

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

Plaveiselcelcarcinoom bij lineaire porokeratose

M.F.C.L. Go¹, W. den Hartog², L.V. Khoe³

- ¹ Anios intensive care, Elisabeth ziekenhuis, Tilburg
- ² Patholoog-anatoom, Rijnland ziekenhuis, Leiderdorp
- ³ Dermatoloog, Rijnland ziekenhuis, Leiderdorp

Correspondentieadres:
 Laurence Khoe
 Rijnland ziekenhuis
 Afdeling Dermatologie
 Postbus 4220
 2350 CC Leiderdorp
 E-mail: l.khoe@rijnland.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 42-jarige vrouw werd door de huisarts verwezen naar de polikliniek Dermatologie. In een periode van acht maanden presenteerde patiënte zich meermaals met multipele pijnlijke nodi/laesies in een gebied met lineaire porokeratose (PK). Initieel werd ze verwezen met sinds vier maanden een pijnlijke

nodus op het rechteronderbeen. De huisarts was reeds gestart met flucloxacilline 500 mg 3 dd en fusidinezuur crème, vanwege verdenking op cellulitis, echter zonder effect. Er werden biopten afgenomen uit de pijnlijke nodus en de craniale en caudale pool van de omgevende plaque.

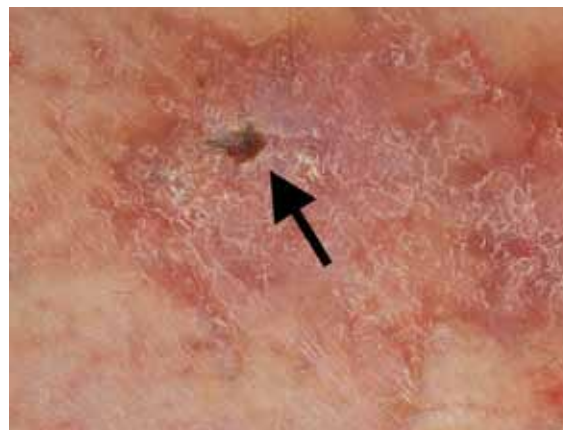
Acht maanden na het eerste consult meldde patiënte zich opnieuw met een pijnlijke plek net onder de rechterknie, hiervan werd een biopt afgenomen. Ze was al bekend met lineaire PK sinds haar vierde levensjaar. Verder vermeldt haar voorgeschiedenis een laparoscopische cholecystectomie en een appendectomie.

Dermatologisch onderzoek

Tijdens het eerste polibezoek zagen we bij dermatologisch onderzoek over het rechterbovenbeen, de rechterbovenarm, rechtermamma en rechter deel van het abdomen verschillende erythemateuze plaques, variërend in diameter van enkele centimeters tot 10 centimeter. Deze plaques verliepen volgens de lijnen van Blaschko. Op het rechteronderbeen was er een gevoelige erythematosquameuze plaque van 5 cm met een pijnlijk nodus van 1,5 cm en een hyperkeratotische rand (figuur 1A). Er waren inguinaal rechts geen vergrote lymfeklieren palpabel. Acht maanden na het eerste consult zagen we net onder de rechterknie een pijnlijke erythemateuze nodus van 1 cm (figuur 1B).



Figuur 1A. Lineaire porokeratose. Erythematosquameuze plaque met een nodus van 1,5 cm op het rechteronderbeen



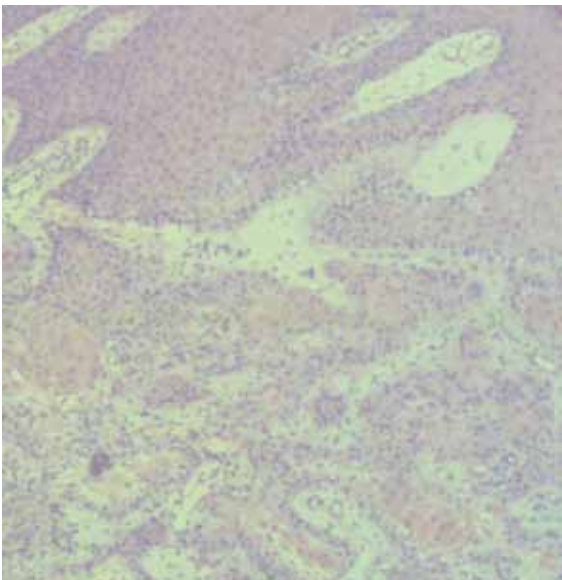
Figuur 1B. Lineaire porokeratose. Erythemateuze nodus van 1 cm net onder de rechterknie.

Histopathologisch onderzoek

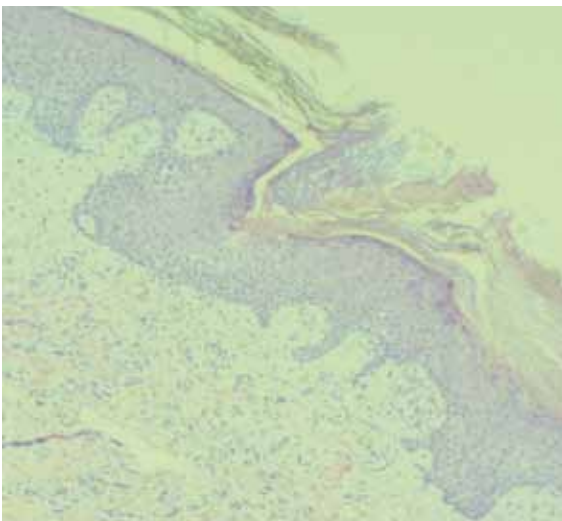
Het huidbiopt van de nodus op het rechteronderbeen toonde een dermaal gelegen endofytische groeiende proliferatie van plaveiselepitheel in deels confluerende onregelmatige veldjes. Er werd echter ook een sprieterig groeiende component gezien alsook strengen en losse plaveiscellen in het desmoplastisch veranderde stroma. Het betroffen squameuze cellen met variabele cytonucleaire pleiomorfie, soms mutinucleatie. Er wordt dyskeratose gezien. Concluderend: een beeld passend bij een plaveiselcelcarcinoom (figuur 2).

Het huidbiopt van de nodus net onder de knie liet een beeld zien met daarin een differentiatiestoornis over de gehele breedte van de epidermis, zonder invasief component. Concluderend: een beeld passend bij morbus Bowen.

De huidbiopten craniaal en caudaal lieten beide een iets acanthotisch verbreed meerlagig, verhoornd squameus epitheel zien dat een alternerende zuilvormige parakeratose toont, waaronder focaal zelfs



Figuur 2. Histologie plaveiselcelcarcinoom.



Figuur 3. Histologie cornoid lamella.

het verdwijnen van de granulaire laag. Dit alles zonder cytonucleaire atypie, in het ondergelegen dermaal stroma een lichte toename van bloedvaatjes en vezels, daarnaast een marginale influx van rondkernigen. Concluderend: een beeld passend bij PK (figuur 3).

Het huidbiopt van de pijnlijke plek distaal op het rechteronderbeen liet een beeld zien van oppervlakkig compact hyperkeratotische verhoorning met plaatselijk een parakeratotische zuil. Geen atypie van het plaveiselepitheel. Concluderend: een beeld passend bij PK.

Diagnose

T2 cutaan plaveiselcelcarcinoom en morbus Bowen, ontstaan in lineaire PK.

Therapie en beloop

In verband met de lastige begrenzing van het plaveiselcelcarcinoom en de omvang hiervan werd patiënte besproken in het regionaal multidisciplinair cutane oncologie overleg op het Leids Universitair Medisch Centrum. Alhier werd besloten tot een therapeutische excisie van de laesie met een marge van 5 millimeter. Er werd niet gekozen voor topicale behandeling, omdat daarbij niet de radicaliteit kon worden nagegaan. De huidexcisie werd opgestuurd naar de patholoog. Pathologisch onderzoek liet een plaveiselcelcarcinoom zien met op de achtergrond uitgebreide PK. Alle resectievlakken waren vrij van tumor. Bij follow up na een half jaar waren de inguinale lymfklieren bij palpatie niet vergroot. De later gediagnosticeerde morbus Bowen is geëxicideerd, zodat histologisch een eventuele sample error kon worden uitgesloten, en ter evaluatie van de radicaliteit van de excisie. Dit is niet mogelijk bij topicale behandeling.

BESPREKING

In 1893 is PK voor het eerst beschreven door Vittorio Mibelli als één tot enkele discrete plaques die over het gehele lichaam kunnen ontstaan.¹ Bij PK is er waarschijnlijk een verstoring van het proliferatieproces van de keratinocyten. Hierdoor ontstaat er een hyperkeratotische plaque of papel. Er zijn vijf verschillende soorten PK beschreven in de literatuur: porokeratosis van Mibelli, porokeratosis actinica disseminata superficialis (DSAP), porokeratosis punctata, porokeratosis plantaris et palmaris (PPPD) en porokeratosis linearis (LPK).² Naast deze klinische varianten komen ook zeldzamere morfologische varianten voor, zoals porokeratosis ptychotropica en porokeratosis reticulare.³

De PK van Mibelli betreft een of enkele annulaire plaques, die centraal atrofisch of hyperkeratotisch zijn. De laesie komt meestal unilateraal voor, voornamelijk op de extremiteiten. Daarnaast kunnen ook het gezicht, de lippen, genitalia, hoofdhuid en de orale mucosa zijn aangedaan. De laesies zijn vaak asymptomatisch, maar geven soms ook jeukklachten. Het komt meer voor bij mannen.

Actinica disseminata superficialis is de meest voorkomende variant en wordt vaak gezien in landen waar mensen veel zijn blootgesteld aan zonlicht. Het ontstaat meestal rond het 30ste-40ste levensjaar. Het gaat hier om enkele kleine annulaire laesies die meestal symmetrisch en bilateraal voorkomen op plekken die frequent zijn blootgesteld aan zonlicht. De laesies kunnen verergeren na blootstelling aan UV-licht en kunnen vervagen tijdens de winter. Het komt meer voor bij vrouwen.

De palmaris et plantaris-variant komt symmetrisch en bilateraal voor met roodbruine keratotische papels van 1-2 mm groot. Het ontstaat tijdens de adolescentie en komt vaker voor bij mannen. De laesies ontstaan vaak eerst op de handpalmen en voetzolen en kunnen zich uitbreiden naar andere delen van het lichaam.

PK punctata betreffen multipale laesies van 1-2 mm groot met een verheven rand. De laesies komen meestal voor op de handpalmen en voetzolen.

Porokeratosis linearis is een zeldzamere variant en komt meestal tot uiting op kinderleeftijd en zou zelfs congenitaal kunnen zijn. De unilaterale, lineaire plaques verlopen via de lijnen van Blaschko en doen vaak de extremiteiten aan.²

Om de diagnose te bevestigen wordt er een huidbiopt afgenomen. Bij histologisch onderzoek wordt er een cornoid lamella gezien, dit is een verticale laag van parakeratotische corneocyten in het stratum corneum.

De behandeling van PK is lastig, maar bestaat uit cryotherapie, topicale 5-fluorouracil, topicale retinoiden in combinatie met 5-FU, imiquimod, fotodynamische therapie, lasertherapie, shave-excisie, curretage en lineaire excisie.⁴

De essentie van de aandoening van PK is nog niet geheel opgehelderd. Er is een hypothese dat PK wordt veroorzaakt door een keratinisatiestoornis in de epidermis.⁵ Histologisch uit zich dit in de cornoid lamella, dit is de grens tussen de gemuteerde en de 'normale' epidermis.⁶ LPK wordt waarschijnlijk veroorzaakt door mozaïcisme van het gen dat verantwoordelijk is voor de gegeneraliseerde vorm van PK.

Het mechanisme hoe een maligniteit zich uit PK kan ontwikkelen is nog niet geheel bekend. De normale celcyclus wordt gereguleerd door het p53-gen, die werkt als een tumorsuppressorgen. Mutaties in dit gen worden vaak geïdentificeerd bij een maligniteit.⁷ Er zijn experimentele studies gedaan die de suggestie wekken dat functionele inactivatie van het tumorsuppressorgen p53 een rol speelt bij de ontwikkeling van een maligniteit bij PK. Overexpressie van dit gen werd met immunohistochemische studies in 94% intranucleair gezien bij een PK-laesie in vergelijking met de perifere normale epidermis.⁸ PK kan zich ontwikkelen tot een maligniteit; morbus Bowen, plaveiselcelcarcinoom en basaalcelcarcinoom. De maligne laesies komen vaak solitair voor, maar in een derde van de gevallen betreft het meerdere maligne laesies.⁹ Er wordt gerapporteerd

dat 7,5% van de patiënten met PK een maligniteit ontwikkelt. Langer bestaande laesies, lineaire PK-variant, grote laesies en hogere leeftijd zijn alle factoren die het risico op het ontwikkelen van een maligniteit doen toenemen.

De porokeratosis linearis heeft een verhoogde kans om tot een maligniteit te ontwikkelen, namelijk 19%.⁵ Daarom is follow up van lineaire PK erg belangrijk. Voor de andere varianten ligt de kans lager, namelijk 7,6% voor de porokeratosis van Mibelli, 3,4% voor de DSAP-variant, 9,5% voor de PPPD-variant.

