

Granulomateuze huidafwijkingen met monoklonale plasmacellen – een diagnostische uitdaging

C.C.P. Haenen , M. van Geel-Kucharekova², M.H.Vermeer³, R. van Doorn⁴, K.D.Quint⁵

- ¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ² Dermatoloog, VieCuri Medisch Centrum, Venlo en Venray
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:
Caroline Haenen
LUMC
Afdeling Dermatologie (B1-Q)
Postbus 9600
2300 RC Leiden
E-mail: c.c.p.haenen@lumc.nl



Sarcoïdose is een granulomateuze ziekte die zich op verschillende manieren kan presenteren. Naast afwijkingen aan de huid, zijn de longen en ogen frequente lokalisaties voor sarcoïdose. Daarnaast kan sarcoïdose verschillende ziektebeelden imiteren. Aan de hand van onderstaande casus willen wij het diagnostische traject bij een patiënt met een sarcoïdose aan u voorstellen en in het bijzonder de differentiële diagnose met een POEMS bespreken.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

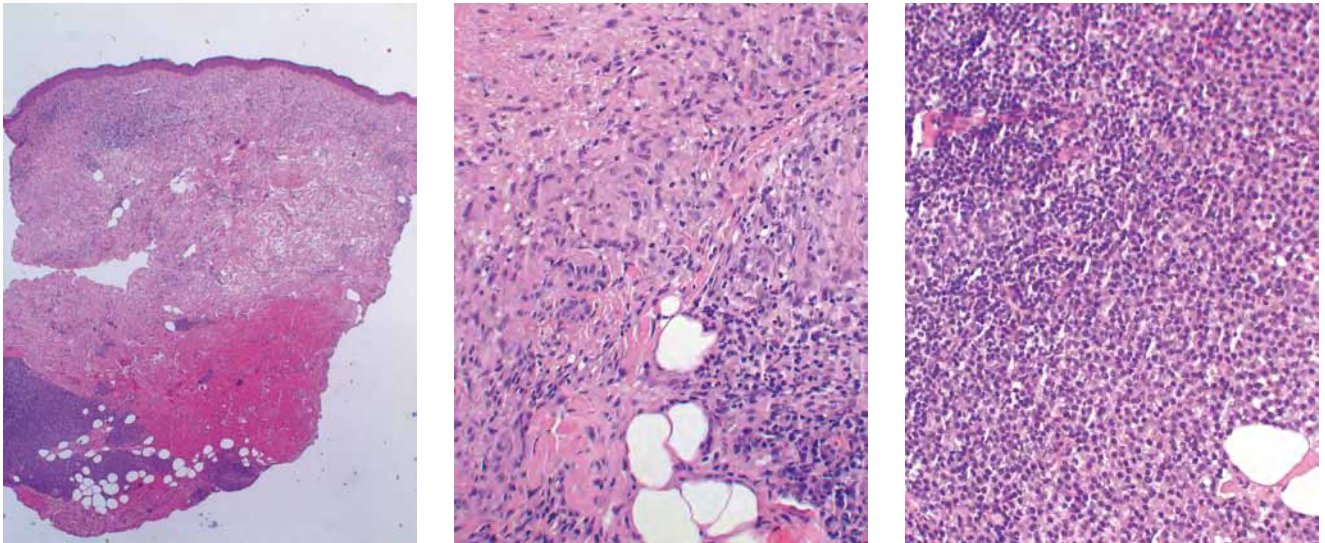
Een 65-jarige vrouw werd voor een tweede opinie verwezen naar het huidlymfomenspreekuur vanwege verdenking op een primair cutaan marginale zone lymfoom. Patiënte ontwikkelde in december 2014 een zwelling aan de linker bovenarm, die door de dermatoloog elders werd geëxideerd. Histopathologisch onderzoek toonde het beeld verdacht voor een primair cutaan marginale zone lymfoom. Hierop werd de histologie gereviseerd door het cutane lymfoompanel van het LUMC waarbij de diagnose primair cutaan marginale zonenlymfoom niet bevestigd kon worden. Sinds maart 2015 ontwikkelde zij daarnaast ook progressieve branderige en jeukende huidafwijkingen op romp en extremiteiten. Behandeling met lokale corticosteroiden had geen effect. Kort daarop kreeg ze een doof en tintelend gevoel in handen en voeten, en bemerkte ze krachtsverlies in de linkerarm. Er was geen sprake van moeheid, gewichtsverlies, of koorts. Patiënte had geen tropische reizen ondernomen, ook niet in het verre verleden. Bij de overige tractusanamnese werden geen bijzonderheden genoemd. Haar voor geschiedenis vermeldde een diep veneuze trombose

Figuur 1. Verspreid over de romp en benen worden erythematosquameuze patches gezien. Over coeur, bovenarmen en rug een zestal nummulaire atrofische maculae met teleangiëctasieën. Tevens op flanken, buik en bovenbenen multipale 2-3 mm grote folliculair gebonden erythemateuze papeltjes.

van het rechterbeen bij factor V Leiden, en een nier-tumor rechts waarvoor nefrectomie. Zij gebruikte levocetirizine en paracetamol als medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen verspreid over romp en benen erythematosquameuze patches. Verspreid over onderrug, flanken, buik en bovenbenen multipale folliculair



Figuur 2. A) Histologisch onderzoek (40x vergroting) toont dermaal gelegen niet-necrotiserende epithelioid granulomen (B 100x vergroting) en diep dermaal clusters van lambda-IgG-monotypische plasmacellen (C 100x vergroting).

gebonden 2-3 mm grote erythemateuze papeltjes. Over coeur, bovenarmen en rug een zestal nummulair grote atrofische maculae met teleangiëctasieën (figuur 1). Er was geen lymfadenopathie.

Aanvullende onderzoeken

Histologisch onderzoek van meerdere huidbiopoten toonde een tweetal kenmerken (figuur 2 en 3). Allereerst werden er dermaal gelegen niet-necrotiserende epithelioid granulomen waargenomen. In wisselende mate werden deze granulomen omgeven door lymfocyttaire cellen, echter het merendeel van de granulomen was naakt. Daarnaast werden in drie biopoten diep dermaal clusters van lambda-IgG-monotypische plasmacellen gezien.

Laboratoriumonderzoek toonde verhoogde ontstekingswaarden en verhoogde waarden van ACE, lysozym, calcium en 1,25 (OH)₂ vitamine D en vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Verder werd een minimaal verhoogde M-proteïne, getypeerd als IgG-lambda, in het serum aangetoond. Een ECG was niet afwijkend.

Op basis van de klinische presentatie en de histologie kon geen definitieve diagnose worden gesteld waarop besloten werd om patiënte op te nemen voor verdere analyse. Bij de klinische differentiële diagnose stonden een granulomateuze reactie (DD: sarcoïdose of een infectieus proces) dan wel plasmacelproliferatie (DD: POEMS-syndroom, ziekte van Kahler) centraal.

Consultatiespecialismen

Microbiologisch onderzoek

Kweekbiopoten voor algemene kweek, *Nocardia*, schimmels en gisten waren negatief, evenals de huidbiopoten voor PCR op (atypische) mycobacteriën, *Tropheryma whippelii*, *Leishmaniasis*, *Borrelia* en HHV-8. Serologie toonde geen aanwijzingen voor lues, hiv, CMV, EBV, *Borrelia* en HHV-8. De mantouxtest was negatief.

Hematologisch onderzoek

Beenmergdiagnostiek toonde geen aanwijzing voor een hematologische maligniteit. Het minimaal verhoogde M-proteïne in het perifere bloed werd klinisch niet significant geacht.

Neurologisch onderzoek

Een EMG toonde distale asymmetrische axonale polyneuropathie zonder demyelinisatie in linkerarm en benen, passend bij sarcoïdose.

Oogonderzoek

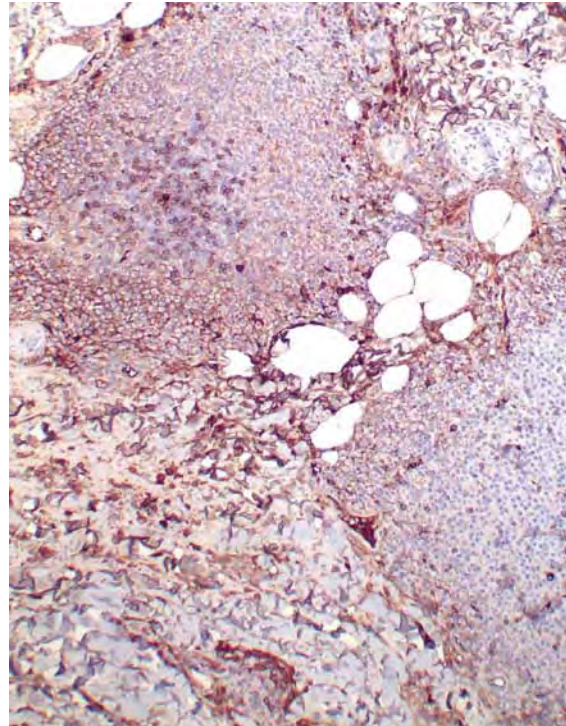
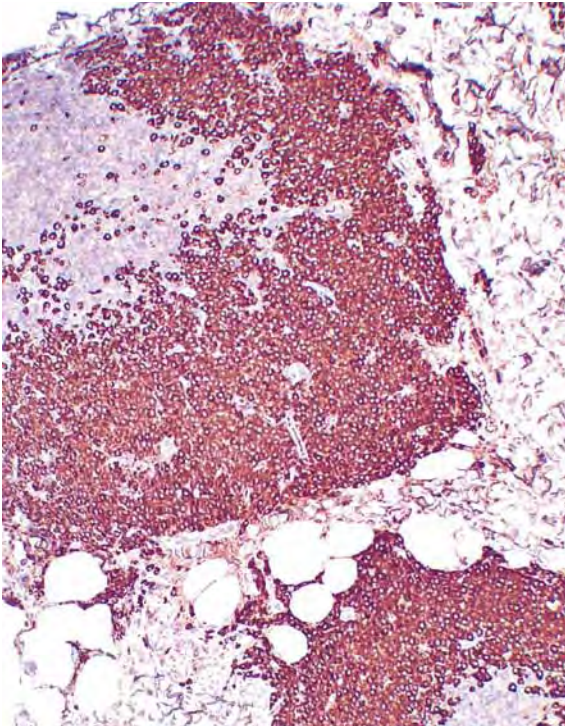
Bij gezichtsveldonderzoek werd een milde uveïtis van het linkeroog gezien, passend bij sarcoïdose. Tevens papiloedeem in beide ogen, mogelijk in het kader van het POEMS-syndroom.

Longonderzoek

Longfunctieonderzoek en een X-thorax toonden geen afwijkingen. Op de PET-CT-scan werd mediastinale, axillaire, inguinale en para-aortale lymfadenopathie gezien, zonder overige bijzonderheden. Met endobronchiale echografie (EBUS) werd een mediastinale lymfklier gepuncteerd, hetgeen een reactief beeld toonde zonder aanwijzing voor maligniteit. Mediastinale lymfadenopathie kan passen bij sarcoïdose.

Differentiële diagnose

Op basis van klachtenpatroon en aanvullend onderzoek werden twee diagnoses overwogen: sarcoïdose en het POEMS-syndroom (tabel 1). Laatstgenoemde is een zeldzame ziekte bestaande uit twee hoofdcriteria: polyneuropathie (typisch demyeliniserend) en monoklonale plasmacelproliferatie (meestal lambda). Het is een acroniem voor polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, *M-protein* en *skin abnormalities*.¹ De monoklonale lambda-plasmacelproliferatie die in verschillende huidbiopoten werd gevonden, evenals de polyneuropathie, de verhoogde VEGF-waarde en het papiloedeem passen in het kader van POEMS. Echter de lokalisatie van de



Figuur 3. Aanvullende immunohistochemische kleuring van de plasmacellen toont een positieve lambda-kleuring (A) en een negatieve kappa-kleuring (B) (40x vergroting).

monoklonale plasmacelproliferatie in alleen de huid zonder beenmergbetrokkenheid is niet bekend bij het POEMS-syndroom en doorgaans is de polyneuropathie bij dit syndroom demyeliniserend en symmetrisch van aard. Granulomateuze huidafwijkingen zijn niet bij POEMS beschreven. Verder worden in de meeste gevallen sclerotische botlaesies gezien, hetgeen bij patiënte niet het geval was. We stelden de diagnose sarcoïdose op basis van het granulomateuze ontstekingsbeeld in de huid, de mediastinale lymfadenopathie, uveïtis, asymmetrische axonale polyneuropathie en het laboratoriumonderzoek. De monoklonale lambda-plasmacelproliferatie is niet eerder beschreven bij sarcoïdose. Of dit een reactieve proliferatie betreft op de sarcoïdose of hier los van staat, is niet bekend.

Diagnose

Sarcoïdose.

Beloop

Behandeling met prednison 1 dd 40 mg per os werd gestart, waarbij verbetering optrad van de klachten. De prednison werd afgebouwd en na acht maanden werd overgegaan op doxycycline 1 dd 100-200 mg gedurende vier maanden. De huidafwijkingen namen verder af waarop deze medicatie werd gestopt. Na drie maanden ontwikkelde ze gewrichtsklachten die door een reumatoloog elders werden geduid als uitingen van de sarcoïdose waarop behandeling met methotrexaat en Plaquenil werd gestart.

BESPREKING

Sarcoïdose is een granulomateuze multisysteem

ziekte, die zich veelal manifesteert in longen, lymfeklieren en ogen. In 20-35% van de gevallen is er sprake van huidbetrokkenheid. De oorzaak is niet bekend. Er lijken genetische en omgevingsfactoren een rol te spelen, waarbij gedacht wordt dat de granulomateuze ontsteking ontstaat door een versterkte immunologische respons op slecht afbreekbare antigenen.² De prevalentie wordt geschat op zo'n 4 tot 64 per 100.000. Vrouwen zijn vaker aangedaan dan mannen. Sarcoïdose presenteert zich in 70% van de gevallen tussen het 25e en 45e levensjaar. In Europa en Japan wordt een tweede incidentiepiek gevonden bij vrouwen ouder dan 50 jaar.^{2,3} Het klinisch beeld is heterogeen en afhankelijk van de duur, lokalisatie en uitgebreidheid van de ziekte. Algemene klachten bij sarcoïdose zijn vermoeidheid, malaise, koorts en gewichtsverlies. In de huid kan het zich op vele

Tabel 1. Ziektekenmerken van patiënte die zowel bij sarcoïdose als het POEMS-syndroom voorkomen. (√ = kenmerk van ziekte, X = geen kenmerk van ziekte)

Kenmerken	Sarcoïdose	POEMS syndroom
PA: epithelioid granulomen	√	X
PA: monoklonale plasmacellen	X	√
Asymmetrische axonale polyneuropathie	√	X
Uveïtis	√	X
Papiloedeem	X	√
VEGF ↑	X	√
ACE, lysozym, BSE, CRP ↑ Calcium, 1.25 (OH) ₂ Vit D ↑	√	X
Mediastinale lymfadenopathie	√	X

manieren uiten. De huidlaesies kunnen worden geclassificeerd als specifiek en niet-specifiek, waarbij de specifieke laesies granulomateus zijn en de niet-specifieke reactief.³ Specifieke sarcoïdlaesies manifesteren zich als papels, plaques, maculopapuleus, subcutane nodi, hypo- en hyperpigmentatie, littekeninfiltratie en als lupus pernio. Lupus pernio is geassocieerd met een chronisch beloop en meer ernstige systeemziekte. Erythema nodosum, de meest bekende niet-specifieke laesie, komt in 25% van de sarcoïdosegevallen voor. Het ontstaat vaak aan het begin van de ziekte en is kenmerkend voor een zelflimiterend en gunstig beloop. Centraal in de diagnostiek staat histopathologisch onderzoek, waarbij epithelioïd granulomen worden gezien.^{2,3} Deze zijn vrijwel altijd niet-necrotiserend. De differentiële diagnose van granuloomvorming is uitgebreid en omvat onder andere infectieuze oorzaken, zeker wanneer er ook necrotiserende granulomen worden waargenomen. Daarnaast kan een granulomateuze reactie optreden bij een onderliggende maligniteit.⁵ Aanvullend onderzoek is afhankelijk van het klachtenpatroon, en bestaat in ieder geval uit laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, ACE, calcium, 1,25-dihydroxycalciferol, lever- en nierfunctie, urineonderzoek), een X-thorax, longfunctietesten, oogonderzoek en een mantouxtest.^{4,5} De behandeling hangt af van de orgaanbetrokkenheid. Cutane sarcoïdose kan in milde gevallen behandeld worden met lokale corticosteroiden. Bij uitgebreide ziekte is systemische therapie aangewezen. Voor de meeste patiënten zijn corticosteroiden de eerste keus, met een startdosering van 20-40 mg oraal per dag afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte. Alternatieve behandelopties zijn tetracycline, methotrexaat, hydroxychloroquine, azathioprine en biologicals.² De prognose is wisselend. In meer dan 50% van de patiënten treedt remissie op binnen drie

jaar, echter recidieven kunnen ook nog jaren na succesvolle behandeling optreden.⁶

Bij deze patiënt ontstonden in het kader van een sarcoïdose huidafwijkingen, neurologische klachten en gewrichtsklachten. Opmerkelijk was echter dat in meerdere huidbiopten tevens een monoclonale plasmacelproliferatie kon worden aangetoond met bijpassend IgG-lambda-M-proteïne in het perifere bloed. Hierop werd voor de differentiële diagnose ook gedacht aan een POEMS-syndroom. Deze laatste diagnose werd echter **door het ontbreken** van beenmergbetrokkenheid, sclerotische botlaesies en het type polyneuropathie verworpen.

Deze casus laat zien dat sarcoïdose een multisysteemziekte is met heterogene presentatie in de huid, waarbij samenwerking met verschillende specialismen van belang is om tot de juiste diagnose en behandeling te komen.

LITERATUUR

1. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89:214-23.
2. Valeyre D, et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2014;383:1155-67.
3. Haimovic A, et al. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:699.
4. Haimovic A, et al. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part II. Extracutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:719.
5. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:83-101.
6. Wu J, et al. Sarcoidosis. *Am Fam Physician* 2004;70:312-22.

SAMENVATTING

Sarcoïdose is een granulomateuze multisysteemziekte met een heterogeen klinisch beeld. In 20-35% van de gevallen is er sprake van huidbetrokkenheid. De oorzaak is onbekend. Sarcoïdose kan verschillende ziektebeelden imiteren. We beschrijven het diagnostisch traject bij een patiënte met huidafwijkingen waarbij histologisch epithelioïd granulomen en monoklonale plasmacellen worden gezien. Voor de differentiële diagnose worden sarcoïdose en het POEMS-syndroom overwogen. Op basis van de histologie, mediastinale lymfadenopathie, uveïtis, polyneuropathie en het laboratoriumonderzoek wordt de diagnose sarcoïdose gesteld. Of de monoklonale lambda-plasmacelproliferatie is ontstaan in het kader van de sarcoïdose of hier los van staat, is niet bekend.

TREFWOORDEN

sarcoïdose – epithelioïd granulomen – monoklonale plasmacellen – POEMS

SUMMARY

Sarcoidosis is a multisystemic idiopathic granulomatous disease with variable clinical manifestations. Skin involvement occurs in about 20%-35% of patients with sarcoidosis. We describe the diagnostic approach to a patient with skin lesions which histologically show epithelioid granulomas and monoclonal plasma cells. The differential diagnosis includes sarcoidosis and POEMS syndrome. The diagnosis sarcoidosis was based on the histology and laboratory findings, mediastinal adenopathy, uveitis and polyneuropathy. Whether or not the monoclonal plasma cell proliferation developed as a result of the sarcoidosis or remains unknown.

KEYWORDS

sarcoidosis – epithelioid granulomas – monoclonal plasma cells – POEMS

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen