



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 lichenoïde 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 geïnduceerde 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%

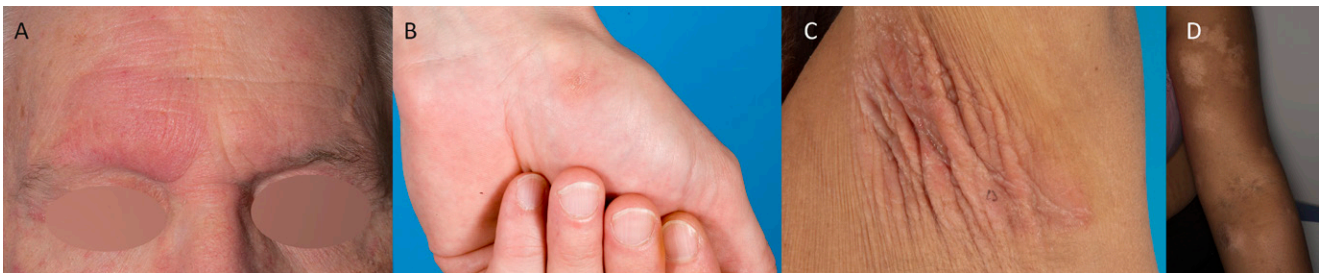
ZS, ziekte specifieke; MF, mycosis fungoides; FMF, folliculotrope mycosis fungoides; PR, pagetoïde reticuloses; GSS, granulomateuze slack skin

* 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 topicale 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 geïnfilterde 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 eccriene 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 plooiën van atrofische huid met name axillair en inguinaal (lijkend op cutis laxa) (figuur 2C). Histopathologisch worden GSS laesies gekarakteriseerd door dense granulomateuze dermaal gelege 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 cerebrivormige 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