

Przypadek anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego z ekspresją ALK – postać skórna czy układowa?

A case of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma – a cutaneous or systemic variant?

Alina Jankowska-Konsur¹, Joanna Maj¹, Iwona Kuczborska¹, Grzegorz Mazur²

¹Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

²Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Kazimierz Kuliczkowski

Przeł Dermatol 2009, 96, 388–392

SŁOWA KLUCZOWE:
anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy, CD30, ALK.

KEY WORDS:
anaplastic large cell lymphoma, CD30, ALK.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr n. med. Alina Jankowska-Konsur
Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Akademii Medycznej
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
e-mail: ajanko@op.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy jest chorobą rozrostową, w przebiegu której może dochodzić do pierwotnego lub wtórnego zajęcia skóry.

Cel pracy. Przedstawienie pacjentki ze zmianami skórnymi w przebiegu anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego z ekspresją markera postaci układowej tej choroby bez zajęcia narządów wewnętrznych i węzłów chłonnych.

Opis przypadku. Do Kliniki Dermatologii zgłosiła się 55-letnia kobieta ze zmianami rumieniowo-naciekowymi, częściowo z tendencją do rozpadu, rozwijającymi się na tułowiu i kończynach od około 4 miesięcy. W badaniu histopatologicznym ze zmiany skórnej rozpoznano anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy z ekspresją ALK. W badaniach obrazowych nie stwierdzono nacieków chłoniakowych w narządach wewnętrznych i węzłach chłonnych. W leczeniu zastosowano chemioterapię według schematu CHOP, uzyskując podczas siedmioletniej obserwacji całkowitą remisję.

Wnioski. Ekspresja ALK jest cechą charakterystyczną dla postaci układowej anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego. Brak zajęcia narządów wewnętrznych świadczy o wczesnym rozpoznaniu choroby, która jednak, wobec poważnego rokowania, wymaga intensywnej terapii.

ABSTRACT

Introduction. Anaplastic large cell lymphoma is a lymphoproliferative disorder with primary or secondary skin involvement.

Objective. Presentation of a patient with skin lesions in the course of anaplastic large cell lymphoma with expression of ALK, a marker of systemic disease, without internal organ involvement.

Case report. A 55-year old woman was referred to the hospital with erythematous, infiltrative, partially ulcerating skin lesions, developing for 4 months on the trunk and extremities. On the basis of skin biopsy CD30 positive anaplastic large cell lymphoma was diagnosed. Imaging analysis did not reveal any lymphoma infiltrations in the internal organs and lymph nodes. In the treatment a chemotherapy regimen

(CHOP) was administered with complete remission in the 7-month follow-up.

Conclusions. ALK expression is a characteristic feature of systemic anaplastic large cell lymphoma. Despite early diagnosis and no internal organ involvement, uncertain prognosis of the disease requires intensive therapy.

WPROWADZENIE

Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy (ang. *anaplastic large cell lymphoma* – ALCL) jest jednostką chorobową z kręgu rozrostów limforetikularnych z charakterystyczną ekspresją antygenu CD30. Rozrosty limfoproliferacyjne CD30+ stanowią w praktyce dermatologicznej drugą co do częstości występowania grupę chłoniaków, po ziarniniaku grzybiastym.



Rycina 1. Rozsiane zmiany rumieniowo-naciekowe na tułowiu i kończynach w przebiegu ALCL

Figure 1. Disseminated erythematous infiltrative lesions on the trunk and extremities in the course of ALCL

W trakcie choroby do rozwoju nacieków nowotworowych w obrębie skóry może dochodzić pierwotnie lub wtórnie. Z tego powodu lekarze dermatolodzy, obok hematologów, odgrywają znaczącą rolę w diagnostyce zarówno postaci pierwotnie skórnej, jak i pierwotnie układowej.

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie przypadku ALCL z ekspresją markera postaci układowej, w którym stwierdzono wyłącznie zajęcie skóry.

OPIS PRZYPADKU

Do Kliniki Dermatologii przyjęto 55-letnią pacjentkę w celu diagnostyki zmian skórnych rozwijających się od około 4 miesięcy. Wykwity skórne o charakterze rumieniowo-naciekowym były zlokalizowane na powłokach brzusznych i kończynach (ryc. 1., 2.). Obserwowano również pojedyncze guzki z tendencją do rozpadu w dole podkolanowym



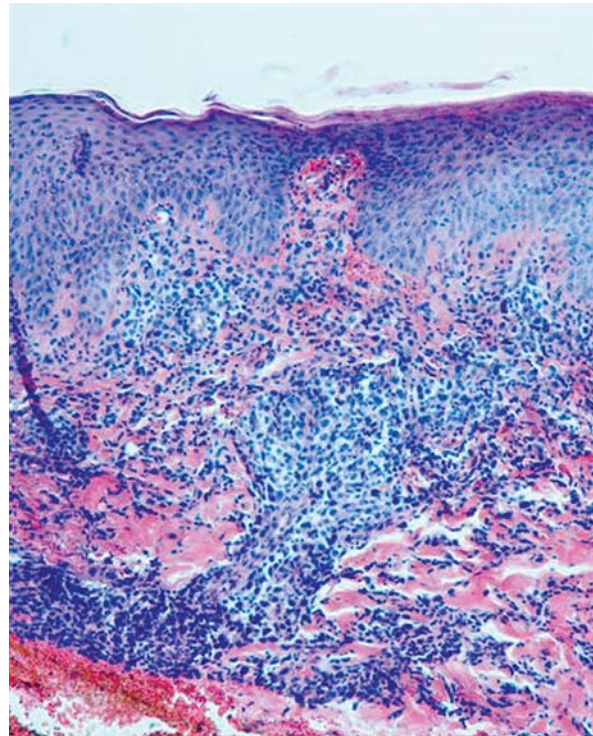
Rycina 2. Zmiana rumieniowo-naciekowa o średnicy 6 cm na tułowiu u chorej z ALCL

Figure 2. Erythematous infiltrative lesion, 6 cm in diameter, on the trunk of the patient with ALCL



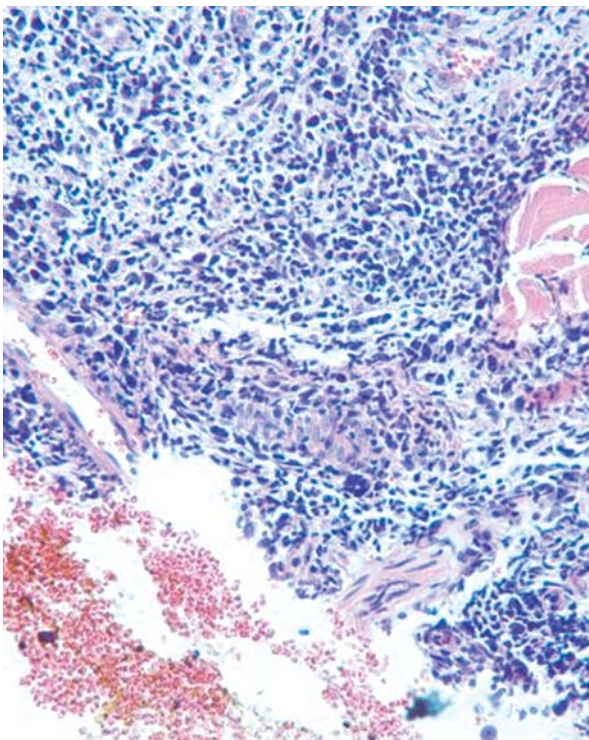
Rycina 3. Zmiana naciekowa z tendencją do rozpadu w prawym dole podkolanowym w przebiegu ALCL

Figure 3. Infiltrative lesion with a tendency to ulceration under the right knee



Rycina 4. Obfity naciek limfocytarny w skórze właściwej, wykazujący tendencję do gromadzenia się wokół naczyń. W naskórku nieregularna akantozą z hiperkeratozą i parakeratozą. Widoczny niewielki epidermotropizm

Figure 4. Abundant, predominantly perivascular lymphocytic infiltration, in the dermis. In the epidermis irregular acanthosis with hyper- and parakeratosis and mild epidermotropism



Rycina 5. Część komórek nowotworowych z cechami atypii, często z dobrze widocznymi dominującymi jąderkami. Miejscami obecne mitozy patologiczne

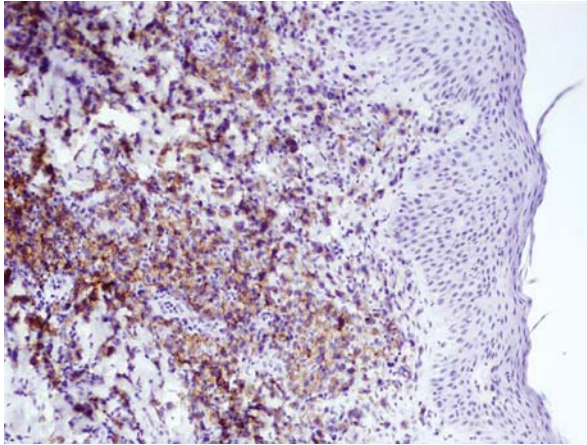
Figure 5. Some neoplastic cells with atypia and dominant nucleoli and presence of pathological mitoses

prawym (ryc. 3.). W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono powiększenia obwodowych węzłów chłonnych, wątroby i śledziony. W badaniach obra-

zowych (badanie ultrasonograficzne i tomografia komputerowa jamy brzusznej oraz RTG klatki piersiowej) nie wykazano hepatosplenomegalii oraz zmian ogniskowych. W badaniu neurologicznym i laryngologicznym z endoskopią nosogardła nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wyniki badań biochemicznych, morfologii i rozmazu krwi obwodowej mieściły się w granicach normy. Odczyn Biernackiego w pierwszej godzinie wynosił 4.

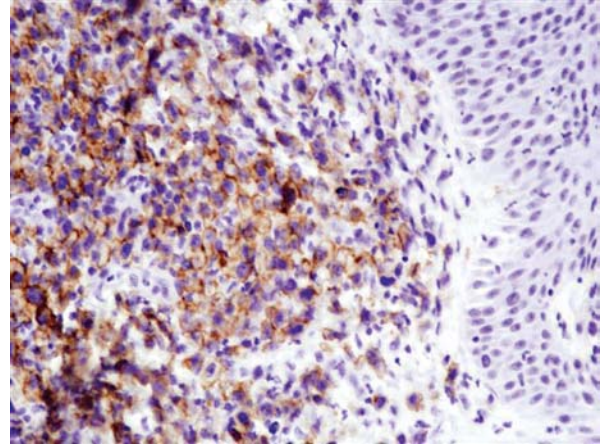
W badaniu histopatologicznym pobranym ze zmiany skórnej stwierdzono obfity naciek limfocytarny w skórze właściwej, wykazujący tendencję do gromadzenia się wokół naczyń. W naskórku obserwowano nieregularną akantozę, hiperkeratozę i parakeratozę oraz niewielki epidermotropizm (ryc. 4.). Część komórek miała cechy atypii, z dobrze widocznymi, dominującymi jąderkami. Miejscami obserwowano mitozy patologiczne (ryc. 5.). W badaniach immunohistochemicznych komórek nacieku stwierdzono ekspresję Ki67+, ALK+, EMA+ (ryc. 6.) oraz brak ekspresji CD3 i CD20. Ekspresją CD30+ charakteryzowało się 75% komórek nacieku (ryc. 7.).

Na podstawie obrazu klinicznego oraz wykonanych badań dodatkowych rozpoznano anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy i po konsultacji hematologicznej rozpoczęto chemioterapię według



Rycina 6. Ekspresja ALK w komórkach nowotworowych w przebiegu ALCL

Figure 6. ALK expression in the neoplastic cells in the course of ALCL



Rycina 7. Ekspresja antygenu CD30+ w komórkach nowotworowych w przebiegu ALCL

Figure 7. CD30 expression in the neoplastic cells in the course of ALCL

schematu CHOP (cyklofosfamid, doksyrubicyna, winkrystyna, prednizon). Po pięciu cyklach chemioterapii stwierdzono całkowitą remisję zmian skórnych, która utrzymywała się przez następne 7 miesięcy obserwacji (do czasu ostatniej wizyty kontrolnej).

OMÓWIENIE

Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy występuje w postaci układowej (ang. *systemic ALCL* – s-ALCL), w przebiegu której może dochodzić do wtórnego zajęcia skóry, lub pierwotnie skórnej (ang. *cutaneous ALCL* – c-ALCL). Obie jednostki chorobowe różnią się przebiegiem, rokowaniem oraz stosowanym leczeniem [1]. Pierwotnie skórna postać jest łagodną chorobą limfoproliferacyjną, z pięcioletnim czasem przeżycia sięgającym 100% [2, 3]. Często obserwuje się samoistne remisje, chociaż istnieje tendencja do nawrotów. W leczeniu c-ALCL skuteczną jest miejscowa radioterapia lub wycięcie chirurgiczne zmiany z następczą radioterapią. W przypadku zmian mnogich można osiągnąć korzystny efekt, stosując metotreksat w małych dawkach [4].

Z powodu gorszego rokowania s-ALCL wymaga intensywnego leczenia od momentu ustalenia rozpoznania. Postępowaniem z wyboru jest chemioterapia, zwykle według schematu CHOP. Przy dobrej odpowiedzi na leczenie rokowanie znacznie się poprawia i przeżycie pięcioletnie sięga 87%. Brak remisji jest złym czynnikiem prognostycznym, wymagającym zastosowania terapii alternatywnej lub leczenia eksperymentalnego.

Ze względu na podobny obraz zmian skórnych, a zarazem całkowicie odmienny przebieg postaci uogólnionej i pierwotnie skórnej, zaleca się wnikliwą diagnostykę różnicującą obie choroby. Oprócz ba-

dań obrazowych uwidaczniających zajęcie węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych w s-ALCL, w obu przypadkach należy wykonać biopsję zmiany skórnej z badaniem histopatologicznym i immunofenotypowaniem. W badaniu histopatologicznym uwidacznia się zwykle rozległy nacieki złożony z dużych pleomorficznych, anaplastycznych lub immunoblastycznych komórek limfoidalnych, zajmujący skórę właściwą, częściowo tkankę podskórną, rzadziej naskórek. Komórki nowotworowe mają jedno lub wiele okrągłych lub o nieregularnym kształcie jąder i wyraźne jąderka. Charakteryzują się zwykle fenotypem limfocytów T CD4+, ze zmienną utratą antygenów CD2, CD3 i CD5. W niewielkim odsetku (< 5%) obserwuje się przypadki CD8+ [5]. Cechą charakterystyczną nacieków w przebiegu ALCL jest obecność limfocytów CD30+, stanowiących 75 lub więcej procent nowotworowych komórek naciekających [1]. W odróżnieniu od s-ALCL, w c-ALCL obserwuje się ponadto obecność antygenu skórnych chłoniaków (ang. *cutaneous lymphoma antigen* – CLA) oraz nabłonkowego antygenu błonowego (ang. *epithelial membrane antigen* – EMA). W 60% przypadków s-ALCL stwierdza się ekspresję kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase* – ALK) [6].

W omawianym przypadku u chorej stwierdzono w badaniu immunopatologicznym wycinka ze zmiany skórnej ekspresję ALK, która jest wskaźnikiem translokacji chromosomalnej t(2;5), charakterystycznym dla postaci uogólnionej, nie odnotowano natomiast zajęcia węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych [7]. W piśmiennictwie światowym istnieje niewiele doniesień dotyczących ekspresji tego antygenu w c-ALCL i większość badaczy jest zgodna, że w tego typu przypadkach mamy raczej

do czynienia z wcześniej wykrytą postacią układową, która wymaga intensywnego leczenia już od momentu ustalenia rozpoznania [8].

Piśmiennictwo

1. **de Bruin P.C., Beljaards R.C., van Heerde P., van der Valk P., Noorduyt L.A., van Krieken J.H. i inni:** Differences in clinical behaviour and immunophenotype between primary cutaneous and primary nodal anaplastic large cell lymphoma of T or null cell phenotype. *Histopathol* 1993, 23, 127-135.
2. **Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S.H. i inni:** WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005, 105, 3768-3785.
3. **Maj J., Jankowska-Konsur A.:** CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders of the skin. [w]: *New research on cutaneous lymphomas*. A. Fernandez-Flores (red.), Nova Biomedical Books, Nowy Jork, 2007, 88-101.
4. **Shehan J.M., Kalajahi A.N., Markovic S.N., Ahmed I.:** Management of multifocal primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004, 51, 103-110.
5. **Paulli M., Berti E., Rosso R., Boveri E., Kindl S., Klersy C. i inni:** CD30/Ki-1 positive lymphoproliferative disorders of the skin: clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Clin Oncol* 1995, 13, 1343-1354.
6. **Stein H., Foss H.D., Dürkop H., Marafioti T., Delsol G., Pulford K. i inni:** CD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic and clinical features. *Blood* 2000, 96, 3681-3695.
7. **De Coteau J.F., Butmarc J.R., Kinney M.C., Kadin M.E.:** The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large cell lymphoma of nodal origin. *Blood* 1996, 87, 3437-3441.
8. **Bekkenk M., Geelen F.A., van Voorst Vader P.C., Heule F., Geerts M.L., van Vloten W.A. i inni:** Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000, 95, 3653-3661.

Otrzymano: 13 VII 2009 r.

Zaakceptowano: 5 X 2009 r.