

HISTIOCYTAIRE AANDOENINGEN

Het brede spectrum van de non-langerhanscelhistiocytosen

K.D. Quint¹, J.M. Muche², B. de Swaan³, T.M. Starink¹, A.H. Cleven⁵, M.H. Vermeer¹

¹ Dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, Mohs Klinieken, locatie Hoorn

³ Dermatoloog, Roosevelt kliniek, locatie Hoogvliet/Spijkernisse

⁴ Dermatoloog in opleiding, Erasmus MC, Rotterdam

⁵ Patholoog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. K.D. Quint

LUMC

Afdeling Dermatologie (B1-Q)

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: k.d.quint@lumc.nl

Histiocytosen zijn een heterogene groep ziekten, waarbij door proliferatie van macrofagen dan wel dendritische cellen er nodi en tumoren kunnen ontstaan. De presentatie aan de huid kan variëren van een solitaire afwijking tot gedissemineerde huidafwijkingen. Daarnaast kunnen ook in andere organen histiocyten ophopen, waarbij de ziekte levensbedreigende vormen kan aannemen. De eerste classificatie van de histiocytosen werd gemaakt in 1987, waarbij een onderverdeling werd gemaakt in de volgende categorieën: 1. dendritische cel gerelateerde histiocytosen (langerhanscelhistiocytosen), 2. macrofaag gerelateerde histiocytosen (non-langerhanscelhistiocytosen) en 3. maligne histiocytosen met monocytinfiltratie.¹ Hierbij is de tweede categorie, de non-langerhanscelhistiocytosen, de meest heterogene categorie waarbij de kliniek kan variëren van weinig imponerend tot levensbedreigende ziekte. Aan de hand van drie casus willen wij de groep non-langerhanscelhistiocytosen aan u presenteren.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 50-jarige vrouw werd als second opinion verwezen naar het lymfoomspreekuur op de afdeling Huidziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum. Ze heeft sinds zes jaar in toenemende mate last van matig jeukende afwijkingen op haar lichaam. Deze afwijkingen waren begonnen op haar onderbenen, maar breiden langzaam uit naar de romp en de bovenste extremiteiten. Hoewel de huidafwijkingen toenemen, gaan sommige afwijkingen ook spontaan in remissie waarbij er donkere verkleuringen achterblijven. Ze heeft verder een normale eetlust, is niet afgevallen, ervaart geen nachtzweeten en hoeft niet overmatig te plassen. In de familie komen geen soortgelijke huidafwijkingen voor. Patiënte is verder gezond en gebruikt geen medicijnen. Patiënte heeft elders UV-B-lichttherapie ontvangen zonder enig effect.

Dermatologisch onderzoek

Gegeneraliseerd over de romp, armen en benen worden roodbruine papels waargenomen, die bij palpatie geïndureerd aanvoelen (figuur 1). Het gezicht blijft nagenoeg gespaard. De perifere lymfeklieren in de oksels, hals en liezen zijn niet vergroot



Figuur 1. Gegeneraliseerd over de romp, armen en benen worden roodbruine papels waargenomen.

palpabel. In de mond zijn geen afwijkingen aanwezig. Het teken van Darier is negatief.

Aanvullend onderzoek

Een biopt van het rechterbovenbeen toont in de hoge delen van de dermis opvallende epithelioïde cellen tussen de collageenbundels, die deels los en deels in kleine groepjes liggen. De cellen hebben een matglas eosinofiel cytoplasma en gelobde rondovale kernen met discrete nucleoli zonder cytonucleaire atypie of mitotische activiteit (figuur 2). Sporadisch worden meerkernige reuscellen waargenomen en er zijn geen schuimcellen aanwezig. Aanvullende immunohistochemische kleuring toont een positieve CD68-kleuring en een negatieve S100-, CD1a- en langerinekleuring (figuur 3). Aanvullende moleculaire analyse toont geen pathogene variatie in het BRAF-gen (ofwel BRAF-wildtype). Aanvullend laboratoriumonderzoek toont een normale lever- en nierfunctie. Er zijn geen aanwijzingen voor een onderliggende (hematologische) maligniteit (normaal bloedbeeld, normaal LDH, normaal eiwitspectrum, geen M-proteïne). Ook het lipidenprofiel is normaal.

Diagnose

Gegeneraliseerde eruptieve histiocytose.

Beleid en beloop

Huidafwijkingen bij gegeneraliseerde eruptieve histiocytose hebben over het algemeen een zelflimiterend beloop. De huidafwijkingen bij patiënte waren echter al lang aanwezig en toonden nog steeds progressie. In de literatuur worden soortgelijke casus vermeld waarbij succesvolle behandeling met UVB-TL01, PUVA, methotrexaat of isotretinoïne zijn beschreven.^{2,3} UV-B TL01-lichttherapie had bij patiënte onvoldoende effect gehad waarop gestart is met methotrexaat 10 mg per week. De jeuk leek hierop af te nemen. Echter de huidafwijkingen blijven tot op heden nagenoeg hetzelfde, ondanks verdere opbouw van de methotrexaat tot 22,5 mg per week.

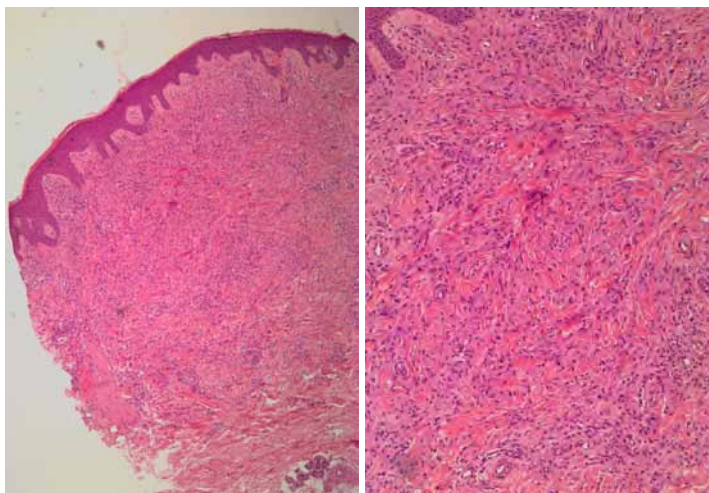
ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

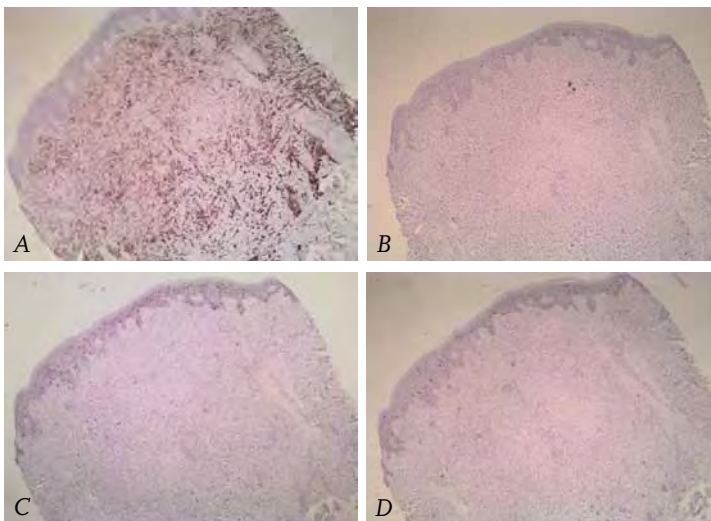
Een 66-jarige man werd gezien op het lymfoomspreekuur met sinds drie jaar aanwezige jeukende huidafwijkingen. Deze afwijkingen begonnen in het gezicht maar zijn nu ook op de romp aanwezig. Sinds vier jaar is hij daarnaast onder behandeling bij een reumatoloog in verband met een seronegatieve reumatoïde artritis waarvoor hij is behandeld met methotrexaat, sulfasalazine, Plaquenil en naproxen. Op dit moment gebruikt hij geen medicatie voor deze reumatische klachten.

Dermatologisch onderzoek

Op het gelaat, hals, schouders en bovenste gedeelte van de romp worden oranjebruine tot rode papels waargenomen die geïndureerd aanvoelen (figuur 4). Daarnaast is de navel aangedaan. Enkele papels confluëren tot plaques in het gelaat. De wangslim-



Figuur 2. A) Diffuus door de gehele dermis wordt een histiocytair infiltraat waargenomen (40 x vergroting). B) De cellen tonen een matglas eosinofiel cytoplasma en gelobde rondovale kernen zonder cytonucleaire atypie of mitotische activiteit (100 x).



Figuur 3. Aanvullende immunohistochemische kleuring toont een positieve CD68-kleuring (A) en een negatieve S100- (B), CD1a- (C) en langerinekleuring (D) (40 x vergroting).

vliezen van de mond tonen ook vlakke papels. De resterende huid heeft geen afwijkingen en de perifere lymfeklieren zijn niet vergroot palpabel.

Aanvullend onderzoek

Het huidbiopt toont dermaal een histiocytair celpopulatie. De cellen bevatten randstandige georiënteerde afgeronde kernen waarin vaak discrete nucleoli zichtbaar zijn. Deze populatie is subepidermaal vrij compact, doch dieper meer splijtend tussen het collageen gelegen. Aanvullende immunohistochemische kleuring toont een sterke positiviteit voor CD68 en lysozym, maar is negatief voor CD1a, S-100 en Langerine. Moleculaire diagnostiek naar een BRAF-mutatie was negatief. Laboratoriumonderzoek toonde een normaal bloedbeeld, lipidenprofiel en cholesterol.



Figuur 4. Op het voorhoofd en perinasaal worden oranjebruine tot rode papels waargenomen.

Diagnose

Multicentrische reticulohistiocytose.

Beleid en beloop

Na overleg met de reumatoloog werd de diagnose seronegatieve reumatoïde artritis verworpen en de diagnose multicentrische reticulohistiocytose gesteld. Hoewel de therapie bij multicentrische reticulohistiocytose met name gericht is op de behandeling van reumatische klachten, kan het huidbeeld hierop soms ook verbeteren. Behandeling bestaat over het algemeen uit een DMARDs, waarbij de eerste keuze methotrexaat is. Aangezien patient hierop in het verleden al leverenzym stoornissen had ontwikkeld werd nu gekozen voor leflunomide (Ararva). Hier ontwikkelde patiënt gastro-intestinale klachten op , waarop alsnog voor een afwachtend beleid werd gekozen. Verder werd nog een aanvullende CT scan geadviseerd om een interne maligniteit (borst, long, colon) uit te sluiten.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 3

Anamnese

Een 67-jarige man werd als second opinion verwezen naar het lymfoomspreekuur. Hij heeft sinds zes maanden asymptomatische, rode afwijkingen die begonnen op de borst maar al snel uitbreiden naar de rug, armen en mindere mate ook de benen. Een huidbiopt van elders werd gedeut als passend bij een een leukemia cutis dan wel een langerhanscelhistiocytose. Aanvullend onderzoek door de hematoloog toonde geen aanwijzingen voor een acute myeloïde leukemie of myelodysplastisch syndroom in het bloed en het beenmerg, alleen een stabiele trombocytopenie. De verdere voorgeschiedenis van



Figuur 5. Diffuus over de romp en armen verspreid worden lichtroze tot erythemateuze wasachtige papels waargenomen.

patiënt vermeldt een diabetes mellitus type 2, een diep veneuze trombose, levercirrose met portale hypertensie en hepatocellulair carcinoom waarvoor radiofrequente ablatie in 2013 (sindsdien geen aanwijzingen voor recidief).

Dermatologisch onderzoek

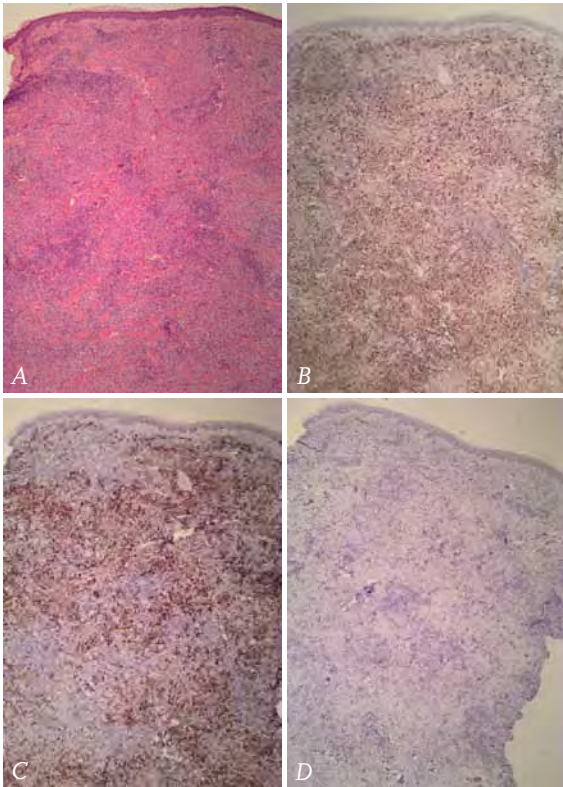
Op met name romp en armen en in mindere mate benen zijn een honderdtal lichtroze tot erythemateuze wasachtige papels (figuur 5) aanwezig. De lymfeklieren zijn in alle stations niet vergroot palpabel.

Aanvullend onderzoek

Revisie van een eerder biopt van de rug en een eigen biopt van een papel op de borst tonen een overeenkomstig beeld waarbij er in de dermis een uitgebreide monotone histiocytair celpopulatie met rondovaal vormige kernen, en een blazig licht eosinofiel cytoplasma, wordt waargenomen. Aanvullende immunohistochemische kleuring toont naast een positieve CD68-kleuring een opvallend positieve CD1a-kleuring, terwijl de langerine- en S100-kleuring negatief zijn (figuur 6). Elektronenmicroscopisch onderzoek toonde geen birbeckgranulen die typerend zijn voor langerhansceldifferentiatie. Moleculair onderzoek toonde een BRAF-wildtype. Door middel van next generation sequencing werd een ETV3-NCOA2-translocatie gevonden. Aanvullend laboratoriumonderzoek van het perifeer bloed inclusief immunofenotypering toont geen bijzonderheden behoudens zijn reeds bekende trombocytopenie. Een beenmergbiopt is niet herhaald. Wel werd er een CT-scan verricht waar geen vergrote lymfeklieren of histiocytosenhaarden elders in het lichaam werden aangetoond.

Diagnose

Indeterminate cell histiocytose



Figuur 6. De histologie toont dermaal een histiocyttaire proliferatie (A), waarbij de CD68- (B) en CD1a- (C) kleuring positief is, maar de langerinekleuring (D) negatief (40 x vergroting).

Beleid en beloop

Op proef is er gestart met UVB-TL01-therapie voor een half jaar.⁴ Bij controle waren de huidafwijkingen vlakker geworden, maar zeker niet compleet weg. Wel is patiënt hierdoor gemotiveerd de UVB-TL01-therapie te continueren.

BESPREKING

Non-langerhanscelhistiocytose is een verzamelnaam voor verschillende ziektebeelden, waarbij histiocyten van het monocyt/macrofaagsysteem betrokken zijn. Of hierbij sprake is van een spectrum van ziekteprocessen met eenzelfde pathogenese of een heterogene groep ziekten is tot dusver onduidelijk. Onlangs is een nieuwe indeling gepubliceerd (geschreven door de histiocyte society) waarbij de histiocytosen worden verdeeld over vijf groepen.⁵ Naast de histologie wordt in deze classificatie ook rekening gehouden met het klinisch beeld, radiologie, en genetische afwijkingen. Deze nieuw classificatie is absoluut nog niet geaccepteerd als leidraad, maar kan worden gezien als een concept dat de komende jaren nog verder verfijnd zal worden.

Gegeneraliseerde eruptieve histiocytosen zijn een klassiek voorbeeld van een non-langerhanscelhistiocytose waarbij de prognose erg gunstig is. De ziekte werd voor het eerst beschreven door Winkelmann en Muller in 1963 waarbij er gedissemineerd over de huid asymptomatische roodbruine papels variërend van 1-10 mm werden waargenomen. De

handpalmen, voetzolen en mucosa blijven gespaard. De afwijkingen blijven gemiddeld enkele jaren bestaan waarna ze spontaan in remissie gaan en er anetoderma-achtige atrofische gehyperpigmenteerde maculae achter blijven. Onderscheid van andere non-langerhanscelhistiocytosen zoals xanthoma disseminatum kan lastig zijn. Patiënten met xanthoma disseminatum kunnen ook afwijkingen op de slijmvliezen of viscerale betrokkenheid hebben, terwijl er bij gegeneraliseerde eruptieve histiocytose in de regel geen viscerale betrokkenheid is. Ook toont de histologie bij gegeneraliseerde eruptieve histiocytose geen schuimcellen. Beenmergpunctie of radiologisch onderzoek is niet noodzakelijk en wordt alleen gedaan wanneer er andere, meer agressieve histiocyttaire ziekten overwogen worden.

Multicentrische reticulohistocytose kenmerkt zich door bruingele (vaak symptoomloze) afwijkingen aan de huid en slijmvliezen in combinatie met ernstige artropathie. De huidafwijkingen beginnen vaak in het gezicht. In 50% van de patiënten is er een hyperlipidemie aanwezig en er worden verschillende cases in de literatuur vermeld waarbij de ziekte als paraneoplastisch symptoom optrad bij een interne dan wel hematologische maligniteit. De histologie kenmerkt zich door een infiltraat met histiocyten en reuscellen met een eosinofiel cytoplasma. Behandeling is met name gericht op de artritisklachten en minder op de huidafwijkingen. Daarnaast is het belangrijk een bijkomende hyperlipidemie te behandelen, en onderzoek naar een onderliggende (hematologische) maligniteit te verrichten.

Indeterminate cell histiocytose is, zoals de naamgeving al zegt, een ziektebeeld waarbij niet bekend is of het een langerhanscelhistiocytose dan wel een non-langerhanscelhistiocytose betreft. Deze onduidelijkheid ontstaat doordat de histiocyten wel aankleuren met CD1a (marker voor langerhanscellen) maar niet met langerine (equivalent voor langerhansgranules die altijd aanwezig zijn in langerhanscellen). Tot voor kort werd deze ziekte-entiteit ondergebracht bij de non-langerhanscelhistiocytosen, hoewel de WHO het beschrijft als aparte entiteit.⁶ Een recent verschenen indeling van histiocytosen deelt de indeterminate cell histiocytose in bij de langerhanscelgroep op basis van het frequent aanwezig zijn van een BRAF-mutatie. Of deze indeling geheel terecht is valt te bezien, aangezien bij onze indeterminate cell histiocytose geen BRAF-mutatie kon worden aangetoond. Recent is bij patiënten met BRAF-wildtype indeterminate cell histiocytosen een ETV3-NCOA2-translocatie aangetoond.⁷ ETV3 is een transcriptionale repressor die bijdraagt aan groeiarrest bij de terminale differentiatie van macrofagen. Translocaties van NCOA2 kunnen worden gevonden bij sarcomen, acute leukemie en coloncarcinomen. Wat de functionele consequenties zijn van deze translocatie is nog niet duidelijk. De diagnostische en therapeutische waarde van deze translocatie wordt op dit moment verder onderzocht.

Deze drie casus illustreren de heterogene klinische presentatie en binnen de groep non-langerhans-

celhistiocytosen. Het valt te verwachten dat in de komende jaren de genetische achtergrond van deze groep ziekten verder opgehelderd zal worden waarbij deze indeling waarschijnlijk nog verder aangepast zal worden. De opheldering van de genetische achtergrond zal daarnaast hopelijk ook de pathogenese van deze ziekten verder verduidelijken en nieuwe aanknopingspunten bieden voor behandeling.

LITERATUUR

1. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1:208-9.
2. Lan Ma H, Metzger D, Luger TA, Steinhoff M. Successful treatment of generalized eruptive histiocytoma with PUVA. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:131-4. English, German
3. Kwinter J, DeKoven J. Generalized eruptive histiocytoma treated with isotretinoin. *J Cutan Med Surg* 2009;13:146-50.
4. Zerbini MC, Sotto MN, Campos FP de, Abdo AN, Pereira J, Sanches JA Jr, et al. Indeterminate cell histiocytosis successfully treated with phototherapy. *Autops Case Rep* 2016;6:33-8. doi:10.4322/acr.2016.038.
5. Writing group of the Histiocyte Society Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127:2672-81; doi:10.1182/blood-2016-01-690636
6. Weiss LM, Chan JKC, Fletcher CDM. Other rare dendritic cell tumors. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. editors. *World Health Organization classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: WHO Press, 2008:chap. 14;365.
7. Brown RA, Kwong BY, McCalmont TH, et al. ETV3-NCOA2 in indeterminate cell histiocytosis: clonal translocation supports sui generis. *Blood* 2015;126:2344-5.

SAMENVATTING

Non-langerhanscelhistiocytose is een verzamelnaam van een heterogene groep ziekten waarbij proliferatie van de monocyt/macrofaag op de voorgrond staat. In deze ziektegeschiedenis worden een drietal casus van non-langerhanscelhistiocytosen besproken.

SUMMARY

Non-langerhanscel histiocytosis includes a number of different diseases, in which proliferation of monocyte/macrophage cells plays a central role. In this article we present three cases of non-langerhanscel histiocytosis.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen