

Familiaire cylindromatose en de behandeling met intralesionale corticosteroiden

A.B. Halk¹, K.M. Mulder², M.B. Crijns³, R. van Doorn⁴

- ¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ² Dermatoloog, Bergman Clinics en U-clinics, Amsterdam
- ³ Dermatoloog, Huid- en Melanoomcentrum, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

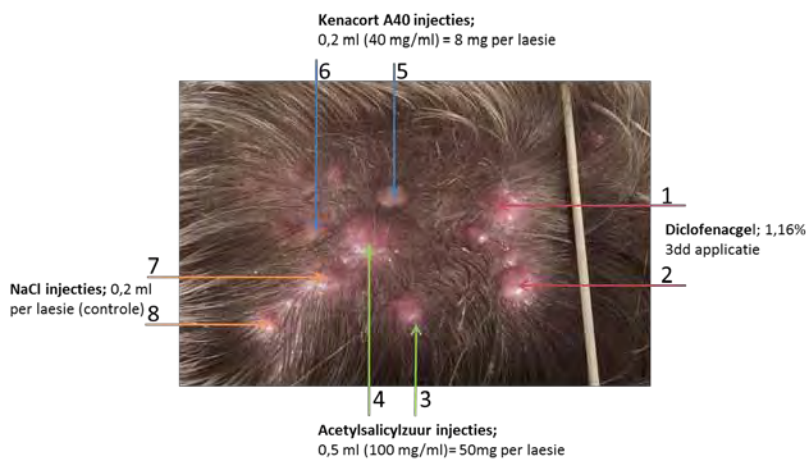
Correspondentieadres:

Drs. A.B. Halk, Afdeling Huidziekten, B1-Q
 Postbus 9600, 2300 RC Leiden
 E-mail: a.b.halk@lumc.nl

Cylindromen zijn benigne huidadnextumoren, met eccriene of apocriene klierdifferentiatie. Ze worden voornamelijk op de hoofdhuid en in de hals gezien, maar kunnen ook op de romp of extremiteiten voorkomen. Het (familiaal) voorkomen van multipelle cylindromen wordt gezien bij de aandoening 'familiaire cylindromatose'. Dit wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het cylindromatose (CYLD)-gen, gelegen op chromosoom 16q12-q13.

Het CYLD tumor suppressor gen codeert voor een cytoplasmatisch deubiquitinase enzym. Dit enzym remt de activiteit van het nuclear factor (NF)-κB transcription factor complex. Verlies van CYLD-functie leidt dus tot vermindering van NF-κB-signalering, wat resulteert in remming van apoptose, met vorming van huid adnex tumoren als gevolg. Mutaties in het CYLD-gen kunnen ook familiale trichoepitheliomen veroorzaken en het Brooke-Spiegler syndroom, waarbij naast cylindromen ook spiradenomen en thrichoepitheliomen voorkomen.^{1,2}

Chirurgie is vrijwel de enige effectieve behandeling van cylindromen. Behandeling van multipelle cylindromen behoeft meestal meerdere chirurgische ingrepen en is daardoor vaak lastig. Er is behoefte aan alternatieve, minder invasieve behandelingen. Het epicutaan aanbrengen van salicylzuur, wat werkt door het verminderen van de NF-κB-signaalactiviteit, wordt beschreven als effectief in enkele caseseries.³ Omdat corticosteroiden mogelijk ook repressie van de NF-κB-activiteit kunnen induceren behandelden wij op proef drie patiënten met multipelle cylindromen met intralesionale corticosteroideninjecties.⁴



Figuur 1. Zes doellaesies werden uitgekozen. Twee laesies werden behandeld met diclofenac gel (1,16%), driemaal per dag aangebracht gedurende drie maanden. Van de overige vier laesies werden er twee behandeld met acetylsalicylzuur (AA)-injecties (50 mg in 0,5 ml) en twee met triamcinolonacetonide (TCA)-injecties (8 mg in 0,2 ml). Er werden ook twee controlelaesies geïnjecteerd met fysiologische zoutoplossing.



Figuur 2. Situatie voor het starten van de behandeling (a.) en na drie maanden behandeling (b.). Behandeling met TCA-injecties resulteerde in duidelijke vervlakking van de laesies, zachtere consistentie en een verminderde gevoeligheid. Behandeling met intralasionale AA en epicutane diclofenacgel resulteerde niet in deze veranderingen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt 1

Patiënt 1 betreft een 38jarige man met multipele, histopathologisch vastgestelde, cilindromen op zijn behaarde hoofdhuid. Hij werd verwezen, nadat lokale applicatie van salicylzuur niet werkte. Omdat hij voor zijn beroep als brandweerman een helm moet dragen, gaven de tumoren functionele klachten bij het uitvoeren van zijn werk. Er werd bij hem geen genetisch onderzoek verricht maar in zijn familie kwamen soortgelijke laesies op de hoofdhuid voor bij vader en grootmoeder. We besloten in samenspraak met patiënt om de effectiviteit van verschillende geneesmiddelen te evalueren die remming van de NF- κ B-siginaalactiviteit veroorzaken, aangezien het onderliggend genetisch defect tot verhoogde activiteit hiervan leidt. Zes doellaesies werden uitgekozen. Twee laesies werden behandeld met diclofenac gel (1,16%), driemaal per dag aangebracht gedurende drie maanden. Van de overige vier laesies werden er twee behandeld met acetylsalicylzuur (AA)-injectionen (50 mg in 0,5 ml) en twee met triamcinolonacetonide (TCA)-injectionen (8 mg in 0,2 ml). De injectionen met beide middelen werden centraal in de laesie, intracutaan ingespoten, met een 23G luerlock injectionenpuit en werden drie keer herhaald met 3-4 weken interval. Er werden ook twee laesies geïnjecteerd met fysiologisch zoutoplossing (figuur 1).

Behandeling met TCA-injectionen resulteerde in duidelijke vervlakking van de laesies, zachtere consistentie en een verminderde gevoeligheid. Behandeling met intralasionale AA en epicutane diclofenac gel resulteerde niet in deze veranderingen (figuur 2). We behandelden vervolgens bij deze patiënt ongeveer dertig laesies met intralasionale TCA-injectionen volgens hetzelfde protocol; iedere laesie werd circa 2 à 3 keer behandeld met 3-4 weken interval, gedurende een periode van vier maanden. De huidtumoren werden afgewisseld per sessie behandeld, om de systemische opname van TCA te verminderen. Alle behandelde cilindromen lieten een significante vermindering in tumordikte zien en werden significant

zachter en minder pijnlijk. Echter, enkele weken tot maanden later trad opnieuw groei op tot bijna de originele omvang.

Patiënt 2 en 3

We hebben hierna nog twee andere patiënten met multipele cilindromen, die ook niet in aanmerking kwamen voor chirurgische behandeling, behandeld met i.l. TCA, volgens hetzelfde protocol. Patiënt 2 was een 67-jarige vrouw, die eerder behandeld werd voor een maligne dermaal cilindroom. Bij haar was reeds een kiembaanmutatie in het *CYLD*-gen vastgesteld op locus (*c.2068delTTinsC*). Haar zoon had ook cilindromen. Patiënt 3 was een 62-jarige vrouw met voornamelijk pijnlijke, mild verheven, mild rode laesies, die elders histopathologisch werden gediagnosticeerd als cilindromen. In haar familie kwamen geen andere gevallen voor en er werden geen genetische testen verricht.

Ook bij deze patiënten was deze therapie effectief en trad eveneens geleidelijke regressie van de tumordikte van de laesies op na drie maanden. Er was in geen van de drie gevallen sprake van bijwerkingen van de behandeling. De follow-up bedroeg 24-48 maanden.

Omdat familiale tricho-epitheliomen ook veroorzaakt worden door een mutatie in het *CYLD*-gen hebben we één patiënte met deze aandoening eveneens behandeld met corticosteroiden.² Dit betreft een 24-jarige patiënte met multipele tricho-epitheliomen die aangetoond draagster was van een kiembaanmutatie in het *CYLD*-gen. Behandeling met CO₂-laser had bij haar onvoldoende effect gehad. We behandelden haar op proef met Cutivate crème, hetgeen in dit geval niet effectief bleek.

BESPREKING EN CONCLUSIE

Voor zover wij weten is het artikel dat in 2016 vanuit ons eigen centrum werd gepubliceerd tot op heden het enige waarin de effectiviteit van i.l. corticosteroiden bij de behandeling van cilindromen wordt vastgelegd.⁵ Corticosteroiden hebben een breed scala aan anti-inflammatoire en immu-

nosuppressieve effecten, waaronder repressie van de NF- κ B-activiteit. Aangezien de verhoogde NF- κ B-activiteit, als gevolg van de *CYLD*-mutaties, bij cilindromen een causale oorzaak lijkt, achten wij het plausibel dat corticosteroiden hun effect uitoefenen door remming van NF- κ B. Corticosteroiden beïnvloeden het NF- κ B-transcriptiefactorcomplex door inductie van I κ B Kinase- κ -expressie en via modulatie van interacties tussen NF- κ B en de corticosteroidreceptor.⁴ In totaal werden bij deze drie patiënten ongeveer zestig cilindromen behandeld. Bij alle behandelde laesies van deze drie patiënten trad regressie op. Echter, enkele maanden na de behandeling trad teruggroei van vrijwel alle tumoren op. Herhaaldelijke behandelingen zijn daardoor noodzakelijk en het risico van huidatrofie dient te worden meegewogen. Echter, wanneer chirurgische behandeling niet gewenst of mogelijk is, bijvoorbeeld vanwege een groot aantal laesies, kan behandeling met intralesionale corticosteroiden worden overwogen.

LITERATUUR

1. Nagy N, Farkas K, Kemény L, Széll M. Phenotype-genotype correlations for clinical variants caused by *CYLD* mutations. *Eur J Med Genet* 2015;58:271-8.
2. Rajan N, Ashworth A. Inherited cylindromas: lessons from a rare tumour. *Lancet Oncol* 2015;16:e460-9.
3. Oosterkamp HM, Neering H, Nijman SMB, Dirac AMG, Mooi WJ, Bernards R, et al. An evaluation of the efficacy of topical application of salicylic acid for the treatment of familial cylindromatosis. *Br J Dermatol* 2006;155:182-5.
4. McKay LI, Cidlowski JA. Cross-Talk between Nuclear Factor- κ B and the Steroid Hormone Receptors: Mechanisms of Mutual Antagonism. *Molecular Endocrinology. Endocrine Society* 1998;12:45-56.
5. Mulder KM, Crijns MB, Doorn R van. Efficacy of intral-lesional corticosteroids in the treatment of cylindromas. *Clin Exp Dermatol* 2016;41:578-80.

SAMENVATTING

Cylindromen zijn benigne huidadnextumoren, met eccrine of apocriene klierdifferentiatie, die voornamelijk voorkomen op de hoofdhuid en in de hals. Het voorkomen van multipole cilindromen wordt gezien in het kader van familiale cylindromatose en bij het brooke-spieglersyndroom, waarbij ook spiradenomen en tricho-epitheliomen kunnen ontstaan. Bij deze syndromen is er sprake van een kiembaanmutatie in het cylindromatose (*CYLD*)-gen. Deze mutatie leidt tot verlies van *CYLD*-functie en vervolgens, via vermindering van NF- κ B-signalering, tot aanleg voor het ontwikkelen van (vaak ook multipole) adnextumoren. Herhaaldelijke chirurgische behandeling van multipole cilindromen op het hoofd wordt door patiënten als bezwaarlijk ervaren en kan lastig zijn. Er is derhalve behoefte aan alternatieve behandelingen. Lokaal aanbrengen van salicylzuur kan enig therapeutisch effect hebben, vermoedelijk door remming van NF- κ B. Wij presenteren hier de behandeling van drie patiënten met multipole cilindromen door middel van intralesionale injecties met corticosteroiden. Ook corticosteroiden remmen activiteit van het NF- κ B-transcriptiefactorcomplex. Bij alle behandelde cilindromen trad partiële tot complete regressie op na drie injecties. Echter, enkele maanden na behandeling trad recidief op van de meeste cilindromen, waardoor meerdere behandelingen nodig waren. Concluderend kan gezegd worden dat bij multipole cilindromen behandeling door middel van intralesionale injecties met corticosteroiden kan worden overwogen, wanneer chirurgische behandeling ongewenst of niet mogelijk is.

TREFWOORDEN

familiaire cylindromatose – behandeling – huidtumor-syndroom – brooke-spieglersyndroom – *CYLD*-gen

SUMMARY

Cylindromas are benign skin appendage tumours with eccrine or apocrine gland differentiation, which usually arise on the scalp. Multiple cylindromas are observed in familial cylindromatosis or in Brooke-Spiegler syndrome, in which trichoepitheliomas and spiradenomas can also develop. Both conditions are caused by inactivating germline mutations in the cylindromatosis (*CYLD*) gene. This mutation leads to loss of *CYLD* function and, through subsequent reduced NF- κ B signalling, a predisposition for the formation of (often multiple) skin appendage tumours. Treatment of multiple cylindromas often requires repeated surgical interventions, making it inconvenient for the patient. Alternative, less invasive, treatment approaches are needed. Application of salicylic acid has been reported to be effective in a subset of cylindromas, probably by diminishing NF- κ B signaling activity. We present the treatment of three patients with multiple cylindromas with intral-lesional corticosteroids. Corticosteroids also diminish NF- κ B signaling activity. We observed noticeable regression of all treated tumours after three injections. However, regrowth of most cylindromas was seen after a few months. Repeated treatments are therefore required. We conclude that treatment with intral-lesional corticosteroids could be considered when surgical treatment is inappropriate or not possible.

KEYWORDS

familial cylindromatosis – treatment – skin-tumour syndrome – Brooke-Spiegler syndrome – *CYLD* gen

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen