

# Hidradenitis suppurativa: de derde oorzaak van vulvacarcinoom

I.C. Janse<sup>1</sup>, G.F.H Diercks<sup>2</sup>, J.J. Doff<sup>2</sup>, M.J.E. Mourits<sup>3</sup> en B. Horváth<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog i.o, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>3</sup> Gynaecoloog, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

Tel.: 050-3612520

E-mail: [i.c.janse@umcg.nl](mailto:i.c.janse@umcg.nl)

## **ZIEKTEGESCHIEDENIS**

---

In juni 2016 werd een 56-jarige vrouw door de huisarts ingestuurd naar de spoedeisende hulp in verband met een zwelling ter plaatse van het rechter labium majus die niet reageerde op behandeling met flucloxacilline 3 dd 500 mg gedurende zeven

*Correspondentieadres:*

*Ineke Janse*

*Universitair Medisch Centrum Groningen*

*Afdeling Dermatologie*

dagen. Bij een voorgeschiedenis van hidradenitis suppurativa (HS) werd door de chirurg onder verdenking van een abces een poging gedaan tot incisie en drainage op de OK. Omdat er slechts een geringe hoeveelheid pus afliep en het gebied geïndureerd aanvoelde werd tevens een incisiebipt verricht. Het histopathologisch onderzoek toonde een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom (PCC). Patiënte werd verwezen naar de afdeling Gynaecologische Oncologie van het UMCG en de dermatoloog werd in consult gevraagd.

Patiënt was vanaf 25-jarige leeftijd bekend met HS. Zij presenteerde zich achttien jaar geleden op de polikliniek Dermatologie met ontstekingen ter plaatse van de oksels, liezen en labia majora. Tussen 1999 en 2009 werd zij in episodes behandeld met resorcine 15% in lanette crème, triamcinolonacetonide intralaesionaal 10 mg/ml en een drietal behandelingen met minocycline een- tot tweemaal daags 100 mg met een maximale duur van zes maanden. Daarnaast werd zij geadviseerd cyproteron/ethinylestradiol te starten en werden haar linkeroksel en linkerlies chirurgisch behandeld middels een deroefing volgens Bos.<sup>1</sup> Na 2009 verscheen patiënt niet meer voor controles; in de loop der jaren raakten de oksels en liezen klachtenvrij terwijl de labia majora zeer fors aangedaan bleven. Behoudens psoriasis vulgaris had patiënte een blanco voorgeschiedenis. De familieanamnese was negatief voor HS. Ten tijde van het consult was patiënte, na vele jaren fors te hebben gerookt, sinds vier maanden gestopt met roken.

#### Dermatologisch onderzoek

De vulva vertoonde aan beide labia majora, rechts ernstiger dan links, een Hurley III-beeld met uitgebreide fibrose, verlittekening, sinusvorming en oedeem (figuur 1).<sup>2</sup> Ter plaatse van het rechter labium majus werd daarin een onscherp afgrensbare erythemateuze, verruceuze tumor van 2 cm in doorsnede gezien. Aan het oppervlak van de



Figuur 1. Onscherp afgrensbare erythemateuze, verruceuze tumor van 2 cm in doorsnede ter plaatse van de rechter labium majus. Beide labia tonen een Hurley III-beeld met uitgebreide fibrose, verlittekening, sinusvorming en oedeem.

tumor waren crypten aanwezig. Bij palpatie was de tumor bewegelijk van de onderlaag.

#### Disseminatie onderzoek en multidisciplinair overleg

Er werd volgens het protocol vulvacarcinoom een CT-scan van liezen en bekken verricht.<sup>3</sup> Hierop werden rechts inguinaal en rechts para-iliacaal vergrote lymfklieren gezien. Er waren geen aanwijzingen voor hematogene metastasen.

