

LYMFOOM, LEUKEMIE EN DE HUID

# Diagnostiek en behandeling van folliculotrope mycosis fungoides

S. van Santen<sup>1</sup>, R. van Doorn<sup>2</sup>, M.H. Vermeer<sup>2</sup>, R. Willemze<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Agiko, afdeling Dermatologie, Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Suzanne van Santen

Albinusdreef 2

2223 ZA Leiden

Tel.: 071 529124

E-mail: s.van\_santen@lumc.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

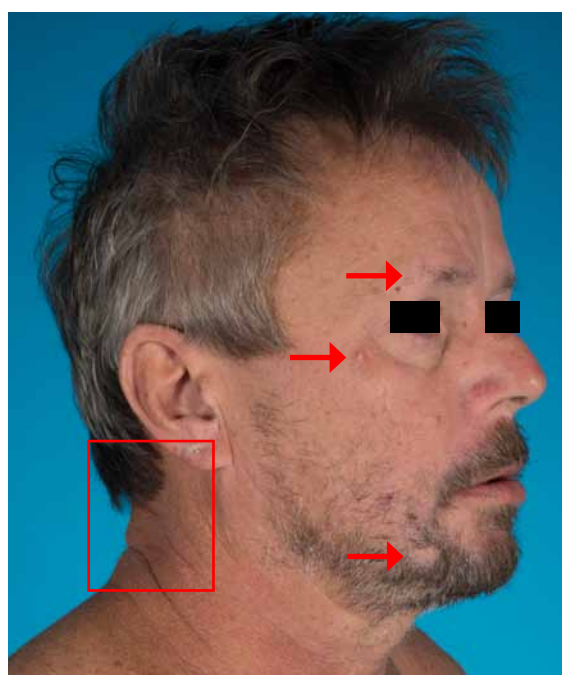
Een 56-jarige man werd in november 2015 door de huisarts naar ons algemene poliklinische spreekuur verwezen met de verdenking op eczeem. Sinds een jaar was er sprake van droge, ruw aanvoelende huid en jeukklachten. De jeukklachten waren aanvankelijk ontstaan op de borst en in de maanden daarna verder uitgebreid naar het gehele lichaam. Deze jeukklachten verdwenen nooit volledig, maar konden redelijk onderdrukt worden met desloratidine 5mg 1-2dd en koelzalf, die door de huisarts waren voorgeschreven. Daarnaast was er in het afgelopen half jaar sprake van spontaan haarverlies in beide wenkbrauwen, de baardstreek, en op de benen. Patiënt bleek niet atopisch, had geen andere medische klachten en gebruikte geen andere medicatie.

### Lichamelijk onderzoek

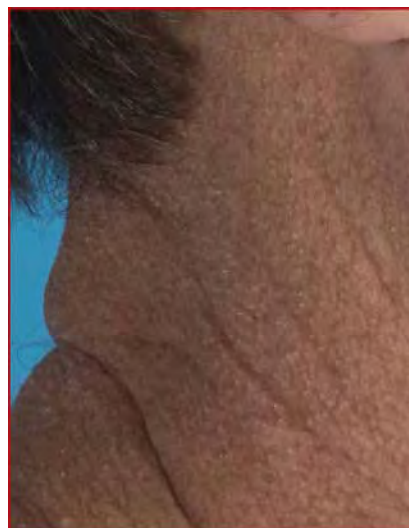
Wij zagen verspreid op de armen, benen, romp en billen erythemateuze, follikelgebonden hyperkeratotische papels en diverse cysten. Ook zagen we pleksgewijze alopecie in de baardstreek en op de benen. Er was sprake van bilateraal verlies van de laterale wenkbrauwharen (figuur 1 en 2). Lymfeklieren waren in alle perifere stations niet palpabel.

### Aanvullend onderzoek

Histologisch onderzoek van een huidbiopt van de linker laterale wenkbrauw toonde spaarzame perifolliculaire infiltraten met infiltratie van het haarfollikelepitheel door kleine atypische lymfocyten met



Figuur 1. Patiënt met folliculotrope mycosis fungoides. rode pijlen: wenkbrauwuitval, acneïforme huidafwijkingen, lokale alopecie.



