



# Onzichtbaar lymfoom in de huid

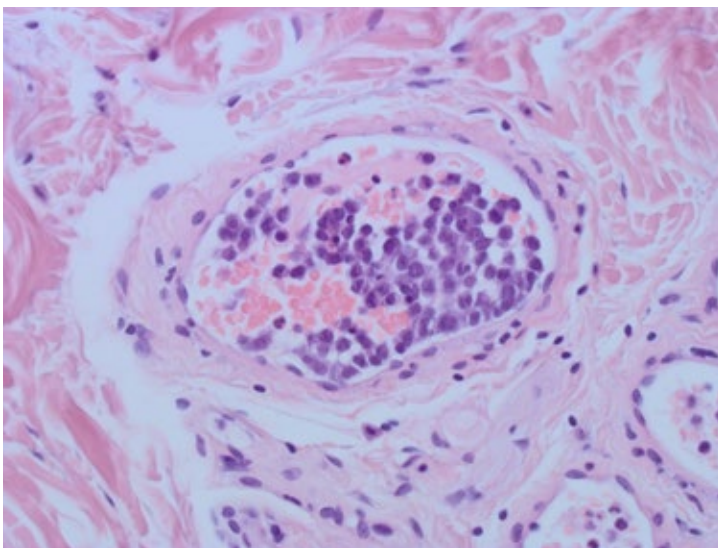
M.L. de Brouwer<sup>1</sup>, L.S.M. Alcalá<sup>2</sup>, R.B. Fiets<sup>3</sup> en L.C. Jacobs<sup>4</sup>

Intravasculair lymfoom (IVL) is een bijzondere vorm van non-Hodgkin lymfoom dat vrij onbekend is binnen de dermatologie. Het is ook wel bekend als intravasculair grootcellig B-cel lymfoom (IVLBCL), angiotropisch grootcellig lymfoom en maligne angioendothelioma. Kenmerkend voor dit lymfoom is de ongeremde, selectieve proliferatie van B-cellen in de lumina van kleine bloedvaten door het gehele lichaam. [1-3] Deze ziekte presenteert zich echter bij voorkeur in de hersenen en huid. [3,4] Wij presenteren hieronder twee casussen waarbij bipten van een seniel angioom diagnostisch waren in het stellen van de diagnose IVL.

## CASUÏSTIEK

### Casus 1

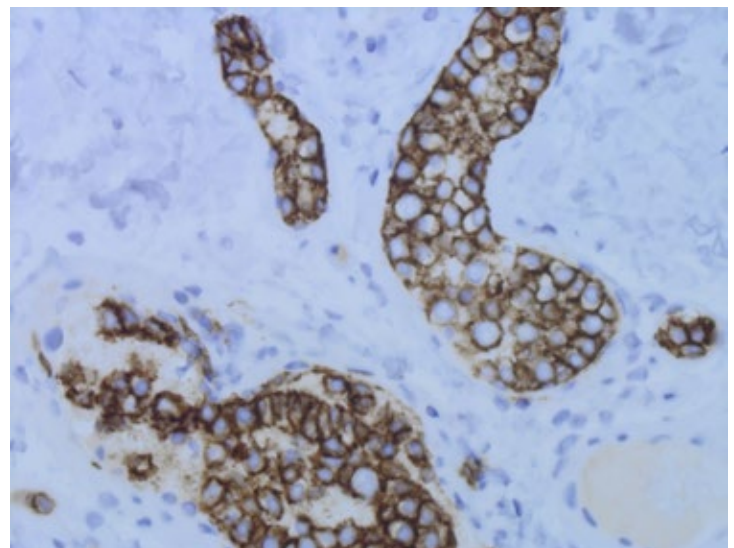
Patiënt A, een 80-jarige vrouw, presenteerde zich met krachtsverlies in beide benen, sensibiliteitsstoornissen in de voeten en urineretenties, passend bij een conus-cauda syndroom. Bij de PET-scan werd geen primaire tumor gezien. In de liquor werd lymfocytose aangetroffen, waarbij men differentiaal diagnostisch dacht aan een neuro-endocriene maligniteit, laaggraadig lymfoom en lobulair mammacarcinoom. Bij volledige huidinspectie waren geen afwijkingen zichtbaar. Na biopsie van een seniel angioom, stelde men de diagnose IVL gesteld. Gelet de WHO performance bij een dwarslaesie gecombineerd met de performance status volgde een palliatief beleid.