Patiënte werd besproken in het multidisciplinaire overleg van de gynaecologische oncologie van het UMCG. Gezien de actieve HS werden de lymfeklieren geduid als reactief en werd niet afgezien van de sentinel-nodeprocedure.<sup>4,6</sup> De dag voor de ingreep werd een lymfescintigram gemaakt waarop beiderzijds sentinel nodes te zien waren. Er werd vervolgens een bilaterale SN-procedure verricht en een ruime lokale excisie (2 cm marge) van het vulvacarcinoom rechts, waarbij in overleg met patiënte het gehele geïndureerde labium rechts mee verwijderd werd.

#### Histopathologisch onderzoek

*Ruime lokale excisie vulva rechts (figuur 2).*

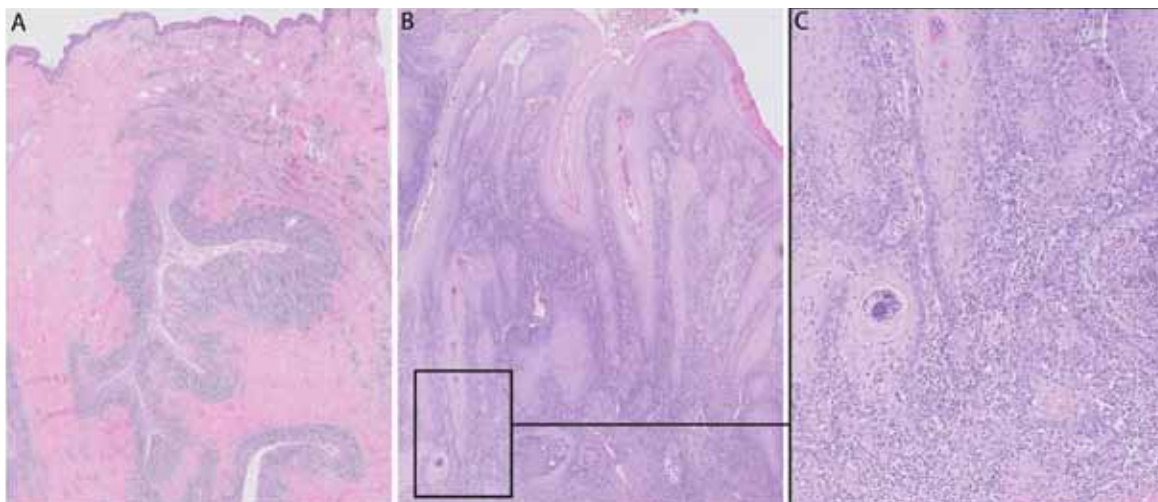
Conclusie: goed gedifferentieerd, pushing groeiend PCC (stadium T1b) vermoedelijk ontstaan in een chronisch reactief ontstekingsproces (hidradenitis) met uitgebreide squameuze metaplasie; diameter niet betrouwbaar aan te geven; invasiediepte ten minste 6 mm; geen vaatinvasie of perineurale groei. Geen humaan papillomavirus (HPV) aantoonbaar. *Sentinel node procedure* liesklieren rechts: zeven lymfklieren zonder maligniteit, liesklieren links: twee lymfklieren zonder maligniteit.

#### Conclusie

56-jarige patiënte met HS-geassocieerd PCC (stadium T1b, No, Mo) ter plaatse van de vulva rechts. Er werd geen hoogrisico-HPV aangetroffen.

#### BESPREKING

HS is een chronische inflammatoire huidziekte die gelokaliseerd is in de grote lichaamspleoien. De ziekte presenteert zich met inflammatoire nod(ul)ji, abscessen en sinussen. De prevalentie van HS is circa 1% in Europa met een man-vrouwratio van 3:1.<sup>7,8</sup> Hoewel de pathogenese van HS niet geheel is opgehelderd, is vastgesteld dat de ziekte primair het folliculaire infundibulum aandoet. De apocriene zweetklieren raken secundair betrokken. Vermoedelijk zorgt de vorming van een hoornprop ter plaatse van het infundibulum voor folliculaire obstructie. Secundair scheurt het haartalgkliercomplex en treedt een auto-inflammatoire respons op. Vulvacarcinoom is een zeldzame aandoening met incidentie in Nederland van 2 per 100.000 vrouwen (200 nieuwe tumoren per jaar).<sup>3</sup> In 80% van de gevallen gaat het om PCC; melanomen, adenocarcinomen, basaalcelcarcinomen en sarcomen komen minder vaak voor.<sup>9</sup> Vulvare PCC's kunnen ontstaan vanuit vulvare intra-epitheliale neoplasie (VIN), een premaligne aandoening van de vulva. De VIN



*Figuur 2A. Sinusvorming zichtbaar als anastomoserende invaginaties. 2B. De doorsneden van de vulva tonen grillig vertakkende, guirlandevormige invaginaties van deels atypische plaveiselcellen uitgaand van oppervlakkig plaveiselepithel, deels met cystevorming, met rondom een dicht gemengdcellig ontstekingsinfiltraat opgebouwd uit lymfocyten, plasmacellen en neutrofiële granulocyten. Deze plaveiselcellen hebben vergrote, rondovale, weinig onregelmatige kernen met een prominente nucleolus, grofkorrelig chromatine en mitosefiguren. In deze afwijkende plaveiselcellen is er een toegenomen p53- en Ki67- activiteit. De p16 is negatief. Humaan papillomavirus (HPV) 16, HPV 18 en GP-HPV (detecteert de meeste oncogene HPV-typen), laat geen product zien. Minimale marge naar basaal 7,2 mm; overige resectievlakken > 10 mm. 2C. Plaatselijk is er sprake van invasieve groei in het fibreuze stroma. Hier zichtbaar als grillige uitlopers met uitgebreide verhoorning en atypie en mitosen.*

wordt onderverdeeld in 2 hoofdgroepen; *usual* VIN (uVIN) en *differentiated* VIN (dVIN). uVIN wordt door hoogrisico (hr)-humaan papillomavirus (HPV) veroorzaakt. dVIN is geassocieerd met vulvaire dermatosen, met name lichen sclerosus.<sup>10</sup>

Ook vanuit ernstige, lang bestaande HS kan een PCC ontstaan. Het is onbekend hoe frequent maligne ontaarding voorkomt; een retrospectieve studie met 217 HS-patiënten (zowel mannen als vrouwen) rapporteerde een prevalentie van HS-geassocieerde PCC van 4,6%.<sup>11</sup> Er bestaan diverse hypothesen over de pathogenese van het PCC bij HS. Verondersteld wordt dat chronische inflammatie leidt tot mutaties in oncogenen en tumorsuppressorgenen.<sup>12</sup> IL-1 $\beta$  en IL-6 kunnen via secretie van metalloproteïnasen en angiogene factoren tumorgroei induceren. Onduidelijk is de rol van TNF- $\alpha$ . Enerzijds wordt verondersteld dat TNF- $\alpha$  fungeert als tumorpromotor via inductie van oxidatieve DNA-schade, productie van vasculaire endotheliale groeifactor en stimulatie van proliferatie van premaligne cellen via activatie van nuclear factor  $\kappa$ B. Echter, TNF- $\alpha$  heeft ook anticarcinogene effecten. Via het induceren van hemorrhagische tumornecrose en het stimuleren van natural killer- en T-cellen heeft TNF- $\alpha$  een remmend effect op de tumorgroei.<sup>13</sup>

Sinds 1979 zijn er, inclusief onze casus, ondanks de bovengenoemde prevalentie van 4,6% slechts 81 patiënten beschreven van PCC bij HS waarvan 11 vrouwen. In de meerderheid van de gevallen betreft het een goed gedifferentieerd PCC (53,4% goed gedifferentieerd PCC, 20,7% matig gedifferentieerd PCC, 15,5% verrucoseus carcinoom, 10,3% weinig gedifferentieerd PCC).<sup>14</sup> Hoewel HS 3 keer vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen, zijn met name casus van mannen beschreven met PCC bij

HS (man-vrouwratio 7,4:1). Deze ratio kan verklaard worden vanuit het feit dat maligne transformatie van HS met name optreedt in het kader van glutale, perineale en perianale HS, predilectieplaatsen voor HS bij mannen.<sup>15</sup> Bij 7 van de 11 vrouwen was het PCC gelokaliseerd ter plaatse van de vulva. Overige locaties waren gluteaal (2x), periaanaal en sacraal. Opvallend is dat het optreden van een PCC in een HS-gebied van de oksel slechts eenmaal beschreven is.<sup>16</sup> Mogelijk zou dit verklaard kunnen worden doordat ernstige HS ter plaatse van de oksels bij mannen relatief weinig voorkomt. De duur tot ontwikkeling van een PCC bij HS is 20-30 jaar.<sup>17</sup> Bij een achtergrond van chronische inflammatie in het kader van HS is de herkenning van een PCC voor zowel de clinicus als patholoog soms moeilijk. Vroege herkenning van een PCC is echter belangrijk omdat de prognose van vulvaire PCC's voornamelijk bepaald wordt door de lymfeklierstatus en die hangt weer nauw samen met de grootte van de tumor.<sup>6</sup> Daarnaast wordt verondersteld dat het risico op metastasering bij comorbide HS groot is omdat het carcinoom zich via sinussen gemakkelijk kan verspreiden.<sup>18</sup> Dit maakt dat vroege detectie en herkenning van suspecte laesies de prognose gunstig kunnen beïnvloeden. In geval van een pijnlijke, persisterende tumor zonder typische kenmerken passend bij HS zoals sinusvorming en inflammatie moet laagdrempelig histopathologisch onderzoek verricht worden. Een incisiebiopt heeft hierbij de voorkeur, aangezien het risico op een vals-negatieve uitslag bij afname van een stansbiopt bestaat.<sup>18</sup>

In een derde van de vulvaire PCC's kan een hr-HPV geïdentificeerd worden.<sup>19</sup> Gesuggereerd wordt dat HPV een rol speelt bij het ontstaan van

HS-geassocieerde PCC's. HPV 16 werd namelijk aangetoond in HS-geassocieerde gluteale, perianale en perineale PCC's.<sup>11</sup> In de zes gepubliceerde HS-geassocieerde vulvaire PCC's werd de aanwezigheid van HPV niet onderzocht. In onze casus was het hr-HPV afwezig; dit suggereert dat de aanwezigheid van HPV niet noodzakelijk is voor de ontwikkeling van een vulvaire PCC vanuit HS-weefsel.

Bij onze patiënt werd de tumor radicaal verwijderd middels een ruime lokale excisie waarna de wond primair gesloten werd. Momenteel, zes maanden na de excisie, zijn er geen aanwijzingen voor een lokaal recidief of metastasering. In de literatuur wordt geadviseerd de tumor te verwijderen met 2 cm marge. Indien het niet mogelijk is de wond primair te sluiten heeft een vrijhuidtransplantaat de voorkeur boven een lokale reconstructie vanwege betere lokale oncologische controlemogelijkheden.<sup>18</sup> Het aantal nieuwe primaire tumoren in hetzelfde gebied en/of recidieven is hoog met een percentage van 44-48%; vaak treedt dit binnen negen maanden op.<sup>12</sup> Stadiëring en follow-up dienen uitgevoerd te worden volgens de richtlijn van planocellulair vulvacarcinoom.<sup>3,4</sup> Bij een Trb-PCC wordt een sentinelnodeprocedure aanbevolen.<sup>3,6</sup>

Concluderend is het HS-geassocieerde PCC in de vulvaregio een zeldzame maar ernstige aandoening. Deze casus toont aan dat naast lichen sclerosus vulvae (via dVIN) en hr-HPV (via uVIN) er een derde ziektebeeld is dat kan leiden tot vulvacarcinoom, chronische HS. De clinicus dient zich in geval van chronische HS bewust te zijn van de kans op maligne ontaarding en laagdrempelig histopathologisch onderzoek te verrichten. De stadiëring, behandeling en follow-up van HS-geassocieerd vulvaire PCC horen thuis bij een gynaecologische oncoloog met expertise op het gebied van vulvacarcinoom in een academisch centrum.

## LITERATUUR

1. van Hattem S, Spoo JR, Horvath B, Jonkman MF, Leeman FW. Surgical treatment of sinuses by deroofing in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2012;38:494-7.
2. Horvath B, Janse IC, Blok JL, et al. Hurley staging refined: A proposal by the dutch hidradenitis suppurativa expert group. *Acta Derm Venereol* 2017;97:412-3.
3. [Http://www.oncoline.nl/vulvacarcinoom](http://www.oncoline.nl/vulvacarcinoom).
4. Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen International study on sentinel nodes in vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol* 2016;140:8-14.
5. Oonk MH, Hollema H, de Hullu JA, van der Zee AG. Prediction of lymph node metastases in vulvar cancer: A review. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:963-71.
6. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:884-9.
7. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: A chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1144-50.
8. Revuz JE, Canoui-Poitine F, Wolkenstein P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:596-601.
9. de Hullu JA, van der Avoort IA, Oonk MH, van der Zee AG. Management of vulvar cancers. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:825-31.
10. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD vulvar oncology subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50:807-10.
11. Lavogiez C, Delaporte E, Darras-Vercambre S, et al. Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2010;220:147-53.
12. Herschel S, Laske J, Stein A. Squamous cell carcinoma arising in hidradenitis suppurativa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:417-9.
13. Hessam S, Sand M, Bechara FG. When inflammation shifts to malignancy: Extensive squamous cell carcinoma in a female hidradenitis suppurativa/acne inversa patient. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:86-8.
14. Jourabchi N, Fischer AH, Cimino-Mathews A, Waters KM, Okoye GA. Squamous cell carcinoma complicating a chronic lesion of hidradenitis suppurativa: A case report and review of the literature. *Int Wound J* 2016.
15. Yon JR, Son JD, Fredericks C, et al. Marjolin's ulcer in chronic hidradenitis suppurativa: A rare complication of an often neglected disease. *J Burn Care Res* 2016.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

## SAMENVATTING

Een zeldzame maar ernstige complicatie van hidradenitis suppurativa (HS) is het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom (PCC). Het HS-geassocieerde PCC kan zich presenteren als een pijnlijk, persisterend ulcus of een tumor in het gebied van de HS, zonder typische kenmerken passend bij HS zoals sinusvorming en inflammatie. Met name mannelijke patiënten met langdurige bestaande HS in extra-axillaire gebieden hebben een verhoogd risico op maligne ontaarding. Deze casus van HS-geassocieerd vulvaire PCC toont aan dat ook bij vrouwen maligne ontaarding van HS voorkomt en dat

er, naast lichen sclerosus vulvae (via dVIN) en hr-HPV (via uVIN), een derde ziektebeeld is dat kan leiden tot vulvacarcinoom; chronische HS. De clinicus dient zich in geval van chronische HS bewust te zijn van de kans op maligne ontaarding en laagdrempelig histopathologisch onderzoek te verrichten. De stadiëring, behandeling en follow-up van HS-geassocieerd vulvaire PCC horen thuis bij een gynaecologische oncoloog met expertise op het gebied van vulvacarcinoom in een academisch centrum.

## TREFWOORDEN

hidradenitis suppurativa – vulva – plaveiselcelcarcinoom



## SUMMARY

The development of squamous cell carcinoma (SCC) is a severe complication of chronic HS (HS). HS associated SCC can present as a painful, persistent tumour or ulcer without typical HS characteristics such as sinus formation and inflammation. Especially male patients with prolonged HS in extra-axillary areas are at risk for this complication. This case of HS associated vulvar SCC emphasizes that also women can develop this complication. In addition to lichen sclerosus vulvae (via dVIN) and high risk

HPV (via uVIN) there is a third disease that can lead to vulvar cancer; chronic HS. The clinician should be vigilant for the development of malignant transformation in cases of severe, chronic HS, and should have a low threshold for biopsy. Staging, therapy and follow-up should be performed by gynecologic oncologists in an academic center.

## KEYWORDS

hidradenitis suppurativa – vulva – squamous cell carcinoma

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen