De diagnostische dilemma's van non-Langerhanscelhistiocytosen

Emmy Crüts[1,2], Myrurgia Abdul Hamid[3], Laura Moonen[4], Ariëla Loupatty[5], Paula van Lümig[6]

Non-Langerhanscelhistiocytosen vormen een heterogene groep zeldzame aandoeningen met uiteenlopende cutane en extracutane manifestaties. Klinische en histopathologische overlap kan de diagnostiek bemoeilijken. Wij beschrijven een casus van een patiënte bij wie een veranderend klinisch beeld aanleiding gaf tot herbeoordeling van de casus. Aanvullend moleculair onderzoek leidde uiteindelijk tot aanpassing van de diagnose.

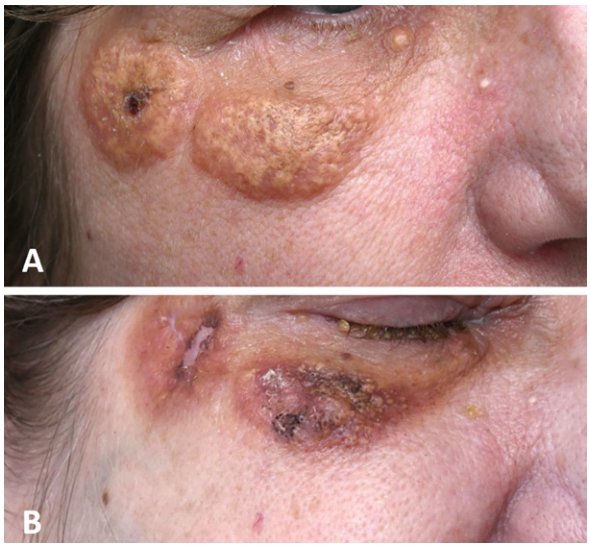
Casus

Een 58-jarige vrouw werd verwezen naar de polikliniek dermatologie wegens progressieve jeukende huidafwijkingen rond het rechteroog sinds 1,5 jaar met snellere groei in de laatste maanden. De huidafwijkingen waren gevoelig bij aanraking. In een van de laesies was in het verleden spontane ulceratie opgetreden. De relevante medische voorgeschiedenis vermeldde een granulomateuze ontsteking in de lever e.c.i. in 2024 en een paraproteïnemie sinds 2024. Er waren geen B-symptomen of andere systemische klachten.

Bij lichamelijk onderzoek werden caudaal en lateraal van het rechteroog twee nummulaire vast-elastische, matig scherp begrensde gelige plaques gezien en richting de mediale ooghoek een soortgelijke lenticulaire papel. De meest laterale laesie toonde centraal een kleine ulceratie. Wat betreft het linkeroog werd alleen een iets gelige onscherp begrensde teint onder het oog gezien (figuur 1).

Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt centraal uit de middelste laesie toonde een histiocytaire proliferatie met meerdere meerkernige reuscellen en schuimcelmacrofagen zonder evidente granuloomvorming en zonder emperipolese. Daarnaast gebieden met verval van het collageen met ter plaatse mucoïde degeneratie en elastine verlies, passend bij necrobiose (figuur 2). Op basis van deze histopathologische bevindingen en het klinisch beeld werd de diagnose necrobiotisch xanthogranuloom voorgesteld. Eerder histopathologisch onderzoek van leverbiopten toonde een vergelijkbaar histologisch beeld van een necrobiotische granulomateuze ontsteking.

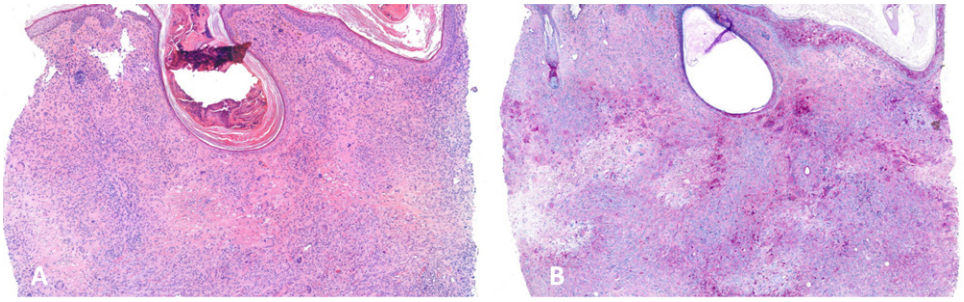
Aanvullend laboratoriumonderzoek was reeds verricht in het kader van de gekende granulomateuze ontsteking in de lever, en toonde geen autoantistoffen. Wel was er sprake van leverfunctietestafwijkingen, verhoogde inflammatieparameters



