

HOVEDBUDSKAP

- Mukosal CD30+ lymfoproliferativ sykdom har de senere årene blitt betegnet som en egen klinisk og patologisk entitet
- Klinikk og utvikling av tilstanden er svært viktig i diagnostiseringen
- Tilstanden kan være vanskelig å skille fra primært T-celle lymfom, og feildiagnostisering kan resultere i overbehandling
- Det foreligger ikke noe fast behandlingsprotokoll for mukosal CD30+ lymfoproliferativ sykdom

FORFATTERE

Anette Kubon, overtannlege. Kjevekirurgisk avdeling, Hode- halsklinikken, Haukeland universitetssjukehus, Bergen og oralkirurg ved Bergen tannhelsesenter
Anne Christine Johannessen, professor. Gades laboratorium for patologi, Klinisk institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen og Avdeling for patologi, Haukeland universitetssjukehus, Bergen
Friedemann Leh, overlege. Avdeling for patologi, Haukeland universitetssjukehus, Bergen
Turid Løkeland, overlege. Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland universitetssjukehus, Bergen

Korresponderende forfatter: Anette Kubon, e-post: anette.kubon@helse-bergen.no

Akseptert for publisering 01.02.2022.

Artikkelen er fagfellevurdert.

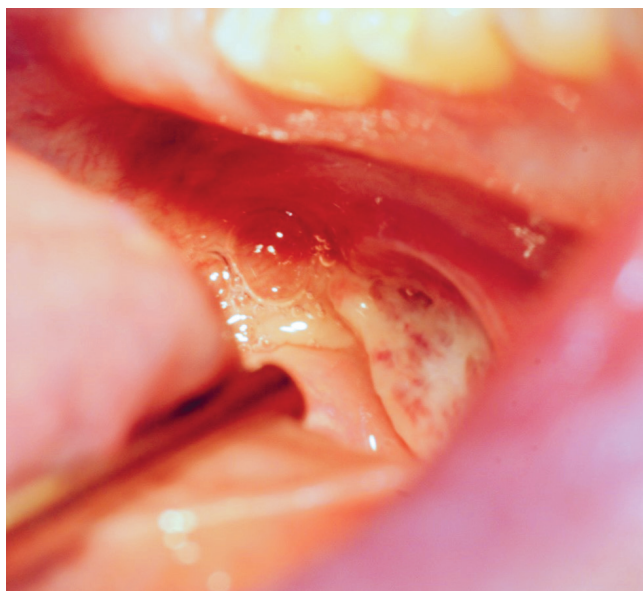
Kubon A, Johannessen AC, Leh F, Løkeland T. Mukosal CD30+ lymfoproliferativ sykdom – en sjelden slimhinnelidelse. Nor Tannlegeforen Tid. 2022; 132: 352-6.

Norsk MeSH: Lymfoproliferative sykdommer; Oral slimhinne; Kasusrapporter

Mukosal CD30+ lymfoproliferativ sykdom – en sjelden slimhinnelidelse

Anette Kubon, Anne Christine Johannessen, Friedemann Leh og Turid Løkeland

Mukosal CD 30+ T-celle lymfoproliferativ sykdom (Mukosal CD30+TLDP) representerer et spekter av sykdommer som omfatter både maligne og benigne tilstander. Det har tradisjonelt blitt oppfattet som en tilstand som forekommer i hud, men de senere årene har det blitt rapportert kasus med forekomst av en analog prosess i slimhinner. Diagnostikk av primær mukosal CD30+ TLDP kan være vanskelig, og det er viktig at tilstanden ikke blir feiltolket som primært T-celle lymfom, da dette vil medføre betydelig overbehandling. Vi presenterer et kasus der pasienten først på bakgrunn av histologisk undersøkelse fikk diagnosen primært T-celle lymfom, før diagnosen ble gjort om til mukosal CD 30+ TLDP etter diskusjon mellom ulike spesialister og gjennomgang av litteraturen. Pasienten ble vellykket behandlet med radioterapi.



Figur 1. Ulcerasjon med vollformete sårkanter beliggende i munngulvet inn mot kjevekammen regio 36-37. Fibrindekke i bunnen av sårhulen.

I mange tilfeller kan det være vanskelig klinisk å angi om en forandring er benign eller malign, og i slike tilfeller er en biopsi nødvendig for å avklare diagnosen. Men i enkelte tilfeller kan det histologiske bildet av biopsien og molekulære analyser indikere en malign diagnose, mens det kliniske forløpet viser seg å være mer godartet enn forventet. I slike tilfeller er det viktig at kliniker og patolog diskuterer alternative diagnoser og sikrer at pasienten ikke får en unødvendig behandling. I det følgende presenteres en pasient som i første omgang fikk diagnosen perifert T-celle lymfom, men der tilstanden tilhølet av seg selv etter biopsitaking. Pasienten har gitt informert samtykke til publisering av kasuistikk og bruk av kliniske bilder.

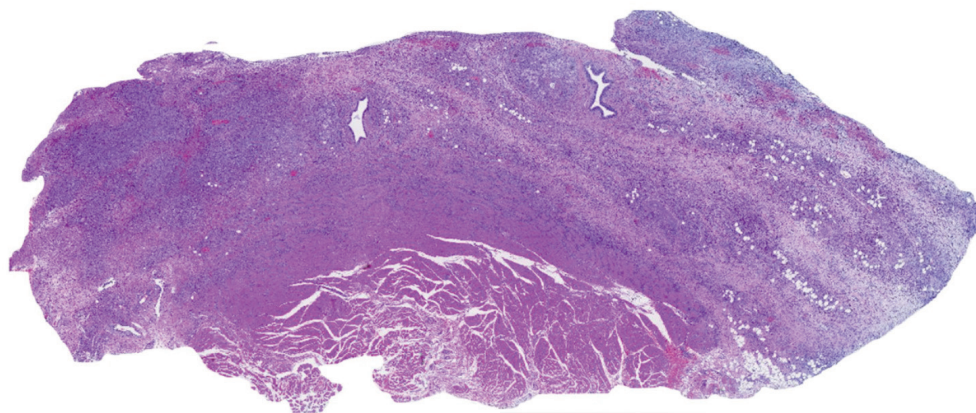
Kasusbeskrivelse

Pasienten, en 51 år gammel mann med god allmenntilstand, ble henvist akutt fra egen tannlege til spesialist i oral kirurgi og oral medisin for vurdering av en lesjon i munngulvet. Lesjonen hadde vedvart i en uke ved henvisningstidspunktet og var svært smertefull, noe som hadde

