

Przyłuszczyca – wczesny okres pierwotnego chłoniaka skóry?

Parapsoriasis – the early stage of primary cutaneous lymphoma?

Jadwiga Roszkiewicz, Magdalena Lange, Agnieszka Cegielska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

Przeł Derm 2010, 97, 79–83

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

przyłuszczyca plackowata
drobnoogniskowa,
przyłuszczyca plackowata
wielkoogniskowa, wczesne
stadium ziarniniaka
grzybiastego.

KEY WORDS:

small plaque parapsoriasis,
large plaque parapsoriasis,
early stage of mycosis
fungoides.

Termin „przyłuszczyca” obejmuje grupę chorób, do których obecnie zalicza się przyłuszczycę plackowatą drobnoogniskową i przyłuszczycę plackowatą wielkoogniskową. Istnieją kontrowersje wśród autorów, czy jednostki te należy traktować jako oddzielne łagodne dermatozy czy też jako wstępne stadium ziarniniaka grzybiastego (ang. *mycosis fungoides* – MF). O ile opisuje się, że od 7,5% do 14% przypadków przyłuszczycy wielkoogniskowej przechodzi w chłoniaka pierwotnie skórny, to w przypadku przyłuszczycy drobnoogniskowej panuje pogląd, że nie ulega ona transformacji w MF. Z powodu nieścisłości klasyfikacji i terminologii chorób z grupy przyłuszczycy i wynikających z tego trudności diagnostycznych Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Chłoniakami Skóry w 2007 roku ustaliło algorytm postępowania diagnostycznego w tej grupie chorób, uwzględniający obraz kliniczny, badanie histopatologiczne i immunopatologiczne oraz analizę molekularną. Ma to pozwolić nie tylko na uściślenie rozpoznania, ale również na wyłonienie spośród pacjentów z przyłuszczycą bądź wstępnym, rumieniowym stadium MF tych, u których ryzyko wystąpienia transformacji w bardziej zaawansowane stadia choroby jest duże.

ABSTRACT

The term parapsoriasis describes a group of diseases that at present includes small plaque parapsoriasis (SPP) and large plaque parapsoriasis (LPP). There are some controversies among authors regarding the classification of the above: some recognize them as distinct benign entities, others as the early stage of mycosis fungoides (MF). According to the literature, from 7.5% to 14% of cases of LPP progress to primary cutaneous lymphoma, while SPP is treated as a disorder with no potential of such transformation. Due to confusion about the classification and terminology of parapsoriasis the International Society of Cutaneous Lymphoma introduced, in 2007, a diagnostic algorithm in this group taking into consideration clinical presentation as well as histopathological, immunopathological and molecular features, which enables one to establish a more precise diagnosis and to distinguish among patients with parapsoriasis or early, patch stage of MF those with higher risk of transformation into more advanced stages of the disease.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med.
Jadwiga Roszkiewicz
Katedra i Klinika
Dermatologii, Wenerologii
i Alergologii
Gdański Uniwersytet
Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
e-mail: jrosz@gumed.edu.pl

W 1902 roku Brocq opisał grupę niezwiązanych ze sobą, zapalnych chorób skóry, które określił wspólnym mianem „przyłuszczycy”, z powodu pewnego ich podobieństwa do łuszczycy. Wspólnymi cechami tych chorób były: przewlekły przebieg, brak objawów towarzyszących, oporność na różne formy leczenia, natomiast w obrazie histopatologicznym nacieki z komórek jednojądrowych w warstwie brodawkowatej skóry właściwej, a w naskórku stan gąbczasty i parakeratoza. Na podstawie obrazu klinicznego Brocq wyróżnił następujące postacie przyłuszczycy: kropelkową (*parapsoriasis guttata*), plackową (*parapsoriasis en plaques*) i liszajową (*parapsoriasis lichenoides*) [za 1].

Pierwszą podgrupę w klasyfikacji Brocqa określa się obecnie jako *pityriasis lichenoides*. Nazwa ta odnosi się do dwóch postaci choroby – ostrej (*pityriasis lichenoides et varioliformis acuta*), która w zasadzie jest schorzeniem naczyń (*vasculitis lymphocytica*) i obecnie zalicza się ją do hiperergicznych zmian naczyniowych, oraz przewlekłej (*pityriasis lichenoides chronica*), odpowiadającej *parapsoriasis guttata*, w której zmiany naczyniowe są mniej wyraźne. Obie postacie uważa się dziś za część tego samego spektrum chorobowego ze względu na podobieństwa kliniczne i histopatologiczne oraz ich częste wzajemne nakładanie się [2, 3].

Obecnie termin przyłuszczycy odnosi się jedynie do przyłuszczycy plackowatej drobnoogniskowej (ang. *small plaque parapsoriasis* – SPP) i wielkoogniskowej (ang. *large plaque parapsoriasis* – LPP). Patogeneza choroby nie jest znana, ale wydaje się, że reprezentuje ona różne stadia zaburzeń limfoproliferacyjnych – od występujących w przewlekłych zapalnych dermatozach do zmian cechujących złośliwe rozrosty układu limfatycznego, jakimi są pierwotne chłoniaki skóry.

Zarówno w obu postaciach przyłuszczycy (SPP, LPP), jak i w *pityriasis lichenoides* można wykryć

monoklonalny rozrost limfocytów T (limfocyty, które stanowią jeden klon i mają receptor skierowany przeciwko jednemu swoistemu antygenowi), będących składnikiem układu chłonnego skóry (ang. *skin associated lymphoid tissue* – SALT). Monoklonalność tę wykrywa się poprzez analizę rearanżacji genów receptora TCR limfocytów T bardzo czułą metodą, opartą na łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction* – PCR). Chociaż wykrycie monoklonalnej rearanżacji genów receptora TCR nie pozwala na ostateczne rozróżnienie łagodnego i złośliwego charakteru rozrostu limfocytów T, zdecydowanie jednak przemawia za złośliwością procesu chorobowego [2, 4, 5].

Przyłuszczycy plackowatej drobnoogniskowej manifestuje się obecnością wydłużonych, rumieniowo-żółtawych plam z nieco żółtawym odcieniem, o średnicy 2–6 cm, układających się na tułowie wzdłuż linii skórnych. Obraz ten przypomina odciski palców, jakie pozostają po przyciśnięciu do skóry dłoni, stąd dawna nazwa – palczaste zapalenie skóry (*parapsoriasis digitiformis*) (ryc. 1.). Wykwity te nie powodują dolegliwości oraz nie wykazują cech atrofii i poikilodermii. Przebieg choroby jest przewlekły, z okresami zaostrzeń i poprawy, zwłaszcza w porze letniej, ze względu na korzystny wpływ światła słonecznego. Obraz histopatologiczny SPP ma charakter nieswoistego stanu zapalnego skóry z ogniskowym stanem gąbczastym w naskórku i egzocytozą małych limfocytów [2, 3, 6]. Do niedawna niektórzy badacze [7, 8] uważali SPP za „poronną postać” chłoniaka T-komórkowego skóry bądź za okres rumieniowy najczęstszego z nich – ziarniniaka grzybiastego (*mycosis fungoides* – MF). Podstawę do tych przekonań stanowiły m.in. nieliczne badania, które ujawniały dominujący klon limfocytów T w zmianach skórnych bądź we krwi obwodowej chorych z SPP. W przypadkach tych nie dochodziło jednak do dalszej mutacji klonu, niezbędnej do rozwoju MF, i przebieg choroby był odmienny od obserwowanego w chłoniakach skóry [9, 10].

Najnowsza klasyfikacja chłoniaków wywodzących się pierwotnie ze skóry nie uwzględnia SPP jako szczególnej postaci klinicznej chłoniaka skóry typu MF [11]. Wprawdzie ostatnio opisano pierwszy w piśmiennictwie przypadek, w którym po 3 latach utrzymywania się wykwitów drobnoplamistych pojawiły się oprócz nich nowe zmiany naciekowotarczowate o obrazie klinicznym i histopatologicznym odpowiadającym MF [12]. Wynikałoby z tego, że w wyjątkowych przypadkach na podłożu SPP może dojść do rozwoju chłoniaka skóry, jak dotychczas utrzymują niektórzy badacze [6], bądź że w opisanym przypadku MF przebiegał początkowo pod maską kliniczną *parapsoriasis digitiformis* [12].



Ryc. 1. Przyłuszczycy plackowatej drobnoogniskowej
Fig. 1. *Small plaque parapsoriasis*



Ryc. 2. Przyluszczyca plackowata wielkoogniskowa
Fig. 2. Large plaque parapsoriasis

W LPP ogniska są większe, mają charakter dobrze odgraniczonych plam o średnicy powyżej 6 cm, koloru ciemnoróżowego lub jasnobrunatnego, z cechami atrofii lub poikilodermii (przyluszczyca wielkoogniskowa typu poikilodermicznego). Zajmują skórę pośladków, dolnych części tułowia, pachwin, pach oraz piersi (ryc. 2., 3.). Zmiany nie wywołują objawów podmiotowych.

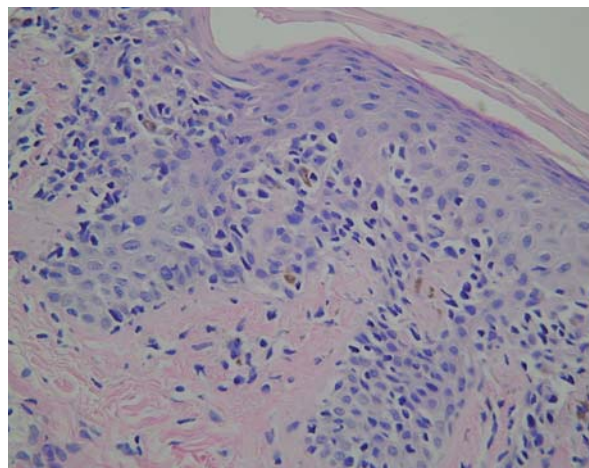
W części przypadków LPP wyprzedza o różnym czasie złośliwe rozrosty układu limfocytarnego skóry [1–3, 6, 13–15]. Tworzenie się nacieku podstawy oraz występowanie świądu przemawia za możliwością początku zmian złośliwych (*status praemycoticus*).

Wyniki badania histopatologicznego są niekiedy trudne do interpretacji [2, 4, 6, 15]. Obraz histopatologiczny w LPP jest typu nieswoistego podostrego stanu zapalnego skóry z obecnością nielicznych limfocytów o ciemnobarwiających się mózgowkształtnych jądrach (tzw. komórki Lütznera), podobnych do występujących w MF i w zespole Sezary'ego (ryc. 4.). Dominujący klon limfocytów T w tej postaci przyluszczyca stanowi 1–10% nacieku limfocytarnego skóry, podczas gdy w MF – 50% [13]. Opisuje się, że od 7,5 do 14% przypadków LPP przechodzi w pierwotnego chłoniaka skóry, najczęściej w MF [6, 13, 14], jednak w większości przypadków choroba ma łagodny przebieg i pozostaje w stanie utajenia przez wiele lat. W niektórych przypadkach dochodzi nawet do jej pełnego wyleczenia [6, 12, 13, 16]. Przebiegu choroby nie można więc zaplanować, a rokowanie, który przypadek LPP przekształci się w MF, jest na ogół nie do przewidzenia.

Uważane do niedawna za „złoty standard” diagnostyki chłoniaków skóry badanie rearanżacji genów receptora TCR okazało się niewystarczające do pewnej identyfikacji atypowych limfocytów T [4, 5, 13]. Potwierdzają to m.in. obserwacje Simona i wsp. [17], z których wynika, że spośród 6 pacjentów z LPP, u których wykryto klonalną rearanżację



Ryc. 3. Przyluszczyca plackowata wielkoogniskowa – postać poikilodermiczna
Fig. 3. Large plaque parapsoriasis – a poikilodermatous variant



Ryc. 4. Obraz histopatologiczny przyluszczyca plackowatej wielkoogniskowej. Akantotycznie rozrośnięty naskórek z cechami parakeratozy, widoczne limfocyty o hiperchromatycznych jądrach
Fig. 4. Large plaque parapsoriasis – histopathological picture. Acanthotic hyperplasia of the epidermis with the presence of lymphocytes with hyperchromatic nuclei

receptora TCR, tylko u 1 doszło do postępu choroby i rozwinął się MF, a u pozostałych choroba pozostawała w niezmiennym stadium przez wiele lat.

Autorzy uważają, że badanie rearanżacji genów receptora TCR w LPP nie ma znaczenia prognostycznego, ponieważ nie wskazuje na różnice między LPP a wczesnym okresem MF [17]. Obie postaci choroby cechuje monoklonalność nacieku komórkowego, a ich obraz kliniczny i histopatologiczny jest bardzo podobny. Co więcej, długoletnie obserwacje wskazują, że zarówno u chorych na LPP, jak i u chorych z wczesną postacią MF (Ia) ryzyko wystąpienia późniejszych, bardziej zaawansowanych stadiów choroby jest podobne [13, 17]. Nie jest więc dla chorego ważne, czy LPP jest wczesnym stadium chłoniaka skóry typu MF – jak to utrzymują niektórzy badacze [18, 19] – czy nie. Ważne jest natomiast ustalenie, który pacjent z LPP bądź wczesnym (rumieniowym) stadium MF znajduje się w grupie ryzyka wystąpienia transformacji do bardziej zaawansowanych stadiów choroby (stadium naciekowe i guzowate).

Ponieważ nieznanymi były dotychczas kryteria kliniczne i laboratoryjne, pozwalające przewidzieć, które przypadki LPP ewoluują w kierunku MF, Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Chłoniakami Skóry (ang. *International Society for Cutaneous Lymphoma – ISCL*), uwzględniając potrzebę ustalenia standaryzowanych kryteriów diagnostycznych wczesnego stadium MF, zaproponowało w 2007 roku algorytm postępowania diagnostycznego uwzględniający następujące kryteria: obraz kliniczny, histopatologiczny, immunohistochemiczny oraz analizę molekularną [20]. Diagnostyka wczesnego okresu MF wymaga oceny wszystkich 4 wymienionych kryteriów. Gdy obraz kliniczny i histopatologiczny jest jednak jednoznaczny dla MF, nie jest konieczne potwierdzenie rozpoznania dodatkowo badaniem immunohistochemicznym i molekularnym [21].

Kryteria kliniczne powinny uwzględniać następujące cechy choroby: przewlekły przebieg, wygląd zmian skórnych, ich liczbę i lokalizację, a także odpowiedź na miejscowo stosowane kortykosteroidy, zwłaszcza istotne znaczenie ma nawrót zmian po odstawieniu leczenia. Ważny jest również wywiad pozwalający wykluczyć polekowy charakter zmian skórnych. Ogniska poikilodermiczne, zwłaszcza zlokalizowane w miejscach nienarażonych na światło słoneczne, uznaje się obecnie za wczesny okres MF, co zwykle potwierdza obraz histopatologiczny [22, 23].

Badanie histopatologiczne, które we wczesnym okresie rozwoju chłoniaka skóry nie zawsze pozwala na pewne rozpoznanie, powinno być wykonywane u każdego chorego wielokrotnie, zarówno z nowo powstałych, jak i z przewlekłe utrzymujących się zmian. Biopsję skóry wraz z fragmentem tkanki podskórnej należy wykonać z najbardziej nacieczzonego

ogniska, które przynajmniej przez poprzedzające 2–4 tygodnie nie powinno być traktowane preparatami kortykosteroidowymi. Na proces złośliwy typu MF wskazują następujące cechy obrazu histopatologicznego: obecność gęstych, układających się podnaskórkowo nacieków komórkowych z przewagą limfocytów, częściowo wnikających do naskórka (epidermotropizm) oraz atypia ich jąder [2, 4, 6, 13–15, 19, 24, 25].

U chorych na MF badanie immunohistochemiczne ujawnia następujący fenotyp komórek nowotworowych: CD3+, CD4+, CD5+, CD8–, rzadziej spotyka się fenotyp CD3+, CD4+, CD5+, CD8+ [2, 4, 12, 14].

Gdy rozpoznanie MF jest wątpliwe (tzw. przypadki z pogranicza), pacjent powinien być kontrolowany co 6 miesięcy (ocena stanu skóry, biopsja skóry).

Ostatnio przeważa opinia, że LPP, która zazwyczaj przez wiele lat pozostaje w formie indolentnej i nie zawsze ulega transformacji nowotworowej, powinna być traktowana jako odrębna od MF jednostka chorobowa o łagodnym charakterze. Pozwala to bowiem na wybór odpowiedniej metody leczenia (miejscowe glikokortykosteroidy, PUVA-terapia) oraz nie naraża pacjenta na stres po usłyszeniu diagnozy [13]. Uważa się, że zarówno u chorych na LPP, jak i u chorych z wczesnym stadium MF (I–IIa) stosowanie miejscowych preparatów glikokortykosteroidów bądź fototerapii (UVB, selektywne UV, PUVA) jest wystarczająco skuteczną metodą leczenia pierwszego wyboru [3, 13, 26–30]. Należy jednak zaznaczyć, że długotrwała, wieloletnia fototerapia stosowana jako leczenie „podtrzymujące” nie jest wskazana, ze względu na fotostarzenie skóry i możliwość rozwoju raków [30]. Bardziej intensywne formy terapii należy wdrożyć dopiero w zaawansowanych stadiach MF [13].

Piśmiennictwo

1. **Samman P.D.:** The natural history of parapsoriasis en plaques (chronic superficial scaly dermatitis) and prereticulotic poikiloderma. *Br J Dermatol* 1972, 87, 405-411.
2. **Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.:** *Dermatologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2004, 583-590.
3. **Sehgal V.N., Srivastava G., Aggarwal A.K.:** Parapsoriasis a complex issue. *Skinmed* 2007, 6, 280-286.
4. **Sokołowska-Wojdyło M., Roszkiewicz J.:** Pierwotne chłoniaki skóry. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2008, 19-55.
5. **Fraser-Andrews E.A., Woolford A.J., Russel-Jones R., See P.T., Whittaker S.J.:** Detection of a peripheral blood T-cell clone is an independent prognostic parameter in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2000, 114, 117-121.
6. **Väkevä L., Sarna S., Vaalasti A., Pakkala E., Kariniemi A.L., Ranki A.:** A retrospective study of probability of the evolution of parapsoriasis en plaques into mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2005, 85, 318-323.
7. **Burg G., Dummer R.:** Small plaque (digitate) parapsoriasis is an “abortive” cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1995, 131, 336-338.

