

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Adult onset orbital xanthogranuloma

B.T. van Hoorn¹, dr M.F. Corsten², D.P. Hayes³, dr C.C. Breugem⁴, M.T. Bousema⁵

- ¹ Co-assistent, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- ² Internist in opleiding, afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- ³ Patholoog, afdeling Pathologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- ⁴ Plastisch chirurg, afdeling Plastische Chirurgie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- ⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Correspondentieadres:

B.T. van Hoorn

E-mail: B.T.J.A.vanhoorn@students.uu.nl

Een patiënte met uitgebreide afwijkingen rond de ogen presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie. Het bleek te gaan om een *adult-onset xanthogranuloma* (AOX), een zeldzaam ziektebeeld, dat behoort tot een groep van vier subtypen die deel uitmaken van de *adult orbital xanthogranulomatous disease* (AOXGD). Op het eerste gezicht zijn deze ziektebeelden niet van elkaar te onderscheiden en kunnen gemakkelijk worden aangezien als een uitgebreide vorm van onschuldige xantheasma palpebrarum. Echter een aantal van deze ziektebeelden worden geassocieerd met ernstige systemische ziekten, zodoende is aanvullend onderzoek en goede follow-up noodzakelijk.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 69-jarige vrouw presenteerde zich met sinds een jaar bestaande gelige zwellingen rondom beide ogen die in de loop der tijd groter waren geworden. Er was geen sprake van jeuk- of pijnklachten en ook haar visus was ongedeerd gebleven. De voorgeschiedenis vermeldt onder andere hypertensie en een stadium III-chronische nierinsufficiëntie waarvoor patiënte meerdere medicijnen gebruikte. Patiënte had een stabiel gewicht en was niet bekend met astma of systeemziekten.

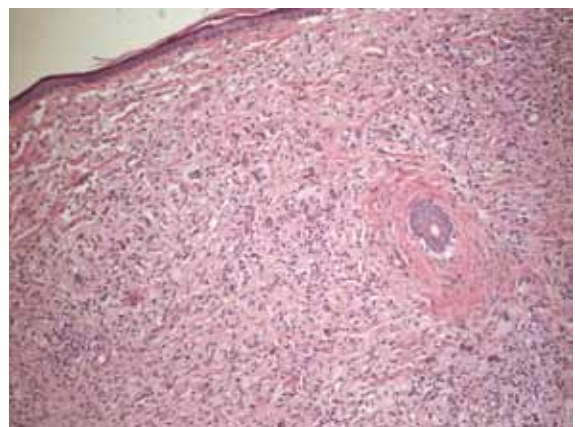
Lichamelijk onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek werden rond beide

ogen halfbolronde, scherp begrensde, bleekgelige zwellingen gezien die week waren bij palpatie (figuur 1). Er werd gedacht aan uitgebreide xantheasma palpebrarum.



Figuur 1. Patiënte bij presentatie op de polikliniek met rondom beide ogen uitgebreide xanthogranulomen.

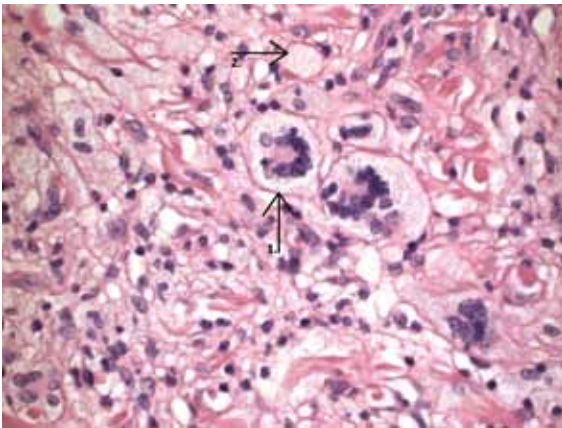


Figuur 2. Pandermaal infiltraat tot in onderliggend dwarsgestreept spierweefsel. HE 100x.

Histologisch onderzoek

Er werd een biopsie afgenomen en histologisch onderzoek toonde een dermaal xanthomateus infiltraat met daarbij grote aantallen schuimmacrofagen. Echter, vanwege de bijmenging van lymfocyten en prominente Touton meerkernige reuscellen was

het beeld niet geheel typisch voor xanthelasma palpebrarum. Op basis van het biopt werd voor de differentiële diagnose daarom gedacht aan xanthoma planum met oculaire uitbreiding of een vorm van AOXGDs. Patiënte werd vervolgens besproken met de plastisch chirurg en besloten werd tot een therapeutische excisie van de afwijkingen en reconstructie van de oogleden. Het excisiepreparaat toonde dat de dermis werd ingenomen door een diffuus cellulair infiltraat dat zich uitbreidde tot onderin het spierweefsel (figuur 2). Naast de eerder genoemde toutonreuscellen waren er veel histiocyten, schuimmacrofagen, lymfocyten en plasmacellen te zien (figuur 3). Er was geen sprake van necrose. De histiocyten kleurden positief aan voor CD68 en grotendeels ook voor factor XIIIa. S100- en CD1a-kleuringen waren daarentegen grotendeels negatief. De patholoog stelde na een literatuursearch de waarschijnlijkheidsdiagnose AOX.



