

Het acrolentigineus melanoom

HOE TE HERKENNEN EN WANNEER TE VERWIJZEN?

Loes T.C.M. Wouters en Monique R.T.M. Thissen

Dames en Heren,

Tijdige herkenning van een melanoom is essentieel voor de prognose van de patiënt. Er bestaan 4 typen melanomen: (a) superficieel spreidend melanoom, (b) nodulair melanoom, (c) lentigo maligna melanoom en (d) acrolentigineus melanoom.¹ Dit laatste type komt voor op de voeten, handen en nagels en wordt helaas vaak niet tijdig herkend. Een atypische presentatie, het voorkomen van het melanoom op plaatsen die artsen slecht bekijken en de afwezigheid van pigment kunnen hiervan de oorzaak zijn. Bij 20-54% van de patiënten met een acrolentigineus melanoom wordt aanvankelijk een verkeerde diagnose gesteld, waardoor er een vertraging ontstaat bij het stellen van de juiste diagnose.^{2,3} De oorzaak hiervan kan zowel bij de patiënt als de hulpverlener gelegen zijn.

In deze klinische les bespreken wij 4 patiënten, bij wie het acrolentigineus melanoom in de differentiële diagnose zou moeten staan. Geen van de patiënten had in de voorgeschiedenis noch in de familieanamnese een cutane maligniteit.

Patiënt A, een 73-jarige vrouw, bezocht de dermatoloog vanwege een ‘moedervlek’ op de linker handpalm. Zij had deze afwijking al 8 jaar en deze had zich vanaf het begin uitgebreid over de gehele hypothenar. Recent had zij de huisarts geconsulteerd, omdat de afwijking van kleur was veranderd en dikker en pijnlijker was geworden. De huisarts had haar verwezen bij verdenking op een lentigo maligna.

Bij inspectie zagen we een solitaire, ongeveer 3 cm grote, macula met een irregulaire begrenzing, 3 kleuren en deels een verruceus aspect aan de mediale zijde van de handpalm (figuur a). Dermatoscopisch onderzoek toonde doorlopende huidlijnen en enkele zwarte puntvormige afwijkingen. Bij inspectie van de rest van de huid werden er geen afwijkingen gezien die voor een maligniteit verdacht waren. Differentiaaldiagnostische overwegingen waren een lentigo maligna, verruca vulgaris, externe traumatische pigmentatie en een hematoom.

Patiënt B, een 66-jarige man, was onder dermatologische behandeling in verband met ulcera op de benen. Tijdens een controlebezoek vertelde hij over recent ontstane nagelklachten (figuur b). Sinds enkele weken was er op de

Maastricht Universitair Medisch Centrum,
afd. Dermatologie, Maastricht.

L.T.C.M. Wouters, semi-arts dermatologie;
dr. M.R.T.M. Thissen, dermatoloog.

Contactpersoon: L.T.C.M. Wouters
(l.wouters@student.maastrichtuniversity.nl).

UITLEG

Teken van Hutchinson

Een bruine verkleuring van de huid van de nagelriem veroorzaakt door pigment van ingroeïende melanoomcellen, die zich uitbreiden vanuit een subunguaal melanoom.

Breslowdikte

Dikte van de tumor vanaf de granuleuze laag van de epidermis of vanaf de geïlcereerde laag tot aan de diepst gelegen tumorcel.

Reden voor verwijzing

Patiënten die voldoen aan 1 of meer van de onderstaande criteria moeten worden verwezen naar de dermatoloog. **KOUS** is een acroniem van:

- **kleur:** iedere gepigmenteerde afwijking op de hand of voet groter dan 7 mm
- **onzekere diagnose:** wanneer een differentiële diagnose resteert
- **uitblijving verbetering:** therapie niet effectief na 2 maanden
- **slechter worden:** afwijking verslechtert ondanks eventuele therapie

nagel van de rechter pink een donkere, pijnlijke afwijking ontstaan. Deze was verder gegroeid en had de nagel beschadigd.

Bij inspectie van de rechter pink zagen we een solitaire, erythemateuze nodus proximaal onder de nagelriem en nageldystrofie zonder pigmentaties van de huid rondom de nagel. Dermatoscopisch onderzoek liet geen pigmentnetwerk zien. Ook waren er geen regionale lymfeklieren palpabel. Differentiaaldiagnostisch werden een melanoom, vaattumor (granuloma teleangiectaticum), glomustumor en een mucoïdcyste overwogen. Een stansbiopt van het gepigmenteerde deel van de tumor bood uitsluitel.

