



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, stagering 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 monomorfe, 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
Geneesmiddelenerupties
• 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 prolymfocytische leukemie (PTLL)
Graft versus host ziekte
Paraneoplastische erythrodermie
Mastocytosis
Hypereosinofiel syndroom
Infecties/infestaties
• Scabies
• Staphylococcus scalded skin syndroom
• Dermatofyte 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 geïnfiltrateerd 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 interobserver 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.

Lymfklierbipten

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.

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:	<ul style="list-style-type: none"> • Morfologie • Immunofenotypering • Aantal CD4+ T-cellen
		<ul style="list-style-type: none"> • Sézary celgetal >1000 cellen/microl • Verlies van CD7 en/of CD26 • CD4:CD8 ratio >10



Figuur 1. Erythrodermie patiënt met een Sézary syndroom

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 emolliëns 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 membraanewitten 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 - cutaneus T-cel lymfoma

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, Isenhath 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