

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTvDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.



HOOFDREDACTIE

Dr. Rob C. Beljaards
Centrum Oosterwal
Binnenweg 209 | 2101 JJ Heemstede
Sandstep Healthcare Invest
Biltseweg 14 | 3755 ME Bosch en Duin
T 06-51610799 | E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Het katern Vereniging valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur van de NVDV.

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

Dr. M.W. Bekkenk (*Domeingroep pigmentstoornissen*)
Dr. A.M. van Coevorden (*Domeingroep cosmetische dermatologie*)
P.K. Dikrama (*Domeingroep haar & nagels*)
Dr. M.B.A. van Doorn (*Domeingroep inflammatoire dermatosen*)
Dr. R. van Doorn
Dr. S. van der Geer-Rutten (*Domeingroep dermatochirurgie & lasers*)
Dr. A. Galimont-Collen (*Domeingroep dermatotherapie*)
Dr. S.M. Habib
F.M. Homan
C.J. de Jonge (*Domeingroep kinderdermatologie*)
M.J. Jonker (*Domeingroep anogenitale dermatosen*)
Dr. N.A. Kukutsch
Dr. T.M. Le
Dr. A.J. Onderdijk
Prof. dr. T. Rustemeyer (*Domeingroep allergie & eczeem*)
M. Tebbe-Gholami (*Domeingroep oncologie*)
Dr. H.B. Thio (*Domeingroep huidinfecties en SOA*)
Dr. M.B. Visch (*Domeingroep Vaten*)

WERKGROEP 'IN HET KORT'

D. Appelen
M.W.D. Brouwer
Dr. F.M. Garritsen
J.G.M. Logger
A.L. Nguyen

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:
zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTvDV.
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht
Jannes van Everdingen (j.vaneverdingen@nvdv.nl)
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponseleer

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2022 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ISSN 0925-8604

ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
Contactadres: redactiesecretariaat@nvdv.nl

INHOUD

SNNDV-THEMADAG

(Gastredacteuren: Valerie Verstraeten, Tom Hillary)

- 3** Voorwoord
- 4** Programma
- 5** Lijst van sprekers
- 7** 50 jaar onderzoek van cutane lymfomen in Nederland
- 11** Effect van multiprofessionele zorg op ongeplande heropnames en levenskwaliteit van cutane lymfoompatiënten in België
- 15** Casuïstiek cutane lymfomen: do's en don'ts
- 19** Kwaliteit van leven en organisatie van multidisciplinaire cutane lymfomenzorg in Nederland
- 21** Erythrodermie bij cutane T-cellymfomen
- 25** Mycosis fungoides en varianten
- 30** Kliniek en histologie van grootcellige cutane B-cellymfomen
- 33** Cutane lymfomen bij kinderen
- 37** CD30 positieve lymfoproliferatieve aandoeningen
- 41** Ongewone xanthomen
- 45** Sézary syndroom: een vroege diagnose is (letterlijk) van levensbelang

VERENIGING

- 49** Standpunt abrocitinib bij volwassen patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem
- 54** Standpunt tirbanibuline bij actinische keratose

ILLUSTRATIE OMSLAG

© Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijnse en Jean-Marc van Tol.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties.

SPECIALS

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.



Themadag: 50 jaar onderzoek van cutane lymfomen in Nederland

De Themadagcommissie van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie (SNNDV) heet u van harte welkom op de Themadag "50 jaar onderzoek van cutane lymfomen in Nederland" op zaterdag 19 maart 2022 in 's-Hertogenbosch..

Geachte collega,

Onze enthousiaste Themadagcommissie heeft een programma samengesteld dat ons de laatste inzichten verschaft over cutane lymfomen. De commissie bestaat uit Tom Hillary, Valerie Verstraeten samen met de experts Maarten Vermeer, Koen Quint en Sherida Woei-A-Jin. Klassiekers zoals Mycosis fungoides, lymfomatoïde papulose, Sezary passeren de revue. Er komt antwoord op de vraag wat nu precies een lymfoom is. Tevens zullen we de valkuilen in de diagnostiek belichten zodat u daar niet in hoeft te trappen.

Zoals u van de SNNDV gewend bent, doorspekken we het programma met een spannende carroussel van klinische gevallen. Ik hoop u talrijk te mogen ontmoeten in 's-Hertogenbosch!

Mede namens het bestuur
en de Themadagcommissie van de SNNDV,

Yvette Assen
Voorzitter

HOOFDSPONSORS

abbvie

GALDERMA
EST. 1981

AMGEN®

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

ORGANISATIE Stichting Nederlandstalige Nascholing
voor Dermatologie en Venereologie
Website: www.snndv.nl

LOCATIE Congrescentrum 1931 Brabanthallen
Oude Engelseweg 1
5222 AA 's-Hertogenbosch
Tel.: +31 73-6293212
Website: www.1931.nl

BESTUUR

Voorzitter:
Drs. Yvette Assen

Secretaris:
Prof.dr. Sofie De Schepper

Penningmeester:
Dr. Marijke Kamsteeg

Algemene Leden:
Dr. Hilde Stals
Dr. Annelies Reynaers
Dr. Tom Hillary
Dr. Valerie Verstraeten
Drs. Marijke Brouwer

THEMADAG COMMISSIE Dr. Valerie Verstraeten
Dr. Tom Hillary
Prof.dr. Maarten Vermeer
Dr. Koen Quint
Dr. Sherida Woei-A-Jin

SECRETARIAAT Prof.dr. Sofie De Schepper
UZ Gent
C. Heymanslaan 10
9000 Gent
België
E-mail: Sofie.DeSchepper@UGent.be

CONGRESBUREAU Congresbureau Mediscon
J. Franklinstraat 19-H
1056 SW Amsterdam
Tel.: +31 20-2082106



Programma Themadag SNNDV "50 jaar onderzoek van cutane lymfomen in Nederland" zaterdag 19 maart 2022

08.45 - 09.25	Ontvangst en registratie		Voorzitters: Sherida Woeij-A-Jin & Koen Quint
09.25 - 09.30	WELKOMSTWOORD Yvette Assen	14.00 - 14.20	Valkuilen in de diagnostiek van pseudolymfomen Marijke van Dijk
	Voorzitters: Maarten Vermeer & An Bervoets		
09.30 - 10.15	50 jaar onderzoek van cutane lymfomen in Nederland Rein Willemze	14.20 - 14.40	CD30 positieve lymfoproliferatieve aandoeningen An Bervoets
10.15 - 11.00	Kliniek van cutane lymfomen en organisatie van zorg in België en Nederland Sherida Woeij-A-Jin, Annemie Busschots en Rosanne Ottevanger	14.40 - 15.00	Radiotherapie bij cutaan T-cellymfoom Adinda Baten
11.00 - 11.30	PAUZE	15.00 - 15.15	Kliniek en histologie van cutane B-cel lymfomen Maarten Vermeer & Anne Roos Schrader
	Voorzitters: Valerie Verstraeten & Tom Hillary	15.15 - 15.45	PAUZE
11.30 - 12.00	Erythrodermie: differentiaal diagnose en diagnostische markers Maarten Vermeer		Voorzitters: Marijke Brouwer & Annelies Reynaers
12.00 - 12.45	Mycosis fungoides en varianten Koen Quint	15.45 - 16.15	Casuïstiek van cutane B-cellymfomen Maarten Vermeer & Patty Jansen
12.45 - 13.00	Cutane lymfomen bij kinderen Rein Willemze	16.15 - 16.30	Casus 1 – Ongewone xanthomen Julie Le Mahieu
13.00 - 14.00	LUNCH		Casus 2 – Sezary syndroom: een vroege diagnose is (letterlijk!) van levensbelang Hannah De Leye
		16.30 - 16.35	AFSLUITING

Sprekers

Dr. Adinda Baten

Radiotherapeut-oncoloog
UZ Leuven
Herestraat 49
3000 Leuven
België
adinda.baten@uzleuven.be

Prof.dr. An Bervoets

Dermatoloog
UZA
Drie Eikenstraat 655
2650 Edegem
België
an.bervoets@uantwerpen.be

Dr. Annemie Busschots

Dermatoloog
Consulent cutane lymfomen
UZ Leuven
Herestraat 49
3000 Leuven
België
anne-marie.busschots@uzleuven.be

Dr. Hannah De Leye

Dermatoloog in opleiding
Dermatologie Maldegem
Brugse Steenweg 181A
9990 Maldegem
België
Hannah.DeLeye@dermatologiemaldegem.be

Prof.dr. Marijke van Dijk

Patholoog
UMCU
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Nederland
M.R.vanDijk-20@umcutrecht.nl

Dr. Patty Jansen

Patholoog
LUMC
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
P.M.Jansen@lumc.nl

Dr. Julie Lemahieu

Dermatopatholoog
Dermopat
Koning Albertlaan 210
9000 Gent
België
julie.lemahieu@dermpat.be

Drs. Rosanne Ottevanger

Arts-onderzoeker
LUMC
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
R.Ottevanger@lumc.nl

Dr. Koen Quint

Dermatoloog
LUMC
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
K.D.Quint@lumc.nl

Dr. Anne Roos Schrader

Patholoog
LUMC
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
A.M.R.Schrader@lumc.nl

Prof.dr. Maarten Vermeer

Dermatoloog
LUMC
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
M.H.Vermeer@lumc.nl

Prof.dr. Rein Willemze

Dermatoloog
LUMC
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
rein.willemze@planet.nl

Sherida Woei-A-Jin

Internist-hematoloog en medisch
oncoloog
UZ Leuven
Herestraat 49
3000 Leuven
België
sherida.woei-a-jin@uzleuven.be



50 jaar onderzoek van cutane lymfomen in Nederland

R. Willemze

Dit jaar is het precies vijftig jaar geleden dat het wetenschappelijk onderzoek van cutane lymfomen in Nederland van start ging. In dit historisch overzicht zullen de ontwikkelingen in de diagnostiek, classificatie en behandeling van deze groep zeldzame aandoeningen besproken worden. Hierbij zal het belang van klinisch-pathologische correlatie en de centrale rol van de dermatoloog benadrukt worden.

CUTANE LYMFOMEN VOOR 1980

Cutane lymfomen vormen een heterogene groep van maligne T- of B-cel proliferaties die zich primair in de huid manifesteren zonder tekenen van extracutane lokalisaties. Onderscheid tussen cutane lymfomen en reactieve huidaandoeningen, en tussen de verschillende typen cutane lymfomen onderling, vormt vaak een groot probleem voor zowel de dermatoloog als de patholoog. Tot ongeveer 1980 waren mycosis fungoides (MF) en het Sezary syndroom (SS) en enkele zeldzame varianten van MF de enige bekende typen cutaan lymfoom. In die periode begon in Nederland het onderzoek bij deze aandoeningen, dat dan ook primair gericht was op het ontwikkelen van nieuwe technieken, die behulpzaam konden zijn bij de vroegdiagnostiek. [1,2] Het eerste bibliografisch naspeurbare artikel van Nederlandse bodem over dit onderwerp verscheen precies 50 jaar geleden in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [3].

In 1975 introduceerde Lutzner en Edelson het begrip cutaan T-cellymfoom (CTCL) als een overkoepelend begrip voor MF, varianten van MF en het Sezary syndroom en soms ook voor alle T-cellymfomen die zich in de huid presenteren, vaak zonder dat duidelijk wordt gemaakt om welke aandoening het precies gaat. [4] Naast MF en SS kunnen ook veel andere maligne lymfomen zich in de huid manifesteren, primair dan wel secundair. Hierbij was de rol van de dermatoloog beperkt. De dermatoloog verrichte een biopsie of excisie, de patholoog stelde de diagnose maligne lymfoom met behulp van classificatieschema's die volledig gebaseerd waren op histologische criteria, en op basis van de histologische diagnose en de resultaten van stageringsonderzoek bepaalde de hematoloog welke behandeling gegeven moest worden. Onderscheid tussen primair en secundair cutane lymfomen werd niet gemaakt, en ook tot de huid beperkte lymfomen werden beschouwd als een systemische aandoening en als zodanig behandeld.

PRIMAIR VERSUS SECONDAIR CUTANE LYMFOMEN

In de jaren tachtig begon de Leidse groep als eerste en later gevolgd door andere Europese groepen onderscheid te maken

tussen maligne lymfomen die bij eerste presentatie beperkt zijn tot de huid (primair cutane lymfomen) en secundair cutane lymfomen. Data van de in 1985 opgerichte Nederlandse werkgroep voor cutane lymfomen toonde aan dat primair cutane lymfomen zowel klinisch als biologisch verschillen van histologisch overeenkomstige nodale lymfomen met of zonder secundaire huidlokalisaties. Zij hebben vaak een ander klinisch beloop, doorgaans een betere prognose, en dienen daarom ook op een andere wijze behandeld te worden. [5] Deze nieuwe bevindingen leidden tot de definitie van een aantal nieuwe typen CTCL en cutane B-cellymfomen (CBCL), alsmede nieuwe classificatieschema's voor de groep van primair cutane lymfomen. Deze waren niet langer gebaseerd op puur histologische criteria, maar op een combinatie van klinische, histologische, fenotypische en genetische factoren. [5,6] Tabel 1 toont de recente update van de WHO-EORTC classificatie voor primair cutane lymfomen met daarbij de in de westerse wereld geldende relatieve frequentie en ziekte gerelateerde vijfjaarsoverleving van de verschillende typen CTCL en CBCL. [6]

KLINISCH-PATHOLOGISCHE CORRELATIE

Het meest bijzondere kenmerk van cutane lymfomen is dat ze met het blote oog gezien kunnen worden en gemakkelijk toegankelijk zijn voor (histologisch) onderzoek, waardoor optimale klinisch-pathologische correlatie mogelijk is. Het feit dat diagnose en classificatie niet langer alleen op histologische criteria gebaseerd zijn, maar mede op klinische criteria, impliceert een veel belangrijkere rol voor de dermatoloog dan voorheen. Klinisch-pathologische correlatie heeft onder meer tot de volgende inzichten geleid.

Allereerst bleek dat de verschillende typen CTCL en CBCL naast histologische ook karakteristieke klinische kenmerken hebben die behulpzaam zijn bij het stellen van de juiste diagnose. Het voorkomen van erythemasquameuze patches en plaques op niet aan zonlicht blootgestelde huidgebieden, met name het zwembroekgebied, is een alom bekend kenmerk van MF. Geïnfiltreerde plaques en alopecie in het wenk-

Dermatoloog, afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden

Tabel 1. Relative frequency and prognosis of primary cutaneous lymphomas included in the 2018 update of the WHO-EORTC classification [6]

WHO-EORTC Classification 2018	Frequency (%)#	5-year DSS (%)#
Cutaneous T-cell lymphomas		
Mycosis fungoides	39	88
Mycosis fungoides variants		
• Folliculotropic MF	5	75
• Pagetoid reticulosis	<1	100
• Granulomatous slack skin	<1	100
Sézary syndrome	2	36
Adult T-cell leukemia/lymphoma	<1	NDA
Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders		
• Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	8	95
• Lymphomatoid papulosis	12	99
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	1	87
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	<1	16
Chronic active EBV infection	<1	NDA
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes		
• Primary cutaneous γ/δ T-cell lymphoma	<1	11
• Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8-positive T-cell lymphoma (provisional)	<1	31
• Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell LPD (provisional)	6	100
• Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma (provisional)	<1	100
• Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS	2	15
Cutaneous B-cell lymphomas		
Primary cutaneous marginal zone lymphoma	9	99
Primary cutaneous follicle center lymphoma	12	95
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	4	56
EBV-positive mucocutaneous ulcer (provisional)	<1	100
Intravascular large B-cell lymphoma	<1	72

DSS: disease-specific survival; NDA: no data available; LPD: lymphoproliferative disorder; NOS: not otherwise specified. # Based on data included in Dutch and Austrian cutaneous lymphoma registries between 2002 and 2017.

brauwgebied zijn karakteristiek voor een follikulotrope MF. Primair cutane marginale zone lymfomen presenteren zich bij voorkeur met (multipel) nodi en plaques op schouders en bovenarmen, primair cutane follikelcentrumlymfomen met gelokaliseerde afwijkingen op de romp en met name het behaarde hoofd, en het primair cutaan diffuus grootcellig B-cellymfoom, been type in 85% van de patiënten op het been. Deze en andere voorbeelden laten zien dat de lokalisatie van de huidafwijkingen een belangrijk diagnostisch hulpmiddel kan zijn.

Klinisch-pathologische correlatie heeft ook tot het inzicht geleid dat verschillende typen CTCL eenzelfde histologisch beeld kunnen laten zien. Dat betekent dat een classificatie van cutane lymfomen nooit gebaseerd kan zijn op louter histologische criteria. Het betekent ook dat de patholoog soms niet meer dan een differentiaaldiagnose kan geven. Een diffuus infiltraat dat voor 90% uit grote CD30 positieve cellen bestaat kan passen bij een diagnose cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom (C-ALCL), maar ook bij een lymfomatoïde papulose (komen en gaan van papels en nodi) of bij een getransformeerde MF (aanwezigheid of geschiedenis van patches en plaques). De uiteindelijke diagnose wordt dus bepaald door klinisch beeld of beloop. De dermatoloog zal dus met

aanvullende klinische informatie moeten komen. Optimale samenwerking tussen dermatoloog en patholoog is derhalve essentieel voor een definitieve diagnose en adequate behandeling.

THERAPEUTISCHE ONTWIKKELINGEN

Ontwikkelingen op het gebied van de immunologie en onco-genetica gedurende de afgelopen vijftig jaar hebben ten grondslag gelegen aan het herkennen van nieuwe typen CTCL en CBCL, nieuwe classificatieschema's en het ontwikkelen van nieuwe diagnostische en prognostische biomarkers. Door onderscheid te maken tussen primair en secundair cutane lymfomen is de behandeling van onder meer het primair cutaan anaplastische grootcellig lymfoom en het primair cutaan follikelcentrumlymfoom ingrijpend veranderd. Niet langer werden deze patiënten routinematig met agressieve chemotherapie behandeld, maar bleek behandeling met lokale radiotherapie of zelfs een expectatief beleid bij C-ALCL die spontaan verdwenen waren afdoende. De behandeling van de klassieke CTCL (MF en SS) daarentegen toonde na de introductie van PUVA, interferon, retinoiden en extracorporele fotofereze in de jaren zeventig en tachtig nauwelijks verdere verandering. Gelukkig is daar de laatste jaren verandering

in gekomen. Brentuximab vedotin, een monoklonaal anti-CD30 antilichaam, blijkt een uiterst effectief middel bij cutane lymfomen die het CD30 molecuul tot expressie brengen, zoals C-ALCL, maar ook een deel van de patiënten met een gevorderd stadium van MF of SS. [7] Mogamulizumab, een antilichaam tegen de chemokinereceptor CCR4 dat hoog tot expressie komt op de maligne T-cellen, is geregistreerd voor patiënten met SS en MF en is met name effectief bij patiënten met uitbreiding naar het perifere bloed. [8] Het is ook verheugend dat sinds enige jaren chloormethine (stikstofmosterd) in de vorm van een gel weer beschikbaar is gekomen. [9] In de nasleep van de aanslagen in New York in 2001 was dit jarenlang niet of nauwelijks het geval.

Next generation sequencing (NGS) studies hebben niet alleen meer inzicht gegeven in de pathogenese van de verschillende typen cutane lymfomen, maar geven ook uitzicht op nieuwe behandelingsvormen. Afwijkende signaaltransductieroutes vormen aantrekkelijke aangrijpingspunten voor een meer doelgerichte behandeling. De bevinding dat bij verschillende typen cutane lymfomen dezelfde signaaltransductieroute aangedaan kan zijn, betekent ook dat ze van eenzelfde behandeling baat kunnen hebben. Het is daarom te verwachten dat in de nabije toekomst de keuze van behandeling vooral gebaseerd zal zijn op gemeenschappelijke therapeutische targets en de precieze klinisch-pathologische diagnose van minder belang is.

SAMENVATTING

Cutane lymfomen vormen een heterogene groep van maligne T- of B-cel proliferaties die zich primair in de huid manifesteren zonder tekenen van extracutane lokalisaties. Deze aandoeningen zijn zeldzaam en de diagnostiek en behandeling vormen vaak een groot probleem voor zowel de dermatoloog als de patholoog. In dit historisch overzicht zullen recente ontwikkelingen in de diagnostiek, classificatie en behandeling van deze groep zeldzame aandoeningen besproken worden. Hierbij zal het belang van klinisch-pathologische correlatie en de centrale rol van de dermatoloog benadrukt worden.

TREFWOORDEN

Cutaan lymfoom – diagnose – classificatie - behandeling

SUMMARY

Cutaneous lymphomas represent a heterogeneous group of malignant lymphomas that present primarily in the skin with no evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis. The diagnosis and treatment of these rare conditions are challenging for both dermatologists and pathologists. In this historic overview recent developments in the diagnosis, classification and treatment of these conditions are discussed. The importance of clinicopathological correlation and the central role of the dermatologist in this process are highlighted.

KEYWORDS

Cutaneous lymphoma – diagnosis – classification - treatment

LITERATUUR

1. Van Vloten WA, Schaberg A, van der Ploeg M. Cytophotometric studies on mycosis fungoides and other cutaneous reticuloses. *Bull Cancer*. 1977;64:249-58.
2. Meijer CJ, van der Loo EM, van Vloten WA, et al. Early diagnosis of mycosis fungoides and Sézary's syndrome by morphometric analysis of lymphoid cells in the skin. *Cancer*. 1980;45:2864-71.
3. Van Vloten WA. DNA-metingen als hulpmiddel bij de vroege diagnostiek van maligne huid-reticulosen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1972;116:2024-6.
4. Lutzner M, Edelson R, Schein P, Green I, Kirkpatrick C, Ahmed A. Cutaneous T-cell lymphomas: the Sézary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. *Ann Intern Med*. 1975;83:534-52.
5. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood*. 1997;90:354-71.
6. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703-1714. Erratum in: *Blood*. 2019;134:1112.
7. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390:555-566.
8. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1192-1204.
9. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02% gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*. 2013;149:25-32.

CORRESPONDENTIEADRES

Rein Willemze

E-mail: rein.willemze@planet.nl



Effect van multiprofessionele zorg op ongeplande heropnames en levenskwaliteit van cutane lymfoompatiënten in België

F.J.S.H. Woei-A-Jin¹, H. Baart^{1,2}, K. Sents¹, M. Dieu², C. Stuyven², K. Denivelle², A. Busschots³

INLEIDING

Cutane lymfomen vormen een zeldzame groep huidkankers waarvan de klinische presentatie erg variabel kan zijn, al naargelang het type lymfoom en het stadium van de aandoening. [1] Clinicopathologische correlatie is essentieel bij de diagnose van primair cutane lymfomen en behoort tot de expertise van de patholoog en de dermatoloog. In een aantal gevallen dient gedifferentieerd te worden met een systemisch lymfoom met secundaire huidaantasting. Aangezien dit laatste zelden voorkomt, is betrokkenheid van een hematoloog of medisch oncoloog slechts bij een minderheid van de nieuw gediagnostiseerde patiënten nodig.

Bij twijfel over een agressief systemisch B- of T-cellymfoom is dringende oppuntstelling aangewezen vanwege de negatieve invloed op prognose bij diagnostische delay. Het missen van een asymptomatisch indolent B-cel lymfoom met secundaire huidbetrokkenheid heeft daarentegen weinig consequenties vanwege het watchful waiting beleid. Pas bij het ontwikkelen van symptomen (bijvoorbeeld koorts, nachtzweeten, vermagering, mechanische hinder door lymfadenopathie) ontstaat een behandelindicatie.

Bij de behandeling van volwassen primair cutane lymfoom patiënten kunnen dermatologen, radiotherapeuten, hematologen en/of medische oncologen betrokken zijn, bij kinderen zo nodig de pediater. Idealiter blijven dermatologen betrokken tijdens het ganse behandeltraject van deze patiënten en is sprake van een nauwe samenwerking tussen de verschillende disciplines om misdiagnose van nieuwe huidafwijkingen en overbehandeling te voorkomen. Radiotherapeuten spelen een belangrijke rol al naargelang het type lymfoom of type letsel. Hematologen en/of medisch oncologen worden doorgaans betrokken bij de meer gevorderde stadia van cutane T-cel lymfomen, bij agressieve cutane B-cel lymfomen of bij patiënten met comorbiditeit. Tot slot werkt het cutane lymfomen team van ons centrum nauw samen met het katheterteam en de oncologisch chirurgen teneinde het aantal exit-site infecties te verminderen.

Mycosis fungoides en Sézary Syndroom kennen een chronisch, recidiverend verloop waarbij duurzame complete remissies ongewoon zijn. Deze patiënten worden doorgaans behandeld met consecutieve behandelingen tot verlies van respons of intolerantie. [2] Vooral in de late stadia, waarbij patiënten zich presenteren met talrijke ulcererende tumoren welke regelmatig surinfecteren, is de lokale behandeling erg intensief. Soms zij hierbij dagelijks per patiënt 2-3 verpleegkundigen nodig voor wondzorg wat betekent dat zij (bij hospitalisatie) gedurende 2-4 uur uit de reguliere zorg onttrokken worden. De fysieke pijn, schaamte over de zichtbare verminderingen, taboe en sociale isolatie maken deze chronische ziekte tot een ware lijdensweg. [3,4] De psychologische impact is niet alleen zeer groot voor de patiënt maar ook voor de omgeving. Het wisselen van verbanden is doorgaans erg pijnlijk en traumatiserend voor patiënt, familie en zorgverleners. De gevoelens van wanhoop en hopeloosheid bij deze patiënten worden verder versterkt door het tekort aan voldoende terugbetaalde medicijnen en andere hoge maandelijkse zorgkosten in België.

Het klinisch voordeel van een multidisciplinair praktijkmodel werd inmiddels beschreven voor tal van medische aandoeningen en kankers. Het is vooral waardevol gebleken voor patiënten met zeldzame of complexe maligne aandoeningen en draagt bij tot efficiëntere zorg op een kosteneffectieve manier wat resulteert in betere gezondheidsuitkomsten. [5]

Op basis van de resultaten van ongepubliceerde data van ons kwalitatieve onderzoek naar onder andere de noden van cutane lymfoom patiënten en hun naasten, werd een pilootproject gestart waarbij de impact van uitbreiding van het multidisciplinaire cutane lymfomen team met een verpleegkundig consulent op het aantal hospitalisaties en kwaliteit van leven werd onderzocht.

PILOOTPROJECT

Van 1 augustus 2020 tot 1 augustus 2021 werd een verpleegkundig consulent opgeleid en ingezet op de multidisciplinaire cutane lymfomen raadpleging in de Universitaire

¹ Afdeling Algemene Medische Oncologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, België

² Zone Oncologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, België

³ Afdeling Dermatologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, België

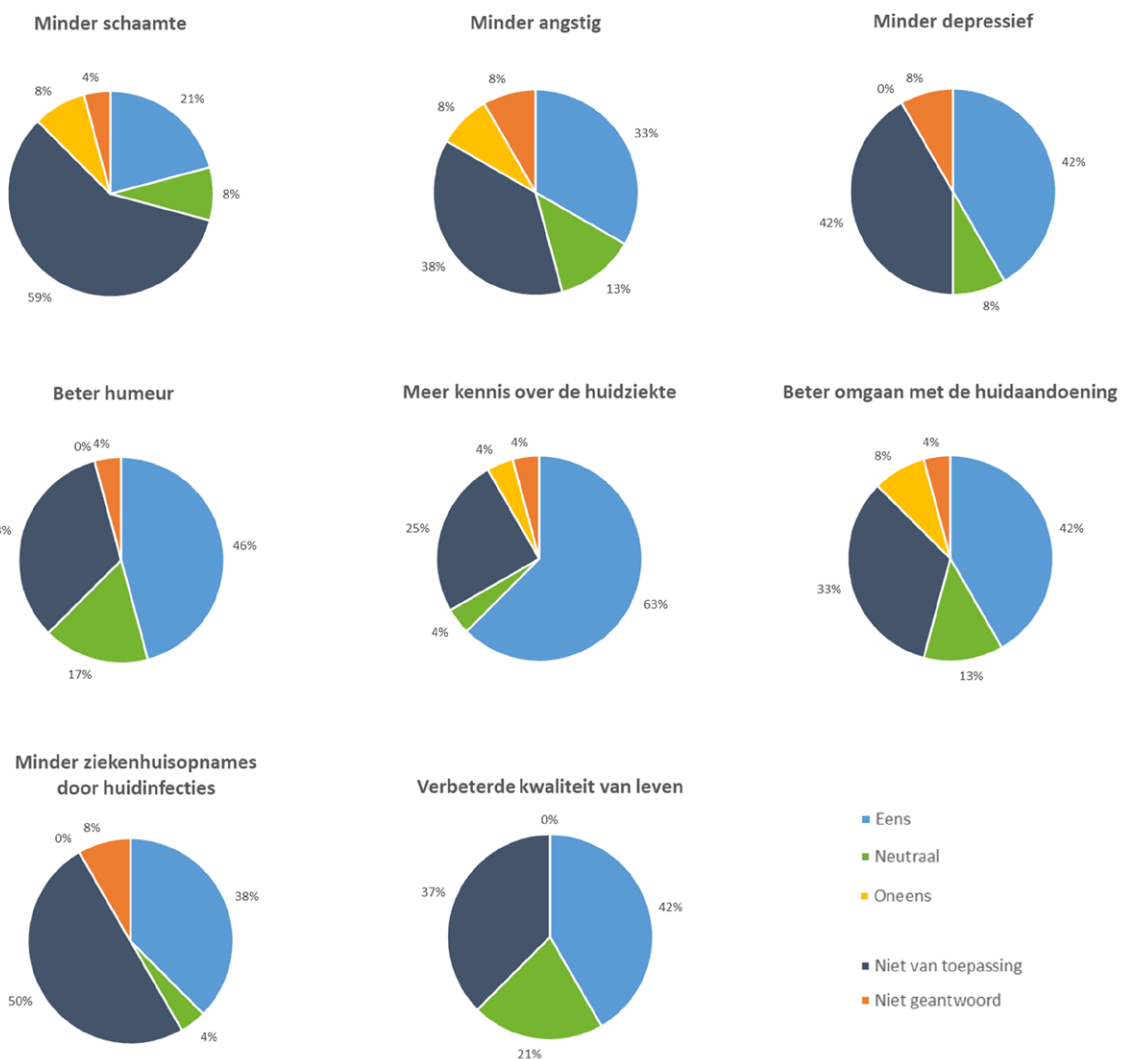
Ziekenhuizen (UZ) Leuven. Onze hypothese was dat integratie van verpleegkundige expertise in de cutane lymfomenzorg zou leiden tot betere omkadering, minder complicaties en toename van kwaliteit van leven. Hiervoor werd het aantal ongeplande heropnames binnen 30 dagen na ontslag in het jaar voorafgaand en na inzet van de verpleegkundig consulent gemeten. Daarnaast werden 'Patient Reported Outcome Measures' (PROMs) en 'Patient Reported Experience Measures' (PREMs) vragenlijsten afgenomen. Aangezien cutane lymfomen zeldzaam zijn, was uitgebreide validatie van de vragenlijsten middels focusgroepen niet mogelijk. In plaats daarvan werd de relevantie van de items getoetst aan de ervaringen van één van onze mycosis fungoides patiënten. Kwaliteit van

leven werd in kaart gebracht met behulp van de Skindex-29 vragenlijst. [6]

RESULTATEN

In een periode van 12 maanden werden 109 contacten met de verpleegkundig consulent geregistreerd. Patiënten die met multiproblematiek waren opgenomen, werden na ontslag regelmatig door de verpleegkundig consulent op raadpleging gezien. Voorlopige resultaten tonen dat het aantal ongeplande heropnames binnen 30 dagen na ontslag hierop daalde van 11 in 2020 naar 2 in de eerste 6 maanden van 2021. De PROM vragenlijsten werden door 24 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 61 jaar beantwoord. 58,3% van de res-

Invloed van verpleegkundige expertise op het functioneren en de levenskwaliteit van cutane lymfoom patiënten



pondenten waren mannen. De ernst van de huidaandoening werd als volgt door de patiënten gescoord: licht n=7, matig ernstig n=7, ernstig n=8 en zeer ernstig n=2. De effecten van extra verpleegkundige begeleiding op het zorgproces en hun kwaliteit van leven werd door de patiënten gescoord: 29% was minder moe, 25% gaf aan beter te slapen, 12% had een verbeterde conditie, 13% gaf aan beter de trap op te kunnen en langer te kunnen wandelen. 17% was beter in staat te kunnen werken of studeren en 37% gaf aan minder vaak voor werk of studie te verzuimen. 21% van de respondenten gaf aan vaker spontane dingen te doen en 21% meldde makkelijker dingen samen te doen. Er werd weinig effect op activiteiten in en om het huis gemeld (4% positief). Bijkomende verpleegkundige begeleiding leidde in 20% tot minder gevoelens van schaamte, in 35% zelfs tot minder gevoelens van angst en bij 42% van de respondenten tot afname van depressieve klachten. 37% van de respondenten gaven aan gemakkelijker om hulp te vragen. Patiënten gaven aan beter met hun huidletsels te kunnen omgaan (42%) en een beter humeur te hebben (46%). Een aanzienlijk deel van de respondenten (37%) ervoer meer controle over de huidaandoening en was beter in staat eigen keuzes te maken door verpleegkundige coaching. Het overgrote deel van de patiënten gaf aan meer kennis over de huidziekte (63%) en behandeling (59%) te hebben opgedaan. 25% van de patiënten wisten beter hoe zij hun medicatie moesten gebruiken en 42% van hen meldde minder nood aan medicijnen te hebben. Al met al gaf 42% van de patiënten aan dat verpleegkundige coaching en begeleiding tot een betere kwaliteit van leven had geleid.

Analyse van de PREMs was niet mogelijk, aangezien deze 1x per jaar worden afgenomen. Correlatie van de PROMs met de Skindex-29 resultaten volgt nog.

CONCLUSIE

Onze studieresultaten tonen dat het inzetten van verpleegkundige expertise een zeer positief effect heeft op de kwaliteit van leven van cutane lymfoom patiënten op functioneel, sociaal en psychisch vlak. Daarnaast werd een opvallende afname van ongeplande heropnames binnen 30 dagen na ontslag gezien. Wij adviseren dan de cutane lymfomenzorg niet alleen multidisciplinair, maar ook multiprofessioneel in te richten. Hierbij moet ook aan een dedicated psycholoog en sociaal werker worden gedacht met als doel het aantal langdurige hospitalisaties te verkorten (bij baseline: 10% hospitalisaties $\geq 37,7$ dagen) en patiënten met gevorderde stadia in staat te stellen meer tijd thuis bij familie en vrienden door te brengen.

DANKWOORD

Het pilootproject in de Universitaire Ziekenhuizen Leuven werd gefinancierd met persoonlijke middelen en bouwde voort op de resultaten van het kwaliteit van leven onderzoek in ons centrum dat mede mogelijk werd gemaakt door financiële ondersteuning van Kyowa Kirin en Takeda.

LEERPUNTEN

- Frequent multidisciplinair overleg en gezamenlijke opvolging van cutane lymfoom patiënten is van groot belang voor de kwaliteit van zorg.
- De inzet van verpleegkundige expertise en coaching binnen het zorgtraject cutane lymfomen heeft grote invloed op het functioneren en welzijn van patiënten.
- Een multidisciplinair en multiprofessioneel team moet dan ook worden nagestreefd.

TREFWOORDEN

kwaliteit van leven - multidisciplinaire zorg - verpleegkundig consulent

KEYWORDS

quality of life - dedicated cutaneous lymphoma nurse - multidisciplinary care

LITERATUUR

1. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. *WHO classification of skin tumours*, 4e ed. Lyon, 2018.
2. Scarisbrick JJ, Bagot M, Ortiz-Romero PL. The changing therapeutic landscape, burden of disease, and unmet needs in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2021;192:683-696.
3. Molloy K, Jonak C, Woei-A-Jin FJSH, et al. Characteristics associated with significantly worse quality of life in mycosis fungoides/Sézary syndrome from the Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIP) study. *Br J Dermatol*. 2020;182:770-779.
4. Ottavanger R, van Beugen S, Evers AWM, Willemze R, Vermeer MH, Quint KD. Quality of life in patients with Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Dec;35(12):2377-2387.
5. Tyler KH, Haverkos BM, Hastings J, Hu E, Philips R, Gru AA, et al. The role of an integrated multidisciplinary clinic in the management of patients with cutaneous lymphoma. *Front Oncol* 2015; 5: artikel 136.
6. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM et al. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol* 1996;107:707-713.

CORRESPONDENTIEADRES

Sherida Woei-A-Jin

E-mail: sherida.woei-a-jin@uzleuven.be



Casuïstiek cutane lymfomen: do's en don'ts

A. Busschots¹, E. Hauben², T. Tousseyn², F.J.S.H. Woei-A-Jin³

CASUS

Een 24-jarige patiënte werd in januari 2017 verwezen naar de dienst hematologie vanwege een nodulair letsel op de tongrug paramediaan links, sinds een tweetal maanden aanwezig. Anatomopathologisch onderzoek was verdacht voor een indolent T-cel lymfoproliferatief proces, klein- tot middelgrootcellig. Kleuringen voor CD2, CD3, CD5, CD4 en TCR BF1 waren positief, met verlies van CD7 en slechts een zeldzame CD30+ cel. Cytotoxische merkers (CD8, TIA 1, granzyme B en perforin) en NCAM kleurden enkele schaarse verspreide cellen. Immunohistochemisch onderzoek voor HPV en EBV in situ hybridisatie waren negatief. De Ki-67 proliferatie-index was laag (< 5%) en PCR toonde klonaliteit voor TCRB en TCRG.

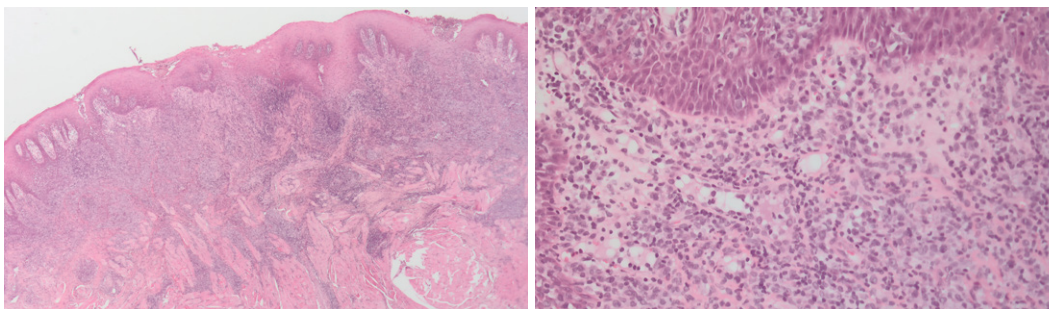
Patiënte verkeerde in goede algemene gezondheid, had geen B-symptomen, was enkele maanden voordien voor de eerste maal bevallen, nam geen medicatie en had geen tongpiercing. De stagingonderzoeken (labo, beenmerg/botboor en PET/CT) waren geruststellend. Vanwege gastro-intestinale klachten werden nog een gastro- en coloscopie verricht met biopsienames, eveneens zonder argumenten voor een lymfoproliferatief proces.

Er werd afgewacht en vier maanden later ontstond een papuleus letsel op het rechterbeen dat na enkele weken spontaan regresseerde. In juli 2017 werd een nieuw letsel thv de bovenlip geëxcideerd, met anatomopathologisch voorkeur voor een T-cel pseudolymfoom. PCR toonde klonaliteit voor TCRG doch niet verwant aan het initiële letsel op de tong. Tijdens de daaropvolgende maanden ontstonden nog meerdere solitaire

letsels, achtereenvolgens ter hoogte van bovenlip, tong, linkerhand, rechterhand, en nadat patiënte in april 2018 bevallen was van een tweede kindje nogmaals op de tong. Al deze letsels regresseerden spontaan na 3-4 weken.

In juli 2018 werd een excisiebiopt verricht van een nieuw recidief vooraan op de tong. Dit werd histologisch geïnterpreteerd als een CD30+ grootcellige transformatie van het initieel meer indolent T-cel lymfoproliferatief proces (afbeelding 1). Kleuringen voor TIA 1 en Granzyme B waren nu positief, MUM1 was positief en de Ki-67 proliferatie-index bedroeg > 80%. Verspreid waren talrijke mitosefiguren aanwezig en het letsel was klonaal verwant aan het initiële tongbiopt. Een nieuwe staging met PET/CT was geruststellend en chemotherapie met CHOP werd opgestart. Na 6 cycli werd complete remissie bekomen doch deze was slechts van korte duur.

In februari 2019, een maand na de laatste chemotoediening, ontstond een nieuw klein papuleus letsel op de tong en 2 weken later een papel op de linker wijsvinger. Het eerste regresseerde spontaan, het tweede werd gebiopteerd. Ook dit cutaan letsel was histologisch opnieuw sterk verdacht voor lokalisatie van het gekende kleincellig en ook deels CD30+ grootcellig lymfoproliferatief proces. In april 2019 werd nog een biopt gepreleveerd van alweer een nieuw letsel op de tong (afbeelding 2) met deze keer een weinig dens kleincellig T-cel infiltraat met een beperkte CD30+ grootcellige component. Beide laatste letsels waren klonaal verwant aan de vorige tongbiopten.

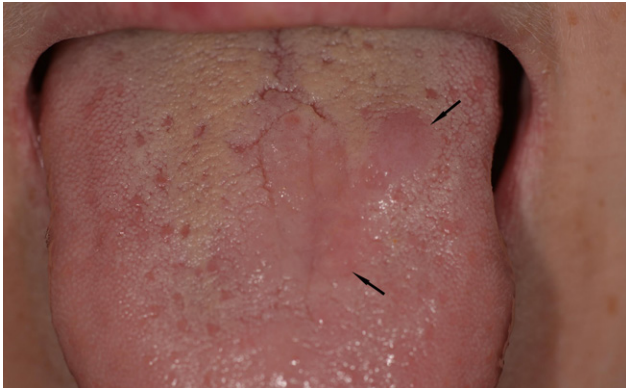


Afbeelding 1. Histopathologie tong 07-2018. A: Dens wigvormig infiltraat in subepitheliaal bindweefsel, reikend tot in het aanpalende gestreept spierweefsel, top-heavy (V = 2,5 x). B: gemengd infiltraat van kleine, middelgrote en grote lymfocyten, en enkele eosinofiele granulocyten. De grote lymfocyten hebben een vesiculaire kern met kleine nucleool. De lymfocyten infiltreren het overliggende epitheel. (V = 20 x).

¹ Afdeling Dermatologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven

² Afdeling Pathologische ontleedkunde, Universitaire Ziekenhuizen Leuven

³ Afdeling Algemene Medische Oncologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven



Afbeelding 2: Tong 04-2019: nodule links en verlittekening paramediaan links.

Hierop werd behandeling met brentuximab-vedotin opgestart, waaronder initieel nog 2 cutane letsels abdominaal verschenen maar na 16 cycli was patiënte letselvrij. Helaas, ook nu weer was de remissie van korte duur.

In april 2020, een maand na de laatste toediening brentuximab-vedotin, verscheen een histologisch bevestigd recidief presterinaal, klonaal verwant aan de vorige bipten, waarbij de patholoog de vraag stelde of het dan toch niet zou kunnen gaan om een lymfomatoïde papulose. Tot dan was patiënte uitsluitend hematologisch opgevolgd geweest tot ze in juni 2020 verwezen werd naar de multidisciplinaire raadpleging dermatologie – oncologie voor cutane lymfomen, waarbij na clinicopathologische correlatie de diagnose inderdaad werd aangepast naar een lymfomatoïde papulose. In overleg met patiënte wordt tot op heden geopteerd voor een louter afwachterend beleid, waarbij letsels blijven komen en gaan, voornamelijk cutaan en soms thv de tong. Tussentijd is patiënte soms weken, soms maanden letselvrij. Naast de neveneffecten tijdens de behandelingen met CHOP en Brentuximab-vedotin, blijft patiënte tot op heden last hebben van myalgie, spierzwakte, vermoeidheid en verminderde inspanningstolerantie.

BESPREKING

Deze casus illustreert 1) de typische klinische presentatie van lymfomatoïde papulose (LyP), met recidiverende papulonodulaire cutane en in zeer zeldzame gevallen ook orale mucosale letsels welke spontane regressie vertonen, 2) het erg variabel histologisch beeld van LyP, zelfs bij eenzelfde patiënte, hetgeen geen enkele prognostische impact heeft, 3) het cruciaal belang van een clinicopathologische correlatie voor een correcte diagnose en onderscheid met andere cutane of systemische T-cel lymfomen, 4) het belang van een goede multidisciplinaire samenwerking waarbij de dermatoloog steeds dient betrokken te worden ter voorkomen van al te agressieve behandelingen welke op hun beurt een belangrijke weerslag hebben op de kwaliteit van leven van de patiënte. [1,2]

Orale mucosale LyP letsels komen zelden voor, met tot op heden 23 beschreven gevallen, vaker bij vrouwen dan bij mannen (15:8), de leeftijd bij diagnose varieerde van 33-83 jaar en de meest frequente lokalisatie was de tong, gevolgd door

wangmucosa en lip, maar de letsels kunnen ter hoogte van zowat de ganse orale mucosa voorkomen. Klinisch gaat het om papulonodulaire letsels of ulceraties met veelal een geïnfilterde boord. Orale LyP letsels kunnen al dan niet gepaard gaan met cutane LyP letsels waarbij de initiële lokalisatie zowel oraal als cutaan kan zijn. Ongeacht de lokalisatie vertonen ze een gelijkaardig klinisch verloop van komen en gaan, en een gelijkaardige variabele histologie waarbij meer agressieve lymfomen kunnen worden nagebootst.

Het herkennen van orale LyP is dan ook van zeer groot belang om een diagnose van een hooggradig lymfoom te vermijden en aldus de patiënte te behoeden voor onnodige en toxische chemotherapie. 3,4

SAMENVATTING

Orale (betrokkenheid bij) lymfomatoïde papulose is zeldzaam en heeft geen prognostische of therapeutische implicaties. Clinicopathologische correlatie is essentieel ter uitsluiting van andere meer agressieve lymfoproliferatieve aandoeningen, en om overbehandeling te voorkomen. Multidisciplinaire zorg draagt bij tot een betere kwaliteit van leven, een grotere patiënttevredenheid, en is kostenbesparend.

TREFWOORDEN

orale lymfomatoïde papulose - multidisciplinaire zorg

SUMMARY

Oral (involvement of) lymphomatoid papulosis is rare and has no prognostic or therapeutic implications. Clinicopathological correlation is essential to exclude other – more aggressive lymphoproliferative disorders and to avoid overtreatment. Multidisciplinary care results in a better quality of life, increased patient satisfaction, and is cost saving.

KEYWORDS

oral lymphomatoid papulosis - multidisciplinary care

LITERATUUR

1. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO classification of skin tumours, 4e ed. Lyon, 2018.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, Jaffe ES. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703-1714.
3. Schwartz Z, Coleman M, Toyohara JP, Freedman PD, Magro CM. Oral lymphomatoid papulosis type C: a diagnostic pitfall, often confused with T-cell lymphoma. *Ann Diagn Pathol*. 2017;31:50-55.
4. Bretshtajn S, Leturc T, Euvrard E, Bodard AG. Lymphomatoid papulosis localized to the oral mucosa: case report and literature review. *J Oral Med Oral Surg*. 2019;25:30-33.

