

Skin lesions as the first manifestation of follicular lymphoma

Zmiany skórne jako pierwsza manifestacja chłoniaka grudkowego

Julia Nowowiejska, Anna Baran, Iwona Flisiak

Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2023, 110, 554–559

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.131388>

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
dr n. med. Julia Nowowiejska
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku
ul. Żurawia 14
15-540 Białystok, Polska
tel.: +48 85 831 65 72
e-mail: julia.nowowiejska@umb.edu.pl

ABSTRACT

Introduction: Follicular lymphoma is the second most common type of lymphoma, originating from B cells. It presents with long-term asymptomatic lymphadenopathy and involvement of other organs is rare.

Case report: A 92-year-old woman reported to the Department of Dermatology with skin lesions persisting for 6 months. She had previously been treated for erysipelas and “a tumour of unknown origin”. A biopsy had been taken in the past, but the microscopic image was non-specific. The patient was thus treated with antibiotics, without further diagnostics. At the department, numerous firm pink-red nodules on the right lower leg were observed. Another biopsy was taken – the microscopic image and immunohistochemical profile were consistent with secondary skin involvement by follicular lymphoma. The patient was referred to the Lymphatic Tumour Centre, but refused further treatment and soon died.

Conclusions: Secondary skin involvement by follicular lymphoma is very rare and diagnosis may be delayed. If the histopathological result does not match the clinical picture of the skin lesions, a repeat biopsy is indicated.

Key words: lymphoma, tumour, follicular lymphoma, secondary follicular lymphoma.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Chłoniak grudkowy jest drugim najczęstszym rodzajem chłoniaka, wywodzącym się z komórek B. Objawia się długotrwałą bezobjawową limfadenopatią, a zajęcie innych narządów jest rzadkie.

Opis przypadku: Kobieta 92-letnia zgłosiła się do Kliniki Dermatologii z powodu zmian skórnych utrzymujących się od 6 miesięcy. Wcześniej była leczona z powodu róży i „guza nieznanego pochodzenia”. W przeszłości pobrano wycinek, lecz obraz mikroskopowy był niespecyficzny. Pacjentka była leczona antybiotykami, bez dalszej diagnostyki. W Klinice obserwowano liczne spójne różowoczerwone guzki na prawym podudziu. Przeprowadzono kolejną biopsję – obraz mikroskopowy i profil immunohistochemiczny odpowiadały wtórnemu zajęciu skóry przez chłoniak grudkowy. Pacjentka została skierowana do Centrum Nowotworów Układu Chłonnego, lecz odmówiła dalszego leczenia i wkrótce zmarła.

Wnioski: Wtórne zajęcie skóry przez chłoniaka grudkowego jest bardzo rzadkie, a diagnoza może być opóźniona. Gdy wynik badania histopatologicznego nie odpowiada obrazowi klinicznemu zmian skórnych, wskazane jest powtórzenie biopsji.

Słowa kluczowe: chłoniak, guz, chłoniak grudkowy, wtórny chłoniak grudkowy.

INTRODUCTION

Follicular lymphoma is the second most common type of lymphoma originating from B cells. It accounts for approximately 20% of all cases of non-Hodgkin's lymphoma [1]. It originates from the B cells of the proliferation centres of the lymphatic follicles [1]. Follicular lymphoma is usually characterised by a slow, indolent course [2]. It manifests as long-term asymptomatic lymphadenopathy and involvement of other organs is rare [2]. Diagnosis is made on the basis of a biopsy of a lymph node or other involved organ [2]. Immunohistochemical examination of follicular lymphoma shows positive markers CD10, CD19, CD20 and CD22 and, in almost all cases, a negative marker CD5 [1]. Although the disease is incurable, the prognosis has improved over time, mainly due to the development of new therapeutic strategies. Possible treatment options include chemotherapy, monoclonal antibodies, radiotherapy and even a wait-and-see attitude [1].

OBJECTIVE

Presentation of unusually severe lesions in the course of secondary skin involvement by follicular lymphoma with literature review and differential diagnosis.

CASE REPORT

A 92-year-old obese woman with a history of hypertension, peptic ulcer disease and smoking reported to the Department of Dermatology with skin lesions on the right lower limb persisting for 6 months. She had previously been hospitalised for erysipelas and received outpatient treatment for a "tumour of undetermined origin". Subsequently, a skin biopsy was taken at the oncology clinic for histopathological examination, but the microscopic image was non-specific and revealed only fibrosis and necrosis. Further diagnostics were then abandoned and the patient was treated with topical antibiotics according to the antibiogram, with no improvement. The patient was

WPROWADZENIE

Chłoniak grudkowy (*follicular lymphoma*) jest drugim co do częstości typem chłoniaka wywodzącym się z komórek B. Stanowi około 20% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarniczych [1]. Wywodzi się z komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych [1]. Chłoniak grudkowy charakteryzuje się zwykle powolnym, indolentnym przebiegiem [2]. Objawia się długotrwałą bezobjawową limfadenopatią, a zajęcie innych narządów jest rzadkie [2]. Diagnozę stawia się na podstawie wycinka węzła chłonnego lub innego zajętego narządu [2]. W badaniu immunohistochemicznym chłoniaka grudkowego stwierdza się dodatnie markery CD10, CD19, CD20 i CD22 oraz prawie we wszystkich przypadkach ujemny marker CD5 [1]. Mimo że choroba jest nieuleczalna, rokowanie poprawiło się z czasem, głównie dzięki opracowaniu nowych strategii terapeutycznych. Możliwe opcje postępowania obejmują: chemioterapię, przeciwciała monoklonalne, radioterapię, a także postawę wyczekującą [1].

CEL PRACY

Przedstawienie wyjątkowo nasilonych zmian w przebiegu wtórnego zajęcia skóry przez chłoniaka grudkowego z przeglądem piśmiennictwa i diagnostyką różnicową.

OPIS PRZYPADKU

92-letnia otyła kobieta, z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wrzodową żołądka, palaczka tytoniu w wywiadzie zgłosiła się do Kliniki Dermatologii z powodu zmian skórnych zlokalizowanych na prawej kończynie dolnej utrzymujących się od 6 miesięcy. Wcześniej była hospitalizowana z powodu „róży” i leczona ambulatoryjnie z powodu „guza o nieustalonym charakterze”. Następnie w poradni onkologicznej pobrano wycinek skóry do badania histopatologicznego, lecz obraz mikroskopowy był niespecyficzny i uwidocznił jedynie zwłóknienie i martwicę. Odstąpiono wówczas od dalszego postępowania diagnostycznego, a pa-

therefore brought by family members to the emergency room of the Dermatology Clinic. On examination, the patient remained in good general condition and denied any subjective symptoms. Multiple pinkish-red, hard nodules were visible in the right lower leg area, which combined into a larger nodular mass with ulceration, necrosis and features of bacterial superinfection (figs. 1 A, B). The lesions were accompanied by slight pain. The inguinal lymph nodes on the right side were palpable. Given the clinical picture, the decision was made to take another skin biopsy immediately. It revealed an abundant infiltration of lymphoid cells and the immunohistochemical profile was as follows: CD20 (+), Bcl2 (+), MUM1 (+/-), CD3 (-), Bcl6 (+/-), MYC (-), CD5 (-), cyclin D1 (-), TdT (-), CD10 (+) (fig. 2), Ki67 (+) in 90% of cells (fig. 3).

pacjentkę leczono miejscowo antybiotykami zgodnie z antybiogramem, nie uzyskując poprawy. W związku z tym pacjentka została przywieziona przez członków rodziny na izbę przyjęć kliniki dermatologii. Podczas badania pacjentka była w dobrym stanie ogólnym i negowała objawy subiektywne. W okolicy prawego podudzia widoczne były liczne, różowoczerwone, twarde guzki, które łączyły się w większą masę guzowatą z owrzodzeniem, martwicą i cechami nadkażenia bakteryjnego (ryc. 1 A, B). Zmianom towarzyszył nieznaczny ból. Węzły chłonne pachwinowe po stronie prawej były wyczuwalne palpacyjnie. Ze względu na obraz kliniczny podjęto decyzję o natychmiastowym przeprowadzeniu kolejnej biopsji skóry. Ujawniła ona obfity naciek komórek limfoidalnych, a profil immunohistochemiczny był następujący: CD20 (+),



Figure 1. A, B – Numerous pink-red nodular lesions in the right lower leg, merging into a larger nodular mass on the lateral surface of the knee joint, with features of secondary bacterial superinfection and necrosis

Rycina 1. A, B – Liczne, różowoczerwone wykwity guzkowe w obrębie podudzia prawego, zlewające się w większą masę guzowatą na bocznej powierzchni stawu kolanowego, z cechami wtórnego nadkażenia bakteryjnego i martwicy

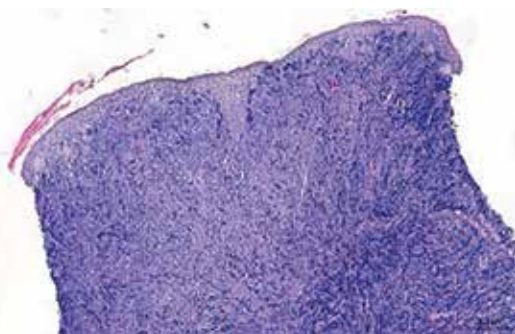


Figure 2. Microscopic image of a skin section. Abundant lymphoid cell infiltration. H + E, 100×

Rycina 2. Obraz mikroskopowy wycinka skórniego. Obfity naciek z komórek limfoidalnych. H + E, 100×



Figure 3. Microscopic image of a skin section, Ki67, 100×

Rycina 3. Obraz mikroskopowy wycinka skórniego, Ki67, 100×

The microscopic picture and immunohistochemical profile were consistent with secondary cutaneous involvement by follicular lymphoma. The patient was referred to the Lymphatic Tumour Clinic, which she never attended. Instead, she went to an oncologist in her home town, who recommended chemotherapy, to which the patient did not consent. The patient was later contacted by doctors from our centre and was informed that her general condition was slowly deteriorating. After approximately 3 months, the patient died.

DISCUSSION

Secondary skin involvement by follicular lymphoma is very rare and, to our knowledge, few cases have been described to date. Two of the largest studies, which included 293 and 392 patients with primary follicular lymphoma, respectively, showed that only 3.8–4.3% of them developed secondary cutaneous involvement [3, 4].

This type of cancer usually does not produce clear clinical symptoms at the beginning of the disease, as in the described case, which may delay diagnosis. The first symptoms of primary follicular lymphoma are usually enlarged lymph nodes or spleen, less commonly fever, weight loss or night sweats [2]. Risk factors for the development of primary follicular lymphoma include old age, female gender, Caucasian origin, smoking, hair colouring, exposure to certain chemicals (e.g. pesticides), immunosuppression or infection with HIV, EBV or HTLV [1]. The role of increased body weight is debated [1]. At least the first five factors were present in our patient. It has been suggested that skin involvement by follicular lymphoma histologically representing a higher grade of malignancy than nodal lymphoma leads to a worse prognosis compared to cases without skin involvement [4]. The presence of secondary follicular lymphoma in the skin may suggest transformation to aggressive types of lymphoma [5].

A review of available case reports of secondary cutaneous follicular lymphoma showed that the most common clinical manifestations are pink papules or nodules [5–7], and the most common location (unlike our case) is the head or neck [5, 7–9]. Based on the available images from medical publications, we could not find any other case of such advanced and extensive secondary skin lesions as in our patient, making this case unique. The differential diagnosis of multiple pink-red nodules on the skin of the lower limbs should include primary or secondary B-cell lymphoma [10], Kaposi's sarcoma [11, 12], *papillomatosis cutis lymphostatica* [13] and cutaneous metastases of other tumours [14]. Table 1 shows the differentiation of cutaneous lymphomas based on immunohistochemical

