



Sézary syndroom: een vroege diagnose is (letterlijk) van levensbelang

H. De Leye¹, E. Coussens², L. Brochez³, S. Lanssens², K. Vossaert²

Mycosis fungoïdes in een beginstadium is klinisch vaak niet makkelijk te onderscheiden van een eczeem. Nochtans is het vroegtijdig opsporen van een cutaan T-cellymfoom van groot belang voor de prognose van de patiënt. Een chronisch 'eczeem', zonder beterschap met ingestelde therapie, moet aanzetten tot verdere oppuntstelling met onder andere een (nieuwe) biopsie.

CASUS

Een 65-jarige patiënte kwam op de raadpleging in Maldegem wegens een progressief beeld van erythrodermie gepaard met jeuk. Ze gaf aan dat ze op korte tijd niet-intentioneel 6 kg was vermagerd. De patiënte was tot dan elders jarenlang behandeld met topische corticosteroiden en UV-therapie omwille van erythemateuze plaques, klinisch beschouwd als een persisterend eczeem. Op de consultatie vertoont de patiënte gegeneraliseerde confluërende erythemateuze plaques met diffuse schilfering (zie afbeelding 1 t/m 4). De patiënte heeft geen atopische constitutie en had voor deze cutane episode nog nooit eczeem.

Differentieel diagnostisch moet bij een jeukende erythrodermie gedacht worden aan psoriasis, pityriasis rubra pilaris, atopische dermatitis, contacteczeem en toxisch eruptie naast de gevreesde diagnose: het Sézary syndroom (SS), een vorm van cutaan T-cellymfoom.

Vanwege het verhaal van een lang aanslepende therapieresis-

tente huidproblematiek, en het opvallend klinisch beeld, werd bij onze patiënte met erythrodermie een biopsie en een bloedstaal voor lymfocyten typering afgenomen.

Punch biopsie van het bovenbeen toonde een exocytotische spongiotische parakeratotische dermatitis met alineatie van lymfocyten langs de junctie, kleine Pautrier nestjes, lymfocyttaire atypie, CD4 dominantie en PD-1 expressie. Dit beeld past bij de diagnose van een cutaan T-cellymfoom met voorkeur voor een Sézary syndroom (SS). Immuno-histologisch onderscheid tussen SS en Mycosis Fungoïdes (MF) is moeilijk te maken. Een verhoogde PD-1 expressie wordt frequenter gezien bij SS dan bij MF en is een anatomopathologisch diagnostische aanwijzing. [1,2] Pautrier nestjes (intra-epidermale aggregaten van atypische cellen) zijn typerend voor beide aandoeningen en worden gevonden in, variërend van studie tot studie, 13-64% van de coupes. [3] Om de diagnose definitief te stellen moet bijkomende moleculair onderzoek gebeuren. TCR beta en gamma genherschikking toonde een polyclonale T-celpopulatie, hetgeen de histopathologische bevindingen van een cutaan T-cellymfoom ondersteunt. Bloedafname, afgenomen op het tijdstip van de biopsie toonde een verhoogde CD4/CD8 ratio.

Bij doorverwijzing naar de hematoloog toonde een nieuwe bloedafname met TCR genherschikking de aanwezigheid van 20% CD4 T-cellen (1449/ μ L) aangetoond met een ratio van 65% CD4+CD26- cellen (942/ μ L). TCR-gamma clonaliteitsanalyse op het perifere bloed toonde een monoclonale T-cel haard in polyclonale achtergrond met fragmentlengtes identiek aan het huidbiopt. Op basis van de diagnostische criteria passen de bevindingen zowel klinisch, immunohistochemisch en moleculair het beste bij een SS.

De consensus rond de diagnostische criteria voor SS is de volgende: [4]

Erythrodermie omvat >80% van de het totale lichaamsoppervlakte. Clonale TCR genherschikking in zowel de huidbiopsie

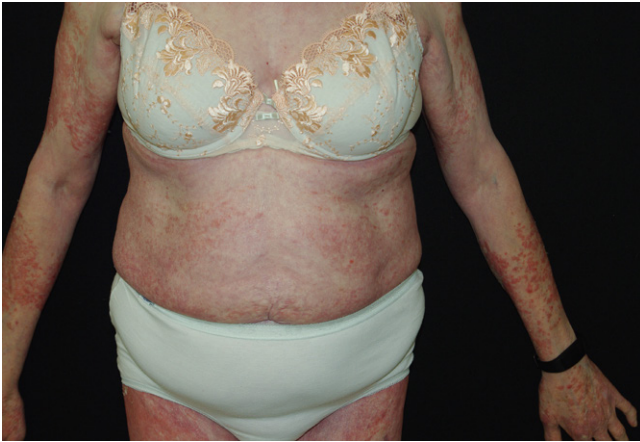


Afbeelding 1.



Afbeelding 2.

- ¹ Dermatoloog in opleiding, Dermatologie Maldegem
- ² Dermatoloog, Dermatologie Maldegem
- ³ Dermatoloog, dienst dermatologie UZ Gent



Afbeelding 3.



