

Multipele huidafwijkingen bij een 71-jarige man met een cholangiocarcinoom

Multiple skin lesions at a 71 year-old man with cholangiocarcinoma

drs. D. Geleynse¹ en drs. P.J.F. Kroon²

Samenvatting

Op het spreekuur van de huisarts kwam een 71-jarige man met persisterende pijn aan zijn linkerbeen en plotselinge uitbraak van kleine bolvormige bultjes over zijn hele lichaam. Het plotseling verschijnen van snelgroeiende verruce seborrhoïsche wordt het 'Leser-Trélat sign' genoemd. Het 'Leser-Trélat sign' kan een onderdeel zijn van een paraneoplastisch syndroom, waarbij analyse moet plaatsvinden om de primaire tumor op te sporen. Aanvullend onderzoek door middel van CT-thorax/abdomen liet een beeld zien van een vergevorderd cholangiocarcinoom; een zeldzame maligniteit van het galwegepithelium met een zeer slechte prognose. Massawerking van de tumor kan leiden tot oedeem in de onderste extremiteiten, wat een klinisch verschijnsel kan zijn van het Budd-Chiari-syndroom.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2016;13:241-5)

Summary

A 71 year-old man with persistent pain in his left leg and sudden outbreak of small globular bumps all over his body came for consultation of the general practitioner. The sudden appearance of many fast-growing seborrheic keratoses is called the Leser-Trélat sign. The Leser-Trélat sign may be a part of a paraneoplastic syndrome. An analysis must be performed in order to detect the primary tumor. A CT chest/abdomen showed a picture of an advanced cholangiocarcinoma; a rare malignancy of the bile duct epithelium with a very poor prognosis. Mass force of the tumor can cause edema in the lower extremities, which can be a clinical sign of the Budd-Chiari syndrome.

Inleiding

In de huisartsenpraktijk zien wij regelmatig huidafwijkingen waarbij in een zeer klein aantal de dermatose een onderdeel kan zijn van een paraneoplastisch syndroom. Indien de primaire tumor een cholangiocarcinoom betreft en compressie geeft op de veneuze vaten, kan in de onderste extremiteiten vochtophoping plaatsvinden. Perifeer oedeem door compressie van vena cava inferior (VCI) wordt door huisartsen nogal eens gezien in het kader van het venacava-inferior-syndroom (supinehypotensiesyndroom) bij zwangeren.

Ziektegeschiedenis

Een 71-jarige patiënt kwam bij de huisartsenpraktijk in verband met sinds 2 weken persisterende pijn in zijn linker knie en -enkel na het hardlopen. In de loop van de dag hield de patiënt vocht vast in zijn beide benen, maar er waren geen klachten van orthopneu of nycturie. Daarnaast bleek dat de patiënt sinds enkele maanden veel minder hoorde en had hij sinds 2 maanden een plotselinge uitbraak van kleine bolvormige bultjes over het lichaam die niet jeukten. Bij lichamelijk onderzoek was het linkeronderbeen licht erythemateus, warm en oedemateus. Onder de

¹huisarts in opleiding, bewegingswetenschapper, ²huisarts, Huisartsenpraktijk Veur, Leidschendam. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. P.J.F. Kroon, huisarts, Huisartsenpraktijk Veur, Agatha 7, 2264 LM Leidschendam, tel.: 070 327 02 30, e-mailadres: d_geleynse@hotmail.com

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld

Trefwoorden: Budd-Chiari-syndroom, cholangiocarcinoom, Leser-Trélat-syndroom

Keywords: Budd-Chiari syndrome, cholangiocarcinoma, Leser-Trélat syndrome



Figuur 1. CT-abdomen met contrast: pathologische massa langs leverhillus en uitgebreide lymfadenopathie met compressie op de vena portae en in mindere mate op de vena cava inferior.