8. **Ackerman A.B., Schiff T.A.:** If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an abortive one, it must be mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1996, 132, 562-566.
9. **Haeffner A.C., Smoller B.R., Zepter K., Wood G.S.:** Differentiation and clonality of lesional lymphocytes in small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol* 1995, 131, 321-324.
10. **Muche M., Lukowsky A., Heim J., Friedrich M., Audring H., Sterry W.:** Demonstration of frequent occurrence of clonal T-cell in the peripheral blood but not in the skin of patients with small plaque parapsoriasis. *Blood* 1999, 94, 1409-1417.
11. **Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berui E., Swerdlow S.H. i inni:** WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005, 105, 3768-3785.
12. **Belousova I.E., Vanecek T., Samtsov A.V., Michal M., Kazakov D.:** A patient with clinicopathologic features of small plaque parapsoriasis presenting later with plaque-stage mycosis fungoides: report of a case and comparative retrospective study of 27 cases of "nonprogressive" small plaque parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008, 59, 474-482.
13. **Sarveswari K.N., Yesudian P.:** The conundrum of parapsoriasis versus patch stage of mycosis fungoides. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009, 75, 229-235.
14. **Siegel R.S., Pandolfino T., Guitart J., Rosen S., Kuzel T.M.:** Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. *J Clin Oncol* 2002, 18, 2908-2925.
15. **Jabłońska S.:** Choroby skóry. PZWL, Warszawa, 1980, 393-399.
16. **Stachowitz S., Mempel M., Schmöckel C., von Spanyi R., Abeck D.:** Variable course of patients with plaque parapsoriasis: lack of transformation into tumorous mycosis fungoides. *Blood* 2000, 95, 3635-3636.
17. **Simon M., Faig M.J., Kind P., Sander C.A., Kaudewitz P.:** Large plaque parapsoriasis: clinical and genotypic correlations. *J Cutan Pathol* 2000, 27, 57-60.
18. **Sanchez J.L., Ackerman A.B.:** The patch stage of mycosis fungoides: criteria for histologic diagnosis. *Am J Dermatopathol* 1979, 1, 5-26.
19. **Burg G., Kempf W., Haeffner A.C., Nestle F.O., Hess-Schmidt M., Doebbeling U. i inni:** Cutaneous lymphomas. *Curr Probl Dermatol* 1997, 9, 137-204.
20. **Olsen D., Vonderheid E., Pimpinelli N., Willemze P., Kim Y., Knobler R. i inni:** Revision to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007, 110, 1713-1722.
21. **Naraghi Z.S., Seirafi H., Valikhani M., Famaghi F., Kavusi S., Dowlati Y.:** Assessment of histologic criteria in the diagnosis of mycosis fungoides. *Int J Dermatol* 2003, 42, 45-52.
22. **Bukhari I.A.:** Poikilodermatous variant of mycosis fungoides. *J Drug Dermatol* 2006, 5, 190-195.
23. **Roszkiewicz J., Roszkiewicz A., Placek W., Jasiel-Walikowska E., Wilkowska A., Kobierska G. i inni:** Poikilodermiczna postać ziarniniaka grzybiastego u 14 letniego chłopca. *Przeegl Dermatol* 1999, 86, 575-581.
24. **Santucci M., Biggeri A., Feller A.C., Burg G.:** Accuracy, concordance and reproducibility of histologic diagnosis in cutaneous T-cell lymphoma: an EORTC cutaneous lymphoma project group study. *Arch Dermatol* 2000, 136, 497-502.
25. **Vonderheid E.C., Tan E., Sobel E.L., Schwab E., Micaily B., Jegasothy B.V.:** Clinical implications of immunologic phenotyping in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1987, 17, 40-52.
26. **Duvic M., Cather J.C.:** Emerging new therapies for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 2000, 18, 147-156.
27. **Muche J.M., Gellrich S., Sterry W.:** Treatment of cutaneous T-cell lymphomas. *Sem Cutan Med Surg* 2002, 19, 142-148.
28. **Hofer A., Cerroni L., Kerl H., Wolf P.:** Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999, 135, 1377-1380.
29. **Roupe G., Sandstrom M.H., Jellstrom C.:** PUVA in early mycosis fungoides may give long-term remission and delay extracutaneous spread. *Acta Derm Venereol* 1996, 76, 475-478.
30. **Querfeld C., Rosen S.T., Kuzel T.M., Kirby K.A., Roenigk H.H., Prinz B.M. i inni:** Long term follow up of patient with early stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UVA-monotherapy. *Arch Dermatol* 2005, 141, 305-311.

Otrzymano: 21 I 2010 r.

Zaakceptowano: 23 II 2010 r.