



Rode papel bij een pasgeborene: onschuldig of eerste manifestatie van pathologie?

Byrthe Vos¹, Leonie Naeije², Marcel Dijkstra³, Klazien Politiek⁴

Een ogenschijnlijk onschuldige solitaire papel op de handpalm van een twee maanden oude zuigeling bleek het eerste teken van langerhanscelhistiocytose met een zeldzame BRAF-mutatie. Deze casus illustreert dat minimale huidafwijkingen bij jonge kinderen kunnen wijzen op een onderliggende systemische aandoening. Vroege herkenning en adequate diagnostiek zijn essentieel om potentieel ernstige systemische manifestaties tijdig op te sporen en een passende behandeling te starten.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 2 maanden oude jongen, zonder relevante medische voorgeschiedenis, werd op de polikliniek dermatologie gezien vanwege een papel op de rechterhandpalm. De papel was één week na de geboorte door de ouders opgemerkt en vertoonde episodes van roodheid en zwelling, zonder tekenen van jeuk, pijn of systemische klachten. Er was geen voorafgaand trauma of insectenbeet. Zwangerschap en partus waren ongecompliceerd verlopen en de ontwikkeling van het kind was normaal. Ook de familie-, reis- en contactanamnese was zonder bijzonderheden.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een 7 mm grote papel met centraal hyperkeratose op de rechterhandpalm (figuur 1a). Er waren elders geen huidafwijkingen. Eerdere foto's toonden

een erythemateuze, ulcererende papel met een geïndureerde rand (figuur 1b).

De differentiaaldiagnose omvatte ecthyma, geïmpetiginiseerd molluscum contagiosum, langerhanscelhistiocytose (LCH), non-LCH (juveniel xanthogranuloom, reticulohistiocytoom), congenitale Spitz naevus, infantiele myofibromatose, en hemangioom.

Histologisch onderzoek van een 3mm biopsie toonde een infiltraat van grote epitheloïde cellen met enige kernpolymorfie met kleine nucleoli zonder mitosen, samen met eosinofiele granulocyten en lymfocyten. Immunohistochemisch onderzoek was positief voor CD1a, CD207 en S100; overige markers (SOX10, ERG, ALK1, pankeratine en BRAFV600E) waren



Figuur 1. A) Een erythemateuze papel met centraal hyperkeratose palmair rechts zoals gezien op de polikliniek; B) Eerdere foto van ouders toont een geïndureerde papel met ulceratie centraal en erythemateuze hof.

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Kinderoncoloog, afdeling hemo-oncologie, Prinses Máxima Centrum, Utrecht

³ Patholoog, Pathologie Friesland, Leeuwarden

⁴ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Frisius MC Leeuwarden

negatief. Moleculaire analyse toonde een BRAF p. Leu485_Pro490delinsPhe-mutatie, echter geen mutatie in BRAFV600E, ARAF of MAP2K1. Concluderend past het beeld bij LCH.

De patiënt werd verwezen naar het Prinses Máxima Centrum in Utrecht voor verdere analyse naar eventuele systemische betrokkenheid. De papel was inmiddels na het biopt zo goed als verdwenen en er trad vlot volledige remissie op.

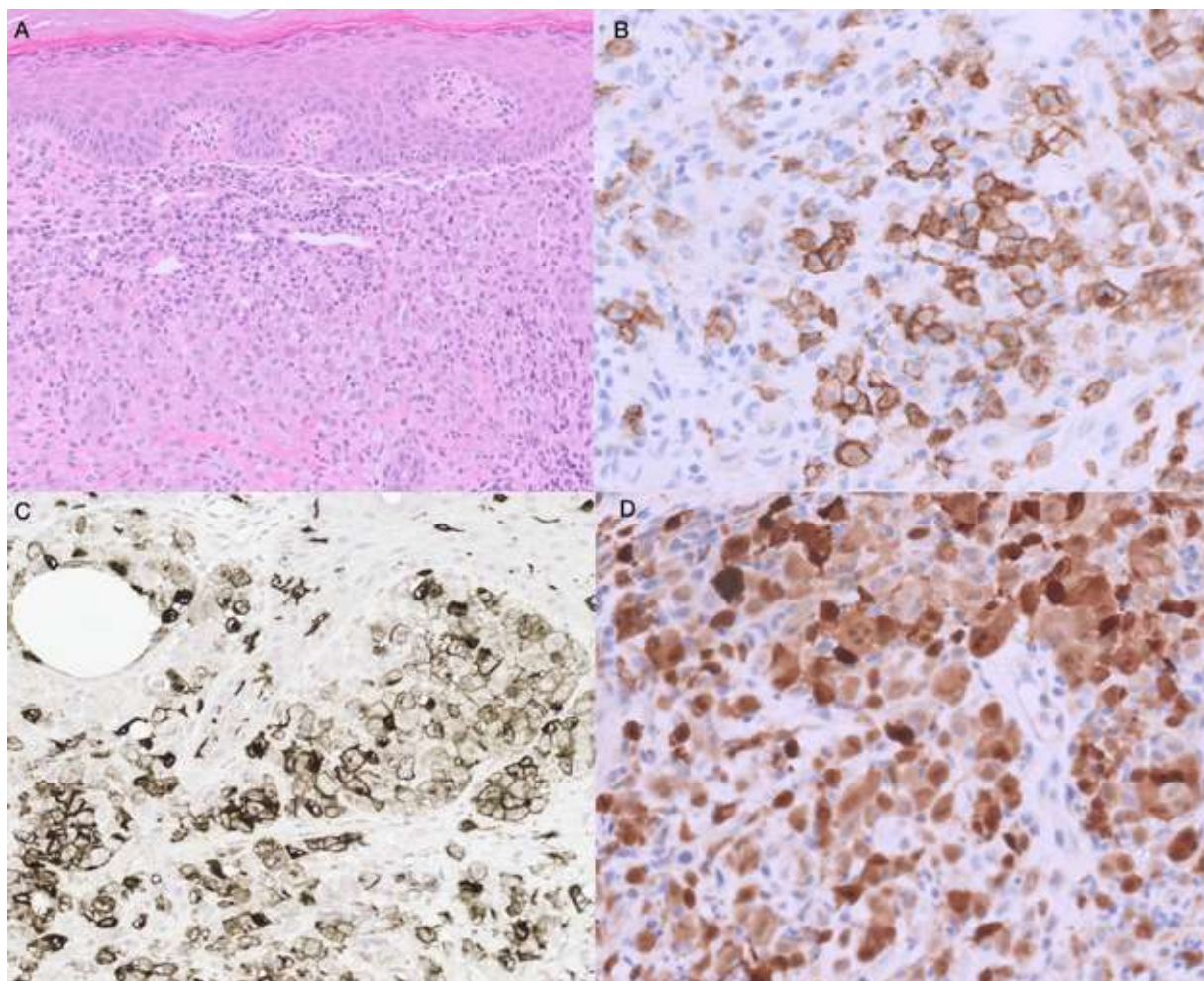
BESPREKING

LCH is een zeldzame inflammatoire myeloïde neoplasie, gekenmerkt door de ophoping van CD1a-positieve en Langerine-positieve (CD207) histiocyten. [1] Deze cellen kunnen verschillende weefsels infiltreren en beschadigen. De aandoening wordt meestal gedreven door mutaties in het MAPK-sigtaalpad, in 50-60% van de gevallen door een BRAFV600E mutatie en in de overige gevallen meestal door andere (zeldzame) mutaties in het BRAF-gen (ca. 25%) of MAP2K1 (10-20%). [2] De ziekte treft vooral jonge kinderen, met een piekincidentie tussen 1 en 4 jaar. Cutane laesies zijn de op één na meest voorkomende manifestatie van LCH (30-60%), maar de klinische presentatie is vaak aspecifiek en imiteert veelvoorkomende dermatologische aandoeningen. [3] Dit maakt vroege herken-

ning lastig en benadrukt het belang van histologisch onderzoek bij niet-eenduidige huidlaesies.

Histopathologisch onderzoek met immunofenotypering is essentieel voor de diagnose. Kenmerkend zijn Langerhanscellen met typische kerninsnoeringen, positief voor CD1a, Langerine en S100. [4] Immunohistochemie met VE1 is beperkt tot detectie van de BRAFV600E-mutatie. Bij deze patiënt met de zeldzame p.Leu485_Pro490delinsPhe-mutatie was daarom next-generation sequencing noodzakelijk om de afwijking te identificeren.

De prognose van LCH hangt sterk samen met de uitgebreidheid van de ziekte bij diagnose en de respons op therapie. Bij single-system uni-focale LCH, met aantasting van een enkel bot of een solitaire huidlaesie, is de prognose gunstig. [3] Huidafwijkingen kunnen echter ook onderdeel zijn van een multisysteem LCH, waarbij ook bot, lever en centraal zenuwstelsel betrokken kunnen zijn. Het onderscheid tussen zelfherstellende cutane LCH en multisysteemvorm is op basis van de huidafwijkingen niet te maken. Daarom is grondige diagnostiek en follow-up up in een gespecialiseerd centrum essentieel, ook bij aanvankelijk gelokaliseerde huidafwijkingen. De ziekte kan



Figuur 2. Histologie. A) Kenmerkend zijn Langerhanscellen met typische kerninsnoeringen (hematoxyline-eosinekleuring 20x) en positieve aankleuring met: B) CD1a; C) CD207; en D) S100.

progressief zijn en binnen een jaar na diagnose van single systeem naar multisysteem ziekte uitbreiden. De BRAF p.Leu485_Pro490delinsPhe-mutatie is geassocieerd met zowel unifocale als multisystemische vormen van LCH. [5] Over de prognose van deze specifieke mutatie is nog onvoldoende bekend.

