



# Een witte raaf

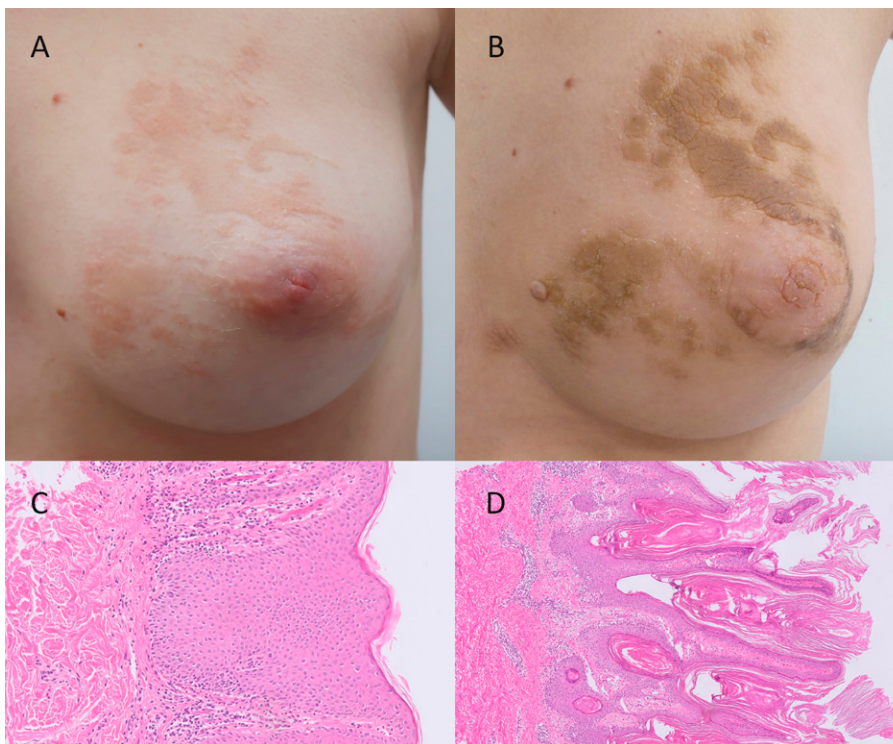
M.E. Weijns<sup>1</sup>, Th.M. Starink<sup>2</sup>, A.M.R. Schrader<sup>3</sup>, K.D. Quint<sup>4</sup>

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

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

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



**Figuur 1:**

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

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

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

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

## BESPREKING

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

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

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

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

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

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

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

## LEERPUNTEN

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

## TREFWOORDEN

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

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

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

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

---

#### CORRESPONDENTIEADRES

Marieke Weijns

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