

Cutane Waldenström

J.M. Havens¹, M. Abdul Hamid², J.C.J.M. Veraart³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht UMC+, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

J.M. Havens

E-mail: janna.havens@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 72-jarige mannelijke patiënt, bekend met de ziekte Waldenström (ook wel Waldenströms macroglobulinemie: WM), werd begin 2016 naar ons verwezen in verband met huidafwijkingen op de romp en de onderbenen. De patiënt had al enkele jaren asymptomatische huidlaesies op de romp en de benen, maar kreeg nu sinds enkele weken last van ernstig invaliderende jeukklachten ter plaatse van deze huidafwijkingen. Met name 's avonds en 's nachts waren de jeukklachten erg belastend. Er was reeds gestart met triamcinolonacetonide 0,1% zalf eenmaal daags, maar zonder effect.

Lichamelijk onderzoek

Symmetrisch verspreid over het coeur, de schouders en de bovenrug zagen wij deels confluerende matig scherp begrensde erythematuze/roodbruine plaques (figuur 1A).

Op de onderbenen, met name pretibiaal, zagen wij enkele deels gehyperpigmenteerde/livide subcutane vast aanvoelende nodi (figuur 1B).

Beloop

Patiënt was in 2008 gediagnosticeerd met WM. Hiervoor heeft hij 8 R-CVP (cyclofosfamide, vincristine, prednison, in combinatie met rituximab) kuren ontvangen in 2011 en 2013. Dit gaf destijds zowel hematologisch als radiologisch een gunstige respons.

In 2012 ontwikkelde patiënt huidklachten. De klachten begonnen in eerste instantie met asymptomatische laesies op de romp en later ook op de onderbenen. De laesies breidden zich uit, en 3 jaar later ontwikkelde patiënt invaliderende jeukklachten. Zowel van de romp als de onderbenen zijn herhaaldelijk huidbiopten genomen die cutane manifestaties toonden van een lymfoplasmacytair lymfoom, passend bij de bekende WM.

Hij is in eerste instantie behandeld met triamci-



Figuur 1A.



Figuur 1B.

nolonacetonide 0,1% zalf met onvoldoende effect. Hierna zijn de huidlaesies behandeld met behulp van totale elektronen huidbestraling, helaas ook met minimaal/onvoldoende effect. Uiteindelijk is patiënt topicaal behandeld door middel van clobetasol 0,05% zalf met redelijk effect. De onderliggende WM is voor langere tijd rustig gebleven, ook tijdens de ontwikkeling van de cutane klachten, maar helaas liet dit het laatste jaar progressie zien.

Histopathologie

Beide klinisch verschillende huidbeelden van zowel de romp als de onderbenen toonden hetzelfde histologische beeld, maar waren het meest uitgesproken aan het onderbeen.

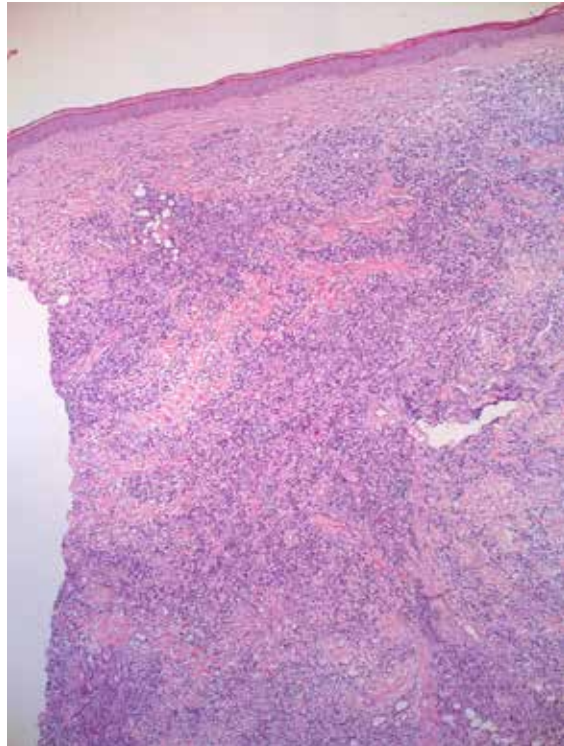
Bij histopathologisch onderzoek werd dermaal een diffuse proliferatie gezien bestaande uit lymfoïde cellen (figuur 2A), deels klein- en deels middelgroot. Tussen de lymfoïde cellen werden cellen gezien met een meer plasmacytoïd aspect. De lymfoïde populatie toonde diffuse positiviteit voor CD20 (B-cel marker; figuur 2B) als ook voor IgM. De CD3 (pan T-celkleuring) toonde tussen de B-cel populatie aankleuring van enkele T-lymfocyten. CD138 (plasmacelmarker) toonde, tussen de B-cel populatie, zwakke aankleuring waarbij deze aankleurende cellen monotypische expressie vertoonden voor kappa. Ook werd zwakke expressie van de B-cel populatie gezien voor kappa (figuur 2C). Lambda was negatief. Op basis hiervan werd de diagnose gesteld van een lokalisatie van een lymfoplasmacytair lymfoom, passend bij een cutane manifestatie van de bij de patiënt bekende WM.

DIAGNOSE EN BEHANDELING

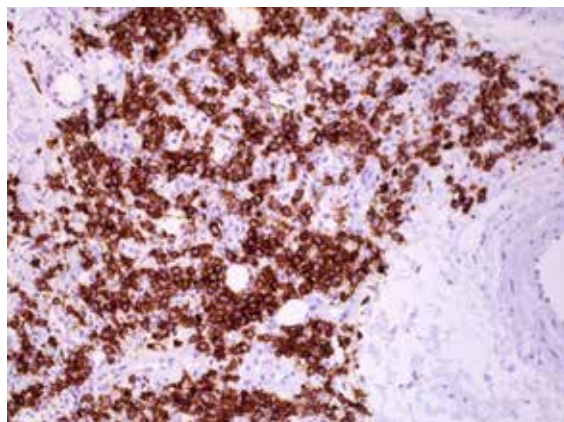
Bij de patiënt was er dus sprake van huidafwijkingen die veroorzaakt werden door een cutane manifestatie van zijn bekende WM.

In verband met de forse jeukklachten werd in eerste instantie, na multidisciplinair overleg, gekozen voor totale huidbestraling met behulp van elektronen. Wanneer er sprake is van dikkere plaques en/of nodi, is het oppervlakkige bereik van bijvoorbeeld lokale steroïden, UV-lichttherapie en/of topische cytostatica veelal niet afdoende.

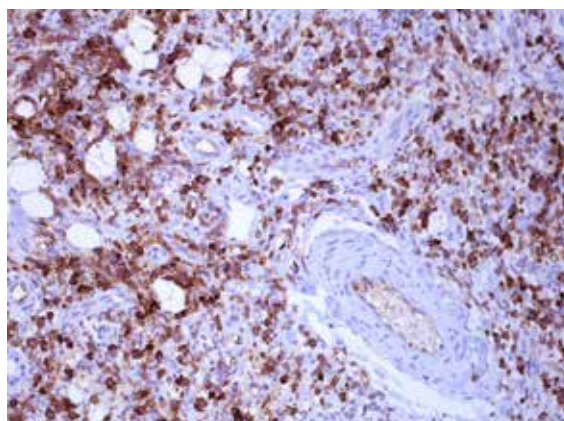
Bij radiotherapie zorgt ioniserende straling voor intracellulaire DNA-schade, waardoor celdelingen niet meer mogelijk zijn en dus celdood optreedt. Lymfocyten blijken zeer radiosensitief te zijn waardoor radiotherapie een effectieve behandeling kan zijn voor cutane lymfomen. Afhankelijk van de cutane uitgebreidheid kan worden gekozen voor lokale radiotherapie of behandeling door middel van totale huidbestraling. In Nederland wordt totale huidbestraling alleen in het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden toegepast. Er wordt gebruikgemaakt van bestraling met elektronen. Deze elektronen hebben slechts een oppervlakkige penetratie, waardoor de dieper gelegen organen een minimale bestralingsdosis ontvangen. Om het gehele lichaamsoppervlak te kunnen bereiken, dient



Figuur 2A. HE-kleuring (vergroting: 25x).



Figuur 2B. CD20 (vergroting: 200x).



Figuur 2C. Kappa (vergroting: 200x).

de patiënt in 6 verschillende houdingen bestraald te worden. De stralingsdosis en het aantal behandelingen zijn afhankelijk van de presentatie en het subtype lymfoom. Mogelijke bijwerkingen van de behandeling zijn erytheem van de huid, oedeem aan handen en voeten, alopecia en dystrofie van de nagels.¹

Bij patiënt was het doel een totale stralingsdosering van 30Gy te bereiken, in 15 fracties (2Gy per keer). Helaas heeft patiënt maar 2 behandelingen kunnen ondergaan in verband met vergoedingsproblematiek, resulterend in een minimaal effect. Nadien is hij gestart met topicale behandeling door middel van clobetasol 0,05% zalf met matig effect.

BESPREKING

WM is een type non-hodgkinlymfoom (NHL). Het is een zeer zeldzame lymfoproliferatieve aandoening waarbij er sprake is van een overproductie van monoklonaal IgM door de maligne B-cellen of lymfoplasmatische cellen in het beenmerg, de lymfeklieren en de milt.¹ In de meeste gevallen gaat het om mannelijke patiënten rond hun 60e-70e levensjaar. Bij 50% van de patiënten met een systemisch NHL komen huidafwijkingen voor en bij slechts 5% van de patiënten met WM.²

De paraneoplastische huidafwijkingen kunnen tegelijkertijd ontstaan met het systemisch lymfoom, maar kunnen ook hieraan voorafgaan of zich pas veel later ontwikkelen.³

De huidafwijkingen die kunnen ontstaan bij patiënten met WM kunnen aan de hand van hun etiologie grofweg worden onderverdeeld in twee categorieën (tabel 1):

- I. Specifiek cutaan infiltraat van het lymfoplasmatyair lymfoom;
- II. Aspecifieke cutane manifestaties (bijvoorbeeld secundair t.g.v. depositie van het verhoogde M-proteïne in bloed en/of direct in de huid).⁴

I. Het specifieke cutane infiltraat is het meest zeldzaam. In de meeste gevallen ontstaan deze huidafwijkingen enkele jaren nadat de diagnose WM is gesteld en meestal ontstaan deze op de romp, minder frequent in het gelaat, de oorlellen en de onderste extremiteiten.⁵ Bij verschillende casus worden de laesies omschreven als meestal asymptomatische geïnfiltreerde, roodbruine tot livide papels en plaques. Er werd geen duidelijke relatie gezien tussen het ontstaan van de huidlaesies en mogelijke progressie van het systemische lymfoom.

II. De aspecifieke cutane manifestaties zijn veelzijdig en minder zeldzaam. De meest voorkomende hiervan is het verhoogde gehalte van het relatief grote eiwit IgM in het bloed wat kan leiden tot een hyperviscositeitssyndroom. Dit syndroom kan zich uiten als swelling van de voeten, bloeden van het tandvles en petechiën aan handen of voeten. Soms kan de paraproteïnemie beïnvloed worden door koude (cryoglobulinemie), waarbij onder andere koude urticaria, acrale cyanose, raynaudfenomeen

Tabel 1. Cutane manifestaties bij de ziekte van Waldenström.

I.	Specifieke cutane manifestatie
	Cutaan infiltraat lymfoplasmacytoïde B-cellen
II.	Aspecifieke cutane manifestaties
A.	Hyperviscositeitssyndroom - Acrale pupura - Bloedingen slijmvlies - Perifeer oedeem
B.	Cryoglobulinemie geassocieerd - Koude urticaria - Acrale cyanose - Raynaudfenomeen - Livedo reticularis - Purpura - Cutane ulceratie - Leukocytoclastische vasculitis
C.	Depositie van immunoglobuline
D.	Overig - Amyloïd deposities - Paraneoplastische pemphigus - Schnitzlersyndroom* - Urticaria - Xanthoma disseminatum

* Chronische urticaria, een monoklonale IgM-gammopathie, leukocytoclastische vasculitis, botpijnen en intermitterende koorts

en livedo reticularis kunnen ontstaan. Een andere meer zeldzame uiting van het verhoogde circulerende IgM is het direct neerslaan van IgM in de huid. Hierbij ontstaan zogeheten storage papules. Dit zijn parelmoerachtige, rozige/huidkleurige gladde papels op de strekzijden van de extremiteiten, billen en op de romp. De laesies kunnen soms crusteus zijn. Met directe immunfluorescentie kan de IgM-depositie aangetoond worden.^{6,7} De laatste subcategorie binnen de aspecifieke cutane manifestaties bestaat uit een aantal huidaandoeningen waarbij de precieze pathofysiologie onbekend is maar die wel vaker beschreven zijn bij systemische maligniteiten en ook specifiek bij WM. Hieronder vallen onder andere paraneoplastische pemphigus, urticaria, schnitzlersyndroom en amyloïddeposities. De precieze mechanismen zijn onbekend, maar gedacht wordt dat bepaalde mediators zoals groeifactoren en cytokines betrokken zijn bij het ontstaan van deze aspecifieke cutane manifestaties.^{6,8,9}

LITERATUUR

1. Daniels LA, Vermeer MH, Willemze R, Neelis KJ. De rol van radiotherapie bij primaire cutane lymfomen, *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2016;13:40-6.
2. Vijay A, Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2007;109:5096-103.

3. Chan I, Calonje E, Whittaker SJ. Cutaneous Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:491-2.
4. Carlesimo M, Narcisi A, Rossi A, et al. Cutaneous manifestations of systemic non-Hodgkin lymphomas (NHL): study and review of literature *JEADV* 2014;28:133-41.
5. Abdallah-Lotf M, Bourgeois-Droin C, Perronne V, et al. Cutaneous manifestations as initial presentation of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Europ J Dermatol* 2003;13:90-2.
6. Libow COL, Jeffrey P, Mahwhinney MAJ, et al. Cutaneous Waldenstrom's macroglobulinemia; Report of a case and overview of the spectrum of cutaneous disease *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S202-6.
7. Oberschmid B, Siebolts U, Mechtel D, et al. M Protein deposition in the skin: a rare manifestation of Waldenstrom macroglobulinemia *Int J Hematol* 2011;93:403-5.
8. Pipkin C, Lio P. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancies: An Overview *Dermatol Clin* 2008;26:1-15.

SAMENVATTING

Een 72-jarige man, bekend met de ziekte van Waldenström (ook wel Waldenströms macroglobulinemie: WM), presenteerde zich op de polikliniek dermatologie met jeukende erythematosquameuze plaques op de romp en livide nodi op de onderbenen.

Bij WM kunnen, behalve cutane manifestaties van het bekende onderliggende lymfoplasmacytaire lymfoom, ook andere huidziekten voorkomen. Cutane manifestaties van het lymfoom komen bij ongeveer 5% van de patiënten voor. Deze huidafwijkingen kunnen tegelijkertijd ontstaan met het systemisch lymfoom, maar kunnen hier ook aan voorafgaan of zich pas veel later ontwikkelen. Er wordt meestal geen duidelijke relatie gezien met mogelijke progressie van het systemische lymfoom.

De cutane manifestaties kunnen worden onderverdeeld in specifieke en aspecifieke cutane manifestaties. De specifieke cutane manifestaties zijn zeldzaam, en bestaan uit een infiltraat van B-lymfocyten, plasmacytoïde cellen en plasmacellen. Klinisch manifesteert het zich meestal op de romp en het bestaat in de meeste gevallen uit asymptomatische geïnfiltrateerde, roodbruine tot livide papels en plaques. De aspecifieke cutane manifestaties zijn veelzijdig en komen vaker voor. Het meest voorkomend is het hyperviscositeitssyndroom op basis van het verhoogde IgM-gehalte in het bloed. Klinisch is dit onder andere herkenbaar als zwelling van de voeten, bloeden van het tandvlees en petechiae aan handen of voeten. Overige aspecifieke cutane manifestaties zijn geassocieerd met cryoglobulinemie (o.a. koude urticaria, acrale cyanose en het raynaudfenomeen), veroorzaakt door depositie van immunoglobuline, of met onbekende etiologie zoals amyloïddeposities, paraneoplastische pemphigus of het schnitzlersyndroom.

Bij de patiënt toonden beide klinisch verschillende huidbeelden van de romp en de benen histologisch eenzelfde beeld van een dermaal lymfoplasmacytair infiltraat met IgM-expressie in de plasmacellen en plasmacytoïde cellen, passend bij een lymfoplasmacytair lymfoom, en dus een cutane manifestatie van zijn bekende WM.

Hij werd kortdurend behandeld door middel van totale huidbestraling. Helaas bleek dit niet effectief. Uiteindelijk werd hij topicaal behandeld met clobetasol-zalf met redelijk effect.

TREFWOORDEN

cutane Waldenström – macroglobulinemie – cutane manifestatie – totale huidbestraling

SUMMARY

A 72 year old man, with Waldenstrom macroglobulinemia, presented with pruritic skin lesions on the trunk (erythematosquamous plaques) and the lower legs (purple nodules). Waldenstrom macroglobulinemia can present not only with cutaneous manifestations of the known lymphoma, but can also present with other cutaneous manifestations. These cutaneous manifestations occur in about 5% of the patients, and these skin changes may arise at the same time as the systemic lymphoma, but can also precede or develop much later. There is usually no clear relationship with possible progression of the systemic lymphoma.

The cutaneous manifestations can be divided into I. specific and II. non-specific cutaneous manifestations. The specific ones are rare, and consist of the lymphoplasmocytic B-cell infiltrate. The non-specific cutaneous manifestations are versatile and more common; the most common is the hyperviscosity syndrome because of increased IgM levels in the blood (presenting with, amongst others, swelling of the feet, bleeding of the gums and petechiae of the hands and feet). Other non-specific cutaneous manifestations are cryoglobulinemia associated (including cold urticaria, Raynauds phenomenon and acral cyanosis), caused by deposition of immunoglobulin, or with unknown etiology such as amyloid depositions, paraneoplastic pemphigus or the Schnitzler syndrome.

In this patient, the two clinical presentations showed a histologically similar picture of a dermal lymphoplasmacytic B-cell infiltrate with IgM expression, confirming the diagnosis of a specific cutaneous manifestation of his systemic Waldenstrom macroglobulinemia.

Short term treatment with total skin irradiation was unfortunately not effective. He was eventually treated with topical clobetasol ointment with a reasonable response.

KEYWORDS

cutaneous Waldenström – macroglobulinemia – cutaneous manifestation – total skin irradiation

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen.