerschap is er sprake van een verschuiving richting Th2 immuunrespons, met als doel het verminderen van de immunologische afweerrespons tegen het ongeboren kind. Dat verkleint de kans op een miskraam. Theoretisch zou deze versterkte Th2 respons kunnen leiden tot een verergering van CE tijdens de zwangerschap. De reactie van het immuunsysteem is echter complex. Het is momenteel onbekend of ook andere onderliggende processen veranderen tijdens de zwangerschap en of dit kan leiden tot verergering of verbetering van CE.

Ook de fysieke en psychologische druk van zwangerschap kan reeds bestaande CE verergeren. Het is algemeen bekend dat CE een belangrijke psychologische component heeft; met name stress en slaapttekort kunnen de aandoening verergeren. Er is echter geen bewijs dat het CE zelf schade kan veroorzaken aan de foetus. Het zijn eerder bijkomende complicaties van CE die een risico vormen.

BEHANDELING VAN DE HUID (zie tabel 1)

Emollientia vormen de belangrijkste basisbehandeling voor CE. Voor mensen met een kinderwens, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven is dit niet anders. Het maakt in principe weinig uit welk middel men hiervoor gebruikt, dus houdt bij de keuze rekening met de wensen van de patiënt. Door bijvoorbeeld te continueren wat deze eerder gebruikte, als prettig ervoer en wat een goed effect gaf. En net als in de normale situatie hebben vette zalven met zo min mogelijk toevoegingen de voorkeur.

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie & Allergologie, UMC Utrecht
Mede namens de domeingroep Eczeem en allergie van de NVDV

² Namens de Vereniging van Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE), Nijkerk; tevens redacteur van *Gaaf!*, kwartaalblad van de VMCE

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Groningen; tevens voorzitter van de domeingroep Eczeem en allergie van de NVDV

Tabel 1. Overzicht lokale behandelingen van de huid.

		Topicale corticosteroiden (TCS)	Calcineurine-remmers (tacrolimus en pimecrolimus)	Lichttherapie
Vrouwen	<i>Met een kinderwens</i>	Kan op de normale manier worden gebruikt.	Kan op de normale manier worden gebruikt.	Lichttherapie kan onbeperkt worden toegepast. Het gebruik van psoraleen wordt afgeraden (PUVA).
	<i>Zwanger</i>	Klasse II en III TCS kunnen worden gebruikt, mits niet meer dan 200 g/maand wordt gesmeerd. Uitzondering is fluticason, dit niet gebruiken. Klasse IV zalven in principe vermijden, alleen kortdurend gebruiken bij exacerbatie.	Kan op de normale manier worden gebruikt.	Lichttherapie kan onbeperkt worden toegepast. Het gebruik van psoraleen wordt afgeraden (PUVA).
	<i>Borstvoeding</i>	De tepelstreek onmiddellijk na het voeden insmeren, zodat het medicijn in de huid kan worden opgenomen. Vóór de volgende voeding de tepel voorzichtig schoonmaken om de resterende TCS te verwijderen.	Hiervoor geldt dezelfde procedure als bij TCS.	Lichttherapie kan onbeperkt worden toegepast. Het gebruik van psoraleen wordt afgeraden (PUVA).
Mannen	<i>Met een kinderwens</i>	Kan op de normale manier worden gebruikt.	Kan op de normale manier worden gebruikt.	Lichttherapie kan onbeperkt worden toegepast. Het gebruik van psoraleen wordt afgeraden (PUVA).

Topicale corticosteroiden (TCS) en topicale calcineurine remmers

Klasse II en III TCS zijn volgens de ETFAD een veilige en effectieve behandeloptie. Hierover is al veel bekend, omdat deze middelen al tientallen jaren in gebruik zijn. Er is een uitzondering: fluticason (Cutivate). Dit is het enige lokaal corticosteroid dat niet afbreekt in de placenta, waardoor zwangere vrouwen dit middel beter niet kunnen gebruiken. Ook is het af te raden om langere tijd te smeren met een klasse IV TCS. Maar tijdelijk gebruik, als stootkuur tijdens een exacerbatie, is geen probleem.

Calcineurine-remmers, en dan bij voorkeur tacrolimuszalf (Protopic), zijn volgens de ETFAD een veilig alternatief. Deze zalven kunnen op de normale manier worden gebruikt.

Lichttherapie

De meeste vormen van lichttherapie kan men zonder problemen toepassen. Let wel op de grotere kans op zwangerschapsvlekken, de huid verdient hiertegen bescherming. Alleen PUVA behandeling valt af te raden.

SYSTEMISCHE BEHANDELINGEN (zie tabel 2)

De combinatie van systemische middelen en zwangerschapswens, zwanger zijn en borstvoeding geven, is een grotere uitdaging. Daarom hebben stellen met een kinderwens,

zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven goede begeleiding nodig. Bij voorkeur in een eczeem expertisecentrum, of in overleg met artsen van een expertisecentrum. Wat de meest geschikte behandeling is, moet men altijd per individu bekijken.

De ETFAD noemt ciclosporine A het meest geschikte middel tijdens de zwangerschap, aangezien de bijwerkingen goed zijn onderzocht. Er is alleen een kleine kans op een wat lager geboortegewicht. Azathioprine is in uitzonderlijke gevallen een alternatief wanneer andere middelen niet werken. Voorwaarde is dat de vrouw azathioprine al gebruikt voor de zwangerschap, dus dit middel niet opstarten in de zwangerschap. Systemische corticosteroiden mag men gebruiken tijdens de zwangerschap, bij voorkeur als stootkuur of gedurende korte perioden (2-3 weken). Methotrexaat en mycofenolzuur zijn absoluut gecontra-indiceerd. Over dupilumab is nog te weinig bekend, dus dit kan voorlopig niet worden gebruikt.

Wanneer de moeder immunosuppressieve middelen heeft gebruikt, kan dit ook invloed hebben op het immuunsysteem van het kind. Dit is een aandachtspunt bij vaccinatie, dit kan dan minder effectief zijn. In het algemeen: wacht met vaccineren tot drie maanden na de geboorte of het staken van de borstvoeding. Dan is zeker dat het middel uit het lichaam van het kind is verdwenen. Zie figuur voor het volledige behandel-algoritme.

Tabel 2. Overzicht systemische middelen.

		Systemische corticosteroiden (o.a. Prednison)	Ciclosporine	Azathioprine	Methotrexaat	Mycofenolzuur	Dupilumab
Vrouwen	<i>Met een kinderwens</i>	Mag worden gebruikt, bij voorkeur kortdurend.	Mag onder strikte controle van een arts worden gebruikt.	Mag onder strikte controle van een arts worden gebruikt.	Behandeling moet 6 maanden voor gewenste conceptie worden gestopt.	Behandeling moet 3 maanden voor gewenste conceptie worden gestopt.	Voorlopig niet gebruiken.
	<i>Zwanger</i>	Mag worden gebruikt, bij voorkeur kortdurend.	Mag onder strikte controle van een arts worden gebruikt, is de voorkeursbehandeling voor langdurig gebruik tijdens zwangerschap.	Mag onder strikte controle van een arts worden gebruikt, maar alleen wanneer andere er geen andere opties zijn.	Niet gebruiken	Niet gebruiken	Voorlopig niet gebruiken.
	<i>Borstvoeding</i>	Mag worden gebruikt, bij voorkeur kortdurend.	Mag onder strikte controle van een arts worden gebruikt.	Mag worden gebruikt, maar het wordt aanbevolen om de melk die is geproduceerd binnen 4 uur na inname van het geneesmiddel weg te gooien.	Niet gebruiken	Niet gebruiken	Voorlopig niet gebruiken.
Mannen	<i>Met een kinderwens</i>	Kan op de normale manier worden gebruikt.	Mag worden gebruikt.	Mag onder strikte controle van een arts worden gebruikt.	De behandeling moet 3 maanden voor de gewenste conceptie worden gestopt.	De behandeling moet 3 maanden voor de gewenste conceptie worden gestopt.	Er is geen informatie bekend.

NOOT VAN DE DOMEINGROEP

Het ETFAD-advies ten aanzien van het gebruik van dermatocorticosteroiden wijkt iets af van het Nederlandse advies dat is opgenomen in de Leidraad dermatocorticosteroiden uit 2019 [2]. Op basis van dezelfde literatuur liggen de nuances in de adviezen net wat anders. Het *position paper* is niet bedoeld als medische richtlijn, de Nederlandse leidraad is hierin leidend.

De Nederlandse leidraad zegt over het gebruik van dermatocorticosteroiden en zwangerschap het volgende:

“Er wordt een mogelijke associatie gezien tussen laag geboortegewicht en matернаal gebruik van dermatocorticosteroiden van klasse 3 en 4 van >300 gram per zwangerschap, maar niet bij het gebruik van dermatocorticosteroiden klasse 1 en 2.

In het algemeen dient de behandelaar zich bewust te zijn dat er mogelijk percutane absorptie plaatsvindt bij gebruik van dermatocorticosteroiden door de moeder en dat dit met name op kan treden bij gebruik van klasse 3 en 4 dermatocorticosteroiden. Aan vrouwen kan worden verteld dat er geen significant verhoogd risico is op congenitale afwijkingen, vroeggeboorte en foetale dood als men dermatocorticosteroiden gebruikt tijdens de zwangerschap.

In de dagelijkse praktijk is het belangrijk het voordeel van adequaat behandelen van bv het eczeem af te wegen tegen

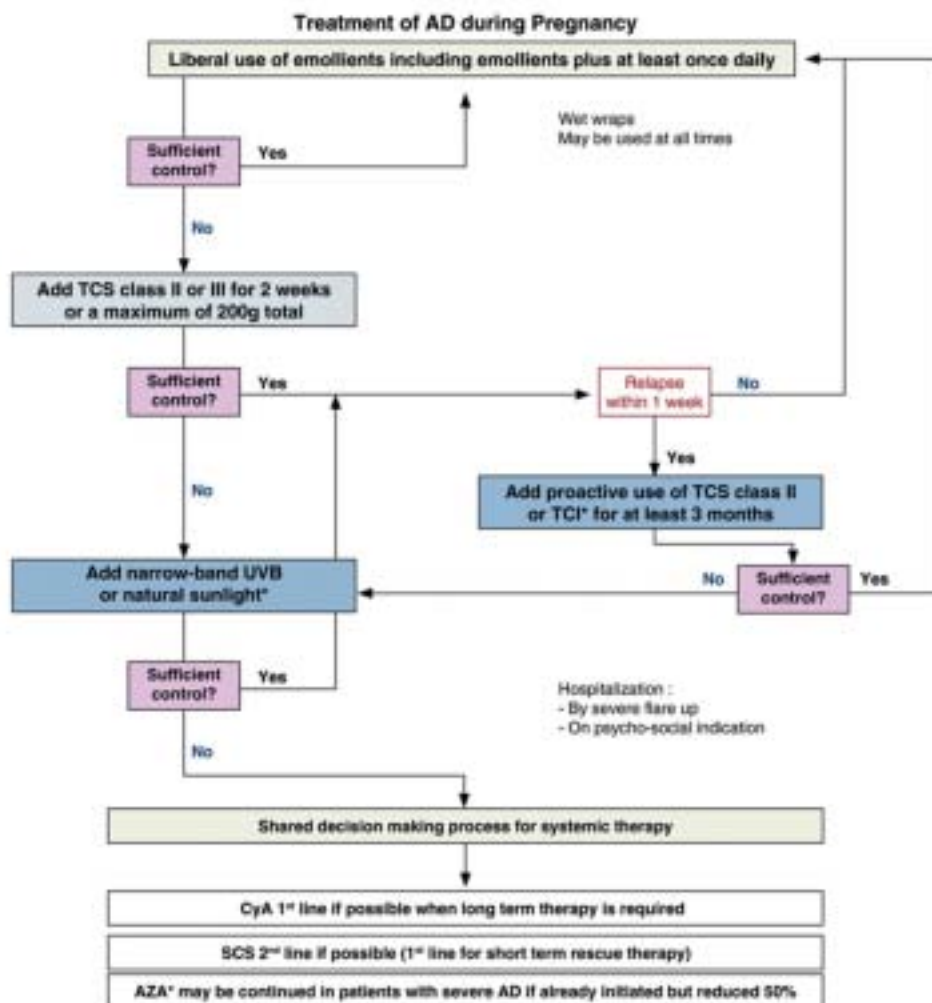
mogelijke risico’s. Onderbehandeld eczeem tijdens de zwangerschap kan leiden tot slechte nachtrust en uitputting, een slechte kwaliteit van leven en angst/depressiegevoelens, wat mogelijk een veel nadeliger effect heeft op de zwangerschap dan het gebruik van dermatocorticosteroiden.

Indien de ernst van het eczeem noodzaakt tot intensieve lokale behandeling met potente dermatocorticosteroiden klasse 3 of 4, wordt geadviseerd de patiënt te verwijzen naar een expertisecentrum of een centrum met een topreferente functie.

Fluticason kan niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap in verband met metabolisatie bij de overgang met de placenta. Verder zijn er geen studies bekend over welk middel de voorkeur heeft tijdens de zwangerschap en borstvoeding met uitzondering van fluticason. Er wordt gestreefd naar een zo min mogelijk systemisch effect, waarbij dezelfde dosering kan worden aangehouden als bij niet-zwangeren.”

LITERATUUR

1. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33-9:1644-59.
2. NVDV. Leidraad dermatocorticosteroiden. Utrecht, 2019.



Figuur. Algoritme voor de behandeling van zwangere vrouwen met constitutioneel eczeem. Het algoritme illustreert de aanbevelingen van de ETFAD.

LEERPUNTEN

- Goede behandeling van CE tijdens conceptie, zwangerschap en borstvoeding is belangrijk.
- Lokale behandelingen, waaronder emollientia, dermatocorticosteroiden en tacrolimus, worden als veilig beschouwd.
- Ultraviolette (UV) therapie kan men ook gebruiken.
- Schrijf systemische behandeling alleen voor na zorgvuldige afweging.
- De ETFAD stelt: beperk systemische behandeling tot systemische corticosteroiden en cyclosporine A en, in geselecteerde gevallen, azathioprine.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – zwangerschap – borstvoeding – conceptie – behandeling

KEYWORDS

atopic dermatitis – pregnancy – breastfeeding – conception – treatment

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Marjolein de Bruin-Weller

E-mail: m.s.debruin-weller@umcutrecht.nl



Hobnail hemangioom tijdens de menstruele cyclus – case report

I.E.M. Merks¹, T.B.J. Demeyere², M.R.T.M. Thissen³

Een 29-jarige patiënte presenteerde zich met een herhaaldelijk aansluitend aan de menstruatie ontstane asymptomatische, erythemateuze tot paarskleurige laesie, die daarna geleidelijk weer verdween. Histologie toonde een targetoid hemosiderotic hemangioom.

CASUS

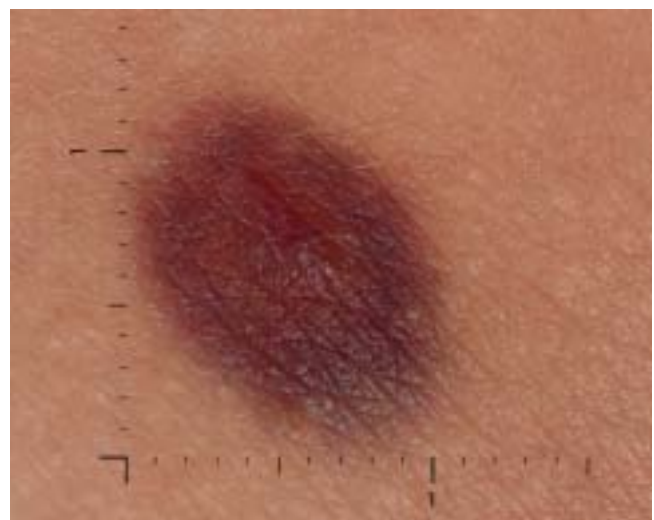
Een 29-jarige patiënte bezocht onze polikliniek vanwege een asymptomatische laesie op de ventrale zijde van de rechter schouder, welke spontaan komt en gaat (zie figuur 1 en 2). Bij navraag ontstaat de laesie aansluitend aan de menstruatie en verdwijnt weer geleidelijk binnen een week. Patiënte gebruikt geen medicatie of supplementen, ook niet tijdens de menstruatie. Bij lichamelijk onderzoek zien wij een scherp begrensde, ronde nummulaire erythemateuze tot paarskleurige macula met centraal een miliaire erythemateuze papel. Dermatoscopisch is een centrale rode donkere lacuna te zien met perifeer een circulair roodpaars homogeen gebied, geen melanocyttaire kenmerken (zie figuur 3). Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een angioom, *fixed drug eruption*, dermatofibroom, een relatie met het endometrium of toch een melanocyttaire laesie. Aanvullend histologisch onderzoek wijst op een *targetoid hemosiderotic* hemangioom. Histopathologisch werden gedilateerde vaten, extravasatie van rode bloedcellen en ontsteking gezien, wat in combinatie met de kliniek de histopathologische diagnose ondersteunt (zie figuur 4). De oestrogeen- en progesteron receptoren zijn negatief. Na uitleg over de diagnose is er in overleg met patiënte gekozen voor een expectatief beleid.

BESPREKING

In 1988 werd het hobnail hemangioom (HH), ook wel *targetoid hemosiderotic hemangioma* genoemd, voor het eerst beschreven als een onderscheidende benigne vasculaire entiteit. [1] Later werd met de lymfatische endotheelcel marker D2-40 aangetoond dat een HH eigenlijk een lymfatische malformatie is en dus niet van capillaire, veneuze of arteriële origine (zie figuur 5). [2] Het is derhalve de vraag of de benaming correct is, omdat het HH niet uit bloedvaten ontstaat. Men oppert tegenwoordig dan ook de naam *superficial hemosiderotic lymphatic malformation* te gebruiken. [2]



Figuur 1. Overzichtsfoto hobnail hemangioom rechterschouder ventrale zijde.



Figuur 2. Detailfoto hobnail hemangioom rechterschouder ventrale zijde.

¹ Anios, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

² Patholoog, Stichting PAMM, Eindhoven

³ Dermatoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven en Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+), Maastricht

Het HH presenteert zich als een kleine rood tot bruine laesie, met in de acute beginfase een hemorragische halo, welke zich verder kan uitbreiden. [3] In latere stadia kan de halo verdwijnen en alleen een papel achterlaten. Het HH kan op elke leeftijd voorkomen, maar komt met name voor rond het 30^e levensjaar. De man-vrouw ratio is gelijk en het HH lokaliseert zich vooral op de romp en extremiteiten. [3,4] Klinisch gezien kan het HH lijken op tal van andere entiteiten, waaronder een dermale naevus of melanoom, angioma senilis, dermatofibroom, granuloma teleangiectaticum, gepigmenteerd basaalcelcarcinoom en *endovascular papillary angioendothelioma* (Dabska tumor). Dermatoscopie kan eraan bijdragen een onderscheid te maken tussen melanocytair en non-melanocytair laesies. Dermatoscopisch worden er bij HH vaak scherp begrensde rode of roodachtige tot blauwe met bloed gevulde lacunae gezien, wat kenmerkend is voor een vasculair patroon. [4,5]

De exacte pathogenese is onbekend, maar één van de theorieën is dat het HH al aanwezig is tijdens de geboorte (wat pleit voor vasculaire malformatie) en dat trauma een luxerende factor is waardoor het HH klinisch op een latere leeftijd zichtbaar wordt. [2,3] Trauma veroorzaakt het ontwikkelen van microshunts tussen lymfatische kanalen en kleine bloedvaten, waardoor de druk van de capillairen ervoor zorgt dat die lymfatische kanalen met erythrocyten worden gevuld, hetgeen bijdraagt aan de formatie van aneurysmale microstructuren.

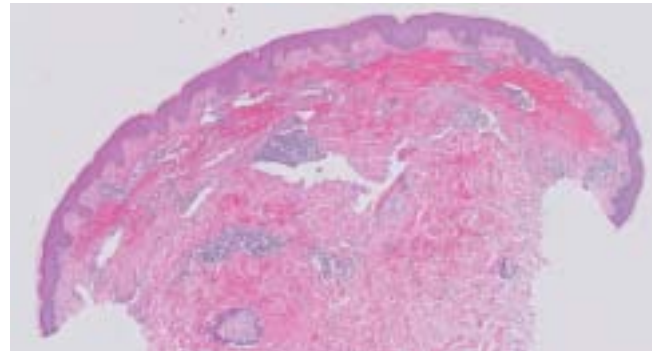
Obstructie van enkele efferente lymfevaten resulteert vervolgens daarmee in inflammatie, fibrose en interstitiële hemosiderine deposities. Tijdens de embryonale ontwikkeling komen lymfevaten voort uit postcapillaire venules, waardoor er een mogelijkheid is voor een retrograde bloedstroom van het vasculaire systeem naar het lymfesysteem. [2,6]

Een tweede theorie is dat hormonen een rol kunnen spelen. In de literatuur zijn meerdere HH, zich uitend tijdens menstruele cycli of zwangerschap, onderzocht op aanwezigheid van oestrogeen- of progesteronreceptoren, maar deze konden niet worden aangetoond. [7] Dit sluit aan bij onze casus, waar immunohistochemische kleuring op oestrogeen- of progesteronreceptoren (ER/PR) ook negatief was (zie figuur 6). Oestrogenen kunnen endotheliale proliferatie stimuleren, maar ook snelle vasodilaterende effecten en verhoogde cutane bloed flow veroorzaken. Theoretisch kan het HH tijdens menstruele cycli of zwangerschap dus veranderen en zichtbaar worden, zoals bij de huidige casus het geval was. [7-9]

Histopathologisch onderscheidt het HH zich van de andere entiteiten door aanwezigheid van de zogenaamde hobnail cytormorfologie. [6] Kenmerkend hiervan is dat de kernen van het endotheel als kopspijkertjes (hobnails) uitsteken in het lumen. Daarnaast laten HH een bifasisch groeipatroon zien (gedilateerde vasculaire ruimtes in de papillaire dermis en vrij smalle vasculaire structuren in dieper gelegen delen), met ontstekingsinfiltraat, fibrose en hemosiderine deposities. [6,10] De hobnail cytormorfologie stond hier minder op de voorgrond. Dat alles gecorreleerd met de kliniek.



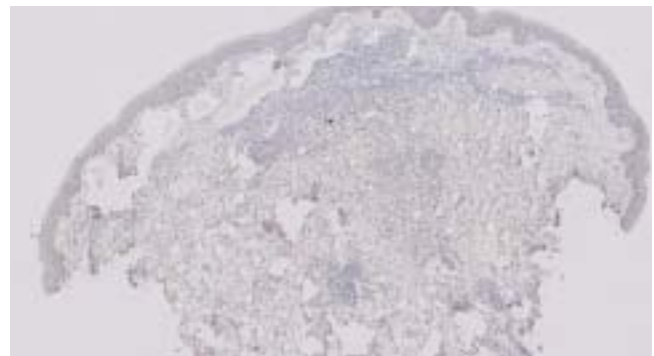
Figuur 3. Dermatoscopie hobnail hemangioom.



Figuur 4. Histologie toont gedilateerde vaten, extravasatie van rode bloedcellen en een perivascuair lymfocytair infiltraat (vergroting 5 maal, H&E kleuring).



Figuur 5. Positieve endotheelcelmarker D2-40 die specifiek is voor lymfevaten, toont lymfevaten die gevuld zijn met erythrocyten. Op routine kleuring waren de vaten voldoende duidelijk om geen andere immunohistochemische kleuringen te hoeven uitvoeren (vergroting 5 maal (histopathologisch)).



Figuur 6. Negatieve oestrogeenkleuring (indien positief zouden de kernen bruin aankleuren). Er is ook een progesteronkleuring uitgevoerd, ook deze was negatief (vergroting 5 maal (histopathologisch)).

Het HH is een benigne aandoening die meestal enkel wordt behandeld omwille van cosmetische redenen. Conventionele excisie met krappe marge volstaat in de meerderheid der gevallen. Er is weinig tot geen literatuur beschikbaar over eventuele recidieven. [3]

LITERATUUR

1. Santa Cruz DJ, Aronberg J. Targetoid hemosiderotic hemangioma. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Sep;19(3):550–8.
2. Trindade F, Kutzner H, Tellechea Ó, Requena L, Colmenero I. Hobnail hemangioma reclassified as superficial lymphatic malformation: A study of 52 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jan;66(1):112–5.
3. Kakizaki P, Valente NYS, Paiva DLM, Dantas FLT, Gonçalves SVCB. Targetoid hemosiderotic hemangioma - case report. *An Bras Dermatol.* 2014 Nov;89(6):956–9.
4. Sahin MT, Demir MA, Gunduz K, Özturkcan S, Türel-Ermertcan A. Targetoid haemosiderotic haemangioma: dermoscopic monitoring of three cases and review of the literature [internet]. Vol. 30, *Clinical and Experimental Dermatology. Clin Exp Dermatol*; 2005:672–6.
5. Zaballos P, Llambrich A, Del Pozo LJ, Landi C, Pizarro A, Vera A, et al. Dermoscopy of targetoid hemosiderotic hemangioma: a morphological study of 35 cases. *Dermatology.* 2015 Nov 3;231(4):339–44.
6. Franke FE, Steger K, Marks A, Kutzner H, Mentzel T. Hobnail hemangiomas (targetoid hemosiderotic hemangiomas) are true lymphangiomas. *J Cutan Pathol.* 2004 May;31(5):362–7.
7. Fernandez-Flores A, Manjon AJ, Campo F. Clinical changes in “true” hobnail hemangioma during menstruation. *Bratisl Lek Listy.* 2008; 109(3).
8. Ortiz-Rey JA, González-Ruiz A, San Miguel P, Álvarez C, Iglesias B, Antón I. Hobnail haemangioma associated with the menstrual cycle. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005 May;19(3):367–9.
9. Morganroth GS, Tigelaar RE, Longley BJ, Luck LE, Leffell DJ. Targetoid hemangioma associated with pregnancy and the menstrual cycle. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Feb 1;32(2 PART 1):282–4.
10. Mentzel T, Partanen TA, Kutzner H. Hobnail hemangioma (“targetoid hemosiderotic hemangioma”): clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 62 cases. *J Cutan Pathol.* 1999 Jul;26(6):279–86.

LEERPUNTEN

- Hobnail hemangioom is een benigne lymfatische malformatie.
- Hobnail hemangioom kan andere huidlaesies klinisch imiteren. Gebruik dermatoscopie om te differentiëren met melanocytair laesies.
- Hobnail hemangioom kan klinisch tot uiting komen tijdens de menstruatie of zwangerschap.
- Histologie kan de diagnose hobnail hemangioom bevestigen, waarbij aanvullend de immunohistochemische markers D2-40 en PR/ER van belang kunnen zijn.