Figuur 2. Detailfoto van de hals met follikelgebonden hyperkeratotische papels.

irregulaire cellkernen (figuur 3-5). Daarnaast werd er door middel van een *Alcian blue*-kleuring duidelijke aanwezigheid van mucine aangetroffen in het haarschachtepitheel. De epidermis vertoonde een normaal aspect en er was geen sprake van epidermotropie. Immunohistochemisch onderzoek toonde aan dat de atypische lymfocyten een CD4-positief T-celfenotype hadden met verlies van CD7. Ook werden focaal enkele plasmacellen rond de haarfollikels gezien. Moleculaire analyse op het huidbiopt toonde aanwezigheid van een T-celkloon.

### Diagnose

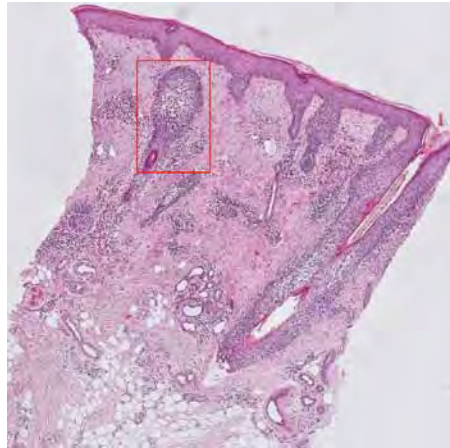
Folliculotrope mycosis fungoides

### Beleid en beloop

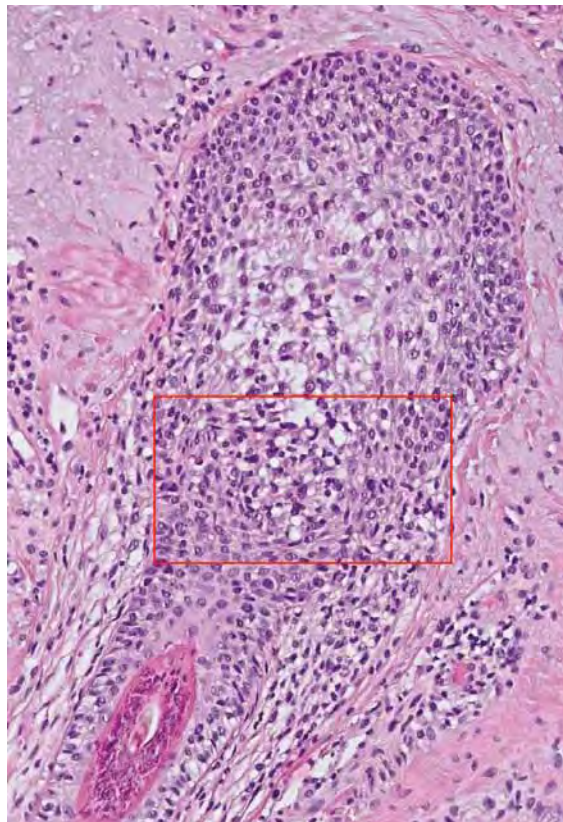
Er werd gestart met orale PUVA-therapie tweemaal per week. Daarnaast smeerde patiënt op niet-belichtingsdagen eenmaal daags clobetasolemulsie op de huidlaesies en continueerde hij de desloratadine. De huidafwijkingen waren na vijf maanden PUVA-therapie in complete remissie en de jeukklachten waren geheel verdwenen. Echter binnen enkele maanden na het staken van de PUVA-therapie trad er een recidief op. Er werd weer gestart met PUVA-therapie tweemaal per week, waarop reeds binnen enkele weken een goede respons werd gezien. Op dit moment wordt de PUVA-therapie nog gecontinueerd.

### BESPREKING

Folliculotrope mycosis fungoides (FMF) is een zeldzame en specifieke variant van mycosis fungoides (MF) en behoort daarmee tot de groep van de primair cutane T-cellymfomen.<sup>1</sup> De klassieke vorm van MF wordt gekenmerkt door patches en plaques met name op de niet aan zonlicht blootgestelde lichaamsdelen, en histologisch door infiltratie van de epidermis door atypische T-cellen (epidermotropie). FMF ontleent zijn naam daarentegen aan het feit dat het maligne infiltraat gelokaliseerd is in en rondom de haarfollikels (folliculotropie).<sup>1</sup> Folliculotrope MF verschilt zowel klinisch als histologisch van de klassieke vorm van MF en de diagnose wordt dan ook vaak niet of pas laat gesteld. Karakteristieke klinische kenmerken van FMF zijn huidafwijkingen met folliculaire betrokkenheid, waaronder patches met follikelgebonden papels, keratosis pilarisachtige afwijkingen of acneiforme huidafwijkingen zoals comedonen of cysten. Daarnaast kunnen ook lokale alopecie, (geïnfiltreerde) plaques, tumoren en zeer zelden erythrodermie worden gezien.<sup>1,3</sup> In tegenstelling tot de klassieke vorm van MF, komen de huidafwijkingen in ruim 60% van de gevallen voor in het hoofd-halsgebied en zijn zij op die plaats ook het meest uitgesproken. Tevens is in de meerderheid van de FMF patiënten de wenkbrauwregio aangedaan met ter plaatse alopecie.<sup>3</sup> Histologisch kenmerkt de aandoening zich door peri- of intrafolliculaire infiltraten die bestaan uit hyperchromatische, atypische veelal CD4-positieve T-cellen, met zogeheten cerebriforme



Figuur 3. Overzichtsfoto met het histologisch beeld van het huidbiopt uit de wenkbrauw met spaarzame perifolliculaire infiltraten en infiltratie van het haarfollikel-epitheel.



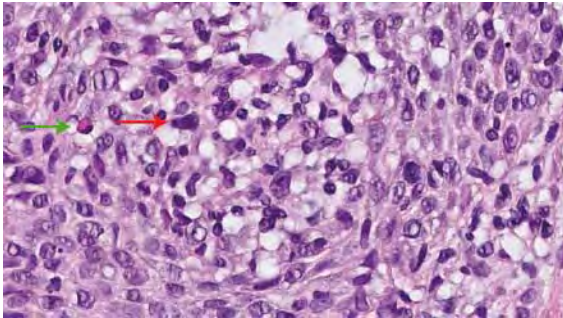
Figuur 4. Detail van het folliculotrope infiltraat.

nuclei. Daarbij kan mucineuze degeneratie worden gezien en bijmenging met plasmacellen en eosinofielen (figuur 3-5). Ondersteunend voor de diagnose is de aanwezigheid van een T-celkloon.

### Differentiële diagnose

Doordat FMF gekenmerkt wordt door een gevarieerd aantal huidafwijkingen die in de vroege fase subtiel kunnen zijn, wordt de diagnose FMF vaak niet of pas laat gesteld, zoals ook in de gepresenteerde casus. Diagnoses die nogal eens ten onrechte overwogen worden zijn onder meer:

- Atopisch eczeem: vanwege (heftige) jeukklachten en keratosis pilarisachtige afwijkingen.



**Figuur 5.** Detail van intrafolliculaire atypische lymfoïde cellen met hyperchromatische en cerebriforme kernen (rode pijl), tevens bijmenging met eosinofiele granulocyten (groene pijl).

- Seborroïsch eczeem of rosacea: vanwege erythematuze huidlaesies in wenkbrauwen, baardstreek of elders in het gelaat.
- Granuloma faciale eosinofilicum: vanwege het voorkomen van persisterende papels of plaques in het gelaat en histologisch een infiltraat met veel bijgemengde eosinofielen.
- Keratosis pilaris en lichen planopilaris: vanwege de aanwezigheid van follikelgebonden (hyperkeratotische) papels
- Alopecia mucinosa: het onderscheid tussen (de vroege fase van) FMF en alopecia mucinosa is moeilijk. Alopecia mucinosa kent net als FMF follikelgebonden papels, vaak met lokale alopecie en histologisch peri- en intrafolliculaire infiltraten met folliculaire mucinose. Het mist echter de (clonale) atypische T-cellen, komt meestal voor bij kinderen en jongvolwassenen en kenmerkt

zich door een spontaan herstel. Voor het stellen van de juiste diagnose is het essentieel om van de juiste huidafwijkingen een biopt af te nemen (bij voorkeur de meest geïnfilterde afwijkingen in het gelaat of wenkbrauw). Wanneer er geen haarfollikel in het biopt aanwezig is, zijn de histologische bevindingen vaak aspecifiek.<sup>1</sup>

**Prognose**

De eerste studies over FMF-patiënten toonden aan dat FMF een veel slechtere prognose heeft dan de klassieke vorm van MF.<sup>1,2</sup> Recente studies laten echter zien dat er prognostisch verschillende FMF-subgroepen onderscheiden kunnen worden: patiënten met een indolent beloop en met een agressief beloop (tabel 1).<sup>3,4</sup> Patiënten met een indolent beloop worden gekenmerkt door oppervlakkige huidafwijkingen. Hieronder vallen de eerder genoemde patches met folliculaire accentuatie, keratosis-pilarisachtige of acneiforme huidafwijkingen, maar ook patiënten met (dunne) plaques met histologisch spaarzame atypische T-celinfiltraten dicht rondom de haarfollikels. Hoewel progressie van de ziekte bij deze patiënten kan voorkomen, blijken zij zelden te overlijden als gevolg van de ziekte en kennen zij een gemiddelde tienjaars ziektespecifieke overleving van 93%. Patiënten met een agressieve vorm van FMF presenteren zich klinisch met plaques, waarbij histologisch uitgebreide T-celinfiltraten worden gevonden, tumoren, noduli of in zeldzame gevallen met een erythrodermie. De tienjaars ziektespecifieke overleving van deze groep is 40%.

Tabel 1. Overleving van prognostisch verschillende subgroepen bij folliculotrope mycosis fungoides (FMF).

Huidafwijkingen bij diagnose	N	5-jaars OS (%)	10-jaars OS (%)	5-jaars DSS (%)	10-jaars DSS (%)
<b>‘Early-stage’ FMF</b> <i>Klinische presentatie: Follikelgebonden papels, keratosis pilarisachtige of acneiforme afwijkingen en/of plaques<sup>a</sup></i>	84	92	72	96	93
<b>‘Advanced-stage’ FMF</b> <i>Klinische presentatie: Plaques<sup>b</sup>, tumoren of erythrodermie</i>	102	55	28	65	40
<b>Extracutane FMF</b> <i>Klinische presentatie: Nodale/viscerale/bloed betrokkenheid (stadium IVA-IVB)</i>	17	23	2	23	2
<b>Totaal</b>	203	67	45	75	60

N: aantal; OS: overall survival (overleving); DSS: disease specific survival (ziekte-specifieke overleving)

a): Plaques die histologisch werden gekenmerkt door spaarzame peri- of intrafolliculaire infiltraten

b): Plaques die histologisch werden gekenmerkt door uitgebreide neoplastische infiltraten

Tabel 2. Behandlingsaanbevelingen voor verschillende subgroepen van folliculotrope mycosis fungoides (FMF)

FMF Subgroep	Klinische presentatie	Behandeling van 1e keuze	Alternatieve behandelingen
'Early-stage' FMF	Lokale huidafwijkingen: Follikelgebonden papels of keratosis pilarisachtige afwijkingen	Klasse IV-topicale steroiden	
	Uitgebreide huidafwijkingen: Follikelgebonden papels, keratosis pilarisachtige afwijkingen en/of plaques <sup>a</sup>	Orale PUVA	Bad PUVA Indien hoofd-halsregio niet aangedaan  UVB Indien (orale) PUVA niet mogelijk  Lage dosis lokale radiotherapie Voor persisterende plaques na PUVA-therapie
	Solitaire of gelokaliseerde plaques <sup>a</sup>	Lokale radiotherapie	
'Advanced-stage' FMF	Uitgebreide plaques <sup>b</sup>	Orale PUVA	PUVA +lage dosis lokale radiotherapie Voor gelokaliseerde dikke plaques of tumoren  PUVA +acitretine of IFN $\alpha$ Indien onvoldoende effect op PUVA
	Solitaire of gelokaliseerde plaques <sup>b</sup> en/oftumoren	Lokale radiotherapie	
	Gegeneraliseerde plaques <sup>b</sup> en/of tumoren	Totale huidbestraling met elektronen	
Extracutane FMF	Nodale, viscerale en/of bloed-betrokkenheid	Systemische chemotherapie	

a): Plaques die histologisch werden gekenmerkt door spaarzame peri- of intrafolliculaire infiltraten

b): Plaques die histologisch werden gekenmerkt door uitgebreide neoplastische infiltraten

### Behandeling

Patiënten met een indolente vorm van FMF kunnen vaak goed behandeld worden met niet-agressieve, op de huid gerichte therapieën. Zeer beperkte vlakke patches met folliculaire papels kunnen goed worden behandeld met klasse IV-topicale steroiden. Orale PUVA-therapie is de behandeling van voorkeur voor patiënten met meer uitgebreide afwijkingen,

zoals bij de patiënt uit de casus. De UV-stralen van UVB-therapie bereiken de dieperliggende dermale perifolliculaire infiltraten onvoldoende om tot complete remissie van de huidafwijkingen te leiden. Bad-PUVA komt niet in aanmerking, wanneer de huidafwijkingen in het hoofd-halsgebied gelokaliseerd zijn. Bij patiënten met een agressieve vorm van FMF zijn bovengenoemde behandelingen vaak

niet meer afdoende, alhoewel orale PUVA bij patiënten met plaques wel geprobeerd kan worden. Bij voorkeur wordt orale PUVA-therapie bij deze patiënten gecombineerd met lage dosis radiotherapie (2 x 4 Gy) voor enkele dikkere plaques of tumoren, die onvoldoende op PUVA alleen reageren. Als alternatief kan orale PUVA gecombineerd worden met acitretine of interferon alfa. Patiënten met zeer uitgebreide plaques en/of tumoren komen in aanmerking voor totale huidbestraling met elektronen. Chemotherapie wordt vaak vanwege betere en minder toxische alternatieven niet verkozen bij patiënten met uitgebreide huidafwijkingen, maar is wel geïndiceerd voor patiënten met systemische betrokkenheid van hun cutane lymfoom.

## LITERATUUR

1. Doorn R van, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatology* 2002;138:191-8.
2. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2008;144:738-46.
3. Santen S van, Roach RE, Doorn R van, Horvath B, Bruijn MS, Sanders CJ, et al. Clinical Staging and Prognostic Factors in Folliculotropic Mycosis Fungoides. *JAMA dermatol* 2016.
4. Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L, Prag-Naveh H, Yanichkin N, Barzilai A, et al. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): A single-center experience. *J Am Acad Dermatol* 2016.

## SAMENVATTING

Folliculotrope mycosis fungoides (FMF) is een zeldzame variant van mycosis fungoides (MF). FMF verschilt zowel klinisch als histologisch van de klassieke vorm van MF en de diagnose wordt daarom vaak niet of pas laat gesteld. De prognose van FMF is slechter dan die van de klassieke vorm van MF. Recente studies maken echter onderscheid tussen een indolente en een agressieve subgroep van FMF. Patiënten in de indolente subgroep kenmerken zich klinisch door patches met follikelgebonden papels, keratosis-pilarisachtige huidafwijkingen of dunne plaques. Deze patiënten kunnen vaak afdoende worden behandeld met niet-agressieve, op de huidgerichte therapieën, zoals klasse IV-topicale steroïden en/of orale PUVA-therapie. Patiënten in de agressieve subgroep kenmerken zich klinisch echter door de aanwezigheid van plaques, tumoren en zelden met een erythrodermie. Bij voorkeur wordt bij deze patiënten orale PUVA-therapie gecombineerd met lage dosis radiotherapie voor enkele dikkere plaques of tumoren. Als alternatief kan orale PUVA gecombineerd worden met acitretine of interferon alfa. Zeer uitgebreide plaques en/of tumoren kunnen worden behandeld met totale huidbestraling met elektronen. Chemotherapie is geïndiceerd voor patiënten met systemische betrokkenheid van FMF.

## TREFWOORDEN

cutaan lymfoom – folliculotrope mycosis fungoides – diagnose – therapie

## SUMMARY

Folliculotropic mycosis fungoides (FMF) is a rare variant of mycosis fungoides (MF). FMF shows clinical and histological features distinct from the classic type of MF, and the diagnosis is therefore often not considered. The prognosis of FMF is worse than classic MF. However, recent studies distinguished an indolent and an aggressive subgroup of FMF. Patients in the indolent subgroup are clinically characterized by the presence of patches with follicle-based papules, keratosis pilaris-like skin lesions or thin plaques. These patients often respond very well to treatment with non-aggressive skin-directed therapies, such as highly potent topical steroids and/or oral PUVA therapy. Patients in the aggressive FMF subgroup are clinically characterized by the presence of plaques, tumors, nodules and rarely erythroderma. In these patients, oral PUVA therapy is preferably combined with low-dose radiotherapy for coexisting thick plaques or tumors. As an alternative treatment, oral PUVA may be combined with retinoids or interferon alfa. Patients with widespread plaques and/or tumors can be treated effectively with total skin electron beam irradiation. Multiagent chemotherapy is indicated in systemic FMF.

## KEYWORDS

cutaneous lymphoma – folliculotropic mycosis fungoides – diagnosis – treatment

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen