



De histopathologie van panniculitis

J. Damman

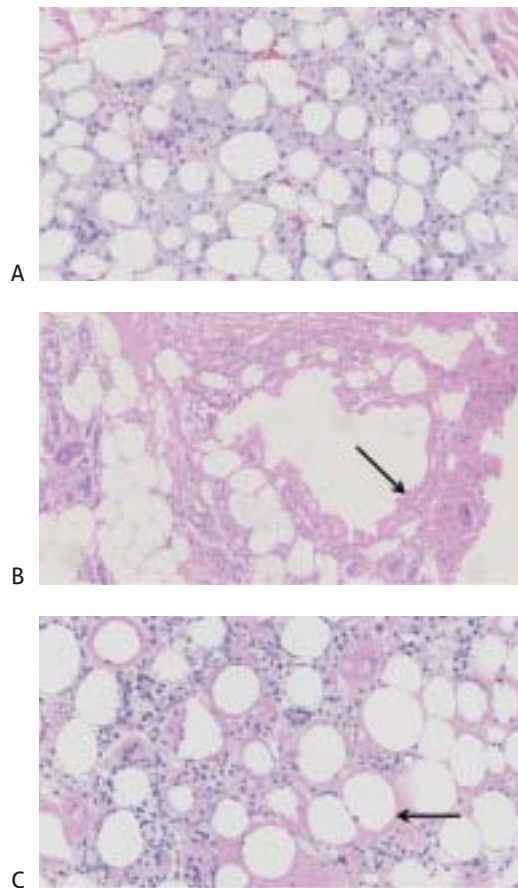
Panniculitis is afkomstig van het Latijnse woord *panniculus* dat 'dunne bekleding' betekent. *Panniculus adiposus* betekent letterlijk 'dunne bekleding van vet' en hiermee wordt het subcutane vetweefsel bedoeld. Panniculitis kan worden gedefinieerd als een heterogene groep van ziekten gekenmerkt door inflammatie van het subcutane vet. De histopathologie van panniculitis wordt beschouwd als één van de moeilijkste onderwerpen binnen de dermatopathologie. Echter, begrip van zowel de anatomie en pathofysiologie van het subcutane vet als van de pathogenese van de verschillende ziektebeelden zou de diagnostiek van panniculitiden significant kunnen doen verbeteren. In dit artikel zal de histopathologie van de prototypen panniculitis worden besproken. Voor een volledig overzicht en bespreking van alle bekende typen panniculitis verwijs ik de lezer naar het tweedelige reviewartikel van Luis Requena en collegae. [1,2]

HISTOLOGIE VAN HET SUBCUTANE VET

Het subcutane vet is opgebouwd uit lobuli van adipocyten (vetcellen), die worden gescheiden door septa. De septa zijn uitlopers van dermaal bindweefsel en bevatten naast collageen en elastine ook arteriën, venen, lymfevaten en zenuwtakken. De septale grotere arterietakken vertakken zich in arteriolen die op hun beurt de lobuli van bloed voorzien. Vanuit de arteriolen ontspringen capillairen, die een netwerk vormen rondom de individuele adipocyt. Postcapillaire venulen draineren vanuit de adipocyten en lobuli in septale venen. Belangrijk is te vermelden dat het subcutane vet een eindorgaan is en er geen collaterale circulatie bestaat tussen de verschillende lobuli of tussen het subcutane vet en de dermis. Dit laatste maakt het subcutane vet extreem kwetsbaar voor onderbreking of obstructie van de bloedvoorziening en kan leiden tot ischemie en necrose. In tegenstelling tot veel andere cellen in ons lichaam is de necrose van adipocyten niet geassocieerd met de klassieke histomorfologische veranderingen zoals pycnose en celverval. Necrose van vetcellen (vetnecrose) gaat gepaard met compleet verlies van de celstructuur. Er zijn verschillende typen vetnecrose waarvan slechts enkele typen een indicatie kunnen zijn voor een specifiek histologisch patroon en daarmee het klinisch beeld. De meest voorkomende typen vetnecrose zijn lipofage, (pseudo)membraneuze en hyaliene vetnecrose.

Lipofage vetnecrose bestaat uit schuimcelmacrofagen die necrotische vetcellen hebben gefagocyteerd en zijn gelegen tussen nog vitale vetcellen (figuur 1A). Een voorbeeld hiervan is (hoewel niet specifiek) traumatische panniculitis na een chirurgische ingreep.

Bij **(pseudo)membraneuze vetnecrose** tonen de vetcellen cysteuze ruimten belijnd met gekronkelde/gekartelde pseudomembranen (figuur 1B). Dit type vetnecrose is eveneens niet specifiek maar komt zeer vaak voor bij lipodermatosclerose.



Figuur 1. De verschillende typen vetnecrose.

A. Lipofage vetnecrose. Lipofage vetnecrose bestaat uit schuimcelmacrofagen die necrotische vetcellen hebben gefagocyteerd en zijn gelegen tussen nog vitale vetcellen. B. Membraneuze vetnecrose. Bij membraneuze vetnecrose tonen de vetcellen cysteuze ruimten belijnd met gekronkelde/gekartelde pseudomembranen (pijl). C. Hyaliene vetnecrose. Hyaliene vetnecrose toont gemummificeerde anucleaire vetcellen waarbij de necrotische vetcellen worden omgeven door een rand glasachtig homogeen eiwitrijk materiaal (pijl).

Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

Hyaliene vetnecrose toont gemummificeerde anucleaire vetcellen waarbij de necrotische vetcellen worden omgeven door een rand glasachtig homogeen eiwitrijk materiaal (figuur 1C). Hyaliene vetnecrose wordt typisch gezien bij lupus panniculitis.

HISTOLOGISCHE BENADERING

Het belangrijkste bij de histologische beoordeling van panniculitis is goed uitgangsmateriaal. Daarmee wordt bedoeld: A: juiste timing van de biopsie rekening houdend met de *life of lesions*. Idealiter een biopsie van een vroege laesie, laesionaal en het liefst van de bovenbenen.

B: een representatief en diep incisiebiopsie met voldoende subcutaan vet.

Zoals bij iedere inflammatoire dermatose moet ook bij panniculitis allereerst het dominante inflammatoire patroon worden vastgesteld. Een stapsgewijze histologische benadering wordt hieronder weergegeven en is cruciaal om tot een uiteindelijk verantwoorde overweging en/of conclusie te komen.

Stap 1: betreft het een **primaire dermatitis of primaire panniculitis**? In veel gevallen betreft het een primaire dermatitis met septale betrokkenheid van de subcutis. Dit wordt vaak gezien bij nodulaire en diffuse dermatitiden zoals necrobiosis lipoidica, granuloma annulare of sarcoïdose.

Stap 2: betreft het een **voornamelijk septale of voornamelijk lobulaire panniculitis**. Dit is een belangrijke stap omdat de distributie van de ontsteking iets zegt over de pathogenese van de ziekte. Iedere panniculitis toont een gemengd beeld van zowel septale als lobulaire panniculitis, het is de kunst om het dominante patroon vast te stellen.

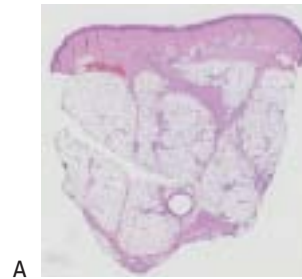
Stap 3: is er sprake van **vasculitis** en zo ja, welke vaten zijn betrokken (arteriën, capillairen, postcapillaire venulen, venen), en welke grootte hebben de vaten?

Stap 4: wat is het **dominante celtype** van het ontstekingsinfiltraat. Hierbij is het belangrijk in acht te nemen dat, zoals bij iedere inflammatoire dermatose, het ook bij panniculitis een *life of lesions* betreft. De meeste vormen van panniculitis beginnen met actieve ontsteking met influx van neutrofiële granulocyten, terwijl in langer bestaande laesies er verschillende inflammatoire cellen bij kunnen komen zoals plasmacellen bij lupus panniculitis en histiocyten en meerkernige reuscellen bij erythema nodosum.

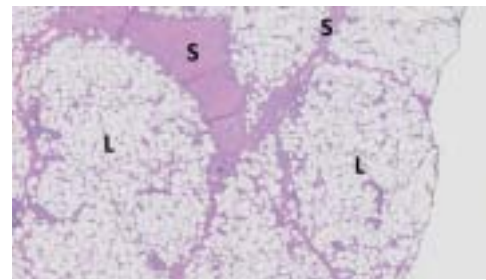
Stap 5: zijn er additionele histologische **aanwijzingen** aanwezig? Hieronder valt het type vetnecrose (bijvoorbeeld hyaliene vetnecrose bij lupus) en mieschergranulomen bij erythema nodosum.

Tabel 1. Overzicht van de prototypen van voornamelijk septale of voornamelijk lobulaire panniculitis met of zonder vasculitis.

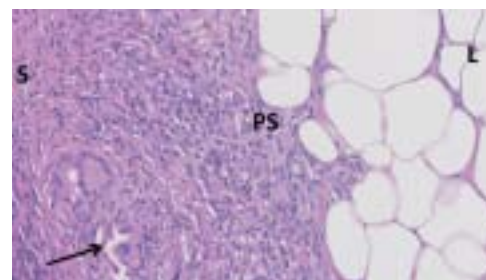
| | Geen vasculitis | Vasculitis |
|------------------------------|--------------------|---|
| Voornamelijk septaal | Erythema nodosum | Polyarteritis nodosa |
| Voornamelijk lobulair | Lupus panniculitis | Erythema induratum/nodulaire vasculitis |



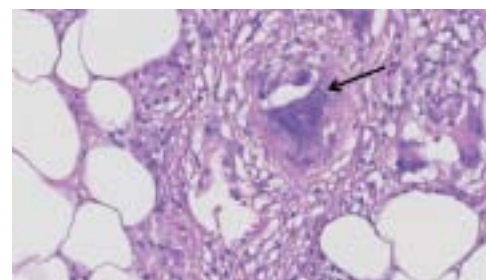
A



B



C



D

Figuur 2. Erythema nodosum (laat stadium). A,B. Het betreft een voornamelijk septale panniculitis met betrokkenheid van septa (S) en uitsparing van het centrale lobulaire vetweefsel (L). B. Expansie en fibrose van een subcutaan septum. C. Septale (S) en paraseptale (PS) panniculitis met meerkernige reuscellen en een miescher(radiaal)granuloom (pijl). D. Nog een fraai voorbeeld van een mieschergranuloom (pijl).

Het is onmogelijk alle vormen en patronen van panniculitis in dit artikel te beschrijven en daarom zullen alleen de prototypen van panniculitis aan bod komen, ingedeeld op basis van Stap 2 en 3 in de beslisboom (tabel 1).

Voornamelijk septale panniculitis zonder vasculitis

Erythema nodosum is de moeder van alle panniculitiden, het stereotype van een voornamelijk septale panniculitis zonder vasculitis (figuur 2). Het histologisch beeld is sterk afhankelijk van het stadium. Het meest voorkomende histologische beeld is een laatstadium septale panniculitis met sterk verbrede fibrotische septa waarin overwegend histiocyten, lymfocyten en soms slecht gevormde granulomen met vreemdlichaamsreuscellen aanwezig zijn. Het infiltraat kan ook fors paraseptaal zijn gelegen waardoor de indruk wordt gewekt dat het een lobulaire panniculitis betreft maar het centrum van de vetlobuli zijn typisch gespaard. In vroege laesies is er een voornamelijk neutrofiële (para)septale panniculitis met soms ook aanwezigheid van eosinofiele granulocyten. Additionele

aanwijzingen zijn onder andere mieschergranulomen, hoewel deze niet specifiek zijn voor de aandoening (figuur 2C,2D). De histologische differentiële diagnose van een voornamelijk septale panniculitis zonder vasculitis betreft met name secundaire panniculitis bij bijvoorbeeld granuloma annulare.

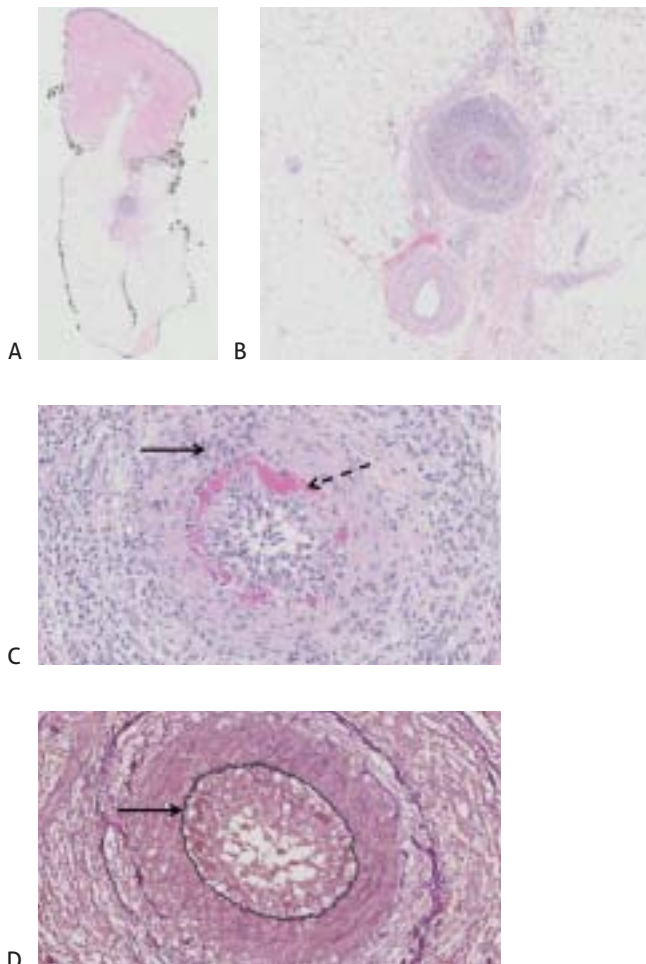
Voornamelijk septale panniculitis met vasculitis

Polyarteritis nodosa (PAN) is een niet veelvoorkomende vasculitis van de middelgrote arteriën. PAN kan zowel systemisch als primair cutaan (in 10-15%) voorkomen. Het histologisch beeld is dat van een geïsoleerde vasculitis van middelgrote arteriën in de septa, met nauwelijks overige septale ontsteking en zonder lobulaire panniculitis (figuur 3). In het inflammatoire stadium tonen de arterietakken transmurale ontsteking met influx van neutrofiële granulocyten, kernverval en fibrinoïde necrose. Karakteristiek is de ringvormige afzetting van fibrinoïd materiaal in de tunica intima (figuur 3C). In hetzelfde biopt kunnen ook laatstadiumveranderingen worden gezien zoals neo-intima formatie en neovascularisatie. In biopten

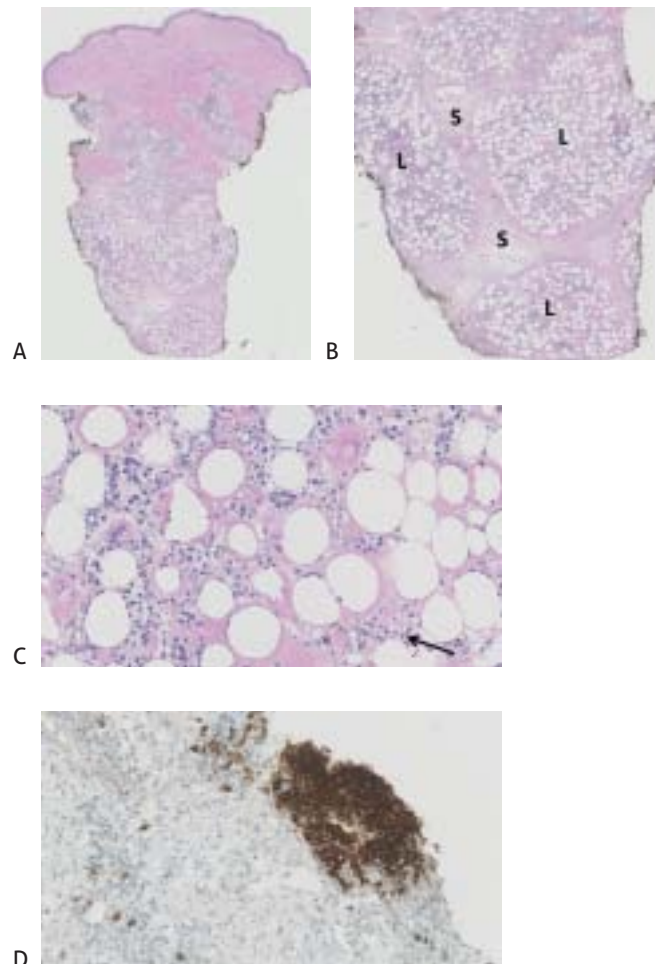
afgenomen uit een later stadium verschuift ook het ontstekingsinfiltraat van actieve naar meer chronische ontsteking met lymfocyten en histiocyten. Een belangrijke klinische en ook histologische differentiële diagnose is oppervlakkige veneuze trombose. Hoewel het onderscheid ogenschijnlijk makkelijk lijkt, gezien het bij een superficiële tromboflebitis-ontsteking van venen in plaats van arteriën betreft, kan dit in praktijk moeilijk te onderscheiden zijn. Venen van de onderste extremiteiten kunnen door de stase 'arterialiseren' met aanmaak van een lamina elastica interna. Een histologische aanwijzing duidend op PAN is het feit dat venen een schaa-bordpatroon tonen van de vaatwand met afwisseling van spierweefsel met collageen. Dit in tegenstelling tot arteriën die een meer concentrische gelaagdheid tonen van de arterietakjes. Daarnaast tonen arteriën een ononderbroken lamina elastica interna en kan men in venen kleppen vinden.

Voornamelijk lobulaire panniculitis zonder vasculitis

Lupus panniculitis (lupus profundus) komt niet veel voor,

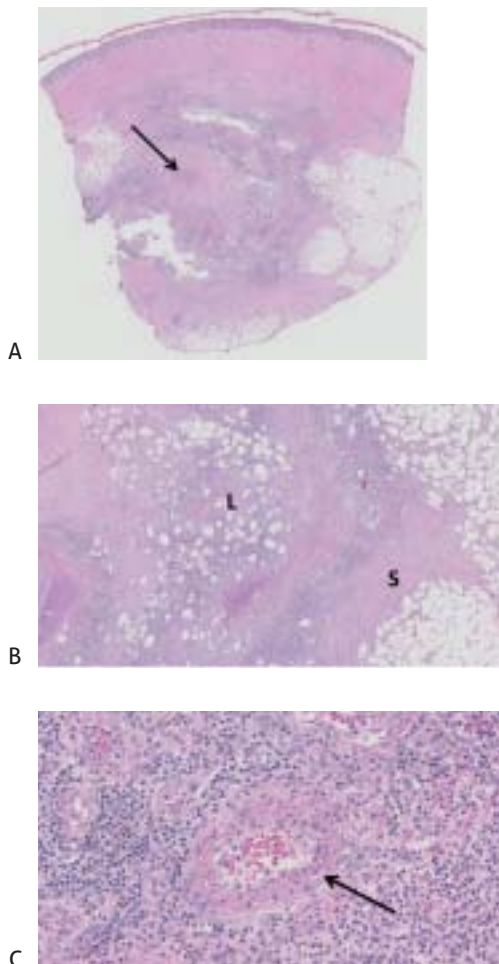


Figuur 3. Polyarteritis nodosa. A. Een zeer gelokaliseerde angiocentrische ontsteking in een subcutaan septum zonder lobulaire panniculitis. Het betreft een septale panniculitis van een middelgroot vat (B,C) met ontstekingscellen gelegen door de gehele vaatwand (C, pijl) en fibrinoïde necrose van de vaatwand (gestippelde pijl). D. In de Elastica van Giesonkleuring is een ononderbroken lamina elastica interna (pijl) aanwezig passend bij een arterietak.



Figuur 4. Lupus panniculitis. A,B. Een voornamelijk lobulaire panniculitis (L) met uitsparing van de septa (S). C. Hyaliene vetnecrose (zie ook figuur 1C) en in gebieden kernpuin (pijl). D. Aankleuring van lymfoïde B-celagregaten met CD20.

het betreft ca. 1-3% van alle cutane lupusgevallen. Het histologisch beeld is dat van een lymfocytair voornamelijk lobulaire panniculitis zonder vasculitis (figuur 4). Het infiltraat toont vaak bijmenging van plasmacellen, eosinofiele en neutrofiële granulocyten en histiocyten. Daarnaast wordt vaak kernverval gezien en fagocytose van kernpuin door histiocyten (zogenoemde *beanbag cells*). Het lymfocytair infiltraat kan zijn gelegen in nodulaire aggregaten met vorming van B-celfollikels, soms zelfs met vorming van kiemcentra. De meest uitgesproken bevinding is dat van hyaliene vetnecrose (zie begin van het artikel). In ongeveer 50% van de gevallen tonen de dermis en epidermis discoïde lupus erythematosus geassocieerde veranderingen zoals folliculaire plugging, grensvlakontsteking, diepe perivasculaire en periadnexale infiltraten en dermale mucine depositie. Een belangrijke klinische en histologische differentiële diagnose is het subcutane panniculitis-like T-cellymfoom (SPLTCL). In tegenstelling tot lupus panniculitis worden hierbij geen nodulaire B-celaggregaten gezien en tonen de lymfocyten atypie en *rimming* van vetcellen.



Figuur 5. Erythema induratum/nodulaire vasculitis. A,B. Een voornamelijk lobulaire panniculitis (L) met uitsparing van de septa (S) en in A vasculitis van een middelgroot vat (pijl). C. Te midden van de lobulaire panniculitis kleinevatenvasculitis met fibrinoïde necrose. In dergelijke gevallen kan het moeilijk zijn een primaire vasculitis te onderscheiden van secundaire vasculitis bij de uitgebreide ontsteking.

Deze lymfocyten zijn overwegend CD8-positief en tonen een verhoogde proliferatie-index. In slechts enkele gevallen kan progressie optreden van een langer bestaande discoïde lupus erythematosus in SPLTCL.

Voornamelijk lobulaire panniculitis met vasculitis

Erythema induratum/nodulaire vasculitis is het prototype van een voornamelijk lobulaire panniculitis met vasculitis. In het verleden werden deze twee termen door elkaar gebruikt, met name vanwege de mogelijke associatie met tuberculose. Aangezien er geen klinisch en histologisch aantoonbare verschillen zijn tussen patiënten met een mycobacteriële infectie (van oudsher erythema induratum van Bazin genoemd) of zonder infectie (nodulaire vasculitis), is de huidige gedachte dat beide termen door elkaar gebruikt mogen worden. Het histologisch beeld van erythema induratum/nodulaire vasculitis is dat van een voornamelijk lobulaire panniculitis met vasculitis van de venen en/of arteriën (figuur 5). Het betreft een diffuse lobulaire panniculitis waarbij met vooral het centrum van de lobuli is aangedaan. Soms wordt uitgebreide actieve ontsteking gezien gelijkend op abcesvorming en daarnaast kan ook ischemische vetnecrose worden gezien. Zoals gezegd kunnen zowel arteriën als venen zijn aangedaan waarbij met name de kleine venules in het lobulaire vetweefsel zijn aangedaan en in mindere mate de middelgrote venen en arteriën in de septa. Hierbij kan het moeilijk zijn om vast te stellen of er sprake is van een primaire dan wel secundaire vasculitis. In langer bestaande laesies vindt er een verschuiving plaats van actieve ontsteking naar meer granulomateuze panniculitis met epithelioïde histiocyten en meerkernige reuscellen soms met vorming van necrotiserende tuberculoïde granulomen. De belangrijkste differentiële diagnostische overweging is een infectieuze panniculitis (anders dan veroorzaakt door mycobacteriën).

TOT SLOT

De groep van panniculitiden wordt beschouwd als één van de moeilijkste binnen de dermatopathologie. Begrip van de anatomie en pathofysiologie van de subcutis, adequate sampling en de stapsgewijze benadering van het histologisch preparaat kunnen leiden tot een meer specifieke diagnose. Dit in ogenschouw nemende zou een goede clinicopathologische correlatie het tij van een traditioneel problematisch onderwerp binnen de dermatopathologie moeten keren naar verassend, uitdagend en idealiter, conclusief.

LITERATUUR

1. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(2):163-83; quiz 184-6. Review.
2. Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(3):325-61; quiz 362-4. Review.
3. Patterson JW. *Weedon's skin pathology*, 4th edition. Elsevier, 2016.
4. Mc Kee PH. *Pathology of the skin*, 4th edition. Elsevier, 2011.

CORRESPONDENTIEADRES

Jeffrey Damman

E-mail: j.damman@erasmusmc.nl

SAMENVATTING

Panniculitis kan worden gedefinieerd als een heterogene groep van ziekten gekenmerkt door inflammatie van het subcutane vet. Clinicopathologisch correlaat is essentieel voor het stellen van een specifieke diagnose omdat het klinisch beeld zeer homogeen is en zich voornamelijk presenteert als erythematuze nodi op de onderste extremiteiten. Van oudsher wordt de histopathologie van panniculitis beschouwd als één van de moeilijkste onderwerpen binnen de dermatopathologie. Dit kan voornamelijk verklaard worden door inadequate sampling. Een diep incisiebiopt door het subcutane vet en idealiter genomen van een vroege laesie is het meest optimale biopt voor histopathologische analyse. Daarnaast is ook kennis van de pathogenese van de verschillende panniculitiden en een stapsgewijze benadering van het histologisch preparaat essentieel voor het stellen van een specifieke diagnose. De stapsgewijze benadering omvat: het vaststellen of het (1) een primaire ontsteking van de dermis of van het subcutane vet betreft, (2) een voornamelijk lobulaire of voornamelijk septale panniculitis betreft, (3) of er sprake is van vasculitis, (4) wat het dominante celtype is van het ontstekingsinfiltraat en (5) of er additionele histologische aanwijzingen aanwezig zijn. Het prototype van een voornamelijk septale panniculitis zonder vasculitis is erythema nodosum, van een voornamelijk septale panniculitis met vasculitis is polyarteritis nodosa, van een voornamelijk lobulaire panniculitis zonder vasculitis is lupus panniculitis en van een voornamelijk lobulaire panniculitis met vasculitis is erythema induratum/nodulaire vasculitis.

TREFWOORDEN

panniculitis – erythema nodosum – polyarteritis nodosa – lupus panniculitis – erythema induratum – nodulaire vasculitis

SUMMARY

Panniculitis can be defined as a heterogeneous group of disorders characterized by inflammatory changes primarily involving the subcutaneous fat. Clinicopathological correlation is crucial for a specific diagnosis since different panniculitides show the same clinical appearance, presenting as erythematous nodules on the lower extremities. Traditionally, panniculitis has been viewed as a challenging group of disorders in dermatopathology which is mainly caused by inadequate sampling. A deep incisional biopsy that extends through the subcutaneous fat taken from an early lesion is the ideal specimen for assessment of panniculitis. Also insight into the pathogenesis of inflammation in the different types of panniculitides, is crucial for understanding these conditions. A stepwise histological approach by evaluating the following will lead to a specific diagnosis in most cases: (1) primary dermatitis or primary panniculitis, (2) mostly lobular or mostly septal panniculitis, (3) presence of vasculitis, (4) the predominant inflammatory cell type and (5) presence of additional histological clues. In this article the prototype of the most common types of panniculitides are discussed. The prototype of a mostly septal panniculitis without vasculitis is erythema nodosum, of a mostly septal panniculitis with vasculitis is polyarteritis nodosa, of a mostly lobular panniculitis without vasculitis is lupus panniculitis and of a mostly lobular panniculitis with vasculitis is erythema induratum / nodular vasculitis.

KEYWORDS

panniculitis – erythema nodosum – polyarteritis nodosa – lupus panniculitis – erythema induratum – nodular vasculitis

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen