

Hemangioom, of toch niet?

Hemangioma, yes or no?

Auteurs F. van Herrewegen, H. van den Berg, C.M.A.M. van der Horst en M.D. van de Wetering

Trefwoorden subcutaan lymfoblastair lymfoom, precursor-T-lymfoblastair lymfoom

Key words subcutaneous lymfoblastair lymphoma, precursor T-lymphoblastic lymphoma

Samenvatting

Een subcutane laesie heeft een uitgebreide differentiaaldiagnose waarbij aan zowel benigne als maligne processen moet worden gedacht. Eén van de meest voorkomende subcutane lymfomen bij kinderen is het precursor-B of -T lymfoblastair lymfoom. Primair subcutane solitaire lymfoblastaire lymfomen vereisen een volledige chemotherapeutische behandeling volgens een leukemieprotocol. In deze casus wordt de ziektegeschiedenis van een patiënt beschreven met een solitair subcutaan lymfoblastair lymfoom. Aan de hand van deze casus wordt benadrukt hoe belangrijk het is materiaal ongefixeerd in te sturen voor pathologisch anatomisch onderzoek. De vraagstelling aan de patholoog-anatoom moet daarbij breed zijn en wel: subcutane laesie van onbekende origine?

(Ned Tijdschr Oncol 2005;2(2):54-57)

Summary

A subcutaneous lesion has an extended differential diagnosis, where one should think of benign as well as malignant processes.

In children, one of the most prevalent subcutaneous lymphomas is the precursor lymphoblastic lymphoma.

Primary subcutaneous solitary lymphoblastic lymphomas need a complete multiagent chemotherapeutic treatment according to a leukemia protocol. A case of a child with a solitary subcutaneous lymphoblastic lymphoma is described.

With this case we want to emphasize the importance of sending a biopsy for pathological diagnosis and sending material that is not fixated.

The question addressed to the pathologists should cover a wide area, in other words: (sub)cutaneous lesion of unknown origin?

Inleiding

Bij subcutane laesies die de indruk wekken een benigne vasculaire tumor te zijn, moet een uitgebreide differentiaaldiagnose worden opgesteld. Subcutane lymfomen nemen vooral bij adolescenten en volwassenen een belangrijke plaats in.

Van de subcutane lymfomen bij kinderen is het precursor lymfoblastair lymfoom (van zowel B- of T-celorigine) het meest voorkomend. Deze solitaire laesies vereisen een volledige behandeling met chemotherapie volgens een leukemieschema, daar anders de kans op recidiveren groot is.

De volgende ziektegeschiedenis illustreert hoe er op basis van beeldvormende technieken gedacht werd aan een vasculair proces, waarbij uiteindelijk naar aanleiding van de pathologie toch een precursor-T-cel lymfoblastair lymfoom gediagnosticeerd werd.

Ziektegeschiedenis

Een meisje van 5 jaar en 3 maanden oud werd naar het Emma Kinderziekenhuis in Amsterdam verwezen in verband met een zwelling in de linkerbovenarm. Deze zwelling was zes weken voor presentatie voor het eerst opgemerkt en was in de loop van de tijd volgens de ouders gegroeid. De patiënt had verder geen ziekteverschijnselen, behalve af en toe wat temperatuursverhoging. Zij had geen trauma doorgemaakt.

Bij eerste contact werd bij lichamelijk onderzoek een 3 bij 4 cm grote laesie gepalpeerd op de linkerbovenarm (*Figuur 1*). De zwelling was rood/paars van kleur en zat vast aan de onderlaag. Er was geen sprake van lymfadenopathie en/of organomegalie. Op basis van deze gegevens werd differentiaaldiagnostisch gedacht aan een benigne proces, te weten een hemangioom, vasculaire tumor, lipoom of andere

lipoomachtige tumor, danwel aan een hematoom na onbekend trauma. Veel lager in de differentiële diagnose stond een maligne proces, variërend van een liposarcoom, angiosarcoom tot een mesenchymale tumor. Een röntgenfoto van de linkerbovenarm liet in het subcutis een wekedelenzwellung zien. Een echo toonde een vaatrijke, scherp afgegrensde laesie van 1,8 bij 0,8 bij 2,6 centimeter. Een MRI-scan liet een laesie zien die zich beperkte tot (sub)cutaan weefsel (Figuur 2).

De resultaten van het lichamelijk onderzoek en beeldvorming deden het meest denken aan een tumor van vasculaire origine. Gezien het feit dat de zwelling in kleuraspect in de daaropvolgende twee weken veranderde, deed besluiten de vaatrijke tumor in zijn geheel chirurgisch te verwijderen. Op dat moment werd geen biopt genomen, vanwege het vaatrijke aspect van de tumor. Het materiaal werd ingezonden voor pathologisch-anatomisch onderzoek, waarna de verrassende diagnose precursor (-T- of -B-cel) lymfoblastair lymfoom gesteld werd. In de dermis en met name in het subcutane vetweefsel werd een dicht infiltraat waargenomen, opgebouwd uit lymfoblaster met expressie van CD45, CD3, CD4 (zwak) en 'terminal deoxynucleotidyl transferase' (TdT), best passend bij een T-cel lymfoblastair lymfoom (Figuur 3 op pagina 56).

Moleculair pathologisch onderzoek kon helaas niet worden uitgevoerd vanwege onvoldoende kwaliteit van het geïsoleerde DNA.

Om eventuele verdere uitbreiding vast te kunnen stellen werd bij de patiënt aanvullende diagnostiek verricht in de vorm van laboratoriumonderzoek, een beenmergpunctie en een liquorpunctie. Er was geen sprake van beenmerg- en/of centraalzenuwstelseluitbreiding.

Gezien het bestaan van een geïsoleerd subcutaan lymfoblastair lymfoom werd gestart met behandeling conform een protocol voor lymfatische maligniteiten. De patiënt ontwikkelde na toedienen van Vincristine® een convulsie, derhalve vormt dit chemotherapeutikum verder geen onderdeel van haar behandeling meer.

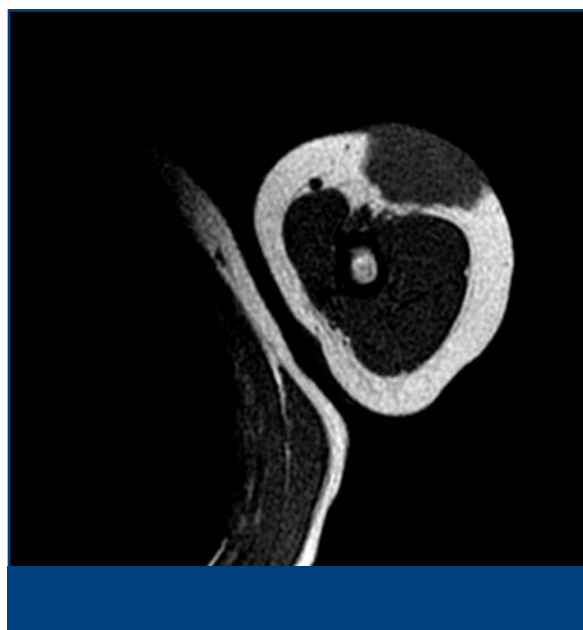
Discussie

Bij deze patiëntpresentatie waren het lichamelijk onderzoek en de röntgendiagnostiek misleidend. Beide suggereerden een tumor van vasculaire origine. Echter, na pathologisch-anatomisch onderzoek bleek het te gaan om een subcutaan lymfoblastair lymfoom. Dit was een verrassende diagnose die een systemische en intensievere behandeling behoeft dan een vasculaire tumor.

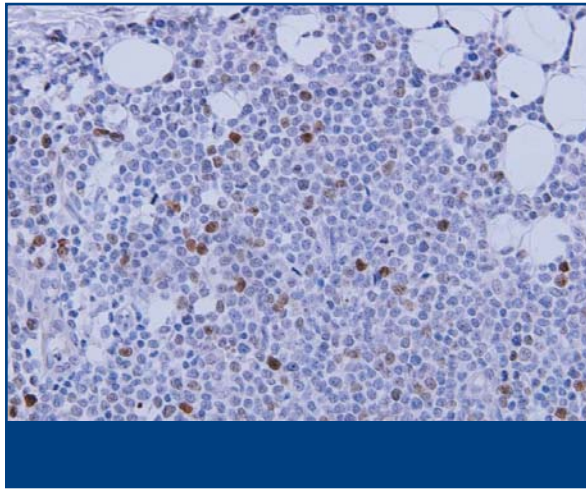


Figuur 1. Rood/paarsverkleurde zwelling van de linkerbovenarm, vastzittend aan de onderlaag.

De subcutane verschijningsvorm binnen de groep van de acute lymfatische leukemie (ALL) is een lymfoom van het lymfoblastaire type. Slechts 3,5% tot 7% van alle maligne lymfomen van de huid zijn van dit lymfoblastaire type.^{1,2} Deze lymfoblastaire lymfomen kunnen worden onderverdeeld in (precursor-) B-cel- en (precursor-) T-cellymfomen. Binnen de groep van acute non-lymfatische leukemie



Figuur 2. MRI van de linkerbovenarm toont een solitaire laesie, met een volume van ongeveer 6 milliliter, geheel in de cutis en subcutis gelegen met een hypo-intense signaalintensiteit.



Figuur 3. Pathologisch anatomisch preparaat. Hierin zijn lymfoblasteren zichtbaar met in een deel van de cellen expressie van 'terminal deoxynucleotidyl transferase' (TdT).

(ANLL) bestaat ook een (sub)cutane verschijningsvorm, het zogenaamde chloroom.

Het primair subcutane lymfoblasteraire lymfoom is zeldzaam. In de literatuur worden niet meer dan 50 gevallen beschreven.^{1,7} Uit zowel 'case-reports' als uit studies komt naar voren dat subcutane lymfoblasteraire lymfomen voor het merendeel van de gevallen van het precursor-B-celfenotype zijn.^{1,7} Het grootste deel van de niet in de cutis gelegen lymfoblasteraire lymfomen (80-90%) behoort echter tot het immaturre T-celfenotype.^{1,2,4}

De voorkeurslokalisatie van het subcutane B-lymfooblasteraire lymfoom (B-LBL) is de hoofd- en/of nekregio.^{4,5,7} Dit type lymfoom bestaat zowel als papulaire en als nodulaire laesies in enkelvoudige of in multiloculaire vorm.^{1,7} Het subcutane B-LBL lijkt iets vaker bij meisjes en vrouwen voor te komen.^{2,4,7} De niet in de cutis gelegen lymfoblasteraire lymfomen, zoals eerder gemeld meestal tot het precursor T-celfenotype behorend, komen echter voornamelijk bij het mannelijke geslacht voor.⁷

De diagnose subcutaan B-LBL wordt gesteld op basis van bevindingen bij lichamelijk onderzoek, de histopathologie, immunofenotypering, en het moleculair-pathologisch onderzoek. De behandeling is intensief en bestaat uit meerdere chemotherapeutica. Hiermee geneest het merendeel van de in de literatuur beschreven kinderen. De prognose van een subcutaan B-LBL is gelijk aan de prognose van kinderen met dit lymfoom zonder subcutane laesie.^{2,3,5,7}

Subcutane lymfoblasteraire lymfomen van het (precursor-) T-celfenotype komen bij kinderen nauwelijks voor. De diagnose wordt, evenals bij het cutane B-cel-

lymfoom, gesteld naar aanleiding van de bevindingen in de kliniek, de histopathologie, immunofenotypering en het moleculair-pathologisch onderzoek. In tegenstelling tot B-cellymfomen hebben T-cellymfomen de neiging tot recidiveren in het centraal zenuwstelsel.⁸ Dit geldt ook voor de (sub)cutane verschijningsvorm. Dit is de reden dat het (sub)cutane T-cellymfoom een nog intensievere behandeling behoeft in vergelijking met het prognostisch gunstigere B-cellymfoom, ook indien het om een enkelvoudige subcutane laesie gaat zonder beenmerg- en/of centraal zenuwstelseluitbreiding.^{5,7,9} De behandeling bestaat uit een protocol voor hoog risico leukemie.

De (sub)cutane verschijningsvorm van acute niet lymfatische leukemie is het chloroom, ook wel granulocytair sarcoom, of leukemia cutis genoemd.¹⁰ Dit is een solide tumor die bestaat uit immaturre myeloïde cellen. Bij een primair chloroom is er sprake van minder dan 20% blasten in het beenmerg. In 2-4% van alle kinderen met een ANLL is er sprake van een primair chloroom. De man/vrouw ratio van een chloroom is 1:1,8. De huid is de meest voorkomende lokalisatie van het chloroom. Andere lokalisaties zijn de orbita, het skelet, lymfklieren, het urogenitale stelsel, de darm en het centraal zenuwstelsel. Het stellen van de diagnose is vaak lastig. Hierbij dienen klinische bevindingen, de histologie, immunofenotypering en het moleculair-pathologisch onderzoek te worden gecombineerd. Alle kinderen moeten kort na het stellen van de diagnose met een intensieve behandeling volgens een ANLL-protocol met chemotherapeutica starten, eventueel gevolgd door een beenmergtransplantatie. Hiermee is de prognose van deze kinderen te vergelijken met andere kinderen met een myeloïde maligniteit.¹⁰

Conclusie

Geconcludeerd kan worden dat bij subcutane laesies altijd gedacht moet worden aan maligniteiten. Daarom is het noodzakelijk eerst een biopsie voor pathologisch anatomisch onderzoek in te sturen. Hierbij is het van belang om ongefixeerd materiaal naar de patholoog te sturen. De vraagstelling aan de patholoog-anatoom moet breed zijn en wel: subcutane laesie van onbekende origine?

Met dank aan:

Prof. dr. S.T. Pals, patholoog in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam voor het kritisch lezen van het pathologisch-anatomisch deel van deze oncologische observatie.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij subcutane laesies dienen maligniteiten in de differentiaaldiagnose te staan.
2. Het is noodzakelijk bij subcutane laesies een biopsie voor pathologisch-anatomisch onderzoek in te sturen, waarbij het materiaal ongefixeerd is.
3. Lymfoblastaire lymfomen en chloromen kunnen primair in de huid voorkomen zonder uitbreiding in het perifere bloed, beenmerg en/of centraal zenuwstelsel.
4. Behandeling van een solitair subcutaan lymfoblastair lymfoom is intensief en bestaat uit een volledige leukemiebehandeling.

Referenties

1. Trupiano JK, Bringelsen K, Hsi ED. Primary cutaneous lymphoblastic lymphoma presenting in an 8-week old infant. *J Cutan Pathol* 2002;29:107-13.
2. Sander CA, Medeiros LJ, Abruzzo LV, Horak ID, Jaffe ES. Lymphoblastic lymphoma presenting in cutaneous sites. A clinicopathologic analysis of six cases. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:1023-31.
3. Schmitt IM, Manente L, Di Matteo A, Felici F, Giangiacomi M, Chimenti S. Lymphoblastic lymphoma of the pre-B phenotype with cutaneous presentation. *Dermatology* 1997;195:289-292.
4. Millot F, Robert A, Bertrand Y, Mechinaud F, Laureys G, Ferster A, et al. Cutaneous involvement in children with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics* 1997;100:60-4.
5. Chimenti S, Fink-Puches R, Peris K, Pescarmona E, Pütz B, Kerl H, et al. Cutaneous involvement in lymphoblastic lymphoma. *J Cutan Pathol* 1999;26:379-85.
6. Biasotti S, Sementa AR, Zupo S, Nemelka O, Pistoia V, Garaventa A. A novel pediatric case of cutaneous pre-B lymphoblastic lymphoma. *Haematologica* 2001;86:997-8.
7. Kahwash SB, Qualman SJ. Cutaneous lymphoblastic lymphoma in children: Report of six cases with precursor B-cell lineage. *Pediatric and Developmental Pathology* 2002;5:45-53.
8. Van de Berg H, Zsiros J, Veneberg A, Schutten NJ, Kroes W, Slater RM, et al. Favorable outcome after 1-year treatment of childhood T-cell lymphoma/T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* 1998;30:46-51.
9. Soslow RA, Baergen RN, Warnke RA. B-lineage lymphoblastic lymphoma is a clinicopathologic entity distinct from other histologically similar aggressive lymphomas with blastic morphology. *Cancer* 1999;15;85:2648-54.
10. Reinhardt D, Creutzig U. Isolated myelosarcoma in children-Update and Review. *Leukemia & Lymphoma* 2002;43:565-74.

Ontvangen 14 oktober 2004, geaccepteerd 15 december 2004.

Correspondentieadres

Mw. drs. F. van Herrewegen, AGIO kindergeneeskunde

Dr. H. van den Berg, kinderoncoloog

Mw. dr. M.D. van de Wetering, kinderoncoloog

Emma Kinderziekenhuis AMC

Universiteit van Amsterdam

Kinderoncologie F8, Noord, kamer 245

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam

Tel.: 020 566 30 50

E-mail: m.d.vandewetering@amc.uva.nl

Mw. prof. dr. C.M.A.M. van der Horst, plastisch chirurg

Academisch Medisch Centrum

Afdeling Plastische Chirurgie

Correspondentie graag richten aan de laatste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.