

PRIMÁRNÍ KOŽNÍ VELKOBUNĚČNÝ ANAPLASTICKÝ T-LYMFOM S KOEXPRESÍ CD30 A CD56, BOHATÝ NA NEUTROFILY A HISTIOCYTY. POPIS RARITNÍHO PŘÍPADU S PŘEHLEDEM LITERATURY

PRIMARY CUTANEOUS HISTIOCYTE AND NEUTROPHIL-RICH CD30+ AND CD56+ ANAPLASTIC LARGE-CELL LYMPHOMA. A RARE CASE REPORT AND REVIEW OF RELATED LITERATURE

BOUDOVÁ L.¹, KAZAKOV D. V.¹, JINDRA P.², PIZINGER K.³, ŠÍMA R.¹, VANĚČEK T.¹, KUNTSCHER V.⁴, VOZOBULOVÁ V.², MUKENŠNABL P.¹, MICHAL M.¹

¹ ŠIKLŮV PATOLOGICKÝ ÚSTAV FAKULTNÍ NEMOCNICE A LF - KU PLZEŇ

² HEMATOONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE A LF - KU PLZEŇ

³ KOŽNÍ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE A LF - KU PLZEŇ

⁴ CHIRURGICKÁ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE A LF - KU PLZEŇ

Souhrn

Kožní lymfomy s koexpresí antigenů CD30 a CD56 jsou velmi vzácné. Sdílejí některé klinickopatologické vlastnosti primárního kožního anaplastického velkobuněčného lymfomu (PCALCL) i lymfomů z NK/T-buněk. Rozlišení mezi PCALCL a NK/T-lymfomem má však zásadní význam pro terapii a prognózu. Popisujeme raritní lymfom: první případ PCALCL s koexpresí CD30 a CD56 na hlavě. Lymfom čela a kštiny 57-leté imunokompetentní ženy rychle rostl a destruoval i kost (klinické stadium IAE). Anaplastické buňky s pozitivitou CD30 a CD56 infiltrovaly i cévy a nervy a byly maskovány četnými histiocyty a neutrofily. Po chemoterapii a autologní transplantaci periferních kmenových buněk krvetvorby je pacientka 6 let v kompletní remisi. Popsaná kombinace klinickopatologických rysů PCALCL a NK/T-lymfomu je výjimečná.

Klíčová slova: primární kožní velkobuněčný anaplastický lymfom, lymfom z NK/T-buněk, kůže, hlava, CD30, CD56, koexprese.

Abstract

Cutaneous lymphomas co-expressing CD56 and CD30 are very rare. They share a clinicopathological overlap with natural killer (NK)/T-cell lymphomas and anaplastic large cell lymphomas, two entities with widely disparate clinical behavior. A case of an immunocompetent 57-year-old Czech woman with a rapidly growing, angi-destructive and neuroinvasive primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma is described. The neoplastic population of large anaplastic CD30+ and CD56+ T-cells was masked by a massive admixture of histiocytes and neutrophils. The partially ulcerated and pus-secreting tumor involved the forehead and scalp and infiltrated the bone (clinical stage IAE). The treatment consisted of chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as a consolidation of complete remission in which the patient has remained for 6 years. This represents the first CD30+ and CD56+ primary skin lymphoma to be reported on the head. The presented case carries a remarkable combination of clinicopathological features of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and NK/T-cell lymphoma.

Key-words: cutaneous T-Cell lymphoma, NK Cells, T-cells, skin, head, CD30 antigen, CD56 antigen.

Úvod do problematiky

Kožní lymfoproliferace s pozitivitou CD30

Primární kožní T-lymfomy tvoří heterogenní skupinu, v níž je nejčastější diagnózou mycosis fungoides. Druhou největší kategorií jsou zde primární kožní CD30-pozitivní lymfoproliferace, představující 25% všech primárních kožních T-lymfomů. Dělí se na primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, PCALCL) a lymfomatoidní papulózu. Tyto dvě choroby sdílejí četné klinické, histologické a imunofenotypické charakteristiky, nelze je jednoznačně od sebe oddělit, a tvoří tak plynulé spektrum 1-3.

Hlavním problémem diagnostiky a klasifikace CD30+ kožních lymfoproliferací je absence spolehlivých histologických diagnostických kritérií, která by umožnila rozlišit jednotlivé typy primárních a sekundárních kožních infiltrací. Diagnóza proto musí být vždy postavena na histologickém a klinickém obraze.

Zásadně důležité je při diagnóze zodpovědět, zda jde o:

1. primární kožní CD30+ lymfoproliferaci
2. kožní CD30+ lymfom vzniklý transformací mycosis fungoides
3. sekundární postižení systémovým velkobuněčným anaplastickým lymfomem 1.

Primární kožní CD30+ lymfoproliferace se většinou chovají indolentně a mají výbornou prognózu. Při výběru léčby by měly hrát roli především rozsah postižení a klinické chování kožních lézí, přičemž histologické rozlišení mezi CD30+ PCALCL a lymfomatoidní papulózou je zřejmě méně důležité. Kombinovaná chemoterapie by měla být indikována pouze u pacientů s extrakutánním postižením. Samozřejmě je nutné pacienty dlouhodobě sledovat 1,3. Lymfomy z NK (natural killer)/T-buněk
Lymfomy z NK/T-buněk obvykle vznikají extranodálně. Nejčastější lokalizací je nosní dutina, což je zohledněno i v názvu lymfomu: lymfom z NK/T-buněk nosního typu. Jedním z charakteristických znaků je exprese antigenu CD56 nádorovými buňkami. Prognóza tohoto lymfomu je většinou špatná, zvláště u případů vzniklých mimo nosní dutinu 2.

Kožní lymfomy s koexpresí CD30 a CD56

Kožní lymfomy s koexpresí antigenu CD30 a CD56 jsou velmi vzácné a jejich správná diagnostická klasifikace je komplikovaná. Vykazují některé klinickopatologické vlastnosti jak kožního anaplastického velkobuněčného lymfomu, tak i lymfomů z NK/T-buněk. Tyto dvě entity mají však dramaticky odlišné klinické chování. Rozlišení mezi PCALCL a NK/T-lymfomem má zásadní význam pro volbu terapie a prognózu pacientů 1,4-6. Zařadíme-li lymfom s koexpresí CD30 a CD56 do kategorie lymfomů nosního typu z NK/T-buněk, znamená to nutnost agresivní léčby a očekává se špatná prognóza 6. Na druhou stranu, pro kategorii CD30-pozitivních lymfoproliferací kůže se obvykle doporučuje „indolentní, někdy i expektativní přístup“. U pacienta s lymfomem s koexpresí CD30 a CD56 tedy existuje riziko, že může být léčen buď příliš agresivně, nebo naopak nedostatečně razantně.

Význam koexprese CD30 a CD56 zatím není jasný. U systémového ALCL může znamenat současná pozitivita CD56 horší průběh. Několik kožních lymfomů se současnou pozitivitou CD30 a CD56 se podle literatury sice většinou chovalo indolentně, tedy podobně jako CD30+ primární kožní lymfoproliferace 4,6, ale zaznamenán je i případ s vysoce agresivním průběhem 7. Zatím tedy není možné na základě histologického nálezu spolehlivě odhadnout chování tumoru.

Kazuistika

Primární kožní velkobuněčný anaplastický T-lymfom s koexpresí CD30 a CD56, bohatý na neutrofile a histiocyty na hlavě u imunokompetentní ženy

Klinická charakteristika. 57-letá, dosud zdravá žena vyhledala neurologa pro nově vzniklé záchvaty ostré bolesti, které vyzařovala ze šíje do pravé poloviny neurokrania a během jedné minuty zasáhla celou hlavu. I mezi záchvaty pociťovala pacientka bolesti vlasů, takže nesnášela mytí hlavy, česání či pouhý dotek. Při prvním vyšetření nebyla prokázána žádná abnormalita klinicky, ani pomocí RTG a CT. Pracovní diagnózou byla hemicrania. Během dalších 3 měsíců vzniklo združení frontálního hrbolu vpravo, rychle se šířilo laterálně a do skalpu, až pokrylo celou pravou polovinu neurokrania. Na čele vznikl rozsáhlý vřed s výraznou purulentní sekrecí, z něhož byl vykultivován *Staphylococcus aureus* citlivý na běžná antibiotika. Z neulcerovaného podminovaného skalpu byla odebrána biopsie. Nebyla přítomna horečka, zimnice, úbytek na váze, únava, ani jiné abnormality (zjišťovány jak fyzikálně, tak pomocí CT). Biochemické výsledky, včetně LDH, byly rovněž normální. Interleukin 8 nebyl vyšetřen. Krevní obraz byl

normální, bez neutrofilie. U ženy nebyla diagnostikována žádná imunodeficeience, ani jiné závažné choroby.

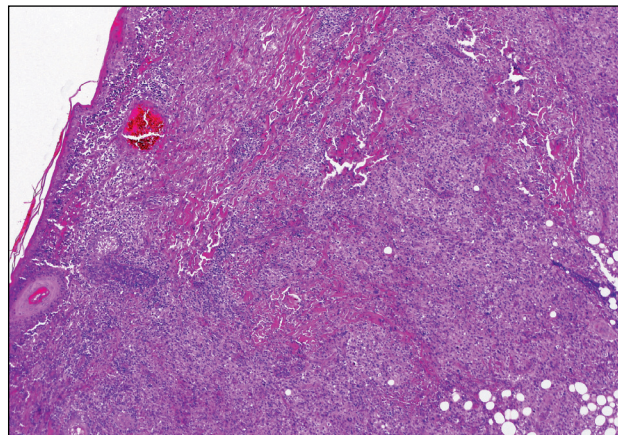
Follow up. Lymfom byl klinicky hodnocen jako stádium IAE. Pacientka byla léčena chemoterapií (tzv. CHOP: cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison, 6 cyklů) a dosáhla kompletní remise. S cílem konsolidovat remisi byla poté podána vysocedávkovaná chemoterapie (přípravný režim BEAM – BCNU, etoposid, ara-c a melfalan) s následnou autologní transplantací periferních krvetvorných buněk (získány po stimulaci chemoterapií a růstovým faktorem G-CSF). Potransplantační období proběhlo bez komplikací. Po chemoterapii se dobře obnovil vlasový porost i ve skalpu původně poškozeném lymfomem. Pacientka je zdravá, kompletní remise trvá již 6 let a nyní je patrna pouze drobná prohlubeň v parietální kosti vpravo v místě někdejší nehlubší nádorové usurace.

Metody

Histochemické, imunohistochemické i molekulárně-genetické metody byly provedeny na tkáňových řezech z parafrinových bloků. Byly použity primární protilátky pro imunohistochemickou detekci následujících antigenů: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD15, CD20, CD21, CD30, CD43, CD45 (společný leukocytární antigen), CD45RO, CD56, CD57, CD68, CD79a, CD138, bcl-2, Ki-67, granzyme B, perforin, ALK1, epiteliální membránový antigen, cytokeratiny, EBV (latentní membránový protein).

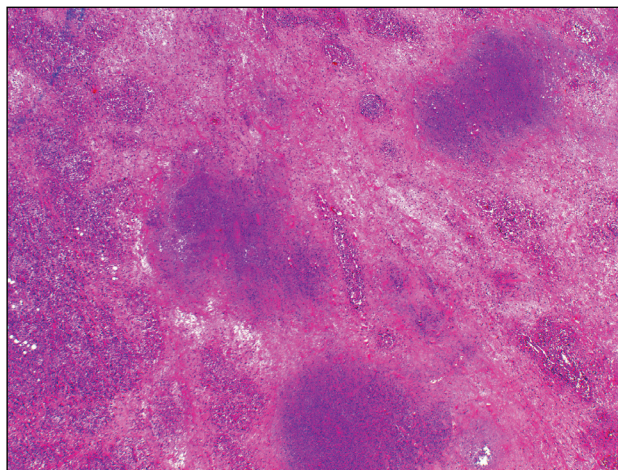
Molekulárně genetická vyšetření pomocí PCR zjišťovala monoklonalitu genu pro těžký řetězec imunoglobulinu a genu pro receptor T-lymfocyty (TCR) gamma 8 a přítomnost fragmentů genů EBNA-1 a EBNA-3C viru EB 9,10.

Diskuse: neobvyklé klinickopatologické vlastnosti našeho případu



Obr. 1: Rozsáhlá nekrotická ložiska kožního lymfomu často obsahují zbytky cév destruované nádorovým infiltrátem (hematoxylin-eosin).

V našem případě nacházíme zajímavou a dosud nepublikovanou kombinaci klinických a patologických rysů PCALCL a lymfomu nosního typu z NK/T-buněk 11,12. Pro NK/T-lymfom by mluvil velmi rychlý růst a značný rozsah postižení včetně hluboké invaze. Z histopatologického hlediska pro NK/T-lymfom dále svědčí pozitivita CD56, nápadná angioinvaze, infiltrace nervů a rozsáhlé nekrózy (obr. 1). Pro PCALCL je naopak příznačná lokalizace na hlavě, což je předilekční místo výskytu varianty PCALCL bohaté na neutrofile (hlava byla totiž postižena u šesti z deseti publikovaných pacientů s touto variantou) 13-15. Podotýkáme, že náš rarit-



Obr. 2. Světlý, naznačeně nodulární lymfomový infiltrát v dermis a podkoží. Většinu buněk představují reaktivní histiocyty se světlou cytoplazmou. Zachycena je i neporušená část epidermis (hematoxylin-eosin).

ní případ je první publikovaný CD30+ CD56+ kožní lymfom s primárním vznikem na hlavě. Nádorové buňky jsou velké, anaplastické, s typickým cytologickým vzhledem ALCL. Prokázali jsme u nich imunohistochemickou pozitivitu několika T-markerů (zatímco ALK 1 protein byl negativní) a klonální přestavbu TCR _ pomocí PCR. Ve většině nádoru jsou však anaplastické elementy překryty velkým množstvím světlých histiocytů, a neutrofilů (obr. 2). Bohaté histiocytární pozadí,

početnější než neutrofilů, zatím u PCALCL také nebylo popsáno. Tento nádor bychom tedy deskriptivně označili jako PCALCL, varianta bohatá na neutrofilů a histiocyty. PCALCL bohatý na neutrofilů, které mohou zamaskovat nádorové anaplastické či pleomorfní buňky, byl prvně popsán Mannovou et al 16. V kůži je velmi vzácný, zatím bylo publikováno pouze 10 případů 13-15,17,18. První kožní případy této varianty byly pozorovány u pacientů s infekcí HIV, další však i u imunokompetentních lidí 14,19,20. Ulcerace a pyogenní sekrece jsou zřejmě způsobeny produkcí interleukinu 8 a daly také vznik termínu „pyogenní lymfom“ 14. Upozorňujeme, že dyskohezní růst jednotlivých anaplastických nádorových buněk překrytých bohatým inflamatorním pozadím 14,20 může snadno vést k jejich přehlédnutí a k chybné histopatologické diagnóze.

Shrnutí pro diagnostickou praxi

Naše pozorování rozšiřuje spektrum klinickopatologických vlastností primárních kožních lymfomů se současnou pozitivitou CD30 a CD56. Histologicky jde zejména o dyskohezní růst nádorových buněk maskovaných bohatým inflamatorním pozadím, angioinvasi a infiltraci nervů. Současná pozitivita CD56 nemusí nutně přinést pacientům s primárním kožním CD30+ lymfomem špatnou prognózu. U naší pacientky má toto onemocnění vynikající průběh i přes počáteční agresivní chování, rychlý růst a rozsáhlou destrukci tkání. Tento výborný průběh však může být následkem agresivní léčby, a nikoliv pouze projevem přirozeně nízké maligního chování tohoto tumoru.

Práce byla z části podpořena grantem IGA MZ 8231-3/2004

Literatura

1. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, Meijer CJ, Willemze R. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000;95:3653-3661
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (ed 1). Lyon: IARC Press; 2001
3. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-3785
4. Gould JW, Eppes RB, Gilliam AC, Goldstein JA, Mikkola DL, Zaim MT, Wood GS. Solitary primary cutaneous CD30+ large cell lymphoma of natural killer cell phenotype bearing the t(2;5)(p23;q35) translocation and presenting in a child. *Am J Dermatopathol*. 2000;22:422-428
5. Natkunam Y, Warnke RA, Haghighi B, Su LD, Le Boit PE, Kim YH, Kohler S. Co-expression of CD56 and CD30 in lymphomas with primary presentation in the skin: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analyses of seven cases. *J Cutan Pathol*. 2000;27:392-399
6. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol*. 2004;15:1097-1108
7. Tao J, Shelat SG, Jaffe ES, Bagg A. Aggressive Epstein-Barr virus-associated, CD8+, CD30+, CD56+, surface CD3-, natural killer (NK)-like cytotoxic T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:111-118
8. van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M, Evans PA, Hummel M, Lavender FL, Delabesse E, Davi F, Schuurink E, Garcia-Sanz R, van Krieken JH, Droese J, Gonzalez D, Bastard C, White HE, Spaargaren M, Gonzalez M, Parreira A, Smith JL, Morgan GJ, Kneba M, Macintyre EA. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*. 2003;17:2257-2317
9. Cinque P, Brytting M, Vago L, Castagna A, Parravicini C, Zanchetta N, D'Arminio Monforte A, Wahren B, Lazzarin A, Linde A. Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet*. 1993;342:398-401
10. Chen WG, Chen YY, Bacchi MM, Bacchi CE, Alvarenga M, Weiss LM. Genotyping of Epstein-Barr virus in Brazilian Burkitt's lymphoma and reactive lymphoid tissue. Type A with a high prevalence of deletions within the latent membrane protein gene. *Am J Pathol*. 1996;148:17-23
11. Boudova L, Kazakov DV, Jindra P, Sima R, Vanecek T, Kuntscher V, Vozobulova V, Bouda J, Michal M. Primary cutaneous histiocytic and neutrophil rich CD30+ and CD56+ anaplastic large cell lymphoma with prominent angioinvasion and nerve involvement in the forehead and scalp of an immunocompetent woman. *J Cut Pathol*. 2006;33:584-589

12. Boudova L, Kazakov DV, Mukensnabl P, Kuntscher V, Michal M. Primary cutaneous histiocyte and neutrophil rich CD30/CD56+ anaplastic large cell lymphoma of the scalp with prominent angio- and neuroinvasion. In: Burg G, Kempf W, eds. Cutaneous lymphomas - Unusual cases II. Vol. 1 (ed 2nd). Zurich: Steinkopff Verlag; 2006
13. Montemarano AD, Rowe JE, Benson PM, Krishnan J. KI-1 (CD30)-positive anaplastic large cell lymphoma mimicking an infectious granuloma. Int J Dermatol. 1995;34:790-793
14. Burg G, Kempf W, Kazakov DV, Dummer R, Frosch PJ, Lange-Ionescu S, Nishikawa T, Kadin ME. Pyogenic lymphoma of the skin: a peculiar variant of primary cutaneous neutrophil-rich CD30+ anaplastic large-cell lymphoma. Clinicopathological study of four cases and review of the literature. Br J Dermatol. 2003;148:580-586
15. Kato N, Mizuno O, Ito K, Kimura K, Shibata M. Neutrophil-rich anaplastic large cell lymphoma presenting in the skin. Am J Dermatopathol. 2003;25:142-147
16. Mann KP, Hall B, Kamino H, Borowitz MJ, Ratech H. Neutrophil-rich, Ki-1-positive anaplastic large-cell malignant lymphoma. Am J Surg Pathol. 1995;19:407-416
17. Tamiolakis D, Papadopoulos N, Venizelos J, Kakagia D, Nikolaidou S, Bolioti S, Kouskoulis C. ALK-positive neutrophil-rich variant of anaplastic large cell lymphoma diagnosed after head trauma. Onkologie. 2005;28:356-358
18. Salama S. Primary „cutaneous“ T-cell anaplastic large cell lymphoma, CD30+, neutrophil-rich variant with subcutaneous panniculitic lesions, in a post-renal transplant patient: report of unusual case and literature review. Am J Dermatopathol. 2005;27:217-223
19. McCluggage WG, Walsh MY, Bharucha H. Anaplastic large cell malignant lymphoma with extensive eosinophilic or neutrophilic infiltration. Histopathology. 1998;32:110-115
20. Jhala DN, Medeiros LJ, Lopez-Terrada D, Jhala NC, Krishnan B, Shahab I. Neutrophil-rich anaplastic large cell lymphoma of T-cell lineage. A report of two cases arising in HIV-positive patients. Am J Clin Pathol. 2000;114:478-482

Korespondenční adresa:

Doc.MUDr. Ludmila Boudová, Ph. D.
Šiklův patologický ústav, FN a LF UK
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
email: boudova@medima.cz

Došlo: 9. 11. 2006

Přijato: 12. 2. 2007

informace

Česká onkologická společnost ČLS JEP
Sekce paliativní medicíny při Společnosti pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP
pořádají

XIII. brněnský den paliativní medicíny

Termín konání:
Pátek 12. října 2007

Místo konání:
Kinosál Fakultní nemocnice Brno, pracoviště Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Konference je určena lékařům a sestrám všech oborů, kteří ve své praxi přicházejí do styku s nevyléčitelně nemocnými a umírajícími pacienty

Hlavní témata

Obstrukční syndromy pokročilého onkologického onemocnění a jejich management

Malígní obstrukce: respiračního, digestivního, biliárního a uropoetického traktu

Paliativní péče o pacienta s pokročilým kolorektálním karcinomem

Možnosti a limity chemoterapie a biologické léčby

Nejčastější symptomy a jejich management

Stomie: zkušenosti, novinky, nejčastější komplikace a jejich řešení

Prognóza délky přežití v onkologii: klinické, etické a komunikační aspekty

Přihlášky

Přihlásit lze příspěvky charakteru výsledků klinické studie, zkušenosti vlastního pracoviště nebo kazuistiky.

Příspěvky je třeba zaslat do 30. 6. 2007

poštou na adresu: Marta Casková, IHOK, FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno nebo elektronicky prostřednictvím stránky

Přihlášku k účasti je třeba zaslat písemně nebo elektronicky do 15. 9. 2007. Vstup na konferenci bude volný.

Registrace přihlášek je nutná z organizačních důvodů.

Akce bude hodnocena body ČLK a ČAS v rámci kontinuálního vzdělávání