

Multifocale lymphangio-endotheliomatose met trombocytopenie (MLE-T): vroegtijdige herkenning is van levensbelang

M.N. van der Horst¹, J.H. Sillevius Smitt², M.A.D. Peters³, M.A. Middelkamp Hup², L. van den Berg⁴, R. Wösten-van Asperen⁴, A. Kindermann⁴, J.H.M. Merks⁴

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Heden dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³ Dermatoloog, MC Zuiderzee Ziekenhuis, Lelystad

⁴ Afdeling Kindergeneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Maarten van der Horst

E-mail: m.n.vanderhorst@amc.uva.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een neonaat, elders geboren door middel van een spontane bevalling na een voldragen ongecompliceerde zwangerschap, toonde direct bij de geboorte

meerdere huidafwijkingen. Gegeneraliseerd voorkomend op het lichaam waren er meerdere stevige niet-comprimeerbare violette rode lenticulaire en numulaire plaques en noduli zichtbaar. Enkele laesies hadden een hemorragische component (figuur 1). Laboratoriumonderzoek toonde een ernstige trombocytopenie van $37 \times 10^9/L$. Enkele dagen na de geboorte werd de neonaat overgeplaatst naar het AMC nadat hij hematemesis en melena ontwikkelde. Dit resulteerde in een daling van het hemoglobinegehalte. In verband met excessief bloedverlies vanuit, naar later bleek, een hoge gastro-intestinale bloeding had hij in zijn eerste levensweek dagelijks erythrocyten- en trombocytentransfusies nodig. De klinische differentiële diagnose bestond hoofdzakelijk uit multifocale lymphangio-endotheliomatose met trombocytopenie (MLE-T) en diffuse neonatale haemangiomatosis. Ook werd gedacht aan *blue*



Figuur 1A. Huidbeeld bij geboorte.

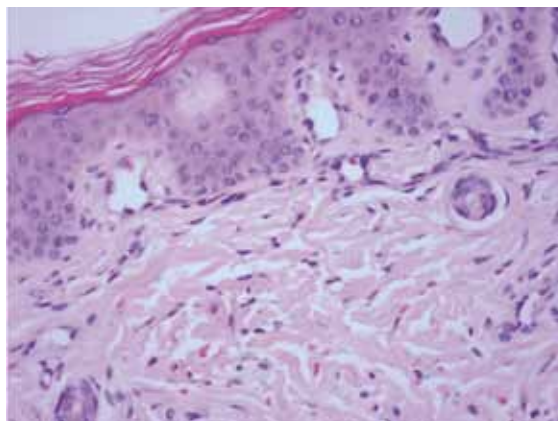


Figuur 1B. Multifocale lymphangio-endotheliomatose met trombocytopenie (MLE-T).

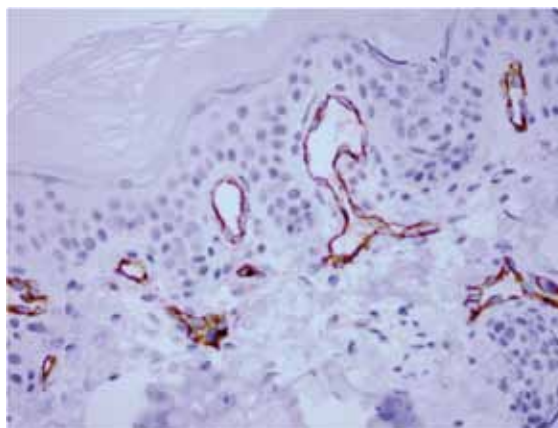


Figuur 1C. Enkele laesies hadden een hemorragische component.

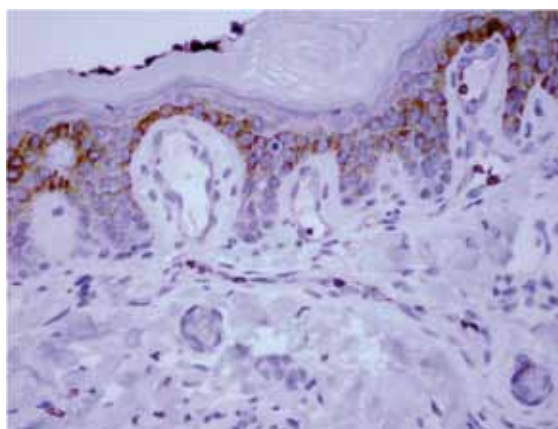
rubber bleb-syndroom en multifocaal kaposiform hemangio-endotheliom. Meerdere huidbiopten werden afgenomen. In verband met de forse bloedingen werden cyclokapron en octreotide gestart. Ook was er sprake van hypertensie. Hiervoor werden, mede gezien de mogelijk gunstige neveneffecten op de onderliggende vasculaire afwijkingen, propranolol en sildenafil gestart. Op dag 7 ontwikkelde patiënt een hypovolemische shock als gevolg van een maagruptuur bij een acute gastro-intestinale bloeding. Een partiële gastrectomie werd verricht, waarbij het necrotische deel van de maag werd verwijderd. In de dagen hierop volgend bleef patiënt dagelijks erythrocyten- en trombocyten-transfusies nodig hebben. Naast de herhaaldelijke gastro-intestinale bloedingen ontwikkelde patiënt ook een longbloeding en bleek er sprake van een hydrocephalus, mogelijk posthemorragisch van aard.



2A. HE 400x.



2B. CD-31: positief.



2C. Glut-1: negatief.

Figuur 2A-C. Proliferatie van dunwandige vaten met 'hobnail'-endotheel. Tevens erythrocyten extravasatie.

Aanvullende diagnostiek

Histopathologisch onderzoek van enkele huidlaesies liet een proliferatie van dunwandige vaatstructuren zien met daarbij *hobnail*-vormige endotheelcellen. Ook was er sprake van erythrocytextravasatie. Immunohistochemische kleuringen waren negatief voor Glut-1 en D2-40. CD-31-kleuring liet tufting van de endotheelcellen zien (figuur 2). Helaas was de LYVE-1-kleuring niet beschikbaar. Deze histopathologische bevindingen passen in het kader van multifocale lymphangio-endotheliomatose.

Door middel van gastroscopie werden zes vasculaire laesies in de maag geobserveerd, vijf laesies in het corpus van de maag en één grote laesie ter plaatse van het antrum. Colonoscopie liet meer dan twintig oppervlakkige laesies in het colon zien (figuur 3). Naast deze gastro-intestinale afwijkingen heeft patiënt meerdere intraossale afwijkingen. Deze werden middels röntgendiagnostiek eveneens geduid als lymfangio-endotheliomen. Een longlaesie werd nooit geobserveerd. Ook intracerebraal werden geen vasculaire afwijkingen gezien.

Diagnose

De combinatie van de huidafwijkingen, de specifieke histopathologische kenmerken, de gastro-intestinale afwijkingen en de trombocytopenie heeft uiteindelijk geleid tot de diagnose multifocale lymfangio-endotheliomatose met trombocytopenie (MLE-T).

BESPREKING

MLE-T is een zeer zeldzame congenitale aandoening bestaande uit cutane en extracutane proliferatieve vasculaire afwijkingen die, mede door de bijkomende trombocytopenie, tot ernstige bloedingen kunnen leiden. De extracutane laesies komen vooral voor in het maag-darmstelsel maar ze kunnen ook in de longen, hersenen, botten, spieren, ogen en in de schildklier aanwezig zijn. De trombocytopenie is chronisch fluctuerend en waarschijnlijk het gevolg van *platelet trapping* in de multifocale laesies. Het betreft een consumptieve coagulopathie, een potentieel levensbedreigend fenomeen dat bij kaposiform angio-endotheliom en tufted angioom het kasa-bach-merritsyndroom (KMS) wordt genoemd. MLE-T, ook bekend als cutaneoviscerale angiomatose met trombocytopenie (CAT), is een nieuwe entiteit voor het eerst beschreven in 2004 door North et al.¹ Zij beschreven drie patiënten met een nagenoeg identiek ziektepatroon bestaande uit multifocale congenitale cutane en gastro-intestinale vaatafwijkingen en een trombocytopenie. Alle patiënten hadden forse gastro-intestinale bloedingen. Een combinatie van deze symptomen met de specifieke histologische bevindingen hebben uiteindelijk tot de term multifocale lymfangio-endotheliomatose met trombocytopenie geleid. Binnen de ISSVA-classificatie van 2014 valt de diagnose MLE-T in de categorie *provisionally unclassified vascular anomalies*.² Voorheen werd de aandoening vermoedelijk gerekend tot diffuse neonatale hemangiomatose. Uit een onlangs in de JAAD gepubliceerde meta-analyse blijkt dat in 23% van de gevallen van diffuse neonatale hemangiomatose de diagnose in werkelijkheid MLE-T betreft.³ Het is van belang onderscheid te maken tussen deze aandoeningen aangezien MLE-T een aanzienlijk hogere mortaliteit heeft.^{3,4} In hetzelfde artikel wordt een mortaliteit van 65% genoemd voor patiënten met MLE-T ten opzichte van 5% voor patiënten met diffuse neonatale hemangiomatose. Het onderscheid wordt voornamelijk gemaakt op basis van de histopathologische bevindingen, maar



Figuur 3. Multipole vasculaire laesies in het colon.

de huidafwijkingen zijn ook klinisch van elkaar te onderscheiden. Hemangiomen zijn beter comprimeerbaar, bovendien veranderen ze in de loop van de tijd in omvang en aspect. Bij hemangiomen is er doorgaans sprake van een prolifererende fase en een involuerende fase, alle met hun eigen klinische kenmerken. Hierbij dient te worden aangetekend dat de prolifererende fase bij diffuse neonatale hemangiomatose subtiel is. De dermatoloog heeft naast zijn histopathologische kennis een uitgebreide ervaring in het herkennen van hemangiomen en andere vasculaire huidafwijkingen. Hiermee vervult hij een belangrijke rol in het diagnostische proces van dergelijke uitgebreide vasculaire aandoeningen. Behandeling van MLE-T is zeer moeizaam. Een uitgebreid literatuuronderzoek laat zien dat de aandoening zeer matig op medicamenteuze behandeling reageert.⁴⁻⁶ Systemische corticosteroiden, vaak gebruikt in behandeling van diffuse neonatale hemangiomatose, zijn niet effectief. Ook interferon alpha, intraveneuze immunoglobulines, bèta-blokkers en vincristine zijn niet bewezen effectief.

VERVOLG ZIEKTEGESCHIEDENIS

Gezien de persisterende bloedingen met daarbij de enorme aantallen bloedtransfusies die nodig waren in de eerste levensweken, werd twee weken postpartum gestart met rapamycine. Na uitvoerig overleg werd, ondanks het ontbreken van sterke evidence, voor deze mTOR-inhibitor (immunosuppressivum) gekozen. Enkele onlangs gepubliceerde casereports laten goede resultaten zien.⁶⁻¹⁰ De rapamycine werd gedoseerd tot een spiegel van 7-13 ng/l. In de maanden volgend op de start van de behandeling werden de cutane laesies lichter van kleur, maar ze bleven aanwezig. De behandeling had geen effect op de gastro-intestinale bloedingen. Dagelijkse erythrocyten- en trombocytentransfusies bleven nodig. Daarnaast kreeg patiënt om de twee dagen fresh frozen plasma en af en toe geactiveerd recombinant stollingsfactor VII (Novoseven). Om deze reden werd, vier maanden na de start van de behandeling, de rapamycine omgezet naar thalidomide. Dit middel heeft een antineoplastische, antiangiogene, protrombotische en immunomodulerende werking. De dosis werd in drie maanden tijd opgehoogd tot 100-200 mg. Naast het bleker worden van de huidlaesies nam nu ook de frequentie en de intensiteit

van de bloedingen af en daarmee ook de transfusie-behoefte. Patiënt had nu eens in de paar weken een bloedtransfusie nodig. Bij gastro- en coloscopisch onderzoek werd een duidelijke afname van de omvang van de vasculaire laesies gezien. Ze verdwenen echter niet.

Voor het gebruik van thalidomide bestaat bij deze indicatie geen bewijs. De keuze voor dit middel is gebaseerd op expert opinion en is ontstaan na uitvoerig internationaal overleg. Potentiele bijwerkingen bij langdurig gebruik van thalidomide zijn, onder andere trombo-embolieën, perifere neuropathieën en bradycardie. Meer onderzoek moet dan ook uitwijzen of thalidomide werkelijk een plaats heeft in de behandeling van patiënten met MLE-T. Met een leeftijd van 7,5 maand kon patiënt ontslagen worden uit het ziekenhuis. Sindsdien heeft hij nog enkele malen een opname in het ziekenhuis gehad in verband met gastro-intestinale bloedingen, waarvoor hij soms erythrocyten- en trombocyten-transfusies heeft gekregen. De thalidomide werd gestopt op een leeftijd van 22 maanden, nadat hij gedurende ruim een jaar geen transfusies meer nodig heeft gehad. Hij heeft geen bijwerkingen overgehouden aan de langdurige thalidomidebehandeling. Alleen de cyclokapron werd gecontinueerd. Momenteel is hij 28 maanden oud en is zijn situatie al enige tijd stabiel. Hij maakt een goede leeftijdsconforme ontwikkeling door en gaat inmiddels naar een gewoon kinderdagverblijf.

CONCLUSIE

MLE-T is een zeldzame en levensbedreigende congenitale proliferatieve vasculaire aandoening. In verband met de hoge mortaliteit is het van belang zo vroeg mogelijk in het ziekteproces onderscheid te maken met diffuse neonatale hemangiomatose. De dermatoloog heeft in dit proces, gezien zijn grote

ervaring met hemangiomen en andere diffuse vasculaire laesies, een belangrijke rol.

LITERATUUR

1. North P, Kahn T, Cordisco M, et al. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: A newly recognized clinico- pathological entity. *Arch Dermatol* 2004;140:599-606.
2. Dasgupta, R, Fishman, SJ. ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg* 2014;23:158-61.
3. Glick ZR, Frieden IJ, Garzon MC, et al. Diffuse neonatal hemangiomatosis: An evidence-based review of case reports in the literature. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:898-903.
4. Piggot K, Riedel P, Baron H, et al. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: A rare cause of gastrointestinal bleeding in the newborn period. *Pediatrics* 2006;117:e810- e813.
5. Maronn M, Catrine K, North P, et al. Expanding the Phenotype of Multifocal Lymphangioendotheliomatosis With Thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:331-4.
6. Droitcourt C, Boccard O, Fraïtag S, et al. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: clinical features and response to sirolimus. *Pediatrics* 2015;136:e517-22.
7. Greenberger S, Yuan S, Walsh LA, et al. Rapamycin suppresses self-renewal and vasculogenic potential of stem cells isolated from infantile hemangioma. *J Invest Dermatol* 2011;131:2467-76.
8. Hammill AM, Wentzel MS, Gupta A, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1018-24.
9. Medici D, Olsen BR. Rapamycin inhibits proliferation of hemangioma endothelial cells by reducing HIF-1-dependent expression of VEGF. *PLoS One* 2012;7:e42913.
10. Sillevius Smitt JH, Peters MAD, Middelkamp-Hup M, et al. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia treated with sirolimus. Poster presentation World Congress Dermatology, Madrid 2013.

SAMENVATTING

Multifocale lymphangio-endotheliomatose met trombocytopenie (MLE-T) is een zeer zeldzame aandoening die zich kenmerkt door diffuse vasculaire cutane en gastro-intestinale laesies, die forse bloedingen kunnen geven. De trombocytopenie is chronisch fluctuerend en waarschijnlijk het gevolg van platelet trapping door de multifocale vasculaire laesies. Wij beschrijven een neonaat met multipale cutane en extracutane laesies die succesvol is behandeld met thalidomide.

TREFWOORDEN

ultifocale lymphangio-endotheliomatose met trombocytopenie – MLE-T – MLT – congenitale vasculaire aandoening – diffuse neonatale hemangiomatose – thalidomide

SUMMARY

Multifocal lymphangio-endotheliomatosis with thrombocytopenia (MLE-T) is an extremely rare disease and manifests itself with diffuse vascular cutaneous and gastrointestinal tract lesions, which can cause severe bleeding. The thrombocytopenia is chronic and fluctuating and thought to result from platelet trapping by the multifocal vascular lesions. We describe a newborn with numerous cutaneous and extracutaneous lesions who was successfully treated with thalidomide.

KEYWORDS

multifocal lymphangio-endotheliomatosis and thrombocytopenia – MLE-T – MLT –congenital vascular disease – diffuse neonatal hemangiomatosis – Thalidomide