

Progressie van mycosis fungoïdes onder biologicals

S.E. Boonk¹, R. van Doorn², E.J. van Zuuren², M.H. Vermeer²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

S.E. Boonk

Leids Universitair Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie, B-1-Q

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: s.e.boonk@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 46-jarige vrouw werd in april 2014 verwezen in verband met huidafwijkingen verdacht voor een mycosis fungoïdes. Patiënte was sinds vijf jaar bekend met huidafwijkingen die geduid waren als een psoriasis vulgaris. Zij was hiervoor in de afgelopen jaren met wisselend succes behandeld met lokale corticosteroïden, UVB-lichttherapie en methotrexaat. In oktober 2013 werd gestart met adali-

mumab 40 mg subcutaan eenmaal per twee weken. In verband met onvoldoende effect werd na twaalf weken deze behandeling gestaakt en werd in februari 2014 overgegaan op ustekinumab 45 mg subcutaan. In maart 2014 kreeg zij haar tweede gift ustekinumab. In april ontstond er een snel progressieve zwelling op de buik in een reeds langer bestaande plaque. Patiënte is verder gezond en gebruikt geen andere medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Lichamelijk onderzoek toonde diffuus op de romp en met name rond de navel een tiental scherp begrensde, geïnfiltreerde, arciforme, deels confluërende, patches en plaques (figuur 1a). Boven de navel werd een scherp begrensde 5 cm grote bolronde tumor met oppervlakkige erosies gezien (figuur 1b).

Aanvullend onderzoek

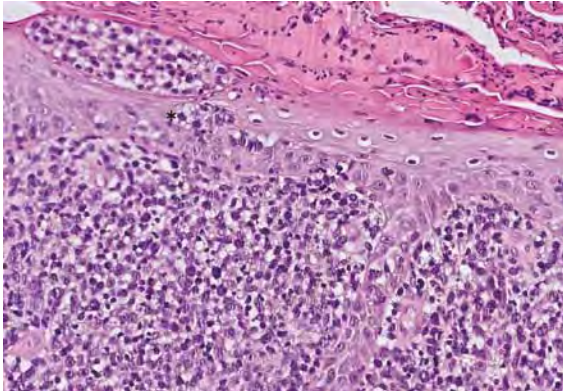
Histopathologisch onderzoek van de tumor boven de navel toonde epidermaal ulceratie en plaatselijk pautrierabcessen. Voorts werden er diffuus door de dermis sheets van atypische lymfoïde cellen gezien deels met blastair aspect, reikend tot diep in de sub-



Figuur 1a. Flank links meerdere scherp begrensde deels confluërende, geïndureerde plaques van verschillende grootte.



Figuur 1b. Boven de navel een 5 cm grote bolronde tumor met oppervlakkige erosies.



Figuur 2. Histopathologie toont epidermaal ulceratie met plaatselijk paurierabcessen () en sheets van atypische lymfoïde cellen diffuus door de dermis (100x).*

cutis (figuur 2). De atypische lymfoïde cellen waren sterk positief voor CD3, CD4 en CD5 met verlies van CD2. Sporadisch werden CD30-positieve blasten gezien. Revisie van bipten genomen in 2009 en 2010, toonden spaarzame lymfoïde infiltraten met atypische, weinig epidermotrope cellen, die retrospectief passen bij een lokalisatie van het cutane T-cellymfoom. De diagnose psoriasis die eerder bij patiënte was gesteld kwam hiermee te vervallen. Een CT-scan van hals-thoraxabdomen toonde geen aanwijzingen voor extracutane lokalisaties.

Diagnose

Tumorstadium mycosis fungoïdes (T3NoMo)

Beleid

Voor de patches en plaques werd gestart met (orale) PUVA-lichttherapie. De tumor boven de navel werd behandeld middels lokale radiotherapie met een totale dosis van 8 Gy. Patiënte bleef onder poliklinische controle en tijdens follow-up werden nog een drietal tumoren behandeld met lokale radiotherapie. Bij de laatste controle in juni 2016 waren er geen voor lymfoom verdachte afwijkingen.

