

M-proteïnen en de huid – necrobiotisch xanthogranuloom

C.C.P Haenen¹, C.J.Houtman², P.A. von dem Borne³, R.E. Genders⁴, M.H. Vermeer⁴

- ¹ *Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*
- ² *Dermatoloog, Mauritsklinieken, Den Haag*
- ³ *Hematoloog, afdeling hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*
- ⁴ *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*

Bij een monoklonale gammopathie (paraproteïnemie) is er sprake van een circulerend monoklonaal

immunoglobuline (= M-proteïne of paraproteïne) in het bloed. Het spectrum aan monoklonale gammopathieën omvat onder andere de monoklonale gammopathie van onbekende betekenis (MGUS), multipel myeloom en ziekte van Waldenström. Er zijn veel verschillende huidafwijkingen die gepaard gaan met een monoklonale gammopathie. Een van deze huidafwijkingen, het necrobiotisch xanthogranuloom, wordt aan de hand van onderstaande casus verder belicht.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 74-jarige man werd voor een tweede opinie verwezen naar onze polikliniek Dermatologie vanwege sinds zes maanden uitbreidende asymptomatische zwellingen ter plaatse van de linkerooghoek en



Figuur 1. Scherp begrensde vast aanvoelende huidkleurige tot gelige tumor in de linkerooghoek van patiënt.



Figuur 2. Scherp begrensde gelige tumor in een litteken op de buik.

elders op het lichaam. Bij tractusanamnese waren er geen bijzonderheden. Zijn voorgeschiedenis vermeldde COPD, aneurysma aorta abdominalis waarvoor aortabifurcatieprothese, coronairlijden waarvoor CABG, atriumfibrilleren en artrose. Aan medicatie gebruikte hij sotalol, tamsulosine, atorvastatine en carbasalaatcalcium.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de linkerooghoek, op de extremiteiten en in het verloop van een litteken op de buik en het rechteronderbeen zagen we scherp begrensde vast aanvoelende huidkleurige tot gelige tumoren variërend in diameter van 1-4 cm (figuur 1 en 2). Overig lichamelijk onderzoek toonde geen bijzonderheden.

Aanvullende onderzoeken

Histologisch onderzoek toonde in de dermis en op sommige plaatsen tot in de subcutis een diffuus gelegen granulomateus infiltraat, bestaande uit voornamelijk histiocyten met deels een schuimig karakter en toutonreuscellen (gefuseerde macrofagen waarvan de nuclei in een ring liggen en omgeven zijn door schuimig cytoplasma). Hiertussen werden grote gebieden gezien van necrobiose, cholesterolpleten en enkele neutrofiële granulocyten (figuur 3A en B).

Laboratoriumonderzoek toonde normale nierfunctie en leverenzymwaarden. Bij screening van het

eiwitspectrum in het bloed werd een verhoogd IgM-kappa M-proteïne (IgM: 3,2 g/l, kappa vrije lichte ketens 41 mg/l) gezien. Cryoglobulinescreening was negatief. Urinescreening toonde proteinurie met geringe uitscheiding van bence-jones-kappa-eiwitten.

Beenmergonderzoek toonde een geringe influx van IgM-kappapositieve plasmocytoïde cellen, echter onvoldoende uitgesproken voor de diagnose lymfoplasmocytair lymfoom. Bij CT-onderzoek van thorax en abdomen was er geen sprake van lymfadenopathie of organomegalie.

Diagnose

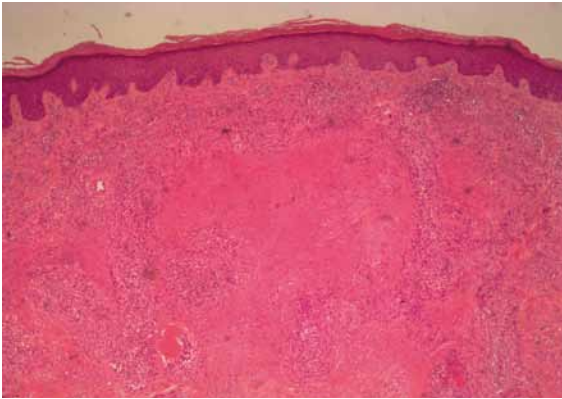
Necrobiotische xanthogranulomen bij MGUS.