Bcl2 (+), MUM1 (+/-), CD3 (-), Bcl6 (+/-), MYC (-), CD5 (-), cyklina D1 (-), TdT (-), CD10 (+) (ryc. 2), Ki67 (+) w 90% komórek (ryc. 3). Obraz mikroskopowy i profil immunohistochemiczny odpowiadał wtórnemu zajęciu skóry przez chłoniaka grudkowego. Pacjentka została skierowana do Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, do której nigdy się nie zgłosiła. Udała się natomiast do onkologa w swoim rodzinnym mieście, który zalecił jej chemioterapię, na którą chora nie wyraziła zgody. Później z pacjentką kontaktowali się lekarze z naszego ośrodka i zostali poinformowali, że jej stan ogólny powoli się pogarszał. Po około 3 miesiącach pacjentka zmarła.

OMÓWIENIE

Wtórne zajęcie skóry przez chłoniaka grudkowego jest bardzo rzadkie i, zgodnie z naszą wiedzą, do tej pory opisano niewiele przypadków. Dwa z największych badań, w których wzięło udział odpowiednio 293 i 392 pacjentów z pierwotnymi chłoniakami grudkowymi, wykazały, że tylko u 3,8–4,3% z nich doszło do wtórnego zajęcia skóry [3, 4].

Ten typ nowotworu zwykle nie daje wyraźnych objawów klinicznych na początku choroby, podobnie jak u przedstawionej pacjentki, co może opóźnić rozpoznanie. Pierwszymi objawami pierwotnego chłoniaka grudkowego są zwykle powiększenie węzłów chłonnych lub śledziona, rzadziej gorączka, utrata masy ciała lub nocne poty [2]. Do czynników ryzyka rozwoju pierwotnego chłoniaka grudkowego można zaliczyć: podeszły wiek, płeć żeńską, rasę kaukaską, palenie tytoniu, farbowanie włosów, narażenie na niektóre substancje chemiczne (np. pestycydy), immunosupresję lub zakażenie wirusem HIV, EBV lub HTLV [1]. Rola zwiększonej masy ciała jest przedmiotem dyskusji [1]. U naszej pacjentki występowało co najmniej pięć pierwszych czynników. Sugeruje się, że zajęcie skóry przez chłoniaka grudkowego histologicznie reprezentujące wyższy stopień złośliwości niż chłoniak węzłowy prowadzi do gorszego rokowania w porównaniu z przypadkami bez zajęcia skóry [4]. Obecność wtórnego chłoniaka grudkowego w skórze może sugerować transformację do agresywnych typów chłoniaków [5].

Przegląd dostępnych opisów przypadków wtórnego skórno chłoniaka grudkowego wykazał, że najczęstszymi objawami klinicznymi są różowe grudki lub guzki [5–7], a najczęstszą lokalizacją (w przeciwieństwie do naszego przypadku) jest głowa lub szyja [5, 7–9]. Opierając się na dostępnych zdjęciach z publikacji medycznych, nie mogliśmy znaleźć żadnego innego przypadku tak zaawansowanych i rozległych wtórnych zmian skórnych jak u naszej pacjentki, co czyni ten przypadek wyjątkowym. Diagnostyka różnicowa mnogich różowoczerwonych guzków na skórze kończyn dolnych powinna obejmować pierwotne lub wtór-

Table I. Results of immunohistochemical determinations in different types of lymphoma compared to the described case**Tabela I.** Wyniki oznaczeń immunohistochemicznych w różnych typach chłoniaków w porównaniu z opisywaną pacjentką

Antigen/ Antygen	Present case/ Opisywana pacjentka	Primary cutaneous marginal zone lymphoma/ Pierwotny skórny chłoniak ze strefy brzeżnej	Primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma, leg type/ Pierwotnie skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B, typu kończynowego	Primary lymphoma with proliferation centres/ Pierwotny chłoniak z ośrodków rozmnażania	Secondary follicular lymphoma/ Wtórny chłoniak grudkowy
CD5	–	–	–	–	–
CD10	+	–	–	+/-	+
CD20	+	+	+	+	+
Bcl2	+	+	+	–	+
Bcl6	+/-	–	+	+	+

findings [15–17]. Another fact to note is that in the described case the history of skin involvement from the first lesion to the condition presented lasted only 6 months and this was the first sign of the underlying disease. Various scenarios can be found in literature, ranging from rapidly growing tumours to slowly progressing ones [18].

It should be emphasised that if the histopathological result is inconsistent with the morphology of the skin lesions, it is advisable to discuss the issue with a pathomorphologist and/or repeat skin biopsies to establish a definitive diagnosis. This case also demonstrates the importance of choosing the right area to biopsy, as this determines the value of the histopathological results. It is crucial to avoid taking skin sections from necrotic lesions, as was done initially in the case described, as they are more likely to present a non-specific microscopic image. In the patient described, the uncharacteristic biopsy result misled the attending physician, which delayed the diagnosis with subsequent treatment and led to an expansion of the disease. Only the second biopsy brought the doctors closer to the correct diagnosis.

The case described and others available in the literature clearly show that skin lesions may in fact be the first visible manifestation of follicular lymphoma.

CONCLUSIONS

This article describes a very rare case of secondary skin involvement by follicular lymphoma. However infrequent, clinicians should be aware of this possibility and consider this entity as a possible differential diagnosis in cases of multiple cohesive pink-red nodules appearing on the skin. Moreover, this and other described cases show that skin lesions can be the first manifestation of follicular lymphoma. This case also highlights the need for collaboration between clinicians and pathomorphologists, as well as for persistently seeking the correct diagnosis when there is an

ne chłoniaki B-komórkowe [10], mięsaka Kaposiego [11, 12], *papillomatosis cutis lymphostatica* [13] oraz przerzuty skórne innych nowotworów [14]. W tabeli 1 przedstawiono różnicowanie chłoniaków skóry na podstawie wyników badania immunohistochemicznego [15–17]. Kolejnym faktem, na który należy zwrócić uwagę, jest to, że u przedstawionej pacjentki czas trwania choroby od pierwszej zmiany do prezentowanego stanu wynosił zaledwie 6 miesięcy i był to pierwszy objaw choroby zasadniczej. W piśmiennictwie można znaleźć różne scenariusze – od szybko rosnących guzów do powoli postępujących [18].

Należy podkreślić, że w przypadku niezgodności wyniku badania histopatologicznego z morfologią zmian skórnych wskazane jest omówienie tego zagadnienia z patomorfologiem i/lub wielokrotne powtarzanie biopsji skóry w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania. Przypadek ten pokazuje również, jak ważne jest wybranie odpowiedniego obszaru do wykonania biopsji, ponieważ determinuje to wartość wyników histopatologicznych. Kluczowe jest unikanie pobierania wycinków skóry ze zmian martwiczych, co zostało wykonane początkowo w opisywanym przypadku, ponieważ mogą one częściej prezentować niespecyficzny obraz mikroskopowy. U przedstawionej pacjentki niecharakterystyczny wynik biopsji uspił czujność lekarza prowadzącego, co opóźniło diagnozę wraz z następczym leczeniem i doprowadziło do ekspansji choroby. Dopiero druga biopsja przybliżyła prawidłową diagnozę.

Opisany przypadek i inne dostępne w piśmiennictwie wyraźnie pokazują, że zmiany skórne mogą być w rzeczywistości pierwszą widoczną manifestacją chłoniaka grudkowego.

WNIOSKI

W niniejszym artykule opisano bardzo rzadki przypadek wtórnego zajęcia skóry przez chłoniaka grudkowego. Mimo że jest to rzadko opisywana jednostka chorobowa, klinicyści powinni uwzględnić ją jako możliwą w diagnostyce różnicowej w przypadku

inconsistent clinical and microscopic image, even despite initially negative results from additional tests.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

obecności licznych spoistych różowoczerwonych guzków na skórze. Ponadto nasz przypadek i inne opisane przypadki wskazują, że zmiany skórne mogą być pierwszą manifestacją chłoniaka grudkowego. Przypadek ten podkreśla również konieczność współpracy między klinicystami i patomorfologami, a także wytrwałego poszukiwania właściwej diagnozy w przypadku niespójności pomiędzy obrazem klinicznym i mikroskopowym.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

1. **Ma S.**: Risk factors of follicular lymphoma. *Expert Opin Med Diagn* 2012, 6, 323-333.
2. **Freedman A., Jacobsen E.**: Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2020, 95, 316-327.
3. **Dabski K., Banks P.M., Winkelmann R.K.**: Clinicopathologic spectrum of cutaneous manifestations in systemic follicular lymphoma. A study of 11 patients. *Cancer* 1989, 64, 1480-1485.
4. **Oliver G.F.**: Follicular lymphoma with cutaneous manifestations. *Curr Probl Dermatol* 1990, 19, 221-225.
5. **Talebi-Liasi F., Sandhu S.**: Rare presentation of disseminated follicular lymphoma as an ill-defined reticular patch over the scalp and forehead. *JAAD Case Rep* 2019, 5, 319-322.
6. **Ozaki S., Funasaka Y., Shimizu A., Kawarasaki M., Kanzaki A., Matano Y., et al.**: Follicular lymphoma presenting follicular papules in the skin: a case report. *J Dermatol* 2017, 44, 111-113.
7. **Franco R., Fernández-Vázquez A., Mollejo M., Cruz M.A., Camacho F.I., García J.F., et al.**: Cutaneous presentation of follicular lymphomas. *Mod Pathol* 2001, 14, 913-919.
8. **López Aventín D., García M., Pedro C., Pujol R.M., Gallardo F.**: Miliary and agminated papules as clinical presentation of a secondary cutaneous follicular lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, e195-196.
9. **Takahashi-Shishido N., Morimura S., Tomita Y., Miyagi-Maeshima A., Fukuhara S., Izutsu K., et al.**: Case of follicular lymphoma presenting with nodules and plaques on the face. *J Dermatol* 2019, 46, e380-e381.
10. **Hope C.B., Pincus L.B.**: Primary cutaneous B-cell lymphomas. *Clin Lab Med* 2017, 37, 547-574.
11. **Radu O., Pantanowitz L.**: Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2013, 137, 289-294.
12. **Geilen C.C., Husak R., Steinhoff M.**: Pathogenesis and clinical manifestation of Kaposi's sarcoma. *Front Radiat Ther Oncol* 2006, 39, 59-67.
13. **Aydin D., Heidenheim M.**: Papillomatosis cutis lymphostatica. *Clin Case Rep* 2016, 4, 1012.
14. **Helm K.F., Billingsley E.Y., Zangwill B.C., Schwartz R.A.**: Localized limb cutaneous metastases. *J Surg Oncol* 1998, 67, 261-264.
15. **Schukow C., Ahmed A.**: Dermatopathology, Cutaneous Lymphomas. [Updated 2023 Feb 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589703/>.
16. **Kraft R.M., Ansell S.M., Villasboas J.C., Bennani N.N., Wang Y., Habermann T.M., et al.**: Outcomes in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Hematol Oncol* 2021, 39, 658-663.
17. **Senff N.J., Noordijk E.M., Kim Y.H., Bagot M., Berti E., Cerroni L., et al.**: European Organization for Research and Treatment of Cancer; International Society for Cutaneous Lymphoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008, 112, 1600-1609.
18. **Jafri H., Khan I., Khan N.A.J., Graffeo V., Hawkins J., et al.**: Cutaneous disease as a rare presentation of follicular lymphoma progression. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2021, 9, 2324709621997260.

Received: 11.07.2023

Accepted: 26.07.2023

Otrzymano: 11.07.2023 r.

Zaakceptowano: 26.07.2023 r.

How to cite this article

Nowowiejska J., Baran A., Flisiak I.: Skin lesions as the first manifestation of follicular lymphoma. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2023, 110, 554-559. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.131388>.