

Kutánný pseudolymfóm, stručný prehľad

Cutaneous pseudolymphoma cutis, short review

Péč, J.¹, Rajcigelová, T.¹, Neplechová, T.¹, Vorčáková, K.¹, Adamicová, K.²

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica v Martine

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica v Martine

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori v stručnom prehľade dávajú pohľad na etiológiu, spúšťacie mechanizmy vzniku ochorenia (tzv. trigger), histopatológiu, klinický obraz, klasifikáciu a liečbu benígneho kutánného pseudolymfómu kože. Prácu dokladajú vlastnou fotodokumentáciou klinického obrazu ochorenia ako aj histochemickej obrazovej dokumentácie.

Kľúčové slová: pseudolymfóm kože, etiológia, histopatológia, klinika, liečba

Abstract

In a brief overview, the authors give an insight into the etiology, triggers of the disease, histopathology, clinical picture, classification and treatment of benign cutaneous pseudolymphoma of the skin. They document their work with their own photo documentation of the clinical picture of the disease as well as histochemical image documentation.

Key words: pseudolymphoma of the skin, etiology, histopathology, clinical picture, treatment

Úvod

Definícia

Kutánný pseudolymfóm (ďalej CPL) je v literatúre popisovaný ako reaktívny lymfoproliferatívny, polyklonálny T- alebo B- bunkový proces vznikajúci ako reakcia na rozdielne známe a neznáme stimuly, ktoré sa môžu lokalizovať alebo diseminovať v koži [1], imitujúci kutánne lymfómy [2, 3]. Veľa infekčných a neinfekčných ochorení je charakteristických atypickými lymfocytárnymi infiltrátmi, ktoré na základe samostatných histopatologických črt môže byť ľahko nesprávne interpretované ako kutánný lymfóm [1].

Etiológia

V literatúre je popisovaná široká škála možných etiologických agens – tzv. spúšťačov, ako sú infekcie, lieky, cudzie telesá, ale tiež idiopatické príčiny [1]. Patria medzi ne:

1) bakteriálne infekcie *Borrelia species*, *Treponema pallidum* (sekundárne a terciálne štádium syfilisu), vírusy *Herpes species*, *Molluscipoxvirus*, HIV (výskyt asi v 2 % prípadov), parazity scabies, leishmaniasis, *Bartonella henselae* (prenášaná z mačiek poškrábaním);

- 2) lieky (výskyt asi v 29 % prípadov): antikonvulzíva, antipsychotiká, antihypertenzíva, antiarytmiká, antibiotiká, antireumatiká, anxiolytiká, NSAID [4];
- 3) cudzie agens – tetovanie (výskyt asi v 26 % prípadov), injekčné formy vakcinácie (výskyt asi v 9 % prípadov), hyposenzibilizácia, piercing [5];
- 4) iné (výskyt asi v 16 % prípadov) – poštípanie hmyzom, *Hirudo medicinalis*, UV radiácia (výskyt asi v 9 % prípadov).

Borrelia lymphocytoma – *Lymphadenosis benigna cutis* je zriedkavou kutánnou manifestáciou Lymfkej boreliózy vznikajúcej v skorých fázach infekcie asi od 2 dní až po 6 mesiacov po poštípaní kliešťom, a vzniká asi v 7 % prípadov boreliózy [2]. *Lymphocytoma boréliovej* etiológie najčastejšie vzniká u detí, väčšinou lokalizovaný na ušnom boltci, skróte a prsnej bradavke. Lieči sa antibiotikami – penicilínom, doxycyklínom a cefalosporínmi. Známe sú aj prípady rezistentné na penicilín a doxycyklín, terapeuticky reagujúce na intralezionálne podávané nízke dávky interferónu alpha-2a [6].

Kutánný pseudolymfóm a HIV infekcia. U takýchto pacientov sa klinicky pozorujú erytematózne infiltrované ložiská kože, progredujúce až do erythrodermie. Tiež sa pozoruje pruritus, intenzívna lichenifikácia, tvorba šupín, fisúr na chodidlách a dlaniach. Symptomatológiu zhoršuje ultrafialové žiarenie. Detegovaná môže byť aj periférna lymfadenopatia a splenomegália.

Pacienti s kožnou symptomatológiou majú ťažkú lymfopéniu CD4 lymfocytov a nálož vírusu HIV 5,9 log kópií/ml, histologický obraz takýchto lézií je osobitý, individuálny. Liečebne bol pozorovaný efekt po podávaní metotrexátu [7].