Figuur 1. A. Klinisch beeld bij eerste presentatie met nummulaire vast-elastische, matig scherp begrensde gelige plaques caudaal van het rechteroog. B. Klinische verandering van de huidafwijkingen ruim anderhalf jaar na het ontstaan van de laesies.

en een monoklonale gammopathie van onbekende betekenis (MGUS), van het type IgG kappa. Tevens was de soluble interleukin-2 receptor waarde verhoogd. Patiënte werd behandeld met systemische corticosteroïden en mycofenolaatmofetil, waarop een daling van inflammatieparameters en leverfunctietestafwijkingen werd gezien. Tijdens follow-up ontwikkelde patiënte een anemie en trombocytopenie, zonder aanwijzingen voor hemolyse. Vanwege verdenking op een onderliggende hematologische maligniteit werd beenmergonderzoek verricht, waarbij hiervoor geen aanwijzingen werden gevonden.

1. Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
2. Arts-onderzoeker, GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht
3. Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
4. Klinisch moleculair bioloog in de pathologie, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
5. Fellow immunologie, afdeling Immunologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
6. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht



Figuur 2. Histologische coupes van een van de huidbiopten. A. HE coupe. B. PAS kleuring. De bleek aankleurende gebieden betreft necrobiose; beter zichtbaar met de PAS kleuring dan op de HE coupe.

Aanvullende cytogenetische- en moleculaire diagnostiek in het kader van onderliggende beenmergziekten (zoals myelodysplastisch syndroom) liet eveneens geen afwijkingen zien. Ruim anderhalf jaar na het ontstaan van de huidlaesies veranderden deze van kleur en aspect: de laesies werden bruiner en vlakker en kregen een verruceus aspect (figuur 1). Vanwege deze klinische verandering werd een nieuw huidbiopt afgenomen. Histopathologisch werd hetzelfde beeld gezien als in het eerdere huidbiopt. Gezien het ongewone verloop, met het daarbij veranderde klinisch beeld, werd op het huidbiopt aanvullend moleculair onderzoek ingezet, waarbij een KRAS-gen mutatie werd aangetoond. Eerder verrichte moleculaire diagnostiek op het beenmerg toonde geen mutaties. In combinatie met de bevindingen in het huidbiopt werd geconcludeerd dat sprake was van een neoplastische (non-Langerhanscel) histiocytaire proliferatie. Aanvullend werden ook in het eerder genomen huidbiopt en de leverbiopten dezelfde KRAS-gen mutatie aangetoond, wat leidde tot een differentiaaldiagnose van de ziekte van Erdheim-Chester en de ziekte van Rosai-Dorfman. De diagnose necrobiotisch xanthogranuloom werd hierdoor niet langer passend geacht. Na het stellen van de bovengenoemde differentiaaldiagnose veranderde de medische situatie van patiënte (om redenen niet gerelateerd aan bovengenoemde aandoening) waardoor behandeling niet meer werd ingezet.

Bespreking

Necrobiotisch xanthogranuloom

Necrobiotisch xanthogranuloom (NXG) is een zeldzame non-Langerhanscelhistiocytose die zich meestal presenteert met geeloranje plaques, karakteristiek gelokaliseerd in de periorbitale regio. Het presenteert zich doorgaans tussen het 50e en 60e levensjaar. De aandoening is sterk geassocieerd met paraproteïnemie, met name een IgG-kappa-monoklonale gammopathie, en kan gepaard gaan met een onderliggende plasmaceldyscrasie of lymfoproliferatieve aandoening. [1]
Histopathologisch onderzoek toont typisch palissaderende granulomen bestaande uit histiocyten, schuimcellen en reuscellen met necrobiose. [1-3]
Immunohistochemisch zijn de histiocyten positief voor CD68 en CD163, negatief voor S100 en CD1a, maar dit profiel is niet onderscheidend en wordt gezien bij vrijwel alle non-Langerhanscelhistiocytaire proliferaties. [4]
Vanwege de klinische en histopathologische overlap met andere non-Langerhanscelhistiocytosen kan het onderscheid tussen NXG en onder andere de ziekte van Erdheim-Chester (ECD) en de ziekte van Rosai-Dorfman (RDD) soms lastig zijn.

Ziekte van Erdheim-Chester

De ziekte van Erdheim-Chester (ECD) is een zeldzame non-Langerhanscelhistiocytose die zich onderscheidt van NXG met name door de kenmerkende systemische betrokkenheid. In 55-60% van de patiënten wordt een activerende *BRAF-V600E* mutatie aangetoond. [5,6] Daarnaast zijn onder andere mutaties in *MAP2K1* (15-20%), *KRAS* en *NRAS* beschreven, passend bij activatie van de MAPK-ERK-signaalroute. [7,8]

ECD presenteert zich voornamelijk op volwassen leeftijd en komt vaker voor bij mannen. [6-8] Afhankelijk van de betrokken organen heeft het een wisselend klinisch beeld. Huidafwijkingen worden slechts bij ongeveer 25% van de patiënten gezien en bestaan veelal uit geeloranje papels of plaques die kunnen voorkomen in de periorbitale regio, romp en benen. [7,9,10]
Kenmerkend voor ECD is de vaak uitgebreide extra-cutane betrokkenheid. Klassieke manifestaties zijn bilaterale osteosclerose van de lange pijpbeenderen, retroperitoneale fibrose, periaortale fibrose, cardiovasculaire afwijkingen en diabetes insipidus. [4,7]
Histopathologisch wordt ECD gekenmerkt door een granulomateus infiltraat met schuimcellen en ook meerkernige Toutonse reuscellen en fibrose. [7,8]
De behandeling van ECD is afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte. Veelal vindt behandeling plaats met doelgerichte therapieën, zoals BRAF- en MEK- remmers, afhankelijk van de pathogene mutatie. Tevens zijn hoge doseringen corticosteroïden, ciclosporine, interferon alfa, chemotherapie en radiotherapie beschreven. Vanwege de systemische aard van ECD is een multidisciplinaire benadering aangewezen. [4,7,8,11]

Ziekte van Rosai-Dorfman

Een andere zeldzame non-Langerhanscelhistiocytose is de ziekte van Rosai-Dorfman (RDD). Het is ook wel bekend als sinus-histiocytose met massale lymfadenopathie. Het wordt gekenmerkt door een overproductie van histiocyten die zich ophopen en organen infiltreren. In slechts een deel van de patiënten zijn mutaties in de MAPK-ERK-signaalroute aangetoond, waarbij het voornamelijk om mutaties in *MAP2K1* of *KRAS* gaat. [12]
De klassieke systemische vorm presenteert zich met pijnloze, bilaterale cervicale lymfadenopathie, vaak in combinatie met koorts, verhoogde ontstekingsparameters, anemie en polyclonale hypergammaglobulinemie. Er bestaat een vorm die zich uitsluitend beperkt tot de huid zonder lymfadenopathie. [4,12]

Huidbetrokkenheid wordt gezien in ongeveer 10% van de patiënten met systemische RDD. De huidafwijkingen bestaan uit erythemateuze tot bruine of geelbruine maculae, papels, noduli of plaques. De periorbitale regio en het gelaat zijn voorkeurslocaties. [10.13,14]
Histopathologisch wordt RDD gekenmerkt door een infiltraat van histiocyten en lymfocyten, plasmacellen en neutrofielen. Tevens kan er sprake zijn van emperipolesis, het verschijnsel waarbij intacte lymfocyten of andere ontstekingscellen in het cytoplasma van histiocyten worden aangetroffen, hoewel dit niet pathognomonisch of bevestigend is voor RDD. [14,15]
De behandeling van RDD is afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte. Bij aanwezigheid van een relevante mutatie kan doelgerichte therapie worden ingezet. Bij gelokaliseerde ziekte kan een chirurgische excisie worden verricht. Bij uitgebreidere ziekte kunnen systemische corticosteroïden, rituximab, cyclofosfamide en methotrexaat worden overwogen. [4,11]

Beschouwing

De huidige casus illustreert de diagnostische complexiteit van non-Langerhanscelhistiocytosen. Hoewel de aanvankelijke klinische presentatie kenmerkend leek voor NXG, kunnen overlappende klinische en histopathologische kenmerken voorkomen met andere non-Langerhanscelhistiocytosen, waaronder ECD en RDD.
In het geval van een atypisch beloop of onvoldoende verklaring voor systemische afwijkingen is herbeoordeling en clinicopathologische correlatie essentieel. Aanvullend immunohistochemisch en moleculair onderzoek kan hierbij richtinggevend zijn en aanleiding zijn tot heroverweging van de aanvankelijke diagnose. Met name het aantonen van activerende mutaties in de MAPK-ERK-signaalroute kan bij ECD en RDD diagnostisch relevant zijn.

Leerpunten

- Klinische en histopathologische overlap tussen non-Langerhanscelhistiocytosen kan diagnostische onzekerheid geven; clinicopathologische correlatie is daarom essentieel.
- Bij geeloranje plaques in de periorbitale regio dient men naast NXG ook aan andere non-Langerhanscelhistiocytosen te denken, zoals de ziekte van Erdheim-Chester (ECD) en de ziekte van Rosai-Dorfman (RDD).
- Bij verdenking op ECD of RDD kan moleculair onderzoek naar afwijkingen in de MAPK-ERK-signaalroute bijdragen aan de diagnostiek en therapeutische mogelijkheden.
- Een multidisciplinaire benadering is essentieel bij non-Langerhanscelhistiocytosen, gezien de mogelijke systemische betrokkenheid en de complexe diagnostiek.

Trefwoorden

Non-Langerhanscelhistiocytose – histiocytose - necrobiotisch xanthogranuloom - ziekte van Erdheim-Chester - ziekte van Rosai-Dorfman

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

Literatuur

1. *Tessier-Kay M, Sarfo A. Necrobiotic xanthogranuloma. Clin Dermatol. 2026.*
2. *Non-infectious Granulomas. In: Rapini RP, editor. Practical Dermatopathology. 2nd ed. Houston, TX, USA: Elsevier; 2012:101-18.*
3. *Spicknall KE, Mehregan DA. Necrobiotic xanthogranuloma. Int J Dermatol. 2009;48(1):1-10.*
4. *Fraitag S, Barete S. Histiocytoses. In: Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L, editors. Dermatology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025:1629-48.*
5. *Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, et al.. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. Blood. 2012;120(13):2700-3.*
6. *Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC, Dave RH, Durham B, Xi L, et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. Blood Adv. 2017;1(6):357-66.*
7. *Chaudhary R, Kumar A, Singh A, Agarwal V, Rehman M, Kaushik AS, et al. Erdheim-Chester disease: Comprehensive insights from genetic mutations to clinical manifestations and therapeutic advances. Dis Mon. 2025;71(2):101845.*
8. *Goyal G, Heaney ML, Collin M, Cohen-Aubart F, Vaglio A, Durham BH, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. Blood. 2020;135(22):1929-45.*
9. *Chasset F, Barete S, Charlotte F, Cohen-Aubart F, Arnaud L, Le Pelletier F, et al. Cutaneous manifestations of Erdheim-Chester disease (ECD): Clinical, pathological, and molecular features in a monocentric series of 40 patients. J Am Acad Dermatol. 2016;74(3):513-20.*
10. *Goyal G, Young JR, Koster MJ, Tobin WO, Vassallo R, Ryu JH, et al. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the diagnosis and evaluation of adult patients with histiocytic neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease. Mayo Clin Proc. 2019;94(10):2054-71.*
11. *Griffiths CE, Barker J, Bleiker TO, Chalmers R, Creamer D. Rook's textbook of dermatology. 4th ed: John Wiley & Sons; 2016.*
12. *Ravindran A, Rech KL. How I diagnose Rosai-Dorfman Disease. Am J Clin Pathol. 2023;160(1):1-10.*
13. *Al-Khateeb TH. Cutaneous Rosai-Dorfman Disease of the face: A comprehensive literature review and case report. J Oral Maxillofac Surg. 2016;74(3):528-40.*
14. *Abla O, Jacobsen E, Picarsic J, Krenova Z, Jaffe R, Emile JF, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. Blood. 2018;131(26):2877-90.*
15. *Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. Blood. 2014;124(4):483-92.*

Correspondentieadres

Emmy Crüts
E-mail: e.cruts@mumc.nl