De behandeling is afhankelijk van uitgebreidheid en specifieke orgaanbetrokkenheid. Bij alleen cutane betrokkenheid kan een afwachtend beleid volstaan gezien potentieel spontane regressie, vooral bij congenitale vormen. [6] Soms is een behandeling met topicale corticosteroïden geïndiceerd. Ook bij de meeste manifestaties van mono-ostotische LCH kan een

afwachtend beleid worden aangehouden. Voor therapie bij kinderen wordt het internationale LCH IV protocol gevolgd [7]. Bij multisysteem LCH wordt prednison en vinblastine gegeven. Indien de ziekte refractair is en een ernstig beloop heeft, is 'targeted therapy' in de vorm van MEK-remmers soms een optie. Dit is een veelbelovende therapie, al is er nog geen consensus over wanneer deze therapie te staken. [8]

Bij onze patiënt was geen sprake van een multisysteem ziekte en werd een afwachtend beleid ingezet. In deze periode wordt met name gelet op groei en ontwikkeling en of er nieuwe huidafwijkingen ontstaan. Dat is tot op heden niet het geval.

LEERPUNTEN

- Cutane manifestaties van LCH zijn vaak weinig specifiek. Naast crusteuze of squameuze papels en papulovesikels ter plaatse van de romp (frequent), plooien en hoofdhuid kan LCH zich zoals in deze casus ook uiten als een solitaire papel.
- Histologisch en immunohistochemisch onderzoek zijn essentieel voor de diagnose van LCH; kenmerkend zijn Langerhanscellen met typische kerninsnoeringen, positief voor CD1a, Langerine (CD207) en S100.
- Moleculaire analyse kan pathogene BRAF-mutaties aantonen buiten de klassieke V600E-mutatie, zoals de BRAF p.Leu485_Pro490delinsPhe-mutatie, hetgeen klinisch relevant is voor eventuele gerichte therapie.
- Behandelstrategie en prognose van LCH zijn sterk afhankelijk van de mate van orgaanbetrokkenheid; gelokaliseerde cutane vormen kunnen spontaan regressief

zijn, terwijl multisysteemziekte systemische behandeling vereist met potentiële bijwerkingen.

- Vroege herkenning en verwijzing naar een gespecialiseerd centrum is van belang, aangezien cutane LCH een uiting kan zijn van onderliggende multisysteemziekte. Het onderscheid tussen zelfherstellende cutane LCH en een multisysteemvorm is op basis van de huidafwijkingen niet mogelijk

TREFWOORDEN

Langerhanscelhistiocytose (LCH) – kinderen – BRAF - multisysteem aandoening

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Kaspers GJL, Dors N, Luijckers W, Benoit Y. Leerboek kinderoncologie. Utrecht: De Tijdstroom; 2019.
2. Chakraborty R, Burke TM, Hampton OA, Zinn DJ, Lim KP, Abhyankar H, et al. Alternative genetic mechanisms of BRAF activation in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2016 Nov 24;128(21):2533-2537.
3. Jezierska M, Stefanowicz J, Romanowicz G, Kosiak W, Lange M. Langerhans cell histiocytosis in children – a disease with many faces. *Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment*. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018 Feb;35(1):6-17.
4. Emile JF, Abl O, Fraitag S, et al. Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016 Jun 2;127(22):2672-81.
5. Tang X, Gao J, Guo X, Wan Z, Sun JJ. Beyond BRAFV600E: Investigating the clinical and genetic spectrum of Langerhans cell histiocytosis in children. *Cancer Med*. 2024 Dec;13(24):e70532.
6. Battistella M, Fraitag S, Teillac DH, Brousse N, de Prost Y, Bodemer C. Neonatal and early infantile cutaneous Langerhans cell histiocytosis: comparison of self-regressive and non-self-regressive forms. *Arch Dermatol*. 2010 Feb;146(2):149-56.

7. Histiocyte Society. LCH-IV, International collaborative treatment protocol for children and adolescents with Langerhans cell histiocytosis. *ClinicalTrials.gov identifier: NCT02205762*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02205762>.

8. Abl O. Langerhans cell histiocytosis: promises and caveats of targeted therapies in high-risk and CNS disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023 Dec 8;2023(1):386-395.

CORRESPONDENTIEADRES

Byrthe Vos

E-mail: b.vos01@umcg.nl

Leonie Naeije

E-mail: l.naeije-3@prinsesmaximacentrum.nl