Figuur 1. Casus 1: HE, vergroting 400x

### Casus 2

Patiënt B, een 51-jarige vrouw, presenteerde zich met diffuse oedemen bij een nefrotisch syndroom. Bij een snel dalende nierfunctie werd een nierbipt genomen; zichtbaar was een diffuus endocapillair beschadigingspatroon ten gevolge van monoclonale B-cel proliferatie. Op grond van de diagnose IVL startte men chemotherapie met R-CHOP<sup>1</sup> en bereikte men een complete remissie. Enkele maanden later kreeg patiënte een recidief nefrotisch syndroom en het vermoeden rees van een recidief IVL. PET liet dubieuze nier- en darmafwijkingen zien, maar coloscopie toonde geen bijzonderheden. Bij volledige lichaamsinspectie vond men geen suspecte huidafwijkingen en er volgde biopsie van drie seniele angiomen. In twee van de drie bipten kon de diagnose histologisch worden bevestigd.



Figuur 2. Casus 2: CD79a, immunohistochemische kleuring, vergroting 400x. Cutaan haemangioom met IVLBCL: de grote tumorcellen met CD79a expressie vullen de capillairen van het haemangioom op.

- <sup>1</sup> Anios, afdeling Dermatologie, Amphia ziekenhuis, Breda
- <sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Amphia ziekenhuis, Breda
- <sup>3</sup> Internist-hematoloog, afdeling Interne geneeskunde, Amphia ziekenhuis, Breda
- <sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amphia ziekenhuis, Breda

tigd. Behandeling met R-DHAP<sup>2</sup> afwisselend met hoge dosis methotrexaat toonde initieel een goede respons, echter patiënte ontwikkelde snel een recidief.

### Histopathologie

Bij microscopisch onderzoek van het intravasculaire grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom, ziet de patholoog in het lumen van gedilateerde kleine en intermediaire bloedvaten in diverse organen een neoplastische proliferatie van meestal grote, blastaire lymfoïde cellen met forse nucleoli en frequente mitosen. Met in de huid subcutane en dermale gedilateerde bloedvaten en de capillairen van een pre-existent haemangioom opgevuld door deze afwijkende celpopulatie. Ook een perivasculair infiltraat kan worden gezien. Vaak zijn er ook fibrine thrombi, bloedingen en necrose aanwezig.

Bij immunofenotypering tonen de neoplastische B-cellen expressie van mature B-cel markers (CD20, CD79a); aberrante co-expressie van CD5 en CD10 kan ook worden gezien. Vrijwel alle CD10 negatieve gevallen zijn IRF4/MUM1 positief. Schrader et al. vonden ook MYD88 en CD79B als potentiële oncogenen bij patiënten met IVL. [5]

### DISCUSSIE

Intravasculair lymfoom is een zeldzame variant van een non-Hodgkin lymfoom. IVL presenteert zich meestal op oudere leeftijd en heeft een incidentie van 1:1.000.000 in Westerse landen. [3,4] Er is geen verschil in incidentie per geslacht. Omdat IVL zich in elk orgaan kan manifesteren, varieert de klinische presentatie. Door de snellere herkenning van IVL stelt men de diagnose tegenwoordig meestal in vivo (79%), waar in het verleden de diagnose in meer dan 50% van de gevallen post-mortem gebeurde. [6,7] Differentiaal diagnostisch moeten dermatologen aan IVL denken bij onder andere een combinatie van B-symptomen, hemofagocytair syndroom, neurologische verschijnselen, levertestafwijkingen, endocrinopathieën, pulmonale afwijkingen of achteruitgang in conditie.

Ondanks de frequente huidbetrokkenheid, is IVL bij de dermatoloog vrij onbekend. Toch zijn er in 24 tot 38% van de patiënten huidafwijkingen zichtbaar. Enkele huidafwijkingen kunnen ontstaan doordat intravasculaire lymfoïde celproliferatie ontwikkelt tot microthrombi, met mogelijke occlusie en ischemie tot gevolg. [1,4,8] De gevonden huidafwijkingen zijn meestal aspecifiek en worden daardoor vaak gemist of niet aan IVL gekoppeld. [2,3] Deze huidafwijkingen zijn: erytheem, maculopapuleuze erupties, noduli, teleangiëctasiën, hyperpigmentatie, purpura, ulceraties en *peau d'orange*. Vaak zijn er combinaties van deze huidafwijkingen aanwezig. [3] Aandoeningen die kunnen lijken op de IVL huidafwijkingen zijn onder andere thromboflebitis, erythema nodosum, erysipelas, polyarteritis nodosa, vasculitis, Kaposi sarcoom en livedo reticularis. [9]