werkdagnose 'cellulitis' werd gestart met een 10-daagse flucloxacilinekuur. De klachten verminderden iets, maar de patiënt gaf aan naast stijfheid nog steeds pijn in het kniegewricht en het enkelgewricht links te ondervinden. Bij herbeoordeling waren de linker knie en -enkel warm en dik ten opzichte van rechts en tevens was sprake van een lichte flexiebeperking van de linker knie. Het kaarsvetfenomeen (het ontstaan van witte

schilfering van de hoornlaag na krabben over de huidlaesie) over de huidafwijkingen, uitzijnde als verrucae planae, was positief, waarna differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan arthritis psoriatica. Uit aanvullend laboratoriumonderzoek bleek dat de bezinking verhoogd, het C-reactief proteïne licht verhoogd en het urinezuur normaal was. Leverenzymen waren niet bepaald, deze waren 4 maanden eerder nog normaal. Röntgenfoto's van de linker knie en -enkel lieten, behoudens een klein spoortje hydrops, geen andere afwijkingen zien. De patiënt werd na 1 maand na het eerste bezoek aan de huisarts verwezen naar het gecombineerde spreekuur van de reumatoloog/dermatoloog.

Bij de reumatoloog werd nader aanvullend onderzoek verricht vanwege progressief verhoogde leverenzymen en een vergrote lever bij palpatie. Een echo abdomen werd uitgebreid met een CT-thorax/abdomen, waarop een beeld werd gezien van een vergevorderd cholangiocarcinoom met compressie op de galwegen, vena portae en de vena cava inferior (zie *Figuur 1*). De uitslag van het biopt van de huidafwijkingen was verruca vulgaris en werd geïdentificeerd als een mogelijk paraneoplastisch verschijnsel.

De patiënt had inmiddels pijnklachten in de rechterbovenbuik, uitstralend naar de rug. Daarnaast was de urine donker gekleurd, de ontlasting licht van kleur en de



Hyperpigmentatie bij acantosis nigrans^A

Fluweelachtige hyperkeratosis bij 'triple hands'^B

Seborroïsche keratosen bij 'Leser-Trélat sign'^C

Verrucae planae en verrucae vulgaris^D

Figuur 2. Paraneoplastische dermatosen en onschuldige huidafwijkingen. Afbeeldingen overgenomen uit digitale leerboeken: Derma-net-online (A), Huidziekten (B) en Dermatology Book (C,D).

Tabel 1. Overzicht van 3 paraneoplastische dermatosen bij intra-abdominale maligniteit^{1,3,8}

| Dermatosen | Klinische symptomen |
|--|---|
| Acanthosis nigrans (AN) | Begint met symmetrische hyperpigmentatie, daarna uitbreiding met papillomen, wratachtig woekeringen, hyperkeratose van de handpalmen en voetzolen. 80% benigne: geassocieerd met obesitas, insulineresistentie, diabetes mellitus en medicijngebruik. Maligne: histologisch, dan meestal adenocarcinoom. |
| 'Triple hands' = acanthosis palmaris = 'acquired pachydermato-glyphia' | Geelachtige fluweelachtige diffuse hyperkeratosis van de handpalmen, met vergroving van het huidreliëf. Vooral geassocieerd met maag- en longcarcinoom. Gaat vaak gepaard met AN en LTS. |
| 'Leser-Trélat sign' (LTS) | Veel snelgroeiende seborrhoïsche keratosen: papilleus, verruceus en variërend in kleur (bruin, zwart). Primair gelokaliseerd op de thorax en rug, gevolgd door extremiteiten. Pruritis en inflammatie komen vaak voor. Vaak dokters- en/of patiënten-'delay'. Komt ook voor bij benigne condities: hiv, zwangerschap, harttransplantatie, acromegalie en erythrodermie. |

patiënt had gele sclerae. Een curatieve behandeling bleek niet meer mogelijk, palliatieve chemotherapie evenmin, aangezien voorafgaande drainage van de galwegen technisch onmogelijk was wegens de zeer uitgebreide doorgroei in de lever. Het ging zeer snel slechter met de patiënt; hij kon niet meer op zijn benen staan, was icterisch, had last van jeuk over zijn hele lichaam en zakte in zijn bewustzijn regelmatig weg, mogelijk in het kader van een hepatische encefalopathie. Uiteindelijk overleed de patiënt in het hospice, anderhalve maand nadat hij was verwezen naar de afdeling Reumatologie.