Patiënt C, een 48-jarige man, verscheen op het dermatologisch spreekuur met klachten van de rechter duimnagel, die sinds ruim 9 maanden bestonden. De klachten waren begonnen met ingroei van een zwarte streep in het midden van de nagel. Dit had geleid tot een mediale loslating van de nagel en slechte aangroei. De nagel was nooit pijnlijk geweest en het nagelbed had na stoten in lichte mate gebloed. Patiënt was verwezen door de huisarts voor nadere diagnostiek en behandeling. Sinds jaren had patiënt ook een knobbeltje rond de nagel, die hij manipuleerde en die eerder was behandeld met fusidinezuur-crème en amoxicilline in verband met een ontsteking. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij over het gehele nagelbed een solitaire, bruinrode, ulcererende tumor onder een gedestrueerde nagel (figuur c). Ook was er een wisselend gepigmenteerde macula op de vingertop zichtbaar ter hoogte van de nagelriem (teken van Hutchinson, zie uitlegkader). Bij inspectie van de gehele huid zagen wij geen afwijkingen die voor een maligniteit verdacht waren.

Ook waren er geen regionale lymfeklieren palpabel. Differentiaaldiagnostisch dachten wij aan een melanoom, vaattumor (granuloma teleangiectaticum) en een glomustumor.

Patiënt D, een 81-jarige man, bekend wegens diabetes mellitus type 2 en hart-vaatziekten, kwam sinds 9 maanden met regelmaat op de polikliniek Heelkunde voor de behandeling van een ulcus op de rechter grote teen. Het ulcus was inmiddels 1 jaar aanwezig en patiënt kon zich geen voorafgaand trauma herinneren. Het vaatonderzoek van de benen was licht afwijkend, maar dit was niet de oorzaak van het ulcus. Ook osteomyelitis en een infectie waren als oorzaak uitgesloten. Omdat de afwijking ondanks wondverzorging persisteerde, werd patiënt verwezen naar de dermatoloog.

Bij inspectie van de rechter grote teen werd over het gehele nagelbed een solitaire, weke, deels erosieve tumor gezien met enkele nagelresten en subunguale hyperkeratose (figuur d). Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een plaveiselcarcinoom, amelanotisch melanoom en granuloma teleangiectaticum.

BESCHOUWING

De incidentie van het melanoom neemt wereldwijd nog steeds toe. Per jaar worden in Nederland ruim 4500 patiënten gediagnosticeerd met en overlijden 800 patiënten aan een melanoom, waarmee het de meest dodelijke vorm van huidkanker is (bron: www.cijfersoverkanker.nl). Hoewel het acrolentigineus melanoom met 5-10% van alle melanomen een minderheid vormt onder blanke mensen, kan zich in de spreekkamer van iedere arts een patiënt met deze aandoening presenteren.¹ Bij Aziaten en negroiden is dit type overigens het meest voorkomende melanoom.³ Bedachtzaamheid is belangrijk, omdat de incidentie van het acrolentigineus melanoom in Nederland naar verwachting zal stijgen door de toenemende migratie. Karakteristiek voor dit type melanoom zijn het lentigineuze groeipatroon bij histologische bestudering en het voorkomen op de handpalmen, voetzolen en onder de nagel.^{3,4} Op de dorsale zijde van de handen en de voeten kunnen ook de andere typen melanomen voorkomen.³ Aanvankelijk geeft het melanoom weinig tot geen klachten.

De etiologie van het acrolentigineus melanoom is nog onduidelijk, maar vermoedelijk verschilt deze van de andere typen melanomen. Zonexpositie lijkt niet relevant, aangezien de voorkeurslocaties nauwelijks zonbeschenen zijn.^{5,6} In de literatuur wordt gesuggereerd dat trauma een risicofactor is, omdat trauma's frequent voorkomen op de voorkeurslocaties van het acrolentigineus melanoom. Een trauma is waarschijnlijk niet een oorzakelijke factor, maar

is de reden dat de afwijking onder de aandacht van de patiënt komt.³

De prognose van het acrolentigineus melanoom is slechter dan die van de andere typen melanomen. Dit verschil komt vooral door de vertraagde diagnosestelling en is niet zozeer een gevolg van onderling verschil in biologisch gedrag.^{1,4,6} De tijd tussen het opmerken van de afwijking door de patiënt en het moment van diagnosestelling kan uiteenlopen van 2 maanden tot 30 jaar.³ Enerzijds komt dit doordat de patiënt bij het ontbreken van klachten zijn arts niet consulteert, anderzijds herkent de arts het klinisch beeld niet en wordt aanvankelijk een verkeerde diagnose gesteld.

De overleving is sterk afhankelijk van de breslowdikte (zie uitlegkader), de aanwezigheid van ulceratie en de leeftijd en het geslacht van de patiënt.⁷ De gemiddelde 5 jaars-overleving van patiënten met een acrolentigineus melanoom varieert in de literatuur van 71-76%.^{3,6} Door late ontdekking neemt de tumordikte toe of zijn bij het moment van diagnosestelling al metastasen aanwezig, waardoor de prognose verslechtert.⁶ Echter, met de komst van 2 nieuwe geneesmiddelen, ipilimumab en vemurafenib, is de situatie voor patiënten met een gemetastaseerd melanoom in korte tijd aanzienlijk veranderd.^{8,9}

KLINISCH BEELD

Het acrolentigineus melanoom kent helaas geen klassieke presentatie. Dit maakt vooral vroege herkenning moeilijk. Er zijn echter kenmerken die de diagnose meer of minder aannemelijk kunnen maken.

De locatie van een gepigmenteerde afwijking is een eerste aanwijzing. Het acrolentigineus melanoom komt voor op de voetzolen (50%) en handpalmen (20%) en ongeveer een derde van de aandoeningen bevindt zich subunguaal.^{2,3} Indien het melanoom ongepigmenteerd is, wordt de beoordeling ervan bemoeilijkt. Het percentage acrolentigineuze melanomen op handpalmen en voetzolen met een amelanotische verschijningsvorm, ligt tussen de 28 en 34%; voor de subunguale variant ligt dit percentage nog hoger.^{2,3} Dit maakt onderscheid tussen benigne en maligne aandoeningen lastig. De afwijking kan er dan uit zien als een wrat, vaattumor (bijvoorbeeld granuloma teleangiectaticum), chronische paronychia, ulcus, banale voetschimmel of mucoïdcyste.^{3,5} Een onjuiste diagnosestelling kan leiden tot incorrecte behandeling met bijvoorbeeld cryotherapie en antimycotica.

Indien er echter geen passende benigne diagnose gesteld kan worden, dan blijft de afwijking verdacht voor een melanoom. Ook indien behandeling na 2 maanden niet effectief is of wanneer de aandoening ondanks behandeling zelfs verergert, is er reden om de diagnose 'acrolentigineus melanoom' te overwegen. Verder blijft iedere



FIGUUR Drie uitingsvormen van een acrolentigineus melanoom, gelokaliseerd op (a) linker hypothenar, (c) rechter duim en (d) rechter grote teen. De afwijking op de rechter pink in figuur b bleek na histologisch onderzoek een mucoïdcyste.

LEERPUNTEN

- Het acrolentigineus melanoom is bij ongeveer 1 op de 3 patiënten ongepigmenteerd en komt voor op plaatsen die door artsen slecht worden bekeken.
- Redenen voor verwijzing naar de dermatoloog zijn (a) een gepigmenteerde afwijking op de hand of voet groter dan 7 mm, (b) een onzekere diagnose, (c) het uitblijven van verbetering ondanks behandeling gedurende 2 maanden, en (d) verslechtering van het klinisch beeld ondanks eventuele therapie.
- Het teken van Hutchinson, een bruine verkleuring van de huid van de nagelriem, is een alarmsignaal en is zeer suggestief voor een acrolentigineus melanoom.
- Bij vermoeden op een acrolentigineus melanoom is het essentieel om zo snel mogelijk een biopt te nemen voor histopathologisch onderzoek.

gepigmenteerde afwijking groter dan 7 mm op de hand of voet altijd verdacht voor een acrolentigineus melanoom.¹⁰ Dit sluit echter niet uit dat een kleinere gepigmenteerde afwijking, eventueel met andere kenmerken die voor een maligniteit verdacht zijn, alsnog een acrolentigineus melanoom kan zijn. Deze redenen voor verwijzing worden afgekort als 'KOUS' (zie uitlegkader). Een subunguaal melanoom begint vaak met een gepigmenteerde streep op de nagel, die lijkt op de benigne melanonychia striata.³ Later kan deze streep zich uitbreiden tot in de huid van de nagelriem. Dit wordt het teken van Hutchinson genoemd en is zeer suggestief voor een acrolentigineus melanoom,² zoals bij patiënt C.

Een dermatoscoop kan bijdragen om een onderscheid te kunnen maken tussen een benigne en maligne huidafwijking. Bij het acrolentigineus melanoom zijn er specifieke vaatstructuurpatronen te zien, maar herkenning hiervan is afhankelijk van de ervaringen van de arts.² Het valt buiten het bestek van dit artikel om hier dieper op in te gaan.

Bij aanwijzingen voor een acrolentigineus melanoom, is het noodzakelijk om, met het oog op eventuele metastasering, de regionale lymfeklierstations te palperen en zo snel mogelijk een huidbiopt te nemen. Uit onderzoek is gebleken dat het nemen van een biopt niet leidt tot iatrogeen geïnduceerde metastasen.¹¹ Daarom heeft het biopt de voorkeur boven een diagnostische excisie. In geval van een acrolentigineus melanoom zou dit een amputatie kunnen betekenen.

DIAGNOSEN BIJ BESCHREVEN CASUSSEN

Histologisch onderzoek van de stansbiopten van patiënt A, C en D toonde een acrolentigineus melanoom. Het melanoom van patiënt A had bij microscopie een

breslowdikte van 0,8 mm en liet geen ulceratie of mitosen zien. Het melanoom, geclassificeerd als 'stadium IA/T1aNoMo', werd door de dermatoloog, samen met een plastisch chirurg, verwijderd met een ruime excisie. Patiënt werd oncologisch vervolgd en was 7 jaar later nog steeds ziektevrij. De uitbreiding van de afwijking en de kleurverandering waren suggestief voor de diagnose 'acrolentigineus melanoom'. De puntvormige afwijkingen bij dermatoscopisch onderzoek duiden op een melanocytair afwijking.

Patiënt C werd behandeld met een radicale duimamputatie en had statistisch gezien een minder gunstige prognose (breslowdikte: 7,5 mm met ulceratie en perineurale groei, stadium IIC/T4bNoMo). Patiënt werd oncologisch vervolgd en na 4 maanden hadden zich geen bijzonderheden voorgedaan. Door de tumorkenmerken was de 5 jaarsoverleving slechts 50%.⁶ Er was sprake van patient's delay, omdat patiënt pas na 9 maanden de huisarts consulteerde. Het ontbreken van een diagnose en het alarmerende teken van Hutchinson zijn zeer suggestief voor een acrolentigineus melanoom.

Het melanoom van patiënt D had een breslowdikte van 9,5 mm en toonde ulceratie, een hoge mitose-index en perineurale groei. De afwijking, geclassificeerd als 'stadium IIC/T4bNoMo', werd radicaal verwijderd met een teenamputatie. Patiënt werd oncologisch vervolgd en na 5 maanden hadden zich geen bijzonderheden voorgedaan. De histologische tumorkenmerken voorspellen een slechte prognose. In deze casus was er sprake van doctor's delay. Aannemelijk is dat door de voorgeschiedenis van patiënt de oorzaak tevergeefs werd gezocht in een vaataandoening.

Patiënt B had geen acrolentigineus melanoom. Hij werd gediagnosticeerd met een mucöïdcyste. De pijn en snelle ontstaanswijze zijn hiervoor kenmerkend.

Dames en Heren, het acrolentigineus melanoom heeft vaak een doctor's delay, omdat het melanoom bij ruim 30% van de patiënten ongepigmenteerd is en voorkomt op plaatsen die artsen slecht bekijken. Wij beschreven de ziektegeschiedenis van 4 patiënten, bij wie het acrolentigineus melanoom in de differentiële diagnose zou moeten staan. De vertraging in diagnosestelling dient voorkomen te worden door de patiënt tijdig door te verwijzen. Verwijzing is op zijn plaats bij elke gepigmenteerde afwijking groter dan 7 mm, indien verbetering uitblijft of verslechtering optreedt ondanks therapie gedurende 2 maanden of wanneer er sprake is van een onzekere diagnose. Bij vermoeden op een acrolentigineus melanoom, dan is het essentieel om vroege diagnostiek te verrichten door histopathologisch onderzoek van een stansbipt.

LITERATUUR

- 1 Weedon D. *Skin pathology*. 2nd ed. Londen: Churchill Livingstone; 2002.
- 2 Phan A, Dalle S, Touzet S, Ronger-Savle S, Balme B, Thomas L. Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of 110 cases in a white population. *Br J Dermatol*. 2010;162:765-71.
- 3 Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savle S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol*. 2006;155:561-9.
- 4 Oh TS, Bae EJ, Ro KW, Seo SH, Son SW, Kim IH. Acral lentiginous melanoma developing during long-standing atypical melanosis: usefulness of dermoscopy for detection of early acral melanoma. *Ann Dermatol*. 2011;23:400-4.
- 5 Bristow IR, de Berker DA, Acland KM, Turner RJ, Bowling J. Clinical guidelines for the recognition of melanoma of the foot and nail unit. *J Foot Ankle Res*. 2010;3:25.
- 6 Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol*. 2000;143:275-80.
- 7 Hollestein LM, van den Akker SA, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, de Vries E. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol*. 2012;23:524-30.
- 8 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DE, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-23.
- 9 Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364:2507-16.
- 10 Saida T, Koga H, Uhara H. Key points in dermoscopic differentiation between early acral melanoma and acral nevus. *J Dermatol*. 2011;38:25-34.
- 11 Martin RC II, Scoggins CR, Ross MI, et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg*. 2005;190:913-7.