Voor de diagnosestelling heeft een huidbiopt de voorkeur gezien de gemakkelijke toegang tot de huid en de frequente huidbetrokkenheid, ondanks het ontbreken van zichtbare huidafwijkingen. Wanneer er wel huidafwijkingen zijn, toont het

eerste biopt hiervan vrijwel altijd atypische lymfoïde cellen. [3] Ontbreken huidafwijkingen dan luidt het advies een seniel angioom te biopteren. [10] Doordat een seniel angioom rijk is aan capillairen, is de hypothese dat lymfoïde cellen hier sneller vastlopen en het lymfoom zich ter plaatse manifesteert. [6] Als er geen seniel angioom aanwezig is, volstaat een willekeurig huidbiopt. In een review beschreven Sakurai et al. [11] vijf patiënten waar gelijktijdig willekeurige huidbiopten en biopten van seniele angiomen zijn afgenomen met respectievelijk 25% en 70% sensitiviteit. Literatuur is echter schaars en bewijs beperkt. Wel is opvallend dat het aantal aangetroffen intracapillaire lymfoïde cellen van een seniel angioom veel groter is dan bij een willekeurig huidbiopt. [12]

Omdat IVL zich niet gelokaliseerd manifesteert, is intensieve chemotherapie de enige curatieve behandeling, waarbij R-CHOP de eerste keus is. [13] Doordat IVL vaak pas laat wordt gediagnosticeerd, er sprake kan zijn van meerdere orgaanproblematiek en de algehele conditie verslechterd is, is de levensverwachting ondanks behandeling slecht. [3] Ook is de performance status vaak slecht bij CZS betrokkenheid. Tegenwoordig is de geschatte 3-jaars overleving 43% tot 89% en associeert men neurologische betrokkenheid met een lagere overlevingskans. [7,14]

Gelet op de aspecifieke presentatie van IVL, het relatief eenvoudige en weinig belastende onderzoek van een huidbiopt en het grote voordeel van het snel ontdekken van IVL, zouden er altijd huidbiopten kunnen worden genomen als men denkt aan IVL. Bij afwezigheid van suspecte huidafwijkingen adviseren wij om 1 willekeurig huidbiopt te nemen en twee seniele angiomen te biopteren, om de sensitiviteit te verhogen.

1. R-CHOP: Rituximab, Cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en Prednison
2. R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Hoge dosis cytarabine en cisplatin

### LEERPUNTEN

- Intravasculair lymfoom is een zeldzame vorm van B-cel non-Hodgkin lymfoom, vaak in cutane vaten gelokaliseerd, zonder dat er specifieke huidafwijkingen zichtbaar zijn.
- Bij afwezigheid van suspecte huidafwijkingen adviseren wij om 2 biopten van een seniel angioom en 1 willekeurig huidbiopt te nemen, om de sensitiviteit te verhogen.

### TREFWOORDEN

Intravasculair grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom - biopt - seniel angioom - IVL - cutaan

### KEYWORDS

Intravascular large B-cell non-Hodgkin lymphoma - biopsy - senile angioma - skin

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling: Geen.

## LITERATUUR

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J, editor. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2001.
2. Ponzoni M, Ferreri AJM, Campo E, et al. Definition, Diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus definition. *J Clin Oncol*. 2007;25(21).
3. Zuckerman D, Seliem R, Hospital R, Hochberg EP. Intravascular lymphoma: the oncologist's 'Great Imitator'. *Oncologist*. 2014;11 (June 2006).
4. Ferreri A, Campo E, Seymour J. 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*. 1. 2004;1173-83.
5. Schrader AMR, Jansen PM, Willemze R, Al E. High prevalence of MYD88 and CD79B mutations in intravascular large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;131(18):2086-9.
6. Satoh S, Yamazaki M, Yahikozawa H, et al. Intravascular large B cell lymphoma diagnosed by senile angioma biopsy. *Internal Medicine*. 2003;42(1):117-20.
7. Brunet V, Marouan S, Routy J et al. Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(5):1-8.
8. Glass J, Hochberg FH, Miller DC. Intravascular lymphomatosis: a systemic disease with neurologic manifestations. *Cancer*. 1993;3156-64.
9. Röglin, J, Böer A. Skin manifestations of intravascular lymphoma mimic inflammatory diseases of the skin. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):16-25.
10. Matsue K, Asada N, Takeuchi M, et al. A clinicopathological study of 13 cases of intravascular lymphoma: experience in a single institution over a 9-yr period. *Eur J Haematol*. 2007;80:236-44.
11. Sakurai T, Wakida K, Takahashi T. Usefulness of senile hemangioma biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma: A report of two cases and a literature review. *J Neurol Sci*. 2017;373:52-4.
12. Adachi Y, Kosami K, Mizuta N, et al. Benefits of skin biopsy of senile hemangioma in intravascular large B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Oncol Lett [Internet]*. 2014;7(6):2003-6. Available from: <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2017>
13. Ferreri JM, Calimeri T, Conte GM et al. R-CHOP preceded by blood-brain barrier permeabilization with engineered tumor necrosis factor - a in primary CNS lymphoma. *Blood*. 2019;134(3):252-62.
14. Ferreri A, Dognini G, Bairey O. 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):253-7.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Leonie Jacobs

E-mail: [ljacobs3@amphia.nl](mailto:ljacobs3@amphia.nl)