



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%)	++
• Lymfomatoide 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 LYMFOMEN		
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-jaaroverleving 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, snelgroeiende 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. Lymfomatoïde 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, Ardiog 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, Fraitag 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