Klasifikácia podľa Mitteldorfa a Kempfa [2]

1. *Nodulárne pseudolymfómy.* Táto skupina PSL reprezentuje klasické PSL pseudolymfómy. Klinický a histopatologický obraz je charakterizovaný solitárnymi nodulárnymi alebo mnohopočetnými nodulami (Obr. 1, 2):
 - a) nodulárny B-bunkový pseudolymfóm;
 - b) s Borreliou asociovaný nodulárny B-bunkový pseudolymfóm;
 - c) nodulárny T-bunkový zmiešaný pseudolymfóm;
 - d) nodulárny CD30+ pseudolymfóm.
2. *Pseudolymfómy ako stimulatory mycosis fungoides alebo iných CTCL.* Proces napodobňuje mycosis fungoides a iné CTCL, predovšetkým v histopatologickom obraze. Táto skupina pseudolymfómov zobrazuje široké klinické spektrum prejavov:
 - a) lymfomatoidná kontaktná dermatitída;
 - b) lymfomatoidná lieková reakcia;
 - c) aktinický retikulid;
 - d) CD8+ T-bunkový pseudolymfóm u imuno-deficiencie;
 - e) infekcie ako stimulatory T-bunkových lymfómov (Borreliou asociované T-bunkové pseudolymfómy, Leishmaniou asociované T-bunkové pseudolymfómy, Herpesvírusom asociované T-bunkové pseudolymfómy, syfilisom asociované T-bunkové pseudolymfómy, iné infekcie ako stimulatory CTCL).

Iné pseudolymfómy:

- a) na T-bunky bohaté angiomatoidné pseudolymfómy, akútne pseudolymfomatoidný angiokeratóm (APA), na T-bunky bohatý angiomatoidný polypoidný pseudolymfóm (TRAPP), primárna kutánná angioplazmotelárna hyperplázia, lymfoplazmocytooidné ložiská (LPP);
- b) kutánná plasmocytosis.

Intravaskulárna pseudolymfomatóza. Reaktívna akumulácia atypických lymfocytov v malých lymfatických cievach.

Intravaskulárne pseudolymfómy:

- benígna atypická intravaskulárna (CD30+) lymfoproliferácia.

Histológia

Kutánný pseudolymfóm je termín popisujúci heterogénnu skupinu benígnych reaktívnych T-buniek, B-buniek, alebo zmiešaných buniek lymfoproliferatívneho procesu podobajúcich sa klinicky



Obr. 1 • Viacpočetné prejavy nodulárneho pseudolymfómu kože

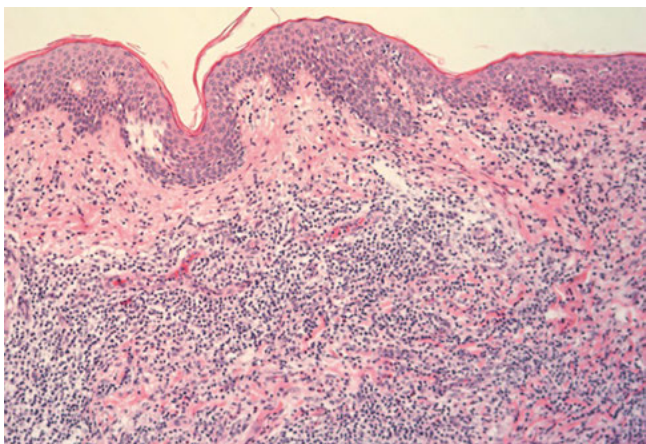


Obr. 2 • Solitárne 2 nodulárne pseudolymfómy lokalizované na brade

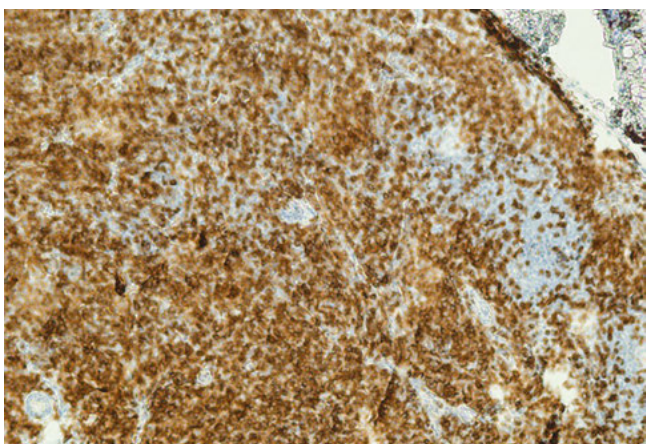
a histopatologicky kutánnym lymfómom [8, 9]. Histologicky tieto typy proliferácie sú klasifikované pod viacerými alternatívnymi menami opísanými iba ako B-bunkové proliferácie, postupne imuno-histochemicky dovoľujúce identifikovať špecifické markery často s nálezom zmesi T-bunkových a B-bunkových populácií, ktoré vedú k identifikácii a popisu pseudolymfómov T-bunkového typu.

Imunohistochemicky vyšetrujeme výrazný difúzny infiltrát lymfocytoidných buniek v derme (Obr. 3), tiež pozitívitu CD3+T (Obr. 4), CD4 (Obr. 5), CD8 (Obr. 6), CD20 (Obr. 7), CD138, KAPPA a LAMBDA, Ki67 (ako index proliferácie obyčajne u 15 % buniek), CD30 (Obr. 8).

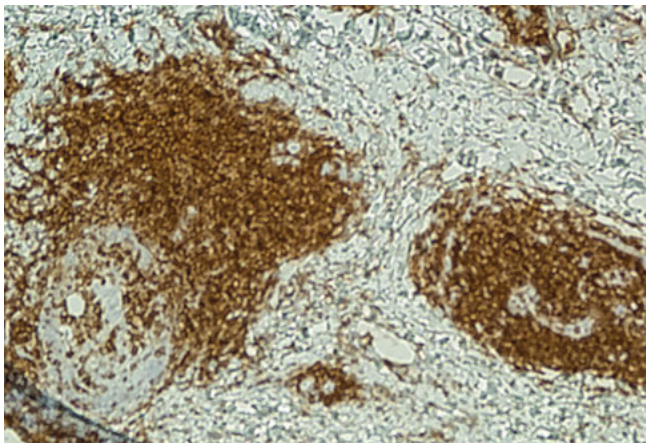
Imunohistochemické štúdie popisujú malé B-bunky lymfómu 2 pozitívne lymfocyty so zmesou CD3+T buniek a CD20+CD79+B buniek. T-bunky exprimujú CD2, CD5 a CD43 a následne vykazujú stratu CD7. Pomer CD4/CD8 bol v rozpätí od 10 ku 1. Zriedkavo boli v malom množstve pozitívne CD30 bunky. Negatívne bolo farbenie na CD10, B-bunky lymfómu 6, anaplastická lymfómová kináza, Epstein-Barrovej vírus kódujúca RNA 1, IgD a IgM.



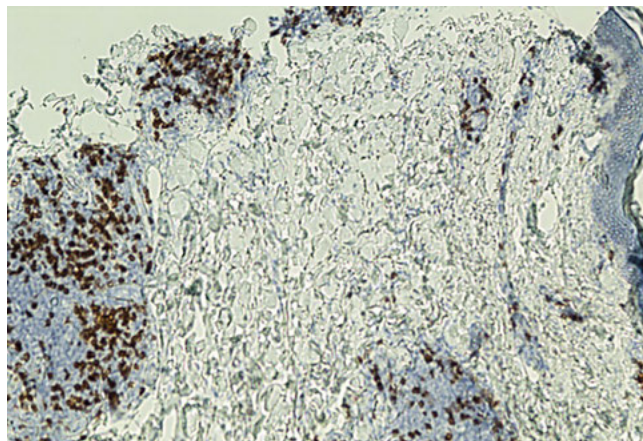
Obr. 3 • Prvá excízia kože s výrazným difúznym infiltrátom lymfocytoidných buniek v derme (HE, obj. 5x)



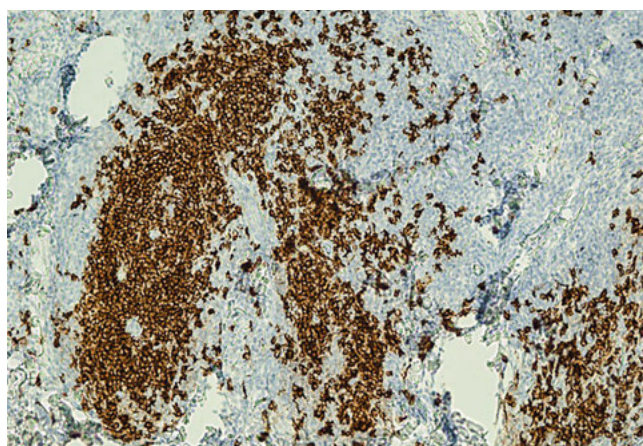
Obr. 4 • Najpočetnejšie lymfocyty CD3+T (CD3, obj. 10x)



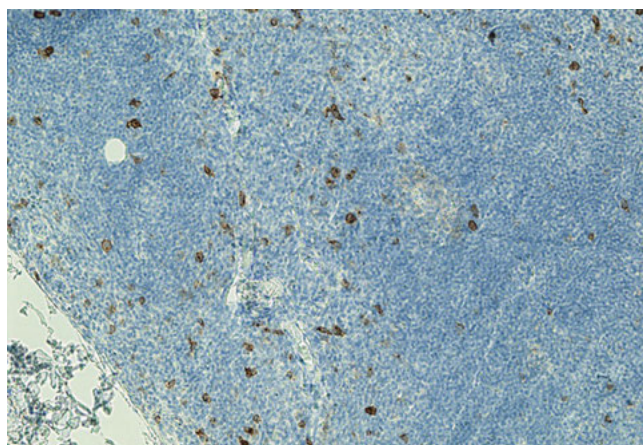
Obr. 5 • Iná oblasť preparátu. Ložiskovo uložené CD4+T-Ly (CD4, obj. 10x)



Obr. 6 • V ložiskách infiltrátu je menší podiel CD8+T-Ly (CD8, obj. 5x)



Obr. 7 • B-Ly tvoria kompaktnejšie ložiská medzi lymfocytmi (CD20, obj. 10x)



Obr. 8 • Iba disperzné a málopočetné sú reaktívne CD30+elementy (CD30, obj. 10x)

Liečba

Liečba je problematická; najprv sa musí vylúčiť liek, ktorý pacient užíva a ktorý môže byť spúšťačom ochorenia. To isté platí aj o infekciách, ktoré je nutné liečiť antibiotikami alebo virostatikami. Po dôkladnej anamnéze je potrebné anamnesticky zistiť a následne

vyšetriť všetky možné spúšťače ochorenia. Neexistuje jednotná schéma terapie kutánneho pseudolymfómu. V klinickej praxi sa najčastejšie využíva lokálna a systémová liečba kortikosteroidmi (orálne 30 mg prednisonu denne), tiež lokálna aplikácia tacrolimu, chirurgické excízie, fotodynamická liečba, interferóny, rádioliečba, tiež 200 – 400 mg hydroxychlorochínu per os denne [10]. V poslednej dobe bol popísaný prípad úspešnej liečby pseudolymphoma cutis dupilumabom [11] a tiež inhibítormi TNF-alpha a IL-1 [12].

Záver

Kutánný pseudolymfóm je benígne ochorenie klinicky aj histologicky mnohotvaré, preto na verifikáciu je nutná histológia, často opakovaná. Pre širokú paletu spúšťačov ochorenia je potrebné kompletne vyšetrenie pacienta a na základe toho aj adekvátne ciele liečby, ktorá je v prípade idiopatických foriem kutánneho pseudolymfómu obzvlášť problematická. Pacientov je potrebné dlhodobo sledovať s odstupom času (5 rokov a viac) pre možný prechod na primárny kutánný lymfóm, napríklad mycosis fungoides.

Literatúra

1. Miguel D, Peckruhn M, Elsner P. Treatment of cutaneous pseudolymphoma: a systemic review. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 310-317.
2. Mitteldorf Ch, Kempf W. Cutaneous pseudolymphoma – a review on the spectrum and a proposal for a new classification. *J Cutan Pathol* 2020; 47: 76-97.
3. Mitteldorf C, Kempf W. Cutaneous pseudolymphoma. *Surg Pathol Clin* 2017; 10(2): 455-476.
4. Reed KL, Quinn KB, Gust AJ. Lamotrigene-induced cutaneous pseudolymphoma. *Cutis* 2019; 104(2): E1-E3.
5. Maubec E, Pinguier L, Viguier M, Caux F, Amsler E, Aractingi S, Chafi H, Janin A, Cayela JM, Dubertret L, Authier FJ, Bachelez H. Vaccination-induced cutaneous pseudolymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 623-629.
6. Aydogan K, Karadogan SK, Adim SB, Tunalli S. Borrelial lymphocytoma cutis successfully treated with intralesional interferon-alpha-2A. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20: 1030-1032.
7. Oro SIH, Sbidian E, Ortonne N, et al. HIC-related CD8+ cutaneous pseudolymphoma: efficacy of methotrexate. *Dermatology* 2013;226: 15-18.
8. Wang Y, Li S, Bai Y, Zheng Z. An unusual presentation of cutaneous pseudolymphoma. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2022; 97(5): 683-685.
9. Bergman R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma facts and contraversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 568-574.
10. Mizuno H, Takahagi S, Morita S, Kamegashira A, Tanaka A. Idiopathic cutaneous pseudolymphoma treated successfully with hydroxychloroquine: a case report and literature review. *Acta Derm Venereol* 2022;102: adv00798. DOI: 10.2340/actadv.102.3210.
11. Joshi TP, Duvic M, Torres-Cabala CA, Tschen. Treatment with dupilumab for refractory cutaneous B-cell pseudolymphoma. *JAMA Dermatol* 2022;158: 697-699.
12. Muller-Calleja N, Manukyan D, Canisius A, Strand D, Lackner KJ. Hydroxychloroquine inhibits proinflammatory signalling pathways by targeting endosomal NADPH oxidase. *Ann Rheum Dis* 2017;76: 891-897.