

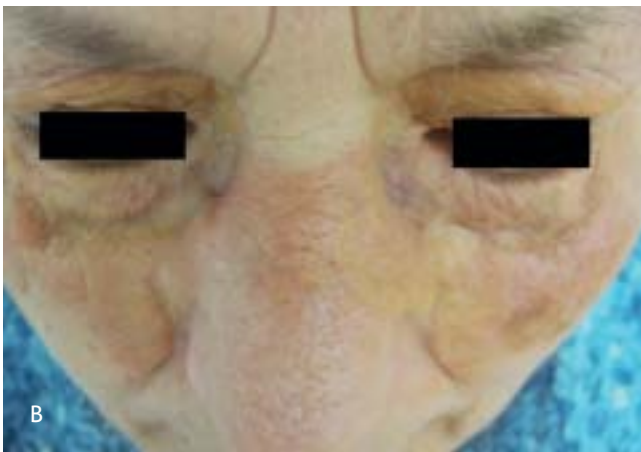


De ziekte van Erdheim-Chester

K. Greveling¹, T.E.C. Zondag², J. Damman³, J.A.M. van Laar⁴, M.B.A. van Doorn⁵

Een 59-jarige vrouw bezoekt onze polikliniek in 2011 met sinds vele jaren bestaande verheven, gele verkleuringen rondom haar ogen, met de laatste tijd een snel progressieve toename met uitbreiding naar haar neus, wangen, voorhoofd en rechterbovenarm.

Haar algemene voorgeschiedenis vermeldde onder andere een familiale hypercholesterolemie, langerhanscelhistiocytose (LCH) (met ossale en cerebellaire lokalisatie) waarvoor chemotherapie, diabetes mellitus type II, hypertensie en een myocardinfarct.



Figuur 1. Scherpbegrensde geelgekleurde plaques ter plaatse van de onder- en bovenoogleden beiderzijds, doorlopend over de neusrug en wangen.

ONDERZOEK

Lichamelijk onderzoek

Ter plaatse van de onder- en bovenoogleden beiderzijds, doorlopend over de neusrug en wangen scherpbegrensde geelgekleurde plaques (figuur 1A,B). Vergelijkbare huidafwijkingen bevinden zich op de linkerzijde van het voorhoofd en de rechterbovenarm ventraal. Ter plaatse van de rechterbovenarm dorsaal bevindt zich een solitaire, scherp begrensd, ronde, geelrode gladde papel (figuur 2).

Aanvullend onderzoek

Totaal cholesterol 7,9 mmol/L (normaalwaarde 2,9-6,5).
HDL-cholesterol 0,75 mmol/L (> 1,54).
LDL-cholesterol 6,50 mmol/L (normaalwaarde 2,59-4,12).
Triglyceriden 2,90 mmol/L (normaalwaarde < 2,0).

Histopathologisch onderzoek

Huidbiopten (rechterwang, rechterbovenarm ventraal en dorsaal): groot aantal histiocytair cellen, deels met xanthomateus/schuimig cytoplasma.
Immunohistochemie: CD1a-kleuring negatief, CD68-kleuring: positief.



Figuur 2. Solitaire, scherp begrensd, ronde, geelrode gladde papel ter plaatse van de rechterbovenarm dorsaal.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Arts-onderzoeker, afdeling Immunologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

⁴ Internist-immunoloog, afdeling Immunologie, Erasmus MC, Rotterdam

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

DIAGNOSE

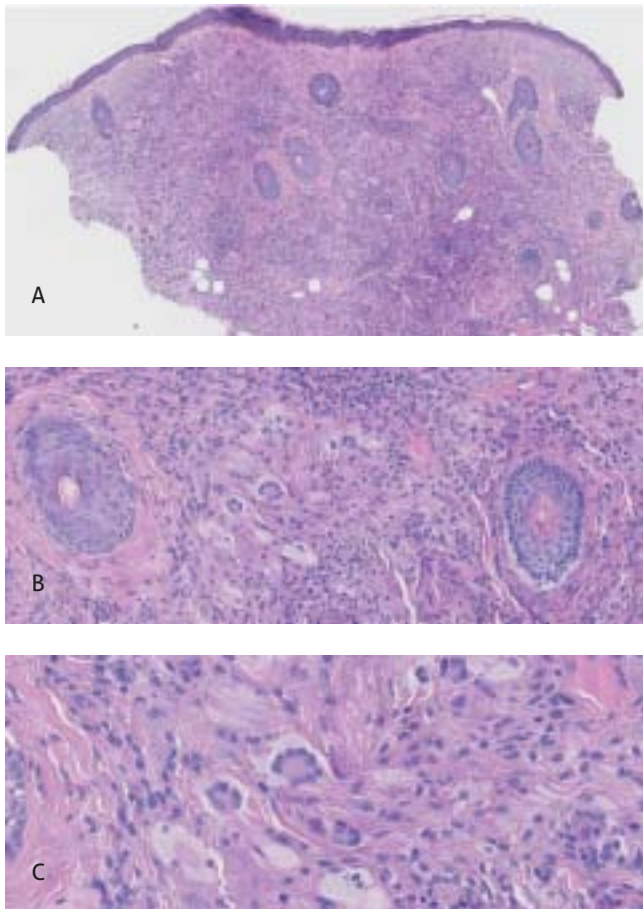
Xanthelasmata/xanthomen.

BELEID

Er werd een expectatief beleid gevoerd en patiënte werd in verband met haar (mild) verhoogde cholesterolwaarden naar de internist verwezen.

BELOOP

In november 2017 (zes jaar later) werd patiënte gezien op de polikliniek Immunologie in verband met een verslechterde nierfunctie en pijn bij een infiltrerende *encasement* massa rondom het pyelum en de nierven. De bovengenoemde huidafwijkingen waren nog altijd aanwezig. Op basis van dit klinisch beeld was er een sterke verdenking op een non-LCH en met name de ziekte van Erdheim-Chester, ook wel *Erdheim-Chester disease* (ECD) genoemd. Met deze vraagstelling werden de eerdere bipten uit 2011 gereviseerd. Bij revisie werden naast de bovenbeschreven bevindingen van een histiocytair proliferatie tevens aanwezigheid van Toutonse reuscellen gezien (figuur 3A-C). Dit past niet bij een xanthomateuze maar bij een xanthogranulomateuze laesie. De differentiële diagnose bestond uit ECD, adult onset xanthogranuloom, adult onset astma en periorbitaal xanthogranuloom (AAPOX; minder waarschijnlijk gezien de laesies zich ook op de bovenarmen



Figuur 3. Histopathologisch onderzoek toont een groot aantal histiocytair cellen, deels met xanthomateus/schuimig cytoplasma en de aanwezigheid van talrijke Toutonse reuscellen.

Erdheim-Chester disease is een zeldzame, systemische non-langerhanscelhistiocytose met in ongeveer een kwart van de gevallen ook huidafwijkingen.

bevinden), dan wel necrobiotisch xanthogranuloom (minder waarschijnlijk gezien geen van de bipten necrobiose toonde). Gezien het boven beschreven klinisch beeld passen de bevindingen goed bij ECD. Bij aanvullend moleculair onderzoek van de xanthogranulomateuze laesie van de wang werd een BRAFV600E-mutatie gevonden. Door deze recente bevindingen ontstond er twijfel over de reeds eerder bij patiënte gediagnosticeerde LCH. In het verleden afgenomen biopsiemateriaal van de onderkaak links werd gereviseerd en dit betrof wel degelijk een LCH met aanwezigheid van CD1a-positieve cellen. Tezamen betreft het daarom een overlapsyndroom van ECD en LCH. Behandeling met vemurafenib werd gestart. Er werd een duidelijke klinische verbetering van de huidafwijkingen gezien. Ook de massa rondom de nier leek af te nemen bij een latere PET-CT, al is het nog te vroeg om dit met zekerheid te zeggen.

BESPREKING

ECD is een zeldzame, systemische non-LCH met in ongeveer een kwart van de gevallen ook huidafwijkingen. De meest voorkomende huidafwijkingen zijn gelige plaques (meestal op de oogleden) die sterk lijken op xanthelasmata. Daarnaast kunnen erythemateuze of bruine plaques, papels en noduli voorkomen op de benen, romp en rug. [1]

Naast huidafwijkingen wordt ECD met name gekarakteriseerd door multifocale osteosclerotische laesies van de lange pijpbeenderen. [2] Verder kunnen afwijkingen voorkomen in de longen, retro-orbitaal, centraal zenuwstelsel, hypofyse, bloedvaten, hart en retroperitoneaal. [2,3] Retroperitoneaal kan ECD zich uiten als een infiltratieve massa rondom de nieren wat kan leiden tot progressieve nierinsufficiëntie (zoals bij onze patiënte het geval was). [4] Daarnaast kunnen patiënten zich onder andere presenteren met botpijnen, neurologische symptomen en diabetes insipidus.

Histologisch wordt ECD gekarakteriseerd door weefselinfiltratie van histiocyten met schuimig cytoplasma en meerkernige reuscellen van het Touton type. Immunohistochemische kleuring is positief voor CD68 en CD163, maar in tegenstelling tot LCH negatief voor CD1a en S100. [1] In meer dan de helft van de gevallen wordt een BRAFV600E-mutatie gevonden. [1,5] Xanthelasmata-achtige laesies zijn in 25% van de gevallen het

eerste symptoom van ECD. [1] Het onderscheid met klassieke xanthelasma palpebrarum (XP) kan lastig zijn. Bij ECD zijn de laesies echter vaker nodulair en breiden zich uit naar temporaal, de wangen of de onderoogleden. [1] In tegenstelling tot XP is ECD zelden geassocieerd met dyslipidemie. Milde hypertriglyceridemie (triglyceridelevels < 5 mmol/L) werd gedetecteerd in 37% van de patiënten met ECD. [1] Histologisch zien we bij beide infiltratie van de dermis door histiocyten met schuimig cytoplasma en in het geval van ECD ook aanwezigheid van Touton-reuscellen. Bij ECD wordt vaker infiltratie van de reticulair dermis gezien. Immunohistochemie is voor beide positief voor CD68 en CD163 en negatief voor CD1a en S100. [1]

ECH en LCH kunnen naast elkaar voorkomen (ECD-LCH-overlapsyndroom). [6] Studies laten een hoge prevalentie zien van BRAFV600E-mutatie in zowel ECD-patiënten (52-82%) als LCH-patiënten (38-69%). [5,7] Deze mutatie wordt niet gevonden in andere histiocytosen, waardoor een gemeenschappelijke origine tussen ECD en LCH wordt gesuggereerd.

In ECD-patiënten met een BRAFV600E-mutatie blijkt vemurafenib (een BRAF-kinaseremmer) een effectieve behandeling. [8] Als alternatieve behandeling of in BRAF-wildtype patiënten is therapie met interferon-alfa een optie. De prognose is ongunstig, maar behandeling lijkt een betere overleving te geven. De vijfjaarsoverleving is 68%-82,7%. [9,10]

CONCLUSIE

De diagnose ECD moet worden overwogen bij patiënten met atypische of uitgebreide xanthelasmata-achtige laesies en een normaal lipidenprofiel of systemische symptomen zoals botpijn of diabetes insipidus. Patiënten met LCH die xanthogranulomen ontwikkelen, moeten worden gescreend voor het ECD-LCH-overlapsyndroom.

LITERATUUR

1. Chasset F, Barette S, Charlotte 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.
2. Veysier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, et al. Erdheim-Chester disease. clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996;75(3):157-69.
3. Haroche J, Amoura Z, Dion E, et al. Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(6):371-92.
4. Surabhi VR, Menias C, Prasad SR, Patel AH, Nagar A, Dalrymple NC. Neoplastic and non-neoplastic proliferative disorders of the perirenal space: cross-sectional imaging findings. *Radiographics* 2008;28(4):1005-17.
5. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, 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. Liersch J, Carlson JA, Schaller J. Histopathological and clinical findings in cutaneous manifestation of Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis overlap syndrome associated with the BRAFV600E mutation. *Am J Dermatopathol* 2017;39(7):493-503.
7. Hervier B, Haroche J, Arnaud L, et al. Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the BRAFV600E mutation. *Blood* 2014;124(7):1119-26.
8. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood* 2013;121(9):1495-500.
9. Arnaud L, Hervier B, Neel A, et al. CNS involvement and treatment with interferon-alpha are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011;117(10):2778-82.
10. Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F, et al. Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: results from a 165-patient cohort. *Am J Hematol* 2018;93(5):E114-E7.

SAMENVATTING

De ziekte van Erdheim-Chester (ECD) is een zeldzame, systemische non-langerhanscelhistiocytose (LCH) met in ongeveer een kwart van de gevallen ook huidafwijkingen. De diagnose moet worden overwogen bij patiënten met atypische of uitgebreide xanthelasmata-achtige laesies en een normaal lipidenprofiel of systemische symptomen zoals botpijn of diabetes insipidus. ECD en een LCH kunnen naast elkaar voorkomen (ECD-LCH-overlapsyndroom). Beide lijken geassocieerd met een BRAFV600E-mutatie, waardoor een gemeenschappelijke origine wordt gesuggereerd.

TREFWOORDEN

ziekte van Erdheim-Chester – non-langerhanscelhistiocytose – BRAFV600E-mutatie

SUMMARY

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare, systemic, non-Langerhans cell histiocytosis. In approximately 25% of the cases there is cutaneous involvement. The diagnosis should be considered in patients with atypical or extensive xanthelasmata-like lesions with a normal lipid profile or systemic symptoms like bone pain or diabetes insipidus. ECD and Langerhans cell histiocytosis (LCH) can overlap (ECD-LCH overlap syndrome). Both seems to be associated with a BRAFV600E mutation, which suggests a common origin.

KEYWORDS

Erdheim-Chester disease – non-Langerhans cell histiocytosis – BRAFV600E mutation

CORRESPONDENTIEADRES

Karin Greveling

E-mail: k.greveling@erasmusmc.nl