TREFWOORDEN

hobnail hemangioom – targetoid hemosiderotic hemangioma – oppervlakkige hemosiderotische lymfatische malformatie – menstruele cyclus

KEYWORDS

hobnail hemangioma – targetoid hemosiderotic hemangioma – superficial hemosiderotic lymphatic malformation – menstrual cycle

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Iris Merks

E-mail: merksiris@gmail.com

Oproep!

Herinnering: in de vorige editie deden wij een oproep uw verhaal te vertellen van die ene patiënt die u zich altijd zult blijven herinneren of uw medisch handelen onherroepelijk beslissend heeft veranderd.

Graag zouden wij uw bijdrage ontvangen. Voor het jubileum van de NVDV kunnen de bijdragen wellicht worden gebundeld. Ook bijdragen van reeds gepensioneerde collegae zijn zeer welkom.

Gelieve uw stuk van maximaal 1.250 woorden te sturen naar f.meulenberg@nvdv.nl.



Een noemenswaardige nodulus in de navel

E.J. Verhage¹, T.B.J. Demeyere², S.R.P. Dodemont³

Een 32-jarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis werd verwezen naar de poli Dermatologie. Zij had sinds 2 maanden een paarse zwelling in de navel die eenmaal spontaan had gebloed. De zwelling ontstond spontaan en fluctueerde in grootte. Dermatologisch onderzoek toonde in de navel een paarsrode, drukgevoelige nodulus van circa 2 millimeter met rondom enige, onscherp begrensde hyperpigmentatie (figuur 1). Inguinaal waren geen lymfeklieren palpabel. De huisarts liet al een echo maken ter uitsluiting van een hernia umbilicalis. Hiervan bleek geen sprake; wel ontdekte men een intracutane afwijking die verder niet te duiden was.

(FIGUUR 1)

Wat is volgens u de diagnose?

- a) Keloïd
- b) Sister Mary Joseph nodule
- c) Cutane endometriose
- d) Dermatofibroom

Het antwoord vindt u op pagina 39.

CORRESPONDENTIEADRES

Emily Verhage

E-mail: emilyjverhage@gmail.com



Figuur 1. Een paarsrode, drukgevoelige nodulus met rondom onscherp begrensde hyperpigmentatie in de navel.

¹ Anios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

² Patholoog, afdeling Pathologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie Catharina ziekenhuis, Eindhoven en Maastricht UMC+, Maastricht



Oncologie in de dermatopathologie: basisconcepten

A.L. Mooyaart¹, J. Damman², A.M.R. Schrader³, T. Middelburg⁴, P.K. Dikrama⁵

In dit artikel beschrijven we de basisconcepten van de oncopathologie als basis van verschillende kennisquizen die hierover zullen volgen.

Gekozen is om aan de hand van het plaveiselcelcarcinoom (PCC) deze basisconcepten toe te lichten. Het PCC heeft namelijk een bekende cel van origine (keratinocyt), bekende premaligne stadia (actinische keratose en morbus Bowen) en het is lokaal agressief, maar heeft ook de potentie om te metastaseren. Om aan te geven dat dit niet voor alle huidtumoren geldt: er is een discussie gaande over wat de cel van origine is van het Merkelcelcarcinoom (mogelijk zelfs een B-cel [1], in ieder geval niet de Merkelcel [2]) en van het basaalcelcarcinoom (folliculair of epidermale origine?). Daarnaast heeft het basaalcelcarcinoom geen premaligne stadium en metastaseert het maar zeer zelden [3]. Het melanoom heeft wel, net als het PCC, een duidelijke cel van origine, een premaligne stadium en de potentie tot metastaseren. Het lijkt er echter op dat ook benigne melanocytaire naevi reeds kunnen 'metastaseren' naar de lymfklieren en dat dit de meest aannemelijke theorie is voor het ontstaan van kapsel naevi [4]. Kortom, het PCC ligt het meest voor de hand om de basisconcepten van de oncopathologie te bespreken.

PREMALIGN STADIUM

Een carcinoom begint in de regel met een premaligne afwijking. Het premaligne stadium, ook wel dysplasie genoemd, is ongeremde/verstoorde celdeling binnen de contouren van het epitheel op basis van DNA-veranderingen (zoals bijvoorbeeld frequent inactiverende mutaties in *TP53* en *NOTCH1/2* [5,6]). In de huid kennen we twee vormen: actinische keratose (figuur 1A) en morbus Bowen (figuur 1B). Dysplasie is onder andere zichtbaar voor de patholoog als atypie van de celkern bestaande uit een afwijkende vorm (polymorfie), wisseling in grootte (anisokaryose) en een afwijkend chromatinepatroon (hypo- of hyperchromasie) (figuur 1C). Daarnaast verliezen de cellen polariteit, hetgeen leidt tot een wanordelijke rangschikking van de cellen en verstoorde uitrijping richting het stratum corneum (bijvoorbeeld met verlies van de granulaire laag en parakeratose). Andere vaak voorkomende veranderingen zijn

een relatieve afname van het cytoplasma (verstoorde nucleus: cytoplasma ratio), een verhoogde mitotische activiteit en prominent zichtbare nucleoli. Nucleoli bevatten het ribosomaal DNA en nemen in grootte toe als de cel meer eiwitten produceert, hetgeen vaker voorkomt bij kankercellen. Overigens kunnen kernatypie met prominente nucleoli en een wanordelijke rangschikking van keratinocyten ook optreden bij benigne laesies. Een voorbeeld hiervan is een geïrriteerde verruca seborrhoeica, hetgeen soms lastig te onderscheiden is van morbus Bowen. Bij actinische keratose is de dysplasie het meest uitgesproken in het onderste deel van de epidermis. Actinische keratose wordt soms histologisch gegradueerd in graad 1 t/m 3 (bij graad 1 is de dysplasie beperkt tot het onderste 1/3 deel van de epidermis, bij graad 2 tot het onderste 2/3 deel en bij graad 3 omvat dit - vrijwel - de gehele epidermis). Bij morbus Bowen wordt dysplasie van de keratinocyten gezien over de gehele breedte van de epidermis. Morbus Bowen noemt men in de literatuur ook vaak een 'in situ PCC'. [6] Morbus Bowen is vaker viraal geïnduceerd en kan ook optreden op niet-zonbeschadigde huid. Het onderscheid tussen actinische keratose graad 3 en morbus Bowen is arbitrair. Bij een klinisch de novo PCC (dus klinisch niet ontstaan uit actinische keratose of morbus Bowen) wordt histologisch vaak aan de rand wel een vorm van dysplasie gezien (dan wel actinische keratose dan wel morbus Bowen) (figuur ID), hetgeen logisch is, omdat ervan uitgegaan wordt dat een PCC vanuit de epidermis ontstaat en niet zonder voorstadium in de dermis kan uitgroeien.

MALIGN STADIUM

Dysplasie (actinische keratose of morbus Bowen) 'wordt' PCC zodra deze zich niet meer beperkt tot de epidermis, waarbij het basaalmembraan wordt doorbroken en er doorgroei in de dermis plaatsvindt. Het basaalmembraan is zichtbaar in een PAS-kleuring maar juist in de context van beginnende invasie kan deze lastig aantoonbaar zijn, doordat deze opgerekt en dun is.

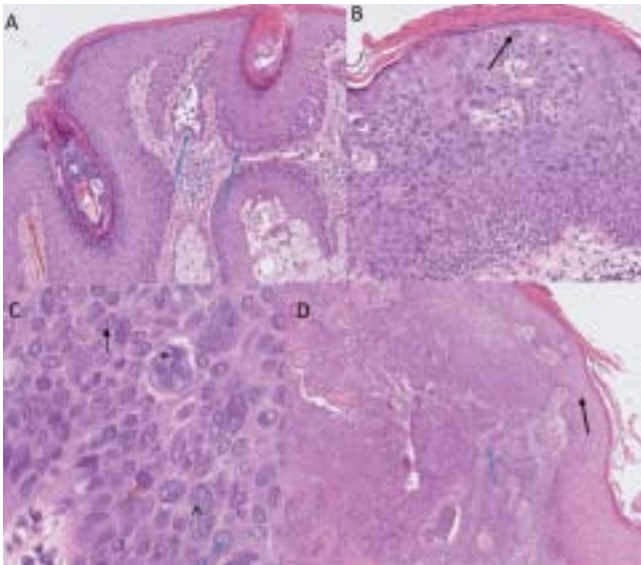
¹ Dermatopatholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Patholoog, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, KM Surgical, Christchurch, Nieuw-Zeeland

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

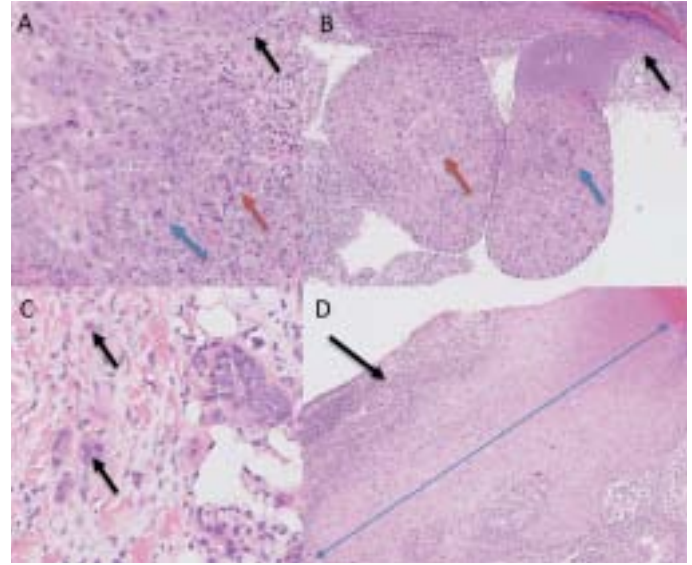


Figuur 1. Premaligne stadium.

A: Beeld van actinische keratose bij blauwe pijlen (met name basale atypie met acantholyse - loslating tussen de cellen - met aldaar ook parakeratose in het stratum corneum). Bij oranje pijl normaal epitheel.
B: Morbus Bowen, waarbij celkern met hyperchromasie en nauwelijks cytoplasma (verstoorde nucleus: cytoplasma ratio) (zie zwarte pijl) wordt gezien net onder stratum corneum. Er is atypie over de gehele breedte van de epidermis, derhalve betreft het Morbus Bowen.
C: Beeld van dysplasie, waarbij * een (atypische) mitosefiguur laat zien, ^ een gelobde (pleiomorfe) celkern, zwarte pijl een nucleolus, oranje pijl een hyperchromatische kern en de blauwe pijl een hypochromatische kern.
D: PCC met hierboven beeld van dysplasie. Blauwe pijl is het PCC en zwarte pijl is dysplasie (in dit geval actinische keratose).

Andere technieken voor de visualisering van deze basaal-membraan, zoals bijvoorbeeld elektronenmicroscopie, zijn niet geschikt voor het beoordelen van een geheel biopt. De histologische criteria voor invasieve groei zijn: onscherpe begrenzing (aanduiding dat basaal-membraan niet meer aanwezig is) (figuur 2A), een differentiatiesprong (cellen met ruimer cytoplasma aan de rand van een veld epitheel waarbij het aspect van een basale laag ontbreekt), losse tumorcellen (figuur 2B) in de dermis en een stromareactie (toename van fibroblasten). Een lastig te beoordelen criterium is het als de tumor nog wel scherpe begrenzing toont, maar toch reeds infiltratief is. Dit wordt ook wel 'pushing border' groeiwijze (alsof het andere weefsel weggeduwd wordt) genoemd. Met name de uitgebreidheid, vaak de infiltratiediepte, is dan doorslaggevend om het een PCC te noemen. Het meest bekende voorbeeld hiervan is het verruceus carcinoom, hetgeen met kolfvormige uitlopers (ook wel: gelijkend op 'olifantenpoten') infiltrteert en het epitheel nauwelijks atypisch is.

In sommige gevallen kan echter niet met zekerheid gezegd worden of het reeds een plaveiselcarcinoom betreft (figuur 2C). Dan wordt vaak de beschrijving 'atypische plaveiselcellige proliferatie, verdacht voor PCC' gebruikt. Bij deze terminologie behoort de differentiaal diagnose van reactieve epitheelhyper-



Figuur 2. Maligne stadium.

A: PCC, bij zwarte pijl nog scherpe begrenzing, bij oranje pijl geen scherpe begrenzing meer. Bij blauwe pijl cel met differentiatiesprong (ruimer cytoplasma en sterker eosinofiel).
B: Sterk verdacht voor PCC, bij zwarte pijl nog normale epidermis met haarfollikel, bij blauwe pijl atypisch plaveiselcelepitheel mogelijk nog in relatie met haarfollikel en bij oranje pijl veld atypische plaveiselcelepitheel, gelet op uitgebreidheid verdacht voor PCC met 'pushing border' groeiwijze, want nog scherpe begrenzing.
C: PCC met bij de zwarte pijl kleine groepjes cellen en bovenste pijl zelfs losse cel in de dermis.
D: Sterk verbreed plaveiselcelepitheel (blauwe pijl is gehele breedte) in achtergrond van veel ontsteking. Afhankelijk van klinische context pseudoepitheliale hyperplasie dan wel verdacht voor PCC. In dit geval bleek het hypertrofe lichen planus.

plasie (figuur 2D), ook wel pseudocarcinomeuze/epitheliale hyperplasie genoemd. [7] Dit betreft celtoename op basis van een externe prikkel/groeistimulatoren zonder DNA mutaties en kan optreden bij een aantal inflammatoire aandoeningen, waaronder lupus erythematoses, bepaalde infecties [8], ulcera, een reactie op een tatoeages [9] en prurigo. Om hiertussen onderscheid te kunnen maken, is de correlatie van het pathologisch beeld met het klinisch beeld van essentieel belang. [7] Ook kan de differentiaal diagnose tussen een slecht gedifferentieerd PCC met heldercellige veranderingen met een slecht gedifferentieerd talgkliercarcinoom lastig zijn. Dit geldt ook voor de differentie tussen sommige sprietigerige basaalcelcarcinomen met squameuze differentiatie en plaveiselcelcarcinomen. Vroeger behoorde ook het 'kerato-acanthoom' tot de differentiaal diagnose. Echter, op basis van histologische criteria is deze niet goed te onderscheiden van een goed gedifferentieerd PCC. Derhalve is er bij de recente WHO classificatie voor gekozen om deze altijd 'goed gedifferentieerd PCC, kerato-acanthotische type' te noemen. [10]

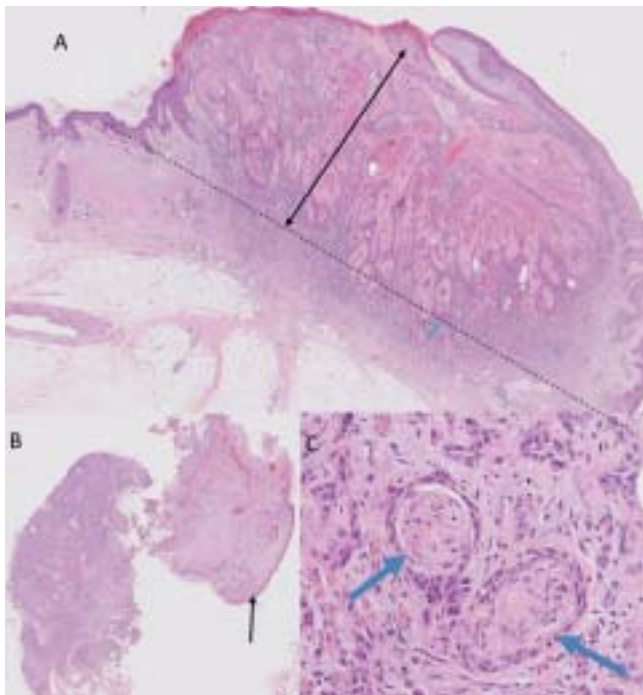
HISTOLOGISCHE TUMORKARAKTERISTIEKEN

Voor een risico-inschatting van het beloop van het PCC (risico op lokaal recidief, metastasering en mortaliteit) wordt gebruik gemaakt van klinische tumorkarakteristieken (tumorgrootte,

locatie) en patiëntkarakteristieken (eerdere tumoren, leeftijd, immuunstatus, hematologische maligniteit), naast een aantal histopathologische criteria. De belangrijkste histopathologische tumorkarakteristieken zijn: invasiediepte, perineurale/intraneurale groei en differentiatiegraad (hoewel niet meer gebruikt in de nieuwe criteria van American Joint Committee on Cancer (AJCC 8^e editie, zie tabel). [11,12]

Invasiediepte

De invasiediepte kan gemeten worden volgens Breslow waarbij wordt gemeten vanaf de granulaire laag, zoals ook bij melanomen wordt gehanteerd, of volgens de 'depth of invasion', gemeten vanaf het normale omliggende epitheel. De AJCC 7^e editie gebruikte de invasiediepte gemeten volgens Breslow, maar de huidige AJCC 8^e editie houdt de 'depth of invasion' aan. Bij vlakke tumoren is het verschil tussen deze twee meetmethodes verwaarloosbaar, maar bij exofytisch groeiende tumoren kan dit zeer groot zijn (figuur 3A). Bovendien is bij het biopt meestal de relatie met het normale omliggende epidermis niet in beeld waardoor de invasiediepte gemeten volgens de huidige AJCC criteria alleen bij een excisie kan worden beoordeeld. Andere problemen bij het bepalen van de invasiediepte in een biopt zijn: fragmentatie of tangentieel aansnijden (gebeurt vaker bij tumoren met cysteuze verande-



Figuur 3. Histologische tumorkarakteristieken.

A: Exofytische tumor, waarbij groot verschil tussen tumordikte en invasiediepte. Zwarte pijl: tumordikte, hetgeen op biopt (mits diepreikend) en excisie kan worden vastgesteld. Blauwe pijl: invasiediepte ten opzichte van het normale epitheel (zie stippellijn) en is dus veel kleiner bij exofytische tumoren (en kan formeel negatief uitvallen).

B: Gefragmenteerd biopt met links een deel met PCC waarvan de oriëntatie onduidelijk is.

In het rechter fragment ter plaatse van de pijl wordt epidermis gezien met daaronder tevens PCC.

C: Perineurale groei. De blauwe pijlen duiden de zenuwbundels aan.

ringen en/of necrose) (figuur 3B) en tumorgroei tot in de bodem hetgeen leidt tot een onderschatting van de werkelijke invasiediepte.

De mate van infiltratie kan ook worden aangegeven met het Clark-level: 1) binnen epidermis (in situ/niet invasief), 2) invasie in papillaire dermis, 3) invasie tot overgang papillaire dermis/reticulair dermis, 4) invasie in reticulair dermis en 5) invasie in subcutane vet. Deze indeling wordt niet meer gebruikt in de huidige AJCC (zie tabel [11,12]).

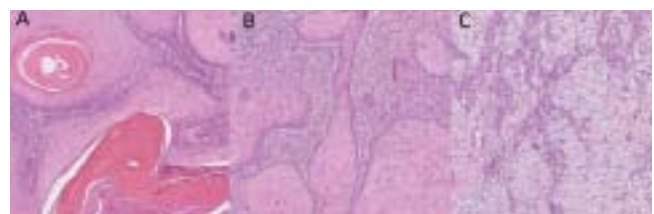
Perineurale en intraneurale groei

Wanneer een PCC zich uitbreidt langs de zenuwbundels wordt dit perineurale groei genoemd en als deze in de neurale bundel groeit, betreft het intraneurale groei. Peri- en intraneurale groei zijn geassocieerd met een hogere kans op een lokaal recidief; bij perineurale groei met name als het een grotere zenuwbundel betreft met een diameter van gelijk of meer dan 0,1 mm (figuur 3C). De kans dat peri- en intraneurale groei reeds in het biopt worden gezien is klein, enerzijds door *sampling error* en anderzijds doordat de perineurale groei vaak meer aan de rand van de tumor en in de diepte gelegen is.

Differentiatiegraad

Differentiatie betekent uitrijping en zou in de context van het PCC kunnen worden vertaald als 'meest gelijkend op normale epidermis'. Een goed gedifferentieerd PCC lijkt nog het meest op normaal plaveiselcel-epitheel en heeft nog relatief veel verhoorning. Een matig gedifferentieerd PCC heeft nauwelijks verhoorning maar lijkt nog wel enigszins op plaveiselcel-epitheel. Een slecht gedifferentieerd carcinoom vertoont niet of nauwelijks verhoorning, lijkt nauwelijks meer op plaveiselcel-epitheel, is vaker sprieterig groeiend en kan zelfs geheel spoelcellig worden (meer gelijkend op een sarcoom dan PCC, ook wel sarcomatoid PCC genoemd) (figuur 4A-C). [6] In het geval van een slecht gedifferentieerd PCC zijn vaak aanvullende immunohistochemische kleuringen noodzakelijk om te bepalen of het überhaupt een PCC betreft, zie rol van immunohistochemie.

De differentiatiegraad betreft uiteraard een continue schaal en binnen een PCC kunnen meerdere componenten optreden. Helaas zijn er momenteel geen goede criteria om betrouwbaar



Figuur 4. Differentiatiegraad.

A: Goed gedifferentieerd, met relatief veel verhoorning.

B: Matig gedifferentieerd, velden lijken nog wel op 'plaveiselcel-epitheel' met steeds ruimer wordend eosinofiel (roze) cytoplasma, maar niet of nauwelijks verhoorning.

C: Slecht gedifferentieerd, niet meer duidelijk plaveiselcel-epitheel en met ook sprieterige groeiwijze.

Tabel. Classificatie AJCC 7^e editie, versus 8^e editie.

T stadium	AJCC 7e editie	AJCC 8e editie
T1	Grootste dimensie tot 2 cm en < 2 hoogrisicofactoren	Grootste dimensie tot 2 cm
T2	Grootste dimensie vanaf 2 cm of meer dan 2 hoogrisicofactoren	Grootste dimensie van 2 tot 4 cm
T3	Invasie in maxilla, orbita, mandibula, schedel	Grootste dimensie > 4 cm of minimale erosie van bot, of diepe invasie of intraneurale en perineurale groei
T4	Ingroei in andere botten, perineurale infiltratie van de basis van het cranium	Tumor met extensieve corticale of medullaire bot betrokkenheid (T4a), invasie van de basis van het cranium of invasie door het foramen van de basis van het cranium (T4b)

Hoogrisicofactoren: infiltratiediepte volgens Breslow van meer dan 2 mm, slechte differentiatiegraad, perineurale groei, hoogrisicolocatie (lip of oor), Clark level invasie IV-V.

Diepe invasie: gemeten vanaf het 'normale' epitheel en dan meer dan 6 mm invasiediepte of dieper dan het subcutane vet.

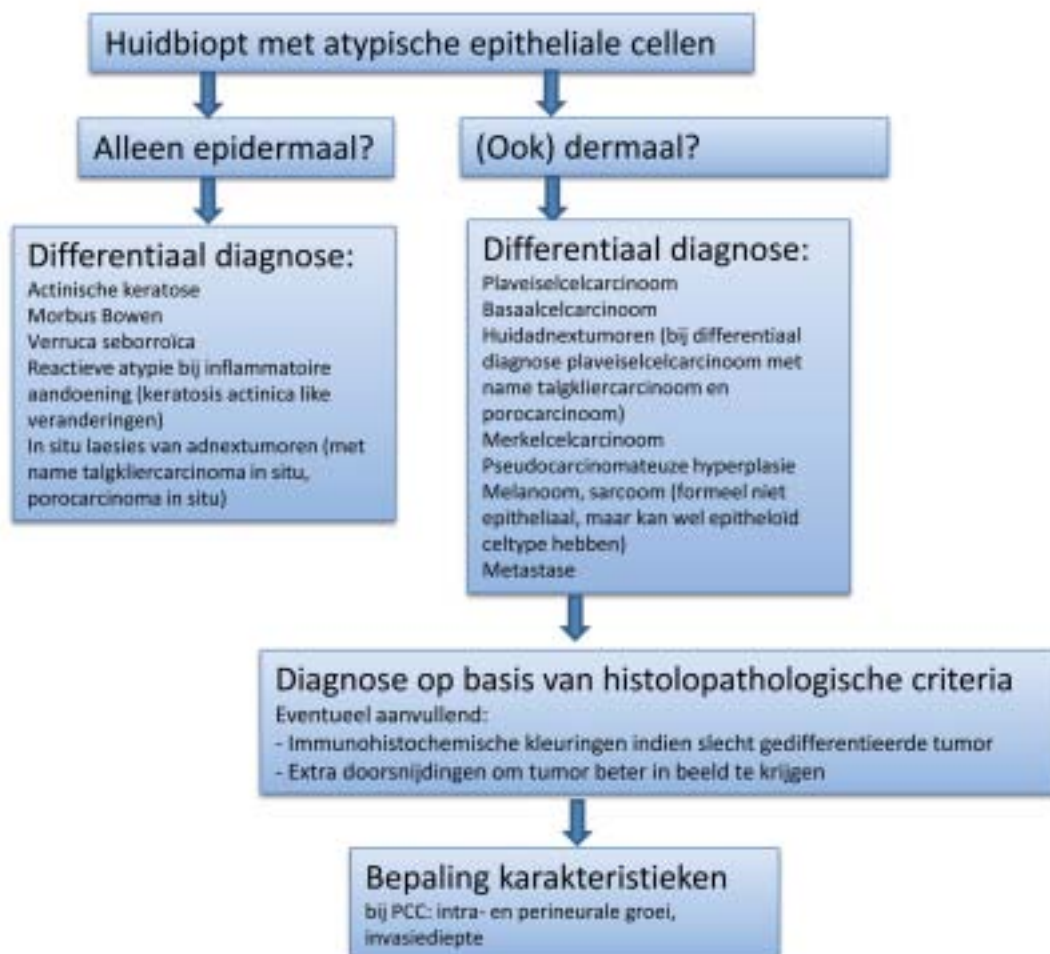
Intraneurale en perineurale groei: perineurale groei van zenuwtakken met een diameter van gelijk of meer dan 0,1 mm, of dieper dan de dermis, of klinische of radiologische aangedane zenuwtakken. Intraneurale groei is dat PCC in de neurale bundel is gegroeid.

en reproduceerbaar te kunnen graderen, hetgeen waarschijnlijk de reden is dat het niet meer is opgenomen in de AJCC 8^e editie (zie tabel [11,12]).

Rol van immunohistochemie

Met behulp van immunohistochemie kunnen bepaalde eiwitten specifiek worden aangekleurd en dit kan helpen bij de

differentiaal diagnose. Bijvoorbeeld, op het moment dat een tumor heel slecht gedifferentieerd is (lees: niet meer lijkt op zijn cel van origine, vaak spoelcellig/sarcomatoïd), dan kan met behulp van aanvullende immunohistochemie worden aangetoond dat het van epitheliale origine (cytokeratine) is of plaveiselcellige origine (p40 en p63), of juist van vasculaire origine (ERG, CD31 en CD34), gladde spiercel origine (SM-actine,



Figuur 5. Schema voor beoordeling van huidbiopsie met (pre)maligne afwijking.

