



# Primair cutane lymfomen in de dermatologische praktijk

Maarten Vermeer

## INTRODUCTIE: WAT ZIJN PRIMAIR CUTANE LYMFOMEN?

Primair cutane lymfomen (PCL) zijn een heterogene groep van lymfomen die primair in de huid ontstaan, zonder tekenen van extracutane ziekte op het moment van diagnose. [1] Deze aandoeningen zijn zeldzaam, met een geschatte incidentie van minder dan 10 per miljoen inwoners per jaar. Ongeveer 70-80% van de primair cutane lymfomen zijn T-cel lymfomen (CTCL), terwijl het in 20-30% van de gevallen een B-cel lymfomen (CBCL) betreft. [2]

De diagnostiek van PCL kan een uitdaging zijn voor de dermatoloog. De ziekten zijn zeldzaam en vroege fasen van PCL lijken klinisch vaak op veelvoorkomende inflammatoire huidaandoeningen zoals eczeem of psoriasis. Daarnaast zijn de histologische afwijkingen in vroege stadia vaak subtiel wat herkenning bemoeilijkt. Het correleren van de kliniek aan de histologie is vaak beslissend in het stellen van de juiste diagnose. [3]

Primair cutane lymfomen worden geclassificeerd volgens de WHO-EORTC-classificatie, welke entiteiten onderscheiden op basis van klinische presentatie, histologie, immunofenotype en moleculaire kenmerken. [1,2] Het belang van deze classificatie is dat de klinische entiteiten die worden onderscheiden sterk variëren in prognose en daarmee ook de optimale behandeling.

## CUTANE T-CEL LYMFOMEN (CTCL)

### Mycosis fungoides (MF)

#### Definitie en klinische presentatie

Mycosis fungoides is het meest voorkomende primaire cutane T-cel lymfoom. [2,3] De meerderheid van de patiënten presen-

teren zich met monomorfe, scherp begrensde, erythemateuze, schilferende, guirlandevormige, patches en plaques met name op de niet door de zon beschenen gedeelten van de huid, die jarenlang aanwezig kunnen blijven zonder progressie (stadium Ia-Ib). Bij een deel van de patiënten (20-30%) ontstaat progressie naar tumorstadium (IIb). Bij een kleine minderheid van de patiënten ontstaan op termijn ook extracutane lokalisaties in lymfklieren en andere organen.

#### Histologie en prognose

Bij vroege stadia MF worden epidermotrope infiltraten gezien van atypische CD4+ T-cellen met cerebriforme kernen. Pautrier microabscessen worden in een minderheid van de gevallen gezien. [1,2] Met progressie van de ziekte naar tumorstadium verliezen de tumorcellen hun epidermotropie. De prognose is stadiumafhankelijk. In vroege stadia patch-plaques (Ia-Ib) is de 10-jaars overleving meer dan 80%. Progressie naar tumorstadia (IIb), erythrodermie (III) en/of het ontstaan van extracutane lokalisaties (IVa-IVb) gaat gepaard met een slechtere prognose. [4]

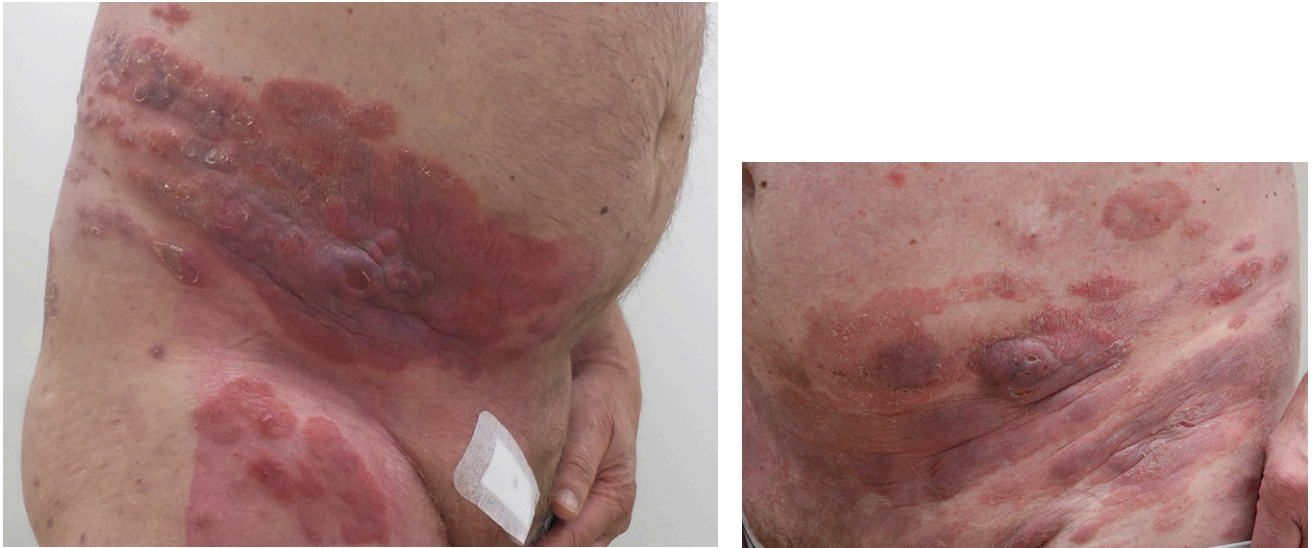
#### Behandeling

De behandeling is stadiumafhankelijk, in vroege stadia (Ia-Ib) worden op de huid gerichte therapieën ingezet zoals potente topische corticosteroiden, chlormethine-gel, UVB of PUVA. Bij gevorderde stadia zijn systemische therapieën geïndiceerd, zoals interferon-alfa, chemotherapie, of doelgerichte middelen zoals brentuximab vedotin of mogamulizumab. [3]



Figuur 1. Mycosis fungoides, scherp begrensde, monomorfe erythemateuze patches en plaques.

Dermatoloog, LUMC, Leiden



Figuur 2. Mycosis fungoides (IIB), scherp begrensde, monomorfe erythemateuze plaques en tumoren.

### Klinische valkuilen

MF wordt vaak verward met chronische dermatitis, psoriasis en lichenoid dermatosen. Een belangrijk kenmerk is het therapieresistente karakter. Vroege biopsieën kunnen niet-specifieke veranderingen tonen. Bij aanhoudende verdenking zijn herhaalde biopsies en nauwgezette clinicopathologische correlatie cruciaal. [3,4]

### Folliculotrope mycosis fungoides (FMF)

#### Definitie en klinische presentatie

Folliculotrope mycosis fungoides is een variant MF gekenmerkt door infiltratie van neoplastische T-cellen rond en in de haarfollikels, met relatief weinig epidermotropie. [5,6] FMF presenteert zich met folliculaire papels, plaques en infiltraten, vaak met alopecie (wenkbrauwen, hoofdhuid, baardregio) en acneïforme laesies. Voorkeurslokalisaties zijn het hoofd-halsgebied, en bovenste deel van de romp. [5]

#### Histologie en prognose

Histopathologisch toont FMF perifolliculaire en intrafolliculaire infiltratie door atypische CD4+ T-cellen, met frequent mucineuze degeneratie van haarfollikels. [6] Door de diepe lokalisatie zijn diepe punch- of excisiebiopsies essentieel om de diagnose te stellen. De prognose is minder gunstig dan bij klassieke MF, met een hogere kans op progressie en extracutane verspreiding. [5]

#### Behandeling en klinische valkuilen

FMF reageert vaak minder goed op UVB of PUVA, mogelijk vanwege de diepere lokalisatie van de tumorcellen. Behandeling omvat radiotherapie bij gelokaliseerde laesies en systemische therapieën bij uitgebreidere ziekte. [3] FMF wordt frequent verward met acne vulgaris, folliculitis of cicatriciele alopecieën. Te oppervlakkige biopsies zijn een belangrijke valkuil. Bij persisterende, therapieresistente folliculaire laesies met alopecie in het hoofd-halsgebied moet FMF worden overwogen. [5,6]

### Sézary syndroom (SS)

#### Definitie en klinische presentatie

Sézary syndroom is een leukemische variant van CTCL, gekenmerkt door gelijktijdige infiltratie van maligne T-cellen in huid, lymfklieren en bloed. Kenmerkend zijn erythrodermie (>80% huidoppervlak), intense jeuk, gegeneraliseerde lymfadenopathie en aanwezigheid van Sézary-cellen in bloed, lymfeklieren en huid. [7,8]

#### Histologie, prognose en behandeling

Histologisch worden perivasculaire infiltraten gezien van atypische CD4+ T-cellen. Bij een groot deel van de patiënten is de histologie van de huid echter specifiek. Na het bepalen van T-cel clonaliteit is bloedonderzoek met immunofenotypering essentieel voor de diagnostiek. [8,9] De prognose is ongunstiger dan bij MF, met een mediane overleving van enkele jaren. [2] Therapie omvat systemische behandelingen zoals methotrexaat, interferon- $\alpha$ , mogamulizumab of mono-chemotherapie, en bij geselecteerde patiënten een allogene stamceltransplantatie. [3,7]

#### Aanvullende diagnostiek met flowcytometrie

Flowcytometrie van het bloed speelt een belangrijke rol bij de diagnostiek en follow-up van het Sézary-syndroom. [8,9] Met name het verlies van CD26 en CD7 op CD4-positieve T-cellen wordt klassiek gebruikt als criterium om tumorcellen te herkennen. [10,11] Recente studies met meer uitgebreide panels toonden de uitgebreide heterogeniteit aan van tumorcellen in het bloed en de meerwaarde van nieuwe markers als PD1, CCR4 en CD158k om tumorload te kwantificeren. [10]

#### Klinische valkuilen

SS kan lijken op andere oorzaken van erythrodermie zoals psoriasis, atopisch eczeem of geneesmiddelreacties. Uitgebreide analyse van met name T-cel receptor clonaliteit en bloedonderzoek met flowcytometrie is noodzakelijk om de diagnose Sézary te stellen. [7-10]



*Figuur 3. Lymfomatoïde papulose, verspreid op de romp erythemateuze papels in verschillende stadia van ontwikkeling.*

### SPECTRUM VAN PRIMAIR CUTANE CD30+ T-CEL LYMF-OPROLIFERATIEVE AANDOENINGEN

Deze groep cutane lymfomen wordt gekenmerkt door de expressie van CD30 door tumorcellen en omvat lymfomatoïde papulose (LyP) en primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom (pcALCL). [12,13] Deze ziekten worden gezien als de uitersten van een klinisch spectrum en tussenvormen worden regelmatig gezien.

#### Lymfomatoïde papulose (LyP)

LyP is gekenmerkt door het recidiverende episodes waarin clusters van papels en (ulcererende) nodi ontstaan die spontaan verdwijnen binnen 4-8 weken. Histologisch worden CD30+ grote atypische cellen gezien te midden van een ontstekingsinfiltraat. De prognose is uitstekend (10-jaars overleving ~100%). Behandeling is vaak expectatief; methotrexaat kan worden overwogen bij uitgebreide afwijkingen. [12,13]

#### Primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom (pcALCL)

PcALCL presenteert zich met solitaire of gelokaliseerde ulcererende tumoren die in een klein deel (rond de 20%) spontaan in regressie kunnen gaan. Histologisch worden grote anaplastische cellen gezien met CD30-expressie >75%. De prognose is goed (10-jaars overleving ~90%). Behandeling bestaat uit radiotherapie of excisie bij gelokaliseerde ziekte; bij uitgebreidere ziekte kan methotrexaat of brentuximab vedotin worden ingezet. [3,12,13] In een kleine minderheid van de gevallen, bij zeer uitgebreide ziekte met extracutane lokalisaties, wordt polychemotherapie ingezet.

#### Klinische valkuilen

Infectieuze of inflammatoire papulonodulaire aandoeningen (met name PLEVA, prurigo, insectenbeten) kunnen lijken op CD30+ proliferaties. Het klinisch beloop en herhaalde biopsieën kunnen helpen om de diagnose te stellen. [12]

#### Cutane B-cellymfomen (CBCL)

Hoewel minder frequent dan CTCL, is herkenning belangrijk omdat behandeling en prognose onderling sterk verschillen. [2,14,15]

#### Primair cutaan marginalezone lymfoom (PCMZL)

Dit indolente B-cel lymfoom presenteert zich met dermale of subcutane noduli op de romp. De prognose is uitstekend met lokale therapie zoals corticosteroiden (topicaal of intralesionaal), excisie of radiotherapie. [2,15]

#### Primair cutaan follicle-center lymfoom (PCFCL)

PCFCL presenteert zich met solitaire of meerdere cutane tumoren, meestal op hoofd en/of romp. Het beloop is zeer gunstig met >97% overleving op 5 jaar bij lokale behandeling. [2,15] Behandeling bestaat meestal uit radiotherapie.

#### Primair cutaan diffuus grootcellig B-cel lymfoom, leg type (PCDLBCL-LT)

Deze entiteit komt meestal voor bij oudere personen op de benen met noduli en/of (ulcererende) tumoren. De prognose is minder gunstig dan bij andere CBCL-varianten. Zo mogelijk wordt behandeling met R-CHOP chemotherapie, al dan niet gecombineerd met radiotherapie, ingezet. [2,14,15]

#### Klinische valkuilen

PCMZL kan geassocieerd zijn met een borrelia infectie. PCDLBCL-LT met ulcererende tumoren kan lijken op chronische veneuze insufficiëntie.

### DIAGNOSTISCHE BENADERING EN KLINISCHE TIPS

Vroege stadia van CTCL en CBCL kunnen zich presenteren met klinisch weinig-specifieke huidafwijkingen. Een huidbiopt gecombineerd met immunofenotypering en clonale TCR/BCR-analyse is noodzakelijk om een diagnose te stellen. Bij klinisch verdachte huidafwijkingen waarop geen histologische diagnose gesteld kan worden is een herhaalde biopsie

noodzakelijk. [1,2] Een essentiële stap in de diagnostiek is het samenbrengen van klinische informatie, histologische patronen en aanvullende immuun fenotypering. [3]

## DUPILUMAB EN CUTAAN T-CELLYMFROOM

Recent zijn meerdere studies verschenen waarin het ontstaan of de progressie van een CTCL wordt beschreven bij patiënten behandeld met dupilumab wegens vermeende atopische dermatitis. [16-18] In de meeste publicaties wordt aangenomen dat het gaat om progressie van een reeds bestaand CTCL. Een directe initiërende of oncogene rol van dupilumab lijkt onwaarschijnlijk. Behandeling met dupilumab kan echter ook een reversibele en goedaardige lymfomatoïde reactie veroorzaken die lijkt op een CTCL, maar histopathologisch verschilt. [19] Dit onderstreept het belang van alertheid op de mogelijkheid van een cutaan lymfoom bij volwassenen met een atypisch eczeem, en ondersteunt het verrichten van histopathologisch onderzoek vóór de start van dupilumab én bij verergering van huidafwijkingen tijdens behandeling met dupilumab.

## CONCLUSIE

Primair cutane lymfomen vormen een zeldzame en heterogene groep lymfomen met uiteenlopende klinische presentatie, prognose en optimale behandeling. Goede zorg vereist kennis van de diverse entiteiten, een goede beschrijving van de klinische presentatie, systematische en soms herhaalde histopathologische evaluatie, en multidisciplinaire samenwerking. [1-3]

## LITERATUUR

1. World Health Organization. *WHO Classification of Haematolymphoid Tumours*. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022-2023.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-1714.
3. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv30-iv40.
4. van Doorn R, Van Haselen CW, Van Voorst Vader PC, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*. 2000;136(4):504-510.
5. Cerroni L, Fink-Puches R, Bäck B, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: a distinct variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2002;99(12):4265-4270.
6. Willemze R, Meijer CJLM. Folliculotropic mycosis fungoides and associated follicular mucinosis. *J Cutan Pathol*. 1997;24(4):255-264.
7. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(1):95-106.
8. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2007;110(6):1713-1722.
9. Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M, et al. Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer*. 2018;93:47-56.
10. Najidh S, Tensen CP, van der Sluijs-Gelling AJ, et al. Improved Sezary cell detection and novel insights into immunophenotypic and molecular heterogeneity in Sezary syndrome. *Blood*. 2021;138(24):2539-2554.
11. Boonk SE, Zoutman WH, Marie-Cardine A, et al. Evaluation of immunophenotypic and molecular biomarkers for Sézary Syndrome using standard operating procedures: A multicenter study of 59 patients. *J Invest Dermatol*. 2016;136:1364-1372.
12. Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28(6):973-980.
13. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol*. 2000;18(14):3003-3013.
14. Vermeer MH, Geelen FA, van Haselen CW, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Arch Dermatol*. 1996;132:1304-8.
15. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2007;110(2):479-484.
16. Napolitano M, Scalvenzi M, Patruino C, et al. Mycosis fungoides unmasked by dupilumab treatment for atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14152.
17. Eichenfield DZ, McCalmont TH, Frieden IJ, et al. Dupilumab-associated cutaneous T-cell lymphoma: a case series. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):245-248.
18. Tokura Y, Hayashi A, Sugita K. Dupilumab therapy and risk of unmasking cutaneous T-cell lymphoma. *J Dermatol*. 2021;48(4):e147-e148.
19. Boesjes CM, van der Gang LF, Bakker DS, et al. Dupilumab-associated lymphoid reactions in patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2023;159(11):1240-1247.

## CORRESPONDENTIEADRES

Maarten Vermeer

E-mail: m.h.vermeer@lumc.nl