

Chłoniak rzekomy T-komórkowy skóry u trzyletniej dziewczynki

Cutaneous T-cell pseudolymphoma in a 3-year old girl

Jadwiga Roszkiewicz, Magdalena Lange, Agnieszka Cegielska

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

Przegl Dermatol 2009, 96, 395–399

SŁOWA KLUCZOWE:

chłoniaki rzekome, chłoniak rzekomy skóry T-komórkowy, ciężki, złożony niedobór odporności (SCID), przeszczep szpiku.

KEY WORDS:

pseudolymphomas, cutaneous T-cell pseudolymphoma, severe combined immunodeficiency syndrome (SCID), bone marrow transplantation.

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

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Rzekome chłoniaki skóry to heterogenna grupa schorzeń definiowana jako łagodne, odczynowe rozrosty limfocytów T lub B. Klinicznie i histologicznie zmiany te mogą niejednokrotnie naśladować chłoniaki, charakteryzują się natomiast łagodnym przebiegiem z tendencją do samoistnego ustępowania. W większości przypadków etiologia schorzenia jest nieznana. Uważa się, że zmiany mogą być prowokowane ukąszeniami przez stawonogi, infekcjami (*Herpes zoster*, *Borrelia burgdorferi*), tatuażem, urazem, akupunkturą, szczepieniami oraz lekami.

Cel pracy. Prezentacja przypadku współistnienia ciężkiego złożonego niedoboru odporności z rozsianym rzekomym chłoniakiem T-komórkowym skóry.

Opis przypadku. U trzyletniej dziewczynki w okresie letnim na skórze twarzy, kończyn górnych i dolnych wystąpiły zmiany guzkowe, barwy czerwono-brunatnej, ze złuszczeniem powierzchni, którym nie towarzyszyły dolegliwości subiektywne. Nie reagowały one na leczenie miejscowymi preparatami glikokortykosteroidowymi i przeciwwierzbowymi. Na podstawie badania histopatologicznego skóry, w którym stwierdzono obecność obfitego nacieku z histiocytów i limfocytów T, ustalono rozpoznanie rzekomego chłoniaka T-komórkowego. Jednocześnie z powodu nawracających zapaleń płuc i oskrzeli oraz przewlekłej biegunki pacjentkę konsultowano w Centrum Zdrowia Dziecka, gdzie stwierdzono ciężki złożony niedobór odporności.

Wnioski. Zaprezentowano przypadek trzyletniej dziewczynki z ciężkim złożonym niedoborem odporności, u której rozwinęła się rozsiana postać chłoniaka rzekomego skóry z komórek T jako odczyn na ukąszenia przez owady. Całkowite wyleczenie pacjentki i przywrócenie funkcji obronnych organizmu uzyskano dopiero po przeszczepieniu komórek macierzystych krwi.

ABSTRACT

Introduction. Cutaneous pseudolymphomas (CPL) constitute a heterogeneous group of skin disorders, defined as benign lymphocytic infiltration of the skin. Although pseudolymphomas can mimic B-cell and T-cell lymphomas, their character is benign with a tendency to spontaneous remission. In a majority of cases CPL is idiopathic. However, sometimes it can be provoked by arthropods' bites,

infections (herpes zoster, *Borrelia burgdorferi*), tattoos, acupuncture, trauma, vaccinations, desensitization or medications.

Objective. To present a case of coexistence of severe combined immunodeficiency with disseminated T-cell pseudolymphoma cutis.

Case report. A 3-year old patient with numerous disseminated nodular skin lesions localized on the face as well as lower and upper extremities was treated in our department. The lesions appeared during the summer, did not cause any symptoms and were resistant to local therapy with corticosteroids. On the basis of histopathological examination of the skin biopsy, which revealed dense infiltrates of histiocytes and T-cells, the diagnosis of T-cell pseudolymphoma was established. Due to severe, recurrent infections of the respiratory tract and chronic diarrhoea the patient was consulted in the Children's Memorial Health Institute, where after many diagnostic procedures severe combined immunodeficiency syndrome was recognized.

Conclusions. We present a case of a 3-year old girl with severe combined immunodeficiency, who developed disseminated cutaneous T-cell pseudolymphomatous reaction due to insect bites and who achieved complete remission after hematopoietic stem cell transplantation.

WPROWADZENIE

Rzekome chłoniaki skóry (ang. *cutaneous pseudolymphomas* – CPL) stanowią niejednorodną grupę chorób o różnej etiologii, cechującą się odczynowym rozrostem limfocytów T (CPTL) lub B (CPBL). W obrazie histologicznym, a niekiedy również klinicznym, zmiany te przypominają proces złośliwy, charakteryzują się jednak łagodnym przebiegiem i tendencją do samoistnego ustępowania. Zawierający domieszkę różnych komórek zapalnych naciek limfocytarny w skórze ma układ pasmowaty, guzkowy lub rozsiany [1–6].

Odróżnienie CPTL od chłoniaka wyłącznie na podstawie obrazu histologicznego nie zawsze jest możliwe i niekiedy wymaga zastosowania technik immunotypowania i molekularnego określenia klonalności komórek. Klonalność nie może być jednak traktowana jako jednoznaczny marker złośliwości, ponieważ cecha ta może występować w niektórych dermatozach zapalnych [2, 6–10]. Istnieją ponadto chłoniaki o powolnym i stosunkowo łagodnym przebiegu, a odróżnienie rozrostu łagodnego od złośliwego możliwe jest dopiero po dłuższej obserwacji chorego.

Chociaż przyczyny wystąpienia CPL w większości przypadków są nieznane, jako czynniki najczęściej wywołujące wymienia się: zakażenie *Borrelia burgdorferi*, półpasiec, zakażenie HIV, tatuaż, ukąszenia owadów, świerzb, szczepienia, wstrzyknięcia antygenów odczulających, urazy, akupunkturę, leki, a także fotodermatozy [1, 11–15].

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie trzyletniej dziewczynki z ciężkim niedoborem odporności, u której rzekomy T-komórkowy chłoniak skóry wystąpił prawdopodobnie jako odczyn na ukąszenia przez owady.

OPIS PRZYPADKU

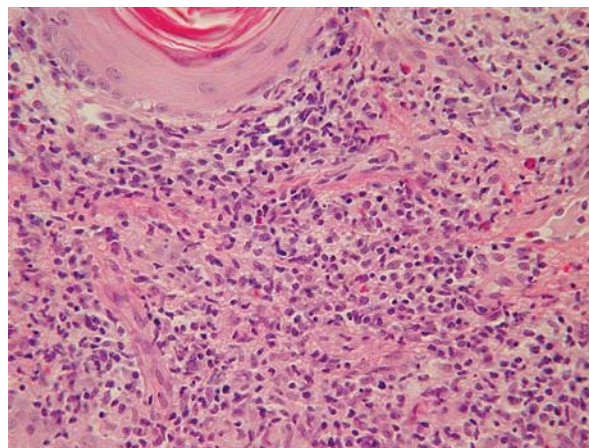
Trzyletnia dziewczynka, urodzona z II ciąży, bez obciążającego wywiadu rodzinnego, z niepowikłanym okresem noworodkowym, została przysłana do Kliniki Dermatologicznej na konsultację z powodu utrzymujących się od 18. miesiąca życia licznych wykwitów guzkowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, barwy czerwonobrunatnej z nieznacznym złuszczeniem na powierzchni. Wykwity te były zlokalizowane wyłącznie na twarzy, kończynach górnych i dolnych (ryc. 1A., B.) i nie powodowały dolegliwości subiektywnych, a niektóre z nich wykazywały tendencję do bliznowacenia. Z powodu wystąpienia zmian w okresie letnim, głównie na odsłoniętych częściach ciała, oraz faktu, że dziecko mieszka poza miastem, sugerowano, że zmiany skórne mogą być odczynem na ukąszenia przez owady.

Dziewczynkę leczono miejscowymi preparatami glikokortykosteroidowymi, po których nie obserwowano poprawy. Podobnie dwukrotnie stosowane przez lekarza pediatrę leczenie przeciwświerzbowe nie przyniosło efektu terapeutycznego. W Klinice

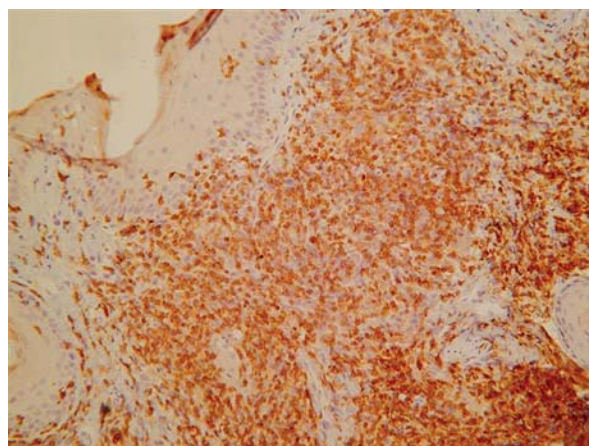


Rycina 1A, B. Liczne, ciemnobrunatnej barwy drobne guzki rozsiane na skórze kończyn, z oszczędzeniem tułowia
Figure 1A, B. Numerous dark-brown small papules disseminated on the skin of extremities, sparing the trunk

pobrano wycinek ze zmian skórnych z podejrzeniem łagodnej histiocytozy. W badaniu histopatologicznym wykazano w warstwie podnaskórkowej, głównie wokół drobnych naczyń krwionośnych, obfity naciek z komórek histiocytarnych z domieszką licznych, drobnych limfocytów bez cech atypii, wykazujący minimalny epidermotropizm (ryc. 2.). Badaniem immunohistochemicznym określono następujący fenotyp limfocytów: CD20⁻, CD3⁺, CD8⁺ CD4⁺,



Rycina 2. Obraz histopatologiczny. Obfity naciek zapalny złożony z komórek histiocytarnych i licznych drobnych limfocytów
Figure 2. Histopathology – dense histiocytic infiltration with numerous lymphocytes



Rycina 3. Barwienie immunohistochemiczne. W nacieku liczne limfocyty CD3⁺
Figure 3. Immunohistochemical staining. Numerous CD3⁺ lymphocytes

CD30⁻, CD1a⁻ (ryc. 3.). Wysłunięto wniosek, że całość obrazu mikroskopowego przemawia za rozpoznaniem chłoniaka rzekomego skóry T-komórkowego.

Z powodu nawracających zapaleń płuc i oskrzeli, przewlekłej biegunki, wrzodziejących zapaleń jamy ustnej oraz zaburzeń odżywienia, po konsultacji z lekarzem pediatrą, dziewczynkę skierowano do Centrum Zdrowia Dziecka (CZD) w celu diagnostyki ewentualnego niedoboru odporności. W CZD stwierdzono limfopenię bez eozynofilii. Poziom IgG był zwiększony z zaburzeniami dystrybucji w podklasach, poziom IgA był obniżony, nie było produkcji swoistych przeciwciał. Ocena odporności komórkowej wykazała małą liczbę limfocytów T i B, zwiększoną liczbę komórek NK oraz głęboko zaburzoną odpowiedź limfocytów T w teście stymulacji mitogenami. Stwierdzono ponadto czynne zakaże-



Rycina 4. Na skórze kończyn liczne, delikatne bliznki powstałe po ustąpieniu zmian skórnych

Figure 4. Numerous subtle scars after healing of skin lesions

nie wirusem cytomegalii (CMV) oraz grzybem *Aspergillus*.

W badaniach obrazowych wykazano cechy śródmiąższowego zapalenia płuc, powiększone węzły chłonne w śródpiersiu i jamie brzusznej. W powtórnie wykonanej biopsji ze zmian skórnych stwierdzono w skórze właściwej i tkance podskórnej ogniska nacieku zapalnego z tendencją do tworzenia ziarniaków. Naciek zapalny miał charakter mieszanokomórkowy i złożony był z histiocyków i limfocytów. W populacji tych ostatnich przeważały limfocyty T-cytotoksyczne, limfocyty T-pomocnicze były mniej liczne, a najmniej było limfocytów B. Zdaniem patomorfologa, obraz taki może odpowiadać zaburzonej odpowiedzi immunologicznej na nieznanego patogen u pacjenta z niedomogą immunologiczną. Wykluczono ponadto histiocytozę oraz złośliwy rozrost nowotworowy. Do podobnych wniosków doprowadziły również wyniki badania biopsji szpiku.

Na podstawie obrazu klinicznego i badań dodatkowych u dziecka rozpoznano ciężki złożony niedobór odporności (ang. *severe combined immunodeficiency* - SCID), określony początkowo jako zespół

Omenna. Ze względu na brak mutacji w genach *RAG1/2* oraz *IL-7 RA* oraz brak typowej dla tego zespołu erytrodemii, wykluczono zespół Omenna i typ niedoboru pozostał bliżej nieokreślony. W terapii zastosowano wiele leków przeciwbakteryjnych, ze względu na zakażenie CMV - gancyklowir, natomiast ze względu na zakażenie grzybicze - wraikozol.

Po wykluczeniu procesu nowotworowego i rozpoznaniu SCID, rozpoczęto procedurę przygotowania do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Włączono leczenie immunosupresyjne cyklosporyną A (dawka początkowa 60 mg/dobę) i prednizonem (15 mg/dobę) oraz rozpoczęto substytucję preparatami immunoglobulin. Po przeprowadzeniu kondycjonowania (busulfan, cyklofosfamid, globulina antytymocytarna) przetoczono dziecku allogeniczne komórki macierzyste z krwi obwodowej od niespokrewnionego dawcy.

Okres po transplantacji był bardzo burzliwy i powikłany wystąpieniem objawów odrzucania przeszczepu, takich jak: wysoka nieinfekcyjna gorączka, zmiany na skórze typu *rash*, nacieki i zmiany zastoinowe w płucach, spadki ciśnienia, hipotermia i masywne obrzęki obwodowe, określonych jako *engraftment syndrome* [16]. Doszło również do reaktywacji zakażenia CMV. Dziecko przeszło skuteczne leczenie na oddziale intensywnej terapii, gdzie stosowano dopaminę, steroidy, antybiotyki, leki przeciwgrzybicze oraz cyklosporynę. Terapię tym ostatnim lekiem w dawce 20 mg/dobę kontynuowano przez 6 miesięcy po przeszczepie. Przed rokiem dziewczynkę ponownie konsultowano w Klinice Dermatologii, gdzie stwierdzono całkowite ustąpienie zmian skórnych, po których pozostały zanikowe bliznki (ryc. 4.).

Obecnie dziewczynka, która ma 6 lat, czuje się dobrze i nie choruje częściej niż inne dzieci.

OMÓWIENIE

U trzyletniego dziecka z SCID rozpoznano rozсіяną postać chłoniaka rzekomego T-komórkowego skóry. Do grupy CPTL zalicza się: limfoidalne osutki polekowe, zmiany limfoidalne w przebiegu wyprysku kontaktowego, przewlekły odczyn guzkowy po ukąszeniu przez stawonogi, świerzbu guzkowy, *actinic reticuloid* oraz, zdaniem części autorów, *papulosis lymphomatoides* [1-3, 6, 8].

Obecność na skórze u opisywanego dziecka długo utrzymujących się licznych czerwono-brunatnych guzków nasuwała przypuszczenie, że mają one charakter świerzbu guzkowego. Uwzględniając jednak fakt, że w rodzinie świerzbu nie występował, a zmiany skórne były zlokalizowane wyłącznie na odsłoniętych częściach ciała (twarz, kończyny) z pominięciem tułowia i wystąpiły w porze letniej, autorzy

niniejszego opracowania byli skłonni uznać, że są one wyrazem przewlekłego odczynu guzkowego po ukąszeniu przez stawonogi, tj. opóźnionej reakcji nadwrażliwości na antygeny owadów [3].

W badaniu histopatologicznym w skórze i tkance podskórnej stwierdzono obfity naciek zapalny składający się z histiocytów i limfocytów bez cech atypii, z tendencją do tworzenia ziarniniaków. Limfocyty wykazywały fenotyp komórek T z przewagą komórek CD8+ nad CD4+. Znamienny jest fakt, że dominacja limfocytów T CD8+ cechuje zmiany skórne przypominające ziarniniak grzybiasty u chorych z zespołem nabytego upośledzenia odporności [17]. Podobny obraz immunohistochemiczny z przewagą limfocytów cytotoksycznych nad limfocytami pomocniczymi obserwowano w przypadku świerzbu guzkowego u chorego w zaawansowanym stadium ziarnicy złośliwej [11]. Można więc przypuszczać, że stwierdzona przez autorów przewaga limfocytów T CD8+ nad T CD4+ wiązała się z ciężkim niedoborem odporności, jaki występował u dziecka. Odczyn CD30, który jest typowy dla *papulosis lymphomatoides* [2, 18, 19], w omawianym przypadku był ujemny, podobnie jak w odczynach po ukąszeniu stawonogów [8], co – zdaniem niektórych autorów [20] – pozwala odróżnić te dwie jednostki chorobowe.

Wykwity guzkowe na skórze dziecka utrzymywały się przez kilkanaście miesięcy, mimo stosowanego leczenia miejscowego (maści kortykosteroidowe, leki przeciwświerzbowe) i ogólnoustrojowego. Oporność zmian skórnych na stosowane preparaty prawdopodobnie wiązała się z występowaniem u dziecka głębokich zaburzeń immunologicznych, typowych dla zespołu SCID [21]. Właściwie zastosowane leczenie – przeszczep komórek macierzystych krwi – doprowadziło w ciągu 6 miesięcy do przywrócenia funkcji obronnych organizmu i całkowitego ustąpienia zmian guzkowych na skórze dziecka.

Piśmiennictwo

1. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: Dermatologia. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2004, 1509-1515.
2. Ploysangam T., Breneman D.L., Mutasim D.F.: Cutaneous pseudolymphomas. J Am Acad Dermatol 1998, 38, 877-895.
3. van Vloten W.A., Willemze R.: The many faces of lymphocytoma cutis. JEADV 2003, 17, 3-6.
4. Lee M.W., Lee D.K., Choi J.H., Moon K.C., Koh J.K.: Clinicopathologic study of cutaneous pseudolymphomas. J Dermatol 2005, 32, 594-601.
5. Lackey J.N., Xia Y., Cho S., Sperling L.C.: Cutaneous lymphoid hyperplasia: a case report and brief review of the literature. Cutis 2007, 79, 445-448.
6. Sokołowska-Wojdyło M., Roszkiewicz J.: Pierwotne chłoniaki skóry. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2008.
7. Wechsler J., Bagot M.: T-cell receptor and immunoglobulin gene rearrangements in cutaneous T-cell-rich pseudolymphomas. J Invest Dermatol 1991, 96, 799.
8. Rijlaarsdam U., Bakels V., van Oostveen J.W., Gordijn R.J., Geerts M.L., Meijer C.J. i inni: Demonstration of clonal immunoglobulin gene rearrangements in cutaneous B-cell lymphomas and pseudo-B-cell lymphomas: differential diagnostic and pathogenetic aspects. J Invest Dermatol 1992, 99, 749-754.
9. Weinberg J., Rook A.H., Lessin S.R.: Molecular diagnosis of lymphocytic infiltrates of the skin. Arch Dermatol 1993, 129, 1491-1500.
10. Hammer E., Sanguenza O., Suwanjinar P., White C.R. Jr., Brazier R.M.: Immunophenotypic and genotypic analysis in cutaneous lymphoid hyperplasia. J Am Acad Dermatol 1993, 28, 426-433.
11. Walton S., Bottomley W.W., Wyatt E.H., Bury H.P.R.: Pseudo T-cell lymphoma due to scabies in a patient with Hodgkin's disease. Br J Dermatol 1991, 124, 277-278.
12. Hwang H., Jones D., Prieto V.G., Schulz C., Duvic M.: Persistent atypical lymphocytic hyperplasia following tick bite in child: report of a case and review of the literature. Pediatric Dermatol 2001, 18, 481-484.
13. Colli C., Leinweber B., Mülleger R., Chott A., Kerl H., Cerroni L.: Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. J Cutan Pathol 2004, 31, 232-240.
14. Cerroni L., Borroni R.G., Massone C., Chott A., Kerl H.: Cutaneous B-cell pseudolymphoma at the site of vaccination. Am J Dermatopathol 2007, 29, 538-542.
15. Steiner A., Stehr K., Rösch W.: Lymphocytoma cutis benign. Case report of a 9 year old boy. Urologe A 2007, 46, 160-162.
16. Spitzer T.R.: Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001, 27, 893-898.
17. Zhang P., Chiriboga L., Jacobson M., Marsh E., Hennessey P., Schinella R.: Mycosis fungoides-like T-cell cutaneous lymphoid infiltrates in patients with HIV infection. Am J Dermatopathol 1995, 17, 29-35.
18. Willemze R., Beljaards R.C.: Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1) – positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. J Am Acad Dermatol 1993, 28, 973-998.
19. Roszkiewicz A., Roszkiewicz J., Kobierska G., Lange M., Włodarkiewicz A.: Papulosis lymphomatoides – evolving in to a cutaneous CD30-positive large cell lymphoma. Dermatol Klin 1999, 1, 79-84.
20. Smoller B.R., Longacre T.A., Warnke R.A.: Ki-1 (CD30) expression in differentiation of lymphomatoid papulosis from arthropod bite reactions. Mod Pathol 1992, 5, 492-496.
21. Gennery A.R., Cant A.J.: Diagnosis of severe combined immunodeficiency. J Clin Pathol 2001, 54, 191-195.

Otrzymano: 20 X 2009 r.
Zaakceptowano: 17 XI 2009 r.