MS-actine, caldesmon, desmine) of melanocytair origine (MELAN-A, S100, SOX10, HMB45, MITF). Ook kan het helpen bij de differentiaal diagnose van een plaveiselcelcarcinoom en basaalcelcarcinoom (BEREP4 juist positief in het basaalcelcarcinoom en negatief in plaveiselcelcarcinoom) en bij de differentiaal diagnose met verschillende adnextumoren. Bij cutane lymfomen is de rol van immunohistochemie misschien wel het meest onmisbaar.

ONDERSCHIED PRIMAIRE TUMOR OF METASTASE

Sommige patiënten, zoals bijvoorbeeld transplantatiepatiënten, ontwikkelen veel plaveiselcelcarcinomen en soms is het niet duidelijk of het een tweede primaire tumor op dezelfde plek (of nabij dezelfde plek) betreft, een (lokale) metastase of een lokaal recidief. Histologisch valt het onderscheid ook niet altijd met zekerheid te maken. Indien het PCC alleen in de diepte van het biopt of de excisie is gelegen en er geen contact wordt gemaakt met de epidermis, is dit suggestief voor een metastase of lokaal recidief. Als er duidelijk dysplasie van de epidermis wordt gezien waarmee het PCC verbonden is, pleit dit sterk voor een primair PCC. Indien het klinisch relevant is, kan het mutatieprofiel van de tumoren tegenwoordig met elkaar worden vergeleken om een zekerdere uitspraak te doen of het een tweede primaire tumor of een metastase/recidief betreft. Plaveiselcelcarcinomen komen ook elders voor in het lichaam (KNO-gebied, long, oesophagus, cervix, et cetera) waardoor er een differentiaal diagnose kan bestaan tussen een cutane metastase van bijvoorbeeld een longcarcinoom of een primair PCC van de huid. Ook in die gevallen kan moleculaire analyse een uitkomst bieden.

CONCLUSIE

In dit artikel hebben wij, aan de hand van het plaveiselcelcarcinoom, geprobeerd de basisconcepten van de oncopathologie toe te lichten. Op deze wijze kan men een biopt met oncopathologie systematisch benaderen (zie hiervoor figuur 5 als leidraad).

LITERATUUR

1. Sauer CM, Haugg AM, Chteinberg E, Rennspiess D, Winnepeninckx V, Speel EJ, et al. Reviewing the current evidence supporting early B-cells as the cellular origin of Merkel cell carcinoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017;116:99-105.
2. Sunshine JC, Jahchan NS, Sage J, Choi J. Are there multiple cells of origin of Merkel cell carcinoma? *Oncogene*. 2018;37(11):1409-16.
3. Verkouteren BJA, Wakkee M, van Geel M, van Doorn R, Winnepeninckx VJ, Korpershoek E, et al. Molecular testing in metastatic basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019.
4. Ribero S, Longo C, Specchio F, Piana S, Castagnetti F, Moscarella E, et al. Lymph nodes' capsular naevi are associated with high naevus count in melanoma patients: a case-control study. *Melanoma Res*. 2017;27(3):274-6.
5. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(24):6582-92.
6. Parekh V, Seykora JT. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Clinics in laboratory medicine*. 2017;37(3):503-25.
7. Zayour M, Lazova R. Pseudoepitheliomatous hyperplasia: a review. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(2):112-22; quiz 23-6.
8. Oetken T, Hiscox B, Orengo I, Rosen T. Cutaneous leishmaniasis mimicking squamous cell carcinoma. *Dermatol Online J*. 2017;23(1).
9. Cui W, McGregor DH, Stark SP, Ulsarac O, Mathur SC. Pseudoepitheliomatous hyperplasia - an unusual reaction following tattoo: report of a case and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2007;46(7):743-5.
10. Elder D. WHO Classification Skin tumors 2019.
11. Gonzalez JL, Cunningham K, Silverman R, Madan E, Nguyen BM. Comparison of the American Joint Committee on Cancer Seventh Edition and Brigham and Women's Hospital Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Tumor Staging in Immunosuppressed Patients. *Dermatol Surg*. 2017;43(6):784-91.
12. Skulsky SL, O'Sullivan B, McArdle O, Leader M, Roche M, Conlon PJ, et al. Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Head Neck*. 2017;39(3):578-94.

CORRESPONDENTIEADRES

Antien Mooyaart

E-mail: a.mooyaart@erasmusmc.nl



Effectiviteit en veiligheid van abrocitinib bij (jong)volwassenen met matig-ernstig constitutioneel eczeem

J. Zweegers | Aios dermatologie Radboudumc | jeffrey_zweegers@hotmail.com

Abrocitinib, een orale selectieve Janus kinase (JAK)-1 remmer, is effectief en veilig voor de behandeling van matig-ernstig eczeem bij volwassenen. Is dit ook voor jongvolwassenen het geval? Simpson, et al. randomiseerden in de verhouding 2:2:1 naar respectievelijk abrocitinib oraal 100mg 1dd, abrocitinib oraal 200mg 1dd, of placebo per os 1dd gedurende 12 weken. Patiënten en onderzoekers waren geblindeerd. In totaal betrof het 387 patiënten (156 patiënten abrocitinib 100mg, 154 patiënten abrocitinib 200mg, 77 patiënten placebo). Effectiviteitsanalyse op week 12. Abrocitinib (100mg en 200mg) was effectiever dan placebo op week 12. De IGA respons, gedefinieerd als IGA 0 of 1 of ≥ 2 punten verbetering ten opzichte van baseline, was 24% voor abrocitinib 100mg versus 8% voor placebo ($p=0.0037$) en 44% voor abrocitinib 200mg versus 8% voor placebo ($p<0.0001$). De EASI-75 respons, dat wil zeggen 75% verbetering in EASI score ten opzichte van baseline, was 40% voor abrocitinib 100mg versus 12% voor placebo ($p<0.0001$) en 63% voor abrocitinib 200mg versus 12% placebo ($p<0.0001$). Bijwerkingen bij abrocitinib 100mg, 200mg en placebo werden gerapporteerd in respectievelijk 69%, 78% en 57% van de patiënten. Gerapporteerde bijwerkingen waren

misselijkheid, nasopharyngitis, hoofdpijn, bovenste luchtweg-infecties, atopisch eczeem, en herpes simplex virus infecties. Ernstige bijwerkingen waren wisselend van aard (onder andere appendicitis, acute pancreatitis, duizeligheid, dehydratie, astma) en traden op bij 3% (abrocitinib 100mg), 3% (abrocitinib 200mg) en 4% (placebo) van de patiënten.

CONCLUSIE

De auteurs concluderen dat monotherapie met abrocitinib oraal eenmaal daags effectief was bij de behandeling van (jong)volwassenen met matig-ernstig constitutioneel eczeem. Kanttekening: de korte studieperiode maakt dat langetermijneffectiviteit en veiligheid buiten beeld blijven. Daarnaast mochten patiënten behalve emolliëns en antihistaminica geen andere topische behandelingen gebruiken.

Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Jul 25;396(10246):255-66.



Excisie versus de combinatiebehandeling curettage en imiquimod voor nodulair basaalcelcarcinoom

D. Appelen | Aios dermatologie Radboudumc Nijmegen | diebrechtappelen@gmail.com

Sinx et al. vergeleken 145 patiënten (mediane leeftijd van 68) met een histopathologisch aangetoond laag-risico nodulair basaalcelcarcinoom de combinatie van curettage (van verheven tumorweefsel) en imiquimod crème (5% een week na curettage 1x daags 5 dagen van de week gedurende 6 weken) met excisie. De primaire uitkomstmaat was het aantal patiënten zonder therapiefalen na 1 jaar. Omschrijving van therapiefalen: een via biopsie vastgestelde residuele of recidief tumor respectievelijk 3 maanden en 1 jaar na behandeling. Na 1 jaar betrof de proportie aan patiënten vrij van recidief respectievelijk 86,3% (63/73) voor curettage in combinatie met imiquimod en 100% (72/72) voor excisie wat zorgde voor een effectiviteitsverschil van -13,7% (95%-BI: -21,6% tot -5,8%, $p=0.0004$). Excisie bleek dus significant effectiever.

Als secundaire uitkomstmaten onderzochten ze therapietrouw (via dagboek), cosmetische uitkomst (via scoringssysteem door onderzoekers en patiënten), patiënttevredenheid (via vragenlijst), pijn (via VAS-score) en bijwerkingen na 1 jaar. Therapietrouw in de excisiegroep was uiteraard 100% en 76,3% bij curettage plus imiquimod. De cosmetische uitkomst bleek voor curettage plus imiquimod significant beter te zijn, voornamelijk in het hoofd-halsgebied. Er was geen significant

verschil in tevredenheid of matig tot ernstige pijn in beide groepen (13,5% bij imiquimod+curettage versus 27% bij excisie). De bijwerkingen na behandeling met curettage plus imiquimod betroffen jeuk, desquamatie, crustae, erosies en roodheid. Algehele malaise dan wel koortsig gevoel werd niet gezien.

CONCLUSIE

Excisie bleek significant effectiever dan de combinatie van curettage en imiquimod, en blijft de gouden standaard. Wel lag het effectiviteitspercentage van curettage en imiquimod relatief hoog. Dat biedt perspectief bij individuele patiënten bij wie chirurgisch ingrijpen minder wenselijk is. Kanttekening: de relatief korte follow-upduur van 1 jaar en het feit dat het hier enkel laag-risico basaalcelcarcinomen betrof.

Sinx KAE, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ, Winnepenninckx VJ, Arits AHMM, Mosterd K. Surgery versus combined treatment with curettage and imiquimod for nodular basal cell carcinoma (SCIN): 1-year results of a non-inferiority, randomized controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.053>.



Van keratose naar sclerose ...

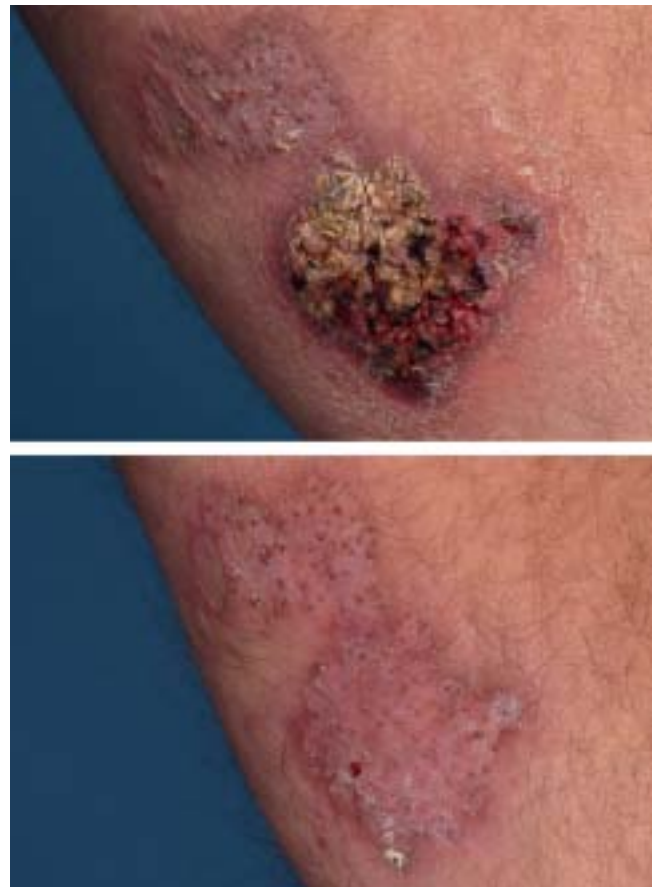
S.J.J. Retra¹, I.E.M. Merks¹, T. Brinkhuizen²

De huidafwijking keratoacanthoom komt niet vaak voor en de diagnose wordt in eerste instantie veelal gemist. In de praktijk kwamen wij een atypische en nog zeldzamere variant tegen.

Een man van 55 jaar met dermatologisch blanco voorgeschiedenis werd verwezen vanwege een door de chirurg via biopt bevestigd plaveiselcelcarcinoom. Bij lichamelijk onderzoek zagen we op het linker bovenbeen een circa 8x4cm grote, geïndureerde, drukpijnlijke, verruceuze, keratotische plaque met hemorrhagische crustae (figuur). Een tweetal anamnestic soortgelijke plaques op zowel het linker- als het rechterbeen gingen in de afgelopen paar maanden spontaan in regressie, twee sclerotische plaques achterlatende. *Mapping* met een drietal biopten van de huidige, nieuwe laesie toonde histologisch een invaginerende, plaveiselcellige laesie zonder opvallende cytonucleaire atypie, waarbij differentiaal diagnostisch een plaveiselcelcarcinoom dan wel keratoacanthoom werd overwogen. Histologie van een van de sclerotische plaques toonde een verruceuze hyperplasie met littekenvorming in combinatie met (chronische) inflammatie, waarbij men op basis van de anamnese een keratoacanthoma in regressie in overweging nam. Na multidisciplinair overleg werd besloten tot behandeling via excisie met als alternatief radiotherapie. Patiënt pleitte zelf voor een *watchful waiting* beleid.

Het keratoacanthoom (KA) wordt gedefinieerd als een goed gedifferentieerde, kratervormige, snelgroeïende papel of plaque die spontaan in regressie kan treden en zijn origine vindt in de pilosebaceus unit. [1-3] Het KA presenteert zich meestal in individuen van middelbare leeftijd, op aan de zon blootgestelde gebieden. [1] Het kan zich klinisch solitair presenteren, multipel en/of als onderdeel van een syndroom. [4] Solitaire varianten zijn de giant, mucosale of subunguale KAs en het zeldzame keratoacanthoom centrifugum marginatum (KCM) dat spontaan in regressie treedt en atrofisch geneest. [1] Multiple KAs worden bij verschillende syndromen beschreven: bij het Ferguson Smith, Grzybowski, Witten-Zak en het Muir-Torre syndroom. Ook kan een KA reactief ontstaan, zoals bij patiënten behandeld met een BRAF-kinase inhibitor. [4] Daarnaast kan het KA bij xeroderma pigmentosum voorkomen.

In de praktijk ervaren zowel de dermatoloog als de patholoog dat het lastig kan zijn om het KA te onderscheiden van een plaveiselcelcarcinoom (PCC). Er bestaat al jaren een discussie in de literatuur met de vraag of het KA een variant is van het goed gedifferentieerd PCC. Histologische criteria, zoals epithe-



Figuur. De keratotische, deels sclerotische plaque op de mediale zijde van het linker bovenbeen voor (afbeelding boven) en na (afbeelding onder) de regressie.

liale lipping, een centrale hoornkrater en de beperkte dieptegroei, die het onderscheid tussen deze twee moeten maken, zijn niet voldoende betrouwbaar en leveren niet altijd duidelijkheid op. [5] Toch tonen meerdere studies dat het KA een andere moleculaire entiteit heeft dan het PCC. [3,4] Een enkele studie onderzocht het verschil tussen het KA en het PCC via biomarkers, waarbij de cytolytische receptor P2X7 een onderscheid tussen de twee lijkt te maken. [5] Deze mogelijkheden zijn echter nog niet inzetbaar voor de dagelijkse praktijk.

¹ Anios, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; gelijke contributie

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Aanvullend onderzoek op grotere schaal is nodig voor een definitief diagnostisch instrument. [5]

De richtlijn *Plaveiselcelcarcinoom van de huid* geeft het advies om bij twijfel een KA te behandelen als een goed gedifferentieerd stadium I PCC. [6] Vanwege de onvoorspelbare groei, het voorkomen van een groot regressielitteken en mogelijke lokale destructie, luidt de consensus echter een KA altijd te behandelen als een PCC. [2] Bovendien wordt in de literatuur vermeld dat 10% van de gediagnosticeerde KAs toch PCCs blijken te zijn. [4] Het wachten op regressie verloopt dus niet zonder risico.

Bij deze patiënt zagen wij gedurende de diagnostische periode regressie van de keratose en als gevolg uiteindelijk een sclerotische plaque. Nieuwe histologie toonde littekenvorming met een oppervlakkig infiltraat zonder aanwijzingen voor maligniteit. We diagnosticeerden de laesie als een keratoacanthoom, mogelijk van het type keratoacanthoma centrifugum marginatum. Aanvullend onderzoek na punctie van een op MRI verdachte pathologische lymfeklier liet een bont beeld zien van lymfoïde cellen en enkele macrofagen, maar geen epitheliale maligniteit. De patiënt staat momenteel onder strikte periodieke follow-up, conform de oncologische richtlijn van een

goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom. Dit betekent dat de patiënt de eerste twee jaar elke zes maanden gecontroleerd zal worden en daarna jaarlijks voor een periode van drie jaar. Er zal zo nodig aanvullende histologie volgen bij verandering van het klinisch beeld.

LITERATUUR

1. Karaa A, Khachemoune A. Keratoacanthoma: a tumor in search of a classification. *International Journal of Dermatology*. 2007;46(7):671-8.
2. Zargaran M, Baghaei F. A clinical, histopathological and immunohistochemical approach to the bewildering diagnosis of keratoacanthoma. *Journal of Dentistry (Shiraz, Iran)*. 2014;15(3):91-7.
3. Ra SH, Su A, Li X, Zhou J, Cochran AJ, Kulkarni RP, et al. Keratoacanthoma and squamous cell carcinoma are distinct from a molecular perspective. *Modern Pathology*. 2015;28(6):799-806.cç
4. Gleich T, Chiticariu E, Huber M, Hohl D. Keratoacanthoma: a distinct entity? *Experimental dermatology*. 2016;25(2):85-91.
5. Slater M, Barden JA. Differentiating keratoacanthoma from squamous cell carcinoma by the use of apoptotic and cell adhesion markers. *Histopathology*. 2005;47(2):170-8.
6. Krekels GAM, et al (2018). *Plaveiselcelcarcinoom van de huid – Richtlijn 2018*. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Utrecht.

LEERPUNTEN

Leerpunten

- Het keratoacanthoom (KA) is een snelgroeiende, vaak kratervormige, papel of plaque die spontaan in regressie kan treden.
- Het KA kan zich in verschillende vormen presenteren, onder andere solitair en in het kader van een syndroom.
- Het onderscheid tussen een KA en een plaveiselcelcarcinoom (PCC) is klinisch en histologisch vaak lastig te stellen.
- Er is geen eenduidige mening in de literatuur over dit onderscheid. De richtlijn *Plaveiselcelcarcinoom van de huid* adviseert om een KA te behandelen als een goed gedifferentieerd stadium I PCC.

TREFWOORDEN

keratoacanthoom – plaveiselcelcarcinoom – regressie

KEYWORDS

keratoacanthoma – squamous cell carcinoma – regression

(Financiële) belangenverstrengeling
Geen belangenverstrengeling gemeld.

CORRESPONDENTIEADRES

Sean Retra

E-mail: seanretra@gmail.com



Plaatsbepaling guselkumab

C.J.A. van Eijsden¹, M.B.A. van Doorn² | *Illustratie: Loes Vos*

Guselkumab is een IgG1 monoklonaal antilichaam gericht tegen IL-23 en sinds 2017 geregistreerd voor psoriasis in Nederland. Wat is de plaats van deze IL-23 inhibitor in de huidige behandeling voor psoriasis?

WERKINGSMECHANISME

Bij de pathogenese van psoriasis is er onder andere sprake van een gestoorde balans tussen pathogene T-helper (Th)17 en regulatoire T-cellen. Interleukine (IL)-23 speelt hierbij een belangrijke rol. In de aanwezigheid van verschillende cytokines en chemokines (onder andere IL-6, TNF-alpha en IL-23) differentieert een naïeve Th-cel naar een Th17 subtype. Th17 cellen produceren vervolgens onder andere IL-17A en brengen een IL-23 receptor tot expressie. Geactiveerde dendritische cellen produceren IL-23, dat bindt aan deze receptor op de celmembraan van Th17 cellen. Hierdoor blijft er een continue productie, differentiatie en behoud van pathogene Th17 cellen in stand. Het werkingsmechanisme van guselkumab berust op het voorkomen van de extracellulaire binding van IL-23 op de IL-23p19 subunit van deze receptor. Behandeling met guselkumab geeft een significante daling van serum IL-17A, IL-17F en IL-22 te zien. [1]

Guselkumab is één van de vier IL-23p19 inhibitors (naast til-drakizumab, risankizumab en mirikizumab) en sinds eind 2017 geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Dosering

Guselkumab wordt toegediend middels subcutane injecties van 100mg in week 0 en 4 en daarna elke 8 weken. Dosisaanpassing bij de oudere patiënten of op basis van lichaamsgewicht is niet nodig. [2] Zie figuur.

KLINISCHE EFFECTIVITEIT

De klinische effectiviteit van guselkumab bij patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis werd onderzocht in een drietal grote (n>750) gerandomiseerde, dubbelblinde internationale fase III-studies (VOYAGE I, VOYAGE II en NAVIGATE). Zie tabel 1. VOYAGE I en II evalueerde de effectiviteit en veiligheid van guselkumab versus placebo en versus adalimumab in 1829 volwassen patiënten. De VOYAGE II-trial had daarnaast een gerandomiseerde 'withdrawal and retreatment' groep. Patiënten in de VOYAGE-trials waren ouder dan 18 jaar en hadden langer dan 6 maanden matige tot ernstige plaque psoriasis (IGA >3, PASI>12, BSA>10%) en waren geschikte kandidaten

voor systemische behandeling of lichttherapie.

Patiënten werden uitgesloten van de studies wanneer zij een andere vorm/uiting hadden van psoriasis dan het plaque type (gutatta, erythroderme psoriasis, psoriasis pustulosa), wanneer zij een voorgeschiedenis of symptomen van tuberculose hadden, of eerder waren behandeld met guselkumab of adalimumab. Er werd rekening gehouden met een washout periode bij patiënten die eerder met lichttherapie kregen dan wel behandeling met een biologic (anti-TNF-alfa, anti-IL-12/23, anti-IL-17, of anti-IL-23- inhibitor) of ander systemisch immunosuppressivum.

In de VOYAGE I trial was er na 16 weken een significant verschil ($p < 0,001$) in PASI 90 verbetering tussen de interventiegroep (guselkumab) versus de controlegroep (adalimumab), respectievelijk 73,3% (329 patiënten) versus 49,7% (334 patiënten). 82,1% van de patiënten had na 2 jaar een PASI 90 bij voortgezette behandeling met guselkumab en 49% van de patiënten een PASI 100. [3]

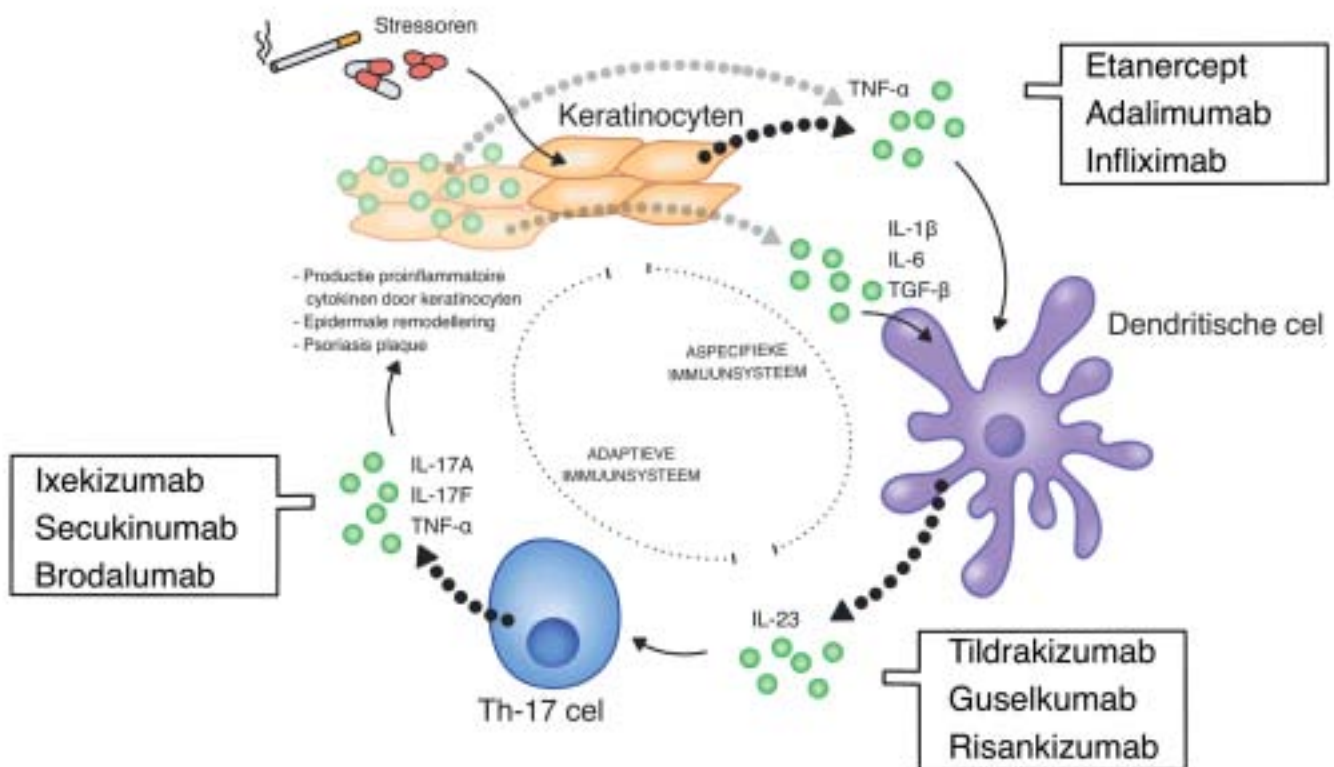
In de VOYAGE II-trial was guselkumab superieur aan adalimumab na 16 weken in PASI 90 score, respectievelijk 70% (496 patiënten) versus 46,8% (248 patiënten). [4]

Samenvattend was het percentage patiënten dat een PASI 90 respons behaalde steeds hoger in de guselkumabgroep ten opzichte van de adalimumabgroep, vanaf week 8 tot week 48 (VOYAGE I), met het grootste verschil op week 20 (VOYAGE I en II).

De NAVIGATE-trial onderzocht de effectiviteit en veiligheid van patiënten met chronische plaque psoriasis die non-responder waren op ustekinumab (IGA>2). 871 patiënten kregen in een open-label studieverband ustekinumab (45 of 90mg) in week 0 en 4. Na 16 weken werden de 268 non-responders dubbelblind gerandomiseerd naar ofwel de controlegroep (continueren ustekinumab) ofwel de interventiegroep (switch naar guselkumab). Het primaire eindpunt in deze studie was het gemiddeld aantal consulten waarbij gerandomiseerde patiënten (vanaf week 16) een IGA 0/1 bereikten en/of tenminste een 2 puntsdaling van de IGA bereikten in week 28-40. Dit aantal was significant hoger in de guselkumabgroep versus de ustekinumabgroep (1,5 vs. 0,7; $p < 0,001$). Een groter aantal patiënten in de guselkumabgroep bereikten IGA 0/1 en/of tenminste een 2 puntsdaling na 28 weken (31,1% vs. 14,3%; $p = 0,001$) en na 52 weken (36,3% vs. 17,3%; $p < 0,001$). [5]

¹ Dermatoloog, ErasmusMC, Rotterdam en Admiraal de Ruyter ziekenhuis, Goes

² Dermatoloog - klinisch farmacoloog, ErasmusMC, Rotterdam



In een recent gepubliceerde head to head trial (ECLIPSE) waarbij guselkumab 100mg per label werd vergeleken met secukinumab 300mg per label, liet guselkumab een significant betere PASI 90-response na 48 weken zien (84% vs. 70%). [6]

Effect op scalp-, palmoplantaire en nagelpsoriasis

In een subanalyse van de VOYAGE-trials keek men hoe effectief behandeling met guselkumab was ten opzichte van placebo (na 16 weken) en adalimumab (na 24 weken) voor scalp-, palmoplantaire en nagelpsoriasis.

In deze secundaire analyse werden 1829 patiënten (86,2% scalp, 27,4% palmoplantair en 57,4% vingernagels) gerandomiseerd. Patiënten met een score hoger dan 2 (op een totaalscore van 4), op de scalp-specific Investigator's Global Assessment (ss-IGA), hands and/or feet Physician's Global Assessment (hf-PGA), fingernail Physician's Global Assessment (f-PGA) werden geïncludeerd. Naast de f-PGA werd ook de Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) gebruikt.

In de guselkumab versus placebogroep bereikte een groot deel van de patiënten volledige of bijna volledige remissie na 16 weken voor scalp-, palmoplantaire of nagelpsoriasis (ss-IGA 0 of 1: 81,8% vs. 12,4%, hf-PGA 0 of 1: 75,5% vs. 14,2%, fPGA 0 of 1: 46,7% vs. 15,2%, alle $p < 0,001$).

Na 24 weken bereikte een groter percentage van de guselkumabdan de adalimumabgroep volledige of bijna volledige remissie van de scalp en palmoplantaire psoriasis, echter was het verschil qua effect op de vingernagels verwaarloosbaar (ss-IGA 0 of 1: 85,0% vs. 68,5% ($p < 0,001$), hf-PGA 0 of 1: 80,4% vs. 60,3% ($p < 0,001$), fPGA 0 of 1: 60% vs. 64,3% ($p = 0,11$), NAPSI 55% vs. 53,7% ($p = 0,50$)). [7]

Concluderend is guselkumab superieur aan adalimumab bij de behandeling van scalp- en palmoplantaire psoriasis en is er geen significant verschil tussen guselkumab en adalimumab voor de behandeling van nagelpsoriasis.

Effect op artritis psoriatica

In twee recent in *the Lancet* gepubliceerde dubbelblind gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III-studies, de zogenaamde DISCOVER-1 en -2, werd het resultaat van guselkumab geëvalueerd op arthritis psoriatica met als primaire uitkomstmaat 20% verbetering op de American College of Rheumatology (ACR20). In de guselkumabgroep met 4-wekelijks interval, behaalde 59% van de patiënten in de DISCOVER-1 studie deze criteria versus 22% in de placebogroep, en 64% van de patiënten in de DISCOVER-2, versus 33% in de placebogroep. [8,9].

VEILIGHEID

Gepoolde data van de VOYAGE-studies lieten na 16 weken vergelijkbare resultaten zien tussen de guselkumab-, adalimumab- en placebogroep, wat betreft het aantal patiënten dat tenminste één bijwerking had, het aantal patiënten waarbij de behandeling diende te worden beëindigd ten gevolge van een bijwerking en het aantal patiënten met infecties. De meest voorkomende bijwerkingen in alle groepen waren neusverkoudheid, bovenste luchtweginfectie en hoofdpijn (respectievelijk 7,9%, 5% en 4,6% in de guselkumabgroep). Ernstige bijwerkingen waren zeldzaam (1,9% in de guselkumabgroep) en vergelijkbaar tussen de groepen.

Na 100 weken behandeling bleef het bijwerkingenprofiel gunstig en in lijn met gerapporteerde bijwerkingen na

52 weken; aantal bijwerkingen 210,41 per 100 patiëntjaren, ernstige bijwerkingen 6,29 per 100 patiëntjaren, ernstige infecties 1,06 per 100 patiëntjaren, 0,38 maligniteiten (exclusief non-melanoma huidkanker) per 100 patiëntjaren, 0,39 non-melanoma huidkanker per 100 patiëntjaren en cardiovasculaire events 0,38 per 100 patiëntjaren. [10]

Voorafgaand aan de behandeling dienen alle patiënten te worden gescreend op tuberculose. Daarnaast moet men tijdens de behandeling alert zijn op infecties (waaronder tuberculose) en overgevoelighedsreacties.

Het wordt afgeraden om guselkumab te combineren met levende vaccins.

Guselkumab is een monoklonaal IgG antilichaam en kan de placenta passeren. Gegevens over gebruik in de zwangerschap ontbreken. Derhalve wordt er geadviseerd guselkumab niet toe te passen in de zwangerschap.

IMMUNOGENICITEIT

In totaal waren 8,5% (146/1713) van de guselkumab-behandelde patiënten (die werden geïncludeerd in de serum analyse) in de VOYAGE-studies antilichaampositief na 100 weken. 6,2% hiervan had neutraliserende antilichamen gericht tegen guselkumab. Antistoffen tegen guselkumab waren niet geassocieerd met veranderingen in de serumconcentratie van guselkumab en waren niet geassocieerd met een verminderde klinische

effectiviteit. Derhalve is dosisaanpassing niet nodig bij antilichaampositieve patiënten. In totaal had 1,8% van de antilichaampositieve patiënten versus 0,4% van de antilichaam negatieve patiënten een lokale reactie op de injectieplaats. [11]

PLAATSBEPALING

In een recente Cochrane-netwerk meta-analyse waren infliximab, alle IL17- en de IL23- inhibitors (guselkumab en risankizumab, maar niet tildrakizumab) significant effectiever in het bereiken van PASI 90 dan ustekinumab en de drie anti-TNF-alpha blokkers (adalimumab, certolizumab en etanercept). Ook overtroffen guselkumab, infliximab, ixekizumab, risankizumab, bimekizumab, secukinumab en brodalumab de overige biologicals in het bereiken van PASI 90 bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis, ten opzichte van de placebo. De klinische effectiviteit van deze middelen is vergelijkbaar. [12] In de keuzematrix (tabel 2) is te zien dat toedieningsfrequentie en effectiviteit van guselkumab niet ongunstiger zijn dan die van andere biologics uit de anti-TNF en anti-IL17 groep die subcutaan worden toegediend. Alle IL-23 inhibitors laten hoge remissie percentages zien en relatief weinig bijwerkingen, ook op de lange termijn. Er zijn op dit moment nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de drug survival van guselkumab uit de dagelijkse praktijk cohorten.

Tabel 1. Resultaten VOYAGE I, II en NAVIGATE trial.

			VOYAGE I		VOYAGE II			NAVIGATE	
	placebo (N=174)	guselkumab (N=329)	adalimumab (N=334)	placebo (N=248)	guselkumab (N=496)	adalimumab (N=248)	R: ustekinumab (N=585)	NR: ustekinumab → guselkumab (N=135)	NR: ustekinumab → ustekinumab (N=133)
Week 16									
PASI 75	5,7%	91,2%	73,1%	8,1%	86,3%	68,5%	95,7%	30%*	25%*
PASI 90	2,9%	73,3%	49,7%	2,4%	70,0%	46,8%	69,7%	4%*	4%*
PASI 100	0,6%	37,4%	17,1%	0,8%	34,1%	20,6%	27,2%	0%*	0%*
Week 24									
PASI 75	-	91,2%	72,2%	-	89,1%	71,0%		70%*	52%*
PASI 90	-	80,2%	53,0%	-	75,2%	54,8%		35%*	22%*
PASI 100	-	44,4%	24,9%	-	44,2%	26,6%		9%*	5%*
Week 52									
PASI 75								77%*	55%*
PASI 90								51,1%	24,1%
PASI 100								20,0%	7,5%
Week 100									
PASI 75		94,8%							
PASI 90		82,1%							
PASI 100		49,0%							

* Geschat op basis van figuur. De echte waarde kan enigszins afwijken.

Tabel 2. Verkorte keuzematrix biologicals (naar Richtlijn Psoriasis 2017 NVDV).

Systemische therapie	adalimumab	secukinumab	ustekinumab	Guselkumab (VOYAGE I)	Guselkumab (VOYAGE II)
Inductieperiode: 16 weken					
≥ PASI 75-respons	70%*	78%*	72%*	91,2%	86,3%
≥PASI 90-respons	33%*	50%*	39%*	73,3%	70%
Volledige remissie (PGA 0, PASI 100)	15%*	16%*	4,1%*	37,4%	34,1%
PGA 0/ 1 ('clear / almost clear')	57%*	61%*	69%*	85,1%	84,1%
% patiënten met ten minste één ernstige bijwerking	2%*	2%*	1%*	2,4%	1,6%
% patiënten dat uitvalt uit de studie vanwege bijwerking	2%*	1%*	1%*	1,2%	1,4%
Lange termijn: 24 weken					
≥ PASI 75-respons	68%*	Niet beschikbaar, lijkt iets af te nemen ten opzichte van inductie [Langley 2014]	77%*	91,2%	89,1%
≥PASI 90-respons	42%*	Niet beschikbaar, lijkt iets af te nemen ten opzichte van inductie [Langley 2014]	52%*	80,2%	75,2%
Volledige remissie (PGA 0, PASI 100)	Niet beschikbaar*	Niet beschikbaar*	Niet beschikbaar*	44,4%	44,2%
PGA 0/ 1 ('clear / almost clear')	60%*	Niet beschikbaar*	68%*	84,2%	83,5%
% patiënten met ten minste één ernstige bijwerking	3%*	Niet beschikbaar*	Niet beschikbaar*	4,9% vs. 4,5% adalimumab (48 weken)	3,6% vs. 3,6% adalimumab (48 weken)
TOA: tijd in weken tot 25% patiënten PASI 75-respons bereikt	4,7 weken*	Ongeveer 3 tot 4 weken (exacte getallen niet beschikbaar) [Langley 2014]	4,9 weken (45 mg)* 4,8 weken (90 mg)*	4 weken**	4 weken**
Effectiviteit op nagels	29,5% (wk 24) 53,8% (wk 48)** [De Vries 2013]	19,1% - 46,1% (wk 12-16)** [De Vries 2013]	46,5% - 48,7% (wk 24) 68,6% (wk 52)** [De Vries 2013]	49,8% (wk 24) en 68,1% (wk 48)	55% (wk 24)
Antistofvorming: Proportie patiënten met antistoffen	8,8-49%	Onbekend	7% (weinig gegevens beschikbaar)	8,5%	idem
Antistofvorming: Effect op kliniek (neutraliserend of niet-neutraliserend)	Ja (neutraliserend)	Onbekend	Onbekend geen effect op	Ja (neutraliserend; farmacokinetiek)	idem
Teratogeniteit bij zwangerschap	Niet teratogeen	Onbekend	Onbekend	Onbekend	idem
Gebruiksgemak (toedieningsvorm)	Subcutaan, 1 keer per 2 weken	Subcutaan, week 1,2,3,4,5 en daarna 1 x per 4 weken	Subcutaan, week 0,4 en dan iedere 12 weken	Subcutaan, week 0,4 en dan iedere 8 weken	idem
Kosten medicatie eerste jaar behandeling (inclusief oplaaddosering volgens label) [Chiu 2015]	40 mg/ 2 weken: € 16.310 € 7.000 - € 14.000	300 mg/ maand: € 19.962	45 mg/ 3 maanden: € 16.347 90 mg/ 3 maanden: € 16.355	€ 18.947,86	idem

* Berekend op basis van GRADE-systeem

** Geschat op basis van figuur. De echte waarde kan enigszins afwijken.

KERNPUNTEN

- Behandeling met de IL-23 remmer guselkumab is geassocieerd met een hoge en langdurige effectiviteit in combinatie met een gunstig bijwerkingenprofiel.
- Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de effectiviteit en bijwerkingen in de dagelijkse praktijk, ook niet in vergelijking met de andere recent beschikbaar gekomen IL-23 remmers risankizumab en tildrakizumab.
- Gegevens uit de verschillende nationale en internationale biologic-registers zullen hier in de toekomst meer licht op kunnen schijnen.

TREFWOORDEN

guselkumab – psoriasis IL-23 inhibitor – effectiviteit – bijwerkingen

KEYWORDS

guselkumab – psoriasis – IL-23 inhibitor – efficacy – adverse effects

Belangenverklaring

MvD heeft deelgenomen aan advies-raden, klinische studies en gesponsorde voordrachten gegeven voor Janssen Cilag, Abbvie, Novartis, Leo Pharma, GSK, Idera, Cutanea, Celgene, MSD, Pfizer, Sanofi-Genzyme en Lilly. CvE heeft geen financiële relatie met andere belanghebbende partijen.

Financiële ondersteuning voor dit artikel: geen.

CORRESPONDENTIEADRES

Martijn B.A. van Doorn

E-mail: m.b.a.vandoorn@erasmusmc.nl



Erbium-YAG lasertherapie voor cutane leiomyomen

B. Cosgun¹, M.A.B. Ernst², M. van Geel³, P. M. Steijlen⁴, V.L.R.M. Verstraeten^{4,5}

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 multipale 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 collageen 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.

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen

³ Laboratoriumspecialist Klinische Genetica, afdelingen Klinische Genetica en Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

⁵ 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.

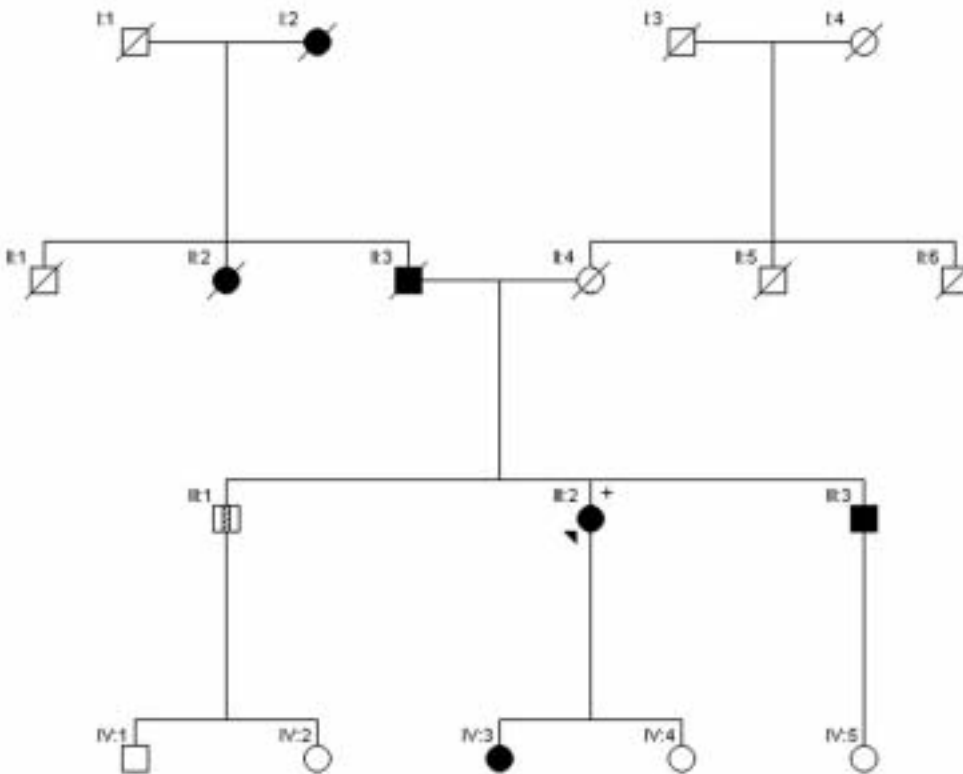
Gezien de pijnklachten van de leiomyomen kreeg patiënte initieel capsaicinecrème 0.075%, echter zonder resultaat. Vervolgens verrichtten we op proef een ablatieve laserbehandeling met de Erbium-YAG laser (2.5mm spot, 13J, 10Hz) van een viertal leiomyomen op de buik die voor patiënte het meest pijnlijk 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 cm². 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.

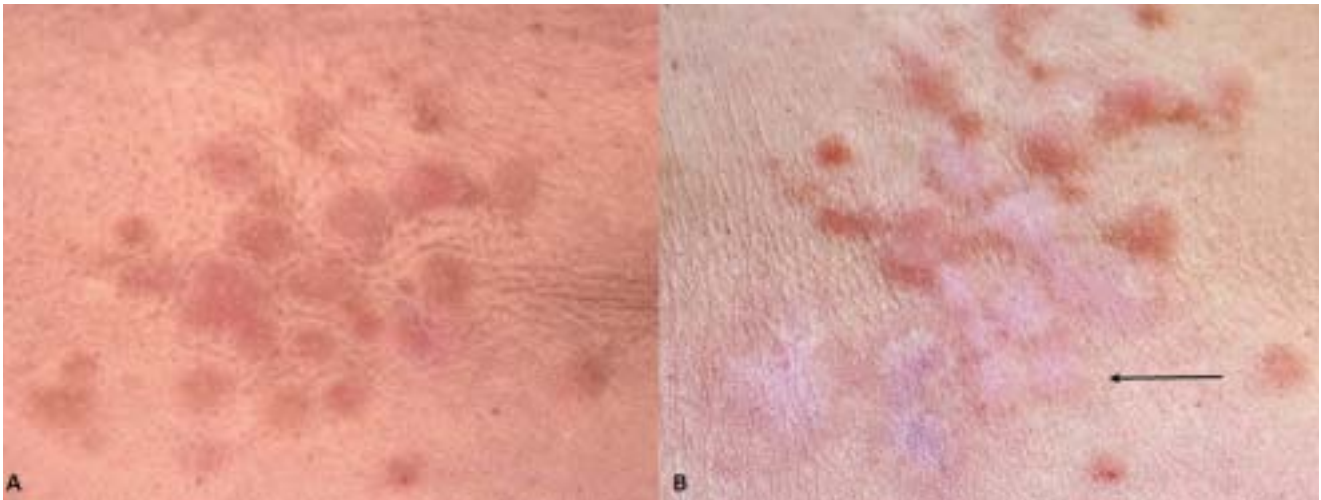
HEREDITAIRE LEIOMYOMATOSIS EN NIERCEL CARCINOOM (HLRCC)

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^e en 40^e 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 Erbiuim-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, gastroïntestinale 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. multipele 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^e levensjaar, 2) type 2 papillaire niercelcarcinoom onder het 40^e 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^e 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 multipele 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 spiercontractie 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 CO₂ 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 CO₂ 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, Aittomaki K, Vierimaa 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 CO₂ 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

DIAGNOSE

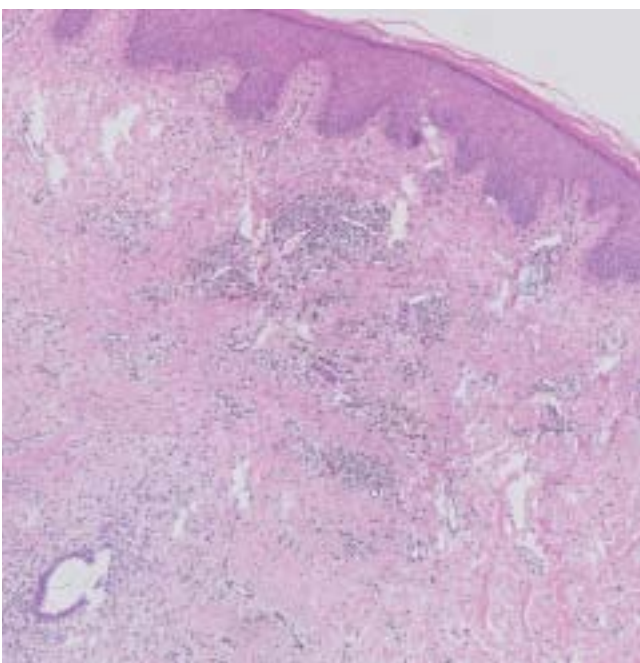
Primaire cutane endometriose.

HISTOPATHOLOGISCH ONDERZOEK

Er werd een huidbiopt afgenomen dat werd afgelijnd door meerlagig verhoornend plaveiselepitheel met in de aanpalende dermis een enkele klierbuis met endometriaal aspect, omgeven door wat stroma (figuur 2). In de omgeving waren talrijke hemosiderine macrofagen. De klierbuizen toonden expressie van de oestrogeenreceptor en PAX8 (figuur 3). Concluderend liet het huidbiopt een beeld zien wat kon passen bij endometriose.



Figuur 2. PAX8 aankleuring in een klierbuis.



Figuur 3. Huidbiopt met een beeld dat past bij endometriose.

BESPREKING

Endometriose is een veel voorkomende aandoening, gekenmerkt door de aanwezigheid van endometrium of baarmoederslijmvlies buiten de uterus. Cutane endometriose omvat minder dan 1% van alle endometriose gevallen en wordt onderverdeeld in een secundaire vorm – waarbij endometriose ontstaat in een operatielitteken – en een primaire, spontane vorm. [1] Primaire cutane endometriose is meestal gelokaliseerd in de navel en noemt men daarom ook wel umbilicale endometriose of Villar nodule. [2] Umbilicale endometriose presenteert zich meestal als een paarsrode tot bruinzwarte (afhankelijk van de diepte en hoeveelheid bloed) vast aanvoelende nodus of nodule die maandelijks kan opzwellen en bloeden. [3]

De differentiaal diagnose omvat zowel benigne tumoren – onder andere een lipoom, inclusiecyte, granuloma pyogenicum of een hernia umbilicalis – als maligne aandoeningen, zoals een sarcoom, melanoom of de *Sister Mary Joseph nodule* (metastase van een inwendig carcinoom). [3,4] Hoewel kliniek en beeldvorming kunnen bijdragen, is histopathologisch onderzoek noodzakelijk om de diagnose te stellen. In de histologie worden dermaal endometriale klieren en stroma gezien alsmede hemosiderine depositie, verlittekening en chronische inflammatie door bloeding. [5]

Bij secundaire cutane endometriose raakt endometriumweefsel tijdens een chirurgische ingreep, bijvoorbeeld laparoscopie, los en nestelt zich in de incisiwond. [6] De meest geaccepteerde theorie van primaire cutane endometriose stelt dat endometrium via bloed- en lymfbanen migreert naar de huid. [7] Andere theorieën suggereren de aanwezigheid van achtergebleven embryonale stamcellen die evolueren tot endometriumweefsel [8] of een gelijksoortige pathogenese als bij secundaire cutane endometriose, waarbij de navel fungeert als een fysiologisch litteken. [9]

Chirurgie is de gouden standaard en kan worden uitgevoerd door een dermatoloog, gynaecoloog of (plastisch) chirurg. De excisie – uitgevoerd met 2 millimeter marge [10] – wordt idealiter aan het einde van de menstruatiecyclus gedaan als de zwelling op zijn kleinst is. [11] Anti-hormonale therapie kan zorgen voor tumorreductie, maar is op zichzelf onvoldoende effectief en heeft daarom niet de voorkeur, mede gezien de kans op maligne ontaarding van cutane endometriose. [12] Deze kans is overigens klein; in de literatuur staan slechts een drietal casus beschreven waar umbilicale endometriose transformeerde in een adenocarcinoom. [13]

Aangezien in 15 procent van de gevallen ook sprake is van pelvische betrokkenheid, luidt het advies laagdrempelig te verwijzen naar de gynaecoloog. [14] De gebeurde ook met de patiënte uit de casus vanwege buikpijnklachten en dysmenorroe passend bij de klassieke endometriose. Er werd een MRI uitgevoerd waarbij men geen pelvische betrokkenheid kon aantonen en er geen residu zichtbaar was in de navel. Inmiddels waren de abdominale klachten van patiënte afgenomen en het verdere beleid was daarom expectatief.

LITERATUUR

1. Gin TJ, Gin AD, Gin D, Pham A, Cahill J. Spontaneous cutaneous endometriosis of the umbilicus. *Case Rep Dermatol.* 2013;5:368-72.
2. Kyamidis K, Lora V, Kanitakis J. Spontaneous cutaneous umbilical endometriosis: report of a new case with immunohistochemical study and literature review. *Dermatology Online Journal.* 2011;17(7):5.
3. Andrade MT, de Freitas CV, Câmara SF, Vieira JJ. Umbilical nodule with cyclical bleeding: a case report and literature review of atypical endometriosis. *Case Rep Obstet Gynaecol.* 2016; 7401409.
4. Victory R, Diamond MP, Johns DA. Villar's nodule: A case report and systematic literature review of endometriosis externa of the umbilicus. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14:23-32.
5. Elder D, Elenitsas R, Ragsdale B. Cutaneous endometriosis. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. *Lever's histopathology of the skin (8th edition).* Lippincott Raven, Philadelphia, 1997:796.
6. Loh SH, Lew BL, Sim WY. Primary cutaneous endometriosis of umbilicus. *Ann Dermatol.* 2017;29(5):621-25.
7. Raffi L, Suresh R, McCalmont TH, Twigg AR. Cutaneous endometriosis. *Int J Women's Dermatol.* 2019(5):384-86.
8. Yu CY, Perez-Reyes M, Brown JJ, Borrello JA. MR appearance of umbilical endometriosis. *J Comput Assist Tomogr.* 1994;18:269-71.
9. Agarwal A, Fong YF. Cutaneous endometriosis. *Singapore Med J.* 2008;49(9):704-9.
10. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynaecol.* 1990;75(6):1023-28.
11. Din AH, Verjee LS, Griffiths MA. Cutaneous endometriosis: a plastic surgery perspective. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery.* 2013;66(1):129-130.
12. Nellihela L, Al-Adnani M, Kufeji D. Primary umbilical endometriosis in an adolescent girl: unsuspected pathology. *Eur J Pediatr Surg Rep.* 2020;8:10-13.
13. van den Noulund DPA, Kaur M. Primary umbilical endometriosis: a case report. *Facts Views Vis Obgyn.* 2017;9(2):115-9.
14. Theunissen CIJM, Ijpmma FFA. Primary umbilical endometriosis: a cause of a painful umbilical nodule. *J Surg Case Rep.* 2015; 2015(3):rjvo25.