

Eruptieve naevi bij een patiënt met primaire bijnierschorsinsufficiëntie

N. Marsidi¹, I. Koelemij², E.T. Massolt³, R. van Doorn⁴

- ¹ *Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*
- ² *Dermatoloog, Mauritsklinieken, Den Haag (destijds aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden)*
- ³ *Internist-endocrinoloog, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht (destijds aios, afdeling Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam)*

- ⁴ *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*

*Correspondentieadres:
Nick Marsidi
E-mail: n.marsidi@lumc.nl*

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 46-jarige man werd verwezen voor een second opinion vanwege ontstaan van een groot aantal bruine maculae verspreid over de gehele huid. Bij navraag gaf hij aan dat de huid bruiner van kleur was zonder dat hij zich aan zonlicht had blootgesteld. Zijn voorgeschiedenis vermeldde een dubbelzijdige familiair voorkomend feochromocytoom. De familieanamnese was negatief voor melanoom. Er werd geen mutatie gevonden in het *RET*- (MEN2A-syndroom) of *VHL* (Von Hippel-Lindau)-gen, geassocieerd met familiair feochromocytoom. In 2010 werd er beiderzijds een adrenalectomie verricht en een partiële nefrectomie links. Hij gebruikte hydrocortison (10-5-5 mg dagelijks) en fludrocortison (62,6 µg) tabletten als vervangmedicatie. De huidafwijkingen ontstonden zes maanden nadat hij een bilaterale adrenalectomie had ondergaan.

Bij lichamenlijk onderzoek zagen wij een diffuus bruin gepigmenteerde huid zonder dat de patiënt aan zonlicht blootgesteld was geweest voorafgaand aan het polibezoek. Daarnaast waren er honderden kleine zeer donkerbruine en zwarte maculae zichtbaar op de romp, armen en benen (figuur 1). Op de handpalmen en voetzolen werden ook enkele bruine maculae gezien, naast toename van pigmentatie in de huidlijnen (figuur 2). Bij dermatoscopie vertoonden de meeste maculae een regelmatig pigmentnetwerk. De lippen vertoonden geen afwijkingen. Histopathologisch onderzoek van een van de maculae bevestigde dat het een melanocyttaire naevus zonder dysplasie betrof.

Vanwege de diffuse hyperpigmentatie werd bijnierschorsinsufficiëntie overwogen, in dit geval door onvoldoende suppletie met hydrocortison na adrenalectomie. Consistent hiermee bleek dat de concentratie van adrenocorticotroophormoon (ACTH) in het bloed verhoogd was (127 pmol/L; normaal < 11 pmol/L). Hydrocortison werd vervangen door dexamethasone (tweemaal daags 0,5 mg) omdat dit corticosteroid een langere halfwaardetijd heeft dan hydrocortison en zich niet bindt aan het cortisolbindend globuline. Hierna daalde de concentratie ACTH in het bloed en nam de diffuse hyperpigmentatie geleidelijk af en stabiliseerde het aantal naevi.

BESPREKING

Diffuse hyperpigmentatie van de huid is een beschreven symptoom van primaire adrenocorticale insufficiëntie. Eruptieve naevi zijn echter zeldzaam als manifestatie van deze endocrinologische aandoening.^{1,2} Eruptieve naevi zijn beschreven bij verschillende huidaandoeningen zoals bulleuze dermatosen, bij immunosuppressieve medicatie en bij BRAF-inhibitoren en andere targeted therapieën.^{3,4} Onder fysiologische omstandigheden stimuleert ACTH de aanmaak van corticosteroiden in de bijnierschors. Cortisol remt weer de afgifte van ACTH. In de hypofyse worden van het pro-opiomelanocortine (POMC) eiwit meerdere peptide hormonen afgesplitst, waaronder ACTH en α -melanocytstimulerend hormoon (α -MSH).

Doordat de bijnieren bij onze patiënt onvoldoende cortisol afscheiden, wordt er in de hypofyse meer POMC gesynthetiseerd en meer ACTH en α -MSH afgescheiden. Het α -MSH en ACTH kunnen beide direct binden aan de melanocortin 1-receptor (MC1R) op melanocyten. Stimulatie van deze receptor induceert de synthese en activiteit van eiwitten betrokken bij de biosynthese van het melanine pigment. Paracriene effecten van α -MSH in de huid zijn betrokken bij de natuurlijke pigmentatierespons na blootstelling aan ultraviolette straling.⁵ Daarnaast heeft stimuleren van de MC1R op melanocyten verschillende andere effecten op processen als differentiatie, proliferatie en apoptose. Toediening van synthetisch α -MSH, gebruikt door sommigen als methode om bruin te worden, leidt tot hyperpigmentatie van de huid en kan leiden tot vorming van eruptieve naevi.⁶

Naevi zijn benigne tumoren van clonale melanocyten die zich in een staat van stabiele groei arrest bevinden dat men cellulaire senescence noemt. Deze senescence in naevi wordt veroorzaakt door activerende, in potentie oncogene, mutaties in het BRAF- en NRAS-gen.⁷ Ongeveer 60% van de benigne melanocyttaire naevi heeft een BRAFV^{600E} mutatie. Wanneer in melanocyten een oncogene mutatie in BRAF of NRAS ontstaat, gaan de cellen



Figuur 1. Multipele naevi op de rug.



Figuur 2. Multipele naevi op de handpalmen.

na een initiële fase van proliferatie in senescence.^{8,9} Deze oncogengeïnduceerde senescence vormt een celintrinsiek tumorsuppressief mechanisme; in de progressie naar melanoom wordt dit dysfunctioneel. Bij het ontstaan van nieuwe naevi bij onze patiënt met primaire bijnierschorinsufficiëntie spelen hogere concentraties van α -MSH en ACTH een oorzakelijke rol. Deze hormonen binden aan de MC1R dat voorkomt op het oppervlak van melanocyten. Er kan worden verondersteld dat door de effecten van α -MSH en ACTH op melanocyten met een mutatie in BRAF of NRAS deze cellen tijdelijk kunnen ontsnappen aan oncogengeïnduceerde senescence waardoor naevi zich kunnen ontwikkelen. De MC1R komt niet alleen tot expressie op melanocyten, maar ook op dendritische cellen en macrofagen; stimulatie ervan heeft immunomodulerende effecten. Deze effecten van α -MSH en ACTH zouden ook een rol in de pathogenese van eruptieve naevi kunnen hebben.¹⁰

Het ontstaan van eruptieve naevi is zeldzaam in primaire bijnierschorinsufficiëntie; mogelijk wordt het niet altijd als zodanig herkend. Bij een patiënt met eruptieve naevi kan de diagnose primaire bijnierschorinsufficiëntie overwogen worden, wanneer diffuse hyperpigmentatie van de huid niet al verdenking hierop zouden hebben doen ontstaan. Deze casus toont de effecten van endocriene disregulatie op de vorming van melanocyttaire huidtumoren.

SAMENVATTING

Eruptieve naevi zijn benigne melanocyttaire naevi die in een korte tijd in groten getale ontstaan. Dit betrekkelijk zeldzame fenomeen kan onder meer optreden bij behandeling met immunosuppressieve medicatie en bij bulleuze dermatosen. Wij beschrijven een patiënt die als manifestatie van primaire bijnierschorinsufficiëntie niet alleen diffuse hyperpigmentatie van de huid maar ook vele tientallen melanocyttaire naevi ontwikkelde. Bij primaire bijnierschorinsufficiëntie zijn de spiegels van adrenocorticotroop hormoon (ACTH) en α -melanocytstimulerend hormoon (α -MSH) verhoogd en beide stimuleren de aanmaak van melanine in melanocyten. Verhoging van de dosis corticosteroiden als substitutietherapie resulteerde in het normaliseren van het ACTH en hierna verdween de hyperpigmentatie en ontwikkelde patiënt geen nieuwe naevi. Primaire bijnierschorinsufficiëntie is een zeldzame oorzaak van eruptieve melanocyttaire naevi, die duidt op een rol van de hypofyse-bijnierschorsas bij het ontstaan van deze benigne melanocyttaire tumoren.

TREFWOORDEN

eruptieve naevi – bijnierschorinsufficiëntie – senescence – BRAF – α -MSH

LITERATUUR

1. Ibsen HH, Clemmensen O. Eruptive nevi in Addison's disease. *Arch dermatol* 1990;126:1239-40.
2. Koelemij I, Massolt ET, Doorn R van. Eruptive melanocytic naevi as a sign of primary adrenocortical insufficiency. *J Invest Dermatol* 2014;134:2080-5.
3. Perry BM, Nguyen A, Desmond BL, et al. Eruptive nevi associated with medications (ENAMs). *J Am Acad Dermatol*. 2016 May 27. pii: S0190-9622(16)30203-1.
4. Bovenschen HJ, Tjioe M, Vermaat H, et al. Induction of eruptive benign melanocytic naevi by immune suppressive agents, including biologicals. *Br J Dermatol* 2006;154:880-4.
5. Chen H, Weng QY, Fisher DE. UV signaling pathway within the skin. *J Invest*. 2014;134:2080-5.
6. Cardones AR, Grichnik JM. α -Melanocyte-stimulating hormone induces eruptive nevi. *Arch Dermatol* 2009;145:441-4.
7. John JK, Smalley KS. Identification of BRAF mutations in eruptive melanocytic nevi: new insights into melanomagenesis? *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:711-14.
8. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, et al. BRAF^{V600E}-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 2005;436:720-4.
9. Dankort D, Curley DP, Cartlidge RA. *Braf*(V600E) cooperates with *Pten* loss to induce metastatic melanoma. *Nat Genet* 2009;41:544-52.
10. Luger TA, Scholzen TE, Brzoska T, Böhm M. New insights into the functions of α -MSH and related peptides in the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 2003;994:133-40.

SUMMARY

Eruptive melanocytic naevi are rare skin conditions characterized by a sudden appearance of multiple melanocytic naevi. This phenomenon has been described with medication such as immunosuppressive medication and bullous dermatoses. We describe a case of a patient with primary adrenal insufficiency who developed not only diffuse hyperpigmentation of the skin but also an eruption of multiple melanocytic naevi. Primary adrenal insufficiency is a condition in which the amounts of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH) are elevated which stimulate production of melanin in melanocytes. Increasing his oral corticosteroid medication as a glucocorticoid replacement therapy resulted in a normalisation of the ACTH level and in an improvement of the skin hyperpigmentation and stopped the development of newly formed naevi. Primary adrenal insufficiency is a rare cause of eruptive melanocytic naevi which points to involvement of the pituitary-adrenal axis in the development of these benign melanocytic tumours.

KEYWORDS

Eruptive naevi, primary adrenal insufficiency, senescence, BRAF, α -MSH

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen