

Pierwotnie skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+: Jak postawić diagnozę? Jak leczyć?

Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: how to diagnose and treat?

Robert Gniadecki¹, Ewa Lech-Marańda²

¹Department of Dermatology, University of Copenhagen, Bispebjerg Hospital, Denmark
Head: Tonny Karlsmark, MD

²Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak

Przegl Dermatol 2009, 96, 377–380

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

chłoniaki T-komórkowe skóry, pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny wielkokomórkowy, *lymphomatoid papulosis*, leczenie.

KEY WORDS:

cutaneous T-cell lymphoma, primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma, *lymphomatoid papulosis*, treatment.

Pierwotnie skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+ (ang. *primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders* – pc-CD30+ LPD), wśród których wyróżnia się pierwotnie skórnego chłoniaka anaplastycznego wielkokomórkowego (ang. *primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma* – pc-ALCL) oraz *lymphomatoid papulosis* (LyP), są drugim najczęściej występującym typem pierwotnych chłoniaków T-komórkowych skóry. Rozpoznanie pc-CD30+ LPD ustala się na podstawie korelacji obrazu klinicznego z obrazem histopatologicznym skóry. Trudności diagnostyczne może sprawiać różnicowanie między pc-CD30+ LPD a chłoniakami układowymi z ekspresją CD30+, pseudochłoniakami oraz wielkokomórkową transformacją ziarniniaka grzybiastego. Rokowanie w pc-CD30+ LPD jest bardzo dobre. W leczeniu stosuje się miejscową radioterapię oraz małe dawki metotreksatu doustnie.

ABSTRACT

Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders (pc-CD30+ LPD), which comprise primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma (pc-ALCL) and *lymphomatoid papulosis* (LyP), are the second most common group of cutaneous T-cell lymphomas. A definite clinical diagnosis is usually reached via the clinical-pathological correlation. The most important differential diagnoses for pc-CD30+ LPD are cutaneous metastases of systemic CD30+ lymphomas, pseudo-lymphomas with CD30+ expression, and large-cell transformation of mycosis fungoides. The prognosis is usually very good. Radiotherapy and low-dose oral methotrexate are the most effective therapies for pc-CD30+ LPD.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Robert Gniadecki, MD, PhD
Department of Dermatology
University of Copenhagen
Bispebjerg Hospital
Bispebjerg bakke 23
DK-2400 Copenhagen,
Denmark
e-mail: rg01@bbh.regionh.dk

WPROWADZENIE

Pierwotnie skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+ (ang. *primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders* – pc-CD30+ LPD) są drugim, po ziarniniaku grzybiastym, najczęściej występującym typem pierwotnych chłoniaków T-komórkowych skóry [1]. W obrębie pc-CD30+ LPD wyróżnia się dwie podstawowe jednostki chorobowe, tj. pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny wielkokomórkowy (ang. *primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma* – pc-ALCL) i *lymphomatoid papulosis* (LyP), oraz odmiany z pogranicza (ang. *borderline*), w których precyzyjne różnicowanie między pc-ALCL i LyP nie jest możliwe [1, 2]. Z uwagi na fakt, że zmiany histopatologiczne i immunohistochemiczne obserwowane w pc-ALCL i LyP mogą być do siebie bardzo podobne, jednostki te różnicuje się głównie na podstawie ich przebiegu klinicznego.



Pierwotnie skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+, a w szczególności pc-ALCL, należy precyzyjnie różnicować z postacią układową chłoniaka anaplastycznego wielkokomórkowego,

która charakteryzuje się uogólnioną limfadenopatią, naciekami chłoniakowymi w narządach pozalimfaticznych i wtórnym zajęciem skóry. Postać skórna i układowa są patogenetycznie i klinicznie odrębnymi jednostkami chorobowymi. W odróżnieniu od postaci układowej, pc-ALCL ma przebieg łagodny i bardzo rzadko daje przerzuty do narządów wewnętrznych [2].

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie pc-CD30+ LPD ustala się na podstawie korelacji obrazu klinicznego z obrazem histopatologicznym skóry. W tabeli I przedstawiono podstawową charakterystykę pierwotnie skórnych chorób limfoproliferacyjnych z komórek T CD30+. Odróżnienie pc-CD30+ LPD od układowych chłoniaków z ekspresją CD30+ oraz od pseudochłoniaków może sprawiać trudności. W przypadku pojedynczych zmian guzowatych na skórze, w których stwierdza się duże komórki anaplastyczne z wysoką ekspresją CD30+, należy wykluczyć wtórne zajęcie skóry w układowej postaci ALCL, przerzut

Tabela 1. Pierwotnie skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+
Table 1. *Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders*

Charakterystyka	<i>Lymphomatoid papulosis</i> (LyP)	Pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny wielkokomórkowy (pc-ALCL)
		
objawy kliniczne	grudki o średnicy 3–10 mm z niewielkim złuszczeniem; w typowej ewolucji pojedyncza grudka ulega powierzchniowemu owrzodzeniu i ustępuje samoistnie w ciągu 1–2 miesięcy	pojedyncze (80%) lub mnogie (20%) naciekowe guzy o średnicy 1–10 cm; pojedynczy guz może ulec samoistnej inwolucji w około 1/3 przypadków
objawy ogólne, powiększenie węzłów chłonnych	brak	brak UWAGA! U pacjentów w immunosupresji rozwija się często pc-ALCL
histopatologia	3 typy histologiczne (A, B, C), obecność > 75% atypowych, anaplastycznych limfocytów	> 75% atypowych, anaplastycznych limfocytów
immunohistochemia	CD30+, CD4+, CD45RO+, ALK–, EMA–	
progniza	bardzo dobra	dobra, pięcioletnie przeżycie > 90%
badania dodatkowe	nie są wymagane, jednak u 30–50% pacjentów z LyP może rozwinąć się wtórna choroba nowotworowa, najczęściej pc-ALCL, MF, chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze; z tego względu pacjenci powinni być regularnie kontrolowani	badanie morfologiczne krwi oraz radiologiczne klatki piersiowej i jamy brzusznej w celu wykluczenia układowej postaci ALCL, u pacjentów z grupy ryzyka – test na obecność HIV

chłoniaka Hodgkina oraz transformację CD30+ ziarniniaka grzybiastego (*mycosis fungoides* – MF). Pseudochłoniaki przypominające klinicznie i histopatologicznie pc-CD30+ LPD mogą być wywołane przez przewlekłe zmiany zapalne rozwijające się w miejscu ukąszenia przez owady, w zmianach grudkowatych w świerzbie czy w przebiegu infekcji wirusowych, takich jak *molluscum contagiosum* [3]. Różnicowanie pc-ALCL z innymi chłoniakami i chorobami nienowotworowymi przedstawiono w tabeli II [2, 3].

Przykładem trudnej diagnostyki różnicowej między pc-ALCL i wtórnym zajęciem skóry w przebiegu układowego ALCL jest przypadek opublikowany w tym numerze *Przeglądu Dermatologicznego* przez Jan-kowską-Konsur i wsp. (p. str. 388). Autorzy opisują pacjenta z mnogimi zmianami guzowatymi i naciekowymi skóry, których obraz histopatologiczny odpowiadał pc-ALCL, ale z obecnością kinazy ALK. Kinaza

ta jest markerem układowej postaci ALCL. Badania obrazowe wykonane u pacjenta nie ujawniły jednak zmian w narządach wewnętrznych czy powiększonych węzłów chłonnych. Pierwotnie skórna postać ALCL CD30+ z ekspresją ALK+ jest niezwykle rzadka. W takich przypadkach dodatkowe badania histochemiczne, w szczególności barwienie na obecność antygenów CD15 – EMA (ang. *epithelial membrane antigen*) czy CLA (ang. *cutaneous lymphocyte antigen*), mogą być pomocne w diagnostyce różnicowej [2]. W pc-ALCL obserwuje się z reguły CLA+, CD15– i EMA– [4]. Precyzyjne różnicowanie między tymi dwiema postaciami jest niezwykle ważne z klinicznego punktu widzenia, ponieważ terapia pc-ALCL obejmuje miejscową radioterapię lub doustne stosowanie metotreksatu w małej (< 15 mg) dawce, natomiast postać układową ALCL leczy się za pomocą chemioterapii, np. CHOP (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon).

Tabela II. Różnicowanie pierwotnie skórno wielkokomórkowego chłoniaka anaplastycznego CD30+ (pc-ALCL)

Table II. Differential diagnosis of primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell lymphoma (pc-ALCL)

Jednostka chorobowa	Obraz kliniczny	Histopatologia	Badania dodatkowe
układowy ALCL, wtórne zajęcie skóry	często powiększone węzły chłonne	CD30+, CD15±, CD45RO–, ALK+ (65%), EMA+	badanie radiologiczne: obecność powiększonych węzłów chłonnych i/lub zmian naciekowych w narządach wewnętrznych
chłoniak Hodgkina, wtórne zajęcie skóry	objawy ogólne powiększone węzły chłonne	obecność komórek Reed-Sternberga, CD30+, CD15+	badanie radiologiczne: obecność powiększonych węzłów chłonnych i/lub zmian naciekowych w narządach wewnętrznych
wielkokomórkowa transformacja MF	guzy rozwijające się u pacjenta z MF	anaplastyczne komórki, najczęściej CD30+, CD4+, CD3+, często ze współistniejącymi zmianami charakterystycznymi dla MF; może być nie do odróżnienia od pc-ALCL	badanie radiologiczne: często obecność powiększonych węzłów chłonnych
pseudochłoniaki z ekspresją CD30+:			
– zmiany grudkowe w świerzbie	świąd, grudki, obraz kliniczny nietypowy dla pc-ALCL czy LyP (grudki nie ulegają samoistnej inwolucji)	może być nie do odróżnienia od LyP czy pc-ALCL	badanie kliniczne skóry w kierunku świerzbu
– <i>molluscum contagiosum</i>	typowy obraz kliniczny: grudki woskowobiałej barwy z pępkiowatym wgłębieniem	obecne ciała mięczakowate sugerujące <i>molluscum contagiosum</i> , obecność anaplastycznych, reaktywnych komórek CD30+	nie
– <i>herpes zoster</i>	typowy obraz kliniczny; ewolucja zmian poprzez zmiany pęcherzykowe i nadżerki, ból	może być nie do odróżnienia od LyP czy pc-ALCL	badanie (ELISA lub PCR) na obecność wirusa VZV (<i>Varicella-zoster</i>)
– infekcje mikobakteryjne, najczęściej <i>M. marinum</i>	charakterystyczny obraz kliniczny: guzki najczęściej na palcach rąk	może być nie do odróżnienia od LyP czy pc-ALCL	barwienie preparatu skóry metodą Ziehl-Nielsen
– PLEVA (<i>pityriasis lichenoides et varioliformis acuta</i>)	charakterystyczny obraz kliniczny: wyprysk składający się ze złączających się grudek i krostek; może przypominać nietypowy LyP	może być nie do odróżnienia od LyP czy pc-ALCL, jednak nacieki jest z reguły bardziej epidermotropowy; najczęstszy fenotyp to CD30+, CD3+ i CD8+	nie

Pierwotnie skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+, a w szczególności pc-ALCL, często występują u pacjentów w stanie immunosupresji. *Lymphomatoid papulosis* może niekiedy poprzedzać lub rozwijać się jednocześnie z chłoniakami układowymi, np. z chłoniakiem Hodgkina, lub innymi chłoniakami skóry, w szczególności z pc-ALCL i MF. W przypadku pacjenta z MF pojawienie się guza zawierającego anaplastyczne komórki wykazujące ekspresję CD30+ może być przyczyną trudności diagnostycznych przy różnicowaniu między wielkokomórkową transformacją ziarniniaka grzybiastego z ekspresją antygeny CD30+ (zła prognoza) a pc-ALCL powstałym na podłożu MF (dobra prognoza). Za przykład może posłużyć przypadek opublikowany w tym zeszycie *Przeglądu Dermatologicznego* przez Hawro i wsp. (p. str. 381). Autorzy opisują pacjenta z MF, w przebiegu którego rozwinęły się wtórnie zmiany guzowate przypominające pc-ALCL.

LECZENIE PIERWOTNIE SKÓRNYCH CHORÓB LIMFOPROLIFERACYJNYCH Z KOMÓREK T CD30+

Mimo niepokojącego obrazu histopatologicznego charakteryzującego się nasiloną atypią komórek, prognoza pc-CD30+ jest doskonała. W klasycznym opisie LyP Macaulay użył stwierdzenia, że choroba ta jest „histologicznie złośliwa, lecz klinicznie łagodna” [5]. Ten sam wniosek dotyczy również pc-ALCL, w którym prognoza jest bardzo dobra, a u 10–42% chorych obserwowano samoistną regresję zmian.

Lymphomatoid papulosis ma przebieg nawracający i przewlekły. Chorzy, u których zmiany skórne nie są nasilone, nie wymagają leczenia. U pozostałych osób kontrolę choroby uzyskuje się poprzez stosowanie małych dawek metotreksatu, tj. 5–15 mg, raz w tygodniu, doustnie [6]. Aby zapobiec objawom ubocznym, zaleca się suplementację kwasu foliowego w dawce 5–10 mg tygodniowo. Korzystny efekt daje również zastosowanie metody PUVA [7].

Otrzymano: 13 VII 2009 r.

Zaakceptowano: 1 XI 2009 r.

Pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny wielkokomórkowy, w którym obserwuje się rozlane zmiany guzowate, lecz się, podobnie jak LyP, doustnie metotreksatem, jednak często w większych dawkach, do 30 mg tygodniowo. Po osiągnięciu remisji choroby, leczenie można stopniowo odstawiać i zwykle nie obserwuje się nawrotów. Pojedyncze guzy w przebiegu pc-ALCL leczą się natomiast za pomocą radioterapii, średnio 10–15 Gy w 3–5 dawkach. Chemioterapia, np. CHOP, jest z reguły niewskazana i bywa stosowana tylko w rzadkich przypadkach nawracających, mnogich zmian w przebiegu pc-ALCL [8].

Piśmiennictwo

1. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S.H. i inni: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005, 105, 3768-3785.
2. Kempf W.: CD30+ lymphoproliferative disorders: histopathology, differential diagnosis, new variants, and simulators. *J Cutan Pathol* 2006, 33 (Suppl 1), 58-70.
3. Werner B., Massone C., Kerl H., Cerroni L.: Large CD30-positive cells in benign, atypical lymphoid infiltrates of the skin. *J Cutan Pathol* 2008, 35, 1100-1107.
4. Felgar R.E., Salhany K.E., Macon W.R., Pietra G.G., Kinney M.C.: The expression of TIA-1+ cytolytic-type granules and other cytolytic lymphocyte-associated markers in CD30+ anaplastic large cell lymphomas (ALCL): correlation with morphology, immunophenotype, ultrastructure, and clinical features. *Hum Pathol* 1999, 30, 228-236.
5. Macaulay W.L.: Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign-histologically malignant. *Arch Dermatol* 1968, 97, 23-30.
6. Vonderheid E.C., Sajjadian A., Kadin M.E.: Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34, 470-481.
7. Schwarz T., Rutter A., Hawk J.: Phototherapy and photochemotherapy: less common indications for its use. [w:] *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. J. Krutmann, H. Honigsmann, C.A. Elmets (red.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2001, 178-197.
8. Kadin M.E., Carpenter C.: Systemic and primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas. *Semin Hematol* 2003, 40, 244-256.