

Mycosis fungoides with a dramatic course in a patient with a history of pyoderma gangrenosum – a case report

Ziarniniak grzybiasty o dramatycznym przebiegu u pacjenta z piodermią zgorzelinową w wywiadzie – opis przypadku

Julia Nowowiejska¹, Magdalena Świstak¹, Anna Baran², Iwona Flisiak²

¹Student Research Club, Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Białystok, Poland

²Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Białystok, Poland

¹Studenckie Koło Naukowe, Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Polska

²Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2017, 104, 544–554

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.71219>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
Julia Nowowiejska
Studenckie Koło Naukowe
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku
ul. Żurawia 14
15-540 Białystok
tel.: +48 607 130 193
e-mail: julka.nw@gmail.com

Introduction. Mycosis fungoides is the most common primary cutaneous lymphoma characterized by a chronic progressive course. Advanced stages may be associated with extracutaneous manifestations and prognosis may be poor.

Objective. To describe a rare case of mycosis fungoides characterized by a dramatically rapid course.

Case report. A 64-year-old male patient with a history of pyoderma gangrenosum was hospitalized three times. The first symptom was ulceration of the cheek which was surgically removed. Soon afterwards, multiple erythematous-scaly and infiltrative lesions appeared, as well as tumours prone to ruptures and ulcerations. Computed tomography imaging of the chest and abdomen revealed enlarged lymph nodes. It was only after the third histopathological examination that lymphoma was diagnosed. Methotrexate and PUVA were introduced, however despite therapy the disease progressed rapidly and the patient's condition worsened significantly. Eventually, the man died at home a week after the last hospitalization.

Conclusions. Mycosis fungoides is usually characterized by low malignant potential and long-term survival. However, a more dramatic course is also possible. Primary lesions are typically non-specific, and histopathological examination is crucial for the diagnosis.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Ziarniniak grzybiasty jest najczęstszym pierwotnym chłoniakiem skóry o przewlekłym, postępującym przebiegu. W zaawansowanych stadiach mogą wystąpić zmiany pozaskórne, a rokowanie jest niepomyślne.

Cel pracy. Przedstawienie rzadkiego przypadku pacjenta z ziarniniakiem grzybiastym o dramatycznie szybko postępującym przebiegu.

Opis przypadku. Mężczyzna 64-letni z wywiadem piodermii zgorzelinowej w przeszłości był hospitalizowany w Klinice trzykrotnie. Pierwszym objawem było owrzodzenie policzka, które usunięto chirurgicznie.

gicznie. Niedługo później pojawiły się liczne zmiany skórne: rumienio-wo-złuszczające, naciekowe, guzy ze skłonnością do rozpadu i owrzodzeń. W tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej wykryto powiększone węzły chłonne. Dopiero trzecie badanie histopatologiczne potwierdziło chłoniaka. Zastosowano leczenie metotreksatem oraz PUVA. Pomimo terapii choroba ulegała szybkiej progresji, a stan pacjenta znacznie się pogarszał. Ostatecznie chory zmarł w domu tydzień po ostatniej hospitalizacji.

Wnioski. Ziarniniak grzybiasty charakteryzuje się zwykle niewielką złośliwością i wieloletnim przeżyciem. Możliwy jest jednak dramatyczny przebieg. Pierwotne zmiany są zwykle niespecyficzne, a badanie histopatologiczne odgrywa znamienne rolę podczas ustalania rozpoznania.

Key words: mycosis fungoides, pyoderma gangrenosum, skin lymphoma.

Słowa kluczowe: ziarniniak grzybiasty, piodermia zgorzelinowa, chłoniak skóry.

INTRODUCTION

Cutaneous T-cell lymphomas (CTCLs) are a group of rare lymphoproliferative disorders. Primary CTCLs are defined as those which, for a minimum of 6 months after diagnosis, are limited to the skin, without any involvement of the lymph nodes, bone marrow or internal organs. Primary CTCLs account for approximately 65% of all primary cutaneous lymphomas [1, 2].

The most common primary CTCL is mycosis fungoides (MF) which originates primarily from CD4+ Th cell lines [3]. The incidence of MF is estimated at approximately 0.5–1 case/100,000 population, with a peak age of onset at 55–60 years, and the disease affects men twice as often as women [1, 2, 4–6]. It is characterized by a chronic progressive course comprising several stages (initial premycotic; *stadium premycoticum*), infiltrative (*stadium infiltrativum*) and tumorous (*stadium tumorosum*) which may overlap, though not all of them occur in a succession in every patient. Furthermore, the majority of them do not usually progress to advanced stages [1, 4, 7].

At early stages, diagnosis is made on the basis of clinical manifestations, however it should preferably be confirmed by a histopathological examination of biopsy material taken from the skin or, if possible, from a lymph node or another disease-affected organ, followed by immunophenotyping [1]. Cellular immunophenotyping to determine the set of surface antigens should be performed in every case, either by immunohistochemical examination of a tissue fragment or flow cytometry of a cell suspension. Consequently, the clone of cancerous cells can be assigned to a specific lymphocytic line. In doubtful cases, cy-

WPROWADZENIE

Chłoniaki skórne T-komórkowe (*cutaneous T-cell lymphomas* – CTCL) są rzadkimi schorzeniami limfoproliferacyjnymi. Pierwotne CTCL definiuje się jako te, które przez minimum 6 miesięcy od rozpoznania są ograniczone wyłącznie do skóry, bez zajęcia węzłów chłonnych, szpiku kostnego i narządów wewnętrznych. Stanowią one ok. 65% wszystkich chłoniaków pierwotnie skórnych [1, 2].

Najczęstszym pierwotnym CTCL jest ziarniniak grzybiasty (*mycosis fungoides* – MF), wywodzący się głównie z linii limfocytów pomocniczych Th CD4+ [3]. Występuje on z częstością ok. 0,5–1/100 000, dwa razy częściej u mężczyzn niż kobiet, a szczyt zachorowań przypada na 55.–60. roku życia [1, 2, 4–6]. Charakteryzuje się przewlekłym, postępującym przebiegiem, ze stadiem rumieniowym (wstępnym; *stadium premycoticum*), naciekowym (*stadium infiltrativum*) oraz guzowatym (*stadium tumorosum*), które mogą się na siebie nakładać, ale nie wszystkie zawsze pojawiają się kolejno u każdego pacjenta. U większości z nich zwykle nie następuje progresja do stadiów zaawansowanych [1, 4, 7].