BESPREKING

Mycosis fungoïdes is de meest voorkomende vorm van een cutaan T-cellymfoom en heeft in het algemeen een indolent ziektebeloop waarbij in de loop van de jaren progressie van patches naar plaques en bij een minderheid van de patiënten uiteindelijk naar tumoren op kan treden.¹ De prognose is afhankelijk van het stadium van de ziekte, waarbij patiënten met een tumorstadium mycosis fungoïdes een tien jaar ziektespecifieke overleving van 42% hebben.² In deze casus is het opvallend dat er snelle progressie van een patch/plaquestadium naar tumorstadium heeft plaatsgevonden onder gebruik van adalimumab en ustekinumab.

De hier gepresenteerde ziektegeschiedenis past bij eerdere beschrijvingen van patiënten waarbij progressie van een (nog niet herkend) cutaan lymfoom optrad bij gebruik van TNF α -inhibitoren.³ Een dergelijke ziekteprogressie is ook beschreven bij

gebruik van ciclosporine bij cutane lymfomen en passen bij het afremmen van een tegen de tumorcellen gerichte immuunrespons. In overeenstemming hiermee worden bij vroege stadia mycosis fungoïdes uitgebreide infiltraten gezien van CD8-positieve cytotoxische T-cellen.⁴

Het gebruik van (monoclonale) antilichamen als therapie van inflammatoire (huid)-aandoeningen heeft de behandeling van deze ziekten ingrijpend veranderd. Met het vaak langdurige gebruik van deze middelen is echter ook de zorg ontstaan dat samenhangend met de immunosuppressieve werking van deze behandelingen er ook een verhoogde kans bestaat op het ontwikkelen van maligniteiten.

Adalimumab is een IgG1-monoklonaal antilichaam tegen tumornecrosefactor-alfa (TNF- α), een belangrijk cytokine in de pathogenese van inflammatoire aandoeningen. Meerdere casereports beschrijven de ontwikkeling van een lymfoom tijdens de behandeling met adalimumab, waaronder het ontstaan van een hodgkinlymfoom tijdens adalimumab-behandeling voor de ziekte van Crohn en de ontwikkeling van een extranodaal diffuus grootcellig B-cellymfoom gedurende adalimumabbehandeling voor psoriasis.^{5,7} Huidlymfomen die nieuw werden gediagnosticeerd tijdens adalimumab betreffen drie patiënten met mycosis fungoïdes, een patiënt met een grootcellig anaplastisch cutaan T-cellymfoom en een patiënt met een lymfomatoïde papulose.^{3,8,9} Daarnaast is snelle verslechtering van een primair cutaan agressief epidermotroop CD8+ T-cellymfoom tijdens gebruik van adalimumab gerapporteerd.¹⁰

Ustekinumab is een IgG1K-monoklonaal antilichaam tegen IL-12 en IL-23. IL-12 is betrokken bij de differentiatie van CD4-positieve T-cellen tot het T-helper 1 (Th1)-fenotype en IL-23 induceert de differentiatie tot T-helper 17 (Th17)-cellen. Het ontstaan van een lymfoom tijdens gebruik van ustekinumab werd tot nu toe slechts enkele keren beschreven, namelijk een MALT-lymfoom in de maag tijdens ustekinumabbehandeling bij een patiënt met psoriasis en een CD30+ grootcellig anaplastisch T-cellymfoom in de huid en lymfeklieren gedurende ustekinumabtherapie voor pityriasis rubra pilaris.^{11,12}

Verskillende studies hebben het risico op het ontwikkelen van maligniteiten bij gebruik van biologicals onderzocht. In vergelijking met de gezonde populatie werd een toegenomen risico op het ontwikkelen van een lymfoom gevonden.^{13,14} Nationale registratiestudies voor reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekten en psoriasis vonden echter geen relatie tussen de behandeling met een anti-TNF-behandeling en het ontwikkelen van een lymfoom.¹⁵⁻¹⁷

Deze casus presenteert een patiënte met mycosis fungoïdes waarbij progressie ontstond tijdens gebruik van adalimumab en ustekinumab. Bij een

psoriasisform huidbeeld dat niet of nauwelijks reageert op een biological, of juist snelle progressie vertoont, moet men voor de differentiële diagnose bedacht zijn op een cutaan T-cellymfroom.

LITERATUUR

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
2. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-9.
3. Nikolaou V, Papadavid E, Economidi A, et al. Mycosis fungoides in the era of antitumour necrosis factor- treatments. *Br J Dermatol* 2015;173:590-3.
4. Vermeer MH, Geelen FA, Kummer JA, Meijer CJ, Willemze R. Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T cells in mycosis fungoides increases with progression from plaque stage to tumor stage disease. *Am J Pathol* 1999;154:1203-10.
5. Edison N, Belhanes-Peled H, Eitan Y, et al. Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract after treatment with adalimumab in resistant Crohn's colitis. *Hum Pathol* 2016;57:45-50.
6. Rodriguez AA, Kerner J, Luna-Fineman S, Berry GJ. Hodgkin lymphoma following adalimumab for the treatment of Crohn's disease in an adolescent. *Dig Dis Sci* 2014;59:2403-5.
7. Nosotti L, Baiocchi A, Bonifati C, et al. Unusual case of B cell lymphoma after immunosuppressive treatment for psoriasis. *World J Hepatol* 2015;7:814-8.
8. Hruska CJ, Bertoli RJ, Young YD, Burkhart PH, Googe PB. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma in a patient receiving adalimumab. *JAAD Case Rep* 2015;1:56-9.
9. Park JH, Lee J, Lee JH, Lee DY, Koh EM. Lymphomatoid papulosis in a patient treated with adalimumab for juvenile rheumatoid arthritis. *Dermatology* 2012;225:259-63.
10. Jacks SM, Taylor BR, Rogers RP 3rd, et al. Rapid deterioration in a patient with primary aggressive cutaneous epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell ('Berti') lymphoma after administration of adalimumab. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:e86-7.
11. González-Ramos J, Alonso-Pacheco ML, Mayor-Ibarguren A, Herranz-Pinto P. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in a patient with severe psoriasis receiving ustekinumab. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106:326-7.
12. Humme D, Beyer M, Röwert-Huber HJ, Sterry W, Philipp S. CD30-positive anaplastic large cell T-cell lymphoma developing during immunosuppressive therapy of pityriasis rubra pilaris with ustekinumab. *Hautarzt* 2013;64:190-4.
13. Pallavicini FB, Caporali R, Sarzi-Puttini P, et al. Tumour necrosis factor antagonist therapy and cancer development: analysis of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev* 2010;9:175-80.
14. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400-8.
15. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56:2886-95.
16. Papp KA, Dekoven J, Parsons L, et al. Biologic therapy in psoriasis: perspectives on associated risks and patient management. *J Cutan Med Surg* 2012;16:153-68.
17. Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, Dubinsky MC, Siegel CA. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1443-51.

SAMENVATTING

Een 46-jarige vrouw met sinds vijf jaar bestaande huidafwijkingen werd onder de diagnose psoriasis vulgaris behandeld met achtereenvolgens adalimumab en daarna ustekinumab, waarop binnen zes maanden progressie van het huidbeeld ontstond met tumorvorming. Afgenomen biopten van huidtumoren en revisie van eerder afgenomen histologie van plaques toonden beide het beeld van een mycosis fungoides. De snelle progressie van de ziekte tijdens de behandeling met adalimumab en ustekinumab suggereert dat deze immuunsuppressieve therapie een rol heeft gespeeld bij de progressie van haar mycosis fungoides.

TREFWOORDEN

mycosis fungoides – tumor – biological agent

SUMMARY

A 46-year-old woman with a 5 year history of skin lesions that were diagnosed as psoriasis vulgaris was treated with adalimumab and ustekinumab. Within 6 months of treatment the disease progressed with development of tumors. Histology of skin tumors and revision of previous biopsies that were taken from plaques both showed a mycosis fungoides. The rapid progression of disease during treatment with adalimumab and ustekinumab suggests that these immunosuppressive therapies played a role in disease progression.

KEYWORDS

mycosis fungoides – tumour – biologic

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen