



# Cutaan lymfoom: het is niet altijd wat het lijkt

L. Sondermeijer<sup>1</sup>, M.A. MacKenzie<sup>2</sup>, J.L.M. van Houtum<sup>3</sup>, M.H.A. Frunt<sup>4</sup>, K.M. Hebeda<sup>5</sup>, A. Amir<sup>5</sup>, T.A. Kouwenhoven<sup>1</sup>, R. Willemze<sup>6</sup>, M.M. van Rossum<sup>7</sup>

**Primair cutane non-hodgkinlymfomen zijn zeldzame aandoeningen, waarbij specifieke klinische en histopathologische expertise vereist is voor een adequate diagnose. Aan de hand van twee patiënten willen wij u dit illustreren. Tevens laten we met deze casus zien dat de clinicopathologische correlatie essentieel is en onnodige onrust bij patiënten kan voorkomen.**

## CASUS 1

Een 61-jarige patiënte werd met spoed door een perifeer dermatoloog verwezen vanwege een verdenking op een primair cutaan CD8-positief agressief epidermotroop cytotoxisch T-cellymfoom, waardoor er veel onrust en angst bij patiënte was ontstaan. Zij had sinds vijf maanden langzaam progressieve plekken op de extremiteiten. Daarnaast had zij sinds drie maanden jeukaanvallen, met goed effect op antihistaminica. Betamethasonzalf had geen effect op de huidafwijkingen. Patiënte had geen andere klachten, met name geen koorts, nachtzweeten of gewichtsverlies. Zij is bekend met lichen sclerosus vulvair en bronchitis/astma en gebruikte behoudens de antihistaminica geen medicatie. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij op de nates, proximale bovenbenen, het onderste deel van de romp en in mindere mate op de armen meerdere lenticulaire tot nummulaire, matig scherp omschreven deels confluerende erythematosquameuze patches (figuur 1). De lymfeklieren waren niet palpabel. Een huidbiopt van het rechterbovenbeen via de verwijzend dermatoloog toonde een beeld van een cutaan CD8-positief T-cellymfoom met epidermotropisme. Op onze poli werd een nieuw huidbiopt afgenomen, waar intra-epidermaal, met name in rijtjes en nestjes in de basale laag, atypische lymfocyttaire cellen gezien werden met vergrote kernen en een onregelmatige kerncontour. Immunohistochemisch onderzoek toonde lymfocyttaire positiviteit voor CD3, CD2 en CD5. De intra-epidermale lymfocyten waren zwak CD8- en granzyme B-positief en ook de dermaal perivasculair gelegen lymfocyten waren overwegend CD8-positief, met hoog dermaal slechts enkele CD4-positieve lymfocyten (figuur 3A). Het betrof bij revisie na verwijzing een duidelijk epidermotroop CD8- en granzyme B-positief lymfo-

cytair infiltraat, waarbij 7de cytonucleaire atypie en intra-epidermale ligging regelmatig gezien worden bij een mycosis fungoides (MF). Er werd geen transepidermale groei van compacte monotone tumorvelden of ulceratie gezien, zoals beschreven bij primair cutaan CD8-positief agressief epidermotroop T-cellymfoom.

Patiënte werd naar ons verwezen omdat er was gesuggereerd dat er sprake zou zijn van een primair cutaan CD8-positief agressief epidermotroop cytotoxisch T-cellymfoom. Dit betreft een zeldzaam, zeer agressief T-cellymfoom met een klinisch beeld van geïndureerde plaques en vaak eruptieve papels, nodi en tumoren met centrale ulceratie en necrose dan wel oppervlakkige hyperkeratotische plaques. De vijfjaars ziektespecifieke overleving bedraagt 31%. [1] Er werd echter een klinisch beeld gezien dat past bij een (beginnende) CD8-positieve MF. Dit werd na verwijzing histopathologisch bevestigd en later werd deze diagnose ook als zodanig in de landelijke werkgroep cutane lymfomen in Leiden bevestigd. Van alle cutane T-cellymfomen wordt MF het meest frequent gezien. Het betreft bijna 50% van alle cutane lymfomen. [1] Het klinisch beeld bestaat uit verschillende stadia: erythematosquameuze patches (met voorkeurslokalisatie de nates), plaques en/of tumoren. Bij de meeste patiënten wordt de diagnose op oudere leeftijd gesteld en de man-vrouwratio is 2:1. MF heeft vaak een indolent beloop en slechts bij een minderheid van de patiënten treedt in een later stadium lymfeklier- of viscerale betrokkenheid op. De prognose is afhankelijk van het stadium en de tienjaars ziektegerelateerde overleving varieert van 98% tot 20%. Histologisch ziet men in de meeste gevallen atypische CD4-positieve T-cellen met hyperchromati-

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

<sup>2</sup> Hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc, Nijmegen

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Annaziekenhuis, Geldrop

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Mauritskliniek, Nijmegen

<sup>5</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

<sup>6</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

<sup>7</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

sche en sterk geïndenteerde (cerebriforme) kernen in de epidermis (epidermotropie) die vaak in rijtjes in de basale laag van de epidermis liggen en met in enkele gevallen ook clustering van intra-epidermale atypische cellen (Pautrier microabcessen), een zeer karakteristiek kenmerk voor MF. In een minderheid van de patiënten met MF hebben de atypische cellen een CD8-positief T-celfenotype. [2] Klinisch en prognostisch is er geen verschil tussen de CD4-positieve en CD8-positieve MF-patiënten. [3,4] Bij onze patiënte werd gestart met UVB-lichttherapie met snel een goede verbetering van het huidbeeld.



Figuur 1A. Overzichtsfoto van erythematosquameuze patches. 1B. Detailopname.

## CASUS 2

Wij zagen een 60-jarige man op onze polikliniek die werd verwezen met sinds twee maanden een groeiende, wat gevoelige zwelling in de rechterlies. Hij had geen andere huidafwijkingen en geen andere klachten, zoals koorts, nachtzweeten of gewichtsverlies. Patiënt had in 2006 jicht doorgemaakt en was bekend met een verminderde nierfunctie eci. Hij gebruikt geen medicatie. Bij dermatologisch onderzoek zagen wij in de rechterlies een 10 bij 4 cm grote geïndureerde, erythemateuze aan de huid vastzittende zwelling (figuur 2). Craniaal hiervan in de rechterlies was een circa 1 cm grote lymfeklier palpabel. Axillair en in het hoofd-halsgebied waren de lymfeklieren niet palpabel. Bij in toto inspectie zagen wij geen andere huidafwijkingen. Er werd histopathologische revisie van de eerder afgenomen wigexcisie verricht, waar een normaal uitrijpende epidermis gezien werd met onderliggend een smalle infiltraatvrije zone. Verder werd een diffuus infiltraat van kleine blastaire cellen gezien met licht onregelmatig tot afgeronde kernen met deels nucleoli en een randje niet goed afgrensbaar cytoplasma. Immunohistochemische analyse toonde een infiltraat positief voor CD1a (zwak), CD3, CD5, CD4 (zwak), TdT (figuur 3B), CD10 (zwak) en MIB1 (70%). Negatief waren CD7, CD8 (geringe bijmenging), CD56, CD57, TIA1, CD30, CD34, CD20 en CD79a. De PET-CT-scan toonde een beeld passend bij een solitaire lokalisatie van het maligne lymfoom in de rechterlies. In het laboratoriumonderzoek werd een (pre-existent) verhoogd kreatinine (144  $\mu\text{mol/l}$ ) gezien, een verhoogd LDH (290 U/l) en een verlaagd hemoglobine (7,9  $\text{mmol/l}$ ). Immunofenotypering toonde in bloed, beenmerg en liquor geen lokalisatie van het lymfoom.

Concluderend is er sprake van een stadium 1A-T-lymfoblastair lymfoom. Dit is een zeer agressief, zeldzaam systemisch non-hodgkinlymfoom. [5] Patiënten presenteren zich vaak met een pijnloze zwelling van lymfeklieren in nek, oksels of liezen dan wel kortademigheid en pijn op de borst ten gevolge van een tumor in het mediastinum. Tevens hebben patiënten vaak B-symptomen en een verhoogd LDH. Indien er, anders dan bij onze patiënt, ook sprake is van bloed- en/of beenmergbetrokkenheid betreft het een cutane lokalisatie van een T-cel acute lymfoblastaire leukemie. Patiënt werd met spoed opgenomen op de afdeling Hematologie voor intensieve chemotherapie, waarbij werd gekozen voor CODOX-M-chemotherapie (een combinatie van cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en methotrexaat), gevolgd door IVAC (ifosfamide, cytarabine, etoposide). Na de eerste kuur CODOX-M werd al een snelle afname van de tumormassa gezien.



Figuur 2. Tumor in de lies.



Figuur 3A. Casus 1: basale rijtjes CD8-positieve lymfocyten. 3B. Casus 2: positieve TdT-kleuring.

## CONCLUSIE

Bij de eerste patiënte werd op basis van de histopathologie aan een primair cutaan CD8-positief agressief epidermotroop cytotoxisch T-cellymfoom gedacht. Na klinische en pathologische herbeoordeling en correlatie van beide onderzoeken bleek er sprake te zijn van MF. Bij de tweede patiënt werd op basis van het klinische beeld gedacht aan een primair cutaan lymfoom (gezien de 'cutane' lokalisatie in de lies en de afwezigheid van systemische klachten) en voor de differentiële diagnose

aan een cutane lokalisatie van een systemisch lymfoom. Hierbij toonde de histopathologie een agressief systemisch lymfoom met enkel cutane betrokkenheid.

Met deze casuïstiek willen wij benadrukken hoe belangrijk specifieke klinische en histopathologische diagnostiek en vooral ook de clinicopathologische correlatie bij een verdenking op een primair cutaan lymfoom is aangezien niet elk lymfoom is wat het lijkt. Indien er aanwijzingen zijn voor een cutaan lymfoom is in eerste instantie een in toto huidinspectie, palperen van de lymfeklierstations en het afnemen van een 4 mm stansbiopt voor histopathologisch onderzoek van belang. Wij adviseren om patiënten nadien te verwijzen naar een academisch centrum met specifieke expertise.

### SAMENVATTING

Wij presenteren twee patiënten die naar ons verwezen werden met een verdenking op een cutaan lymfoom. Bij de eerste patiënte werd op basis van de histopathologie aan een primair cutaan CD8-positief agressief epidermotroop cytotoxisch T-cellymfoom gedacht, waarbij na herbeoordeling en op basis van de clinicopathologische correlatie sprake bleek te zijn van mycosis fungoides (MF). Bij de tweede patiënt werd op basis van het klinische beeld gedacht aan een primair cutaan lymfoom, gezien de 'cutane' lokalisatie in de lies en de afwezigheid van systemische afwijkingen. Hierbij toonde de histopathologie een agressief systemisch lymfoom. Met deze casuïstiek willen wij benadrukken hoe belangrijk specifieke klinische en histopathologische diagnostiek bij een verdenking op een primair cutaan lymfoom is aangezien niet elk lymfoom is wat het lijkt.

### TREFWOORDEN

cutaan lymfoom – mycosis fungoides - cutaan CD8-positief agressief epidermotroop cytotoxisch T-cellymfoom

### LITERATUUR

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019;133(16):1703-14.
2. Diwan H, Ivan D. CD8-positive mycosis fungoides and primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8-positive cytotoxic T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 2009;36(3):390-2.
3. Robson A, Assaf C, Bagot M, et al. Aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC cutaneous lymphoma task force workshop. *histopathology* 2015;67(4):425-41.
4. Massone C, Crisman G, Kerl H, Cerroni L. The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *Br J Dermatol* 2008;159(4):881-6.
5. Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D, Ponzoni M. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;113:304-17.

### SUMMARY

We present two patients who were referred to us with a suspected cutaneous lymphoma. In the first patient, based on histopathology, a primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma was suspected. After reassessment of clinico-pathologic correlation, the diagnosis mycosis fungoides (MF) was made. The second patient was considered to have a primary cutaneous lymphoma, given the "cutaneous" localization in the groin and the absence of systemic abnormalities. Hereby histopathology showed an aggressive systemic lymphoma. With these two cases we want to emphasize the importance of specific clinical and histopathologic examination in suspected cases of primary cutaneous lymphoma.

### KEYWORDS

cutaneous lymphoma – mycosis fungoides - cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic T-cell lymphoma

### CORRESPONDENTIEADRES

Liesbeth Sondermeijer

E-mail: liesbeth.sondermeijer@radboudumc.nl