



Paraneoplastische systemische sclerodermie op basis van een recidief melanoom

Q. Yin¹, E.A.M. van der Voort²

Een 77-jarige man presenteert zich op de polikliniek met huidverstrakking van de onderbenen, voeten, onderarmen en handen sinds 4 maanden. Tractus anamnese vermeldt gewichtsverlies van circa 6 kg afgelopen jaar. Een biopt laat een beeld zien passend bij sclerodermie. Aanvullend laboratoriumonderzoek laat onder andere positieve anti-RNA polymerase III zien, passend bij systemische sclerodermie (SSc). Er is sprake van snelle progressie bij een man van oudere leeftijd, met bovendien een melanoom in de voorgeschiedenis. Die combinatie vormt een uitdaging.

Systemische sclerose (SSc) of sclerodermie is een zeldzame auto-immuunziekte onder meer gekenmerkt door fibrosering van de huid en interne organen. De diagnose kan worden gesteld op basis van de nieuwe ARA-criteria namelijk proximale sclerose van vinger tot voorbij metacarpophalangeale gewrichten, of minimaal negen punten bij elkaar op de volgende onderdelen: huidverdickning van de vingers, 'digital pitting scars', teleangiëctastieën, abnormale nagelriem capillairen, pulmonale arteriële hypertensie en/of interstitiële longziekte, fenomeen van Raynaud of SSc-gerelateerde auto-antistoffen (anti-Scl-70, anti-RNA polymerase III). [1] Meestal begint deze aandoening tussen de 30 en 50 jaar, voornamelijk bij vrouwen. Een klein percentage presenteert zich op hogere leeftijd als paraneoplastische uiting. SSc als paraneoplastische uiting van een melanoom is zeldzaam.

CASUS

Een 77-jarige man presenteert zich op de polikliniek met toenemende pijnklachten aan de onderbenen, voeten, onderarmen en handen sinds 4 maanden (figuur 1). Tractusanamnese vermeldt gewichtsverlies van 6 kg in het afgelopen jaar. De voorgeschiedenis vermeldt onder andere een T3aN2b melanoom in 2014 met in-transit metastasen in 2016 en 2017. Op een PET CT-scan en MRI cerebrum waren er toen geen aanwijzingen voor metastasering op afstand. Bij lichamelijk onderzoek is er sprake van een stug aanvoelende, strakke huid van de onderarmen, handen, voeten en onderbenen. Er is sprake van sclerodactylie, maar geen littekentjes of weefselverlies aan de vingertoppen. Huidbiopt laat een beeld zien passend bij sclerodermie. Aanvullend laboratoriumonderzoek toont een positieve anti-RNA polymerase III, passend bij SSc. Verder levert screenend algemeen laboratoriumonderzoek geen relevante afwijkingen op. Hiermee voldoet patiënt aan 1

major ARA-criterium (proximale sclerose) en 1 ander criterium (sclerodactylie) voor de diagnose SSc.

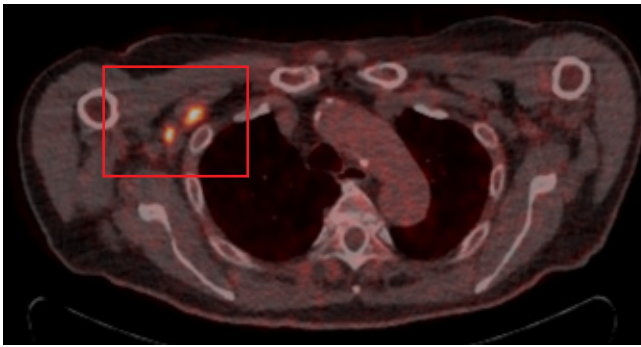
In verband met de leeftijd van patiënt, snelle progressie, positieve anti-RNA polymerase III en de voorgeschiedenis van het melanoom wordt onder verdenking van een paraneoplastische SSc een PET-CT scan verricht. Deze toont vier licht vergrote, sterk hypercapterende klieren hoog in de rechter axilla (figuur 2a en 2b). Echogelegeide biopsie van de rechter axilla bevestigt dat er sprake is van een metastase van het melanoom. Moleculaire diagnostiek laat geen mutaties in de BRAF of KIT genen zien. Er zijn geen aanwijzingen voor afstandsmetastasen. Na multidisciplinair overleg wordt een re-okselsklieretoilet geadviseerd. Histologie na klierextirpatie bevestigt nogmaals de diagnose. Vanwege toenemende klachten van huidverstrakking worden lokale klasse 4 corticostero-



Figuur 1. Huidverstrakking van de vingers.

¹ Anios dermatologie, Bravis Ziekenhuis Roosendaal

² Dermatoloog, Bravis Ziekenhuis Roosendaal



Figuur 2a.

iden en methotrexaat gestart, waarop het beeld stabiliseert. Bespreking volgt in het regionaal melanoom MDO. Er wordt afgezien van adjuvante immunotherapie vanwege de mogelijke verhoogde kans op bijwerkingen in verband met de aanwezige sclerodermie. Drie maanden later wordt opnieuw een PET-CT-scan verricht in verband met de opgelopen tumor-marker S-100B. De PET-CT-scan laat een persisterende lymfekliermetastase zien ter plaatse van het eerdere operatiegebied en mogelijk een nieuwe lymfekliermetastase retroclaviculair rechts. Men zal opnieuw proberen deze operatief te verwijderen. Afhankelijk van de nieuwe bevindingen stemmen we binnenkort nieuw beleid af.

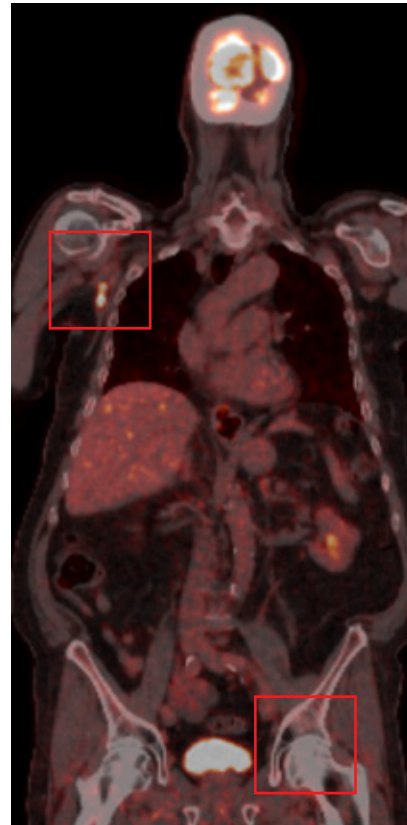
BESPREKING

Epidemiologie

Een systematische review met meta-analyse liet zien dat SSc geassocieerd is met maligniteiten (RR 1,75; 95% BI 1,41-2,18), waarbij met name een verhoogd risico bestaat op longcarcinomen (RR 4,35; 95% BI 2,08-9,09) en hematologische maligniteiten (RR 2,24; 95% BI 1,53-3,29). [2] Voor de associatie met melanomen werden in een retrospectieve studie prevalentiecijfers van 2012 tot 2019 verzameld van het *gelijktijdig* voorkomen van melanomen en SSc. Vergeleken met de algemene populatie in het ziekenhuis hadden patiënten met SSc een 3,4 keer hogere kans op een melanoom (OR 3,4, 95% BI 2,1-5,5; $P < .0001$). [3]

Bij onze patiënt werd de zeldzame diagnose 'SSc als paraneoplastische uiting van een recidief melanoom' gesteld, een beeld dat slechts enkele keren in de literatuur is beschreven. [4-7] Zo werden in een retrospectieve cohortstudie met 153 patiënten twee patiënten geïdentificeerd met een maligne melanoom van de huid en in het oog die een SSc ontwikkelden, 1 respectievelijk 14 jaar na de primaire diagnose melanoom. [7] Naast deze studie zijn er in de literatuur slechts enkele casusbesprekingen over SSc als paraneoplastische uiting, ontstaan na een eerder gediagnosticeerd melanoom. [4-6]

Andersom hebben patiënten bij wie men in eerste instantie de diagnose SSc stelt ook een verhoogd risico op het later ontwikkelen van een melanoom en andere maligniteiten. In een Australisch cohort van 1727 SSc patiënten was de jaarlijkse incidentie voor het ontwikkelen van een maligniteit 1,3% en de prevalentie 14,2%. Het risico op een maligniteit was hier-



Figuur 2b. PET-CT met lymfekliermetastasen rechts axillair.

mee meer dan tweemaal zo groot als dat van de Australische populatie als controlegroep, met een gestandaardiseerde incidentieratio (SIR) van 2,15 (93% BI 1,84-2,49). De meest voorkomende maligniteiten in dit cohort waren het mammacarcinoom, melanoom, hematologische maligniteiten en longcarcinomen. De prevalentie van melanoom was in dit cohort met 2,1% (37 patiënten) niet significant hoger vergeleken met de controlegroep, met een SIR van 1,3 (95% BI 0,59-2,46). [8] Echter bleek de kans op het ontwikkelen van een melanoom binnen vijf jaar na onset van SSc wel tot meer dan drie keer verhoogd (SIR van 3,40 (95% BI 2,39-4,02)), vergelijkbaar met eerder gepubliceerde resultaten. [3,8] In het Australische cohort was bij 14,0%, het RNA-polymerase III positief, een bevinding geassocieerd met een verhoogde kans op het ontwikkelen van een maligniteit binnen vijf jaar na onset van SSc (OR 2,0 $p = 0,044$). Verder bleek uit deze studie dat de mortaliteit onder SSc patiënten met een maligniteit meer dan tweemaal zo groot is als bij SSc patiënten zonder maligniteit. [8] In een kleiner Frans cohort van 210 patiënten die men tussen 2004 en 2017 volgde, werden 21 patiënten (10%) gediagnosticeerd met een maligniteit, voornamelijk mammacarcinoom en longcarcinoom. [7] In de follow-up werd één melanoom geïdentificeerd. In deze studie vond men, in tegenstelling tot het Australische cohort, geen significant verschil in de overleving tussen SSc patiënten met en zonder een maligniteit. 75% van de patiënten van de SSc patiënten met een maligniteit waren na 12 jaar nog in leven en voor 75% van de patiënten zonder maligniteit was dit 11,6 jaar ($P = 0,9$). [9]

Pathofysiologie

Er zijn meerdere hypothesen over de verklaring voor het verband tussen SSc en maligniteiten. Zo zou SSc als paraneoplastische uiting kunnen ontstaan als gevolg van een auto-immunreactie getriggerd door de immunrespons tegen de (primaire) maligniteit. [3,5] Een verklaring voor het ontwikkelen van maligniteiten bij (primaire) SSc is de chronisch inflammatie met onder andere verhoogde TGF- β waarden en de behandeling van SSc met systemische immunosuppressiva. [3] Verder wordt de inductie van DNA-schade in mesenchymale en epitheliale cellen door vrije zuurstofradicalen als oorzaak genoemd voor de associatie tussen SSc en maligniteiten. In chromosomen van fibroblasten en lymfocyten treden breuken op, waarna waterstofperoxide wordt vrijgegeven dat vervolgens DNA-schade veroorzaakt. Epitheliale cellen gaan hierdoor in apoptose en mesenchymale cellen stoppen met delen en committeren zich tot de terminale differentiatie in myofibroblasten, resulterend in fibrose. [2] In onze casus zou het eerstgenoemde mechanisme de meest passende verklaring kunnen zijn, aangezien de maligniteit al aanwezig was voor het optreden van de klachten van de sclerodermie.

Behandeling

De behandeling van patiënten met SSc en een maligniteit is gericht op de twee aandoeningen afzonderlijk. Hierbij moeten rekening houden met de interactie van de behandelingen op beide aandoeningen. [10] Bij onze casus wordt de behandeling van het gemetastaseerde melanoom bemoeilijkt door het gelijktijdig voorkomen van SSc. Zo kan adjuvante immunotherapie normaliter worden toegepast bij het lymfogene gemetastaseerde BRAF-negatieve melanoom na lymfeklierresectie. Bij immunotherapie wordt het eigen immuunsysteem versterkt en daardoor getriggerd om maligne cellen de bestrijden. Hierdoor bestaat er ook een verhoogd risico op het ontstaan van auto-immun aandoeningen of kunnen deze sterk progressief worden. Anderzijds wordt ook gezien dat een paraneoplastisch beeld kan verbeteren of zelfs kan verdwijnen na de behandeling van de onderliggende maligniteit. [11] Omdat de immunotherapie de sclerodermie zou kunnen verergeren, is bij onze patiënt afgezien van deze behandeling en is ervoor gekozen zoveel mogelijk chirurgisch te behandelen.

CONCLUSIE

Het gelijktijdig voorkomen van SSc en een maligniteit, met melanoom in het bijzonder, is zeldzaam. De therapeutische mogelijkheden zijn beperkt wanneer deze aandoeningen gelijktijdig aanwezig zijn. Meer kennis van de pathofysiologie van beide aandoeningen en onderlinge beïnvloeding is noodzakelijk om stappen vooruit te kunnen zetten in de behandeling.

LITERATUUR

1. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria of systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65:2737-47.
2. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology*. 2013;52:143-54.
3. Boozalis E, Shah AA, Wigley F, Kang S, Kwatra SG. Morphea and systemic sclerosis are associated with an increased risk for melanoma and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1449-51.
4. Thoeke A, Schmid H, Fighl R, Schadendorf D, Ugurel S. Jo-1 positive paraneoplastic systemic sclerosis in a patient with metastatic melanoma. *Eur J Dermatol*. 2006;16:428-30.
5. Schwartz RA, Burgess PH, Fox MD. Sclerodermoid changes in a patient with metastatic malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1980;6:112-4.
6. Videtic GM, Lopez PG, Jones JV. A case of melanoma concurrent with progressive systemic sclerosis. *Cancer Invest*. 1997;15:224-6.
7. Sargin G, Senturk T, Cildag S. Systemic sclerosis and malignancy. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2018;21:1093-7.
8. Morrisroe K, Hansen D, Huq M, et al. Incidence, risk factors and outcomes of cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res*. 2020;72:1625-35.
9. Catano J, Guedon A, Riviere S, et al. Cancers in systemic sclerosis: risk factors, impact on survival and literature review. *La Revue de médecine interne*. 2019;40:637-44.
10. Kubiawski T, Nicos M, Krawczyk P. Lung cancer immunotherapy in transplant patients and in patients with autoimmune diseases. *Front Oncol*. 2020;10:568081.
11. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:838-54.

CORRESPONDENTIEADRES

Qiqi Lin

E-mail: q.lin@bravis.nl