Naar ons medeweten zijn er elf Engelstalige casus gerapporteerd over lineaire PK geassocieerd met plaveiselcelcarcinoom¹⁰⁻²⁰ en is er een Engelstalige casus gerapporteerd over lineaire PK met morbus Bowen.²¹

In de Nederlandse richtlijn voor plaveiselcelcarcinoom wordt besproken dat radiotherapie als monotherapie even goede kansen biedt op genezing op zowel korte en lange termijn als andere behandelingen. Er is gekozen voor chirurgische excisie omdat na topicale behandeling radicaliteit niet is na te gaan en op locaties zoals het onderbeen of de handrug radiotherapie minder goed werkt.²²

Deze casus illustreert dat het lastig kan zijn om op het blote oog onderscheid te maken tussen een zich ontwikkelende (pre)maligniteit en lineaire PK. Om deze reden presenteren we u deze casus. Gezien de verhoogde kans op (pre)maligne ontaarding van PK adviseren we eens per zes maanden zorgvuldige controle om een (pre)maligniteit in een vroeg stadium te signaleren. Een fatale afloop bij gedissemineerde PK met gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom is beschreven in de literatuur.²³

LITERATUUR

1. Allegra F, Vittorio Mibelli and the tale of porokeratosis. *Am J Dermatopathol* 1986;8:169-72.
2. Kanitakis J. Porokeratoses: an update of clinical, aetiopathogenic and therapeutic features. *Eur J Dermatol* 2014;24:533-44.
3. Sertznig P, von Felbert V, Megahed M. Porokeratosis: present concepts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:404-12.
4. Bologna J, et al. *Dermatology*. Third edit. section 18, chapter 109: Benign epidermal tumors and proliferations 1801-03.
5. Sasson M, Krain AD. Porokeratosis and cutaneous malignancy. A review. *Dermatol Surg* 1996;22:339-42.
6. Reed RJ, Leone P. Porokeratosis-a mutant clonal keratosis of the epidermis. I. Histogenesis. *Arch Dermatol* 1970;101:340-7.
7. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature*. 1991;351:453-6.
8. Magee JW, McCalmont TH, LeBoit PE. Overexpression of p53 tumor suppressor protein in porokeratosis. *Arch Dermatol* 1994;130:187-90.
9. Otsuka F, Someya T, Ishibashi Y. Porokeratosis and malignant skin tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991;117:55-60.
10. Anzai S, Takeo N, Yamaguchi T, et al. Squamous cell carcinoma



- noma in a renal transplant recipient with linear porokeratosis. *J Dermatol* 1999;26:244-7.
11. Curnow P, Foley P, Baker C. Multiple squamous cell carcinomas complicating linear porokeratosis. *Australas J Dermatol* 2003;44:136-9.
 12. Foulds IS, Slater DN. Porokeratosis of Mibelli and immune complex glomerulonephritis. *Clin Exp Dermatol* 1983;8:69-75.
 13. James WD, Rodman OG. Squamous cell carcinoma arising in porokeratosis of mibelli. *Int J Dermatol* 1986;25:389-91.
 14. Lozinski A, Fisher B, Walter J, et al. Metastatic squamous cell carcinoma in linear porokeratosis of Mibelli. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:448-51.
 15. Sasaki S, Urano Y, Nakagawa K, et al. Linear porokeratosis with multiple squamous cell carcinomas: study of p53 expression in porokeratosis and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1996;134:1151-3.
- De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.*

SAMENVATTING

Er zijn vijf klinische varianten porokeratose, de precieze pathogenese hiervan is nog niet bekend. De lineaire variant heeft de hoogste kans om zich te ontwikkelen tot een maligniteit. We presenteren u een casus met lineaire porokeratose waarbij zich een plaveiselcelcarcinoom en morbus Bowen hebben ontwikkeld. We raden dan ook aan om regelmatige controle bij porokeratose te verrichten om een maligniteit in een vroeg stadium te signaleren.

TREFWOORDEN

lineaire porokeratose – plaveiselcelcarcinoom – follow up

SUMMARY

There are five clinical variants of porokeratosis. The exact pathogenesis of porokeratosis is not yet known. The linear variant has the highest chance of developing into a malignancy. We present a case of linear porokeratosis which developed into a squamous cell carcinoma and Bowen's disease. We therefore recommend regular follow up of patients with porokeratosis to detect malignancy at an early stage.

KEYWORDS

porokeratosis linearis – squamous cell carcinoma – follow up