Figuur 3. Toutonreuscellen (1) met veel schuimmacrofagen (2) en enkele lymfocyten. HE 400x.



Figuur 4. Reconstructie van de oogleden middels chirurgische debulking door de plastisch chirurg.

Aanvullend onderzoek en diagnose

Klinisch hebben AOXGDs veel weg van xanthelasma palpebrarum waardoor een dermatoloog moeite kan hebben deze te onderscheiden, zeker wanneer de aandoening zich voor het eerst presenteert. Echter, de uitgebreidheid van de laesies zou wel een trigger moeten zijn de laesie te bioteren. Histologisch onderzoek zal namenlijk de doorslag

geven. In het geval van xanthelasma palpebrarum zullen de schuimmacrofagen vooral in de oppervlakkige dermis liggen en zijn er geen lymfocyten en toutonreuscellen in het preparaat aanwezig. Histologisch onderzoek bij patiënte suggereerde de diagnose adult-onset xanthogranuloma. Het uitsluiten van de overige subtypen vereist echter diagnostiek naar orgaanbetrokkenheid en geassocieerde systemische aandoeningen. De geconsulteerde internist vond geen aanwijzingen voor ossale sclerotische laesies (botscan), diabetes insipidus, neuropathie of de aanwezigheid van M-proteïne. Daarnaast werd het plasmatisch lipidspectrum bepaald dat ook geen afwijkingen liet zien. Hierna stelden wij de diagnose: adult-onset xanthograloma zonder klinische aanwijzingen voor geassocieerde afwijkingen.

Behandeling

De plastisch chirurg zal de resterende afwijkingen in meerdere tempi verwijderen, momenteel is het resultaat zoals op figuur 4 te zien is. Eventueel wordt orale therapie met steroïden overwogen.

BESPREKING

AOXGDs zijn zeldzaam en de pathofysiologie ervan wordt nog niet goed begrepen. Ze worden gekenmerkt door solitaire of multipale gelige, scherpbe-grensde, zwellingen die zich presenteren als subcutane, subconjunctivale en perioculaire infiltraten. De exacte incidentie is onbekend. Het ontstaat over het algemeen bij mensen tussen de 17 en 85 jaar en er is geen duidelijke voorkeur beschreven tussen man of vrouw.¹

Histologisch behoren AOXGDs tot de groep van *non-Langerhans cell histiocytic diseases* (type 2) en kenmerken zich door de aanwezigheid van lipidenbevattende, mononucleale histiocyten, ook wel schuimmacrofagen genoemd, die zich infiltreren in het orbitale (spier)weefsel.^{1,2} Daarbij aanwezig worden variërende aantallen lymfocyten, plasmacellen en toutonreuscellen gezien. Fibrose is in verschillende mate aanwezig maar meestal zonder necrobiose. De schuimmacrofagen zijn bij immunohistochemie sterk positief voor CD68, CD163 en meestal ook voor factor XIIIa maar zijn vaak negatief voor CD21, CD35, S100 en CD1a. Echter, bij een negatieve XIIIa en een positieve S100 mag de diagnose niet worden uitgesloten.¹ In tegenstelling tot xanthelasma palpebrarum worden AOXGDs er niet van verdacht een relatie te hebben met serum cholesterol waarden. Ze worden vaak gezien met een normaal serum lipiden of zelfs hypolipidemie.³ AOXGDs behoeven veel aandacht in de kliniek. De reden hiervoor is hun veelvoorkomende associatie met systemische manifestaties zoals astma, paraproteïnemie, lymfadenopathie, multiple myeloma, lymfomen, leukemie en orgaaninfiltratie (hart, longen, retroperitoneum, botten en andere weefsels).^{1,2} In de literatuur worden vier subvarianten beschreven van AOXGDs. De vier subtypen zijn adult-onset xanthogranuloma (AOX), *adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma* (AAPOX), *necrobiotic xanthogranuloma*

(NXG) en *Erdheim-Chester disease* (ECD). AOX, waar onze patiënte aan leed, is de minst voorkomende variant van de AOXGDs. Sivak et al. (2006) bekeken 137 casus van AOXGDs en vonden dat AOX in geen van de gevallen een associatie had met systemische manifestaties of immuundysfuncties en zich als een geïsoleerde laesie presenteert. AAPOX was, naast astma, geassocieerd met paraproteïnemie en lymfadenopathie, en NXG, de meest voorkomende variant, met paraproteïnemie en multipel myeloom. Wat ECD betreft, kreeg een grote meerderheid van de patiënten vroeg of laat progressieve sclerotische laesies van orbita, botten en interne organen met daarnaast diabetes insipidus en neuropathie. ECD wordt daarom gezien als de ernstigste vorm van de vier aandoeningen.² Complicaties direct aan het oog zijn zeldzaam en worden in geen van de gevallen als ernstig beschreven. Het proces infiltreert niet diep genoeg om de oogzenuw aan te tasten en de spierinfiltratie leidt niet tot merkbare beperkingen in de oogbewegingen. In een enkele casus werd betrokkenheid van de glandula lacrimalis gezien. Echter, wanneer de laesie niet behandeld wordt, kan het proces dermate groot worden dat het gezichtsveld in het gedrang komt.¹

Lichamelijk en histologisch onderzoek kunnen aanwijzingen geven over welk subtype waarschijnlijk is, maar geven vaak geen uitsluitsel. Aanvullend onderzoek, in de vorm van hematologisch onderzoek en de nodige beeldvorming, dient te worden gedaan om systemische aandoening aan het licht te brengen zodat de subtypen van elkaar te onderscheiden zijn.^{2,3} Soms kan de juiste diagnose nog niet met zekerheid gesteld worden omdat de systemische verschijnselen pas ná presentatie van de ooglidafwijkingen ontstaan. Follow-up van de patiënt door de internist, ook bij verdenking op AOX, is daarom belangrijk.² Over de frequentie en duur van de follow-up zijn nog geen gegevens bekend, dit dient per patiënt bepaald te worden.

AOX behoeft geen agressieve behandeling. Kiratli et al. (2015) bekeken zes patiënten met AOX en AAPOX die werden behandeld door middel van chirurgische debulking van het aangedane weefsel, gevolgd door behandeling met orale steroïden gedu-

rende minimaal zes maanden. Binnen acht maanden werd complete regressie van de afwijkingen gerealiseerd en geen recidieven werden waargenomen.^{4,5}

CONCLUSIE

AOXGDs bestaan uit vier subtypen die klinisch en histologisch veel op elkaar kunnen lijken. Vanwege de associatie met systeemziekten is het belangrijk aanvullend onderzoek in te zetten en een goede follow-up te arrangeren.

LITERATUUR

1. Guo J, Wang J. Adult orbital xanthogranulomatous disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1994-7.
2. Sivak-Callcott JA, Rootman J, Rasmussen SL, et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa: new immunohistochemical findings and clinical review. *Br J Ophthalmol* 2006;90:602-8.
3. Rubinstein TJ, Mehta MP, Schoenfield L, Perry JD. Orbital xanthogranuloma in an adult patient with xanthelasma palpebrarum and hypercholesterolemia. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2014;30:6-8.
4. Kiratli H, Kiliç M, Tarlan B, Söylemezoglu F. Adult orbital xanthogranulomas: clinical features and management. *Eur J Ophthalmol* 2015;25:288-92.
5. Minami-Hori M, Takahashi I, Honma M, et al. Adult orbital xanthogranulomatous disease: adult onset xanthogranuloma of periorbital location. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:628-31.
6. Kerstetter J, Wang J. Adult Orbital Xanthogranulomatous Disease: A Review with Emphasis on Etiology, Systemic Associations, Diagnostic Tools, and Treatment. *Dermatol Clin* 2015;33:457-63.
7. Rose GE, Patel BC, Garner A, Wright JE. Orbital xanthogranuloma in adults. *Br J Ophthalmol* 1991;75:680-4.
8. Jakobiec FA, Mills MD, Hidayat AA, Dallow RL, Townsend DJ, Brinker EA, et al. Periocular xanthogranulomas associated with severe adult-onset asthma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1993;91:99-125.
9. Papagoras C, Kitsos G, Voulgari PV, et al. periocular xanthogranuloma: A forgotten entity? *Clin Ophthalmol* 2010;4:105-10.

SAMENVATTING

Adult ocular xanthogranulomatous diseases zijn zeldzaam en de pathofysiologie ervan wordt nog niet goed begrepen. Ze worden onderverdeeld in vier ziektebeelden waarbij solitaire of multipele, gelige, scherpbegrensde zwellingen te zien zijn die zich presenteren rondom de ogen. Histologisch worden ze gekenmerkt door de aanwezigheid van schuimmacrofagen, toutonreuscellen, lymfocyten en plasmacellen. *Adult-onset xanthogranuloma* is de minst voorkomende variant en heeft geen associatie met systemische ziekten. De behandeling bestaat uit chirurgische debulking, eventueel gevolgd door systemische corticosteroiden gedurende zes maanden.

TREFWOORDEN

adult onset orbital xanthogranuloma

SUMMARY

Adult ocular xanthogranulomatous diseases represent a group of rare conditions that are not completely understood. They include four clinical syndromes which are characterized by solitary or multiple, yellow, sharply circumscribed swellings around the eyes. Histopathologically, they are characterized by a mixed infiltrate of foamy macrophages, Touton giant cells, lymphocytes and plasma cells. *Adult-onset xanthogranuloma* is the least common subtype and is not associated with any systemic disease. This form is treated by surgical debulking followed by a course of systemic corticosteroids for 6 months.

KEYWORDS

adult onset orbital xanthogranuloma