



Immunotherapie bij paraneoplastische sclerodermie

Elif Sali¹, Ella van der Voort²

In een eerder gepubliceerde case report werd de diagnose paraneoplastische systemische sclerodermie op basis van een gemetastaseerd melanoom gesteld bij een destijds 77-jarige man. [1] In dit artikel wordt het verdere beloop van de casus, evenals de behandelingskeuzes gedurende de afgelopen vijf jaar toegelicht.

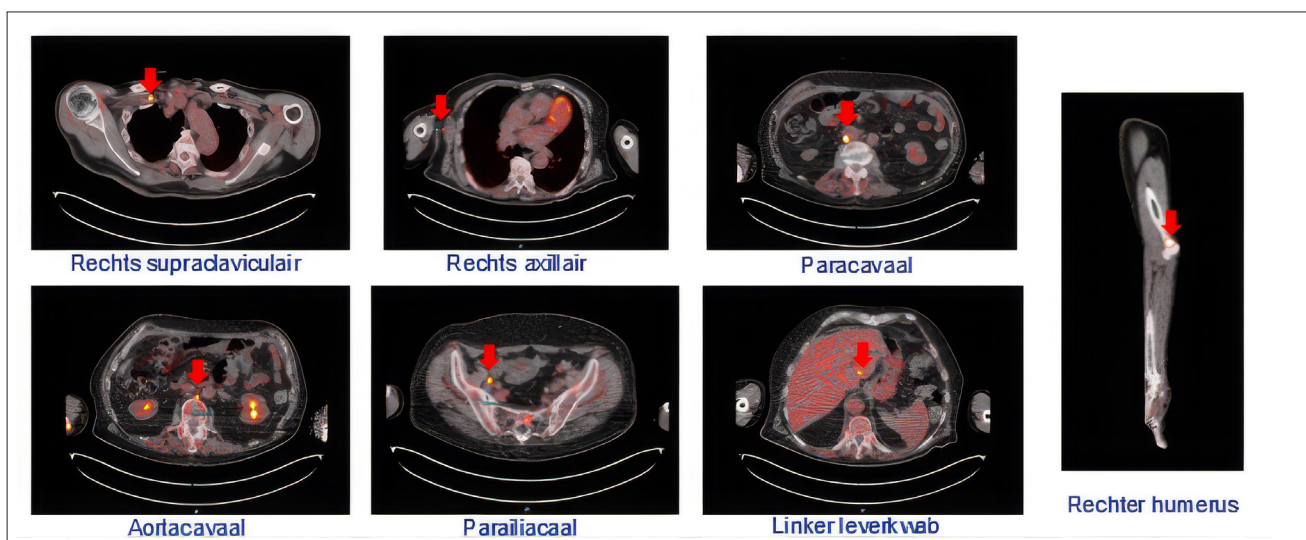
CASUS

Een inmiddels 82-jarige man presenteerde zich vijf jaar geleden op de polikliniek dermatologie vanwege verstrakking van de huid bij de handen, onderarmen, onderbenen en voeten. Er was verder ook sprake van 6 kg gewichtsverlies. De tractusanamnese was negatief voor reflux, slikklachten, vermoeidheid, kortademigheid, hartkloppingen en gewrichtsklachten. De patiënt verkeerde in goede algemene gezondheid en functioneerde volledig zelfstandig. Hij was verder bekend met hypertensie en in 2014 een T3aN2b melanoom met in 2016 en 2017 in-transit metastasen.

Bij lichamelijk onderzoek werd sclerodactylie, een verharde en verdikte huid van de onderarmen, onderbenen en voeten waargenomen. Er werd geen acrale verlittekening of weefselvolumeverlies gezien. Aanvullend onderzoek werd verricht, bestaande uit een huidbiopsie, laboratoriumonderzoek, nagelriem capillairmicroscopie en een PET-CT-scan. Het huidbiopt

liet een adnexarme dermis en verdikte collageenbundels zien. Het laboratoriumonderzoek liet positieve anti-RNA polymerase III zien. Allebei passend bij sclerodermie. Het overige algehele laboratoriumonderzoek toonde geen relevante afwijkingen. Het nagelriem capillair microscopie liet vergrote, gedilateerde capillairen en neoangiogenese zien, wat paste bij een sclerodermatisch patroon. De PET-CT-scan toonde verdachte laesies ter hoogte van de rechter axilla. Echogeleide biopsie bevestigde dat het melanotische okselkliermetastasen waren. Verdere moleculaire diagnostiek toonde geen mutaties in de KIT of BRAF genen.

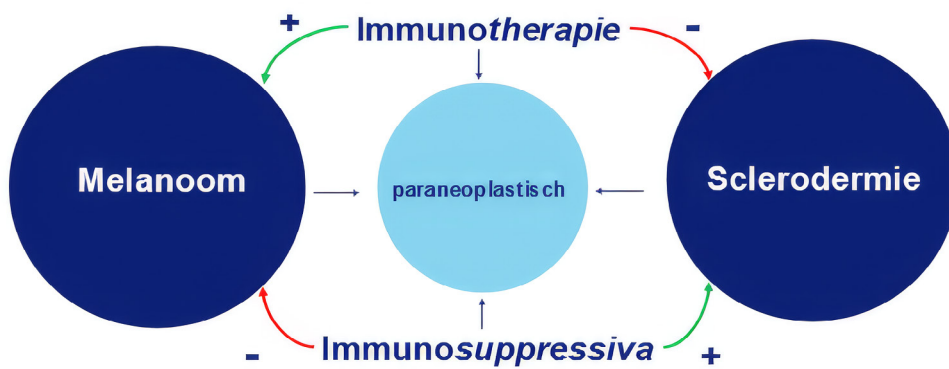
De diagnose paraneoplastische systemische sclerodermie op basis van een gemetastaseerd melanoom werd gesteld. Na multidisciplinair overleg werd besloten om het melanoom middels een re-okselsklier-toilet te behandelen. De sclerodermie werd behandeld met 1 keer per week 25mg methotrexaat in combinatie met een topicale klasse 4 corticosteroid. In eerste



Figuur 1. PET-CT scan van de afstandsmetastasen.

¹ Arts-promovendus, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, Bravis Ziekenhuis, Bergen op Zoom



Figuur 2. Schematische weergave van de interactie tussen melanoom, sclerodermie en paraneoplasie en de invloed van immunotherapie en immunosuppressiva op deze aandoeningen.

instantie werd afgezien van immunotherapie als behandeling van het melanoom vanwege de kans op progressie van de sclerodermie. Drie maanden na de diagnosestelling steeg de tumormarker S-100 B en werd er op de PET-CT-scan een persisterende lymfekliermetastase bij de rechter axilla en een nieuwe verdachte lymfekliermetastase retroclaviculair rechts gezien. In overleg met de immunoloog en oncoloog werd besloten om toch te starten met immunotherapie. Zes maanden na de diagnose, voorafgaand aan de start met immunotherapie, werd de PET-CT herhaald. Dit keer werden uitgebreide metastases door heel het lichaam gezien (figuur 1). Immunotherapie met pembrolizumab, een checkpoint remmer, werd gekozen als geschikte behandeling voor deze patiënt. Na drie maanden werd de PET-CT-scan herhaald, waarop geen metastases meer zichtbaar waren. De patiënt was in volledige remissie. Er werd ook langzame verbetering van de sclerodermie waargenomen. Na een jaar werd zowel de behandeling met pembrolizumab als met methotrexaat gestopt. De patiënt bleef onder controle en kreeg regelmatig PET-CT scans. In april 2024 werd weer een recidief okselkliermetastase gezien. De behandeling met pembrolizumab werd herstart. Nadat de patiënt in volledige remissie was, werd in oktober 2025 de behandeling nogmaals gestaakt.

Ondanks het theoretische risico op verergering van zijn sclerodermie, onderging de patiënt tweemaal een succesvolle behandeling met immunotherapie. Er werd zowel een verbetering van de sclerodermie als een goede tumorrespons waargenomen.

BESPREKING

Maligne melanomen zijn een van de meest agressieve vormen van huidkanker waarvan de incidentie in Nederland jaarlijks stijgt. [2,3] Voor de introductie van immuuncheckpointremmers (ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab), als adjuvante immunotherapie voor de behandeling van gemetastaseerde melanomen, was de gemiddelde levensverwachting van deze patiënten zes tot twaalf maanden. [4] Tegenwoordig zijn de vijfjaarsoverlevingskansen van patiënten die voor het eerst worden behandeld met pembrolizumab 41%. [5] De behandeling van een gemetastaseerd melanoom wordt uitdagender wanneer er andere onderliggende aandoeningen zijn. In sommige gevallen kunnen melanomen, net als andere maligniteiten, een paraneoplastisch syndroom veroorzaken. Dit syn-

droom kan de eerste klinische manifestatie zijn van een maligniteit.[6] In de literatuur worden meerdere paraneoplastische syndromen beschreven die voorkomen bij patiënten met een melanoom. Een van de zeldzamere syndromen is systemische sclerodermie waarvan enkele case reports beschikbaar zijn. [7] Bij patiënten met auto-immuunziekten, zoals sclerodermie, kan het gebruik van immuuncheckpointremmers leiden tot progressie van het ziektebeeld. [8] Tegelijkertijd beschrijven verschillende artikelen dat behandeling van de maligniteit ook voor succesvolle behandeling van het paraneoplastische syndroom zorgt. [9,10] Er is echter geen eerdere beschrijving van een casus waarbij een patiënt gediagnostiseerd met paraneoplastische systemische sclerodermie op basis van een gemetastaseerd melanoom succesvol behandeld wordt met immunotherapie. Hierom vormde de behandeling van onze patiënt een klinisch dilemma. Het risico op verergering van de auto-immuunziekte moest worden afgewogen tegen de potentieel levensverlengende voordelen van immunotherapie (figuur 2).

CONCLUSIE

Deze casus benadrukt het belang van een multidisciplinaire benadering en een zorgvuldige individuele risicobeoordeling bij de behandeling van patiënten met een maligniteit die gepaard gaat met een paraneoplastisch syndroom, zoals paraneoplastische systemische sclerodermie. Ondanks het theoretische risico op verslechtering van het paraneoplastisch syndroom, laat deze casus zien dat immunotherapie in sommige gevallen wel een optie is voor de behandeling van een maligniteit en het paraneoplastisch syndroom dat daarmee gepaard gaat. Verdere casusbeschrijvingen zijn noodzakelijk om behandelingsstrategieën te verfijnen voor deze zeldzame en complexe patiëntengroep.

LITERATUUR

1. Yin Q, van der Voort EAM. Paraneoplastische systemische sclerodermie op basis van een recidief melanoom. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. 2021;31:58-60.
2. Jochems A, Schouwenburg MG, Leeneman B, Franken MG, van den Eertwegh AJ, Haanen JB, et al. Dutch Melanoma Treatment Registry: Quality assurance in the care of patients with metastatic melanoma in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 2017;72:156-65.
3. Leeneman B, Schreuder K, Uyl-de Groot CA, van Akkooi ACJ, Haanen J, Wakkee M, et al. Stage-specific trends in incidence and survival of

SAMENVATTING

Een inmiddels 82-jarige man werd vijf jaar geleden gediagnosticeerd met paraneoplastische systemische sclerodermie op basis van een gemetastaseerd melanoom. Ondanks het risico op verergering van de sclerodermie werd besloten te starten met immunotherapie. Drie maanden na de start van immunotherapie met pembrolizumab was de patiënt in volledige remissie en werd er verbetering gezien van de sclerodermie. Deze casus benadrukt het belang van een multidisciplinaire benadering en een zorgvuldige risicobeoordeling bij patiënten met zowel een maligniteit als een paraneoplastisch syndroom. Immunotherapie kan in sommige gevallen effectief zijn, ondanks de potentiële

risico's voor verergering van de auto-immuunziekte. Verdere casusbeschrijvingen zijn nodig om de behandeling van deze complexe patiëntengroep te verbeteren.

TREFWOORDEN

Paraneoplastische systemische sclerodermie - paraneoplastisch syndroom – melanoom – immunotherapie - metastase

KEYWORDS

Paraneoplastic systemic scleroderma - paraneoplastic syndrome – melanoma – immunotherapy - metastasis

cutaneous melanoma in the Netherlands (2003-2018): A nationwide population-based study. Eur J Cancer. 2021;154:111-9.

4. Weiss SA, Wolchok JD, Sznol M. Immunotherapy of Melanoma: facts and hopes. *Clin Cancer Res.* 2019;25:5191-201.
5. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019;30:582-8.
6. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:838-54.
7. Dec M, Arasiewicz H. Paraneoplastic syndromes in patients with melanoma. *Postepy Dermatol Alergol.* 2024;41:251-61.
8. Tison A, Quéré G, Misery L, Funck-Brentano E, Danlos FX, Routier E, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients

with cancer and preexisting autoimmune disease: A nationwide, multicenter cohort study. Arthritis Rheumatol. 2019;71(12):2100-11.

9. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev.* 2008;7:352-8.
10. András C, Csiki Z, Ponyi A, Illés A, Dankó K. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Rheumatol Int.* 2006;26:376-82.

CORRESPONDENTIEADRES

Elif Sali

E-mail: e.sali@erasmusmc.nl