

Chłoniaki skóry z komórek T należą do najczęściej spotykanych skórnych rozrostów limfocytów. Chłoniaki nieziarnicze stanowią ok. 4,5% nowotworów, a rozrosty nowotworowe limfocytów T stanowią 12–15% chłoniaków nieziarniczych. W pracy przedstawiono przypadek chłoniaka u 24-letniego mężczyzny, który został skierowany z Wojewódzkiego Szpitala Obserwacyjno-Zakaźnego do Kliniki Dermatologii w Bydgoszczy. W wywiadzie stwierdzono u pacjenta obecność objawów ogólnych: spadek masy ciała o 12 kg w ciągu roku oraz stany gorączkowe. Po raz pierwszy zmiany skórne pojawiły się 4 mies. przed hospitalizacją i od początku towarzyszył im silny świąd skóry. Na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych i badania histopatologicznego ustalono wstępne rozpoznanie chłoniaka. Pacjenta skierowano do Centrum Onkologii, gdzie po wykonaniu dodatkowych badań diagnostycznych i oceniu stopnia zaawansowania choroby został zakwalifikowany do leczenia wg schematu CHOP.

Słowa kluczowe: chłoniaki, *T-cell lymphoma*

Chłoniak z komórek T – opis przypadku

T-cell lymphoma – case report

Wioletta Weiss-Rostkowska¹, Marta Biedka², Waldemar Placek¹, Roman Makarewicz³, Adam Klimowicz³, Ewa Ziółkowska⁴

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra Onkologii i Klinika Brachyterapii, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Samodzielna Praktyka Farmakoterapii Dermatologicznej, Katedra Chorób Skórnych i Wenerycznych, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

⁴Oddział Radioterapii I, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Wstęp

Chłoniaki są bardzo różnorodną grupą nowotworów wywodzących się z limfocytów, komórek prekursorowych i komórek, które powstają w następstwie różnicowania się lub transformacji multipotencjalnej komórki macierzystej. Chłoniaki nieziarnicze (NHL) stanowią ok. 4,5% nowotworów. Z kolei 12–15% NHL to rozrosty nowotworowe limfocytów T (ang. *cutaneous T-cell lymphoma* – CTCL) [1]. Ziarniniak grzybiasty (*mycosis fungoides*) i zespół Sezary'ego są najczęstszymi formami CTCL. W przebiegu chłoniaków zajęcie skóry może mieć charakter pierwotny lub wtórny (tab. 1). Wiele chłoniaków złośliwych pierwotnie rozwija się w skórze i przez wiele lat jest to jedyne umiejscowienie tego nowotworu [2]. Przebieg chłoniaków pierwotnych skóry różni się pod względem klinicznym i histologicznym od chłoniaków zajmujących skórę wtórnie, dlatego zdecydowano się na wprowadzenie klasyfikacji EORTC (WHO), która uwzględnia tę różnicę [3]. Chłoniak należy właściwie sklasyfikować, co pomaga określić rokowanie i zaproponować odpowiednie dla danej jednostki chorobowej oraz zgodne ze stopniem zaawansowania leczenie [1]. Do objawów ogólnych towarzyszących chłoniakom należą:

- gorączka,
- zlewne poty nocne,
- spadek masy ciała minimum 10% w ciągu 6 mies.,
- świąd skóry.

Objawy te często wyprzedzają kliniczną manifestację chłoniaka.

Celem pracy jest przedstawienie rzadkiego przypadku chłoniaka z komórek T z zajęciem skóry w IV stopniu zaawansowania klinicznego u 24-letniego chorego, opis przebiegu choroby i podzielenie się doświadczeniami z zastosowanej diagnostyki i przeprowadzonego leczenia.

Tabela 1. Najczęściej występujące chłoniaki z zajęciem skóry

Table 1. Most common cutaneous T-cell lymphomas

Pierwotne chłoniaki skóry	Chłoniaki z wtórnym zajęciem skóry
ziarniniak grzybiasty	chłoniak z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – DLBCL)
zespół Sezary'ego	chłoniak wewnątrznaczyniowy
chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. <i>anaplastic large cell lymphoma</i> – ALCL)	chłoniak limfoblastyczny z komórek T (ang. <i>T-cell lymphoblastic lymphoma</i> – T-LBL)
	chłoniak angioimmunoblastyczny

Cutaneous T-cell lymphomas are a heterogeneous group of lymphoproliferative disorders. Non-Hodgkin's lymphomas make up 4.5% of all cancers and 12–15% of all lymphomas have T-cell origin. The subject is a 24-year-old man, who was admitted to the Department of Dermatology from the Contagious Department with the chief complaints of weight loss (12 kg during one year) and fever. The first skin lesions appeared 4 months before hospitalization with pruritus. The preliminary histological diagnosis from the skin biopsy specimen was lymphoma, so the patient was sent to the Diagnostic and Observation Ward of the Centre of Oncology in Bydgoszcz, where after diagnostic work-up, staging of the disease and systemic chemotherapy with the CHOP scheme was initiated.

Key word: lymphoma, T-cell lymphoma.

Opis przypadku

W październiku 2004 r. 24-letni mężczyzna został skierowany z Wojewódzkiego Szpitala Obserwacyjno-Zakaźnego w Bydgoszczy do Kliniki Dermatologii w Bydgoszczy celem diagnostyki rozсіяnych zmian skórnych o charakterze guzowatym. Objawy ogólne obserwowane były już wcześniej – spadek masy ciała wynoszący 12 kg od roku, a stany gorączkowe od ok. miesiąca. Zmiany skórne pojawiły się po raz pierwszy 4 mies. przed hospitalizacją i od początku towarzyszył im silny świąd skóry. Wielokrotne leczenie zewnętrzne w warunkach ambulatoryjnych nie przyniosło efektu, dlatego chory został skierowany na leczenie w warunkach szpitalnych. W momencie przyjęcia do Kliniki Dermatologii w Bydgoszczy stwierdzono liczne zmiany skórne o charakterze guzów, guzków i nacieków ostro odgraniczonych o ciemnobrunatnym zabarwieniu, wielkości od kilkunastu milimetrów do kilku centymetrów, swędzących, niebolesnych, występujących na skórze całego ciała z wyjątkiem dystalnych części kończyn i narządów płciowych (ryc. 1–3.). Dodatkowo w badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększenie wszystkich dostępnych grup węzłów chłonnych, palpacyjnie niebolesnych, twardych, ruchomych względem podłoża. Na podstawie przeprowadzonych badań w kierunku EBV i anty-HIV, CMV-IgM wykluczono etiologię wirusową. Klinicznie podejrzewano mastocytozę. W trakcie pobytu stwierdzono pancytopenię, pobrano wycinek ze zmiany guzowatej na udzie do badania histopatologicznego. Uzyskano wynik: pod naskórkiem wolne przestrzenie i cechy epidermotropizmu bardzo słabo wyrażone. Pojedyncze limfocyty małe i z ciemnym jądrem. Naciek głównie wokół gruczołów łojowych i potowych, wnika głęboko do tkanki podskórnej. Dużo figur podziatu, z całkowitą atypią komórkową. W skórze właściwej pasma komórek nowotworowych poprzedzielane pofragmentowanymi włóknami kolagenu. W związku z tym, że obraz sugerował rozpoznanie *T-cell lymphoma*, pacjenta skierowano do Centrum Onkologii. W celu ustalenia stopnia zaawansowania choroby wykonano badanie histologiczne pobranego węzła chłonnego, uzyskując wynik: *Lymphoma malignum diffuse T-cell* – chłoniak o wysokim stopniu złośliwości. CK MNF 116(–), CD20(–), CD45(+), Ki-1 antigen CD30(–). W trepanobiopsji w szpiku stwierdzono śródmiąższowy naciek chłoniaka z komórek T. W biopsji szpiku w obrazie mikroskopowym zaobserwowano komórki nieodróżniane w 68% o różnej wielkości, układ czerwonych krwinek przebiegający torem odnowy normoblastycznej, układ granulocytarny odsetkowo znacznie obniżony (2,6%), w utkaniu chłonnym stwierdzono minimalny wzrost plazmacytów. W tomografii komputerowej klatki piersiowej nie zanotowano odchyleń od normy, a w tomografii komputerowej jamy brzusznej wykazano obecność powiększonych węzłów chłonnych kręzkowych do 2,5 cm. W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono zwiększone stężenie limfocytów (67%), stężenie LDH w granicach normy, natomiast znacznie zwiększone stężenie β_2 -mikroglobuliny – 2028,2 ng/l. Na podstawie przeprowadzonych badań ustalono kliniczny stopień zaawansowania choroby wg TNM – T3N2/3M1 (tab. 2.). W trakcie hospitalizacji chory z powodu leukopenii otrzymywał Neupogen, po konsultacji został zakwalifikowany do leczenia chemicznego wg schematu CHOP (90 mg ADR/DOX *i.v.*, 1400 mg CTX *i.v.*, 2 mg VCR *i.v.*, 100 mg Encortonu *p.o.*). Po otrzymaniu 6 kursów chemioterapii uzyskano całkowitą remisję choroby i przez 1,5 roku mężczyzna pozostawał pod obserwacją Poradni Onkologicznej (ryc. 4.–6.). W lutym 2006 r. ponownie pobrano wycinki do badania histologicznego z miejsc na udzie, gdzie były obecne największe zmiany przed leczeniem. Uzyskano następujący wynik: w naskórku obecna jest hiperkeratoza o luźnym układzie keratyny i miejscowym rogowaceniu przymieszkowym, ogniskowy i niewielki przerost soplí naskórkowych. W skórze właściwej występują mierne nacieki limfohistiocytoze. Obraz mikroskopowy wskazywał na nieswoisty stan zapalny skóry bez cech złośliwości.

W sierpniu 2006 r. wykonano badanie rearanżacji monoklonalnej genów PCR, uzyskując wynik: w kierunku chłoniaka T-komórkowego badanie dodatnie. Pacjent nadal pozostawał pod obserwacją bez cech klinicznych nawrotu



Ryc. 1–3. Pacjent z wieloogniskowym zajęciem skóry przed chemioterapią
Fig. 1–3. Patient with multifocally skin involvement before chemotherapy

Tabela 2. Kliniczne stadium zaawansowania chłoniaków skóry z komórek T, klasyfikacja TNM

Table 2. Clinical stage evaluation for CTCL

Stadium	Opis
skóra (T)	
T0	zmiany podejrzane
T1	wykwity zajmują <10% powierzchni skóry
T2	wykwity zajmują >10% powierzchni skóry
T3	guzy skórne
T4	erythrodermia
węzły chłonne (N)	
N0	węzły bez zmian
N1	węzły powiększone, histopatologicznie bez zmian
N2	węzły klinicznie prawidłowe, histopatologicznie – nacieki
N3	węzły powiększone, histopatologicznie – nacieki
narządy wewnętrzne (M)	
M0	brak zmian
M1	przerzuty

Stadium choroby	Skóra	Węzły chłonne	Inne narządy
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1, T2	N1	M0
IIB	T3	N0, N1	M0
III	T4	N0, N1	M0
IVA	T1-T4	N2, N3	M0

choroby. W czerwcu 2006 r. zgłosił się do Poradni Onkologicznej. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obecność guzków w okolicy stawu skokowego prawego średnicy do 3 cm, o wzmożonej spoistości, ruchome względem podło-

ża o sinawo-bordowym zabarwieniu. W wykonanej w lipcu 2006 r. biopsji cienkoigłowej zmian w okolicy goleni prawej uwidoczono w rozmazach komórki typu limfocytarnego z niewielką atypią – obraz sugerował naciek chłoniaka. Z usuniętych chirurgicznie zmian w styczniu 2007 r. uzyskano wynik, w którym stwierdzono nacieki chłoniaka złośliwego z komórek T, w badaniu immunohistochemicznym: Ki-67 antygen (-), Cyclin D1 (-), B-cell CD20 (-), CD 43(+), CD79a (-), Kappa Light Charins (niejednoznaczny), Lambda Light Charis (niejednoznaczny), Ki 1 antygen CD30 (-). W lutym 2007 r. po konsultacji chemioterapeutycznej chory został zakwalifikowany do leczenia systemowego wg schematu ESHAP (45 mg CDDP *i.v.*, 500 mg Solu Medrol *i.v.*, 72 mg Vepesid *i.v.*, 3600 mg Ara C *i.v.*), otrzymał 4 cykle. Po zakończeniu chemioterapii II rzutu w kwietniu 2007 r. pacjent był hospitalizowany na Oddziale Onkologii w celu wykonania badań kontrolnych. Na podstawie przeprowadzonych badań obrazowych rozpoznano całkowitą remisję choroby, wykonano także biopsję szpiku, stwierdzając szpik anaplastyczny z cechami galaretowatego zwyrodnienia podścieliska. Obraz może odpowiadać uszkodzeniom polekowym.

Po konsultacji w Ośrodku Hematologii i Transplantologii Szpiku w Katowicach chory został zakwalifikowany do przeszczepu szpiku. W lipcu 2007 r. wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych z krwi obwodowej. Pacjent pozostaje pod stałą opieką Poradni Onkologicznej, obecnie nie stwierdza się cech nawrotu choroby.

Podsumowanie

Całkowita liczba zachorowań na CTLL oscyluje w granicach 1/100 tys. przypadków na rok [4]. Objawy kliniczne choroby są różne i zależą od postaci chłoniaka. Początkowo chłoniak upodobia się do innych chorób i objawy bywają mało specyficzne. Dlatego przy przedłużającej się diagnostyce, należy w następnej kolejności pomyśleć o chorobach układu chłonnego. Podejrzewając chłoniaka, należy traktować pacjenta całościowo i tak też prowadzić diagnostykę – bez ograniczania się do jednego narządu czy dolegliwości, z którymi zgłosił się pacjent. Mylące jest także pojawienie się najpierw objawów ogólnych, które mogą przemawiać za inną, częściej występującą jednostką chorobową, co sprawia, że zanim u pacjenta zostanie rozpoznany chłoniak, mi-



Ryc. 4–6. Pacjent w trakcie remisji po chemioterapii
Fig. 4–6. Patient during remission after chemotherapy

ja kilka miesięcy. Dlatego tak ważne jest zebranie wywiadu i dokładne badanie przedmiotowe *cateto* pacjenta. Klasyfikacja chłoniaków jest trudna i stanowi wyzwanie dla lekarza oraz patologa, dlatego w ustaleniu rozpoznania pomocne są coraz bardziej zaawansowane techniki diagnostyczne [5]. Prezentowany w niniejszej pracy przypadek chłoniaka u młodego mężczyzny wskazuje jednak, że mimo dokładnego badania histologicznego, immunohistochemicznego i molekularnego nie udało się zaszeregować chłoniaka do żadnej z grupy chłoniaków wg klasyfikacji WHO/EORTC. Potwierdza to, że pomimo zastosowania najnowocześniejszych technik diagnostycznych, nadal istnieją trudności w dokładnym określeniu rodzaju chłoniaka. Czynniki mającymi wpływ predykcyjny na przeżycie dla chorych z chłoniakami T-komórkowymi wydają się rozległość zajęcia skóry (cecha T) oraz obecność pozaskórnych lokalizacji, takich jak węzły chłonne (N2/N3) czy zajęcie innych narządów (M1) [6], co potwierdziło się u opisywanego pacjenta. Zastosowanie leczenia skojarzonego i/lub agresywnego powinno być ograniczone do chłoniaków o wysokim stopniu złośliwości i/lub postaci pozaskórnej. Badania wskazują, że zastosowanie takiej terapii w przypadku chłoniaków we wczesnym stopniu zaawansowania nie miało wpływu na czas przeżycia [8]. Aktualnie nie ma przyjętego *złotego standardu* w leczeniu chłoniaków T-komórkowych, a schemat CHOP stosowany u pacjentów ze skórnymi postaciami chłoniaka T-komórkowego w IV stopniu zaawansowania daje całkowite przeżycia rzędu 11–34 mies. [7]. Wykorzystanie najnowszych technik diagnostycznych powinno stworzyć lekarzom możliwość doboru indywidualnie leczenia dla każdego pacjenta, dlatego konieczny jest dalszy rozwój badań nad nowymi lekami i terapiami, które stworzą taką możliwość. Kolejny problem, który pojawia się wraz z wejściem nowych technik molekularnych, to odpowiedź na pytanie, kiedy wkraczać z leczeniem, czy należy czekać na kliniczny nawrót choroby? Czy tak jak w przypadku opisanego pacjenta, gdzie po zakończonej terapii i całkowitej klinicznej odpowiedzi na leczenie, po otrzymanym dodatnim wyniku PCR, nie należałoby, uwzględniając stopień zaawansowania choroby oraz czynniki predykcyjne, włączyć leczenie uzupełniające? Ale jakie? Dodatni wynik badania metodą PCR wskazywał na brak wyleczenia i autorzy niniejszej pracy byli świadomi, że dojdzie do nawrotu choroby, jednak wg aktualnych wytycznych należało czekać do klinicznej prezentacji nawrotu choroby.

Piśmiennictwo

1. Jaffe ES, Krenacs L, Raffeld M. Classification of T-cell and NK-cell neoplasms based on the REAL classification. *Ann Oncol* 1997; 8 Suppl 2: 17-24.
2. Anadolu RY, Birol A, Sanli H, Erdem C, Türsen U. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients. *Int J Dermatol* 2005; 44: 559-65.
3. Lu P. Staging and classification of lymphoma. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 160-4.
4. Dummer R. Emerging drugs in cutaneous T-cell lymphomas. *Expert Opin Emerging Drugs* 2005; 10: 381-92.
5. Querfeld C, Guitart J, Kuzel TM, Rosen ST. Primary cutaneous lymphomas: a review with current treatment options. *Blood Rev* 2003; 17: 131-42.
6. McFarlane V, Friedmann PS, Illidge TM. What's new in the management of cutaneous T-cell lymphoma? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 174-84.
7. Marcus R. Current treatment options in aggressive lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44 Suppl 4: S15-27.
8. Couderc B, Dujols JP, Mokhtari F, Norkowski JL, Slawinski JC, Schlaifer D. The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 35: 33-48.
9. Knobler E. Current management strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Dermatol* 2004; 22: 197-208.

Adres do korespondencji

lek. **Wioletta Weiss-Rostkowska**
Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych
Drogą Płciową i Immunodermatologii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera
ul. Kurpińskiego 5
85-096 Bydgoszcz
tel. +48 52 585 45 68
e-mail: wweiss@wp.pl