



# Blauwe vlekjes, niet altijd even (on)schuldig!

A. Belpaire, E. van Autryve, L. Temmerman

**Een pasgeboren meisje werd geboren met opvallende, blauwkleurige omschreven laesies van wisselende grootte verspreid over het lichaam. Zij vertoonde geen andere huidafwijkingen of systemische symptomen. Het klinisch onderzoek bij de geboorte was verder volledig geruststellend en de zwangerschap was ongecompliceerd verlopen. In de familiale voorgeschiedenis werden geen bijzonderheden weerhouden. Het neonaatje werd opgenomen voor verdere diagnostische uitwerking.**

Klinisch vonden we in een asymmetrische distributie meerdere niet-wegdrukbaar blauw-rode maculae tot bolvormige papels in het gelaat, de nek, de flanken en in mindere mate ter hoogte van de extremiteiten. De diameter van de letsels varieerde tussen één en enkele millimeters. Dermatoscopisch onderzoek toonde matig scherp begrensde, erythemateuze homogene structuren. De huidafwijkingen deden een *blueberry muffin*-syndroom vermoeden. Overig lichamelijk onderzoek vertoonde verder geen bijzonderheden. Op advies van de dermatologen werd een huidbiopsie genomen. Dit toonde een nodulaire immatuur myeloïde infiltraat met immunofenotype CD45+, CD68+, MPO+ alsook een klein percentage CD34+, c-KIT, TdT, CD56 en granzymeB kleurden negatief. Het mor-

fologisch beeld bleek suggestief voor een cutane lokalisatie van een acute myeloïde leukemie of myeloïde sarcoom. Verder uitgebreid bloedonderzoek met screening naar congenitale en perinatale infecties bleek geruststellend. Omdat de vader één maand voorheen bij terugkeer van een reis naar Brazilië griepige symptomen had vertoond, werd een bijkomend staal afgenomen voor screening naar tropische verwekkers (dengue, chikungunya, West Nile). Aanvullende beeldvorming (RX + echografie) vertoonde tenslotte geen afwijkingen. In kader van verdere diagnostische uitwerking werd de pasgeborene vervolgens overgeplaatst naar het gespecialiseerd hematologisch centrum van het universitair ziekenhuis Gent. Aldaar toonde morfologische en immunoflow-analyse op perifeer

Dermatoloog, AZ Maria Middelaers, Gent



Klinische presentatie van het 'blueberry muffin'-syndroom: niet-weg-drukbare blauw-rode maculae tot bolvormige papels in het gelaat, de nek, de flanken en in mindere mate ter hoogte van de extremiteiten.

bloed afwezigheid van blasten. Ook moleculaire analyses en aanvullend cytogenetisch onderzoek konden geen afwijkingen aantonen. Er werd geen beenmergaspiraats afgenomen.

Een aantal weken na de geboorte werd een spontane remissie van de huidletsels gezien, met afname in grootte, dikte en kleur van de huidletsels. Gezien uitgebreide bloedonderzoeken geen afwijkende bevindingen vertoonden, werd een afwachterende houding aangenomen, onder strikte maandelijkse klinische en biochemische opvolging. Eén jaar na het stellen van de diagnose bleef de ziekte in remissie.

## DISCUSSIE

Neonatale (of congenitale) leukemie is een uiterst zeldzame hematologische aandoening met een geschatte incidentie van ongeveer 1-5/1.000.000 pasgeborenen (<1% van alle leukemien op kinderleeftijd). De diagnose wordt binnen de termijn van 28 dagen na de geboorte gesteld. Ondanks de relatieve zeldzaamheid is congenitale leukemie de tweede meest voorkomende maligniteit bij pasgeborenen en de belangrijkste doodsoorzaak door kanker in de eerste levensmaand. In tegenstelling tot leukemie bij oudere kinderen, is aangeboren leukemie vaker van myeloïde dan van lymfoïde oorsprong; waarbij acute myeloïde leukemie (AML) voorkomt in 56-64% van de gevallen. De totale overleving na twee jaar bedraagt ongeveer 25%, wat in vergelijking met de overlevingscijfers bij oudere kinderen een bedroevende vaststelling is. [1]

De meest voorkomende ziekte tekens zijn hepatosplenomegalie, petechiën, lymfadenopathie en het karakteristieke *blueberry*

