



# Necrobiotisch xanthogranuloom geassocieerd met smouldering multipel myeloom: regressie na immunotherapie daratumumab en lenalidomide

Esmee Das<sup>1</sup>, Tarik Aallali<sup>2</sup>, Tanja van Maanen<sup>3</sup>, Maarten van der Horst<sup>4</sup>

## CASE REPORT

Necrobiotisch xanthogranuloom is een zeldzame histiocyttaire huidaandoening die vaak niet onmiddellijk wordt herkend. De aandoening wordt gekenmerkt door xanthomatose en is geassocieerd met een monoklonale paraproteïnemie. Klinisch manifesteert het zich door diep gelegen oranje-gele noduli en plaques, vaak met teleangiëctasieën en uiteindelijk ulceratie. De laesies bevinden zich voornamelijk op de romp, extremiteiten en peri-orbitale regio. Histopathologisch worden vaak cholesterolkloven aangetroffen. Deze ophoping van cholesterol draagt bij aan de karakteristieke gele kleur van de laesies, wat de term 'xantho' (van het Griekse woord voor geel) verklaart. Dit, samen met de granulomateuze ontsteking, vormt de basis voor de naam 'xanthogranuloom'.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

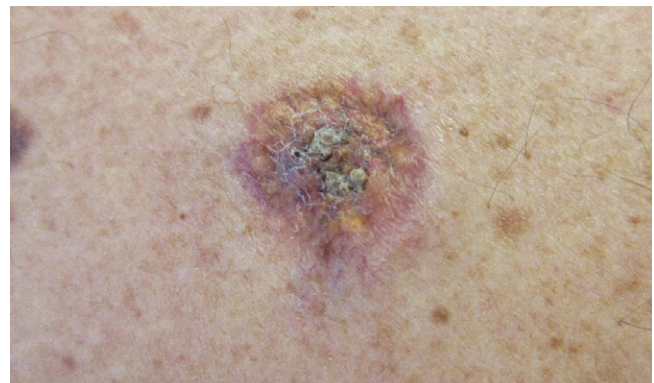
Patiënt, 71 jaar oud, is sinds enkele jaren onder controle bij de afdeling dermatologie wegens een positieve familieanamnese voor melanoom. Hij presenteerde zich met nieuwe huidafwijkingen die al langere tijd aanwezig waren en die zowel in

grootte als in aantal toenamen. Volgens de patiënt zijn deze laesies ontstaan vanuit een litteken of na een ander soort trauma. Bij lichamelijk onderzoek werden meerdere scherp begrensde nummulaire ronde oranje-gele vast-elastische iets wat glanzende plaques zichtbaar op bovenszijde van de romp en proximale extremiteiten. In de loop van enkele maanden breidde de laesies zich uit naar distaal en presenteerde patiënt enkele grote laesies aan de handruggen en op het scrotum. In meerdere laesies ontstond centrale atrofie wat uiteindelijk resulteerde uit uitgebreide ulceraties. Zie afbeelding 1 en 2. De klinische differentiele diagnose betrof aanvankelijk, bij presentatie van de eerste solitaire laesie, een dermatofibrosarcoma protuberans of een andere vorm van huidmaligniteit. Naar mate het aantal laesies zich uitbreidde verschoof de dd naar necrobiosis lipoidica, plaque vorm granuloma annulare, pyoderma gangrenosum, cutane sarcoidose en necrobiotisch xanthogranuloom.

Het histopathologisch onderzoek toonde een transdermale hypercellulaire laesie bestaande uit granulomen met Toutons

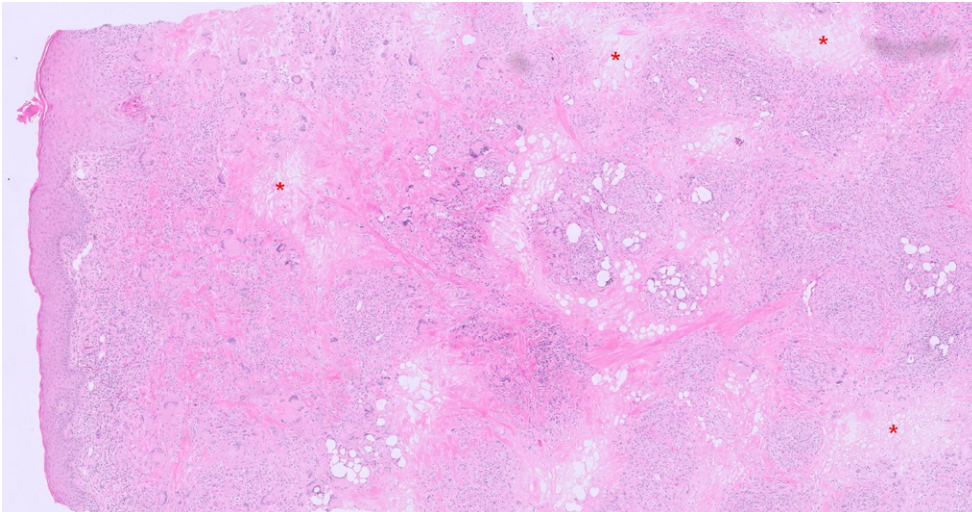


Afbeelding 1. Centraal ulcererende plaque onderbeen vooraf aan behandeling.

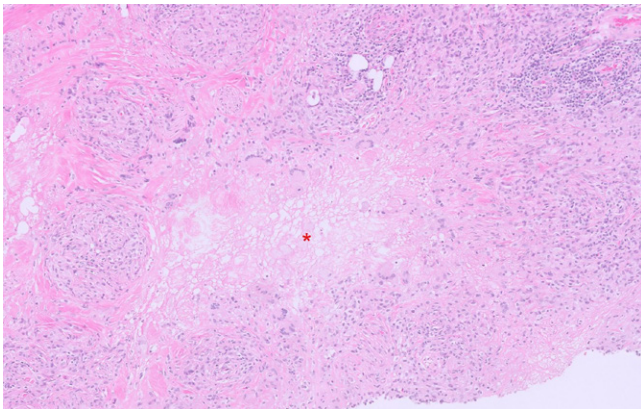


Afbeelding 2. Oranje-gele plaque rug vooraf aan behandeling.

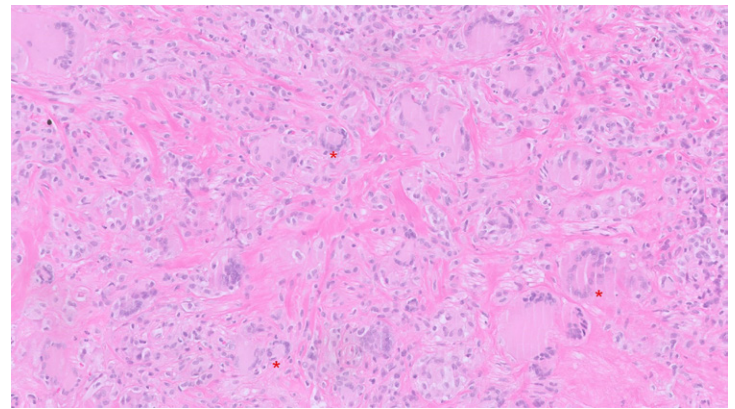
- <sup>1</sup> Anios dermatologie, afdeling Dermatologie Dijklander Ziekenhuis
- <sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie Dijklander Ziekenhuis
- <sup>3</sup> Hematoloog, afdeling Hematologie, Dijklander Ziekenhuis
- <sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie Dijklander Ziekenhuis



Afbeelding 3. Druk dermaal beeld afgewisseld met necrobiotische partijen (collageen verval; rode sterren) en ontstekingshaarden met reuscellen.



Afbeelding 4. 10 x vergroting van een necrobiotisch gebied met collageenolyse (rode ster) omgeven door reuscel haarden deels met palissadestand.



Afbeelding 5. 20 x vergroting van een ontstekingshaard opgebouwd uit voornamelijk Touton type reuscellen (rode sterren).

type reuscellen, deels in pallisade stand. Daarbij worden necrobiotische partijen gezien met centraal collageen verval (necrobiose). Op basis van de histopathologie werd de diagnose necrobiotisch xanthogranuloom (NXG) gesteld. Zie afbeelding 3, 4 en 5 voor de histopathologie.

Laboratoriumonderzoek toonde een positief M-proteïne type IgG-K (IgG kappa 11 g/l, vrij kappa 25.6 mg/l), daarbij ook een gestoorde nierfunctie tgv chronische nefrolithiasis (eGFR 34 ml/min, kreatinine 170 µmol/l). Hierop werd patiënt verwezen naar de hematoloog. Het beenmerg biopt toonde monoclonale plasmocytose van IgG kappa (geschat op 10%). In het buikvetbiopt werd geen amyloidose gevonden. Op de PET-CT lichtten alleen de reeds gevonden huidlaesies op. Er waren met name geen osteolytische haarden. Op basis van deze bevindingen werd de diagnose smoudering multiple myeloom gesteld.

Concluderend betreft het een necrobiotisch xanthogranuloom bij een 71-jarige man met smoudering multipole myeloom (SMM). De patiënt werd in eerste instantie lokaal behandeld, met potente corticosteroiden topicaal en intralaesionaal, echter zonder effect. Later werd in samenspraak met de hemato-

loog en een dermatoloog vanuit een academisch ziekenhuis gekozen voor behandeling van het relatief milde onderliggende hematologische beeld, in de hoop hiermee het snel progressieve huidbeeld te remmen. Er werd gestart met immunotherapie zonder alkylerende chemotherapie: daratumumab-een anti CD38antistof-, en lenalidomide-een immunomodulator-, gecombineerd met oraal dexamethason. Na enkele weken namen de huidafwijkingen af in grootte, ook daalde het IgG kappa M-proteïne. Zie afbeelding 6 en 7 voor de laesies tijdens de behandeling. Patiënt is nog steeds onder controle bij zowel de dermatoloog als de hematoloog. De huidlaesies zijn volledig in regressie gegaan. Littekens persisteren t.p.v. eerdere ulceratieve laesies. In het bloed kan geen IgGkappa M-proteïne meer worden aangetoond.

## BESCHOUWING

Necrobiotisch xanthogranuloom (NXG) valt onder de niet-Langerhanscel histiocytosis. De ziekte manifesteert zich boven het 50e jaar met gelijke verdeling tussen man en vrouw. Klinisch worden vaak geelbruine noduli of papels gezien, die uiteindelijk uit kunnen groeien tot plaques, vaak met teleangiëctasieën, soms met atrofie of ulceratie. De voorkeurslocatie betreft met name periorbitaal (50% van de patiënten), maar in



Afbeelding 6. Huidlaesie onderbeen tijdens behandeling daratumumab en lenalidomide.



Afbeelding 7. Huidlaesie rug tijdens behandeling daratumumab en lenalidomide.

vele gevallen zijn ook de romp, gezicht en bovenste extremiteiten aangedaan. In zeldzame gevallen kan het necrobiotisch xanthogranuloom zich ook inwendig manifesteren, zoals endocardiaal. Bij periorbitale laesies kunnen patiënten zich presenteren met een orbitale massa of conjunctivale laesies, maar ook met klachten zoals ptosis, ectopion, keratitis en uveïtis. [1-3]

Pathologisch gezien kunnen er kenmerken zijn van (vetrijke) histiocyten, clusters lymfocyten en Reuscellen van het Langerhans en Touton type. Daarnaast kunnen er cholesterol spleten zichtbaar zijn en necrobiotisch weefsel. De histologische differentiaal diagnose is onder andere sarcoidose, necrobiosis lipoidica, granuloma annulare, xanthelasmata, xanthoma tuberosum, juveniel xanthogranuloom en amyloidosis. [3-6]

### Pathofysiologie

De exacte oorzaak van NXG is nog niet duidelijk. In de literatuur wordt als een van de mogelijke oorzaken een verhoogde accumulatie van cholesterol in de huid genoemd. Door een specifieke interactie van de immunoglobulines en lipoproteïnen worden er immuuncomplexen gevormd. Middels fagocytose worden deze complexen opgenomen door macrofagen, waarin ze uiteindelijk neerslaan. Hierop komen cytokines vrij en ontstaat er een inflammatoire reactie. Er werd ook een verminderde reflux gevonden van het HDL cholesterol weer de macrofaag uit. [7-8]

Er is een hoge associatie met paraproteïnemieën en hematologische maligniteiten. In 80% van de gevallen is de aandoening geassocieerd met monoclonale paraproteïnemie, waarbij 62% een IgG kappa betreft, 24% een IgG lambda en 14% een onge-specificeerde paraproteïnemie. [1] De gedachte is dat bij een paraproteïnemie een abnormale proliferatie wordt gezien van plasmacellen die leidt tot overmatige productie van monoclonale immunoglobulines, meestal IgG-kappa. De aanwezigheid van deze immunoglobulines kan leiden tot afzetting in de huid, of kan een immuunreactie uitlokken die bijdraagt aan de ontwikkeling van de granulomen. Andere symptomen die bij een paraproteïnemie kunnen passen zijn hepatomegalie, splenomegalie en leukopenie. [1]

### Behandeling

Er bestaat nog geen consensus over de behandeling van het NXG. Bij asymptomatische patiënten kan er in overleg met de hematoloog voor een watch-and-wait beleid gekozen worden. Er zijn verschillende lokale, systemisch of chirurgische behandelmogelijkheden beschreven. Bij solitaire laesies zouden topische of intralaesionale corticosteroiden gegeven kunnen worden. Bij onvoldoende effect eventueel excisie of behandeling met een CO<sub>2</sub> laser. Wanneer patiënten meerdere laesies hebben worden doxycycline en minocycline genoemd, maar ook ciclosporine en methotrexaat behoren tot de opties. Uit recente literatuur is gebleken dat intraveneuze immunoglobulines (IVIg) goede resultaten geeft. [9] In geval van onderliggende paraproteïnemieën kan ook gekozen worden voor immunotherapie of chemotherapie, zoals in onze casus de combinatie van daratumumab en lenalidomide, met weglating van alkylende chemotherapie. [10-11] In dit geval wordt ervoor gekozen om de onderliggende ziekte te behandelen, waarbij het primaire behandelgoal gericht kan zijn op het verminderen van de huidlaesies, en niet noodzakelijkerwijs op het aanpakken van het onderliggende hematologische beeld. [10]

### CONCLUSIE

Het betreft een 71-jarige man met een necrobiotisch xanthogranuloom met onderliggend een smouldering multiple myeloom. De laesies waren snel progressief in aantal en omvang, terwijl het hematologische beeld mild bleef. Therapie voor het onderliggende SMM met de nieuwe immuuntherapeutische mogelijkheden lenalidomide en daratumumab gaf uiteindelijk snel verbetering van het huidbeeld. Een snelle herkenning van dit zeldzame huidbeeld is gewenst wegens de sterke associatie met monoclonale paraproteïnemieën en hematologische maligniteiten (80%).

### LITERATUUR

1. Mehregan DA, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. *Arch Dermatol.* 1992 Jan;128(1):94-100. Erratum in: *Arch Dermatol.* 1992 May;128(5):632. PMID: 1739294.
2. Wood AJ, Wagner MVU, Abbott JJ, Gibson LE. (2009). Necrobiotic xanthogranuloma. *Archives of Dermatology.* 2009;145(3).doi:10.1001/archdermatol.2008.583.
3. Robertson OM, Winkelmann RK. Ophthalmic features of necrobi-

## SAMENVATTING

Necrobiotisch xanthogranuloom (NXG) is een zeldzame histiocytotaire aandoening, vaak geassocieerd met monoklonale paraproteïnemieën en hematologische maligniteiten. Klinisch worden geelbruine noduli en plaques gezien met teleangiëctasieën, atrofie of ulceratie. Histopathologisch tonen zich granulomen met Touton-reuscellen, cholesterolkloven en necrobiose. De pathofysiologie lijkt samen te hangen met immuuncomplexvorming en macrofaagactivatie. Er is nog geen consensus over behandeling: zowel lokale therapieën als systemische opties (immunosuppressiva, IVIG, chemotherapie) worden beschreven. Wij beschrijven een 71-jarige man met uitgebreide ulceratieve NXG en onderliggend smoudering multiple myeloom. Lokale corticosteroiden waren ineffectief; systemische therapie met daratumumab, lenalidomide en dexamethason resulteerde in snelle regressie van huidlaesies en verdwijnen van het M-proteïne. Deze casus illustreert dat NXG een belangrijke marker kan zijn voor onderliggende hematologische ziekten en dat gerichte immunotherapie tot significante klinische verbetering kan leiden. Vroege herkenning blijft cruciaal.

## TREFWOORDEN

Necrobiotisch xanthogranuloom - multipel myeloom - histiocytosen

## GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## SUMMARY

Necrobiotic xanthogranuloma (NXG) is a rare histiocytic disorder, frequently associated with monoclonal paraproteinemia and hematologic malignancies. Clinically, yellow-brown nodules and plaques are observed, often with telangiectasia, atrophy, or ulceration. Histopathological features include granulomas with Touton giant cells, cholesterol clefts, and necrobiosis. Pathophysiology appears to be related to immune complex formation and macrophage activation. No consensus on treatment exists; both local therapies and systemic options (immunosuppressants, IVIG, chemotherapy) have been reported. We describe a 71-year-old man with extensive ulcerative NXG and underlying smouldering multiple myeloma. Local corticosteroids were ineffective; systemic therapy with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone led to rapid regression of skin lesions and disappearance of the M-protein. This case highlights that NXG may serve as an important marker for underlying hematologic disease and that targeted immunotherapy can result in significant clinical improvement. Early recognition remains crucial.

## KEYWORDS

Necrobiotic xanthogranuloma - multiple myeloma - histiocytosis

- otic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Am J Ophthalmol.* 1984;97:173-83.
4. Geoloaica LG, Pătrașcu V, Ciurea RN. Necrobiotic Xanthogranuloma - case report and literature review. *Curr Health Sci J.* 2021 Jan-Mar;47(1):126-131. doi: 10.12865/CHSJ.47.01.21. Epub 2021 Mar 31. PMID: 34211760; PMCID: PMC8200611.
  5. Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with para-proteinemia. *J Am Acad Dermatol.* 1980;3:257-70.
  6. Codere F, Lee RO, Anderson RI. Necrobiotic xanthogranuloma of the eyelid. *Arch Ophthalmol.* 1983;101:60-3.
  7. Szalat R, Pirault J, Femand JP, Carrié A, et al. Physiopathology of necrobiotic xanthogranuloma with monoclonal gammopathy. *J Intern Med.* 2014 Sep;276(3):269-84. doi: 10.1111/joim.12195. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24428816; PMCID: PMC4279948. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3101022/>.
  8. Bullock JD, Bartley GB, Campbell RJ, Yanes B, Connelly PJ, Funkhouser JW. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia - case report and a pathogenetic theory. *Ophthalmology.* 1986 Sep;93(9):1233-6. doi: 10.1016/s0161-6420(86)33605-4. PMID: 3101022.
  9. Steinhelfer L, Kühnel T, Jägle H, Mayer S, Karrer S, Haubner E, Schreml S. Systemic therapy of necrobiotic xanthogranuloma: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Mar 24;17(1):132. doi: 10.1186/s13023-022-02291-z. PMID: 35331271; PMCID: PMC8944121.
  10. Fay CJ, Iriarte C, Moslehi D, Lam J, Katsyv I, LeBoeuf NR. Ulcerating necrobiotic xanthogranuloma: A clinical sign to reconsider progression from MGUS to multiple myeloma. *JAAD Case Rep.* 2023 Aug 1;40:1-3. doi: 10.1016/j.jidcr.2023.07.024. PMID: 37663892; PMCID: PMC10470407.
  11. Bertuglia G, Bringhen S, Bruno B, Impalà GA, D'Agostino M. M-protein-related necrobiotic granuloma in a multiple myeloma patient treated with daratumumab, lenalidomide and dexamethasone. *Br J Haematol.* 2025 Jan;206(1):16-17. doi: 10.1111/bjh.19887. Epub 2024 Nov 14. PMID: 39543460; PMCID: PMC11739761.

## CORRESPONDENTIEADRES

Esmee Das

E-mail: e.m.das@dijklander.nl