Bespreking

Huidafwijkingen (zie *Figuur 2*) bij ouderen worden vaak gezien als onderdeel van het verouderingsproces. Het opeens verschijnen van veel snelgroeiende seborrhoïsche keratosen, het 'Leser-Trélat sign', kan een onderdeel zijn van een zeldzaam paraneoplastisch syndroom.^{1,2} In de helft van de gevallen hebben patiënten pruritis, dat wordt veroorzaakt door het vrijkomen van cytokinen door de tumor. Daarnaast komen acanthosis nigrans en 'triple hands' voor bij het 'Leser-Trélat sign' (zie *Tabel 1*).¹⁻³ De oorzaak van het 'Leser-Trélat sign' is nog niet opgehelderd. Uit immuunhistochemisch onderzoek blijkt dat in de bovenste epidermale lagen het aantal epidermale groeifactor (EGF)-receptoren op de keratinocyten niet afneemt, wat in een gezonde huid wel gebeurt. Dit zou op overexpressie van EGF-receptoren duiden.^{4,5} Het 'Leser-Trélat sign' wordt geassocieerd met verschillende agressieve maligne tumoren, waarbij het adenocarcinoom het meest voorkomt.⁶ De gemiddelde levensverwachting van een patiënt met een Leser-Trélat-syndroom is 10,6 maanden.¹ In de bovenstaande beschreven casus zou de plotselinge uitbraak van

kleine bolvormige bultjes over het hele lichaam een uiting kunnen zijn van een paraneoplastisch fenomeen. Patiënten met paraneoplastische syndromen hebben in het algemeen een slechtere prognose dan patiënten met een primaire tumor zonder een paraneoplastisch fenomeen. Daarnaast kan het 'Leser-Trélat sign' het eerste klinische verschijnsel van het gevorderde cholangiocarcinoom zijn. Het is daarom belangrijk bij het opmerken van het 'Leser-Trélat sign' dat er een onderzoek komt naar een mogelijke tumor. Eerder laboratoriumonderzoek bij de patiënt liet geen hemolytische anemie zien. Een relatie tussen het icterus als een paraneoplastisch verschijnsel en het 'Leser-Trélat sign' is daardoor niet aannemelijk. Ook het mank lopen zou een klinisch symptoom kunnen zijn van de onderliggende maligniteit. Door massawerking van het cholangiocarcinoom op de hepatische vaten (HV) en de vena cava inferior (VCI), zoals te zien op het CT-thorax/abdomen, wordt de veneuze afvoer van de benen vertraagd, doordat de veneuze druk in de benen stijgt. Door deze stijging treedt er oedeem op in de onderste extremiteiten, dat een klinisch verschijnsel is van het Budd-Chiari-syndroom (zie *Figuur 3*, pagina 244). Ook de klachten van een vergrote lever, abdominale pijn en een verlaagd bewustzijn passen bij het syndroom van Budd-Chiari. Hierboven zijn de klinische verschijnselen met meest waarschijnlijk een paraneoplastisch fenomeen van onze patiënt met een cholangiocarcinoom uiteengezet. Het herkennen van dit symptomencomplex is van belang voor de algemene praktijk, aangezien een cholangiocarcinoom vaak pas wordt ontdekt in een gevorderd stadium met een mediane overleving zonder behandeling van enkele maanden. Cholangiocarcinoom is een maligniteit van de galwegen, die in

Budd-Chiari-syndroom (BCS)^{1,8-11}

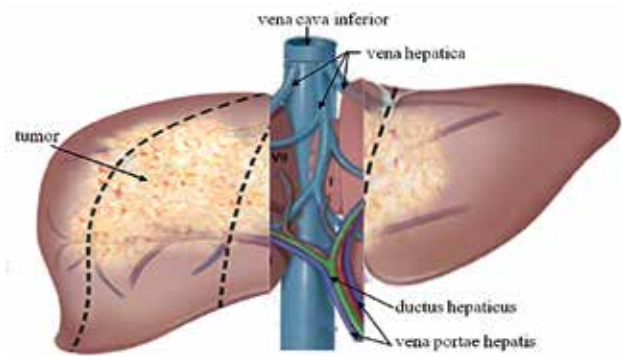
Ziektebeeld waarbij de veneuze afvloed uit de lever op het traject vanaf de kleine hepatische vaten tot aan de inmonding van de vena cava inferior in het rechteratrium is belemmerd.