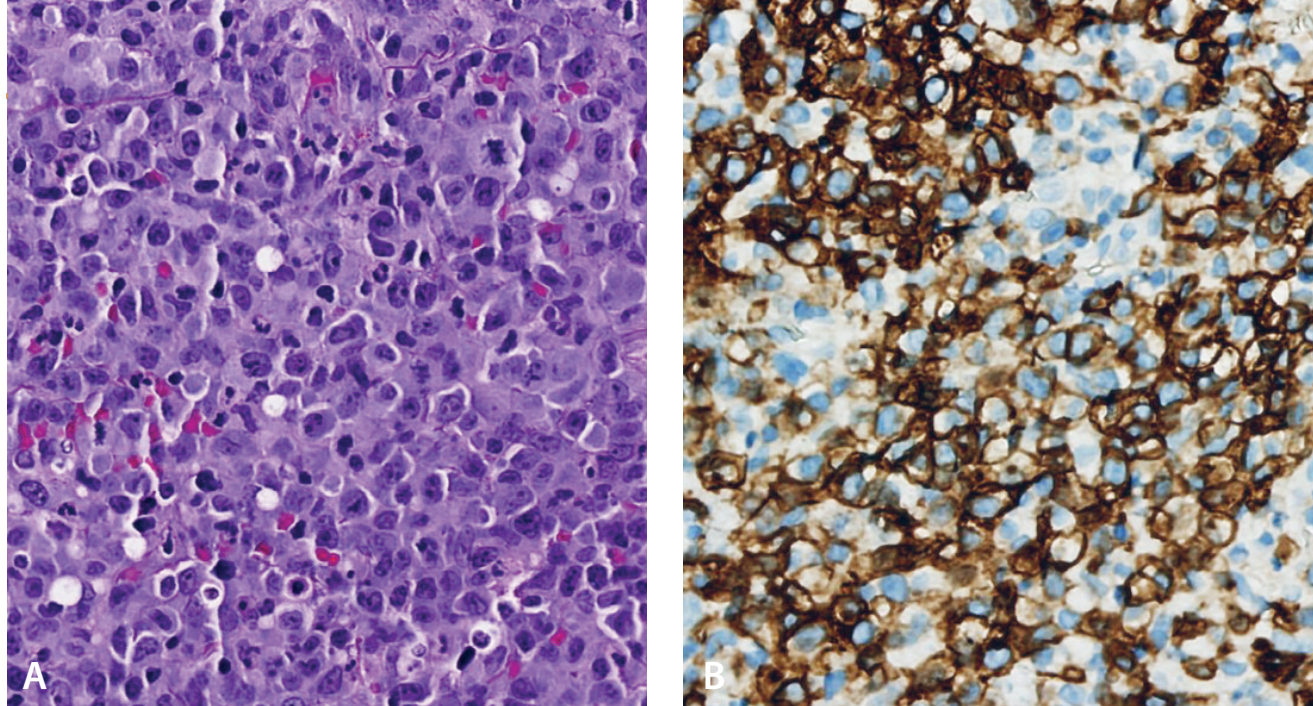
resultert i redusert matinntak og en vektnedgang på fire kg. Pasienten hadde fra tidligere hypertensjon, irritable tarm syndrom og var operert for søvnapné syndrom. Han brukte snus regelmessig, hadde et normalt alkoholforbruk og røykte ikke fast.

Ved klinisk undersøkelse hos spesialist var det ingen palpable regionale lymfeknuter submandibulært eller på collum. Pasienten var svært berøringsømt i munngulvet, spesielt på venstre side og ved bevegelse av tungen. Baktil i munngulvet på venstre side, helt inn mot kjevekammen, var der en ulcerasjon med lett vollformete sårkanter og med rubor i sårkantene. Lesjonen målte ca. 1,5 x 1 cm. (Figur 1). Det var vanskelig innsyn og tilkomst, da pasienten hadde store smerter ved berøring av tungen. Utseende og lokalisasjon av lesjonen ga umiddelbart mistanke om at det kunne foreligge en malign tilstand. Det ble tatt en incisjonsbiopsi som ble sendt til Avdeling for patologi, Gades institutt ved Haukeland universitetssykehus, med tentativ diagnose plateepitelkarsinom.

Histologisk undersøkelse viste mindre områder med intakt overflateepitel, mens overflaten for øvrig var ulcerert (Figur 2). Bindevetet var gjennomsett av inflammatoriske celler som strakk seg ned mellom lagene av tverrstripet muskulatur. Infiltratene inneholdt også tettere ansamlinger av relativt store celler med fremtredende nucleoli (Figur 3a). Det var høy mitotisk aktivitet i infiltratene. Immunhistokjemiske undersøkelser indikerte at dette var atypiske T-celler. Cellene var positive for T-cellemarkørene CD3, CD4, CD7, CD5, CD2 og i tillegg CD30 (Figur 3b). CD30 brukes i utgangspunktet som indikator på at det foreligger et lymfom, dersom de CD30+ cellene dominerer celleinfiltratene. Ved molekulær analyse ble det påvist at T-celle-reseptor gamma var monoklonal, og det ble dermed konkludert med at det dreide seg om et perifert T-celle lymfom.



Figur 2. Oversiktsbilde av vevssnitt fra ulcerasjonen, farget med hematoksylin og eosin (HE). Det mangler epitel på overflaten, og bindevevet er gjennomsett av betennelsesceller som går ned mot de dypere lagene og inn i tverrstripet muskulatur.



Figur 3. A: Nærbilde av vevssnitt farget med HE som viser variasjon i cellenes størrelse og farging. Bildet er dominert av relativt store mononukleære celler med fremtredende nukleoli. B: Nærbilde av vevssnitt som viser CD30-positive celler, tilsvarende 3a. I dette området er nesten alle cellene positive.

På bakgrunn av biopsisvar ble pasienten henvist til lymfomgruppen ved kreftavdelingen på Haukeland universitetssjukehus for videre utredning. Behandlende overlege på kreftavdelingen rekvirerte PET scan med diagnostisk helkropps CT. PET- scan, 21 dager etter biopsi, viste ingen patologisk øket fluorodeoksiglykose (FDG) opptak, heller ikke i munngulvet i området med antatt lymfom, eller i lymfeknuter. Ved fullstendig undersøkelse av slimhinner i nese og orofarynx 30 dager etter biopsitaking var sårddannelsen i munngulvet klinisk fullstendig tilhelt, og pasienten hadde ingen symptomer.

At lesjonen var lokalisert og bare omfattet munnslimhinne, samt at lesjonen tilhelt etter biopsi gjorde at kliniker stilte spørsmål om diagnosen perifert T-celle lymfom var korrekt. Selv om biopsisvar anga malign diagnose, var det kliniske bildet ikke tilsvarende alvorlig. Gullstandarden som definerer et lymfom er å bruke all tilgjengelig informasjon, både histologi, immunfenotype, genetiske egenskaper i tumor og klinikk, og ikke minst er det viktig med en tverrfaglig diskusjon mellom patolog og kliniker når utredning er utført og det kliniske bildet ikke er vel forenlig med histologisk diagnose.

Etter diskusjon mellom lymfompatologer og kliniker, samt littersøk, ble diagnosen endret til «Mukosal CD30+ T-celle lymfoproliferativ sykdom» (Mukosal CD30+ TLPD).

I litteraturen fremkommer det ikke en entydig behandlingsanbefaling for Mukosal CD30+ TLPD, og i dette tilfellet valgte man, ut fra erfaring med en liknende tilstand som involverer B-celler (Epstein-Barr Virus- CD30+ mukokutant ulcer), å gi strålebehandling mot munngulv venstre side, 2 Gy x 15. Pasienten ble, som forventet, noe sår i slimhinnene og tungen på venstre side under pågå-

ende strålebehandling. De akutte strålereaksjonene avtok i ukene etter behandlingen, og ved kontroll ca. tolv måneder senere var det ikke tegn til nye ulcerasjoner i munngulvet eller i øvrige munnslimhinner (Figur 4). I etterkant av avsluttet strålebehandling har pasienten vært fulgt med kontroller, og det første året planlegges klinisk kontroll av orale slimhinner hver tredje måned, fullstendig klinisk undersøkelse hver sjette måned og CT etter tolv måneder.

Drøfting

Mukosal CD30+ TLPD er karakterisert histologisk av proliferasjon av T-celler med sterkt uttrykk av CD30. Den tradisjonelle oppfatningen er at tilstanden kan forekomme i hud (primær kutant anaplastisk storcellet lymfom og lymfomatoid papulose) eller systemisk. De senere årene har det blitt rapportert om kasus med forekomst av en analog prosess i slimhinner i hode- halsområdet, mukosal CD30+ TLPD (1). Tilstanden er nå klassifisert som en egen klinisk og patologisk entitet (2). CD30+ TLPD representerer et spekter av sykdommer som inkluderer både maligne og benigne tilstander (3, 4). Tilstanden traumatisk ulcerativt granulom med stromal eosinofili (TUGSE) oppfattes som den benigne varianten, med spredte CD30+ celler, men i disse ulcerasjonene er det andre betennelsesceller som er mer dominerende, spesielt eosinofile granulocytter (2, 5).

Primær mukosal CD30+ TLPD ses hyppigst på orale slimhinner, men kan også oppstå i øvre luftveier og konjunktiva/orbita (3). I munnhulen forekommer tilstanden som regel som små noduli eller ulcerasjoner.

En studie av Wang et al (1) rapporterte om 14 tilfeller av primær mukosal CD30+ TLPD, der 86 % av pasientene hadde affeksjon av



Figur 4: Det kan ikke ses tegn til sårdannelse 12 måneder etter biopsiering og strålebehandling, men man kan fremdeles se en liten fordypning i vevet i området.

slimhinner i øvre luftveier, mens hos 14% (2 pasienter) hadde tilstanden oppstått i konjunktiva. Hos 57% av pasientene var lesjonen klinisk en eksofytisk knute, mens 43% hadde en sårdannelse. Gjennomsnittsalderen var 54 år, og der var en lett økt forekomst hos menn. Det foreligger få artikler om primær mukosal CD30+ TLPD, og for patologer er det mest nærliggende å gi diagnosen perifert T-celle lymfom når man påviser atypiske monoklonale T-celler. Dette var tilfelle i vårt kasus, der verken biopsitaker eller patologer var kjent med diagnosen, noe som resulterte i at pasienten først fikk diagnosen perifert T-celle lymfom. Tidligere studier beskriver kasus med eosinofile sår i oral mukosa (EUOM), traumatisk eosinofilt granulom, pseudolymfom, Riga sykdom og Riga- Fede sykdom. Alle disse tilstandene har overlappende morfologi og fenotyper som primær mukosal CD30+ TLPD, og flere forskere antyder at dette er forandringer som nå ville blitt diagnostisert som primære mukosale CD30+ TLPD (3, 6).

Histologisk kan epitelet ved primær mukosal CD30+ TLPD være noe ulikt fra kasus til kasus avhengig av om lesjonen presenter seg som en sårdannelse eller som en nodulus. Generelt kan man

ved tilstanden se et løsmasket diffust betennelsesinfiltrat subepitelielt bestående av lymfocytter, eosinofile granulocytter og store mononukleære atypiske T-celler (3, 6). T-cellene har sterkt uttrykk av CD30, lett gjenkjennelig morfologi med forholdsvis lite cytoplasma og pleomorfi, og ofte hesteskoformete kjerner (3, 6).

Det er av avgjørende betydning at primære mukosale CD30+ TLPD ikke blir feiltolket som primært T-celle lymfom med hensyn til behandling, da dette vil medføre overbehandling. Primær mukosal CD30+ TLPD har et indolent forløp, og i flere tilfeller er lesjonen beskrevet å gå i spontan regresjon uten spesifikk behandling eller etter biopsi. Det foreligger ikke noen klar behandlingsanbefaling, og i litteraturen er det beskrevet kasus som kun er behandlet med enten kirurgisk eksisjon, strålebehandling eller systemisk kjemoterapi alene, eller med en kombinasjon av kirurgi sammen med strålebehandling eller kjemoterapi.

Kombinasjonsbehandling med både strålebehandling og kjemoterapi er sjelden. Wang et al (1) beskriver i sin studie av primær mukosal CD30+ TLPD at alle 14 kasus ble behandlet med lokal eksisjon av lesjonen. Ni pasienter ble behandlet med systemisk kjemoterapi i tillegg, to pasienter ble strålebehandlet etter den lokale eksisjonen og tre pasienter hadde ikke noen annen tilleggsbehandling. Hos alle pasientene oppnådde man fullstendig remisjon av sykdommen. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 38 måneder, og ingen pasienter utviklet residiv i denne perioden. Scialis et al (3) beskriver liknende funn i sin studie. Av de fem pasientene i studien med primær mukosal CD30+ TLPD ble alle behandlet med lokal eksisjon av lesjonen. Hos en pasient med affeksjon av nesehulen ble det gitt tilleggsbehandling med både kjemoterapi og strålebehandling, mens to pasienter ble tilleggsbehandlet med bare strålebehandling, tre med kjemoterapi, og en pasient hadde ikke ytterligere behandling enn lokal eksisjon. Gjennomsnittlig oppfølgingstid i denne studien var 18 måneder, og ingen av pasientene utviklet residiv.

Hos pasienten i vår kasuistikk ble det kun utført en incisjonsbiopsi der deler av sårannelsen ble fjernet. Restlesjonen tilhelt i etterkant av biopsitakingen. Pasienten er i skrivende stund fulgt opp i tolv måneder. Det foreligger en synlig fordypning i munngulvet i området der pasienten hadde ulcerasjon, men det er normalt slimhinnedekke og det er per nå ingen kliniske tegn til residiv.

REFERANSER

1. Wang W, Cai Y, Sheng W, Lu H, Li X. The spectrum of primary mucosal CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Jan; 117(1): 96-104. doi: 10.1016/j.oooo.2013.10.002. Epub 2013 Oct 12. PMID: 24332333.
2. Feldman AL, Boy S, Ferry JA, Ko YH, Li XQ, Pileri SA. CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder In: El Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Sliotweg PJ Eds. WHO classification of head and neck tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017, p129.
3. Sciallis AP, Law ME, Inwards DJ, McClure RF, Macon WR, Kurtin PJ, et al. Mucosal CD30-positive T-cell lymphoproliferations of the head and neck show a clinicopathologic spectrum similar to cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol*. 2012 Jul;25(7):983-92. doi: 10.1038/modpathol.2012.38. Epub 2012 Mar 2. PMID: 22388754
4. Martin JM, Wu H, Barta SK. CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. *Chin Clin Oncol*. 2019 Feb;8(1):4. doi: 10.21037/cco.2018.09.06. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30525751.
5. Søland TM, Andersen E, Solheim T. Sår i munnhulen som ikke vil tilhele kan være traumatisk ulcerativt granulom med stromal eosinofili (TUGSE). *Nor Tannlegeforen Tid*. 2019; 129: 1008-13.
6. Agarwal M, Shenjere P, Blewitt RW, Hall G, Sloan P, Pigadas N, et al. CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder of the oral mucosa--an indolent lesion: report of 4 cases. *Int J Surg Pathol*. 2008 Jul;16(3): 286-90. doi: 10.1177/1066896907313755. Epub 2008 Apr 2. PMID: 18387994.

ENGLISH SUMMARY

Kubon A, Johannessen AC, Leh F, Løkeland T.

Mucosal CD30+ lymphoproliferative disorder – a rare mucocutaneous disorder

Nor Tannlegeforen Tid. 2022; 132: 352-6.

CD 30- positive T- cell lymphoproliferative disorders are classified as either cutaneous or systemic. Similar processes may involve sites of the head and neck, mucosal CD30- positive lymphoproliferative disorder (mucosal CD30 + TLPD). They constitute a spectrum that includes both neoplasms and reactive conditions, and the diagnostics can be challenging. It is crucial that mucosal CD30+ TLPD are

not misdiagnosed as primary lymphomas, to prevent overtreatment. We present one patient who was diagnosed with primary T-cell lymphoma, but after clinical and histological reevaluation, he was diagnosed with mucosal CD30+ TLPD. The patient was successfully treated with radiation therapy.

Tidendes pris for beste kasuspresentasjon

Tidende ønsker å motta gode kasuspresentasjoner til tidsskriftet. Vi har derfor opprettet en pris som vi tar sikte på å dele ut hvert annet år, og neste gang ved NTFs landsmøte i 2022.

Prisen på 30 000 kroner tildeles forfatteren(e) av den kasuistikk som vurderes som den beste av de publiserte kasuspresentasjonene i

løpet av to årganger av Tidende. Tidende ønsker med dette å oppmuntre til en type fagskriving som er etterspurt blant leserne og som bidrar til å opprettholde norsk fagspråk. Vi er ute etter pasienttilfeller som er sett og dokumentert i praksis og som beskriver kliniske situasjoner som bidrar til erfaringsgrunnlaget i tannhelsetjenesten. Vi

er svært interessert i flere bidrag fra den utøvende tannhelsetjenesten i tillegg til kasus fra spesialistutdanningene. Ved bedømmelsen blir det lagt særlig vekt på: Innholdets relevans for Tidendes lesere, disposisjon, fremstillingsform og lesbarhet, diskusjon av prognose og eventuelle alternative løsninger samt illustrasjoner.