Afbeelding 4.

als bloedafname. Abnormaal aantal Sézary cellen in het bloed ≥ 1000 cells/microL of één van de volgende twee criteria: verhoogde CD4+ of CD3+ expressie met een CD4/CD8 ratio ≥ 10 , of verhoogde aantal CD4+ cellen met afwijkend fenotype volgens volgende ratio: CD4+CD7- cellen $\geq 40\%$ of CD4+CD26- $\geq 30\%$. Stadiëring bij cutane T-cel lymfomen gebeurt volgens het TNMB-principe: van T₀ (geen laesies) naar T₄ (erythrodermie), N₀ (geen lymfeklier aantasting) tot N₃ (volledige invasie van het lymfeklierweefsel) en M waarbij orgaanaantasting optreedt. De letter B wordt ten slotte toegevoegd en gescoord in functie van de aanwezigheid van atypische cellen in het bloed. [5]

Verdere stadiëring bij onze patiënte toonde geen viscerale haarden op CT thorax-abdomen. Op een echogeleide biopsie van een cervicale klier werden aggregaten van atypische cellen met bewaarde lymfeklierstructuur gezien. Onze patiënte bevindt zich dus in stadium IVa1 (T₄, N_{2b}, M₀, B₂). Zij wordt in overleg met de hematologen en prof. dr. Lieve Brochez momenteel behandeld met bexarotene na therapiefalen onder Interferon A, en lokale corticoiden. UVB-behandelingen konden slechts beperkt toegepast worden wegens snelle irritatie van de huid.

SS is samen met MF het meest voorkomende subtype van cutane T-cel lymfomen (CTCL). [6] De exacte incidentie van SS is niet goed gekend, maar wordt door Orphanet en een andere epidemiologische studie in de Verenigde Staten geschat op een jaarlijkse incidentie van 1/10.000.000 bijkomende diagnoses. [7] Prognose voor SS in stadium IVa1 is somber met een mediane overlevingsduur van ongeveer 3,8 jaar. [8] Voor deze patiënte is de 5 year survival rate 52,5% volgens een recente meta-analyse naar overall-survival bij MF en SS. [9] Het vroegtijdig opsporen van SS en vroege start van de therapie is van belang omdat het de prognose van de patiënt kan verbeteren. [10,11] In een vroegtijdig stadium (I- IIa) is de 5-year survival rate minstens 80%, in een later stadium (vanaf IIb) is dit nog maar 20-60%. [11] De mediane overleving in een vroegtijdig stadium is tussen de 35,5 - 15,8 jaar, naar minder dan 5 jaar in een laattijdig stadium. [12] Ondanks de lage incidentie moet deze diagnose in het achterhoofd blijven bij een volwassene met therapieresistent of nieuw ontstaan eczeem. Het nemen van een biopsie en verdere uitwerking zou een laagdrempelige stap moeten zijn.

SAMENVATTING

Een 65-jarige dame met een jarenlange voorgeschiedenis van een therapieresistent klinisch beeld van eczeem, presenteert met een erythrodermie gepaard met gewichtsverlies. Lymfocytentypering, biopsie en TCR generschikking leiden tot de diagnose van een Sézary syndroom (een vorm van een cutaan T-cellymfoom). Verdere stadiëring met beeldvorming classificeert de patiënt in een stadium IVa1 met een 5 jaar survival rate van ongeveer 53%. In een vroegtijdig stadium van deze aandoening is deze overlevingskans nog 80%. Met deze casus willen we het belang van een uitwerking van een therapieresistent eczeem bij een volwassene benadrukken.

TREFWOORDEN

sézary syndroom - cutaan T-cellymfoom

SUMMARY

In this case we describe a 65-year-old patient with the clinical presentation of an erythroderma and subacute weight loss. The patient has a medical history of a treatment resistant 'eczema'. Blood sample with lymphocyte typing, biopsy and TCR gene rearrangement led to the diagnosis of a Sézary syndrome (a form of cutaneous T-cel lymphoma). Further staging classifies the patient as stage IVa1 with the prognosis of a 5-year survival rate of 53%. Detection in an earlier stage of this disease has a better prognosis with a 5-year survival rate of 80%. With this case we emphasize the importance of a diagnostic work-up in treatment resistant eczema in adults.

KEYWORDS

sézary syndrome - cutaneous T- cell lymphoma

LITERATUUR

1. Martinez XU, Di Raimondo C, Abdulla FR, Zain J, Rosen ST, Querfeld C. Leukaemic variants of cutaneous T-cell lymphoma: Erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2019;32(3):239-52.
2. Cetinözman F, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Differential expression of programmed death-1 (PD-1) in Sézary syndrome and mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 2012;148(12):1379-85.
3. Vonderheid EC, Kantor GR, Telang GH, Bujanouskas P, Kadin ME. A histo-immunopathologic and prognostic study of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* 2019;46(12):913-24.
4. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2598-607.
5. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 2007;110(6):1713-22.
6. Sanches JA, Cury-Martins J, Abreu RM, Miyashiro D, Pereira J. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: focus on the current treatment scenario. *An Bras Dermatol.* 2021;96(4):458-71.
7. Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJ. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(4):752-9.
8. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira 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(31):4730-9.
9. Mourad A., Gniadecki R. Overall Survival in Mycosis Fungoides: A systematic review and meta-analysis. *J Investig Dermatol.* 2020;140:495-497. doi: 10.1016/j.jid.2019.07.712
10. Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, Seyfer S, Trynosky T, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res.* 2012;18(18):5051-60.
11. Scarisbrick JJ. Survival in mycosis fungoides and Sezary syndrome: how can we predict outcome? *J Invest Dermatol.* 2020;140(2):281-3.
12. García-Díaz N, Piris M, Ortiz-Romero PL, Vaqué JP. Mycosis fungoides and Sézary Syndrome: An integrative review of the pathophysiology, molecular drivers, and targeted therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(8).

CORRESPONDENTIEADRES

Hannah De Leye

E-mail: Hannah.deleye@dermatologiemaldegem.be