



# Necrolytisch migrerend erytheem zonder glucagonoom

M.A. Blankestijn<sup>1</sup>, M.R. van Dijk<sup>2</sup>, A.C. Knulst<sup>3</sup>, T-M. Le<sup>3</sup>, V. Sigurdsson<sup>3</sup>

Een 70-jarige man werd verwezen vanuit de tweede lijn met een sinds negen maanden progressieve rash. De klachten begonnen met enkele rode pijnlijke en licht jeukende plekjes op de benen, die uitbreidden naar de romp en de armen. De klachten waren recent fors uitgebreid met gering effect van lokale corticosteroiden en een prednisolonkuur. De voorgeschiedenis vermeldde een myocardinfarct vier jaar eerder, waarvoor hij sindsdien perindopril, metoprolol, acetylsalicylzuur, pantoprazol en atorvastatine nam. Patiënt gebruikte geen andere medicatie of relevante zelfzorgmiddelen.

Een huidbiopt toonde een oppervlakkig en diep perivasculaire en perifolliculair overwegend rondkernig ontstekingsinfiltraat, waarbij voor de differentiële diagnose gedacht werd aan een geneesmiddelenreactie, in lijn met huidbiopten elders.



Figuur 1. Het klinisch beeld kort na opname.

Patiënt werd opgenomen in verband met verdere uitbreiding, waarbij klinisch een polymorf beeld werd gezien met grillige matig-scherp tot scherp begrensde erythematosquameuze licht geïnfiltreerde plaques in het gelaat, op de romp en extremiteiten (met name proximaal), waarbij tevens de axillae en het (peri)genitaal gebied betrokken waren, maar niet de genitale slijmvliesen (figuur 1). In de plaques waren uitsparingen te zien en gebieden met erosies (figuur 2). In de mond was er sprake van een zeer pijnlijke stomatitis met erosies van de lippen, het wangslimvlies en de tongrand. Het teken van Nikolsky was negatief en er waren geen wickhamstriae. Anamnestic waren er geen B-symptomen en overig lichamelijk onderzoek leverde geen bijzonderheden op.

Een nieuwe serie huidbiopten toonde een weinig specifiek histologisch beeld, mogelijk geneesmiddelenreactie of paraneoplastisch, met negatief immunofluorescentieonderzoek. Bloedchemie en hematologie toonden geen significante afwijkingen en specifiek geen leverproefstoornissen of aanwijzingen voor hematologische maligniteiten. Virologisch onderzoek toonde geen aanwijzingen voor actieve virale infectie, waaronder herpes simplex/zoster, hepatitis B/C/E, syfilis of hiv. Behoudens een zwak positieve ANA, werden er geen aanwijzingen gevonden voor auto-immuniteit. Staken/substitutie van medicatie gaf geen verbetering van het huidbeeld. In verband met milde inspanningsdyspneu werd een X-thorax verricht die behoudens een pre-existente hoogstand van het diafragma rechts geen bijzonderheden liet zien. Ondanks hoge dosis lokale en systemische steroïden breidde het huidbeeld zich uit en werden in toenemende mate erosies in de erythematosquameuze plaques waargenomen (figuur 3).

<sup>1</sup> Aios, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

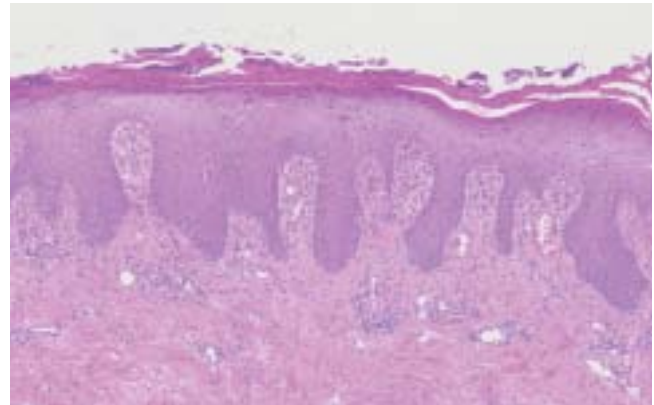


*Figuur 2. Erythematosquameuze plaques op de billen met erosies en uitsparingen.*



*Figuur 3. Progressie van het ziektebeeld met toename van erosies.*

Het huidbeeld verplaatste zich hierbij naar caudaal, met nieuwe plaques in het genitaal- en perineumgebied en op de onderbenen. Er werd wederom een huidbiopt afgenomen van de rand van een erosie waarbij onder andere oppervlakkige necrose en verbleking van keratinocyten werd gezien (figuur 4), echter over het geheel gezien opnieuw niet conclusief. Screenend beeldvormend onderzoek door middel van een CT-thorax/abdomen toonde uiteindelijk de aanwezigheid van een ruimte-innemend proces in de linker longhilum met twee pathologisch vergrote regionale klieren, waarop middels



*Figuur 4. Histologisch beeld van het laatste huidbiopt met oppervlakkige necrose en verbleking van keratinocyten.*

echogeïde punctie de diagnose plaveiselcelcarcinoom werd gesteld. Een aanvullende PET-CT-scan en MRI-cerebrum toonden een beeld passend bij een primair longcarcinoom met twee lymfekliermetastasen, zonder aanwijzingen voor andere maligniteiten of metastasen (cT2bN2Mo). Met deze bevinding werd voor het huidbeeld, in combinatie met erosieve slijmvliesafwijkingen in de mond, de werkdiagnose necrolytisch migrerend erytheem gesteld, als paraneoplastische reactie op zijn onderliggende longcarcinoom. Aanvullend onderzoek toonde een licht verhoogd glucagon (95 ng/L; ref: < 80 ng/L) en een zinkdeficiëntie werd uitgesloten (0,93 mg/L; ref: 0,68-1,36 mg/L).

## BEHANDELING

Door de afdeling Longziekten werd een in opzet curatief behandeltraject met sequentiële chemoradiatie (carboplatin/gemcitabine) opgestart, met dosisreductie van de chemotherapie vanwege de matige klinische conditie van patiënt. In verband met gering effect, mogelijk zelfs ineffectiviteit, werden de lokale en systemische steroïden geleidelijk afgebouwd. Vanaf circa 2 weken na de eerste chemokuur werd een opvallende geleidelijke verbetering waargenomen van de huid; de vurigheid van het erytheem nam af, er trad genezing op van de erosies en nieuwe laesies bleven uit. Patiënt kon na 55 dagen opname ontslagen worden met een sterk afgenomen huidbeeld, waarbij er nog sprake was van uitgebluste velden van erytheem en minimale erosies, vooral op het onderlichaam. Gedurende de radiotherapie, na afronden van de chemotherapie, trad een recidief van het huidbeeld op. De PET-CT-scan toonde een sterke afname in grootte van de pulmonale tumor en lymfeklieren en geen aanwijzingen voor nieuwe tumoren of afstandmetastasen. Een aanvullende glucagonbepaling was niet afwijkend (49 ng/L). Vanwege matige conditie van patiënt werd door de afdeling Longziekten afgezien van aanvullende (chemo)therapie. Het huidbeeld reageerde opnieuw niet op een prednisolonkuur en werd daarom alleen symptomatisch behandeld. Patiënt overleed korte tijd later aan een pneumonie.

## BESPREKING

Necrolytisch migrerend erytheem (NME) is een zeldzame huidziekte, klinisch gekenmerkt door vaak grillig annulair of polymorf erytheem met centrale genezing, erosies, crustae en

hyperpigmentatie, met in het geheel een migrerend karakter. Voorkeurslocaties zijn perigenitaal, inclusief het perineum en de billen, en acraal, met name het distale deel van de onderste extremiteiten, maar het beeld is variabel. [1] Tevens kan er sprake zijn van mucosale betrokkenheid, zowel oraal als genitaal. Het ziektebeeld is vooral geassocieerd met glucagonproducerende pancreastumoren (glucagonomen), met daarbij vaak significant gewichtsverlies, glucose-intolerantie en soms ook chronische diarree, veneuze trombose of neurologische en/of psychische symptomen. Er zijn echter ook enkele casus van NME zonder glucagonoom beschreven, waaronder bij myelodysplastisch syndroom [2], hepatitis B [3], malabsorptie bij kortedarmsyndroom [4] en bij een kleincellig longcarcinoom [5]. Dit is echter de eerste beschrijving van NME bij een niet-kleincellig longcarcinoom, zonder aanwijzingen voor metabole verstoring. Bij onze patiënt waren er geen aanwijzingen voor een glucagonoom, gezien de slechts licht verhoogde glucagonspiegel en afwezigheid van andere maligniteiten op de PET-scan. In de literatuur worden bij glucagonomen veelal serumglucagonwaarden beschreven van > 500 ng/L. [6] In onze patiënt was er geen sprake van malnutritie en zinkdeficiëntie, iets dat in de literatuur ook gesuggereerd wordt in de etiologie van NME. [7]

Histopathologisch onderzoek was in deze casus niet conclusief, maar kan passen bij de werkdiagnose. In de literatuur worden enkele histologische kenmerken genoemd, voornamelijk diffuse parakeratose met necrolyse van het bovenste deel van de epidermis met vacuolisatie van keratinocyten. [1,8] De in deze casus gepresenteerde oppervlakkige necrose en verbleking van keratinocyten past bij het ziektebeeld, maar in andere beschreven casus van NME bij glucagonomen was dit aspect prominenter aanwezig. [8] Histopathologisch, maar ook klinisch vertoont NME overeenkomsten met deficiëntiegerelateerde huidziekten, zoals acrodermatitis enteropathica en pellagra. [8]

In deze casus werd klinisch de diagnose necrolytisch migrerend erytheem gesteld, zeer waarschijnlijk paraneoplastisch bij het onderliggende longcarcinoom. Het recidief van het huidbeeld, ondanks sterke afname van tumorgrootte, samen met de onduidelijkheid over het onderliggende pathofysiologische mechanisme, maken het een bijzondere casus met een moeizame behandeling.

Concluderend is NME een zeer zeldzaam dermatologisch ziektebeeld, vaak gezien als paraneoplastisch fenomeen bij een onderliggend glucagonoom, maar kan ook, zoals in deze casus, optreden bij andere maligniteiten.

## LITERATUUR

1. Pujol RM, Wang C-YE, El-Azhary RA, Su WPD, Gibson LE, Schroeter AL. Necrolytic migratory erythema: clinicopathologic study of 13 cases. *Int J Dermatol* 2004;43:12-8. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.01844.x.
2. Technau K, Renkl A, Norgauer J, Ziemer M. Necrolytic migratory erythema with myelodysplastic syndrome without glucagonoma. *Eur J Dermatol* 2005;15:110-2.
3. Kitamura Y, Sato M, Hatamochi A, Yamazaki S. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma associated with hepatitis B. *Eur J Dermatol* 2005;15:49-51.
4. Nakashima H, Komine M, Sasaki K, et al. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma in a patient with short bowel syndrome. *J Dermatol* 2006;33:557-62. doi:10.1111/j.1346-8138.2006.00131.x.
5. Mignogna MD, Fortuna G, Satriano AR. Small-cell lung cancer and necrolytic migratory erythema. *N Engl J Med* 2008;359:2731-2. doi:10.1056/NEJMc0805992.
6. John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:2016-22. doi:10.1111/jdv.13752.
7. Sinclair SA, Reynolds NJ. Necrolytic migratory erythema and zinc deficiency. *Br J Dermatol* 1997;136:783-5.
8. van Beek A, de Haas E, van Vloten W, Lips C, Roijers J, Canninga-van Dijk M. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol* 2004;151:531-7. doi:10.1530/eje.0.1510531.

## SAMENVATTING

Necrolytisch migrerend erytheem (NME) is een zeer zeldzaam dermatologisch ziektebeeld, vaak gezien als paraneoplastisch fenomeen bij een onderliggende glucagonproducerende pancreastumor (glucagonoom). Wij beschrijven een casus van een man van 70 jaar met NME zonder glucagonoom bij een plaveiselcelcarcinoom van de long.

## TREFWOORDEN

necrolytisch migrerend erytheem – plaveiselcelcarcinoom – longcarcinoom

## SUMMARY

Necrolytic migratory erythema (NME) is a very rare dermatological disease, often seen as a paraneoplastic phenomenon in patients with a glucagonoma syndrome. We present a case of a 70-year old man with NME without a glucagonoma, but with a squamous cell lung carcinoma.

## KEYWORDS

necrolytic migratory erythema – squamous cell carcinoma – lung carcinoma

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling  
Geen

## CORRESPONDENTIEADRES

Mark Blankestijn

E-mail: m.a.blankestijn@umcutrecht.nl