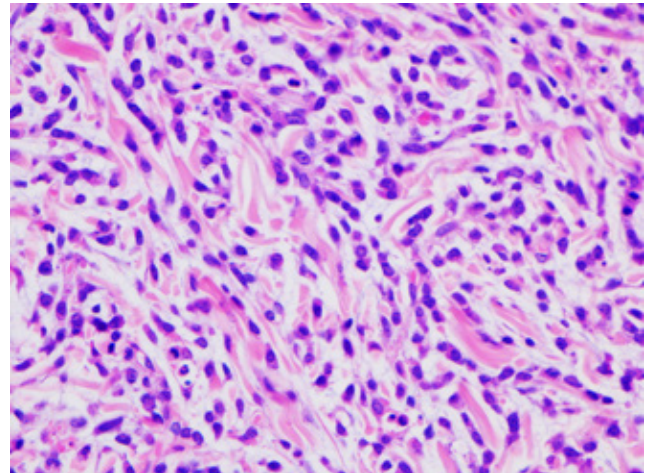
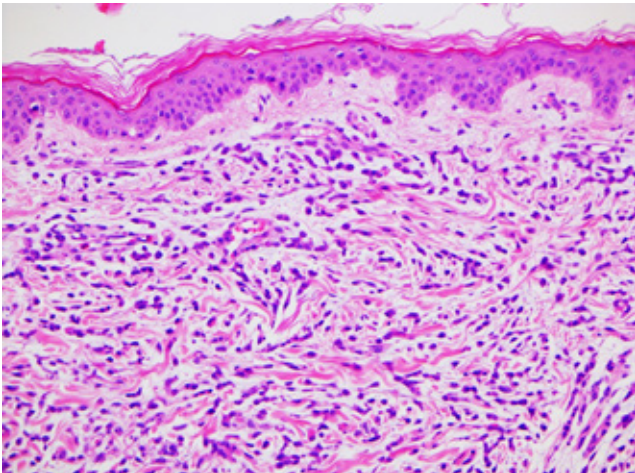
*muffin*-syndroom (BMS) dat voorkomt in 30-63,5% van beschreven gevallen in de literatuur. BMS presenteert zich klinisch als niet-weg-drukbare blauwachtige tot paarskleurige maculae, papels of noduli in een gegeneraliseerde distributie. De voorkeurslocaties omvatten de romp, het hoofd en de nek. [2]

De blauw-paarse laesies waren in deze casus te wijten aan de proliferatie van blasten in de huid wat wordt aangeduid met de term 'leukemia cutis'. Het verschijnen van dergelijke letsels heeft geen enkele prognostische betekenis en kan een stijging van blasten in bloed en beenmerg voorafgaan. Echter, er bestaat ook een zuivere cutane vorm van congenitale leukemie (zonder blastose in perifeer bloed of beenmerg). Deze variant is extreem zeldzaam, waarbij slechts een aantal casussen in de literatuur beschreven zijn. [4] Of onze patiënte al dan niet getroffen werd door deze uitzonderlijke variant, kon niet bevestigd worden vermits geen beenmergaspiraats werd uitgevoerd en een toename van blasten in het beenmerg hierdoor niet viel uit te sluiten.

Naast congenitale leukemie zijn ook andere neoplasieën met een beeld van BMS beschreven, waaronder neuroblastoma, rhabdomyosarcoma en Langherhanscel histiocytose. BMS kan ook het gevolg zijn van de dermale erythropoëse die optreedt bij congenitale virale infecties zoals toxoplasmose, hepatitis B, coxsackie virus, syphilis, varicella-zoster virus, parvovirus/erythrovirus B19, rubella, cytomegalovirus en herpes simplex virus (samengevat onder het acroniem TORCHeS). Verder zijn er ook casus beschreven waarbij een ernstige hemolytische anemie, hereditaire sferocytose of een twin-twin transfusie syndroom aanleiding gaven tot een BMS. Tenslotte kan BMS het gevolg zijn van een transiënte abnormale myelopoëse bij patiëntjes met het syndroom van Down (trisomie 21). [4]

Omwille van het risico op potentieel levensbedreigende oorzaken, is een huidbiopsie van cruciaal belang in de diagnostische uitwerking van het *blueberry muffin*-syndroom. Afhankelijk van de bevindingen dienen aanvullende onderzoeken aangevraagd te worden, waaronder een bloedonderzoek, serologische screening naar congenitale infecties, culturen of een Coombs' test. Wanneer een neoplastisch infiltraat wordt aangetroffen, zullen bijkomende histologische en immunohistochemische kleuringen uitgevoerd worden. Aanvullend moleculair en cytogenetisch onderzoek op perifeer bloed, alsook een beenmergaspiraats of beeldvorming. [2]

Bij onze patiënte zijn de huidletsels over het verloop van enkele weken zonder verdere interventies spontaan verdwenen. Spontane remissie bij congenitale leukemie is een relatief zeldzaam fenomeen, maar is beschreven bij aleukemische congenitale leukemie en specifieke cytogenetische subtypes van AML (zoals t(8;16)). [3,5] Het mechanisme van spontane remissie is tot op heden onvoldoende onderzocht, alhoewel er in de literatuur verschillende verklaringen naar voren worden geschoven. [5] Er werd in deze casus gekozen voor een *watchful waiting* beleid, met uitstel van chemotherapie. Rekening houdende met de hoge mortaliteit, ernstige sekwellen en het risico op herval na chemotherapeutische behandeling, kan deze



Histomorfologie (hematoxyline-eosine, links 200x, rechts 400x) ter hoogte van het reticulair derm wordt een nodulair infiltraat opgebouwd uit weinig cohesieve cellen die ingebed liggen in myxoid stroma gezien. Ze liggen deels geschikt in rijtjes. Cytologisch detail toont een hoge kern/cytoplasma verhouding. (Dr. Marc Haspeslagh – Dermopat).

beslissing verdedigd worden. Tot op heden zijn er echter geen onderscheidende kenmerken om het optreden van spontane remissie op het moment van de diagnose te voorspellen. De behandeling van congenitale leukemie roept daarom uitdagende diagnostische, therapeutische en ethische vragen op. [6]

## CONCLUSIE

Het verschijnen van een BMS bij een pasgeborene kan een eerste teken zijn van een potentieel levensbedreigende aandoening met mogelijk ernstige gevolgen, zoals een onderliggende congenitale leukemie. De dermatoloog heeft een sleutelrol in het tijdig herkennen van dit fenomeen en zal in eerste instantie zo snel mogelijk een diagnostische huidbiopsie uitvoeren. Wanneer leukemia cutis vastgesteld wordt, is verwijzing naar een tertiair hemato-oncologisch centrum voor verdere uitwerking aangewezen.

## TREFWOORDEN

blueberry muffin-syndroom – congenitale leukemie – leukemia cutis

## KEYWORDS

Blueberry muffin syndrome – congenital leukemia – leukemia cutis

## LITERATUUR

1. Green K, Tandon S, Ahmed M, Toscano W, O'Connor D, Ancliff P, et al. Congenital acute myeloid leukemia: challenges and lessons. A 15-year experience from the UK. <https://doi.org/10.101080/1042819420201845335>. 2020;62(3):688–95.
2. Hsiao YW, Tseng FW, Shih YL, Kuo TT, Jaing TH, Hui RCY. Blueberry muffin baby with acute myeloid leukemia and spontaneous remission. *Dermatologica Sin.* 2011 Jun 1;29(2):47–9.
3. Eberst E, Michel B, Stoebner P, Dandurand M, Meunier L. Lésions cutanées à type de leucémie congénitale « aleucémique » de rémission spontanée. *Ann Dermatol Venereol.* 2011 Aug 1;138(8–9):586–90.
4. Mehta V, Balachandran C, Lonikar V. Blueberry muffin baby: a pictorial differential diagnosis. *Dermatol Online J.* 2008 Feb;14(2):8.
5. Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *Br J Haematol.* 2018;182:170–184.
6. Orbach D, Sarnacki S, Brisse HJ, Gauthier-Villars M, Jarreau P-H, Tsatsaris V, Baruchel A, Zerah M, Seigneur E, Peuchmaur M, et al. Neonatal cancer. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):e609–20.

## CORRESPONDENTIEADRES

Arno Belpaire

E-mail: arno.belpaire@ugent.be