We wczesnych stadiach diagnozę stawia się na podstawie obrazu klinicznego, należy jednak dążyć do potwierdzenia rozpoznania badaniem histopatologicznym wycinka skórniego lub z węzła chłonnego albo innego zajętego narządu, jeżeli istnieje taka możliwość, wraz z immunofenotypowaniem [1]. Immunofenotypowanie komórek w celu określenia zestawu antygenów powierzchniowych powinno być zawsze przeprowadzone albo za pomocą badania immunohistochemicznego fragmentu tkanki, albo cytometrii przepływowej zawiesiny komórkowej. Umożliwia to przyporządkowanie klonu komórek nowotworo-

togenetic and molecular tests can be additionally performed [1, 5].

Treatment depends on the advancement of the disease. Multiple therapies are available, though the disease remains incurable. The prognosis varies, depending chiefly on the TNM stage of the disorder and lymphoma subtype [7, 8]. Negative prognostic factors include elevated LDH activity, male sex, elderly age, pronounced pruritus, eosinophilia and giant cell transformation [9, 10]. Despite that the disease is usually associated with low malignant potential and long survival, up to 25 years [1, 7].

OBJECTIVE

To present the case of a patient with MF characterized by atypical rapid course leading to death in just 6 months after the onset of the first symptom.

CASE REPORT

A 64-year-old man with type 2 diabetes and a history of pyoderma gangrenosum on the left thigh 3 years previously was hospitalized at the Dermatology Department three times (Fig. 1). The initial symptom was ulceration located on the right cheek which was entirely removed surgically at the Department of Maxillofacial Surgery in June 2015. Histopathological examination revealed a lesion consistent with pseudolymphoma, with immunophenotype CD3+, CD8+, CD56-, CD30-, Ki67+, CD79a+. The pathomorphologist recommended close monitoring of the patient. At that time, no other skin lesions were noted. Three months later, the patient was readmitted to the Department of Oncology with multiple skin le-

wych do konkretnej linii limfocytarnej. W przypadku dalszych wątpliwości można wykonać również badania cytogenetyczne i molekularne [1, 5].

Leczenie zależy od stopnia zaawansowania choroby. Dostępnych jest wiele różnych rodzajów terapii, ale choroba pozostaje nieuleczalna. Rokowanie może być zróżnicowane, przede wszystkim w zależności od stopnia zaawansowania choroby wg klasyfikacji TNM, a także podtypu chłoniaka [7, 8]. Wśród negatywnych czynników prognostycznych wymienia się: podwyższoną aktywność LDH, płeć męską, zaawansowany wiek, znaczny świąd, eozynofilię oraz transformację olbrzymiokomórkową [9, 10]. Mimo to choroba zwykle wiąże się z niewielką złośliwością i wieloletnim przeżyciem, sięgającym 25 lat [1, 7].

CEL PRACY

Przedstawienie przypadku pacjenta z MF o nietypowym, gwałtownym przebiegu, prowadzącym do zgonu zaledwie w pół roku od momentu pojawienia się pierwszego objawu.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna 64-letni, chorujący na cukrzycę typu 2, z wywiadem piodermii zgorzelinowej w obrębie uda lewego przed 3 laty, był hospitalizowany w Klinice Dermatologii trzykrotnie (ryc. 1). Pierwszym objawem było owrzodzenie policzka prawego, które zostało w całości usunięte chirurgicznie w czerwcu 2015 r. w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej. Badanie histopatologiczne wykazało zmianę o charakterze *pseudolymphoma*, o immunofenotypie CD3+, CD8+, CD56-, CD30-, Ki67+, CD79a+. Patomorfolog zasugerował

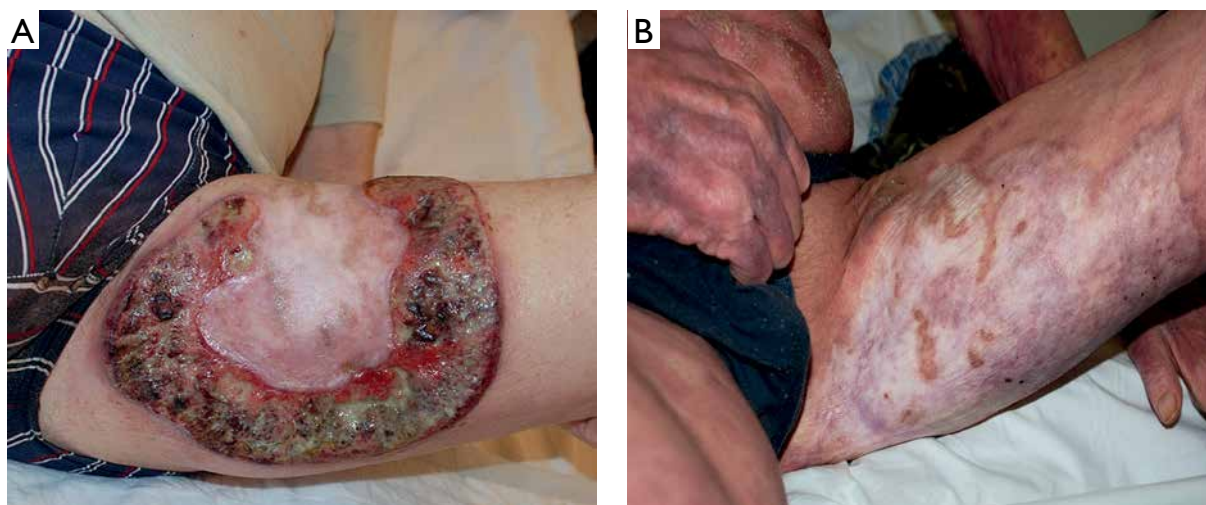


Figure 1 A, B. Pyoderma gangrenosum on the skin of the right thigh 3 years prior to the development of mycosis fungoides. Photographs before (A) and after (B) treatment with dapson and prednisone

Rycina 1. A, B. Piodermia zgorzelinowa w obrębie skóry uda lewego 3 lata przed rozwojem ziarniniaka grzybiastego. Fotografie przed (A) i po leczeniu (B) dapsonem i prednizonem

sions suggesting advanced disease stage. Computed tomography examination of the chest and abdomen revealed enlarged lymph nodes (axillary, aortocaval and located in the region of iliac vessels). Another histopathological examination of a skin sample taken from the skin lesions found the presence of an abundant cellular infiltrate containing, among others, B and T cells, with a tendency to form microabscesses, and eosinophils and neutrophils. Immunohistochemical examination demonstrated the absence of CD3 and CD20 antigens. The biopsy findings were interpreted as chronic inflammation, probably due to an allergic reaction. No histopathological examination of the lymph nodes was carried out. The patient was referred for the first time to the Department of Dermatology and Venereology in October 2015. On admission, the patient presented with multiple erythematous-infiltrative lesions on the skin of the whole body, accompanied by disintegration, numerous ulcerations, crusts and weeping of serous fluid (Figs. 2, 3). Based on the clinical findings and results of a third histopathological examination of a skin sample, MF was diagnosed. An immunocytochemical examination detected the presence of markers including CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD30 and Ki67. In November 2015, the patient underwent consultation at the Institute of Oncology in Warsaw. PUVA therapy and methotrexate at a dose of 20 mg/week were prescribed, with a recommendation to introduce interferon α 2a subcutaneously at a dose of 3 MIU three times a week, if no improvement was noted. Bexarotene was suggested as the next therapeutic option, if the patient proved refractory to treatment or progression was noted. In December 2015, during another hospitalization at the Department, PUVA was introduced and methotrexate was initiated at a dose of 20 mg/week, and later reduced to 15 mg/week

wtedy ścisłą obserwacją pacjenta. Wówczas u chorego nie stwierdzono żadnych innych zmian skórnych. Trzy miesiące później został on przyjęty do Kliniki Onkologii z powodu licznych wykwitów na skórze, sugerujących zaawansowanie choroby. W tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej wykryto powiększone węzły chłonne (pachowe, aorto-kawalne oraz w pobliżu naczyń biodrowych). Wykonano kolejne badanie histopatologiczne wycinka ze zmian skórnych, w którym stwierdzono obfity naciek komórkowy, m.in. z limfocytów B i T, z tendencją do tworzenia mikroropni, a także eozynofiliów i neutrofilów, natomiast w badaniu immunohistochemicznym wykazano brak antygenów CD3 i CD20. Wynik biopsji opisano jako przewlekły stan zapalny, prawdopodobnie z powodu reakcji alergicznej. Badanie histopatologiczne węzłów chłonnych nie zostało przeprowadzone. W październiku 2015 r. pacjenta skierowano po raz pierwszy do Kliniki Dermatologii i Wenerologii. Przy przyjęciu obserwowano na skórze całego ciała bardzo liczne zmiany rumieniowo-naciekowe, z rozpadem, licznymi owrzodzeniami, strupami i sączeniem surowiczej wydzieliny (ryc. 2, 3). Na podstawie obrazu klinicznego i wykonanego po raz trzeci badania histopatologicznego wycinka skórno ustalono rozpoznanie MF. Wówczas w badaniu immunocytochemicznym stwierdzono obecność markerów, m.in.: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD30 i Ki67. W listopadzie 2015 r. pacjent był konsultowany w Instytucie Onkologii w Warszawie, gdzie zalecono rozpoczęcie PUVA-terapii oraz włączenie metotreksatu w dawce 20 mg/tydzień, a w razie braku efektów dołączenie interferonu α 2a podskórnie w dawce 3 mln jednostek trzy razy w tygodniu. W razie stwierdzenia oporności na proponowane leczenie lub progresji sugerowano włączenie w dalszej kolejności beksarotenu. W grudniu 2015 r. w trakcie ponownej hospitalizacji w Klinice rozpoczęto leczenie PUVA oraz



Figure 2. Ulceration on the right cheek within the site of surgical resection of the primary skin lesion. Multiple erythematous-scaly lesions over the skin of the face and neck

Rycina 2. Owrzodzenie policzka prawego w miejscu resekcji chirurgicznej pierwotnej zmiany skórnej. Liczne zmiany rumieniowo-złuszczające w obrębie skóry twarzy i szyi



Figure 3. Erythematous-scaly lesions, infiltrates and tumours with a tendency to ulcerate and weep, located on the trunk

Rycina 3. Zmiany rumieniowo-złuszczające, nacieki oraz guzy z tendencją do owrzodzenia i sączeniem na tułowiu

because of accompanying anaemia. During the next stay at the Department, in January 2016, the patient's general condition was found to deteriorate rapidly despite ongoing therapy (Fig. 4). After partial improvement was achieved, the patient was discharged home where he died a week later.

DISCUSSION

On account of diverse clinical manifestations and course of the disease, as many as 31 clinical subtypes of MF have been described [2, 7]. The first stage involves non-specific erythematous and erythematous-scaly lesions located in different body regions, mainly on the buttocks and the trunk [4, 11]. The initial stage is very long, and usually many years pass before the disease progresses [4, 5]. The next stage is characterized by variously shaped, well-marginated flat infiltrative lesions both on previously healthy skin and within erythematous patches [1, 4, 11]. In a proportion of patients, the skin lesions become generalized and erythroderma develops [1, 7, 8]. The final stage manifests as tumours with a tendency to

metotreksatem, początkowo w dawce 20 mg/tydzień, a następnie obniżonej do 15 mg/tydzień ze względu na towarzyszącą niedokrwistość. Podczas kolejnego pobytu w Klinice w styczniu 2016 r. stan ogólny chorego gwałtownie się pogarszał pomimo stosowanego leczenia (ryc. 4). Po uzyskaniu częściowej poprawy pacjent został wypisany do domu, gdzie zmarł tydzień później.

OMÓWIENIE

Ze względu na różnorodny obraz kliniczny oraz przebieg wyróżnia się aż 31 odmian klinicznych MF [2, 7]. W pierwszym stadium obserwuje się niespecyficzne zmiany rumieniowe i rumieniowo-złuszczające zlokalizowane w różnych okolicach ciała, najczęściej na pośladkach i tułowiu [4, 11]. Czas trwania tego stadium jest wybitnie długi, zwykle upływa wiele lat, zanim dojdzie do progresji [4, 5]. W drugim stadium pojawiają się różnego kształtu, dobrze odgraniczone, płaskie ogniska naciekowe w obrębie skóry wcześniej niezmienionej oraz na obszarze zmian rumieniowych [1, 4, 11]. U części pacjentów dochodzi do uogólnienia się zmian skórnych i rozwoju erythrodermii [1, 7, 8].



Figure 4. Multiple erythematous-infiltrative lesions covering almost the entire body surface during the third hospitalization

Rycina 4. Liczne zmiany rumieniowo-naciekowe zajmujące prawie całą powierzchnię skóry w trakcie trzeciej hospitalizacji

become ulcerated and disintegrate. The tumours develop both on previously unaltered skin and within existing lesions [1, 11]. During that period, leonine facies, a rare manifestation of primary CTCLs may also be observed [12]. Subjective symptoms frequently reported by patients include pruritus which occurs at every stage of the disease [1]. In the majority of cases, MF only affects the skin, however in advanced stages it may also cause extracutaneous manifestations [1, 2]. The most commonly affected organs include the lymph nodes, spleen and lungs, followed by the liver, bones or kidneys [13].

Several probable risk factors for the development of primary cutaneous lymphomas (including MF) have currently been identified. The group comprises: body mass index equal to or higher than 30 kg/m² (corresponding to at least class I obesity), smoking for at least 40 years, previous medical history of eczema and multiple myeloma, and selected jobs such as wood processing or farming [1]. Likely environmental risk factors for the disease have been reported to include exposure to chemicals, particularly aromatic carbohydrates and pesticides [14]. The effect of medications on the development of MF has not been sufficiently elucidated, however the literature contains reports on hydrochlorothiazide which is regarded as a factor inducing the proliferation of T cells. It should be borne in mind, however, that certain drugs are known to cause skin lesions that imitate MF. The familial occurrence of MF is very rare, which provides grounds to conclude that an individual genetically determined predisposition may play a role in the pathogenesis of this lymphoma type [15]. Out of the risk factors listed above, the reported patient had a history of smoking for many years. Pyoderma gangrenosum is also associated with cancerous (including haematological) lesions. There are literature reports on the link between the disease and the development of gammopathy or leukaemias, but also lymphomas, with MF among them [16, 17]. In the reported patient, pyoderma gangrenosum occurred 3 years before the first symptoms of MF and was successfully treated with dapson and prednisone.

Mycosis fungoides is a lymphoma with a very protracted course and, typically, a survival period of many years, which varies according to the disease stage. However, in the patient reported here, the disease progressed at a dramatically rapid rate, leading to death within just 6 months from the appearance of the first skin lesion presenting as cheek ulceration. Also, the patient did not experience the first two disease stages (erythematous and infiltrative), which was atypical, and the initial manifestation had features consistent with the tumorous stage accompanied by ulcerations. Consequently, this

Ostatnie stadium objawia się obecnością guzów ze skłonnością do owrzodzenia i rozpadu, które formują się również na obszarze skóry wcześniej niezajętej oraz w obrębie zmian już istniejących [1, 11]. W tym okresie można również stwierdzić tzw. twarz lwia (*facies leonina*), która jest jednak rzadką manifestacją pierwotnych CTCL [12]. Wśród objawów subiektywnych pacjenci zgłaszają zwykle świąd, który występuje na każdym etapie choroby [1]. W większości przypadków MF zajęta jest jedynie skóra, a w zaawansowanych stadiach mogą pojawić się również objawy pozaskórne [1, 2]. Najczęściej dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych, śledziony i płuc, następnie wątroby, kości i nerek [13].

Obecnie zidentyfikowano kilka prawdopodobnych czynników ryzyka zachorowania na pierwotne chłoniaki skóry, w tym MF. Są to m.in. wskaźnik masy ciała równy minimum 30 kg/m², co odpowiada otyłości co najmniej I stopnia, palenie papierosów przez przynajmniej 40 lat, w wywiadzie wyprysk oraz szpiczak mnogi, a także wykonywanie niektórych zawodów, takich jak praca przy obróbce drewna lub w rolnictwie [1]. Jako prawdopodobne środowiskowe czynniki ryzyka zachorowania podaje się również narażenie na substancje chemiczne, zwłaszcza węglowodory aromatyczne oraz pestycydy [14]. Wpływ leków na rozwój MF nie jest znany, w piśmiennictwie można znaleźć doniesienia o hydrochlorotiazydzie, który uznaje się za czynnik indukujący proliferację limfocytów T. Należy jednak pamiętać, że niektóre leki mogą być przyczyną wystąpienia zmian skórnych imitujących MF. Bardzo rzadko odnotowuje się przypadki rodzinnego występowania MF, co skłania do przypuszczeń, że indywidualne, genetycznie uwarunkowane skłonności mogą odgrywać rolę w patogenezie tego chłoniaka [15]. U opisanego pacjenta spośród powyższych czynników w wywiadzie stwierdzono wieloletnie palenie papierosów. Piodermię zgorzelinową również uznaje się za rewelator zmian nowotworowych, w tym hematologicznych. W piśmiennictwie istnieją doniesienia o związku tej choroby z występowaniem nie tylko gammopatii czy białaczek, lecz także chłoniaków, w tym MF [16, 17]. U przedstawionego pacjenta piodermia zgorzelinowa wystąpiła 3 lata przed pierwszymi objawami MF i została skutecznie wyleczona za pomocą dapsonu i prednizonu.

Ziarniniak grzybiasty jest chłoniakiem o wybitnie przewlekłym przebiegu i zwykle wieloletnim przeżyciu, zróżnicowanym dla poszczególnych stadiów. Jednak u przedstawionego pacjenta choroba postępowała w dramatycznie szybkim tempie, co doprowadziło do zgonu w zaledwie 6 miesięcy od pojawienia się pierwszej zmiany skórnej w postaci owrzodzenia policzka. Dodatkowo u pacjenta nietypowo nie obserwowano dwóch pierwszych stadiów choroby, a więc rumieniowego i naciekowego, a pierwsza manifestacja przybrała raczej cechy stadium guzowatego z owrzod-

particular case of MF could be described as *tumor d'embleé (varietas inversa)*. However, the variant is no longer recognized nowadays. The first report on such form of lymphoma dates from 1885 and was described by Vidal and Brocq [6, 18]. At present, it is an exclusively clinical term but, at the same time strongly challenged. It refers to MF cases of the type described above which, however, are not found in any specialist classifications of cutaneous lymphomas, including MF, despite being sporadically described in the literature [19]. This form is a variant of the third stage of the disease, which involves the formation of tumours in previously healthy skin, and which is associated with extremely rapid progression of lesions and poorer prognosis [6, 19–21]. A literature review reveals nearly 30 publications focusing exclusively on MF *d'embleé*, however the majority of them date from the 20th century which, given the possibilities currently offered by imaging and histopathological diagnostics, make them insufficiently reliable as sources of information. Many authors challenge the rationale for distinguishing the MF *d'embleé* variant altogether. They claim that it can, in fact, represent pleomorphic cutaneous CD30⁺ T-cell lymphoma which has undergone transformation into giant cells defined as the presence of more than 25–30% of giant cells (CD30⁺ or CD30⁻) within a skin infiltrate or the development of microscopic cutaneous nodules from pleomorphic anaplastic giant cells [6, 21]. In the described patient, immunophenotyping performed during the first histopathological examination of a skin sample taken from the cheek failed to reveal the presence of the CD30 antigen. Likewise, the marker was not detected during the second examination of another biopsy sample. However, the third examination, which provided a basis for making a definitive diagnosis of MF, found CD30 on 80% of all cells, which may be associated with advanced disease stages [1]. Giant cells, however, were not detected in any of the examinations. Furthermore, the literature has described a few cases of cutaneous lymphomas initially defined as MF *d'embleé*, characterized by a dramatic course similar to that described above and diagnosed by immunophenotyping as lymphomas other than MF, and even occasionally originating from the B-cell line [6]. However, an examination of histopathological material taken from our patient revealed microscopic features characteristic of various MF stages, such as epidermotropism and microabscesses, and immunophenotyping showed the presence of markers specific to the T-cell line and MF. In combination with the clinical picture, the findings warranted the diagnosis of MF. Some of the previous reports have also postulated that MF *d'embleé* is only a cutaneous manifestation developing in association with a different

dzeniami. W związku z tym można by opisać ten przypadek MF jako *tumor d'embleé (varietas inversa)*, jednak obecnie nie wyróżnia się już takiego wariantu. Pierwsze doniesienie na temat takiej postaci chłoniaka pochodzi z 1885 r., a jego autorami są Vidal i Brocq [6, 18]. Obecnie jest to pojęcie wyłącznie kliniczne, silnie kwestionowane. Charakteryzuje właśnie tego typu przypadki MF, niefigurujące w żadnych wyspecjalizowanych klasyfikacjach chłoniaków skóry, w tym MF. Sporadycznie pojawia się w piśmiennictwie [19]. Taka postać jest wariantem stadium trzeciego, w którym dochodzi do rozwoju guzów w niezmięnionej dotychczas skórze, cechuje się wybitnie szybką progresją zmian, a także gorszym rokowaniem [6, 19–21]. W piśmiennictwie można odszukać blisko 30 publikacji dotyczących wyłącznie MF *d'embleé*, niestety większość z nich pochodzi z XX w., co ze względu na dostępne aktualne możliwości diagnostyki obrazowej i histopatologicznej sprawia, że nie są one wystarczająco wiarygodne. Wielu autorów podważa całkowicie wyodrębnianie odmiany MF *d'embleé*. Postulują, że może być ona po prostu pleomorficznym CD30⁺-T-komórkowym chłoniakiem skóry, który przeszedł transformację do komórek olbrzymich, definiowaną jako obecność więcej niż 25–30% komórek olbrzymich (CD30⁺ bądź CD30⁻) w obrębie nacieku skóry albo rozwój w skórze mikroskopowych guzków z pleomorficznych, anaplastycznych komórek olbrzymich [6, 21]. U opisanego pacjenta podczas immunofenotypowania w trakcie pierwszego badania histopatologicznego wycinka skórniego z policzka nie wykazano obecności antygenu CD30. Podczas drugiego badania kolejnego materiału nie oznaczono tego markera, a w trzecim, które po raz pierwszy pozwoliło na definitywne postawienie diagnozy MF, stwierdzono obecność CD30 na 80% komórek, co może mieć miejsce w stadiach zaawansowanych [1]. We wszystkich badaniach nie były obecne komórki olbrzymie. Ponadto w piśmiennictwie opisano kilka przypadków chłoniaków skóry, pierwotnie określonych jako MF *d'embleé*, cechujących się równie dramatycznym przebiegiem, podobnym do powyżej opisanego, zdiagnozowanych dzięki immunofenotypowaniu jako chłoniaki nie tylko niebędące MF, ale nawet niekiedy wywodzące się z linii B-komórkowej [6]. W trakcie badania histopatologicznego materiału pobranego od pacjenta stwierdzono cechy mikroskopowe charakterystyczne dla różnych stadiów MF, m.in. epidermotropizm i obecność mikropni, a także swoiste dla linii T-komórkowej i MF markery w immunofenotypowaniu, co w połączeniu z obrazem klinicznym przemawiało za taką właśnie diagnozą. W niektórych doniesieniach postulowano także dawniej, że MF *d'embleé* jest jedynie skórna manifestacją, rozwijającą się wtórnie do innego nowotworu, pierwotnie zlokalizowanego gdzie indziej. Takiemu przekonaniu przeczy przypadek opi-

malignancy located in another primary site. The case described by Blasik *et al.*, however, contradicts this belief. Despite ongoing follow-up and monitoring of their patient for 6 consecutive weeks from the onset of cutaneous lesions, the authors failed to determine any primary site allegedly responsible for the skin manifestations [18]. In the case of our patient, on account of the clinical findings and extremely rapid disease progression, differential diagnostics should also include primary cutaneous lymphomas with an aggressive course. One of them is primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma. The lymphocytes originate from the CD4⁻ CD8⁻ thymic precursors and do not have tissue compatibility antigens. This form of lymphoma is extremely rare (< 1% of primary CTCLs) and it affects adults without any sex predilection. The majority of patients present with so-called B symptoms, which are systemic in nature, and an elevated level of LDH. The mean overall survival of patients is estimated at just 15 months. The tumour shows a cellular phenotype including CD2⁺, CD3⁺, CD4⁻, CD5⁻, CD8⁻, CD56⁺, bF1- $\gamma\delta$ ⁺, which did not correspond to the phenotype determined in the histopathological examination of a skin sample taken from our patient [2, 22]. Another primary cutaneous lymphoma, also rare and having a violent course, is primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic CD8⁺ T-cell lymphoma. As in the case reported here, it involves disseminated nodules, tumours and papules, and it can also be accompanied by infiltrates located in internal organs. Cutaneous lesions are often located acraly and affect the oral cavity, which entails a poorer prognosis. The tumour, however, has a different immunophenotype in which particularly notable is CD8⁺, but also CD2⁻, CD4⁻, CD5⁻, granzyme B⁺, bF1⁺ and perforin +/- [2, 23].

Such a dramatic course of MF is usually observed in association with negative prognostic factors found in patients. In medical reports, such cases have been noted predominantly in connection with giant cell transformation or diagnosis of certain atypical forms including folliculotropic, vesicular or granulomatous [6, 19].

The microscopic features of MF seen on histopathological examination are varied depending on the stage of the disease. They may also evolve, which is why skin biopsy tests should be repeated [1, 2, 24]. What is more, it needs to be noted that treatment introduced before a biopsy is performed may obliterate characteristic microscopic findings [2, 3, 24]. Histopathological examination is one of the key elements in the diagnostic process. However, if the microscopic findings are not entirely characteristic and the clinical manifestations of dermatosis appear typical for this nosological unit, a negative skin biopsy result does not rule out MF [7]. The

sany przez Blasik i wsp. W czasie ciągłej obserwacji i kontroli pacjenta od początku zmian skórnych przez kolejne 6 tygodni autorzy nie stwierdzili innego, pierwotnego ogniska, z którego mogłyby się wywodzić pojawiające się zmiany skórne [18]. W przypadku naszego pacjenta ze względu na obraz kliniczny oraz wyjątkowo szybką progresję choroby należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej pierwotnie skórne chłoniaki o agresywnym przebiegu. Jednym z nich jest pierwotny chłoniak skórny z komórek T $\gamma\delta$. Limfocyty te wywodzą się z CD4⁻ CD8⁻ prekursorów grasiczych i nie mają antygenów zgodności tkankowej. Ta postać chłoniaka jest wyjątkowo rzadka (< 1% pierwotnych CTCL), występuje u dorosłych bez predylekcji do płci. U większości pacjentów obserwuje się tzw. objawy B, czyli ogólne, i podwyższony poziom LDH. Średni czas przeżycia pacjentów szacuje się na zaledwie 15 miesięcy. Nowotwór cechuje się fenotypem komórkowym, m.in. CD2⁺, CD3⁺, CD4⁻, CD5⁻, CD8⁻, CD56⁺, bF1- $\gamma\delta$ ⁺, który nie odpowiadał otrzymanemu w badaniu histopatologicznym naszego chorego [2, 22]. Innym pierwotnie skórnym chłoniakiem, również rzadkim i o burzliwym przebiegu, jest pierwotny skórnym agresywnym chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8⁺, w którym, tak jak u naszego pacjenta, obserwuje się rozlane guzki, guzy i grudki, także z możliwością nacieków w narządach wewnętrznych. Często obserwuje się lokalizację akralną zmian skórnych oraz ich obecność w jamie ustnej, czemu towarzyszy z kolei gorsze rokowanie. Nowotwór charakteryzuje jednak odmienny immunofenotyp, w którym zwraca uwagę przede wszystkim CD8⁺, jak również CD2⁻, CD4⁻, CD5⁻, granzym B⁺, bF1⁺, perforyna +/- [2, 23].

Zwykle tak dramatyczny przebieg MF obserwuje się w związku z występowaniem u pacjenta negatywnych czynników prognostycznych. Tego typu przypadki w doniesieniach naukowych przeważnie dotyczyły także sytuacji, w których doszło do transformacji olbrzymiokomórkowej lub zdiagnozowano niektóre nietypowe postaci, takie jak folikulotropowa, pęcherzowa i ziarniniakowa [6, 19].

Obraz mikroskopowy MF w badaniu histopatologicznym różni się w zależności od stadium i może ewoluować. Z tego względu wskazane jest powtórzenie biopsji skóry [1, 2, 24]. Dodatkowo należy wziąć pod uwagę, że leczenie wdrożone przed wykonaniem biopsji może powodować zatarcie charakterystycznych cech obrazu mikroskopowego [2, 3, 24]. Badanie histopatologiczne jest jednym z najważniejszych elementów diagnostyki. Jeżeli jednak obraz mikroskopowy nie jest w pełni charakterystyczny, a obraz kliniczny dermatozy wydaje się typowy dla tej jednostki chorobowej, to negatywny wynik biopsji skóry nie wyklucza MF [7]. U opisywanego pacjenta badanie histopatologiczne wycinka skórniego zostało wyko-

patient discussed underwent a total of three histopathological examinations of skin samples. Each of them, however, produced different findings. It was only after the third biopsy that a correct diagnosis was made in conjunction with clinical findings. The results of the initial histopathological examination were interpreted as pseudolymphoma. It is defined as a group of disorders, all of which involve mild reactive proliferation of lymphocytes (from B/T-cell line or mixed) and only resemble malignant cutaneous lymphomas [7, 11]. However, the case discussed here proves that a primary diagnosis of pseudolymphoma, which is a benign condition, does not rule out progression to lymphoma, i.e. a malignant tumour. As a result, patients require subsequent monitoring and verification.

Laboratory tests do not usually contribute significantly to the diagnostic process, though eosinophilia and lymphocytosis are noted in most cases [11]. Although the lymphocyte count in the described patient was within normal limits during all hospitalizations, it rose gradually. The same tendency was noted for the eosinophil count which exceeded the upper limit of normal during the second hospital stay. The greatest problems in differential diagnostics are posed by early-stage forms of MF and erythroderma [7]. The initial symptoms are non-specific and may imitate mild inflammation of the skin or diseases of non-inflammatory aetiology, which can be misleading and delay the diagnosis [3, 9, 14, 24]. In cases of uncertain diagnosis, attention should be paid to the concentrations of total and specific IgE. Although the total concentration may be elevated in up to 40% of CTCL cases and 15% of first-stage MF cases, it very rarely reaches values as high as those found in the course of inflammatory dermatoses, especially atopic dermatitis (AD). A marker which is often evaluated in various lymphoproliferative cancers is lactate dehydrogenase (LDH). Unfortunately, an elevated LDH level can also be observed, for example, in severe forms of AD, which is why it should not be regarded as a lymphoma-specific marker. In our patient, the concentration of the protein remained within normal limits. An equally ambiguous parameter mentioned in the literature is the concentration of β 2-microglobulin which can be elevated also in autoimmune diseases or kidney failure [7]. In addition to making a correct diagnosis, it is also crucial to precisely assess the stage of the disease, since it determines the choice of treatment which comprises diverse methods [1, 9]. Initial stages are treated with skin-targeted therapies, and in advanced stages they are used in combination with systemic treatment [8, 9]. Topical treatment can be based on glucocorticoids, bexarotene, carmustine, mechlorethamine, imiquimod or resiquimod, as

nane trzykrotnie, za każdym razem wynik był inny. Dopiero trzecia biopsja umożliwiła postawienie właściwej diagnozy w powiązaniu z obrazem klinicznym. W opisie pierwszego badania histopatologicznego u pacjenta rozpoznano *pseudolymphoma*, a więc rozrost rzekomochłoniakowy. Jest on definiowany jako grupa schorzeń, których wspólnym mianownikiem jest łagodna, odczynowa proliferacja limfocytowa (z linii B/T-komórkowej lub mieszana) tylko przypominająca złośliwe chłoniaki skóry [7, 11]. Przedstawiony przypadek dowodzi, że pierwotne rozpoznanie rozrostu rzekomochłoniakowego, czyli zmiany łagodnej, wcale nie wyklucza progresji do chłoniaka, a więc nowotworu złośliwego, co powinno skłaniać do monitorowania pacjenta i weryfikacji w przyszłości.

Zwykle badania laboratoryjne nie wnoszą zbyt wielu istotnych informacji do diagnostyki. Przeważnie obserwuje się eozynofilię i limfocytozę [11]. U pacjenta liczba limfocytów, mimo że w trakcie wszystkich hospitalizacji utrzymywała się w granicach normy, systematycznie wzrastała, podobnie jak liczba eozynofili, która w czasie drugiej hospitalizacji przekroczyła górną granicę normy. Największe problemy w diagnostyce różnicowej powodują wczesne postaci MF oraz erythrodermia [7]. Pierwsze objawy są niespecyficzne, mogą imitować łagodne stany zapalne skóry lub choroby o etiologii niezapalnej, co może być mylące i opóźnia diagnozę [3, 9, 14, 24]. W przypadku wątpliwości co do rozpoznania warto zwrócić uwagę na stężenie IgE, całkowite oraz specyficznych. Chociaż stężenie całkowite nawet w 40% przypadków CTCL oraz w 15% przypadków pierwszego stadium MF może być podwyższone, niezwykle rzadko osiąga tak duże wartości jak w przypadku wspomnianych dermatoz o etiologii zapalnej, zwłaszcza atopowego zapalenia skóry (AZS). Markerm, który jest często oznaczany w przypadku różnych nowotworów limfoproliferacyjnych, jest dehydrogenaza mleczanowa (*lactate dehydrogenase* – LDH). Niestety jej podwyższone stężenie może być również obserwowane m.in. w ciężkich postaciach AZS, dlatego nie należy traktować LDH jako markera specyficznego wyłącznie dla chłoniaków. U pacjenta stężenie tego białka było w normie. Równie niejednoznacznym parametrem pojawiającym się w publikacjach jest stężenie β 2-mikroglobuliny, której podwyższony poziom można stwierdzić także w przypadku chorób autoimmunologicznych lub niewydolności nerek [7]. Postawienie prawidłowej diagnozy musi być uzupełnione o precyzyjne ustalenie stopnia zaawansowania choroby. Przekłada się to na wdrażane leczenie, którego metody są bardzo zróżnicowane [1, 9]. Początkowe stadia leczy się za pomocą terapii ukierunkowanej na skórę, a w stadiach zaawansowanych wprowadza się kojarzenie tych metod z leczeniem systemowym [8, 9]. W leczeniu miejscowym stosuje się: glikokor-

well as radiotherapy, PUVA phototherapy – alone and in combination with retinoids (Re-PUVA) – and UVB 311 nm. Available systemic therapies include anti-cancer chemotherapeutic agents, e.g. methotrexate, gemcitabin, CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone), and oral retinoids, interferon α , vorinostat or denileukin diftitox. Also, studies are ongoing to investigate the efficacy of brentuximab, nivolumab and pembrolizumab in the treatment of MF. Other therapeutic options include total skin irradiation with fast electrons (total skin electron beam – TSEB) and extracorporeal photopheresis. The treatment of last resort which can be considered in cases where other therapies fail, particularly in young patients, is haematopoietic stem cells transplantation (HSCT), which remains the only potential cure for MF [7–9, 14].

Given the multitude of possible clinical presentations, a relatively non-specific nature of primary lesions and often ambiguous microscopic features of skin biopsy samples, caution is advised, and treatment should preferably involve physicians of different specialties, especially a dermatologist, oncologist and pathomorphologist. Since MF is an indolent lymphoma with a survival period of many years which, at the same time, poses a diagnostic challenge, some authors stress that time is a crucial factor facilitating the correct diagnosis [25]. Nevertheless, as the case of our patient shows, MF may also have an atypical dramatic course with a fatal outcome. In such cases time works to the patient's disadvantage.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

tykosteroidy, beksaroten, karmustynę, mechloreta-minę, imikwimod, rezikwimod, jak również radioterapię, fototerapię PUVA, jako indywidualną metodę i w skojarzeniu z retinoidami (Re-PUVA), oraz UVB 311 nm. W leczeniu systemowym zastosowanie mają chemioterapeutyki przeciwnowotworowe, takie jak metotreksat, gemcytabina, schemat CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon), oraz doustne retinoidy, interferon α , worynostat i denileukin diftitoks. W trakcie badań nad skutecznością w MF są brentuksymab, niwolumab i pembrolizumab. Możliwe jest także włączenie naświetlania całej skóry szybkimi elektronami (*total skin electron beam* – TSEB) oraz fotoforezy pozaustrojowej. W ostateczności, przy braku skuteczności innych form terapii, zwłaszcza u młodych pacjentów, można rozważyć alogeniczną przeszczep komórek macierzystych szpiku (*haematopoietic stem cells transplantation* – HSCT), który jest jedyną potencjalną metodą wyleczenia MF [7–9, 14].

Ze względu na mnogość możliwych obrazów klinicznych, a także mało specyficzny pierwotny charakter zmian oraz często niejednoznaczny obraz mikroskopowy wycinków ze zmian skórnych niezbędna jest czujność, a także współpraca lekarzy wielu specjalności, przede wszystkim dermatologa, onkologa oraz patomorfologa. Ponieważ MF jest chłoniakiem indolentnym, o wieloletniej przeżywalności, a jednocześnie stanowiącym wyzwanie diagnostyczne, w publikacjach można spotkać sformułowanie, że najlepszym czynnikiem umożliwiającym właściwe rozpoznanie jest czas [25]. Przypadek naszego pacjenta pokazuje jednak, że możliwy jest również nietypowy, dramatyczny przebieg MF, prowadzący do śmierci, a czas działa w takich sytuacjach na niekorzyść.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

1. Sokołowska-Wojdyło M., Olek-Hrab K., Ruckemann-Dziurdzińska K.: Primary cutaneous lymphomas: diagnosis and treatment. *Postępowanie Dermatologiczne* 2015, 32, 368-383.
2. Sokołowska-Wojdyło M., Maj J., Robak E., Placek W., Wojas-Pelc A., Jankowska-Konsur A., et al.: Chłoniaki pierwotnie skórne – rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przebieg Dermatol* 2017, 104, 243-268.
3. Pankratov O., Gradova S., Tarasevich S., Pankratov V.: Poikilodermatous mycosis fungoides: clinical and histopathological analysis of a case and literature review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2015, 24, 37-41.
4. Ahn C.S., Al Sayyah A., Sangueza O.P.: Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants. *Am J Dermatopathol* 2014, 36, 933-948.
5. Zinzani P.L., Ferreri A.J., Cerroni L.: Mycosis fungoides. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008, 65, 172-182.
6. Vora R., Mubashir S., Talavia P., Anjaneyan G.: Mycosis fungoides: tumour d'emblee. *Indian Dermatol Online J* 2012, 3, 122-124.
7. Sokołowska-Wojdyło M.: Diagnostyka i leczenie ziarniniaka grzybiastego. *Dermatologia po Dyplomie* 2014, 5, 38-48.
8. Maj J., Jankowska-Konsur A.: Wybrane aspekty leczenia chłoniaków pierwotnie skórnych. *Derm Prakt* 2011, 1, 5-12.
9. Berg S., Villasenor-Park J., Haun P., Kim E.J.: Multidisciplinary management of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Curr Hematol Malig Rep* 2017, 12, 234-243.
10. Scarisbrick J.J.: Prognostic factors in mycosis fungoides: international advances in the validation of prognostic indices. *Br J Dermatol* 2017, 176, 1129-1130.

11. **Kampf W., Burg G.:** Chłoniaki skórne. [w:] Braun-Falco Dermatologia. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler, W. Glišński (red.), Czelej, Lublin 2011, 1510-1514.
12. **Brown D.N., Wieser I., Wang C., Dabaja B.S., Duvic M.:** Leonine facies (LF) and mycosis fungoides (MF): a single-center study and systemic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2015, 73, 976-986.
13. **Burg G.:** Systemic involvement in mycosis fungoides. *Clin Dermatol* 2015, 33, 563-571.
14. **Foss F.M., Girardi M.:** Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017, 31, 297-315.
15. **Wilcox R.:** Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016, 91, 151-165.
16. **Von den Driesch P.:** Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermal* 1997, 137, 1000-1005.
17. **Su W.P.D., Davis M.D.P., Weenig R.H., Powell F.C., Perry H.O.:** Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004, 43, 790-800.
18. **Blasik L.G., Newkirk R.E., Dimond R.L., Clendenning W.E.:** Mycosis fungoides d'emblee: a rare presentation of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1982, 49, 742-747.
19. **Hattori T., Uchiyama A., Tago O., Nagai Y., Ishikawa O.:** A case of rapidly progressive, fatal mycosis fungoides presenting as a haematoma-like lesion. *Acta Derm Venereol* 2013, 93, 707-710.
20. **O'quinn R.P., Zic J.A., Boyd A.S.:** Mycosis fungoides d'emblee: CD30-negative cutaneous large T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2000, 43, 861-863.
21. **Aghoram R., Thappa D.M., Kumari R., Negi V.S., Swaminathan R.P., Jayanthi S.:** Tumor d'emblee responding to methotrexate and prednisolone. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009, 75, 199-201.
22. **Foppoli M., Ferreri A.J.:** Gamma-delta T-cell lymphomas. *Eur J Haematol* 2015, 94, 206-218.
23. **Nofal A., Abdel-Mawla M.Y., Assaf M., Salah E.:** Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, 748-759.
24. **Kelati A., Gallouj S., Tahiri L., Harmouche T., Mernissi F.Z.:** Defining the mimics and clinico-histological diagnosis criteria for mycosis fungoides to minimize misdiagnosis. *Int J Womens Dermatol* 2017, 3, 100-106.
25. **Diwan A.H.:** The challenge of diagnosing mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2016, 38, 567-568.

Received: 21.06.2017

Accepted: 9.09.2017

Otrzymano: 21.06.2017 r.

Zaakceptowano: 9.09.2017 r.

How to cite this article

Nowowiejska J., Świstak M., Baran A., Flisiak I.: Mycosis fungoides with a dramatic course in a patient with a history of pyoderma gangrenosum – a case report. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2017, 104, 544–554. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.71219>.