Type VCI: obstructie vena cava inferior

Type HV: obstructie vena hepatica

Type HV-VCI: obstructie vena cava inferior en vena hepatica

Etiologie: trombose (trombogene oorzaken: factor-V-Leiden-mutatie, antifosfolipidesyndroom, myeloproliferatieve ziekten, paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie, ziekte van Behcet), levercyste, leverabces, cholangio-, hepatocellulair of mesenterale carcinomen.



Afhankelijk van de oorzaak, snelheid en plaats van de obstructie treden symptomen op. Klinische trias van symptomen bij type HV: ascites, hepatomegalie en buikpijn. Ook misselijkheid, braken, icterus en pruritis zijn veelvoorkomende klachten. Bij type VCI ontstaan oedeem aan de benen en subcutane veneuze collaterale vaten over de gehele buikwand, waarbij de stroomrichting van beneden naar boven is.

Het ziektebeeld, waarbij de vena hepatica wordt gecompriëerd, eindigt vaak met een coma hepaticum (= hepatische encefalopathie graad 4) en heeft een infauste prognose zonder behandeling. Bij een trombose zal worden gestart met orale antistolling. Indien een tumor compressie geeft, zal door het aanleggen van een anastomose tussen de vena porta en de vena cava de portale hypertensie worden opgeheven, waardoor de leverstuwung wordt verminderd.

Figuur 3. Cholangiocarcinoom in relatie tot de vena cava inferior, vena hepatica en vena portae. Figuur bewerkt naar 2012, Terese Winslow, LLC.

de meeste gevallen (60-70%) in de leverhilus, waar de ductus hepaticus communis zich bevindt, ontstaat, maar zeldzaam is (3% van de gastro-intestinale tumoren).^{12,13} Dit perihillaire cholangiocarcinoom, dat ook wel Klatskintumor wordt genoemd, wordt gekenmerkt door een infiltrerende groei in de ductuswand.¹³ Door deze groeiwijze treedt een partiële stenose op, die uiteindelijk een volledige obstructie van de galafvloed veroorzaakt. Hierdoor kunnen patiënten met een Klatskintumor zich presenteren met icterus en soms met koorts wanneer er sprake is van cholangitis.^{13,12} Daarnaast zal de ontlasting de kleur van stopverf (lichtgrijs) krijgen, doordat de gal niet meer via het duodenum wordt afgevoerd en door galuitscheiding via de nieren zal de urine donkerbruin zijn. Het laboratoriumonderzoek laat verhoogde leverenzymen zien. De patiënten met een perihillair cholangiocarcinoom komen vaak niet in aanmerking voor een curatieve behandeling, die bestaat uit een radicale resectie van de galwegen met een partiële leverresectie (vijfjaarsoverleving na chirurgische resectie 27-48%). Daarom is de behandeling palliatief, gericht op vermindering van de klachten die ontstaan door bijvoorbeeld de obstruerende galwegen. Door middel van het endoscopisch plaatsen van een stent wordt geprobeerd om de galwegen open te houden. Met

chirurgische drainage door een choledochojejunostomie of hepaticojejunostomie zou dat ook kunnen, aangezien de overleving hetzelfde is als het plaatsen van een stent, maar het gaat gepaard met meer morbiditeit op korte termijn.^{12,13} In enkele gevallen bij patiënten met irresectabel, maar klein cholangiocarcinoom kan worden gekozen voor levertransplantatie met voorafgaand neoadjuvante behandeling.¹⁴

Conclusie

Als bij patiënten plotseling multipale verruce seborrhoïsche verschijningen, is het belangrijk om differentiaal-diagnostisch te denken aan het 'Leser-trélat sign'. Aangezien dit een onderdeel kan zijn van een paraneoplastisch syndroom, zal verdere analyse moeten volgen om de onderliggende maligniteit te achterhalen. Door massawerking van een cholangiocarcinoom op de vena cava inferior kan de veneuze druk in de onderste extremiteiten toenemen. Oedeemvorming aan de benen kan dan een uiting zijn van het venacava-inferior-syndroom als onderdeel van het Budd-Chiari-syndroom.

Wij danken dhr. dr. E.J.F. Jeurissen, internist-oncoloog van het Medisch Centrum Haaglanden, voor zijn commentaar op het manuscript.

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Het opeens verschijnen van veel snelgroeiende verruce seborrhoice wordt het 'Leser-Trélat sign' genoemd. Het is belangrijk om het 'Leser-Trélat sign' te herkennen als onderdeel van een paraneoplastisch syndroom, zodat verdere analyse kan volgen om de primaire tumor te achterhalen.
- 2.** Oedemen aan de benen kunnen een onderdeel zijn van het Budd-Chiari-syndroom, waarbij de veneuze afvoer van de lever ter hoogte van de vena cava inferior (type VCI) is belemmerd. Indien de vena hepatica (type HV) wordt belemmerd, ontstaat hepatomegalie en abdominale pijn.
- 3.** Een zeldzame maligniteit met een slechte prognose is het cholangiocarcinoom. Aangezien het cholangiocarcinoom vaak vergevorderd is wanneer het wordt ontdekt, is de behandeling vaak palliatief. Met het endoscopisch plaatsen van een stent ontstaat decompressie van de galwegen om de symptomen, zoals icterus en pruritis, te verminderen.

Referenties

1. Schwartz RA. Sign of Leser-Trélat. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:88-95.
2. Yeh JSM, Munn SE, Plunkett TA, et al. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: a case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:357-62.
3. Pentenero M, Carozzo M, Pagano M, et al. Oral acanthosis nigricans, triple palms and sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma. *Int J Dermatol* 2004;43:530-32.
4. Ponti G, Luppi G, Losi L, et al. Leser-Trélat syndrome in patient affected by six multiple metachronous primitive cancers. *J Hematol Oncol* 2010;3:1-5.
5. Jepsen RK, Skov AG, Skov BG. Leser-Trélat syndrome in malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma: is the EGFR pathway part of the syndrome? *Virchows Arch* 2014;464:117-20.
6. Silva JA, De Mesquita KC, Igreja AC, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *Anais Brasileiros Dermatol* 2013;88:9-22.
7. Nanda A, Mamon HJ, Fuchs CS. Sign of Leser-Trélat in newly diagnosed advanced gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4992-96.
8. Senzolo M, Cholongitas EC, Patch D, et al. Update on the classification, assessment of prognosis and therapy of Budd-Chiari syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:182-90.
9. Koster JC, Ouwendijk RJ, Wilson JH. Het syndroom van Budd-Chiari: nieuwe inzichten en ontwikkelingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:167-71.
10. Patel SA. The inferior vena cava (IVC) syndrome as the initial manifestation of newly diagnosed gastric adenocarcinoma: a case report. *J Med Case Rep* 2015;9:1-5.
11. Van der Zalm HO, Moors JJ. Een patiënte met het syndroom van Budd-Chiari. *Ned Tijdschr Geneesk* 1964;108:330-3.
12. Blechaz BR, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis* 2008;12:131-50.
13. Mantel HT, Verdonk RC, Van Dulleman HM, et al. Diagnostiek en behandeling van het cholangiocarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:1037-41.
14. Den Hoed CM, De Man RA, IJzermans JN, et al. Levertransplantatie voor primair leverkanker. *Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:152-9.

Ontvangen 13 juni 2016, geaccepteerd 13 september 2016.