

## Subkutánný T-bunkový lymfóm - casus pro diagnosi Subcutaneous T-cell lymphoma – casus pro diagnosi

Péčová, K. jr.<sup>1</sup>, Vorčák, M.<sup>2</sup>, Plank, L.<sup>3</sup>, Adamicová, K.<sup>3</sup>, Pizurová, R.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave  
a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Rádiologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave  
a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>3</sup>Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave  
a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>4</sup>Klinika hematológie a transfuziológie, Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

### Súhrn

Autori prezentujú prípad podkožného T-bunkového lymfómu lumbosakrálnej oblasti spočiatku imitujúceho pannikulitídu u 17-ročnej pacientky so psoriázou. PTCL bol potvrdený až z druhej opakovanej rebiopsie sklerotického, na pohmat tvrdého ložiska. Biopsia inguinálnej lymfatickej uzliny potvrdila metastázu lymfómu, avšak trepanobiopsia kostnej drene bola negatívna.

**Kľúčové slová:** „*panniculitis like*“ T-bunkový lymfóm, *psoriasis vulgaris*

### Abstract

The authors present a case of the subcutaneous T-cell lymphoma in the lumbosacral area, at the beginning „*panniculitis-like*“, imitating panniculitis, in a 17-year-old female patient with psoriasis. The PTCL lymphoma was not proved until the second repeated rebiopsy of the sclerotic focus which felt hard in the palpation. The biopsy of the inguinal lymph node confirmed the metastasis of the lymphoma; however, the trepanobiopsy of the bone marrow was negative.

**Key words:** „*panniculitis-like*“ subcutaneous T-cell lymphoma, *psoriasis vulgaris*

### Úvod

Psoriáza je chronické zápalové imunologicky mediované ochorenie vznikajúce na báze genetickej determinácie. Ochorenie patogeneticky charakterizuje T-lymfocyty mediovaná hyperproliferácia, ktoré infiltrujú kožu a aktivujú ďalšie bunky vrátane keratinocytov, za produkcie celého spektra cytokínov [1]. Predpokladá sa, že chronická antigénna stimulácia lymfatického systému pacienta so psoriázou, ako aj lymfocytárnych infiltrátov v psoriatickej zmenenej koži vedie s odstupom času ku vzniku dominantného bunkového lymfocytárneho klonu s následným vývojom kutánného T-bunkového lymfómu (PTCL) [1, 2]. Alternatívne lymfómy môžu byť tiež navodené imunosupresívnou liečbou psoriázy (cyklosporín, metotrexát, blokátory TNF-alfa) [3]. Niekedy môže dokonca lymfoproliferatívny proces regredovať, v prípade, že imunosupresívny liek sa vysadí [4]. Predpokladá sa, že u niektorých pacientov môže byť prítomná pre-existujúca forma T-lymfómu, ktorá sa v dôsledku imunosupresie aktivuje, niekedy až do vysoko agresívnej formy lymfómu [5]. Na základe poznatkov patogenézy psoriázy je predpoklad, že pacienti s týmto ochorením majú väčšie riziko vzniku lymfoproliferatívnych ochorení ako

jedinci bez psoriázy [6, 7], čo viedlo ku vzniku viacerých štúdií zaoberajúcich sa problematikou výskytu lymfómov, predovšetkým primárnych kutánnych lymfómov kože (PTCL) u pacientov so psoriázou.

### Kazuistika

Pacientka 17-ročná (výška 164 cm, hmotnosť 51 kg, BMI 18,59, povrch tela 1,54 m<sup>2</sup>), od 8 rokov veku liečená na psoriázu lokálne (emolenciá, kortikosteroidné externá, deriváty vitamínu D, keratolytiká, a iné), a tiež fototerapiou UVB 311. Pre časté angíny streptokokovej etiológie bola vykonaná tonsilektómia. Pacientka mala pozitívnu rodinnú anamnézu fokusovanú na psoriázu (starý otec aj bratranec mali psoriázu). Pacientka bola prijatá za účelom diagnostiky paraumbilikálne rýchlo rastúcim podkožným infiltrátom, ktorý sa začal tvoriť asi mesiac po tonzilektómii. Koža na povrchu infiltrátu nebola morfológicky zmenená, prítomný bol iba naznačený erytém. Okrem psoriázy bola liečená na polinózu.

Biopsia kože a hlbokého podkožia z paraumbilikálnej lokalizácie histologicky potvrdila nález zmiešanej nekrotizujúcej (septálno-lobulárnej) pannikulitídy

s rozsiahlymi nekrózami tkaniva, bez bližšej špecifikácie pôvodu choroby. Infiltrát pozostával z buniek typu T-lymfocytov (CD3+) a plazmocytov. Fokálne boli prítomné tiež B-lymfocyty (CD20+), ojedinele CD30+ bunky. Ložiskovo boli detegované neutrofile. Steny ciev tukového tkaniva boli ľahko zhrubnuté s mierne fragmentovanou elastikou (Lawson+) a vaskulárne štruktúry početnejšie. Najmä v septách a v periférii lobulov bol prítomný fibrinózny exsudát (PTAH+). Hemosiderín (Pearls-) nebol detegovaný. Vo vyšetrenom tkanive neboli detegované epitely marker CK HMW, neuro marker S-100 proteín, svalový marker desmin. Diferenciálne diagnosticky sa uvažovalo o zriedkavých ochoreniach typu *lupus panniculitis*, ako aj o podkožnom SPTCL typu podkožného T-lymfómu. Následne do mesiaca v lumbosakrálnej oblasti vzniklo podobné ložisko veľkosti 8 cm v priemere dobre ohraničené, koža na povrchu tuhá sklerotická s diskretným fialovým nádychom, ktoré bolo ihneď biopsizované (Obr. 2). Histologicky v kompletne vyšetrenom materiáli biopsie kože a hlbokého podkožia bol prítomný obraz rozsiahlej a pomerne pleomorfnej lymfohistiocytovej proliferácie, bez známkov epidermotropizmu, prestupujúcej najmä stredným a dolným kóriom do podkožia. Okrem náznakov granulomatóznej a lipofagickej reakcie, vrátane prímеси obrovských viacjadrových buniek prevažne typu cudzích telies, bola prítomná dominancia stredne veľkých, zreteľne atypických lymfocytov, ktoré hojne „tapetovali“ tukové vakuoly (Obr. 3, 4). V imunohistochemickej analýze bunky vykazujú fenotyp CD3+, CD2+, CD4-, CD8+ (Obr. 5), CD20-. Opísaný nádorový infiltrát kože a podkožia vykazuje, okrem už uvedených parametrov, koexpresiu cytotoxických granúl (granzýmu B) (Obr. 6) a proliferačný Ki-67 index asi 40 %, čo potvrdzuje diagnózu PTCL typu podkožného T-lymfómu, podobného pannikulitíde. Následne vykonané CT vyšetrenie potvrdilo v mediastíne nález zväčšených, pretracheálne lokalizovaných lymfatických uzlín do veľkosti 8 x 4 mm, s pľúcnym parenchýmom bez čerstvých ložiskových infiltratívnych zmien. CT vyšetrenie ďalej potvrdilo zväčšené lymfatické uzliny v oboch axilách vpravo do veľkosti 18 x 13 mm a vľavo do veľkosti 15 x 8 mm, ďalej v inguinách vpravo do veľkosti 18 x 6 mm a vľavo do veľkosti 23 x 15 mm. Zväčšené do veľkosti 22 x 13 mm boli aj retroperitoneálne lymfatické uzliny. Dorzálna podkožná na chrbte vľavo CT vyšetrenie zobrazilo infiltráciu kože a podkožia, histologizovanú ako lymfóm na ploche 10 x 13 cm. Pečeň, slezina, obličky, nadobličky a pankreas v CT vyšetrení boli bez presvedčivých patologických ložiskových zmien. Biopsia z inguinálnej lymfatickej uzliny histologicky potvrdila identický obraz ako biopsia kože a hlbokého podkožia, so záverom včasného štádia infiltrácie lymfómom. Trepanobiopsia zobrazila spongiózu kostnej drene s obrazom ľahko až stredne

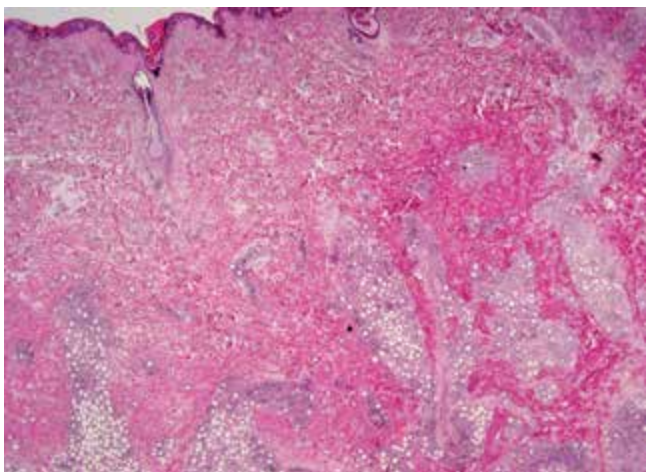
hypocelulárnej kostnej drene pri ložiskovom zmnožení tukovej drene. Zastúpenie základných radov krvotvorby bolo proporcionálne, granulopoéza vyzrievala bez zmoženia blastov, erytropoéza tvorila intertrabekulárne zhluky a pruhy s normoblastovou diferenciáciou. Megakaryocyty boli rozptýlené a mali normálne až stredne veľké hyperlobulizované jadrá, ojedinele jadrá boli denzné bez dysplázií. Interstícium bolo bez známkov myelofibrózy, prítomné boli iba mikroreizduá pigmentu železa. Popísaný obraz bol bez infiltrácie kostnej drene verifikovaným SPTCL typu „*panniculitis-like*“.



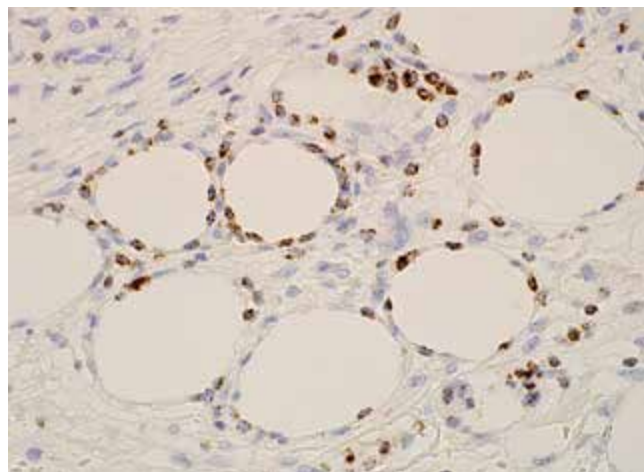
**Obr. 1** • Na dotyk tuhý plošný infiltrát v periumbilikálnej oblasti



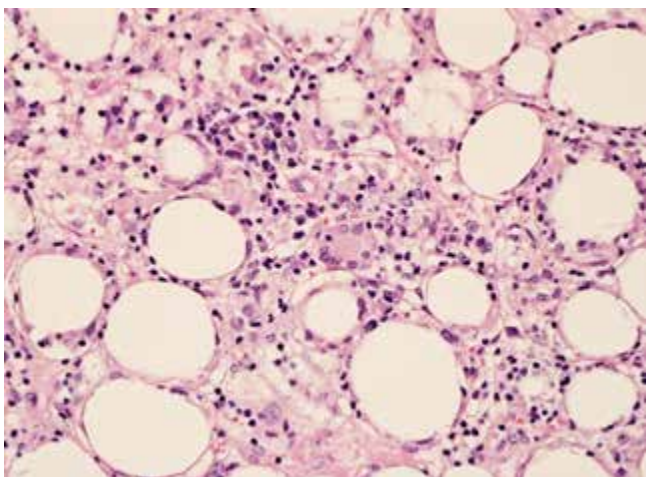
**Obr. 2** • Počítačovou tomografiou zobrazený nádorový infiltrát v lumbosakrálnej oblasti



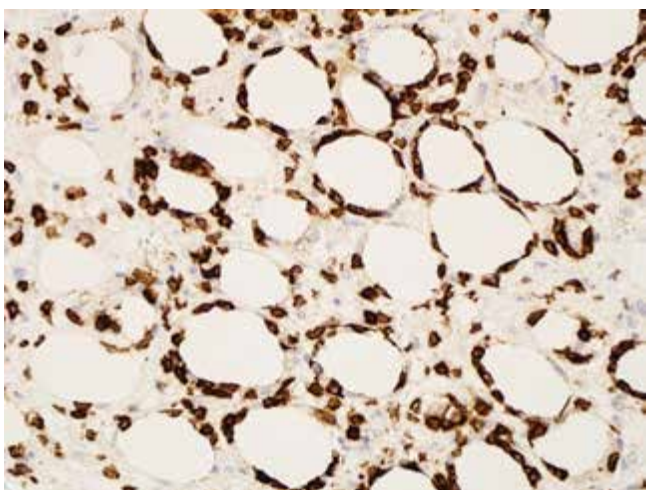
**Obr. 3 • Nekrotizujúca lobulárna pannikulitída**



**Obr. 6 • Pozitivita CD8+ supresorické T-lymfocyty**



**Obr. 4 • Nekrotizujúca lobulárna pannikulitída s infiltrátmi zloženými z atypických lymfocytov. Lymfocyty obkružujú tiež jednotlivé adipocyty. Prítomné sú tiež histiocyty, ako aj obrovské viacjadrové bunky typu buniek z cudzích telies**



**Obr. 5 • Pozitivita granzýmu B**

Prejavy psoriázy typu ľahkej formy chronickej ložiskovej psoriázy boli lokalizované predovšetkým na hrudníku a chrbte, iba s miernym postihnutím vlasatej časti hlavy a bez postihnutia nechtov a kĺbov, s PASI 4. Všetky ložiská psoriázy boli v dôsledku lokálnej liečby psoriázy (kortikosteroidné externá, emolienciá a pred mesiacom absolvovaná balneoterapia) iba mierne inflamované s minimálnym šupinatím na povrchu.

Verifikácia SPTCL typu „*panniculitis – like*“ viedla ešte ku biopsii ložiska psoriázy z kože brucha nepostihnutej lymfómom. V histologickom obraze biopsie kože bol prítomný okrsok nízkej psoriáziformnej hyperplázie epidermy, na povrchu s „papulkami“ parakeratózy a detritom bunkových jadier. Pod ložiskami parakeratózy chýbala granulórna vrstva, ktorá v iných častiach epidermy bola prítomná. Bunky chloacetát – esteráza pozitívne (+) v parakeratotických „papulkách“ vytvárali obraz Munroových pseudoabscesov. Neutrofilové boli ojedinele prítomné aj medzi bunkami chronického zápalu v okolí ciev. T-lymfocyty CD3+ boli v perivaskulárnom infiltráte najpočetnejšie, CD2+, CD4+, CD8+ boli menej početné. B-lymfocyty so znakom CD20+ boli prítomné iba ako „*single cells*“, CD34 zvýrazňovala endotélie vinutejších kapilár papilárnej dermy. Prítomné histologické znaky, podporili diagnózu klinikom supponovanej psoriázy, najskôr guttátnej formy, s málo výraznými prejavmi tohto ochorenia.

Biochemicky v dobe diagnostiky SPTCL boli všetky parametre krvného obrazu diferenciálu v rámci referenčných hodnôt, okrem leukocytov a neutrofilov (Tabuľka č. 1). V rámci referenčných hodnôt boli tiež sérové hodnoty glykémie, obličkové parametre, imunoglobulíny IgG a IgA, elektroforézy bielkovín séra, okrem ELFO alfa a gama (Tabuľka č. 1), CRP, hepatálne enzýmy, okrem LDH a AST (Tabuľka č. 1), mineralogram, hodnoty sérového železa, lipidogramu, hodnoty koagulácie. Negatívne boli

tiež všetky parametre autoimunity vyšetrené pre podozrenie z pannikulitídy (ANA celkové, anti-ds DNA, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Sm, anti-RNP70, anti-Scl70, anti-Jo, anti-centroméra, anti-histon, anti-kardiopín IgG, anti-kardiopín IgM, anti-citrulín, anti-TG, anti-TPO). Negatívne boli aj PCR DNA EBV a HCV.

### Diskusia

Subkutánný „*panniculitis-like*“ lymfóm (SPTCL), po prvý krát popísaný v roku 1991 [8], ale ako samostatná klinická jednotka bol registrovaný WHO až v roku 2001 [9] predstavuje veľmi raritný typ lymfómu, primárne lokalizovaný v podkožnom tukovom tkanive predovšetkým u osôb mladých, s priemerným vekom 30 rokov. SPTCL je často asociovaný s autoimunitnými ochoreniami ako systémový lupus erythematosus, sclerosis multiplex a podobne. Ochorenie sa často manifestuje v podobe viacpočetných nebolestivých nodulov na končatinách a trupe. V počiatočných štádiách ochorenia nodozity môžu spontánne involvovať, aby následne opäť vznikli na pôvodných miestach, ale tiež aj inde na tele. Diagnostika SPTCL je niekedy problematická, nakoľko klinicky imituje benígnu pannikulitídu, lupus panniculitis, erythema nodosum, ekzém, psoriázu, celulitídu a podobne. Ochorenie môžu sprevádzať teploty, úbytok hmotnosti, u menej ako polovice pacientov cytopénia. Menej často sa môžu vyskytovať hepatosplenomegália, ulcerácie slizníc, pancytopenia [10], u niektorých pacientov sa môže vyskytovať hemofagocytárny syndróm.

Pre diagnostiku je nutná hlboká biopsia s excidovaním väčšieho množstva materiálu pre histologické a imuno-histochemické vyšetrenie. Histologicky je prítomný denzný, nodulárny, alebo difúzny infiltrát zložený z malých, stredných alebo veľkých pleomorfných buniek infiltrujúcich podkožný tuk. Nádorové T-lymfocyty sa nikdy nenachádzajú mimo podkožného tkaniva. Neoplastické bunky sú v podkoží aranžované do malých zhlukov alebo solitárnych jednotiek, situovaných okolo jednotlivých adipocytov, čo sa niekedy nazýva tiež orámovanie („*rimming*“) adipocytov. Dominujúcim znakom je často nekróza, ktorá môže kompletne maskovať špecifické histopatologické črty. Prítomný môže byť tiež histiocytárny infiltrát tvoriaci granulom. V nádorových infiltrátoch môžu byť tiež prítomné malé reaktívne lymfocyty, plazmatické bunky; eozinofily sú zriedkavé [11]. Imunohistologická analýza ukazuje alfa/beta T-supresorový fonotyp (betaF+, CD3+, CD4-, CD8+) nádorových buniek, ktoré vždy exprimujú cytotoxické markery (TIA-1, granzým B, perforin). Vysoko pozitívne sú markery proliferácie (MIB-1), a ktoré sú prítomné v proliferujúcich bunkách situovaných v malých zhlukoch

**Tabuľka č. 1 • Patologické parametre zvýšené iba hranične**

| Parameter-referenčné hodnoty            | V dobe dg. PTCL (Júl2012) |
|-----------------------------------------|---------------------------|
| IgM (0,4-2,3 g/l)                       | 2,371                     |
| 2 mikroglob (0,8-1,8 mg/l)              | 2,11                      |
| LD (1,83-4,12 ukat/l)                   | 4,24                      |
| IgE (0-100 g/l)                         | 931                       |
| ELFO alfa (0,52-0,67)                   | 0,495                     |
| Leukocyty (3,9-10,0 10 <sup>9</sup> /l) | 3,7                       |
| Neutrofil (45-72%)                      | 38                        |
| ELFO gama (0,12-0,22)                   | 0,225                     |
| CK (0-2,78)                             | 4,41                      |
| Amylázy (0,36-1,33)                     | 1,39                      |
| Monocyty (2,0-10,0 %)                   | 13,6                      |
| ASLO (0-200)                            | 257,6                     |
| AST (0,1-0,52)                          | 0,54                      |

a v okolí adipocytov. EBV vyšetrovaný hybridizáciou *in situ* je negatívny. Molekulárna analýza génu T-bunkového receptora (TCR) vo väčšine prípadov SPTCL ukazuje jeho monoklonálne preskupenie. Špecifické genetické znaky SPTCL však neboli identifikované [11].

### Záver

Prezentovaný SPTCL prípad bol asociovaný s imunologicky mediovaným ochorením psoriázy, čo podľa literárnych údajov je extrémne raritná kombinácia. SPTCL bol v prvej biopsii ťažko verifikovaný, nakoľko histologický obraz prekryl obraz septálno-lobulárnej pannikulitídy s rozsiahlou nekrózou podkožného tkaniva, napriek tomu bola vykonaná rebiopsia z iného miesta, ktorá už potvrdila diagnózu lymfómu. V uvedeného vyplýva, že v prípadoch, kde je podozrenie na lymfóm, je nutné biopsie opakovať a klásť dôraz na hlbokú biopsiu s dostatkom tkaniva. Odoberanie tkaniva a histologické vyšetrenie „*punch*“ biopsiou sú v takýchto prípadoch nezmyselné. V dobe diagnostiky nádoru boli všetky v tabuľke č. 1 uvedené biochemické parametre iba hranične elevované, čo bolo diagnosticky v podstate bezcenné.

### Literatúra

1. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG: New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cut Med surg* 2010;29:3-9.
2. Quéreux G, Renaut JJ, Peuvrel L, Knol Ach, Brocard A, Dréno B: Sudden onset of an aggressive cutaneous lymphoma in a young patient with psoriasis: role of immunosuppressants. *Acta Derm Venereol* 2010;90:616-620.

3. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009;60: 1001-1017.
4. Salloum E, Cooper DL, Howe G: Spontaneous regresion of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996;14:1943-1949.
5. Adams AE, Zwicker J, Curiel C, Kadin ME, Falchuk KR, Drews R, Kupper TS: Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after TNF alfa blockade. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):660-662.
6. Boffetta P, Gridley G, Lindeloff: Cancer risk in a population-based cohort of psoriasis hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol* 2001;117:1531-1537.
7. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ: Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis. Results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 2003;139:1425-1429.
8. Gonzales CI, Medeiros LJ, Brazier RM, Jaffe ES: „T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue: a clinic-pathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome“ *Am J Surg Pathol* 1991;15:17-27.
9. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW: Eds., *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*, World Health Organisation Classification of Tumours, IARC Press Lyon, France, 2001.
10. Bagheri F, Cervellione KL, Delgado B, Abrante L, Cervantes J, Patel J, Roth A: An illustrative case of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *J Skin Cancer* volume 2011, article ID 824528, 5 pages doi:10.1155/2011/824528.
11. Cerroni L, Gatter K, Kerl H: Subcutaneous T-cell lymphoma (59-65). In *An illustrated guide to skin lymphoma*. 2nd Ed. Blaskwell Publishing, Massachusetts, USA, 2004;186.