CORRESPONDENTIEADRES

Annemie Busschots

E-mail: anne-marie.busschots@uzleuven.be



Kwaliteit van leven en organisatie van multidisciplinaire cutane lymfomenzorg in Nederland

R. Ottevanger

De zorg voor patiënten met zeldzame maligniteiten is uitdagend. Samenwerking in een multidisciplinair team en het betrekken van de patiënt. De diagnostiek en het behandelproces staan hierbij centraal.

De zeldzame primair cutane lymfomen omvatten een heterogene groep van T- en B-cel lymfomen met uiteenlopende kliniek en prognose. [1] De diverse manifestaties van de verschillende type huidlymfomen resulteren naast een verschil in prognose/ziektebeloop, ook in een breed spectrum van symptomen met een mogelijk milde tot ernstige impact op de kwaliteit van leven. [2] De behandeling van deze zeldzame patiëntengroep met een agressieve vorm van een huidlymfoom vergt daarom een multidisciplinaire aanpak waarbij medisch specialisten van verschillende disciplines in samenspraak met de patiënt een *tailor made* behandelplan opstellen.

KWALITEIT VAN LEVEN

Kwaliteit van leven (KvL) is een breed begrip en kan op veel verschillende aspecten en domeinen zijn aangedaan waarbij grofweg gefocust kan worden op algemene-, huid-gerelateerde- en/of kankergerelateerde KvL. Dit kan gemeten worden met gestandaardiseerde vragenlijsten of kwalitatieve interviews; beide hebben hun voor- en nadelen. Gezien het belang van KvL in de spreekkamer, is recent vanuit het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) een internationaal literatuuroverzicht geschreven over de impact van cutaan T-cel lymfoom (CTCL) op de KvL. Dat er veel verschillende manieren zijn om KvL te meten blijkt: er werden 18 verschillende meetinstrumenten gevonden in de 24 geïncludeerde studies. [2] Over het algemeen zijn patiënten met CTCL meer aangedaan in vergelijking met de algemene bevolking, waarbij ze mild tot matig scoren ten aanzien van de KvL op de fysieke, sociale en emotionele vlakken. Jeuk is het voornaamste symptoom dat bijdraagt aan een verminderde KvL, bijvoorbeeld doordat het resulteert in verminderde kwaliteit van slaap en concentratieproblemen.

Binnen de Nederlandse populatie CTCL patiënten zien we dat patiënten met gevorderde ziekte niet alleen meer last van symptomen hebben, maar ook vaker zijn aangedaan op functionele en sociale vlakken. Gevonden wordt dat binnen alle

ziekestadia er een grote spreiding is in de mate waarin de KvL is aangedaan. Deze interpatiëntvariatie is belangrijk om te realiseren als behandelaar. Om een voorbeeld te noemen, een patiënt met een indolent verlopend huidlymfoom met zeer goede prognose kan nog steeds een enorm verlies in KvL hebben door fysiologische symptomen als jeuk of op emotioneel vlak door angst of schaamte.

Opvallend is dat het emotionele vlak veelal is aangedaan zonder relatie met het ziektestadium. Tevens laten verschillende studies ook zien dat er een grote impact kan zijn van CTCL op de naasten en mantelzorgers van patiënten. Bijvoorbeeld omdat het voor patiënten en dus ook mantelzorgers, noodzakelijk is om meerdere keren per week naar het ziekenhuis te gaan voor een behandeling of omdat de dagelijkse routinematige verzorging van de huidafwijkingen veel tijd kost. [2]

De hiervoor genoemde aspecten zijn belangrijk om bewust van te zijn en aandacht aan te besteden in de spreekkamer en patiënten en hun naasten zo nodig te ondersteunen. Voorkomen van ziekteprogressie blijft het belangrijkste aspect in de behandeling, maar tijdige signalering van andere aspecten van kwaliteit van leven zijn ook belangrijk om zo nodig in te interveniëren.

Hierbij kan het noodzakelijk zijn om patiënten door te verwijzen naar een medisch psycholoog, een seksuoloog of een maatschappelijk werker. Het LUMC is daarom gestart met lastmeter-gesprekken bij patiënten die recent gediagnosticeerd zijn met een huidlymfoom. De behoefte aan doorverwijzing naar hulpverlening wordt hierin extra onderstreept. Bij de behandeling van CTCL moet men zich realiseren dat ondanks dat een therapie misschien niet in een complete klinische remissie resulteert, dit wel degelijk een positief effect kan hebben op de KvL en de patiënt er dus wel degelijk baat bij heeft. Daarom is het ook van belang de KvL bij huidige- en nieuwe therapieën te evalueren.

Arts-onderzoeker afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden

ORGANISATIE VAN CUTANE LYMFOMENZORG

Een gestructureerde organisatie is van vitaal belang voor goede patiëntenzorg voor zeldzame kankers. In Nederland is het LUMC het landelijk expertisecentrum voor cutane lymfomen. Sinds 1985 vormt de samenwerking tussen dermatologen en pathologen de fundering voor het diagnosticeren van de huidlymfomen in Nederland op basis van de clinicopathologische correlatie. Alle academische ziekenhuizen van Nederland zijn aangesloten bij de Nederlandse Werkgroep Cutane Lymfomen (NWCL). Vier keer per jaar organiseert de NWCL een bijeenkomst waar alle nieuwe patiënten met (verdenking op) een cutaan lymfoom worden gepresenteerd en waarbij zowel de kliniek en histopathologie wordt besproken. [3]

In de praktijk is de dermatoloog de hoofdbehandelaar van patiënten met een cutaan lymfoom. Wanneer progressie van de ziekte optreedt of bij patiënten met een uitgebreid huidbeeld is het belangrijk om tijdig de radiotherapeut en/of hematoloog te consulteren en in een multidisciplinaire setting het beleid af te stemmen. In het LUMC worden deze

patiënten vaak op een gezamenlijk spreekuur gezien voor een gestroomlijnd proces. Daarnaast is het van belang om patiënten waarbij er een indicatie bestaat voor een allogene stamceltransplantatie gezamenlijk te begeleiden in dit intensieve traject.

Tevens is sinds een aantal jaren de Stichting Huidlymfoom (patiëntenvereniging voor huidlymfomen) in het leven geroepen. De stichting is in samenwerking met de afdeling Huidziekten van het LUMC opgezet met als doel informeren en behartigen van belangen van patiënten met een huidlymfoom. Daarnaast wordt er jaarlijks een patiëntendag of webinar georganiseerd.

Kortom, in Nederland is de dermatoloog in het algemeen de hoofdbehandelaar van patiënten met een cutaan lymfoom. Zorg voor patiënten met een cutaan lymfoom is echter multidisciplinair. Intensief overleg met pathologen, radiotherapeuten en hematologen is essentieel om zorg op maat voor iedere patiënt te garanderen.

SAMENVATTING/LEERPUNTEN

- De diverse manifestaties van de verschillende type huidlymfomen resulteren in een breed spectrum van symptomen met een mogelijk milde tot ernstige impact op de kwaliteit van leven.
- Jeuk is het voornaamste symptoom dat bijdraagt aan een verminderde kwaliteit van leven.
- Symptombestrijding en voorkomen van ziekteprogressie blijft het belangrijkste aspect in de behandeling, maar tijdige signalering van psychologische aspecten die invloed hebben op de kwaliteit van leven zijn ook belangrijk om zo nodig in te interveniëren.
- Clinicopathologische correlatie in een multidisciplinair team zijn absolute vereisten bij de diagnostiek en behandeling van cutane lymfomen.

TREFWOORDEN

kwaliteit van leven - multidisciplinaire zorg - verpleegkundig consulent

SUMMARY/KEY POINTS

- The diverse manifestations of the different types of cutaneous lymphomas result in a broad spectrum of symptoms with a potential mild to severe impact on quality of life.
- Itching is the most common symptom that results in a decreased quality of life
- Symptom reduction and prevention of disease progression are the most important aspects in the treatment, but timely signaling of other aspects of quality of life can be important for potential interventions.
- Clinicopathologic correlation and multidisciplinary care are key for diagnosing and treating patients with cutaneous lymphomas.

LITERATUUR

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, Jaffe ES. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019 Apr 18;133(16):1703-1714.
2. Ottevanger R, van Beugen S, Evers AWM, Willemze R, Vermeer MH, Quint KD. Quality of life in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Dec;35(12):2377-2387.
3. Van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, Steijlen PM, Dekker SK, van Vloten WA, Willemze

R. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*. 2000 Apr;136(4):504-10.

CORRESPONDENTIEADRES

Rosanne Ottevanger

E-mail: r.ottevanger@lumc.nl



Erythrodermie bij cutane T-cellymfomen

M.H. Vermeer

Erythrodermie beschrijft een (bijna) volledig erytheem van de huid. Een groot aantal huidziekten kan ten grondslag liggen aan een erythrodermie en de diagnostiek is vaak een uitdaging door overlap in klinische kenmerken. Bij een minderheid van de patiënten is een primair cutaan T-cellymfoom (CTCL) de oorzaak van een erythrodermie. Nieuwe methodes van multiparameter flowcytometrie worden op dit moment ontwikkeld om de detectie van tumorcellen in het bloed te optimaliseren. Hiermee kan de diagnostiek, staging en monitoring van tumor load worden verbeterd. Therapeutische ontwikkelingen betreffen de verbeterde selectie van patiënten en verbeterde conditioneringsregimes voor allogene stamceltransplantatie (aSCT).

INTRODUCTIE

De term erythrodermie wordt gebruikt om een erytheem te beschrijven waarbij >80% van de huid is aangedaan. Vaak gaat een erythrodermie gepaard met schilfering en jeuk. Patiënten kunnen hemodynamisch instabiel worden door thermische ontregeling, door uitdroging als gevolg van toegenomen transepidermaal vochtverlies en door perifeer oedeem als gevolg van eiwitverlies. De differentiële diagnose bij een erythrodermie is breed (tabel 1). Meest voorkomende oorzaken van een erythrodermie zijn exacerbatie van een pre-existente dermatose (m.n. atopische eczeem en psoriasis) (45%), en geneesmiddelenreacties (19%). In een kwart van de gevallen kan geen oorzaak worden gevonden ondanks adequaat onderzoek. [1]

Hoewel relatief zeldzaam is het van belang om bij de differentiële diagnose van een erythrodermie ook rekening te houden met een erythroderm Cutaan T-cellymfoom (eCTCL). Primair cutane T-cel lymfomen waarbij een erythrodermie kan ontstaan zijn mycosis fungoides (MF) en het syndroom van Sézary (SS). Beide moeten worden onderscheiden van adult T-celleukemie/lymfoom (ATLL) en T-cel prolymfatische leukemie (TPLL), die zich ook zelden met een erythrodermie kunnen presenteren. In dit artikel wordt de diagnostiek en behandeling van eCTCL verder uitgediept.

DIAGNOSTIEK

Mycosis fungoides is het meest voorkomende type CTCL. De meerderheid van de patiënten presenteren zich met monomorphe, scherp begrensde, polycyclische patches en plaques zonder extracutane lokalisaties. In een kleine minderheid van de patiënten kan progressie optreden naar een erythrodermie met of zonder betrokkenheid van lymfklieren en/of bloed. Patiënten met een SS presenteren zich met een langzaam evoluerende erythrodermie, lymfadenopathie en atypische cerebriforme T-cellen in huid lymfklieren en het bloed. [2]

Tabel 1 Oorzaken van Erythrodermie

Dermatitis • Atopische Dermatitis • Allergische/ irritant contact Dermatitis • Seborrhoïsche Dermatitis • Actinisch reticuloid
Immunobulleuze ziekten • Bulleus pemfigoid • Pemphigus vulgaris • Pemphigus foliaceus • Paraneoplastische pemphigus
Geneesmiddelenreacties • Toxische epidermale necrolyse • Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms and signs (DRESS) • Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)
Psoriasis
Pityriasis rubra pilaris
Lichen planus
Cutane lymfomen • Mycosis fungoides • Sézary syndroom • Adult T-cel Leukemia Lymfoom (ATLL) • T-cel prolymphocytic leukemia (PTLL)
Graft versus host ziekte
Paraneoplastische erythrodermie
Mastocytosis
Hypereosinofiel syndroom
Infecties/infestaties • Scabies • Staphylococcus scalded skin syndroom • Dermatophyte infectie • HIV
Autoimmuun bindweefsel ziekten • Dermatomyositis • Lupus erythematosus
Primaire immuundeficiënties • Severe combined immunodeficiencies waaronder ook Omenn syndroom • Wiscott-Aldrich syndroom
Congenitale ichthyosen • Netherton's syndroom • Bulleuze congenitale ichthyosiforme erythrodermie • Niet-bulleuze congenitale ichthyosiforme erythrodermie • X-gebonden dominante chondrodysplasia punctata

Dermatoloog en afdelingshoofd, afdeling dermatologie LUMC

Door het ontbreken van specifieke markers voor tumorcellen bij CTCL, kan het echter een grote uitdaging zijn om een eCTCL te onderscheiden van andere oorzaken van een erythrodermie. Voor de diagnose SS zijn daarom diagnostische criteria ontwikkeld (tabel 2).

KLINISCHE KENMERKEN

In tegenstelling tot een MF presenteert een patiënt met een SS zich gewoonlijk met erythrodermie als een primair kenmerk (figuur 1). Hevige jeuk wordt bij alle vormen van eCTCL gezien en kan in zeldzame gevallen voorafgaan aan de huidafwijkingen. Bij patiënten met een chronische eCTCL kan de huid meer geïnfiltreerd raken door tumorlokalisaties en oedeem. Met name bij SS-patiënten kan progressie van de ziekte in het gelaat leiden tot een zogenaamde leonine facies. Periorbitaal en conjunctivaal oedeem wordt specifiek gezien bij TPLL. Bij een chronische erythrodermie kunnen secundaire kenmerken, zoals erosies, lichenificatie, ectropion, alopecia, nagelverdunning of -verlies, subunguale nageldystrofie en palmoplantaire hyperkeratose ontstaan. [3] Deze secundaire kenmerken zijn echter niet specifiek voor een eCTCL en worden ook bij andere oorzaken voor een erythrodermie gezien. Bij SS treden frequent secundaire bacteriële (huid)infecties op van met name *Staph aureus*. Bij een eCTCL kan lymfadenopathie ontstaan door dermopathische veranderingen of door infiltratie van tumorcellen. De afwezigheid van palpabele lymfklieren sluit een eCTCL echter niet uit.

HISTOPATHOLOGIE

Histologie van de huid is variabel bij een eCTCL en is niet-diagnostisch bij 30% van de patiënten. Diagnostische kenmerken zijn onder meer atypische T-lymfocyten in het stratum basale van de epidermis en perivascuair hoog in de dermis. [4] Recent ontwikkelde kleuringen die kunnen helpen bij het identificeren van tumorcellen zijn onder andere kleuringen voor TOX en PD1. [5,6]

Perifeer bloed

Bij patiënten met SS worden in het bloed atypische T-cellen (Sézary cellen) gezien met cerebriforme kernmorfologie met een gecondenseerd chromatine en een hoge kern-cytoplasma ratio. [7] Deze Sézary cellen hebben een CD3+ CD4+ T-celfenotype met wisselend verlies van T-cel antigenen. Diagnostische criteria voor bloedbetrokkenheid bij SS zijn: >1000 atypische T-cellen per microliter, een CD4:CD8-ratio >10 en/of verlies van T-cel antigenen CD7 en CD26 door CD4+

T-cellen. Het kwantificeren van atypische T-cellen op basis van morfologie is echter subjectief en kent een grote inter observer variatie. Beperkingen bij de flowcytometrie betreffen onder andere het gebrek aan 'standard operating procedures' voor reagentia, procedures, en analyse van resultaten. Daarnaast zijn deze criteria minder geschikt voor het monitoren van kleine aantallen tumorcellen.

Naast een afwijkende T-cel populatie wordt bij patiënten met een SS frequent een verhoogd lactaatdehydrogenase en β 2-microglobuline gezien en kan ook eosinofilie en/of een monoklonale gammopathie van onbekende betekenis voorkomen. Bij alle patiënten met verdenking op eCTCL moet serologie voor humaan T-lymfotroop virus type 1 worden gecontroleerd om een ATLL uit te sluiten. [3]

T-cel clonaliteit

De aanwezigheid van een T-cel kloon in het bloed wordt bij voorkeur aangetoond met TCR gen analyse (BIOMED) en is een obligaat diagnostisch criterium voor SS. [3] Meer recent wordt ook T-cel clonaliteit bepaald met 'high throughput next generation sequencing'.

Imaging

Hoewel de wetenschappelijke basis beperkt is, wordt een PET-CT beschouwd als het meest informatieve stadiëringsonderzoek bij een eCTCL.

Lymfklierbiopsie

Voor de stadiëring van eCTCL wordt geadviseerd om een excisiebiopsie uit te voeren van een radiologisch abnormale perifere lymfklier (>1,5 cm transversale diameter) of van een vaste en palpabele perifere lymfklier. [3] Gezien de verhoogde kans op wondinfecties en dehiscentie en beperkte therapeutische consequenties wordt dit onderzoek niet altijd uitgevoerd.



Figuur 1. Erythroderme patiënt met een Sézary syndroom

Tabel 2 Diagnostische criteria Sézary syndroom

1	Kliniek	Erythrodermie (erytheem >80 procent van het lichaamsoppervlak)
2	T-cel clonaliteit	Identieke T-cel kloon (op basis van TCR-herschikking) in bloed en de huid
3	Abnormale T-cellen op basis van:	
	• Morfologie	• Sézary celgetal >1000 cellen/microl
	• Immunofenotypering	• Verlies van CD7 en/of CD26
	• Aantal CD4+ T-cellen	• CD4:CD8 ratio >10

Beenmerg

Beenmergbiopsies worden niet routinematig uitgevoerd bij een stadiëring van een eCTCL.

STADIËRING EN PROGNOSE

De stadiëring van MF en SS zijn gebaseerd op de Tumor, Node, Metastasis, Blood (TNMB) systeem van de EORTC/ISCL. Patiënten met een SS-stadium worden geclassificeerd als een IVA1 bij afwezigheid van nodale of viscerale betrokkenheid of een IVA2/IVB als er sprake is van systemische betrokkenheid. De mediane overleving van patiënten met een eCTCL (T4) is 3,9 jaar. Patiënten met eCTCL en tumorlokalisaties in lymfklieren is de mediane overleving (N3/IVA2) slechts 2 jaar. [8] Het kwantificeren van bloed betrokkenheid blijft echter een onderwerp van discussie. Verschillende schema's zijn voorgesteld maar het ontbreken van een biomarker waarmee tumorcellen in het bloed herkend kunnen worden blijft een belangrijke beperking. [9]

BEHANDELING

Bij alle patiënten met een eCTCL is verzorging van de huid met emolliërs en sterke lokale steroïden belangrijk om het risico op secundaire huidinfectie te verminderen en jeuk, pijn en branderigheid onder controle te houden. Gezien de hoge ziektelast is het van belang om psychologische ondersteuning aan patiënten en zorgverleners aan te bieden. [10] Consensusrichtlijnen voor behandeling van eCTCL zijn geformuleerd door de EORTC en ISCL. [11] Alle patiënten met eCTCL moeten worden beoordeeld door een multidisciplinair team, dat bestaat uit dermatologen, klinisch oncologen, hematologen, en hemato-pathologen. De behandelingskeuze wordt

bepaald door het stadium van de ziekte in combinatie met de conditie van de patiënt. Het doel van de behandeling is om de ziektelast onder controle te houden en de overleving te verlengen. De eerstelijnsbehandeling bestaat uit (combinaties van) fototherapie (in Nederland niet mogelijk), lichttherapie, retinoiden, methotrexaat en/of IFN- α . Tweedelijns opties bestaan uit biologicals gericht tegen membraanreceptoren waaronder anti-CD52 (alemtuzumab), anti-CCR4 (mogamulizumab) en anti-CD30 (brentuximab). Bij tumorvorming in de huid is radiotherapie geïndiceerd. Duurzame complete remissies zijn echter uitzonderlijk. Bij geselecteerde patiënten kan daarom een allogene stamceltransplantatie worden overwogen.

NIEUWE ONTWIKKELINGEN

Gezien de uitdagingen in de diagnostiek en stadiëring bij eMF en SS, is veel onderzoek verricht naar biomarkers om Sézary-cellen te herkennen en te kwantificeren. Genetische analyses hebben een groot aantal genetische veranderingen aangetoond maar geen karakteristieke mutatie of translocatie die in alle tumorcellen wordt gevonden. [12,13] Recente flowcytometrie studies in patiënten met SS toonden uitgebreide heterogeniteit aan maar lieten ook zien dat het hiermee mogelijk is om tumorcellen nauwkeurig te identificeren. [14] Momenteel wordt een multicenter vervolgonderzoek uitgevoerd om een nieuwe standaard voor flowcytometrie te ontwikkelen voor verbeterde bloedstadiëring en ziektemonitoring in eCTCL. Door verbeterde selectie van eCTCL patiënten voor een allogene stamceltransplantatie en optimalisatie van de conditioneringsregimes is het succespercentage van deze ingrijpende behandeling verbeterd.

SAMENVATTING

Erythrodermie beschrijft een (bijna) volledig erytheem van de huid. Een scala aan huidziekten kan ten grondslag liggen aan een erythrodermie. Bij een minderheid van de patiënten is een primair cutaan T-cellymfom (CTCL) de oorzaak van een erythrodermie. In de meerderheid van deze patiënten gaat het om een Sézary syndroom in een minderheid van de gevallen gaat het om een erythroderme mycosis fungoides. De diagnostiek van een erythroderme CTCL kan een enorme uitdaging zijn door overlap in klinische kenmerken met andere oorzaken voor een erythrodermie. De prognose is slecht met een mediane overleving rond de 3 jaar. Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek betreffen nieuwe multiparameter flowcytometrie om de diagnostiek en monitoring van tumorcellen in het bloed te verbeteren. Therapeutische ontwikkelingen betreffen de verbeterde selectie van patiënten en verbeterde conditioneringsregimes voor allogene stamceltransplantatie (aSCT). Bij een groot deel van de patiënten is een aSCT echter niet mogelijk door matige algehele conditie, hoge leeftijd en comorbiditeiten.

TREFWOORDEN

erythrodermie - Sézary syndroom - mycosis fungoides - cutaneous T-cell lymphoma

SUMMARY

Erythroderma describes an (almost) complete erythema of the skin. A range of skin diseases can underlie an erythroderma. Primary cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) is the cause of erythroderma in a minority of patients. In the majority of these erythrodermic CTCL patients a Sézary syndrome can be diagnosed. In a minority of cases a mycosis fungoides underlies the development of an erythroderma. The diagnosis of an erythrodermic CTCL can be challenging due to overlap in clinical features with other causes of erythroderma. The prognosis is poor with a median survival around 3 years. New developments in diagnostics are multiparameter flow cytometry to improve the detection and monitoring of tumor cells in the blood. Therapeutic developments include improved patient selection and improved conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation (aSCT). However, in a large proportion of patients an aSCT is not possible due to general condition, advanced age and comorbidities.

KEYWORDS

erythroderma - Sézary syndrome - mycosis fungoides - cutaneous T-cell lymphoma

LITERATUUR

1. Sigurdsson VS, Toonstra J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA. Erythroderma. *Elsevier* 1996;35(1):53-7
2. Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: An Update. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33:103-120.
3. Moriarty B, Whittaker S. Diagnosis, prognosis and management of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol.* 2015;8:159-71.
4. Klemke CD, Booken N, Weiss C, et al. Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sezary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. *Br J Dermatol.* 2015;173:93-105.
5. Cetinözman F, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Differential expression of programmed death-1 (PD-1) in Sezary syndrome and mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 2012;148:1379-85.
6. Boonk SE, Çetinözman F, Vermeer MH, Jansen PM, Willemze R. Differential expression of TOX by skin-infiltrating T cells in Sezary syndrome and erythrodermic dermatitis. *J Cutan Pathol.* 2015 Sep;42(9):604-9.
7. Juarez T, Isenhardt SN, Polissar NL, et al. Analysis of T-cell receptor gene rearrangement for predicting clinical outcome in patients with cutaneous T-cell lymphoma: a comparison of southern blot and polymerase chain reaction methods. *Arch Dermatol.* 2005;141(9):1107-13
8. 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
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. Ottevanger R, van Beugen S, Evers AWM, Willemze R, Vermeer MH, Quint KD. Quality of life in patients with Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Dec;35(12):2377-2387.
11. Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017 May;77:57-74
12. Dummer R, Vermeer MH, Scarisbrick JJ, et al. Cutaneous T cell lymphoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7:61.
13. da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabani H, et al. The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sézary syndrome. *Nat Genet.* 2015;47:1465-70.
14. Najidh S, Tensen CP, van der Sluijs-Gelling AJ, et al. Improved Sézary cell detection and novel insights into immunophenotypic and molecular heterogeneity in Sézary syndrome. *Blood.* 2021;138:2539-2554.

CORRESPONDENTIEADRES

Maarten Vermeer

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



Mycosis fungoides en varianten

K.D. Quint

Mycosis fungoides is een zeldzame ziekte en kent verschillende subtypes. Clinicopathologische correlatie is essentieel voor het stellen van de juiste diagnose en het kiezen van de meest geschikte behandeling.

INLEIDING

Primaire cutane lymfomen, oftewel huidlymfomen, zijn een relatief zeldzame groep non-Hodgkin lymfomen die zich primair in de huid manifesteren zonder aanwijzingen voor lokalisaties elders in het lichaam. [1,2] Mycosis fungoides (MF) is de meest voorkomende entiteit binnen de cutane lymfomen (circa 50%) en werd voor het eerst beschreven in 1806 door de Franse dermatoloog Alibert. De laatste twee decennia is in Nederland een toename in de incidentie beschreven, met een huidige incidentie van 0.46 per 100.000 personen. [3] Naast de klassieke variant van MF bestaan er meerdere klinische subtypes. Het klinisch beloop van deze varianten komt overeen met de klassieke MF hierdoor worden deze subtypes niet beschouwd als aparte entiteit. Echter worden volgens de classificatie van de WHO-EORTC folliculotrope MF (FMF), pagetoïde reticulose (PR) en granulomateuze slack skin (GSS) wel als aparte varianten van MF erkend vanwege de onderscheidende klinische, histopathologische en prognostische kenmerken (tabel). [1,2] Het stellen van de goede diagnose op basis van clinicopathologische correlatie is van belang om de patiënt de meest geschikte behandeling te geven.

MYCOSIS FUNGOIDES

Klassieke MF

De klassieke vorm van MF kenmerkt zich door patches en plaques die bij voorkeur gelokaliseerd zijn op de niet aan zon

blootgestelde huidgebieden (zwembroekgebied). Het komt vaker voor bij mannen. [1]

MF wordt klinisch onderverdeeld in verschillende stadia: patches, plaques en tumoren. Patiënten met MF kunnen ook erythrodermie ontwikkelen tijdens hun ziektebeloop. Waarbij in tegenstelling tot Sézary syndroom er geen sprake hoeft te zijn van bloedbetrokkenheid (figuur 1 A-C). Histologie van een MF patch kenmerkt zich door lichenoid infiltratie van atypische lymfocyten. Cerebrivormige kernen kunnen worden gezien welke soms hyperchromatisch zijn. Hierbij is duidelijke epidermotropie en liggen de atypische cellen in rijtjes ter hoogte van het basaalmembraan. De epidermotropie is meer uitgesproken in het plaque stadium. De aanwezigheid van intra-epidermale nesten van atypische cellen (Pautrier microabcessen) is zeer kenmerkend, maar wordt slechts in een minderheid waargenomen (figuur 1D). Bij progressie naar een tumorstadium worden meer diffuse dermale infiltraten waargenomen, al dan niet met epidermotropie. Tevens kan er blastaire transformatie van de tumorcellen optreden. Immunofenotypering is van belang bij het stellen van de diagnose (tabel 1). [1,2]

MF heeft doorgaans een indolent beloop met langzame progressie over de jaren tot decennia. Een klein deel van de patiënten ervaart progressie van de ziekte met tumoren en extracutane manifestaties. Bij gevorderde ziekte is aanvullende beeldvorming geïndiceerd dit in tegenstelling tot bij vroe-

Tabel: Karakteristieken MF varianten

	Frequentie*	Leeftijd	M:V	Klinisch beeld	Markers	5-jaars ZS overleving
MF	±50%					
Klassieke MF	39%	55-66	2:1	Patches en plaques, (ulcererende) tumoren Vaak niet aan zonlicht blootgestelde huidgebieden	CD3+, CD4+, CD5+, CD7-, CD8-, CD30 wisselend	88%
FMF	5%	volwassenen	M>V	Gegroepeerde folliculaire gebonden papels, acneïforme laesies en geïndueerde plaques Bij voorkeur in de hoofd/hals regio Jeuk en alopecie	CD3+, CD4+, CD8-, soms CD30+	75%
PR	<1%	-	-	Solitaire of gelokaliseerde psoriasiforme of hyperkeratotische patch of plaque	CD3+, CD4+, CD8- of CD3+, CD4-, CD8+, CD30 vaak +	100%
GSS	<1%	-	-	Circumscribe gebieden van penduleuze, atrofische slappe huid axillair en inguinaal	CD3+, CD4+, CD8-	100%

ZS, ziekte specifieke; MF, mycosis fungoides; FMF, folliculotrope mycosis fungoides; PR, pagetoïde reticuloses; GSS, granulomateuze slack skin

* Percentage ten opzichte van de totale groep huidlymfomen.

Dermatoloog, afdeling Huidziekten LUMC



Figuur 1. A: Klassieke Mycosis fungoides patches en plaques op de nates. B: Klassieke Mycosis fungoides patches, plaques en tumor op de bovenarm. C: Erythrodermie bij Mycosis fungoides. D: Epidermotropie van lymfocyten met microabcessen van Pautrier.



Figuur 2. A: Folliculotrope Mycosis fungoides plaque in de wenkbrauw met alopecie. B: Pagetoïde reticulose plaque op de thenar. C: Granulomateuze slack skin axillair. D: Gehypopigmenteerde Mycosis fungoides patches

ge MF. De prognose is afhankelijk van het ziektestadium en met name het type en uitgebreidheid van de laesies. Vroege fase MF met patches en plaques kent een goede prognose. Echter, bij het tumorstadium daalt deze prognose sterk naar een 10-jaars overleving van ongeveer 40%. Deze is nog slechter bij de aanwezigheid van extracutane lokalisaties (20%). Bij tot de huid beperkte ziekte volstaat behandeling met topische corticosteroiden, lichttherapie en chloormethinegel. Lokale radiotherapie is de behandeling van keuze bij enkele tumoren. Bij een meer uitgebreid huidbeeld of extracutane lokalisaties wordt in een multidisciplinair team van dermatologen, radiotherapeuten en hematologen overwogen om totale huidbestraling en/of chemotherapie te starten al dan niet gevolgd door een allogene stamceltransplantatie. [2]

Folliculotrope mycosis fungoides

FMF is een zeldzame maar een specifieke variant van MF en wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van folliculotrope infiltraten en heeft als voorkeurslokalisatie het hoofd- en Halsgebied. Ongeveer 10% van de MF diagnoses betreffen FMF. [2] Net zoals bij de klassieke MF, zijn mannen bij FMF vaker aangedaan. Kenmerkende FMF laesies zijn (gegroepeerde) folliculaire papels, folliculair gebonden patches, geïndureerde plaques of tumoren meestal in de hoofd/hals regio. Tevens kunnen er ook acneïforme laesies en keratosis pilaris achtige huidafwijkingen op de romp en extremiteiten worden gezien. Vaak is er sprake van alopecie ter plaatse van de huidafwijkingen. Een typische FMF patiënt heeft een geïnfilteerde plaque in de wenkbrauw met bijkomende alopecie (figuur 2A). Bij deze variant van MF is er vaker jeuk en worden secundaire bacteriële huidinfecties vaker gerapporteerd. [1] De histopathologie van FMF kenmerkt zich door de aanwezig-

heid van perivasculaire en periadnexale dermale infiltraten met variabele infiltratie van het folliculaire epitheel door kleine tot middelgrote T-cellen met ook weer cerebrivormige en hyperchromatische kernen. De epidermis blijft vaak gespaard. De meeste casus laten een beeld van mucinosis follicularis zien. Soms wordt er zowel prominente infiltratie van het folliculaire epitheel als van de eccrine zweetklieren waargenomen. [1,2] Op de huid gerichte therapieën hebben een minder goede respons bij FMF dan bij de klassieke MF. Dit wordt verondersteld vanwege de diep (peri)folliculaire lokalisatie. Daarnaast wordt aangenomen dat FMF een meer agressief beloop heeft dan de klassieke variant. Echter, in recente literatuur staat een subgroep van FMF patiënten beschreven met een indolent klinisch beloop met een goede prognose vergelijkbaar met een vroeg stadium klassieke MF. Herkenning van indolente en agressieve subgroepen van FMF is belangrijk in het kader van de behandeling. Geadviseerd wordt een stapsgewijze en stadiumafhankelijke benadering vergelijkbaar met de behandeling van de vroege en late MF. [2]

Pagetoïde reticulose

Pagetoïde reticulose is een zeldzame variant van MF en wordt gekarakteriseerd door de aanwezigheid van gelokaliseerde patches of plaques met een intra-epidermale proliferatie van neoplastische T-cellen. Klinisch presenteren deze patiënten zich met solitaire, langzaam progressieve psoriasiforme of hyperkeratotische patches of plaques op een extremiteit (met name handen of voeten) (figuur 2B). Het typische histologische beeld bestaat uit een hyperplastische epidermis. Het infiltraat bestaat uit kleine- tot middelgrote atypische pagetoïde cellen welke afzonderlijk of in nesten gelegen zijn. De atypische cellen hebben middelgrote- of grote cerebrivormige

kernen en abundant gevacuoliseerd cytoplasma. De behandeling bestaat uit radiotherapie of chirurgische excisie. De prognose is zeer goed, waarbij in tegenstelling tot de klassieke MF, extracutane ziekte of ziekte-gerelateerde sterfte nog nooit is gerapporteerd. [1]

Granulomateuze slack skin

GSS is een zeer zeldzame variant van MF en wordt gekarakteriseerd door langzame ontwikkeling van plooivorming door laxiteit van de huid. De initiële huidlaesies van GSS zijn patches en plaques, net zoals bij de klassieke vorm van MF. Deze ontwikkelen zich tot volumineuze, hangende plooien van atrofische huid met name axillair en inguinaal (lijkend op cutis laxa) (figuur 2C). Histopathologisch worden GSS laesies gekarakteriseerd door dense granulomateuze dermaal gelegen infiltraten. Deze infiltraten bevatten atypische kleine- tot middelgrote klonale T-cellen met talrijke macrofagen en meerkernige reuscellen met destructie van elastische weefsel. De epidermis kan geïnfiltrated zijn met kleine atypische T-cellen met cerebriforme kernen zoals bij de klassieke MF.

De behandeling van GSS levert onbevredigende resultaten op. Behandelingen zoals PUVA, radiotherapie, chirurgische excisie, interferon en andere systemische therapieën, leveren tot op heden geen complete respons op. Het klinische beloop is indolent en langzaam progressief. Vanwege een verhoogd risico op een tweede maligne lymfoom worden lange termijn controles geadviseerd. [1]

Andere subtypen MF

Naast bovengenoemde door de WHO-EORTC erkende varianten van MF zijn er nog meerdere subtypen die zich klinisch anders presenteren en daardoor mogelijk een vertraging kunnen opleveren in het stellen van de diagnose. Deze subtypen hebben ondanks een verschillende klinische presentatie wel een vergelijkbaar klinisch beloop als de klassieke MF en worden daarom niet als aparte entiteit beschouwd. Een aantal bekende klinische vormen zijn atrofische MF, solitaire MF, papuleuze MF, gehyperpigmenteerde MF en gehypopigmenteerde MF (figuur 2D). Histologische varianten zijn adnexotrope MF, syringotrope MF, interstitiële MF en granulomateuze MF.

SAMENVATTING

Primaire cutane lymfomen, oftewel huidlymfomen, zijn een relatief zeldzame groep non-Hodgkin lymfomen die zich primair in de huid manifesteren zonder aanwijzingen voor lokalisaties elders in het lichaam. Mycosis fungoides (MF) is het meest voorkomende type huidlymfoom. Naast de klassieke variant van MF bestaan er meerdere subtypen met een vergelijkbaar klinisch beloop en worden daarom niet als aparte entiteit beschouwd. Echter worden folliculotrope MF, pagetoïde reticulose en granulomateuze slack skin wel als aparte varianten van MF erkend vanwege de onderscheidende klinische, histopathologische en prognostische kenmerken. Clinicopathologische correlatie is essentieel voor het stellen van de juiste diagnose en het kiezen van de meest geschikte behandeling.

TREFWOORDEN

cutaan T-cellymfoom – huidlymfoom - mycosis fungoides - folliculotrope mycosis fungoides - pagetoïde reticulose - granulomateuze slack skin

ACKNOWLEDGMENT

R. Ottevanger voor het aanleveren van de figuren

SUMMARY

Primary cutaneous lymphomas are a relatively rare group of non-Hodgkin lymphomas that primarily manifest in the skin with no evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis. Mycosis fungoides (MF) is the most common subtype of cutaneous lymphoma. Next to the classical MF there are multiple subtypes with a similar clinical course and are therefore not considered as distinct entities. However, folliculotropic MF, pagetoid reticulosis, and granulomatous slack skin are recognized as separate variants due to their distinct clinical, histopathologic, and prognostic features. Clinicopathological correlation is essential for the right diagnosis and choosing the most appropriate therapy.

KEYWORDS

cutaneous t-cell lymphoma - mycosis fungoides - folliculotropic mycosis fungoides - granulomatous slack skin - pagetoid reticulosis

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3768-85.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019 Apr 18;133(16):1703-1714.
3. Ottevanger R, de Bruin DT, Willemze R, et al. Incidence of mycosis fungoides and Sézary syndrome in the Netherlands between 2000 and 2020. *Br J Dermatol*. 2021 Mar 10.

CORRESPONDENTIEADRES

Koen D. Quint

E-mail: k.d.quint@lumc.nl



Kliniek en histologie van grootcellige cutane B-cellymfomen

A.M.R. Schrader

CLASSIFICATIE VAN CUTANE B-CEL LYMFOMEN

De huidige classificatie van huidlymfomen van de *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) en de *World Health Organization* (WHO) onderscheidt vier subtypes en een provisionele entiteit op het gebied van B-cellymfomen, namelijk het primair cutaan follikelcentrumlymfoom (PCFCL), het primair cutaan diffuus grootcellig B-cellymfoom, beentype (PCDLBCL-LT), het primair cutaan marginale zone lymfoom (PCMZL), het intravasculair grootcellig B-cellymfoom (IVLBCL) en het EBV-positief mucocutane ulcus. [1] Naast dat deze entiteiten zich kenmerken door erg lange afkortingen is de cel van origine een B-lymfocyt. In tegenstelling tot systemische lymfomen is het B-cellymfoom van de huid een stuk minder frequent (25%) dan het T-cellymfoom van de huid (75%). [2] In dit artikel zullen de grootcellige B-cellymfomen van de huid worden besproken. De tekst en figuren zijn gebaseerd op/afkomstig uit hoofdstuk 1 van het proefschrift *Diagnostic and prognostic markers of cutaneous lymphomas*. [3]



Figuur 1. Voorbeelden van karakteristieke klinische presentaties van (A) het primair cutaan follikelcentrum lymfoom met gelokaliseerde erythemateuze tumoren en plaques op de romp, (B) het primair cutaan diffuus grootcellig B-cel lymfoom, beentype met tumoren op de knie, en het intravasculair grootcellig B-cel lymfoom met (C) blauwe, geïndureerde plaques en (D) generaliseerde teleangiëctastieën.

PRIMAIR CUTAAN FOLLIKELCENTRUMLYMFOOM

PCFCL is het meest voorkomende subtype van B-cellymfoom van de huid en vertegenwoordigt 12% van alle huidlymfomen. [2] Klinisch presenteren patiënten zich karakteristiek met erythemateuze tumoren of plaques in het hoofd-halsgebied of op de romp (figuur 1A). Histologisch toont het PCFCL infiltratie van de dermis door kleine tot grote, gekliefde cellen, ook wel centrocyten genoemd, en een variabele hoeveelheid grotere, ronde cellen, zogenaamde centroblasten (figuur 2A). [4,5] Soms zijn de tumorcellen spoelvormig. [6] De groeiwijze van PCFCL kan variëren van een uitsluitend folliculair of diffuus patroon tot een combinatie van beide. [1] Immunohistochemie toont aan dat het een B-cel betreft van het kiemcentrumtype met expressie van BCL6 en soms CD10. De geactiveerde B-cel markers BCL2, MUM1 en IgM zijn in principe negatief. [7] Het moleculair profiel toont voornamelijk mutaties in het tumor necrosis factor-receptor gen *TNFRSF14* en chromatine-modificerende genen, zoals *KM2TD* en *CREBBP*. [8,9] De voorkeursbehandeling van PCFCL is lokale radiotherapie, hetgeen resulteert in een complete remissie bij 99% van de patiënten. [7] Ondanks dit hoge percentage krijgen patiënten in ca. 30% van de gevallen een of meerdere recidieven in de huid. Progressie van ziekte, met uitbreiding naar andere organen of grootcellige transformatie, komt echter maar zelden voor (<10%). De ziekte-specifieke overleving van patiënten met PCFCL is dan ook 95% na 5 jaar. [2]

PRIMAIR CUTAAN DIFFUUS GROOTCELLIG B-CEL LYMFOOM, BEENTYPE

PCDLBCL-LT is de meest agressieve vorm van B-cellymfomen van de huid en vertegenwoordigt 4% van alle huidlymfomen. [2] De ziekte treft vooral oudere vrouwen met een mediane leeftijd van 70 jaar ten tijde van de diagnose. Klinisch hebben deze patiënten rood-paarse tumoren op de benen (figuur 1B), zoals de naam al suggereert, hoewel ook de huid van andere lichaamsdelen kan zijn aangedaan. [2] Ten tijde van het stellen van de diagnose is het belangrijk om aan te tonen dat er geen andere organen dan de huid zijn aangedaan. Dit kan worden gedaan door middel van een PET-CT scan of een CT-scan in combinatie met een beenmergbiopsie. De histologie van PCDLBCL-LT toont diffuse infiltratie van de dermis door grote, ronde B-cellen (centroblasten en/of immunoblasten; Figuur 2B). Bijmenging van T-cellen is zeer beperkt. [7] De tumorcellen hebben een geactiveerd B-cel fenotype met expressie van BCL2,

Patholoog, Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden

Tabel 1. Klinische en histologische kenmerken van het primair cutaan diffuus grootcellig B-cellymfoom en primair cutaan follikelcentrumlymfoom

	PCDLBCL-LT	PCFCL
Huidlaesies	tumor(en) op het been, zelden andere lichaamsdelen	gelokaliseerde tumoren en plaques in het hoofd-halsgebied en op de romp, zelden andere lichaamsdelen
Morfologie van de tumorcellen	immunoblasten en/of centroblasten	centrocyten, variabele hoeveelheid centroblasten
Groeipatroon	diffuus	Folliculair, folliculair en diffuus, diffuus
Bijgemengde T-cellen	spaarzaam	uitbundig
(Resten van) FDC netwerken	nee	ja of nee
Immuunprofiel	BCL6 ^{+/+} / CD10 ⁻ / BCL2 ⁺ / MUM1 ⁺ / IgM ⁺	BCL6 ⁺ / CD10 ^{+/+} / BCL2 ⁻ / MUM1 ⁻ / IgM ⁻
Moleculair profiel	NFκB-activerende mutaties	chromatine-modificerende mutaties
Behandeling	R-CHOP, bij uitzondering lokale radiotherapie	lokale radiotherapie
Extracutane uitbreiding	50%	10%
Ziekte-specifieke 5-jaarsoverleving	56%	95%

Afkortingen: PCDLBCL-LT, primair cutaan diffuus grootcellig B-cellymfoom, beentype; PCFCL, primair cutaan follikelcentrumlymfoom; FDC, folliculair dendritische cel; en R-CHOP, rituximab plus cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, en prednison.

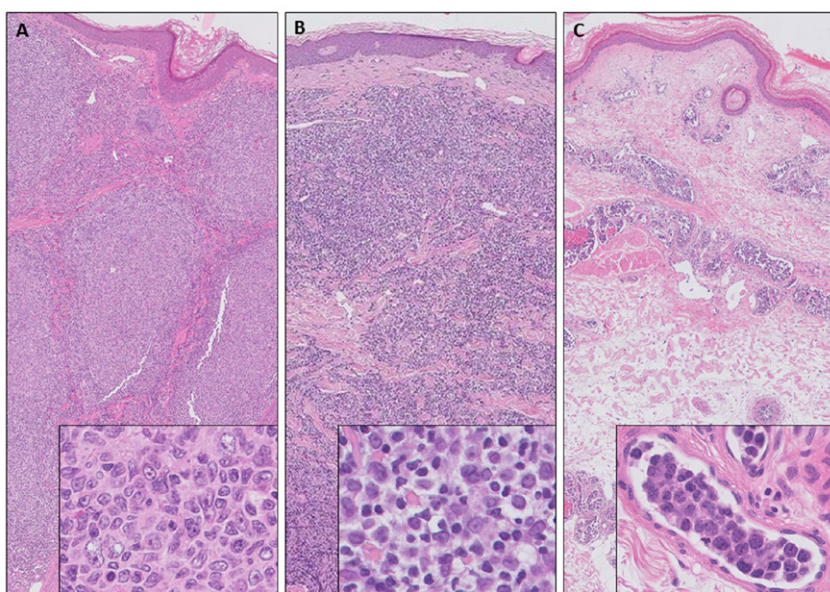
MUM1 en IgM. [7] BCL6 komt tot expressie in twee-derde van de casus en CD10 in de minderheid. Het moleculair profiel van PCDLBCL-LT wordt gekenmerkt door NFκB-activerende mutaties, voornamelijk in *MYD88* en *CD79B*. [10,11]

De behandeling van PCDLBCL-LT bestaat uit een combinatiebehandeling van rituximab met chemotherapie (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison; R-CHOP). In het geval van een solitaire tumor of als de patiënt conditioneel geen chemotherapie kan krijgen, is lokale radiotherapie het alternatief. [2] Initiële behandeling resulteert in een complete remissie bij 85% van de patiënten met PCDLBCL-LT. [7] Echter, de ziekte recideert frequent in de huid (70%) en bij ongeveer de helft van de patiënten breidt de ziekte uit naar andere orgaansystemen. [7] De ziekte-specifieke 5-jaarsoverleving is dan ook maar 56%. [2]

Hoewel het stellen van de diagnose meestal geen problemen oplevert, kunnen PCFCL en PCDLBCL-LT overeenkomstige kenmerken vertonen en zijn deze soms lastig van elkaar te onderscheiden. Een overzicht van de meest differentiërende kenmerken is weergegeven in de tabel.

INTRAVASCULAIR GROOTCELLIG B-CELLYMFoom

Het meest zeldzame subtype van B-cellymfomen van de huid is het IVLBCL. IVLBCL presenteert zich meestal als systemische ziekte met betrokkenheid van meerdere orgaansystemen, maar het kan ook alleen in de huid voorkomen (de 'cutane variant'; ca. 25% van het totaal). [12] Huidlaesies bestaan uit paarse tot blauwige plaques of diffuse teleangiëctastieën (figuur 1C-D). Andere organen die vaak zijn aangedaan zijn het centraal zenuwstelsel en de longen. De cutane variant treedt meestal op bij vrouwen. [12] Zoals de naam doet vermoeden wordt dit type lymfoom gekarakteriseerd voor groei van neoplastische B-cellen in het lumen van bloedvaten (figuur 2C). Het exacte mechanisme waardoor de tumorcellen ophopen in het lumen van bloedvaten is niet geheel bekend, maar de theorie is dat dit komt door een defect in *homing* receptoren, zoals integrine β1 en ICAM1 adhesiemoleculen. [13] De tumorcellen van het IVLBCL zijn geactiveerde B-cellen met een immuunprofiel dat vergelijkbaar is met PCDLBCL-LT. [7,14] Een klein deel van de casus toont aberrante expressie van de pan-T-celmarker CD5. [14] Net als het PCDLBCL-LT wordt het moleculair profiel van IVLBCL gekenmerkt door NFκB-activerende mutaties in



Figuur 2. Representatieve histologie van (A) het primair cutaan follikelcentrumlymfoom met een folliculair groeipatroon, bestaande uit middelgrote tot grote gekleefde cellen, (B) het primair cutaan grootcellig B-cellymfoom, beentype met diffuse dermale infiltratie van grote, ronde cellen, en (C) het intravascuair grootcellig B-cellymfoom met intravasculaire lokalisatie van grote, ronde cellen.

MYD88 (44%) en CD79B (26%). [15]

De standaardbehandeling van het IVLBCL bestaat uit R-CHOP. [16] De ziekte-specifieke 3-jaarsoverleving van patiënten met de cutane variant is 72%. Patiënten met een systemische

variant hebben een slechtere overleving. [12] Het is daarom belangrijk om ten tijde van het stellen van de diagnose systemische betrokkenheid aan te tonen dan wel uit te sluiten.

SAMENVATTING

Huidlymfomen zijn non-Hodgkin lymfomen die zich presenteren in de huid zonder systemische ziekte ten tijde van het stellen van de diagnose. Het betreft een heterogene groep van B- en T-cellymfomen die verschillen in klinische presentatie en histologie, maar ook in behandeling en prognose. Het correct classificeren van huidlymfomen is daarom essentieel. In dit artikel wordt de kliniek en histologie van de grootcellige B-cellymfomen van de huid besproken. Omdat huidlymfomen zeldzaam zijn, wordt verwijzing naar een expertisecentrum voor clinicopathologische correlatie en therapieadvies aanbevolen.

TREFWOORDEN

cutane B-cellymfomen - primair cutaan follikelcentrum-lymfoom - primair cutaan diffuus grootcellig B-cellymfoom, beentype - intravasculair grootcellig B-cellymfoom

SUMMARY

Cutaneous lymphomas are non-Hodgkin lymphomas that present in the skin without evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis. It is a heterogeneous group of B-cell and T-cell lymphomas with distinct clinical and histopathological characteristics. In addition, therapy and prognosis vary widely. Therefore, correct classification of cutaneous lymphomas is essential. In this article, the clinical presentation and histology of large B-cell lymphomas of the skin will be discussed. Because cutaneous lymphomas are rare, referral to a center of expertise for clinicopathologic correlation and therapy advice is recommended.

KEYWORDS

cutaneous B-cell lymphoma - primary cutaneous follicle center lymphoma - primary cutaneous diffuse large cell B-cell lymphoma, leg type - intravascular large cell B-cell lymphoma

LITERATUUR

1. Elder DE, ed. *WHO Classification of Skin Tumours*. 4th ed. eds. Massi RA; Willemze R. 2018, IARC: Lyon.
2. Willemze R, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019.
3. Schrader AMR. *Diagnostic and prognostic markers of cutaneous lymphomas*. Doctoral Thesis, Leiden University, 2020.
4. Vermeer MH, 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(11):1304-8.
5. Willemze R, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood*. 1997. 90(1):354-71.
6. Oschlies I, et al. Spindle-Cell Variants of Primary Cutaneous Follicle Center B-Cell Lymphomas Are Germinal Center B-Cell Lymphomas by Gene Expression Profiling Using a Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Specimen. *J Invest Dermatol*. 2017. 137(11):2450-2453.
7. Senf NJ, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol*. 2007. 25(12):1581-7.
8. Barasch NJK, et al. The molecular landscape and other distinctive features of primary cutaneous follicle center lymphoma. *Hum Pathol*. 2020. 106:93-105.
9. Zhou XA, et al. Genomic landscape of cutaneous follicular lymphomas reveals 2 subgroups with clinically predictive molecular features. *Blood Adv*. 2021. 5(3): p. 649-661.
10. Mareschal S, et al. Identification of somatic mutations in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type by massive parallel sequencing. *J Invest Dermatol*. 2017.
11. Zhou XA, et al. Genomic Analyses Identify Recurrent Alterations in Immune Evasion Genes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *J Invest Dermatol*. 2018.
12. Ferreri AJ, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol*. 2004. 127(2):173-83.
13. Ponzoni M, et al. Lack of CD 29 (beta1 integrin) and CD 54 (ICAM-1) adhesion molecules in intravascular lymphomatosis. *Hum Pathol*. 2000. 31(2):220-6.
14. Murase T, et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood*. 2007. 109(2):478-85.
15. Schrader AMR, et al. High prevalence of MYD88 and CD79B mutations in intravascular large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018. 131(18):2086-2089.
16. Ferreri AJ, et al. The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly improves outcome in 'Western' patients with intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008. 143(2): p. 253-7.

CORRESPONDENTIEADRES

Anne-Roos Schrader

E-mail: a.m.r.schrader@lumc.nl



Cutane lymfomen bij kinderen

R. Willemze

Cutane lymfomen worden zelden gezien op de kinderleeftijd en de impact op zowel kinderen als hun ouders is groot. In dit overzicht worden de meest voorkomende typen cutaan lymfoom die op de kinderleeftijd gezien worden besproken. Gelukkig is de prognose bij verreweg de meeste patiënten gunstig.

Primair cutane lymfomen worden over het algemeen bij volwassenen en met name oudere patiënten gezien, en zelden op de kinderleeftijd. De geschatte jaarlijkse incidentie van primair cutane lymfomen bij kinderen wordt geschat op respectievelijk 0,1 en 0,3 per miljoen personen in de leeftijdsgroepen 0-9 en 10-19 jaar. [1] De meest voorkomende typen primair cutaan lymfoom op de kinderleeftijd met meer dan 300 gepubliceerde patiënten zijn mycosis fungoides (MF) en primair cutane CD30-positieve lymfoproliferatieve aandoeningen (tabel 1). [2,3] Ook in de database voor primair cutane lymfomen van de Nederlandse werkgroep cutane lymfomen vormen patiënten met MF en met een primair cutane CD30-positieve aandoening, met 22 en 69 van de 113 patiënten jonger dan 20 jaar, de meest voorkomende aandoeningen (tabel 1).

MYCOSIS FUNGOIDES

MF is een van de twee meest voorkomende vormen van CTCL bij kinderen en adolescenten met meer dan 500 gepu-

bliceerde patiënten. [4] Juveniele MF komt vaker bij jongens dan bij meisjes voor met een verhouding die varieert tussen 1,5:1 en 1:1. De mediane leeftijd bij diagnose varieert tussen 9 en 13 jaar, maar zuigelingen vanaf 10 maanden met MF zijn beschreven. [5] Klinisch presenteert juveniele MF zich zoals een klassieke MF bij volwassenen met erythemateuze patches en plaques op de niet aan zonlicht blootgestelde huid, maar vaker tonen zij gehypopigmenteerde, gehyperpigmenteerde of folliculotrope afwijkingen (figuur 1 en 2). [4,6,7] Gehypopigmenteerde MF, dat vaak wordt gevonden bij personen met een donkere huidskleur, is de meest voorkomende variant op de kinderleeftijd. [4] Patiënten vertonen asymptomatische gehypopigmenteerde plekken die zich voornamelijk op de romp en extremiteiten bevinden. Onderscheid tussen gehypopigmenteerde MF en verschillende goedaardige huidziekten, waaronder vitiligo, lichen sclerosus et atrophicus, pityriasis alba en postinflammatoire hypopigmentatie kan moeilijk zijn. Histopathologisch onderzoek toont de karak-

Tabel 1. Cutane lymfomen bij patiënten jonger dan 20 jaar in de database van de Nederlandse werkgroep cutane lymfomen.

	Database ¹	Literatuur ²
CUTANE T-CEL LYMFOMEN		
Mycosis fungoides	22 (19%)	++++
Sezary syndroom	-	+
Primair cutane CD30-positieve lymfoproliferatieve aandoeningen		
• Cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom	11 (10%)	++
• Lymfomatoïde papulose	58 (51%)	++++
Hydroa vacciniforme-like T-cellymfoom	-	+++
Subcutaan panniculitis-like T-cellymfoom	3 (3%)	+++
Primair cutaan γ/δ T-cellymfoom	1 (1%)	+
Primair cutaan agressief epidermotroop CD8+ cytotoxisch T-cellymfoom	1 (1%)	-
Primair cutaan acraal CD8+ T-cel lymfoproliferatieve aandoening	-	-
Primair cutaan CD4+ small/medium T-cel lymfoproliferatieve aandoening (nodulair pseudo-T-cellymfoom)	10 (9%)	++
CUTANE B-CEL LYFOMEN		
Primair cutaan marginale zone lymfoom	7 (6%)	++
Primair cutaan follicelcentrumlymfoom	-	+
Primair cutaan diffuus grootcellig B-cellymfoom, been type	-	-

¹ Aantal patiënten (%) ² Aantal gepubliceerde patiënten: -: 0-1; +: 2-10; ++: 11-50; +++: 51-100; ++++: >100

Dermatoloog, afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden



Figuur 1. A. *Mycosis fungoides*, gehypopigmenteerde laesies op de benen.
B. *Mycosis fungoides*, erythemasquameuze patches en licht geïnfilteerde plaques.

teristische kenmerken van het vroege patchstadium van MF. In tegenstelling tot de klassieke vorm van MF heeft gehypopigmenteerde MF echter meestal een CD8+ cytotoxisch T-celfenotype. [7]

De prognose van patiënten met juveniele MF is doorgaans uitstekend. De meeste patiënten presenteren zich met patches en/of dunne plaques (stadium IA-IB) en progressie naar latere stadia van MF (stadium IIB-IV) komt relatief zelden voor. [4,6,7] Patiënten reageren goed op huidgerichte therapieën, zoals lokale steroïden, narrowband UVB (NB-UVB) of (bad-) PUVA, maar recidieven na behandeling komen vaak voor. Bij patiënten met gehypopigmenteerde MF heeft NB-UVB de voorkeur. [4,7]

PRIMAIR CUTANE CD30-POSITIEVE T-CEL LYMFOPROLIFERATIEVE AANDOENINGEN

Tot de groep van primair cutane CD30-positieve lymfoproliferatieve aandoeningen behoren het primair cutaan grootcellig anaplastische lymfoom (C-ALCL) en lymfomatoïde papulose (LyP), die overlappende klinische, histologische en fenotypische kenmerken vertonen en een spectrum vormen. De klinische presentatie en het klinisch beloop zijn bepalend voor de definitieve diagnose en de keuze van behandeling. Zowel C-ALCL als LyP hebben een uitstekende prognose, met een 10-jaarsoverleving van respectievelijk 90% en bijna 100%. [8] Deze primair cutane CD30-positieve lymfoproliferatieve aandoeningen vormen, na MF, de meest voorkomende groep cutane lymfomen. [8] Ook bij kinderen vormen deze aandoeningen een van de twee meest voorkomende subgroepen (zie tabel 1). [2,3]. In deze leeftijdsgroep komt LyP veel vaker voor dan C-ALCL. Van de 556 patiënten met LyP in de Nederlandse database voor patiënten met een cutaan lymfoom waren 58 patiënten (10,4%) jonger dan 20 jaar, vergeleken met 11 van de 305 patiënten (3,6%) met de diagnose C-ALCL.

Lymfomatoïde papulose

Lymfomatoïde papulose (LyP) is een chronische aandoening die klinisch gekenmerkt wordt door het spontaan komen en gaan van papels en nodi met histologische kenmerken van een CD30-positief CTCL. Net als bij volwassenen komt LyP op de kinderleeftijd vaker voor bij jongens dan bij meisjes met een verhouding die varieert tussen 1,2 en 1,5. De mediane leeftijd bij diagnose varieert tussen 7,5 en 12 jaar. [9] De jongste gepubliceerde patiënt is een zuigeling van 8 maanden oud. Bij ongeveer 30% van de kinderen met LyP bestaat een associatie met atopie. [10]

Bij de meeste kinderen heeft LyP dezelfde klinische presentatie als bij volwassenen. Kenmerkend is dat huidlaesies in verschillende stadia van ontwikkeling naast elkaar bestaan (figuur 2). Het aantal laesies kan variëren van enkele tot meer dan honderd. Individuele huidlaesies verdwijnen binnen 3 tot 12 weken en kunnen oppervlakkige littekens achterlaten. Bij sommige kinderen kan LyP beginnen met grote, snelgroeïende ulcererende laesies, die soms vaak pas na enkele maanden spontaan verdwijnen. Tijdens het verdere beloop verdwijnen deze grote laesies om plaats te maken voor de meer karakteristieke recidiverende papels en papulonecrotische laesies. De duur van de aandoening kan variëren van enkele maanden tot tientallen jaren. Studies naar LyP bij volwassenen geven aan dat LyP in 15% van de patiënten voorafgegaan of gevolgd kan worden door een ander type maligne lymfoom, doorgaans MF of een C-ALCL. [10] Bij kinderen ligt dit percentage aanzienlijk lager. [9] De behandeling van LyP is onbevredigend. Aangezien er geen curatieve therapie beschikbaar is en geen van de beschikbare behandelingsmodaliteiten het natuurlijke beloop van de ziekte beïnvloedt, wordt meestal gekozen voor een expectatief beleid. [11] Alleen bij patiënten met zeer uitgebreide huidafwijkingen of patiënten, die cosmetisch storende littekens ontwikkelen, wordt actieve behandeling geadviseerd. Een lage dosis methotrexaat (5-20 mg/week) is de meest effectieve therapie om het aantal huidlaesies te verminderen, en kan ook veilig worden gebruikt bij kinderen. [12] PUVA-behandeling is eveneens effectief, maar is minder aantrekkelijk omdat doorgaans een onderhoudsbehandeling noodzakelijk is. Bij verreweg de meeste patiënten heeft LyP een uitstekende prognose. Vanwege het risico op het ontwikkelen van een tweede lymfoom wordt echter langdurige follow-up geadviseerd.

Primair cutaan grootcellig anaplastisch lymfoom

De meeste patiënten met een C-ALCL presenteren zich met solitaire of gelokaliseerde, vaak ulcererende tumoren. Ongeveer 10% van de patiënten presenteert zich met multifocale laesies. De huidlaesies kunnen gedeeltelijke of volledige spontane regressie vertonen, zoals in LyP, maar vertonen niet het bij deze aandoening behorende recidiverende beloop. Uitbreiding naar lymfklieren of interne organen komt niet vaak voor en de prognose is meestal uitstekend met een 10-jaar ziekte-gerelateerde overleving van ongeveer 90%. [8] C-ALCL kan ook in de kindertijd voorkomen en heeft dezelfde klinische kenmerken en dezelfde gunstige prognose als C-ALCL bij volwassenen (figuur 3). Geen van de tot nu toe gepubliceerde patiënten ontwikkelde extracutane lokalisaties



Figuur 2. Lymfomatoide papulose, forse papulonodi en papulonecrotische laesies in verschillende stadia van ontwikkeling op beide armen.

of overleed aan de gevolgen van het lymfoom. De meeste van deze patiënten waren behandeld met agressieve combinatie-chemotherapie, maar bij bijna alle patiënten werden cutane recidieven waargenomen, hetgeen bevestigt dat systemische chemotherapie bij dergelijke patiënten niet gerechtvaardigd is. Net als bij volwassen patiënten verdienen lokale radiotherapie of chirurgische excisie de voorkeur. Bij spontaan verdwijnen van de huidafwijkingen is zelfs een afwachtend beleid gerechtvaardigd. [11] Systemische chemotherapie wordt alleen aanbevolen in uitzonderlijke gevallen waarbij uitbreiding naar lymfklieren of interne organen is opgetreden.

OVERIGE CUTANE T-CELLYMFOMEN

Andere cutane T-cellymfomen (CTCL) die zich in de kindertijd kunnen voordoen, hoewel minder vaak, zijn het subcutaan panniculitis-achtig T-cellymfoom (SPTCL) en, met name in Midden- en Zuid-Amerika en Azië, EBV-positieve lymfoproliferatieve aandoeningen bij kinderen, waaronder op hydroa vacciniforme gelijkende T-cellymfomen. [3,13] De Nederlandse database voor primair cutane lymfomen bevat ook tien patiënten met een primair cutaan CD4-positief small/medium T-cel lymfoproliferatieve aandoening dan wel nodulair pseudo-T-cellymfoom. Recente studies suggereren dat het hier om dezelfde aandoening gaat, die eerder als een reactief proces dan als een maligne lymfoom beschouwd moet worden. [14]

Deze patiënten presenteren zich met een solitaire plaque of tumor op het gelaat of de romp, histologisch gekenmerkt door een atypisch T-cel infiltraat van folliculaire T-helpercellen. De behandeling bestaat uit lokale of intralesionale corticosteroiden, excisie of lokale radiotherapie. Recidieven treden zelden op en de prognose is zonder uitzondering uitstekend. Agressieve cytotoxische CTCL, zoals het primair cutaan agressief epidermotroop CD8-positief cytotoxisch T-cellymfoom en het primair cutaan gamma-delta T-cel lymfoom, komen slechts bij uitzondering binnen deze leeftijdsgroep voor.

CUTANE B-CELLYMFOMEN

Cutane B-cellymfomen (CBCL) komen veel minder vaak voor op de kinderleeftijd dan CTCL. Doorgaans betreft dit een primair cutaan marginale zone lymfoom, waarvan meer dan 20 gevallen gepubliceerd zijn. [15] De Nederlandse database voor primair cutane lymfomen bevat zeven patiënten onder de twintig jaar met een primair cutaan marginale zone lymfoom. Klinisch tonen deze patiënten dezelfde afwijkingen als volwassen patiënten. Het betreft solitaire of meerdere erythemateuze noduli en plaques, die met name op de romp en bovenarmen gelokaliseerd zijn. Afhankelijk van het aantal laesies bestaat de behandeling uit lokale of intralesionale corticosteroiden, lokale radiotherapie of excisie. Lokale recidieven komen frequent voor, maar uitbreiding naar lymfklieren of interne organen treedt nooit op. Het primair cutaan follicelcentrumlymfoom wordt zelden op de kinderleeftijd waargenomen, terwijl publicaties over het primair cutaan diffuus grootcellig B-cellymfoom, beentype binnen deze leeftijdsgroep geheel ontbreken. [3]

Nog vaker dan het primair cutaan marginale zone lymfoom worden bij jonge kinderen huidlokalisaties van een B-lymfoblastair lymfoom gezien. Deze kunnen zich primair in de huid manifesteren, en in sommige gevallen zelfs aanvankelijk tot de huid beperkt zijn. [2,3,13] Patiënten presenteren zich met tumoren die bij voorkeur op het behaarde hoofd gelokaliseerd zijn. In alle gevallen bestaat de behandeling uit intensieve chemotherapie, dat in de meeste gevallen leidt tot een langdurige complete remissie.



Figuur 3. Primair cutaan grootcellig anaplastisch lymfoom, grote solitaire ulcererende tumor op de rug.

SAMENVATTING

Cutane lymfomen treffen meestal volwassen en oudere patiënten en komen zelden voor op de kinderleeftijd. Cutane lymfomen die het meest frequent worden gezien bij kinderen zijn mycosis fungoides en primair cutane CD30-positieve lymfoproliferatieve aandoeningen, in het bijzonder lymfomatoïde papulosis en in mindere mate het primair cutaan CD30-positief grootcellig anaplastisch lymfoom. Cutane lymfomen op de kinderleeftijd hebben over het algemeen dezelfde klinische en histologische kenmerken en hetzelfde klinisch gedrag als bij volwassen patiënten. Patiënten met juveniele mycosis fungoides presenteren zich bijna zonder uitzondering met een vroeg stadium van MF en progressie naar een meer gevorderd stadium wordt zelden waargenomen. Diagnose en behandeling van deze zeldzame aandoeningen kunnen moeilijk zijn. Klinisch-pathologische correlatie en een multidisciplinaire aanpak met een centrale rol voor de dermatoloog zijn de beste garantie voor een juiste diagnose en adequate behandeling.

TREFWOORDEN

cutaan lymfoom - juveniele mycosis fungoides - lymfomatoïde papulose - primair cutaan grootcellig anaplastisch lymfoom

SUMMARY

Cutaneous lymphomas usually affect adult and elderly patients and are rare in childhood and adolescence. Cutaneous lymphomas most commonly seen in children are mycosis fungoides and primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferations, in particular lymphomatoid papulosis and to a lesser degree primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. Paediatric cutaneous lymphomas generally have the same clinicopathologic features and clinical behaviour as their adult counterparts. Patients with juvenile mycosis fungoides present almost without exception with early patch/plaque stage disease and progression to advanced stage disease is rarely observed. Diagnosis and treatment of these rare conditions can be challenging. Clinicopathologic correlation and a multidisciplinary approach with a central role for the dermatologist are the best guarantee for correct diagnosis and adequate treatment.

KEYWORDS

cutaneous lymphoma - juvenile mycosis fungoides - lymphomatoid papulosis - primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

LITERATUUR

1. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol.* 2007;143:854-859.
2. Fink-Puches R, Chott A, Ardigo M et al. The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:525-533.
3. Kempf W, Kazakov DV, Belousova IE, Mitteldorf C, Kerl K. Paediatric cutaneous lymphomas: a review and comparison with adult counterparts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1696-1709.
4. Jung JM, Lim DJ, Won CH, Chang SE, Lee MW, Lee WJ. Mycosis fungoides in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Dermatol.* 2021;157:431-438.
5. Tsianakas A, Kienast AK, Hoeger PH. Infantile-onset cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2008;159:1338-1341.
6. Hodak E, Amitay-Laish I, Feinmesser M et al. Juvenile mycosis fungoides: cutaneous T-cell lymphoma with frequent follicular involvement. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:993-1001.
7. Boulos S, Vaid R, Aladily TN, Ivan DS, Talpur R, Duvic M. Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: a case series of 34 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1117-1126.
8. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* 2019;133:1703-1714.
9. Wieser I, Wohlmuth C, Nunez CA, Duvic M. Lymphomatoid Papulosis in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17:319-327.
10. Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW, et al. Frequency and prognosis of associated malignancies in 504 patients with lymphomatoid papulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:260-266.
11. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118:4024-4035.
12. Bruijn MS, Horvath B, van Voorst Vader PC, Willemze R, Vermeer MH. Recommendations for treatment of lymphomatoid papulosis with methotrexate: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol.* 2015;173:1319-1322.
13. Boccara O, Blanche S, de PY, Brousse N, Bodemer C, Fraïtag S. Cutaneous hematologic disorders in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:226-232.
14. Cetinözman F, Jansen PM, Willemze R. Expression of programmed death-1 in primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma, cutaneous pseudo-T-cell lymphoma, and other types of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:109-16.
15. Amitay-Laish I, Tavallaee M, Kim J et al. Paediatric primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: does it differ from its adult counterpart? *Br J Dermatol.* 2017;176:1010-1020.

CORRESPONDENTIEADRES

Rein Willemze
E-mail: rein.willemze@planet.nl



CD30 positieve lymfoproliferatieve aandoeningen

A. Bervoets

De waarschijnlijkheidsdiagnose van een lymfomatoïde papulose (LyP) maakt een dermatoloog tijdens het spreekuur soms onzeker. Wanneer ben je zeker van die diagnose? Hoe uitleggen aan de patiënt dat het een huidlymfoom is maar toch een goede prognose heeft? Hoe een behandeling kiezen en hoe strikt moet de follow-up van een in wezen goedaardige huidaandoening geregeld worden?

WAT DOET CD30?

CD30 wordt tot expressie gebracht op geactiveerde B- en T-cellen. TRAF2 en TRAF5 kunnen interageren met deze receptor en de signaaltransductie mediëren die leidt tot activatie van NF-kappaB. Het is een positieve regulator van apoptose en kan via het onderdrukken van auto-reactieve CD8 positieve effector T-cellen beschermen tegen autoïmunititeit. We zien een toename van CD30 expressie bij inflammatoire huidaandoeningen zoals scabiës en bij sommige T- en B-cel lymfomen. Het is ook een target bij de behandeling van deze lymfomen.

FOCUS TIJDENS HET KLINISCH ONDERZOEK

Bij LyP zien we vooral groepjes van kleine papeltjes of nodules in verschillende stadia van genezing waarbij het belangrijk is dat deze lesies minder dan 2 cm diameter groot zijn, dat ze minder dan 3-6 maanden aanwezig zijn en spontaan genezen met achterlaten van een litteken(tje). Patiënten kunnen de eerste letsels als kind vertonen of op latere leeftijd. Jeuk is niet altijd aanwezig. 25% van de patiënten met LyP hebben tevens atopisch eczeem.

Bij een cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom zien we grotere, tumorale lesies >3 cm diameter op hoofd of extremiteiten die niet verdwijnen. Vaak gaat het om één of een paar tumoren.

Bij een tumorale fase van mycosis fungoides zien we papels, nodules of tumoren zoals bij LyP of een anaplastisch grootcellig lymfoom maar meestal zijn er dan ook patches of plaques aanwezig bij klinisch onderzoek. Om het onderscheid tussen bovenstaande entiteiten te maken, is het dus heel belangrijk om een volledig huidonderzoek te doen.

FOCUS TIJDENS DE UITWERKING

Voor een goede anatomopathologische diagnose is het belangrijk om zo mogelijk een volledige papel of nodule weg te nemen om de architectuur te kunnen beoordelen, tezamen met een biopsie van eventuele patches of plaques elders op het lichaam.

Patiënten moeten in detail ondervraagd worden over het op- en afgaand aspect van hun letsels, of ze al dan niet gegroepeerd voorkomen, of er papulonecrotische letsels werden opgemerkt (zolang deze binnen een periode van 3-6 maanden spontaan verdwijnen met achterlaten van een litteken, wijst dit op een LyP). De volledige medicatielijst moet nagekeken worden in de *Litt's drug eruption & reaction data base*. Medicatie met beschreven lymfomatoïde erupties stoppen



Figuur 1. LyP



Figuur 2. Primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom

Dermatoloog, UZ Antwerpen, UZ Leuven, KLINA

gedurende een jaar. Tevens medicatie stoppen waarvoor er correlatie bestaat in de tijd tussen start en ontstaan letsels. Een lymfomatoïde contactallergie behoort tevens tot de mogelijke differentiaal diagnose. In de verdere uitwerking moet ook gedacht worden aan strobilus, scabiës, geprotraheerde insectenbeet, prurigo nodularis, langerhanscelhistiocytose, leiomyomen, neurofibromen, pseudolymfomen, keratoacanthomen, sarcoidose, (cutaan) anaplastisch grootcellig lymfoom. In eerste instantie is er geen bloedname of onderzoek nodig – wel klierpalpatie. Als de combinatie van kliniek en anatomopathologie in de richting van een LyP wijst, is er geen CT scan nodig. Wel gebeurt er dan een bloedname met bloedbeeld, flowcytometrie, leverset met LDH. In geval kliniek en anatomopathologie richting primair cutaan ALCL of tumorale fase van MF wijzen, moet er wel een staging gebeuren via CT scan of PET scan om een systemische betrokkenheid uit te sluiten. Beenmergonderzoek gebeurt niet standaard.

FOCUS TIJDENS DE BEHANDELING

Een LyP heeft een vijfjaarsoverleving van 100% en heeft enkel behandeling als patiënt klachten heeft en bestaat dan in de eerste instantie uit PUVA of een lage dosis ledertrexate (maximum 15 mg per week). Relaps is bij eender welke behandeling erg frequent.

Een primair cutaan ALCL wordt bij voorkeur behandeld met radiotherapie als minder dan 5 lesies. Aantasting van 1 klier verandert de behandeling niet. Bij een systemisch ALCL bestaat de behandeling uit chemotherapie of immunotherapie met een monoclonaal anti-CD30 antilichaam, brentuximab. Ook ledertrexate kan een goede optie zijn, eventueel



Figuur 3. Tumorale fase van mycosis fungoides.

intraveneus in hogere dosissen tot 100 mg per week. Bij een tumorale fase van mycosis fungoides kan de combinatie van *skin directed therapy* (onder andere PUVA, cortisonezalf, carmustinezalf) met orale therapie (zoals PEG interferon, bexarotene) gebruikt worden. De laatste jaren zijn er ook meerdere behandelingen met monoclonale antilichamen bijgekomen via bijvoorbeeld studies van de EORTC.

FOLLOW-UP

Patiënten met LyP hebben een uitstekende prognose en zullen nooit sterven aan hun LyP. Ze hebben echter een verhoogd risico (verschillende studies wijzen op een risico van 10-40%)

SAMENVATTING

CD30 positieve lymfoproliferatieve aandoeningen maken 25 % van alle cutane lymfomen uit. De differentiaaldiagnose is erg breed, aangezien CD30 ook tot expressie wordt gebracht op geactiveerde niet-tumorale lymfocyten (onder andere bij insectenbeten, medicamenteuze reacties, contact allergische reacties). Binnen het spectrum van de cutane lymfomen dient men nog onderscheid te maken tussen een lymfomatoïde papulose, een cutaan of systemisch grootcellig anaplastisch lymfoom of een tumorale fase van een mycosis fungoides. Bij een lymfomatoïde papulose kan de patiënt bevestigen dat de letsels, meestal gegroepeerde papeltjes, spontaan verdwijnen binnen de 3 tot 6 maanden. Behandeling is niet nodig of bestaat uit UV-therapie of ledertrexate. Bij een cutaan of systemisch anaplastisch lymfoom gaat het om grotere tumorale lesies > 3 cm meestal op het hoofd of de extremiteiten. Na uitsluiten van een systemische lokalisatie kiest men voor excisie of radiotherapie. Een tumorale fase van mycosis fungoides heeft een slechtere prognose en vergt altijd systeemtherapie.

TREFWOORDEN

CD30 - lymfomatoïde papulose - grootcellig anaplastisch lymfoom - mycosis fungoides

SUMMARY

CD30 positive lymphoproliferative diseases make up 25 % of all cutaneous lymphomas. Differential diagnosis is broad, since CD30 is an activation marker on non-tumoral lymphocytes (e.g. insect bites, drug reactions, contact allergy). Within the spectrum of cutaneous lymphomas one must differentiate between lymphomatoid papulosis, cutaneous or systemic anaplastic large cell lymphoma or a tumoral phase of mycosis fungoides. In lymphomatoid papulosis we expect the groups of small papules to disappear spontaneously within 3 to 6 months. No treatment is needed or choice for UV-therapy or methotrexate is made. In cutaneous or systemic anaplastic large cell lymphoma bigger tumoral lesions >3 cm are found on head or extremities. Upon exclusion of systemic involvement, radiotherapy or excision will be performed. A tumoral phase of mycosis fungoides has a bad prognosis and always warrants a systemic therapy.

KEYWORDS

CD30 - lymphomatoid papulosis - anaplastic large cell lymphoma - mycosis fungoides

op andere hematologische maligniteiten, waaronder vooral andere cutane lymfomen type mycosis fungoides en cutaan grootcellig anaplastisch lymfoom. Ook andere hematologische maligniteiten zoals Hodgkin lymfoom of chronische leukemie komen meer voor. Als niet-hematologische maligniteiten die meer voorkomen worden spinocellulaire carcinomen en melanomen geobserveerd. Uit één follow-up studie van Melchers et al. komt een verhoogd risico op long-, intestinale en blaaskanker naar voren. De Franse lymfoomgroep wijst als risicofactoren oudere leeftijd en de aanwezigheid van een T-cel kloon aan.

Idealiter worden patiënten met LyP tenminste jaarlijks opgevolgd met volledig huidonderzoek en klierpalpatie met inbegrip van controle naevi en aanwezigheid van mogelijke NMSC. Bloedbeeld 1 keer per jaar levenslang lijkt een redelijke follow-up.

Patiënten met een cutaan grootcellig anaplastisch lymfoom kunnen na behandeling in volledige remissie gaan. Patiënten met een systemisch grootcellig anaplastisch lymfoom worden via de hematologen opgevolgd. Patiënten met een tumorale fase van mycosis fungoides kunnen ondanks de slechtere prognose jaren onder controle blijven mits nauwe multidisciplinaire behandeling door dermatoloog en hematoloog, en

belangrijk hierbij is ook om bij goede respons behandelingen soms af te bouwen en in onderhoud een *skin directed therapy* te behouden, zoals PUVA, of carmustinezalf 1 keer per week of om de 2 weken.

LITERATUUR

- Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee Primary Cutaneous Lymphomas: ESMO clinical practice guidelines - Ann Oncol. 2018(29)Suppl 4:iv30–iv40.
- Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW, et al. Frequency and prognosis of associated malignancies in 504 patients with lymphomatoid papulosis J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;feb;34(2):260-266.
- Cordel N, Tressières B, D'Incan M, et al. for the French Study Group on cutaneous lymphoma. frequency and risk factors for associated lymphomas in patients with lymphomatoid papulosis. The Oncologist. 2016;21:76–83.

CORRESPONDENTIEADRES

An Bervoets

E-mail: an.bervoets@uantwerpen.be



Ongewone xanthomen

J. Lemahieu¹, M. Haspeslagh¹, M. Vandaele²

Wat wij als dermatopathologen het liefst doen – de naam zegt het eigenlijk zelf – is de brug slaan tussen klinische dermatologie en histopathologie. We worden blij als we door de microscoop een duidelijke verklaring zien voor specifieke dermoscopische of klinische bevindingen. Deze casus is daar een excellent voorbeeld van. De histologische aanwezigheid van schuimige macrofagen in een mycosis fungoides wordt waargenomen als een klinisch gele component in huidletsels. Diffuse vlakke xanthomen zijn zeldzaam, maar een associatie met mycosis fungoides is beschreven. Het is dus raadzaam xanthomen niet alleen als rode vlag voor hyperlipidemieën te onthouden, maar ook voor geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen.

CASUS

De patiënt is een man van 58 jaar en gaat voor het eerst op consultatie bij een dermatoloog met letsels die al 10 tot 15 jaar aanwezig zijn. Het betreft grote, roze tot rode, licht atrofische maculae met hemorrhagische zones, rode papels en een gele onderrand ter hoogte van de onderbuik rechts en beide liezen (afbeelding 1). De klinische differentieel diagnose van mycosis fungoides (MF) of necrobiosis lipoidica wordt vooropgesteld. Een ruim huidbiopt wordt genomen.

Routinehistologie van het biopt toont een dens oppervlakkig en diep perivascular, peri-ecrien en interstitieel uitbreidend lymfocytair infiltraat. Opvallend en ongewoon is daarbij de aanwezigheid van clusters schuimige macrofagen (afbeelding 2). Op basis van de hematoxyline-eosine kleuring worden onder andere mycosis fungoides overwogen, maar ook xanthomen of een cutaan B-cellymfoom. Immunoferotypering wordt uitgevoerd. Het infiltraat bestaat overwegend uit CD3+ T-lymfocyten met slechts zeldzame CD20+ B-lymfocyten. Er is een duidelijke dominantie van CD4+ T-helper-lymfocyten, waarbij de verhouding met de CD8+ cytotoxische T-lymfocyten wordt geschat op 95/5. Dit is een sterk argument voor een cutaan T-cellymfoom, type mycosis fungoides. Epidermotropie is niet aanwezig in het

biopt. Dit is echter niet ongewoon voor mycosis fungoides in een plaque stadium. In vroegtijdige vormen van MF kan epidermotropie, wat een belangrijk diagnostisch kenmerk is, ook verdwijnen onder cortisonetherapie. De diagnose wordt verder ondersteund door het aantonen van een klonale T-celpopulatie bij TCR beta- en gamma-genherschikking.

Een bloedafname wordt verricht ter onderzoek van eventuele lipidenstoornissen. Bloedwaarden van triglyceriden, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol tonen echter geen significante afwijkingen.

De patiënt wordt doorverwezen naar een universitair centrum. Verdere stadiëring via echografie van abdomen en klierstreken en RX thorax is negatief. Een topische behandeling met diprosonecrème en carmustinecrème, een topisch chemotherapeutisch middel, wordt gestart.

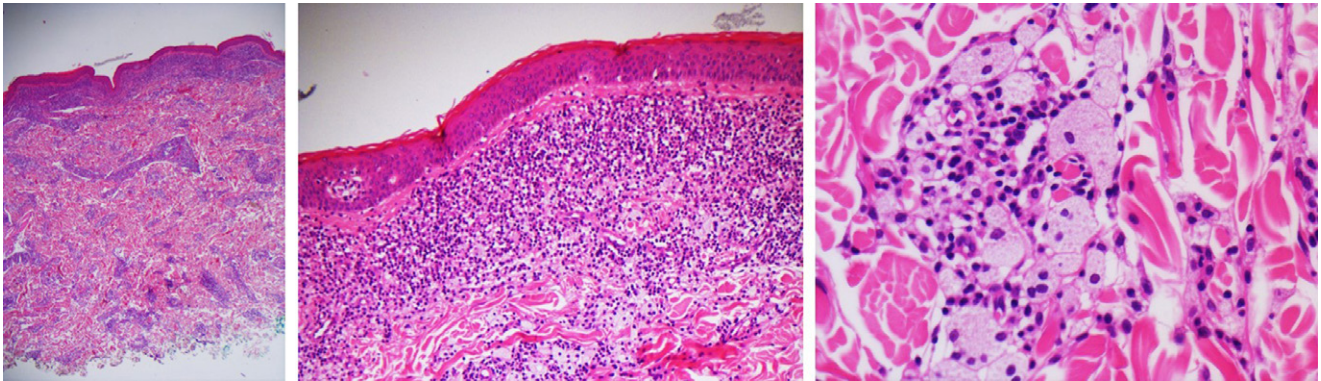
Bij een controleraadpleging 6 maanden later wordt klinisch een duidelijke verbetering van de letsels vastgesteld. Hierbij wordt een poikiloderm aspect van de huid weerhouden. Ook wordt een zone van aanliggend irritatief eczeem vastgesteld, waarvoor een lokaal corticoïd wordt opgestart. Voor de mycosis fungoides letsels wordt de behandeling met carmustine gestopt en de behandeling met diprosonecrème verdergezet.



Afbeelding 1. Grote roze tot rode, licht atrofische maculae met hemorrhagische zones, rode papels en een gele onderrand ter hoogte van de onderbuik rechts en beide liezen.

¹ Dermatopatholoog, Dermopat Gent

² Dermatoloog, Groepspraktijk Dermatologie Roeselare



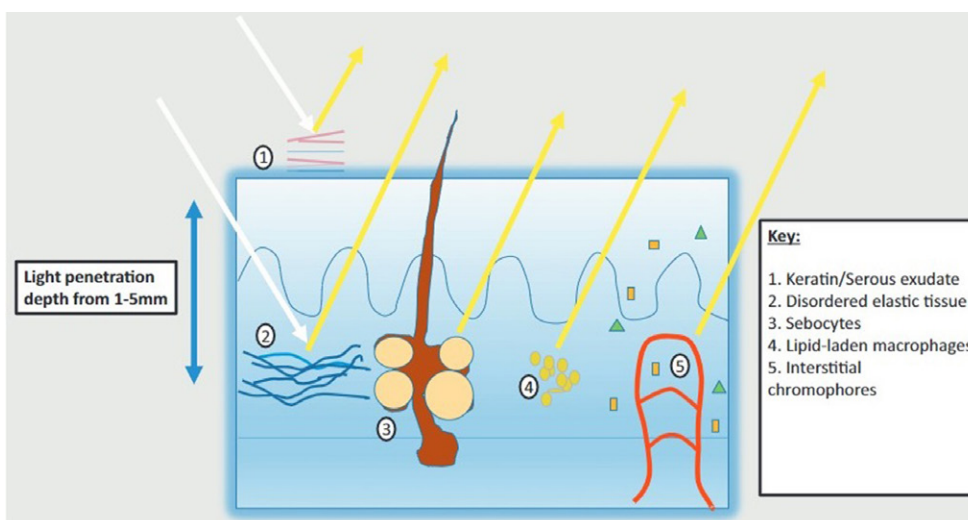
Afbeelding 2. Het huidbiopt toont een dets, oppervlakkig en diep perivascular en interstitieel uitbreidend lymfocytair infiltraat met tussenliggend clusters schuimige macrofagen.

BESPREKING

Mycosis fungoides is het meest frequent cutaan T-cellymfoom. Wat ongewoon is aan deze casus is de gelijktijdige aanwezigheid bij histologisch onderzoek van schuimige macrofagen opgemengd met de maligne T-populatie. De klinische waarneembaarheid van deze populatie onder de vorm van gelige letsels of xanthomen is boeiend. Geel is de kleur dat het menselijk oog ziet wanneer het licht opvangt met een dominante golflengte tussen de 570 en de 590 nm. Verschillende pathofysiologische mechanismen kunnen een gele lichtreflectie veroorzaken in de huid, waaronder vetbeladen macrofagen (afbeelding 3). [1] Xanthomen zijn goed omschreven letsels in het bindweefsel van de huid, pezen of fasciae, die hoofdzakelijk bestaan uit schuimige macrofagen. Deze specifieke cellen worden gevormd door overmatige opname van low-density lipoproteïne (LDL) partikels en hun oxidatieve modificatie. [2]

Het klinisch beeld van xanthomen is variabel en xanthomen kunnen op verschillende manieren geclassificeerd worden. Een classificatie in de volgende groepen lijkt zinvol: normolipemische xanthomen (NX), hyperlipemische xanthomen (HX) en necrobiotisch xanthogranuloma (NXG). Normolipemische xan-

thomen zijn meestal diffuse, vlakke letsels. Hyperlipemische xanthomen zijn vaak polymorf en tubereus en komen voor in de huid, de pezen en de gewrichten. Ze kunnen veroorzaakt worden door een primaire hyperlipidemie, meestal met genetische voorbeschiktheid of door een secundaire hyperlipidemie. Secundaire hyperlipidemie kan voorkomen in het kader van onderliggende aandoeningen, onder andere biliaire cirrose, diabetes mellitus, obesitas, chronisch nierfalen, alcoholisme en schildklierstoornissen. Ook medicatie-inname kan hyperlipidemie veroorzaken, typisch systemische retinoiden, anti-retrovirale middelen, bèta-blokkers en oestrogenen. Sommige xanthomen zijn geassocieerd met hoge LDL-cholesterol levels en dus met een verhoogd risico op atheromatosis. Een bloedafname is dan ook altijd aangewezen bij xanthomen. Necrobiotisch xanthogranuloma is een zeldzame progressieve granulomateuze aandoening die voorkomt als meerdere oranjegele tot bruinrode of blauwpaarse plaques of als nodules met neiging tot ulceratie. De letsels zijn vooral aanwezig in het hoofd-halsgebied met predilectie voor de peri-orbitale regio. Histologisch worden Touton giant cells en necrotische foci gezien. Normolipemische xanthomen en necrobiotisch xanthogranuloma kunnen geassocieerd voorkomen met monoclonale gammopathie en lymfoproliferatieve aandoeningen.



Afbeelding 3. Pathofysiologische mechanismen die gele lichtreflectie van de huid creëren. [1]

Vanuit klinisch standpunt is een indeling in papulonodulaire en vlakke letsels interessant. Papulonodulaire xanthomen worden hier eerst besproken. *Xanthoma eruptivum* wordt gekenmerkt door een plotse eruptie van gelige papels van 1-4 mm diameter, omgeven door een erythemateuze halo. Ze komen vooral gluteaal, op de ellebogen, de voorarmen en de knieën voor. Er is associatie met ernstige hypertriglyceridemie en met slecht gecontroleerde diabetes. *Tubereuze xanthomen* zijn vlakke of verheven, gelige nodules vaak voorkomend ter hoogte van de gewrichten (ellebogen, knieën) of gluteaal. Ze zijn geassocieerd met autosomaal dominante hypercholesterolemie, familiale dysbetalipoproteïnemie, bèta-sitosterolemie, cerebrotendineuze xanthomatosis en uitzonderlijk met secundaire dyslipoproteïnemieën. Bij *xanthoma tendineum* treedt diffuse infiltratie op van peesaanhechtingen, ligamenten, fascia en periost. Er vormen zich vrij beweegbare harde nodules bedekt met normale huid. Er is associatie met dezelfde hyperlipidemiën als bij tubereuze xanthomen, met uitzondering van familiale dysbetalipoproteïnemie.

Klinisch vlakke letsels volgen hierna. *Xanthoma striatum palmare* zijn vlakke gele tot oranje infiltraties in de palmaire plooilijnen. Deze zijn nagenoeg pathognomonisch voor primaire dysbetalipoproteïnemie en kunnen uitzonderlijk ook voorkomen bij secundaire dyslipidemieën. *Xanthoma disseminatum* is een zeldzame goedaardige chronische huidaandoening. Huidletsels zijn kleine, oranjegele, tot bruinrode of blauwpaarse papels in het gezicht, vooral periorbitaal en perioraal, maar ook intertrigineus. De aandoening wordt geklasseerd als histiocytose, vooral voorkomend bij jonge jongens. *Xanthelasma palpebrarum* is het meest frequente type van xanthomen. Het betreft kleine, gele, vlakke tot licht verheven plaques op de oogleden. Bij kinderen en adolescenten kunnen ze wijzen op autosomaal dominante hypercholesterolemie

of familiale dysbetalipoproteïnemie. Bij volwassenen wordt in ongeveer 50% van de gevallen dyslipidemie vastgesteld. *Diffuse vlakke xanthomen* zijn gele tot oranje, vlakke tot licht verheven plaques, typisch voorkomend ter hoogte van de oksels, de nek, de schouders en gluteaal. Het is een zeldzame vorm van xanthomen, die meestal niet geassocieerd wordt met dyslipidemie. [2,3] Wel kunnen deze letsels een marker zijn voor de aanwezigheid van monoclonale gammopathie/multiple myeloma of lymfoproliferatieve aandoeningen. [2,4,5,6] De xanthomen beschreven in onze casus kunnen ondergebracht worden in deze laatste categorie.

Bij revisie van de literatuur, vinden we meerdere case reports die de associatie van diffuse vlakke xanthomen met mycosis fungoides beschrijven. [7-11] Soms ontstaan of verergeren de xanthomateuze letsels onder lymfoomtherapie [8,9], in andere gevallen is er regressie. [10] De causale relatie tussen mycosis fungoides en het ontstaan van xanthomen is niet goed gekend. In grote lijnen worden als oorzaken van normolipemische xanthomen een veranderde lipoproteïestructuur beschreven, een onderliggende lymfoproliferatieve aandoening of een lokale weefselverandering. Reticuloendotheliale hyperplasie wordt vaak geopperd als een belangrijke stap in het proces. Een verhoogde lipoproteïne lekkage zou een mechanisme kunnen zijn. In MF zou het kunnen dat de maligne T-cellen de macrofagen rechtstreeks activeren via vrijgelaten cytokines. [7] Verder wordt galectine-7 geopperd als een belangrijke modulator. [8] Meerdere hypothesen zijn gesuggereerd, maar geen enkel pathogenetisch mechanisme wordt als eenduidig en bewezen naar voren geschoven.

Met dank aan Eveline Naessens-Foucquaert en Veronique Clauwaert voor technische en taalkundige ondersteuning.

SAMENVATTING

Een man van 58 jaar presenteert zich met grote, rozerode licht atrofische maculae met gele randen. Op een huidbiopsie wordt de diagnose van mycosis fungoides gesteld, die wordt bevestigd door een klonale PCR TCR. Ongewoon is de aanwezigheid van schuimige macrofagen tussen de maligne T-celpopulatie. Dit verklaart het geel aspect van de letsels. Verschillende types xanthomen worden in dit artikel besproken. In deze casus betreft het diffuse vlakke xanthomen, die klassiek normolipemisch zijn en geassocieerd voorkomen met lymfoproliferatieve aandoeningen en monoclonale gammopathie. Associatie met mycosis fungoides is beschreven in case reports.

TREFWOORDEN

xanthomen - mycosis fungoides - schuimcellen

SUMMARY

A 58-year old man presents with big erythematous, slightly atrophic maculae with yellow borders. Based on the skin biopsy, the diagnosis of mycosis fungoides is made. This is confirmed by a monoclonal PCR TCR. Unusual is the presence of foam cells among the malignant T-cell population. This explains the yellow aspect of the lesions. In this article, different types of xanthomas are discussed. In this case, the lesions could be classified as diffuse plane xanthomas. These are mostly normolipemic and associated with lymphoproliferative diseases and monoclonal gammopathy. The association with mycosis fungoides has been described in several case reports.

KEYWORDS

xanthomas - mycosis fungoides - foam cells

LITERATUUR

1. Logan IT, Logan RA. The color of skin: yellow diseases of the skin, nails, and mucosa. *Clin Dermatol.* 2019 Sep-Oct;37(5):580-590.
2. Zak A, Zeman M, Slaby A, Vecka M. Xanthomas: clinical and pathophysiological relations. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014 Jun;158(2):181-8.

3. Wolff K, Allen Johnson R, Saavedra AP, Roh EK. Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology. 8e ed. Mc Graw Hill Education, 2017.
4. Giménez S, Gallardo F, Curcú N et al. Dystrophic xanthomatosis in primary CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma. Report of two cases and review of the literature. *Dermatology*. 2005;211(3):267-72.
5. Spanou Z, Borradori L. Diffuse plane xanthomas, a cutaneous marker for monoclonal gammopathies and lymphoproliferative diseases. *Eur J Haematol*. 2011 Jan;86(1):91.
6. Szalat R, Arnulf B, Karlin L et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood*. 2011 Oct 6;118(14):3777-84.
7. Ito T, Tokura Y, Yoshinari Y, Furukawa F, Takigawa M. Normolipaemic plane xanthomatosis associated with mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2000 Jun;142(6):1235-6.
8. Fujimoto N, Mieno H, Hosokawa R, Fujimoto E, Tajima S. Ultraviolet irradiation may generate plane xanthomas on mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2013 Jan;168(1):218-20.
9. Kurihara K, Shimauchi T, Kasuya A, Yatagai T, Ito T, Tokura Y. Multiple facial plaques of diffuse plane xanthoma arising from regressed tumours of folliculotropic mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Mar;46(2):358-360.
10. Gregoriou S, Rigopoulos D, Stamou C, Nikolaou V, Kontochristopoulos G. Treatment of mycosis fungoides with bexarotene results in remission of diffuse plane xanthomas. *J Cutan Med Surg*. 2013 Jan-Feb;17(1):52-4.
11. Busch C, Hashida N, Nishida K. Corneal infiltration and xanthoma formation in mycosis fungoides. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018 Jun 20;11:95-97.

CORRESPONDENTIEADRES

Julie Lemahieu

E-mail: julie.lemahieu@dermpat.be



Sézary syndroom: een vroege diagnose is (letterlijk) van levensbelang

H. De Leye¹, E. Coussens², L. Brochez³, S. Lanssens², K. Vossaert²

Mycosis fungoïdes in een beginstadium is klinisch vaak niet makkelijk te onderscheiden van een eczeem. Nochtans is het vroegtijdig opsporen van een cutaan T-cellymfoom van groot belang voor de prognose van de patiënt. Een chronisch 'eczeem', zonder beterschap met ingestelde therapie, moet aanzetten tot verdere oppuntstelling met onder andere een (nieuwe) biopsie.

CASUS

Een 65-jarige patiënte kwam op de raadpleging in Maldegem wegens een progressief beeld van erythrodermie gepaard met jeuk. Ze gaf aan dat ze op korte tijd niet-intentioneel 6 kg was vermagerd. De patiënte was tot dan elders jarenlang behandeld met topische corticosteroïden en UV-therapie omwille van erythemateuze plaques, klinisch beschouwd als een persisterend eczeem. Op de consultatie vertoont de patiënte gegeneraliseerde confluërende erythemateuze plaques met diffuse schilfering (zie afbeelding 1 t/m 4). De patiënte heeft geen atopische constitutie en had voor deze cutane episode nog nooit eczeem.

Differentieel diagnostisch moet bij een jeukende erythrodermie gedacht worden aan psoriasis, pityriasis rubra pilaris, atopische dermatitis, contacteczeem en toxisch eruptie naast de gevreesde diagnose: het Sézary syndroom (SS), een vorm van cutaan T-cellymfoom.

Vanwege het verhaal van een lang aanslepende therapieresis-

tente huidproblematiek, en het opvallend klinisch beeld, werd bij onze patiënte met erythrodermie een biopsie en een bloedstaal voor lymfocyten typering afgenomen.

Punch biopsie van het bovenbeen toonde een exocytotische spongiotische parakeratotische dermatitis met alineatie van lymfocyten langs de junctie, kleine Pautrier nestjes, lymfocyttaire atypie, CD4 dominantie en PD-1 expressie. Dit beeld past bij de diagnose van een cutaan T-cellymfoom met voorkeur voor een Sézary syndroom (SS). Immuno-histologisch onderscheid tussen SS en Mycosis Fungoïdes (MF) is moeilijk te maken. Een verhoogde PD-1 expressie wordt frequenter gezien bij SS dan bij MF en is een anatomopathologisch diagnostische aanwijzing. [1,2] Pautrier nestjes (intra-epidermale aggregaten van atypische cellen) zijn typerend voor beide aandoeningen en worden gevonden in, variërend van studie tot studie, 13-64% van de coupes. [3] Om de diagnose definitief te stellen moet bijkomende moleculair onderzoek gebeuren. TCR beta en gamma genherschikking toonde een polyclonale T-celpopulatie, hetgeen de histopathologische bevindingen van een cutaan T-cellymfoom ondersteunt. Bloedafname, afgenomen op het tijdstip van de biopsie toonde een verhoogde CD4/CD8 ratio.

Bij doorverwijzing naar de hematoloog toonde een nieuwe bloedafname met TCR genherschikking de aanwezigheid van 20% CD4 T-cellen (1449/ μ L) aangetoond met een ratio van 65% CD4+CD26- cellen (942/ μ L). TCR-gamma clonaliteitsanalyse op het perifere bloed toonde een monoclonale T-cel haard in polyclonale achtergrond met fragmentlengtes identiek aan het huidbiopt. Op basis van de diagnostische criteria passen de bevindingen zowel klinisch, immunohistochemisch en moleculair het beste bij een SS.

De consensus rond de diagnostische criteria voor SS is de volgende: [4]

Erythrodermie omvat >80% van de totale lichaamsoppervlakte. Clonale TCR genherschikking in zowel de huidbiopsie



Afbeelding 1.



Afbeelding 2.

- ¹ Dermatoloog in opleiding, Dermatologie Maldegem
- ² Dermatoloog, Dermatologie Maldegem
- ³ Dermatoloog, dienst dermatologie UZ Gent



Afbeelding 3.



Afbeelding 4.

als bloedafname. Abnormaal aantal Sézary cellen in het bloed ≥ 1000 cells/microL of één van de volgende twee criteria: verhoogde CD4+ of CD3+ expressie met een CD4/CD8 ratio ≥ 10 , of verhoogde aantal CD4+ cellen met afwijkend fenotype volgens volgende ratio: CD4+CD7- cellen $\geq 40\%$ of CD4+CD26- $\geq 30\%$. Stadiëring bij cutane T-cel lymfomen gebeurt volgens het TNMB-principe: van T0 (geen laesies) naar T4 (erythrodermie), N0 (geen lymfeklier aantasting) tot N3 (volledige invasie van het lymfeklierweefsel) en M waarbij orgaanaantasting optreedt. De letter B wordt ten slotte toegevoegd en gescoord in functie van de aanwezigheid van atypische cellen in het bloed. [5]

Verdere stadiëring bij onze patiënte toonde geen viscerale haarden op CT thorax-abdomen. Op een echogeleide biopsie van een cervicale klier werden aggregaten van atypische cellen met bewaarde lymfeklierstructuur gezien. Onze patiënte bevindt zich dus in stadium IVa1 (T4, N2b, Mo, B2). Zij wordt in overleg met de hematologen en prof. dr. Lieve Brochez momenteel behandeld met bexarotene na therapiefalen onder Interferon A, en lokale corticoiden. UVB-behandelingen konden slechts beperkt toegepast worden wegens snelle irritatie van de huid.

SS is samen met MF het meest voorkomende subtype van cutane T-cel lymfomen (CTCL). [6] De exacte incidentie van SS is niet goed gekend, maar wordt door Orphanet en een andere epidemiologische studie in de Verenigde Staten geschat op een jaarlijkse incidentie van 1/10.000.000 bijkomende diagnoses. [7] Prognose voor SS in stadium IVa1 is somber met een mediane overlevingsduur van ongeveer 3,8 jaar. [8] Voor deze patiënte is de 5 year survival rate 52,5% volgens een recente meta-analyse naar overall-survival bij MF en SS. [9] Het vroegtijdig opsporen van SS en vroege start van de therapie is van belang omdat het de prognose van de patiënt kan verbeteren. [10,11] In een vroegtijdig stadium (I- IIa) is de 5-year survival rate minstens 80%, in een later stadium (vanaf IIb) is dit nog maar 20-60%. [11] De mediane overleving in een vroegtijdig stadium is tussen de 35,5 - 15,8 jaar, naar minder dan 5 jaar in een laattijdig stadium. [12] Ondanks de lage incidentie moet deze diagnose in het achterhoofd blijven bij een volwassene met therapieresistent of nieuw ontstaan eczeem. Het nemen van een biopsie en verdere uitwerking zou een laagdrempelige stap moeten zijn.

SAMENVATTING

Een 65-jarige dame met een jarenlange voorgeschiedenis van een therapieresistent klinisch beeld van eczeem, presenteert met een erythrodermie gepaard met gewichtsverlies. Lymfocytentyping, biopsie en TCR generschikking leiden tot de diagnose van een Sézary syndroom (een vorm van een cutaan T-cellymfoom). Verdere stadiëring met beeldvorming classificeert de patiënt in een stadium IVa1 met een 5 jaar survival rate van ongeveer 53%. In een vroegtijdig stadium van deze aandoening is deze overlevingskans nog 80%. Met deze casus willen we het belang van een uitwerking van een therapieresistent eczeem bij een volwassene benadrukken.

TREFWOORDEN

sézary syndroom - cutaan T-cellymfoom

SUMMARY

In this case we describe a 65-year-old patient with the clinical presentation of an erythroderma and subacute weight loss. The patient has a medical history of a treatment resistant 'eczema'. Blood sample with lymphocyte typing, biopsy and TCR gene rearrangement led to the diagnosis of a Sézary syndrome (a form of cutaneous T-cell lymphoma). Further staging classifies the patient as stage IVa1 with the prognosis of a 5-year survival rate of 53%. Detection in an earlier stage of this disease has a better prognosis with a 5-year survival rate of 80%. With this case we emphasize the importance of a diagnostic work-up in treatment resistant eczema in adults.

KEYWORDS

sézary syndrome - cutaneous T- cell lymphoma

LITERATUUR

1. Martinez XU, Di Raimondo C, Abdulla FR, Zain J, Rosen ST, Querfeld C. Leukaemic variants of cutaneous T-cell lymphoma: Erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2019;32(3):239-52.
2. Cetinözman F, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Differential expression of programmed death-1 (PD-1) in Sézary syndrome and mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 2012;148(12):1379-85.
3. Vonderheid EC, Kantor GR, Telang GH, Bujanouskas P, Kadin ME. A histo-immunopathologic and prognostic study of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* 2019;46(12):913-24.
4. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2598-607.
5. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 2007;110(6):1713-22.
6. Sanches JA, Cury-Martins J, Abreu RM, Miyashiro D, Pereira J. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: focus on the current treatment scenario. *An Bras Dermatol.* 2021;96(4):458-71.
7. Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJ. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(4):752-9.
8. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira 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(31):4730-9.
9. Mourad A., Gniadecki R. Overall Survival in Mycosis Fungoides: A systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2020;140:495-497. doi: 10.1016/j.jid.2019.07.712
10. Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, Seyfer S, Trynosky T, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res.* 2012;18(18):5051-60.
11. Scarisbrick JJ. Survival in mycosis fungoides and Sezary syndrome: how can we predict outcome? *J Invest Dermatol.* 2020;140(2):281-3.
12. García-Díaz N, Piris M, Ortiz-Romero PL, Vaqué JP. Mycosis fungoides and Sézary Syndrome: An integrative review of the pathophysiology, molecular drivers, and targeted therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(8).

CORRESPONDENTIEADRES

Hannah De Leye

E-mail: Hannah.deleye@dermatologiemaldegem.be



NVDV-Standpunt abrocitinib bij volwassen patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem

Domeingroep Allergie en eczeem, mede namens de VMCE

Dit standpunt is opgesteld door de domeingroep Allergie en eczeem van de NVDV in samenwerking met de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE). Het standpunt bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van abrocitinib.

ACHTERGROND

Abrocitinib is een selectieve Janus Kinase 1-remmer (JAK1-remmer) en is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten van 18 jaar en ouder met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE) die niet adequaat reageren op lokale therapie. CE is een veel voorkomende, chronische inflammatoire huidziekte geassocieerd met jeuk, pijn, slaapstoornissen, angst en depressie. Abrocitinib remt via de JAK-STAT-route de signalering van onder andere interleukine-4 (IL-4) en interleukine-13 (IL-13). Deze cytokines spelen een centrale rol in de pathogenese van CE.

VEILIGHEID EN EFFECTIVITEITSDATA

De werkzaamheid en veiligheid van abrocitinib als monotherapie en in combinatie met actieve lokale therapie werden gedurende 12-16 weken onderzocht bij 1.616 patiënten in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken (MONO-1, MONO-2 en COMPARE). [1-3] Daarnaast werden de werkzaamheid en veiligheid van abrocitinib als monotherapie gedurende 52 weken (met de optie van noodbehandeling voor patiënten met exacerbaties) geëvalueerd bij 1.233 patiënten in een dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met inductiefase en 'randomised withdrawal'-opzet (REGIMEN), [4] en gedurende twaalf weken bij 285 adolescenten in combinatie met emolliëns en lokale, actieve therapie (TEEN). [5]

De patiënten in deze vijf onderzoeken waren 12 jaar en ouder en hadden in de uitgangssituatie vóór randomisatie matig tot ernstig constitutioneel eczeem, vastgesteld met een IGA-score (Investigator's Global Assessment) ≥ 3 , EASI-score (Eczema Area and Severity Index) ≥ 16 , aangedane BSA (Body Surface Area) $\geq 10\%$ en PP-NRS-score (Peak Pruritus Numerical Rating Scale) ≥ 4 .

Klinische response

Onderzoeken met 12 weken monotherapie (MONO-1, MONO-2) en 16 weken combinatietherapie (COMPARE)

Een significant grotere proportie patiënten met eenmaal daags 100 mg of 200 mg abrocitinib bereikte beide primaire

eindpunten IGA 0 of 1 en/of EASI75, vergeleken met placebo, in week 12 of week 16. Een significant grotere proportie patiënten met eenmaal daags 100 mg of 200 mg abrocitinib bereikte een verbetering van de PP-NRS met ten minste 4 punten, vergeleken met placebo. In beide onderzoeken met monotherapie (MONO-1 en MONO-2) en in het onderzoek met combinatietherapie (COMPARE) verbeterde abrocitinib na 12 weken significant voor de patiënt gerapporteerde uitkomsten. [1-3] In de COMPARE-studie bleek 200 mg abrocitinib superieur ten opzichte van dupilumab in week 2 voor de proportie patiënten die een verbetering van de PP-NRS met ten minste 4 punten bereikte. Voor de overige eindpunten en meetmomenten werd er geen significant verschil gezien tussen abrocitinib en dupilumab, maar daar was de studie ook niet voor bedoeld. [3]

'Randomised withdrawal'-onderzoek met open-label inductiefase (REGIMEN)

In de REGIMEN-studie startten deelnemers een open-label behandeling met 200 mg abrocitinib gedurende 12 weken. [4] De patiënten aangeduid als responders (798 van de 1233), werden op week 12 gerandomiseerd naar 200 mg of 100 mg abrocitinib of placebo, en gevolgd gedurende 40 weken. De kans op een exacerbatie was 81,1% (placebo), 57,4% (100 mg) en 19,1% (200 mg). Driehonderdeenveertig patiënten in deze studie, van wie 16,2% 200 mg, 39,2% 100 mg en 76,4% placebo kreeg, behoeften noodmedicatie bestaande uit 200 mg abrocitinib in combinatie met lokale behandeling.

Adolescenten-studie (TEEN)

De TEEN-studie includeerde 285 adolescenten (gemiddelde leeftijd 15 jaar) met matig tot ernstig constitutioneel eczeem en duurde 12 weken. [5] Substantieel meer deelnemers die abrocitinib gebruikten (200 mg of 100 mg) in combinatie met lokale behandeling bereikten EASI75 in vergelijking met placebo met lokale behandeling (72,0%, 68,5% en 41,5%, respectievelijk) en een PP-NRS4 (55,4%, 52,6% en 29,8%).

Werkzaamheid op lange termijn

Van de patiënten die na 12 weken behandeling een respons bereikten en werden opgenomen in de EXTEND-studie, behielden de meeste patiënten hun respons in week 48 van cumulatieve behandeling voor beide doses abrocitinib (60% en 70% voor IGA 0/1-respons, 79% en 87% voor EASI75 en 62% en 83% voor PP-NRS4) met respectievelijk 100 mg en 200 mg. [6]

MEEST VOORKOMENDE BIJWERKINGEN

De meest gemelde bijwerkingen waren misselijkheid (15,1%), hoofdpijn (7,9%), acne (4,8%), herpes simplex (4,2%), verhoogd serum creatine-kinase (CK) (3,8%), braken (3,5%), duizeligheid (3,4%) en bovenbuikpijn (2,2%). [7,8] De meest frequente ernstige bijwerkingen waren infecties (0,3%). [7,8]

Infecties

In een periode van 16 weken zijn infecties gemeld bij 27,4% van de met placebo behandelde patiënten, bij 34,9% en 34,8% van de met respectievelijk 100 mg en 200 mg abrocitinib behandelde patiënten. [7,8] De percentages patiënten die infectie-gerelateerde bijwerkingen meldden in de groepen met 200 mg en 100 mg, vergeleken met placebo, waren: herpes simplex (4,2% en 2,8% versus 1,4%), herpes zoster (1,2% en 0,6% versus 0%), pneumonie (0,1% en 0,1% versus 0%). Het incidentiepercentage van herpes zoster bij patiënten van 65 jaar en ouder (7,40 per 100 patiëntjaren) was hoger dan dat van patiënten van 18-65 jaar (3,44 per 100 patiëntjaren) en jonger dan 18 jaar (2,12 per 100 patiëntjaren).

Laboratorium afwijkingen

Gemeld zijn trombocytopenie ($<50 \times 10^9/L$; 0,1% abrocitinib 200 mg), lymfopenie ($<0,5 \times 10^9/L$; 0,3% abrocitinib 200 mg), stijging CK (1,8% en 3,8% bij abrocitinib 100 mg en 200 mg). Ook dosisafhankelijke stijgingen van LDL, HDL en totaal cholesterol werden gerapporteerd ten opzichte van placebo. [7,8]

Sterke en zwakke punten

De besproken studies naar abrocitinib zijn goed uitgevoerd en verschillen in onderzoeksopzet en uitvoering niet van de andere, nieuwe systemische medicatie bij constitutioneel eczeem. Opvallend is dat er voor jeuk een vergelijking is gedaan met dupilumab. Want wat er in het algemeen nog ontbreekt, zijn vergelijkende studies die duidelijk maken wat de voor- en nadelen zijn van de nieuwe systemische middelen bij constitutioneel eczeem ten opzichte van elkaar. [9] Voorts zijn er nog weinig langere termijn data bekend, behalve de genoemde REGIMEN-studie (52 weken) en de interimanalyse van de EXTEND-studie (48 weken). Van de laatste is de beoogde studieduur minimaal 92 weken (maximaal vijf jaar). [10]

AANBEVELINGEN

Label/indicatie conform EMA

De Committee for Medical products for Human use (CHMP) van het Europees Medicijn Agentschap (EMA) heeft in oktober 2021 een positief advies gegeven ten aanzien van het gebruik van abrocitinib voor de behandeling van patiënten vanaf 18

jaar met matig tot ernstig constitutioneel eczeem die in aanmerking komen voor systemische therapie. [11] De Europese Commissie heeft op 10 december 2021 conform dit CHMP-advies een marktautorisatie afgegeven. [8]

Abrocitinib is onderzocht in de populatie van 12 jaar en ouder. De positieve opinie van de CHMP en de verleende marktautorisatie van de Europese Commissie is alleen van toepassing op patiënten van 18 jaar en ouder. Voor de populatie van 12-17 jaar is volgens EMA aanvullende veiligheidsdata benodigd, zoals vermeld in de SmPC van abrocitinib. [8]

Indicatie/voorwaarden voor voorschrijven

De plaatsbepaling van abrocitinib binnen de NVDV-richtlijn CE is nog niet vastgesteld en zal meegenomen worden in de revisie van het hoofdstuk systemische therapie in 2022. Aangezien de positie vergelijkbaar is met dupilumab, baricitinib, tralokinumab en upadacitinib, beveelt de domeingroep aan om voor abrocitinib dezelfde voorwaarden te hanteren als voor die geneesmiddelen (zie figuur 1).

De volgende vier voorwaarden zijn opgesteld om abrocitinib te mogen voorschrijven bij patiënten van 18 jaar en ouder:

1. Het ziekenhuis/behandelcentrum geeft aantoonbaar instructie en begeleiding bij zelftherapie door verpleegkundigen en/of doktersassistenten via aparte spreekuren.
2. De dermatoloog heeft ervaring met het voorschrijven en monitoren van minstens twee van de volgende systemische medicatie: ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenalaat mofetil (MMF)/mycofenolzuur (MPA).
3. Het ziekenhuis/behandelcentrum/dermatoloog is bereid het effect van de behandeling te volgen en vast te leggen in het dossier.
4. Abrocitinib is geïndiceerd voor patiënten ≥ 18 jaar met matig tot ernstig CE als het eczeem niet goed genoeg onder controle is ondanks optimale zelftherapie én een periode van minimaal 4 maanden behandeling met een of meer conventionele immunosuppressiva (ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenalaat mofetil/mycofenolzuur) in een afdoende dosis, tenzij er contra-indicaties zijn of bijwerkingen zijn van deze middelen.

REGISTRATIE IN LANDELIJK REGISTER

De domeingroep Allergie en eczeem adviseert de patiënten die starten met abrocitinib zoveel mogelijk op te nemen in één van de CE-registers, te weten BioDay (www.bioday.nl) of TREAT NL (www.treatregister.nl).

Dosering

De aanbevolen startdosering is eenmaal daags 200 mg.

- Een startdosering van eenmaal daags 100 mg wordt aanbevolen voor patiënten ≥ 65 jaar.
- Bij eGFR <60 ml/min dient de dosering conform SmPC worden aangepast.
- Tijdens de behandeling kan de dosis worden verlaagd of verhoogd, gebaseerd op verdraagbaarheid en werkzaamheid. De laagste effectieve onderhoudsdosis dient te worden overwogen.
- De maximale dagelijkse dosis is 200 mg.

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.
- Actieve ernstige systemische infecties, waaronder tuberculose (tbc).
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Zwangerschap en borstvoeding: vrouwen die zwanger kunnen worden dienen het advies te krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens behandeling en gedurende 1 maand na de laatste dosis abrocitinib.

Dosisaanpassing / voorzorgsmaatregelen

- Een behandeling met abrocitinib dient niet te worden gestart bij patiënten met een trombocytentelling van $<150 \times 10^9/L$, een absolute lymfocytentelling van $<0,5 \times 10^9/L$, een absolute neutrofielentelling van $<1,2 \times 10^9/L$ of bij patiënten met een hemoglobinewaarde $<6,2 \text{ mmol/L}$.
- Stoppen met de behandeling dient te worden overwogen bij patiënten die na 8 weken geen tekenen van therapeutisch voordeel vertonen.
- De behandeling dient gestopt te worden bij patiënten met een hemoglobine $<5 \text{ mmol/L}$, absoluut lymfocyten aantal $<0,5 \times 10^9$ cellen/L, trombocyten aantal $<100 \times 10^9/L$, of een absoluut neutrofielen aantal $<1 \times 10^9$ cellen/L. De behandeling kan (weer) worden ingesteld zodra de waarden tot boven deze limieten hersteld zijn.
- Indien ALAT en/of γ -GT stijgen tot $>2x$ de bovengrens van normaalwaarde, patiënt bespreken of verwijzen naar MDL arts.
- Bij stijging van serum creatinine $>130\%$ boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en eventueel de dosering aangepast te worden.
- Bij patiënten met chronische of recidiverende infecties dient dosisaanpassing of staken overwogen te worden.
- Behandeling met abrocitinib mag niet worden gestart of moet worden onderbroken wanneer een patiënt een ernstige actieve infectie ontwikkelt, en mag weer hervat worden als de infectie onder controle is.
- Wees voorzichtig bij patiënten met verhoogd risico op

diepveneuze trombose (DVT) en longembolie. DVT en longembolie zijn gemeld bij gebruik van JAK-remmers zoals abrocitinib. Risicofactoren voor DVT en longembolie zijn hogere leeftijd, obesitas, een voorgeschiedenis van DVT of longembolie, een grote chirurgische ingreep en langdurige immobilisatie.

Follow-up/monitoring

Abrocitinib is een nieuwe JAK-remmer die, in tegenstelling tot upadacitinib en baricitinib, niet al ingezet werd voor andere inflammatoire aandoeningen. Behalve de richtsnoeren in de SmPC (5) is er derhalve geen vergelijking voor handen. Evenwel, gezien mogelijke klasse-effecten, is soortgelijke monitoring van belang, en daar tevens op geënt.

ZWANGERSCHAP, BORSTVOEDING EN FERTILITEIT

Net zoals andere JAK-remmers kan abrocitinib mogelijk van invloed zijn op de ontwikkeling van het embryo. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten daarom effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot minstens vier weken na de laatste dosis. Als een patiënte tijdens het gebruik van abrocitinib zwanger wordt, dient direct gestopt te worden en moet zij worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus. Er zijn nog onvoldoende gegevens bekend of abrocitinib wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor pasgeboren/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en daarom dient abrocitinib niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Gebaseerd op de bevindingen uit dieronderzoek kan abrocitinib mogelijk leiden tot een tijdelijk verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Dat effect was na 1 maand stoppen verdwenen.

Carcinogenese

Immunomodulerende medicamenten kunnen mogelijk het risico op maligniteiten, inclusief lymfomen, vergroten. De klinische data zijn momenteel nog beperkt. De risico's en voordelen van abrocitinib behandeling dienen overwogen te worden voor het starten van de behandeling bij patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis (anders dan non-mela-

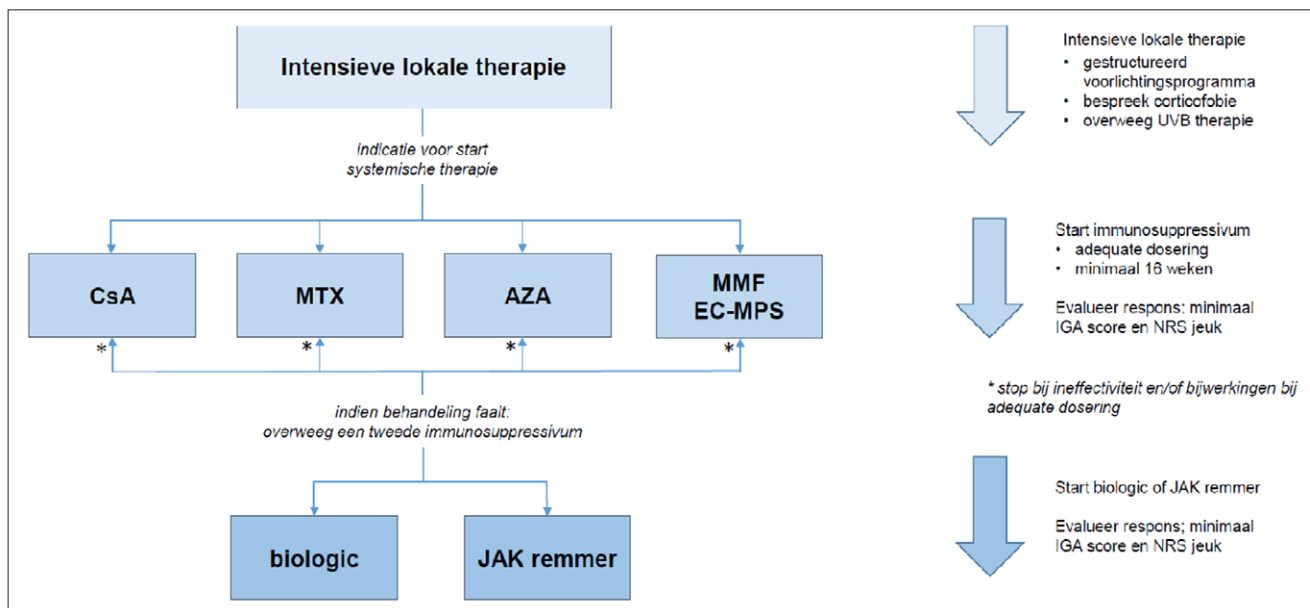
Tabel 1. Monitoringschema

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhoudsdosering (elke 3-6 mnd)
		4 wk	8 wk	12-16 wk	
IGA en NRS jeuk ^a	x	x	x	x	x
Bloedonderzoek: • Hb, leukocyten, leuko diff, trombocyten, ALAT, gGT, kreatinine, CK	x	x	x	x	x
• cholesterol en triglyceriden ^{***}	x	x	***	***	***
HIV [§] , HBV/HCV [§]	x				
Zwangerschap [§]	x				
TB screening ^{**}	x				
X-thorax (tenzij <6 mnd geleden)	x				

^a Aanvullend kunnen EASI, POEM of DLQI gebruikt worden. [§] Op indicatie

^{**} Zie FMS-richtlijn Tuberculosescreening voorafgaande aan immunosuppressieve medicatie.

^{***} Conform SmPC: volg na 4 weken de richtlijnen hyperlipidemie en cardiovasculair risicomanagement indien van toepassing.



Figuur 1. Flowchart systemische behandeling constitutioneel eczeem. Ciclosporine A (start: 4-5 mg/kg/dag 3-6 weken; onderhoud: 2-3 mg/kg/dag); methotrexaat 15-22,5 mg/week; azathioprine 2-3 mg/kg/dag; mycophenolaat mofetil 2000 mg/dag / mycophenolzuur 1440 mg/dag; biologic: dupilumab, tralokinumab; JAK remmer: abrocitinib, baricitinib, upadacitinib.

noma skin cancer (NMSC)). Periodiek onderzoek van de huid wordt daarom aangeraden voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker.

Vaccinaties

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de reactie op vaccinatie bij patiënten die abrocitinib krijgen. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins dient te worden vermeden tijdens of direct voorafgaand aan behandeling. Vóór aanvang van een behandeling met dit geneesmiddel wordt aanbevolen dat patiënten voldoende gevaccineerd zijn, inclusief een profylactische vaccinatie tegen herpes zoster, overeenkomstig de huidige vaccinatierichtlijnen.

ONDERBOUWING

Constitutioneel eczeem is een veel voorkomende chronische, inflammatoire huidaandoening en treft ongeveer 1-3% van de volwassenen. Het grootste deel van deze patiënten is goed te behandelen met lokale therapie, eventueel in combinatie met lichttherapie. Er is een klein percentage CE-patiënten waarbij het eczeem niet goed te controleren is met veilige hoeveelheden lokale therapie. Voor deze patiënten is systemische therapie een goede optie.

De overwegingen om te starten met systemische therapie zijn uitgebreid beschreven in een artikel van de IEC (International Eczema Counsel). [12] In de herziene NVDV-richtlijn constitutioneel eczeem 2019 is in het hoofdstuk over systemische therapie een algoritme opgenomen voor starten van systemische therapie, waarbij alle conventionele immunosuppressiva en dupilumab zijn opgenomen. Inmiddels zijn daar tralokinumab, baricitinib en upadacitinib bijgekomen waarover ook NVDV-standpunten zijn verschenen (zie figuur 1). Gezien de vergelijkbare positie met baricitinib, dupilumab, tralokinumab en upadacitinib, bevelen de NVDV (domein-

groep Allergie en eczeem) en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) aan om abrocitinib nevensgeschikt te positioneren naast baricitinib, dupilumab, tralokinumab en upadacitinib in het behandel-algoritme voor systemische therapie voor CE bij volwassenen. Voor het voorschrijven gelden dezelfde voorwaarden als voor baricitinib, dupilumab, tralokinumab en upadacitinib (zie de sectie Indicatie/voorwaarden voor voorschrijven en figuur 1).

SAMEN BESLISSEN

Met de introductie van abrocitinib zijn er voor volwassen patiënten met CE na het falen van lokale therapie én conventionele systemische therapie (CsA, MTX, AZA en MMF/EC-MPS) vijf nieuwe middelen beschikbaar die vooralsnog nevensgeschikt zijn: abrocitinib, dupilumab, baricitinib, tralokinumab en upadacitinib.

In de afweging voor de keuze van de mogelijke behandeling is het van belang om in het proces van 'samen beslissen' de voor- en nadelen (benefits/harms) van beide duidelijk te benoemen, te bezien vanuit de persoonlijke context en voorkeuren van de patiënt en eventuele comorbiditeiten. Over die voor- en nadelen per middel moet in de praktijk bij diverse patiëntengroepen nog meer duidelijkheid ontstaan, liefst gemonitord in de landelijke eczeemregisters BioDay of TREAT NL.

Datum vaststelling: 17 januari 2022

Datum publicatie NTvDV: nummer 3 (maart) 2022

LITERATUUR

1. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 396:255-266.

2. Silverberg JJ, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020; 156:863-873.
3. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JJ, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2021; 384:1101-12.
4. Blauvelt A, Silverberg JJ, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86:104-112.
5. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: The JADE TEEN randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2021; 157:1165-73.
6. Napolitano M, Fabbrocini G, Ruggiero A, et al. The efficacy and safety of abrocitinib as a treatment option for atopic dermatitis: A short report of the clinical data. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:1135-1147.
7. Simpson EL, Silverberg JJ, Nosbaum A, et al. Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program. *Am J Clin Dermatol.* 2021; 22:693-707.
8. European Medicines Agency: Abrocitinib - summary of product characteristics (SmPC). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cibinqo> (last accessed 19 December 2021).
9. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. A living network meta-analysis for systemic treatments of atopic dermatitis. Available from <https://eczematherapies.com/> (last accessed 5 January 2022).
10. Study to evaluate efficacy and safety of PF-04965842 with or without topical medications in subjects aged 12 years and older with moderate to severe atopic dermatitis (JADE EXTEND)(NCT03422822). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422822> (last accessed 5 January 2022).
11. European Medicines Agency: Abrocitinib - Summary of opinion CHMP. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-opinion-cibinqo_en.pdf (last accessed 19 December 2021).
12. Simpson EL, de Bruin-Weller MS, Flohr C, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77:623-633.

CORRESPONDENTIEADRES:

Domeingroep Allergie en eczeem

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



NVDV-Standpunt tirbanibuline bij actinische keratose

Domeingroep Oncologie

Het navolgende standpunt is opgesteld door de domeingroep Oncologie van de NVDV. Het bestand bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van Klisyri (tirbanibuline) bij volwassenen voor de topische veldbehandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of op de hoofdhuid.

ACHTERGROND

Er zijn momenteel verschillende veldbehandelingen voor actinische keratose beschikbaar. [1] In 2019 werd een gerandomiseerde multicenter studie gepubliceerd met een vergelijking van de 4 meest voorkomende veldbehandelingen (5-fluorouracil crème, imiquimodcrème, ingenol mebutaatgel en fotodynamische therapie). [2] In deze studie werden 624 patiënten met meer dan 5 actinische keratosen in een gebied van 25-100 cm² in het hoofd-halsgebied geïncubeerd. De primaire uitkomstmaat was de proportie patiënten met > 75% reductie van het aantal actinische keratosen 12 maanden na behandeling ten opzichte van het begin van de studie. Twaalf maanden na de behandeling van patiënten met multiple graad I-III actinische keratosen in het hoofd-halsgebied, was 5-fluorouracil crème de meest (kosten-) effectieve veldbehandeling. In de ingenol mebutaatgroep was de therapietrouw hoger (98,7%) dan in de 5-fluorouracilgroep (88,7%) en de imiquimodgroep (88,2%). De tevredenheid van de patiënt en de toename van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven waren het hoogst in de 5-fluorouracilgroep.

Op 16 juli 2021 heeft de European Medicines Agency het advies van de CHMP overgenomen en is Klisyri (tirbanibuline; een tubulinepolymerisatie- en src-fosforylatieremmer) geregistreerd als nieuw middel voor de topische behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of op de hoofdhuid. [3,4] Tirbanibuline zelf moet eenmaal daags aangebracht worden gedurende één behandelcyclus van 5 opeenvolgende dagen op het te behandelen gebied tot 25 cm².

De werkzaamheid en veiligheid van tirbanibuline is onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, vehiculum gecontroleerde fase III-onderzoeken met totaal 702 patiënten (353 patiënten behandeld met tirbanibuline en 349 patiënten behandeld met vehiculum). [5] Patiënten hadden 4 tot 8 klinisch karakteristieke, zichtbare, separate, niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose laesies binnen een aaneengesloten behandelgebied van 25 cm² op het gezicht of de hoofdhuid. Werkzaamheid werd gemeten als percentage patiënten met een complete respons (primaire eindpunt) en partiële respons (≥ 75% reductie van de laesies). Bij de tirba-

nibuline behandelde patiënten werd op dag 57 een complete respons bereikt in 49% en een partiële respons in 72%. In de vehiculumgroep was dit 9% en 18%, respectievelijk. Echter, na één jaar was het percentage recidief bij met tirbanibuline behandelde patiënten 73%.

Het bestuur van de NVDV heeft de Domeingroep Oncologie verzocht een standpunt te concipiëren inzake het al dan niet toevoegen van tirbanibuline aan het behandelarsenaal voor patiënten met actinische keratose in aanvulling op de Richtlijn Actinische keratose.

ONDERBOUWING

Nieuwe markt of vervangingsmarkt?

Er is sprake van een vervangingsmarkt. Momenteel zijn er voor de behandeling van actinische veldveranderingen de volgende opties: 5-fluorouracil (5-FU), imiquimod (IMQ), methylnitrolevulinaat (MAL-) en daglicht (DL-) fotodynamische therapie (PDT).

Aanbeveling in de Richtlijn Actinische keratose (herziening 2021), te vinden onder hoofdstuk Behandeling actinische veldverandering.

- “Adviseer een patiënt met actinische veldveranderingen om 5-FU te gebruiken. Het geadviseerde doseerschema is tweemaal daags gedurende vier weken.
 - In geval eerder een forse reactie optreedt, kan worden volstaan met een kortere behandelduur. Het is dan echter belangrijk om de uitgebreidheid van een reactie te objectiveren, aangezien patiënten zelf meestal een referentiekader missen.
 - Indien een eerste behandeling met 5-FU onvoldoende effect heeft gehad, kan worden overwogen de behandeling te herhalen.
- IMQ kan overwogen worden indien 5-FU eerder geen of onvoldoende effect heeft gehad of indien de smeerfrequentie van 5-FU niet behaald kan worden.
 - Het geadviseerde doseerschema is driemaal per week gedurende vier weken.
 - Indien een behandeling onvoldoende effect heeft gehad, kan worden overwogen de behandeling te herhalen
- MAL-PDT of DL-PDT kan overwogen worden indien de pati-

ent het veld niet kan bereiken of non-compliant is.

- Overweeg bij impetiginisatie ten gevolge van een behandeling chloorhexidine crème of fucidine crème als nabehandeling.”

Indicatie vs. label

Indicatie: Klisyri (tirbanibuline) is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de topische behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of op de hoofdhuid.

Label: Klisyri (tirbanibuline) is gelabeld voor de behandeling van volwassen met niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of op de hoofdhuid.

BEPERKINGEN T.A.V. VOORSCHRIJVEN: EXPERTISE-CENTRA OF IEDEREEN, TOETSING ETC.

- Voorschrijven alleen in de tweede lijn.
- Met dit geneesmiddel kan een gebied van 25 cm² gedurende vijf dagen worden behandeld. Als het behandelde gebied ongeveer 8 weken na het begin van de behandelingscyclus nog niet volledig genezen is, of als er nieuwe plekken ontstaan binnen het behandelde gebied, dienen andere behandelingsopties te worden overwogen.
- Niet voorschrijven bij Olsen graad II of III actinische keratose laesies.

Aanbevelingen voor veiligheid

- Niet gebruiken tijdens zwangerschap en borstvoeding en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.
- Niet gebruiken in de neusgaten, aan de binnenkant van de oren of op de lippen.

Overwegingen

Uit de twee studies blijkt dat tirbanibuline effectief is ten opzichte van placebo [5] bij niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose in het gezicht of op de hoofdhuid. Na één jaar is 73% gerecidiveerd. Er zijn geen vergelijkende fase III-studies met bestaande, bewezen effectieve middelen. De huidige eerste keuze behandeling met 5-fluorouracilcrème is bewezen kosteneffectief in actinische keratosen

Olsen graad 1-3. Vergeleken met Olsen graad 2 en 3 geeft Olsen graad 1 weinig klachten en heeft het een zeer kleine kans op maligne ontaarding. De eerste vraag van de kennisagenda van de NVDV is of behandeling van Olsen graad 1 AK medisch noodzakelijk is.

STANDPUNT

Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de NVDV het volgende standpunt in inzake het al dan niet toevoegen van tirbanibuline aan het behandelarsenaal voor patiënten met actinische keratose:

De NVDV adviseert om tirbanibuline niet standaard als behandeloptie aan te bieden voor volwassen met actinische keratose.

Tirbanibuline zou wat betreft effectiviteit, veiligheid, therapietrouw en langetermijneffecten eerst vergeleken moeten worden met de huidige eerste keuze (5-fluorouracilcrème).

Let op: Standpunten zijn ALTIJD aanbevelingen en NOOIT juridisch bindende richtlijnen. Dit moet duidelijk uit de formulering blijken. Als een Standpunt meer dan één element bevat dient dit te worden aangegeven middels opsommingstekens

Datum vaststelling: 12 oktober 2021)

Datum publicatie NTvDV: nummer 1 (januari) 2022

LITERATUUR

1. NVDV. Richtlijn Actinische keratose (herziening 2021). Nederlandse Vereniging Utrecht 2021.
2. Jansen MHE, Kessels J, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits A, van Pelt HPA, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2019;380(10):935-46.
3. EMA CHMP Assessment report Klisyri (tirbanibulin).
4. EMA: Samenvatting van de Productkenmerken Klisyri (tirbanibulin).
5. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, Schlesinger T, Tyring S, Forman S, et al. Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2021;384(6):512-20.

CORRESPONDENTIEADRES:

Domeingroep Oncologie

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Aankondiging



DERMATOLOGENDAGEN 2022

7-8 april 2022, DeLaMar Theater, Amsterdam

PROGRAMMA

Donderdag 7 april 2022

- 08.45** **Ontvangst en registratie**
- 09.25** **Welkom**
- BLOK 1** **ONCOLOGIE**
09.30 - 11.00 *Voorzitters: Irma Wisgerhof & Nicole Kelleners-Smeets*
- 09.30 Merkelcelcarcinoom; is chirurgie altijd vereist?
Dr. N.W.J. (Nicole) Kelleners-Smeets, MUMC+
- 10.00 Cutane bijwerkingen immuuntherapie
Y.S. (Yannick) Elshot, Amsterdam UMC
- 10.30 Mind your gap – Tips en tricks in de dermatochirurgie
Dr. J.M. (Marcus) Muche, Mohs Klinieken
- 11.00** **Koffiepauze**
- BLOK 2** **PIGMENTSTOORNISSEN**
11.30 - 13.00 *Voorzitters: Maureen Jonker & Albert Wolkerstorfer*
- 11.30 Oud nieuws en nieuwe ontwikkelingen: vitiligo anno 2022
Dr. A. (Albert) Wolkerstorfer, Amsterdam UMC
- 12.00 Pigmentvlekken bij kinderen als uiting van een syndroom
Dr. M. (Marlies) de Graaf, UMC Utrecht
- 12.30 Non-melanocytair pigmentstoornissen
M.V. (Markus) Starink, Amsterdam UMC
- 13.00** **Lunchpauze**
- BLOK 3** **PHARMACOLOGIE**
14.00 - 15.30 *Voorzitters: Deepak Balak & Robert Rissmann*
- 14.00 Van oude zelf tot nieuwe inzichten: koolteer aan de basis van nieuwe geneesmiddelen voor eczeem en psoriasis
Prof. dr. E.H. (Ellen) van den Bogaard, Radboudumc
- 14.30 Academic pharma in Leiden
Prof. dr. T. (Teun) van Gelder, LUMC
- 15.00 Innovatief geneesmiddelenonderzoek in de dermatologie op Nederlandse bodem
Prof. dr. R. (Robert) Rissmann, LACHDR
- 15.30** **Theepauze**
- 16.00** **ALV NVDV**
- 17.00** **Borrel**
- 19.00** **Diner/avondprogramma**

Vrijdag 8 april 2022

- 08.30** **Ontvangst en registratie**
- BLOK 4** **PRAKTIJKVOERING/VAKOVERSTIJGEND**
09.00 - 10.30 *Voorzitters: Ineke Janse & Fedde Scheele*
- 09.00 Opleiden voor zorgtransformatie
Prof. Dr. F. (Fedde) Scheele, OLVG / VU Amsterdam
- 09.30 Verduurzaming van de zorgsector in Nederland, waar staan we en waar gaan we naartoe?
Dr. S. (Susanne) Waaijers, RIVM
- 10.00 Praktische juridische vragen en antwoorden
Prof. mr. A.C. (Aart) Hendriks, Universiteit Leiden
- 10.30** **Koffiepauze**
- BLOK 5** **GENODERMATOSEN**
11.00 - 12.30 *Voorzitters: Klara Mosterd & Peter Steijnen*
- 11.00 Het belang van genetische diagnostiek voor therapie en prognose van genodermatosen
Dr. M.C. (Marieke) Bolling, UMCG
- 11.30 Schilferende huid - dagelijkse zorg en toekomst voor ichthyosis patiënten?
Dr. A.H. (Antonij) Gostynski, MUMC+
- 12.00 Diagnostiek bij neonatale erythrodermie
E. (Edwin) Cuperus, St Jansdal/Erasmus MC
- 12.30** **Lunchpauze**
- BLOK 6** **ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM**
13.30 - 15.00 *Voorzitters: DirkJan Hijnen & Maarten Vermeer*
- 13.30 Beste wetenschappelijke publicatie van eigen bodem 1
- 13.45 Beste wetenschappelijke publicatie van eigen bodem 2
- 14.00 Gastpresentatie verzorgd door NVED
- 14.30 Gastpresentatie verzorgd door NVED
- 15.00** **Feestelijke afsluiting (i.v.m. lustrum NVDV)**

Voor verdere informatie en inschrijving: www.congresscare.com