



Een baby met bijzondere bultjes

A.J.P.M. Lardinois¹, S. Dodemont², T.B.J. Demeyere³, I.F. Nagtzaam^{2,4}

Een jongetje van 14 maanden oud met een blanco voorgeschiedenis bezocht de polikliniek Dermatologie met sinds zes maanden bestaande, uitbreidende oranjerode bultjes en vlekjes op zijn lichaam. De bultjes waren aanvankelijk ontstaan op het gelaat en deze breidden zich later uit naar de armen en benen. De huidafwijkingen zijn asymptomatisch en hij heeft een normale ontwikkeling doorgemaakt.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij multipale oranjerode papels verspreid op het gelaat en op beide armen en benen. De papels hadden een glanzend aspect, waren bolvormig, scherp begrensd en varieerden in grootte van 1-7 mm (figuur 1). Verspreid op de wangen en de kin werden daarbij matig scherp begrensde oranjerode maculae gezien (figuur 2). Er waren geen afwijkingen op de buik, de rug, in het luiergebied of van de slijmvliezen (figuur 3). Squamae, purpura, petechiën en stigmata voor neurofibromatose ontbraken. Dit klinisch beeld gaf ons een hoge verdenking voor een vorm van histiocytose. Om een maligne vorm van histiocytose uit te sluiten, werd een huidbiopt afgenomen. Het huidbiopt toonde een dermale proliferatie van non-langerhanscelhistiocyten; reuscellen en schuimcellen waren niet duidelijk aanwezig (figuur 4A). Deze proliferatie was negatief voor de markers

S100 en CD1a en positief voor CD68, wat specifiek is voor non-langerhanscelhistiocytosen (4B,4C).

De patiënt van onze casus kreeg een screenend oogonderzoek waarbij geen afwijkingen werden gezien. Hij werd drie maanden later gezien voor controle van de huid waarbij geen verandering zoals uitbreiding, hyperpigmentatie of verlittekening werd gezien.

Op basis van de kliniek en histologie kan er worden gedacht aan benigne cefale histiocytose, gegeneraliseerde eruptieve histiocytose en juveniele xanthogranulomen.

BESPREKING

Histiocytosen zijn zeldzame aandoeningen die worden gekenmerkt door proliferatie en opeenstapeling van histiocyten in verschillende weefsels en organen. Deze aandoeningen komen



Figuur 1. Scherp begrensde, bolvormige oranjerode papels.



Figuur 2. Naast papels in het gelaat ook oranjerode maculae.

¹ Anios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

³ Patholoog, stichting PAMM

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

voor bij zowel kinderen als volwassenen. Het beloop van de verschillende histiocytosen varieert van spontane genezing tot snelle progressie met betrokkenheid van multiële organen waarbij een dodelijke afloop mogelijk is. [1]

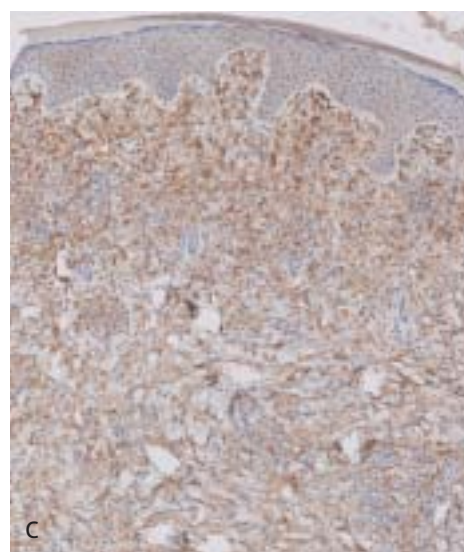
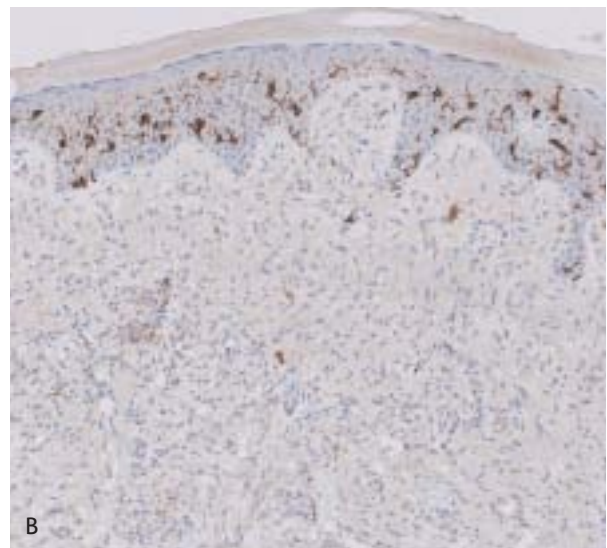
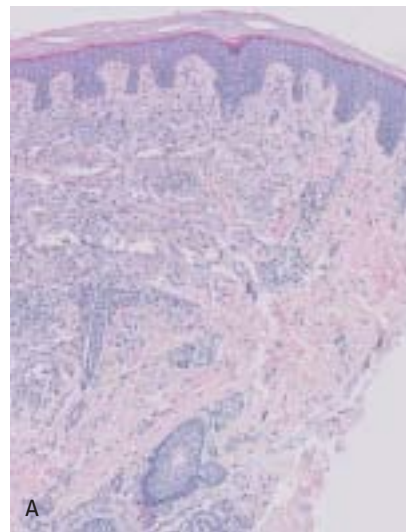
Gegeneraliseerde eruptieve histiocytose, benigne cefale histiocytose en juveniel xanthogranuloom vallen alle onder de xanthogranulomafamilie die op zichzelf deel uitmaakt van de non-langerhanscelhistiocytosen van huid en slijmvliezen. [2,3]

Juveniel xanthogranuloom is de meest voorkomende vorm van de non-langerhanscelhistiocytosen. Het komt meestal voor bij baby's en jonge kinderen, waarbij 40-70% congenitaal is of in het eerste levensjaar ontstaat. [4,5] Bij de meerderheid (67%) worden asymptomatische, solitaire huidlaesies gezien die vaak beginnen als een roodbruine papel of nodulus die later geeloranje verkleurt (figuur 5). Cutaan juveniel xanthogranuloom komt meestal voor op het hoofd en in de nek, gevolgd door de romp, de onderste extremiteiten en de bovenste extremiteiten. Multipiele cutane laesies worden in ongeveer 7% van de gevallen gezien. [4]

Cutane juveniele xanthogranulomen genezen spontaan; soms resteren atrofe littekens en/of hyperpigmentatie. [4] Het oog is



Figuur 3. De afwijkingen bevonden zich in het gelaat en verspreid over de armen en benen. Er waren geen afwijkingen op de buik, de rug of in het luiergebied.



Figuur 4. Huidbiopt van een orangerode papel op de linker onderarm. A. Een dermale proliferatie van non-langerhanscelhistiocyten zonder meerkernige reuscellen en schuimcellen (HE-kleuring, microscopische vergroting 20x). B. CD1a-marker negatief in de dermis (microscopische vergroting 20x). C. CD68-marker marker positief (microscopische vergroting 20x).

de meest voorkomende, echter zeldzame extracutane lokalisatie van juveniel xanthogranuloom. Intraoculaire laesies genezen in tegenstelling tot cutane laesies niet spontaan en kunnen leiden tot een spontane bloeding in de voorste oogkamer (hyphaema), glaucoom en verlies van gezichtsvermogen. [6,7] Juveniel xanthogranuloom komt bij ongeveer 5-10% van de patiënten met neurofibromatose type 1 voor; deze incidentie ligt bij kinderen < 2 jaar hoger. [8] In het verleden werd gesuggereerd dat juveniele myelomonocyttaire leukemie 20-30x vaker voorkwam bij patiënten met neurofibromatose type 1 én multipale juveniele xanthogranulomen dan bij patiënten zonder juveniele xanthogranulomen; [9] een recente studie concludeert echter dat juveniele xanthogranulomen in relatie staan tot neurofibromatose type 1, maar niet geassocieerd zouden zijn met een groter risico op maligniteit. [8]

Gegeneraliseerde eruptieve histiocytose is een zeldzame, gegeneraliseerde vorm van non-langerhanscelhistiocytose die voornamelijk voorkomt bij volwassenen. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door multipale papels verspreid over de romp en de proximale extremiteiten en in sommige gevallen in het gelaat (figuur 6). Deze papels zijn rozerood tot bruin, asymptomatisch en kunnen in honderden aantallen voorkomen. [10] Bij volwassenen is het beeld overwegend symmetrisch; bij kinderen asymmetrisch. [11] Er komen zelden afwijkingen van de slijmvliezen voor. De laesies verdwijnen spontaan en kunnen hyperpigmentatie achterlaten. In zeldzame gevallen wordt er een associatie met leukemie gezien. [12,13] Er is één casus beschreven waarbij gegeneraliseerde eruptieve histiocytose is overgegaan in xanthoma disseminatum (een andere vorm van non-langerhanscelhistiocytose) met daarbij diabetes insipidus. [14]

Benigne cefale histiocytose is zeldzaam en komt bij jonge kinderen voor. Het begint meestal rond het eerste levensjaar en in ieder geval voor driejarige leeftijd. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door 2-5 mm grote geelrode tot geelbruine, asymptomatische papels en maculae die beginnen in het gelaat en later kunnen uitbreiden naar de oren en nek en in sommige gevallen naar de romp, billen en extremiteiten (figuur 7). De slijmvliezen zijn niet aangedaan. Er kunnen exacerbaties voorkomen. [15] Er is één casus beschreven waarbij een patiënt zowel benigne cefale histiocytose als diabetes insipidus had; verder is er geen betrokkenheid van interne organen bekend. [16] De laesies verdwijnen spontaan en kunnen soms atrofie en/of hyperpigmentatie achterlaten.

Juveniel xanthogranuloom, gegeneraliseerde eruptieve histiocytose en benigne cefale histiocytose hebben een vergelijkbaar histopathologisch en immunohistochemisch beeld. Bij alle wordt er een infiltratie van histiocyttaire cellen gezien. Dit infiltraat is bij juveniel xanthogranuloom diffuus polymorf met schuimcellen, (Touton) reuscellen en spoelvormige cellen. Bij gegeneraliseerde eruptieve histiocytose en benigne cefale histiocytose is het infiltraat vaak monomorf waarbij schuimcellen en reuscellen minder op de voorgrond staan. Immunohistochemisch kleuren de histiocyten bij alle drie over het algemeen negatief voor S100-eiwit, CD1a en langerine en

positief voor CD68 en factor XIIIa. Voor juveniel xanthogranuloom geldt dat in sommige gevallen wel expressie van S100-eiwit wordt gezien. [17]



Figuur 5. Juveniel xanthogranuloom, een solitaire geeloranje papel. (© <https://clinicalgate.com/juvenile-xanthogranuloma/>).



Figuur 6. Gegeneraliseerde eruptieve histiocytose, multipale papels op de romp. (© Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*, 4^e editie. Elsevier, 2018).



Figuur 7. Benigne cefale histiocytose, multipale papels in het gelaat van een jong kind. (© Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*, 4^e editie. Elsevier, 2018).

Tabel 1. Een overzicht van de drie non-langerhanscelhistiocytosen en hun klinische, immunohistochemische en histopathologische kenmerken.

	JXG	GEH	BCH
Gebruikelijke leeftijd	0-2 jaar	< 4 en 20-50 jaar	0-3 jaar
Soort laesies	Papel(s)	Papels	Papels en maculae
Grootte laesies	2-5 mm (micronodulair); 1-2 cm (macronodulair).	< 1 cm	2-5 mm
Aantal laesies	Meestal solitair, soms multipele (7%)	Multipele, soms honderden	Multipele
Meest voorkomende cutane lokalisaties	Hoofd en nek, gevolgd door romp, onderste extremiteiten en bovenste extremiteiten	Romp en proximale extremiteiten; soms gelaat	Gelaat, later oren en nek; soms romp, armen, billen en bovenbenen
Kleur laesies	Roodbruin en later geeloranje	Rozerood tot bruin	Geelrood tot geelbruin
Symptomatisch	Nee	Nee	Nee
Immunohistochemie	S100 eiwit – (zeldzaam +), CD1a –, langerine –, CD68 +, factor XIIIa +	S100 eiwit –, CD1a –, langerine –, CD68 +, factor XIIIa +	S100 eiwit –, CD1a –, langerine –, CD68 +, factor XIIIa +
Histopathologie	Diffuus polymorf infiltraat met schuimcellen, (Touton) reuscellen en spoelvormige cellen	Monomorf infiltraat van histiocytaire cellen; schuimcellen en reuscellen minder op de voorgrond	Monomorf infiltraat van histiocytaire cellen; schuimcellen en reuscellen minder op de voorgrond
Genezing	Spontaan	Spontaan	Spontaan
Mogelijk restbeeld	Atrofie en/of hyperpigmentatie	Hyperpigmentatie	Atrofie en/of hyperpigmentatie
Andere bevindingen	Extracutane betrokkenheid (intraoculair meest voorkomend); associatie met NF1	In zeldzame gevallen associatie met leukemie beschreven; 1 casus met overgang naar XD samen met DI	Over het algemeen geen; 1 casus DI beschreven

JXG = juveniel xanthogranuloom; GEH = gegeneraliseerde eruptieve histiocytose; BCH = benigne cefale histiocytose; NF1 = neurofibromatose type 1; XD = xanthoma disseminatum; DI = diabetes insipidus.

Omdat er dus zowel overlap is wat klinische, immunohistochemische als histopathologische eigenschappen betreft (tabel 1), wordt er gesuggereerd dat deze vormen van non-langerhanscelhistiocytosen als een spectrum van ziektes kunnen worden gezien, in plaats van op zichzelf staande ziektebeelden. [18,19]

CONCLUSIE

Onze casus kan bij alle drie de non-langerhanscelhistiocytosen passen. Op basis van klinische en histologische kenmerken past onze casus het beste bij benigne cefale histiocytose. Gegeneraliseerde eruptieve histiocytose lijkt minder waarschijnlijk vanwege de distributie, omdat deze vorm zelden op deze jonge leeftijd voorkomt en soms honderden papels betreft. Juveniel xanthogranuloom lijkt minder waarschijnlijk omdat er histologisch niet duidelijk reuscellen en schuimcellen worden gezien, er geen overgang van roodbruine naar geeloranje kleur van de papels wordt gezien en er multipele papels worden gezien terwijl het meestal solitair voorkomt.

Wij informeerden de ouders over het feit dat er exacerbaties op kunnen treden en zien patiënt over een jaar opnieuw op onze polikliniek ter evaluatie van het beloop.

De bevindingen in onze casus ondersteunen de theorie dat deze vormen van non-langerhanscelhistiocytosen mogelijk als een spectrum van ziektes kunnen worden gezien.

LITERATUUR

1. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1(8526):208-9.
2. Emile JF, Ablu O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127:2675-6.
3. Weitzman S, Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(3):256-64.
4. Dehner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol* 2003;27:579-93.
5. Janssen D, Harms D. Juvenile xanthogranuloma in childhood and adolescence: a clinicopathologic study of 129 patients from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Am J Surg Pathol* 2005;29:21-8.
6. Samuelov I, Kinor M, Chamlin SL, et al. Risk of intraocular and other extracutaneous involvement in patients with cutaneous juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Dermatol* 2018;35:329-35.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

CORRESPONDENTIEADRES

Aimee Lardinois

E-mail: aimeelardinois@gmail.com

SAMENVATTING

Histiocytosen zijn zeldzame aandoeningen die worden gekenmerkt door proliferatie en opeenstapeling van histiocyten in verschillende weefsels en organen. Juveniel xanthogranuloom, gegeneraliseerde eruptieve histiocytose en benigne cefale histiocytose zijn non-Langerhanscelhistiocytosen die over het algemeen een benigne beloop hebben en spontaan in regressie gaan. Deze drie histiocytosen laten een overlap zien wat betreft histopathologische, immunohistochemische en klinische eigenschappen. De bevindingen in onze casus ondersteunen de theorie dat deze vormen van non-Langerhanscelhistiocytosen mogelijk als een spectrum van ziektes kunnen worden gezien.

TREFWOORDEN

juveniel xanthogranuloom – gegeneraliseerde eruptieve histiocytose – benigne cefale histiocytose – non-Langerhanscelhistiocytosen – histiocyten.

SUMMARY

Histiocytoses are rare diseases that are characterized by the proliferation and accumulation of histiocytes in various tissues and organs. Juvenile xanthogranuloma, generalized eruptive histiocytosis and benign cephalic histiocytosis are non-Langerhans cell histiocytoses which in general follow a benign course and regress spontaneously. These three types of histiocytoses show an overlap in histopathological, immunohistochemical and clinical characteristics. The findings in this case report support the theory that these non-Langerhans cell histiocytoses may be seen as a spectrum of diseases.

KEYWORDS

Juvenile xanthogranuloma – generalized eruptive histiocytosis – benign cephalic histiocytosis – non-Langerhans cell histiocytoses – histiocyte.

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling
Geen.