Beloop

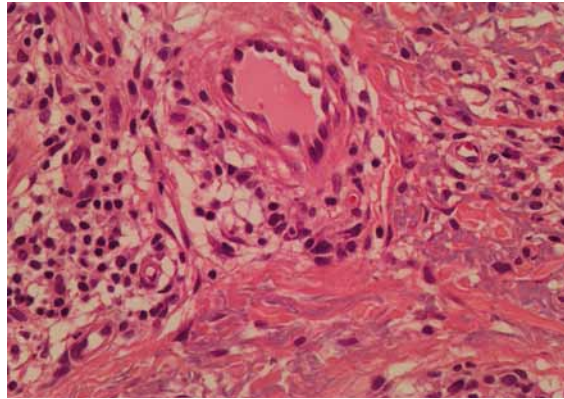
Patiënt werd verwezen naar de hematoloog die op basis van laboratorium- en beenmergonderzoek onvoldoende aanwijzingen zag voor een hematologische maligniteit en de diagnose MGUS stelde. Aanvankelijk werd behandeld met systemisch prednison 0,5mg/kg gedurende enkele maanden waarbij de huidafwijkingen aanzienlijk kleiner werden, echter na het staken van de prednison recidiveerden de huidafwijkingen binnen enkele weken. Behandeling met intralaesionale corticosteroïden had onvoldoende effect, waarna opnieuw werd gestart met systemisch prednison waarbij de huidafwijkingen stabiel bleven. Na drie jaar was er een toename van huidafwijkingen zichtbaar. Het M-proteïne en de kappa vrije lichte ketens bleken nagenoeg onveranderd (respectievelijk 3,6 g/l en 60 mg/l). Gezien de associatie die bestaat tussen het huidbeeld en de ziekte van Waldenström, werd besloten de kleine monoklonale B-celpopulatie verantwoordelijk voor de monoklonale gammopathie te gaan behandelen met rituximab en chloorambucil. Dit had een goed effect op de M-proteïne en vrije lichte ketens die volledig normaliseerden, echter initieel weinig effect op de huidafwijkingen. Het beloop werd gecompliceerd door recidiverende cellulitiden door maceratie van de huid ter plaatse van de xanthogranulomen op de voeten, waarvoor patiënt meerdere malen werd opgenomen en behandeld met systemische antibiotica. Vervolgens werden enkele therapieresistente xanthogranulomen op de armen en voeten met radiotherapie (10x2 Gy) behandeld met goed effect. Hierna zijn er geen nieuwe huidafwijkingen bijgekomen. Patiënt komt voor periodieke controle op onze polikliniek en halfjaarlijkse controle bij de hematoloog. Tot op heden blijven de huidafwijkingen, het M-proteïne en bloedbeeld stabiel en is er geen verdere behandelindicatie.

BESPREKING

Het M-proteïne, vroeger paraproteïne genoemd, is een monoklonaal immunoglobuline dat wordt geproduceerd door een klonale proliferatie van plasmacellen of plasmacytoïde cellen en wordt uitgescheiden in het bloed. Daarnaast worden soms de lichte ketens van het M-proteïne in het serum en de



Figuur 3A. Histologisch onderzoek (HE 40x vergroting) toont een diffuus gelegen granulomateus infiltraat in de dermis, bestaande uit schuimige histiocyten met hier-tussen gebieden van necrobiose met kernpuin, choleste-rolspletten en neutrofiële granulocyten.



Figuur 3B. Touton-reuscel: gefuseerde macrofagen waar-van de nuclei in een ring liggen en omgeven zijn door schuimig cytoplasma (HE 400x vergroting).

urine gevonden. Als een M-proteïne aanwezig is in bloed of urine spreekt men van een monoklonale gammopathie of paraproteïnemie. M-proteïnen kunnen worden aangetroffen bij maligniteiten, chronische inflammatie en infectie. De hematologische ziekten geassocieerd met M-proteïnen omvatten onder meer de MGUS, multipel myeloom, ziekte van Waldenström (ook bekend als lymfoplasmocytair lymfoom), primaire amyloïdose en plasmacytoom.^{1,4} MGUS is de meest voorkomende monoklonale gammopathie en komt bij ongeveer 3,5% van de mensen ouder dan 50 jaar voor. Het is een asymptomatische premaligne afwijking die wordt gedefinieerd door een serumconcentratie M-proteïne < 30 g/l, minder dan 10% monoklonale plasmacellen of lymfoomcellen in het beenmerg en afwezigheid van symptomatische ziekte. De kans op progressie naar een symptomatisch myeloom of ziekte van Waldenström is ongeveer 1% per jaar. Daarom wordt ook een periodieke controle 1-2 keer per jaar aanbevolen.³

De huidafwijkingen die gepaard gaan met M-proteïnen kunnen onderverdeeld worden in drie verschillende groepen. Groep 1 betreft de directe infiltratie van maligne plasmacellen in de huid, groep 2 zijn de huidafwijkingen die het gevolg zijn van depositie van M-proteïne, groep 3 zijn de huidafwijkingen die in meer of mindere mate geassocieerd zijn met een monoklonale gammopathie (tabel 1).^{1,2,4,5}

Het necrobiotisch xanthogranuloom is een zeldzame histiocytair aandoening met een sterke associatie met monoklonale gammopathie. Het ontstaat meestal rond het zestigste levensjaar, mannen en vrouwen zijn evenveel aangedaan. De pathogenese is onbekend. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door asymptomatische gele tot oranje-rode noduli, papels of plaques. Soms met centrale atrofie, ulceratie of teleangiëctasieën. Het gelaat is een voorkeurslokalisatie, in het bijzonder de peri-orbitale regio, maar ook romp en extremiteiten kunnen aangedaan

Tabel 1. Overzicht van de verschillende huidafwijkingen geassocieerd met monoklonale gammopathie.

groep 1 – cutane infiltratie van maligne plasmacellen	groep 2 – depositie van M-proteïne in de huid	groep 3 – huidafwijkingen geassocieerd met monoklonale gammopathie
cutaan plasmacytoom (primair of secundair) macroglobulinemie van Waldenström POEMS-syndroom	amyloïdose cryoglobulinemie	sterke associatie scleromyxoedeem scleroedeem necrobiotisch xanthogranuloom vlakke xanthomen schnitzlersyndroom significante associatie erythema elevatum diutinum pyoderma gangrenosum subcorneale pustulaire dermatose sporadische associatie sweetsyndroom leukocytoclastische vasculitis gedissemineerde xanthomen epidermolysis bullosa acquisita paraneoplastische pemfigus

zijn. Tevens kunnen huidafwijkingen voorkomen in littekens, hetgeen ook bij onze patiënt werd gezien. Bij de helft van de patiënten worden oculaire klachten (ectropion, ptosis, keratitis, scleritis, episcleritis, uveïtis, conjunctivale laesies en orbitale gezwellen) beschreven. Extracutane betrokkenheid van longen, larynx, farynx, hart, lever, milt, nieren, beenmerg, hersenen en spierweefsel is ook beschreven. De diagnose wordt gesteld op basis van de kliniek en het histologisch beeld. Histologie toont een granulomateus infiltraat in de dermis en soms tot in de subcutis. De granulomen bestaan uit schuimige histiocyten, lymfocyten en multinucleaire touton-reuscellen. Daarnaast zijn er vaak gebieden van collageennecrose waarin cholesterolpleten gezien kunnen worden. In ongeveer 80% van de patiënten komt een monoklonale gammopathie voor, meestal IgG-kappa. In sommige gevallen kan het gepaard gaan met een onderliggende lymfoproliferatieve ziekte, meestal multipel myeloom. Het beloop is meestal chronisch, langzaam progressief, en in sommige gevallen destructief door verlittekening en ulceratie. Er zijn verschillende behandelmogelijkheden beschreven, echter de recidiefkans is groot. Effectieve behandeling met cytostatica zoals chloorambucil, melfalan of cyclofosfamide eventueel gecombineerd met systemische corticosteroiden zijn beschreven. Verder zijn radiotherapie, CO₂-laser, PUVA, interferon-alfa en plasmaferese als behandeling toegepast. Chirurgie wordt ontraden vanwege de hoge recidiefkans.⁵⁻⁸

Deze casus laat de associatie tussen necrobiotisch xanthogranuloom en monoklonale gammopathie zien. Men dient zich bewust te zijn van de relatie tussen huidafwijkingen en monoklonale gammopathieën, zodat gescreend kan worden op de aanwezigheid van een M-proteïne en tijdig verwezen kan worden naar de hematoloog.

LITERATUUR

1. Harati A, Brockmeyer NH, Altmeyer P, Kreuter A. Skin disorders in association with monoclonal gammopathies. *Eur J Med Res* 2005;10:93-104.
2. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:507-35.
3. Donk NWCJ van de, Palumbo A, Johnsen HE, et al. De klinische relevantie en aanpak van MGUS en MGUS-gerelateerde ziekten: aanbevelingen van het 'European Myeloma Network'. *Ned Tijdschr Hematologie* 2014;11:302-17.
4. Houtman CJ, Genders RE, Borne PA von dem, Vermeer MH. Skin disorders associated with monoclonal gammopathies. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A6717.
5. Bologna JL. *Dermatology* 3e druk. Hfdst 119. Martland Heights: Mosby Elsevier, 2012.
6. Spicknall KE, Mehregan DA. Necrobiotic xanthogranuloma. *Int J Dermatol* 2009;48:1-10.
7. Fernández-Herrera J, Pedraz J. Necrobiotic xanthogranuloma. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:108-13.
8. Miguel D, Lukacs J, Illing T, Elsner P. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016. [Epub ahead of print]

SAMENVATTING

Bij een monoklonale gammopathie (paraproteïnemie) is er sprake van een circulerend monoklonaal immunoglobuline (M-proteïne of paraproteïne) in het bloed, geproduceerd door een kloon plasmacellen. Het spectrum aan monoklonale gammopathieën omvat onder andere de monoklonale gammopathie van onbekende betekenis (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance), multipel myeloom en ziekte van Waldenström. Er zijn veel verschillende huidafwijkingen die gepaard gaan met de aanwezigheid van een M-proteïne. Deze casus beschrijft een van de huidafwijkingen met een sterke associatie met monoklonale gammopathie: het necrobiotisch xanthogranuloom. Het is van belang dat men bedacht is op de associatie tussen monoklonale gammopathie en huidafwijkingen, zodat gescreend kan worden op de aanwezigheid van een M-proteïne en zo nodig verwezen kan worden naar de hematoloog.

TREFWOORDEN

M-proteïne – monoklonale gammopathie – MGUS – necrobiotisch xanthogranuloom

SUMMARY

Monoclonal gammopathy (paraproteinemia) is a condition in which a monoclonal immunoglobulin (M-protein or paraprotein) produced by a clonal proliferation of plasma cells is present in the blood. The spectrum of monoclonal gammopathies includes monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS), multiple myeloma and Waldenström disease. Various skin diseases are associated with monoclonal gammopathies. It is important to be familiar with this association, in order to screen relevant patients for M-proteins and if necessary to refer to a haematologist. We present a patient with necrobiotic xanthogranuloma, a skin disorder which is strongly associated with monoclonal gammopathy.

KEYWORDS

M-protein – monoclonal gammopathy – MGUS – necrobiotic xanthogranuloma

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen