

*Debreceni Orvostudományi Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinika'
(igazgató: prof. Hunyadi János), Pathológiai Intézet² (igazgató: prof. dr. Gomba Szabolcs)*

Szokatlan megjelenésű cutan T sejtes lymphoma* Unusual form of cutaneous T cell lymphoma

BÉGÁNY ÁGNES DR.¹, NEMES ZOLTÁN DR.², HUNYADI JÁNOS DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A cutan lymphomák diagnózisa számos esetben problémát okoz. A korrekt diagnosztikához immunhisztokémiai vizsgálat szükséges, melynek során az infiltrátum sejtjei tipizálhatók. A különböző érési stádiumban lévő T és B sejtek antigénje ellen termelt monoclonalis antitestek használata nem csak a pontos diagnosztikát teszi lehetővé, de terápiás konzekvenciája, prognosztikai jelentősége is van. A 45 éves nőbetegnél bizzar bőrgyógyászati anamnesis után a bőrbiopszia szövettani és immunhisztokémiai feldolgozása egy CD30-, CD45 RO+ T immunblasztos lymphomat igazolt. Interferon alfa és PUVA kezelésre jól reagált. Az eset a cutan lymphoma diagnosztikai lépéseit prezentálja, kiemelve az immunhisztokémiai vizsgálatok jelentőségét.

Kulcsszavak:
Cutan lymphoma - immunhisztokémia -
T, B sejt

SUMMARY

The diagnosis of cutaneous lymphoma can be difficult. An immunophenotypic analysis is required for the correct diagnosis. A 45-year-old woman presented with a bizarre history of the skin symptoms. A skin biopsy of cutaneous nodules showed a dense lymphoid infiltrate composed of CD45 RO+, CD30- large atypical cells and HLD-DR+, CD20- small normal-appearing cells. The immunohistochemical investigation revealed an immunoblastic T cell lymphoma. The treatment with combined interferon alfa and PUVA was successful. This case represents the importance of the immunohistochemistry in the diagnosis of the cutaneous lymphoma.

Key words:
cutaneous lymphoma - immunophenotypic -
analysis T, B cell

A primer cutan lymphomák a T és B sejtes lymphomák heterogen csoportjának bőrre lokalizált formái. Klasszikus értelemben a cutan lymphoma a bőrre lokalizált T sejtek proliferációja. Az utóbbi években az immunhisztokémia fejlődésének köszönhetően javultak a diagnosztika lehetőségei.

45 éves cutan lymphomában szenvedő nőbetegünk kórtörténetének ismertetése kapcsán rámutatunk az immunhisztokémiai vizsgálatok diagnosztikában betöltött szerepére, jelentőségére.

Esetismertetés

45 éves nőbeteg családi anamnézise negatív. Egyéni anamnézisében 4 éve, kézhátakra lokalizált nedvező, viszkető bőrtünetek alapján diagnosztizált nummularis ekzema szerepel, mely steroid kezelésre gyógyult. 3 éve a kézen gennyos hólyagok jelentkeztek, melyekhez testszerte viszkető csoportos kiütések társultak. Pyoderma, coccogen szenzibilizáció diagnosissal antibiotikum és átmeneti belső steroid kezelésben részesült. A steroid kihagyása után tünetei gyorsan recidiváltak. Bőrtüneteinek kívül fennálló fáradékonyság, izomfájdalom, izomgyengeség miatt belgyógyászaton kivizsgálták, a vizsgálatok hyperergias PPD-t, heterogen, (izomelleni, mitochondrium elleni) alacsony titerű autoantitest pozitivitást mutattak. Ezek alapján tbc, illetve autoimmunbetegség, immuncomplex vasculitis gyanújával obszerválták.

Felvételi státusza a bőrklinikán: homlokon, mindkét halántékon néhány, háton, mellkason számos közepesen tömött barnásvörös

babnyi, borsónyi enyhén fénylő, mérsékelten hámló felszínű csomó (1., 2. ábra). Nyirokcsomó nem tapintható. Máj, lép fizikális vizsgálattal eltérést nem mutat.

A klinikai kép alapján cutan lymphoma lehetősége merült fel. A hát bőrére lokalizált csomóból biopszia történt szövettani vizsgálat céljából.

Szövettani vizsgálat: A rutin szövettani vizsgálat haematoxilín eosin (HE) festésű metszeten ép hám alatt periadnexalisán, illetve attól függetlenül is, a subcutan zsírszövetbe is betérjedő sűrű lymphoid beszűrődéseket mutatott (3. ábra). Giemsa festéssel az infiltrátum sejtjei között számos hyperchrom, lebevezett magvú nagy



1. ábra

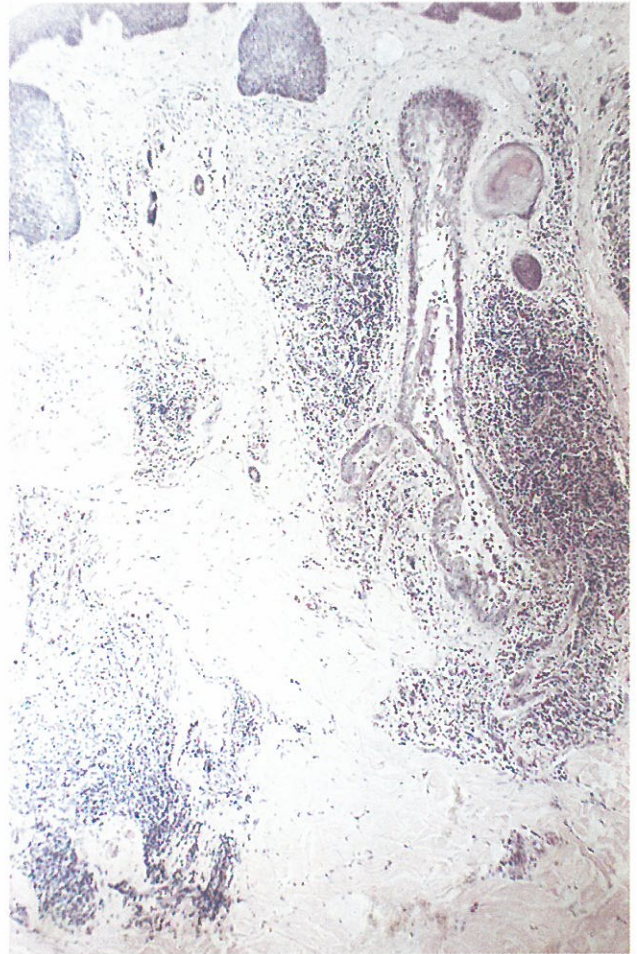
Barnáslivid csomók a homlokon

* A DOTE Bőrklinika 70 éves jubileumára felajánlott közlemény



2. ábra

Barnáslivid csomók a mellkason



3. ábra

Sűrű perifollicularis lymphoid sejtinfiltrátum (HE x25)

atypusos lymphocytá, kis lymphocytá, eosinophil és halvány magvú mononuclearis sejt volt kimutatható (4. ábra). Alfa-naftil-acetat eszteráz reakció a halvány magvú sejtek cytoplazmájában pozitív, a nagy atypusos lymphoid sejtekben negatív. A pozitív sejtek aktivált makrophagoknak felelnek meg.

Immunhisztokémiai vizsgálatok: A CD45 RO antigén elleni UCHL-1 jelzésű antitesttel mind a nagy, atypusos, mind a kis lymphoid sejtek pozitív festődést mutattak (5. ábra). HLA-DR antigén elleni antitest alkalmazása a lymphoid sejtinfiltrátum területén az UCHL-1 antitesthez hasonló, de kisebb intenzitású pozitív reakciót mutatott. A B sejtekre jellemző CD20 antigén elleni antitest csupán néhány sejtben adott pozitív reakciót.

Kombinált immunhisztokémiai reakció kettős jelzéssel – fekete színnel jelölve az UCHL-1 pozitív sejtek, vörös színnel a HLA-DR pozitív sejtek – azt mutatta, hogy a nagy atypusos sejtek UCHL-1 pozitívak, HLA-DR negatívak. (6. ábra). A HLA-DR pozitív sejtek B sejt eredete CD20 negativitásuk alapján kizárható, makrophag jellegű sejteknek felelnek meg. CD30 antigén elleni antitesttel reakció nem mutatható ki.

Hisztológiai diagnózis: T immunblasztos lymphoma

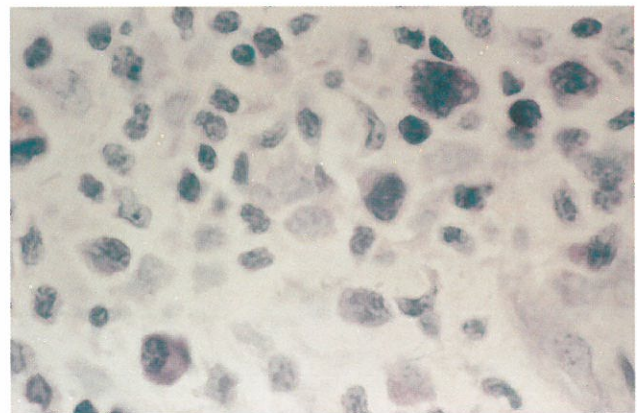
Laboratóriumi, radiológiai vizsgálatok: We, vizelet, májenzimek, szérumelektrolitok eltérés nélkül. fvs: 3,8 G/l qualitativ vérvkép: se: 0,58 atypusos ly: 0,08 ly: 0,30 eo: 0,04. Sternum punctio: erythrogranulo-thrombopoésis: norm. Lymphocytá FAX analysis: norm.

Mellkas rtg, hasi sonographia, lymphographia: negatív.

Therapia: kombinált interferon alfa és PUVA kezelés. Egy hónapig heti 3x3 ME Intron A sc. és heti 3x alkalmazott PUVA (összdózisban 74,5 J/cm²) hatására a csomók regressziója megindult. Továbbiakban 3 hónapos heti 2x3 ME Intron A kezelés eredményezett teljes regressziót.

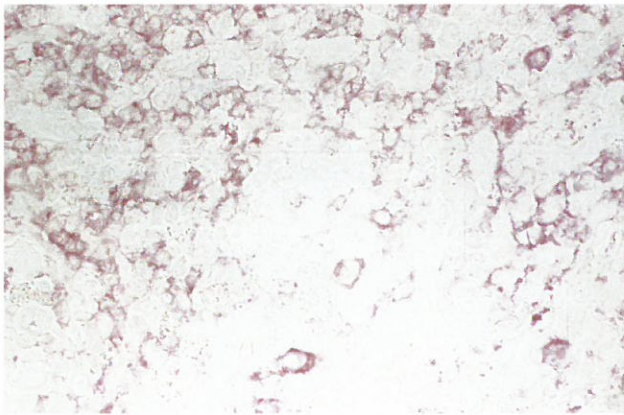
Kórlefolyás: Féléves tünetmentesség után, mely idő alatt kezelést

nem kapott, végtagokon, törzsön hyperaemias infiltrált hámló, helyenként exudatív jellegű plakkok jelentek meg, kifejezett tenyérmí, talpi hyperkeratosissal, fissurákkal. A PUVA és Intron A kezelés visszaállítása az induló dózissal (heti 3x3ME Intron A, heti 3xPUVA) egy hónap alatt részleges regressziót eredményezett. Fenntartó heti 2x3ME Intron A és heti 2xPUVA therapia egy-egy tenyérmí plakk kivételével csaknem tünetmentes állapotot tartott fenn egy évig. Jelenleg a bal kézhaton, jobb comb hajlító felszínén egy-egy livid, tömött, mélyen ülő szilványi, diónyi rezisztencia észlelhető.



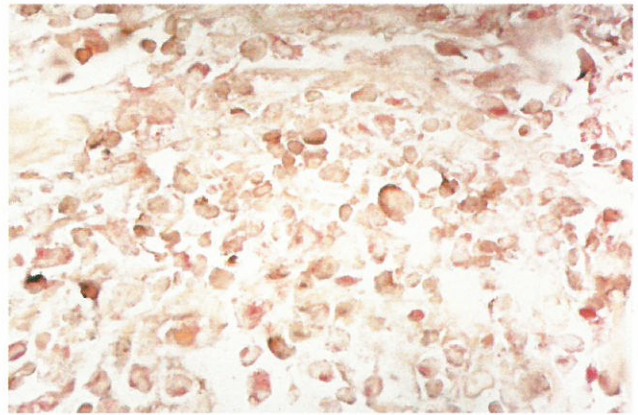
4. ábra

Hyperchrom, lebenyezett magvú atypusos lymphocyták (Giemsa x100)



5. ábra

UCHL-1 pozitív atypusos lymphoid sejtek
(immunoperoxidase x40)



6. ábra

UCHL-1 pozitív lymphocyták (fekete), HLA-DR pozitív
sejtek (vörös) (kombinált immunoperoxidase reakció x40)

Nyirokcsomó nem tapintható, általános állapot jó, a periférián az atypusos lymphocyták száma nem változott. 2x5ME Intron A és rtg (Dermopan 4x2 Gy) terápiában részesül.

Megbeszélés

A cutan lymphomák diagnózisa, a lymphoma lehetőségét felvető változatos klinikai kép megítélésén túl a mikromorphologiai vizsgálatokon alapul. A hisztológiai rutinban a haematoxilín-eosin festésű metszetben látott morphologiai eltérések lymphoma fennállására utalhatnak. A primer cutan lymphomák klasszikus képviselőjére, a mycosis fungoidesre jellemző szöveti sajátosságok: 1, Mononuclearis túlsúlyú sejtinfiltrátum az acanthosist mutató hám alatt a papillaris dermisben. 2, Az infiltrátum sejtjei között változó számban vannak jelen az atypusos, lebevezetett magvú lymphoid sejtek. 3, A lymphocyták epidermotropizmusa jellemző, a hámban egyes vagy fészkes elrendeződést mutatnak, a magányos lymphocyták körül világos udvar (halo) van, a csoportos lymphocyták mikroabscessust (Pautrier) képeznek. 4, Az acanthosis gyakran kesztyűujjszerű. 5, Az infiltrátum mennyisége, eloszlása, a magatypia foka különböző lehet. A premycotikus stádiumban az infiltrátum laza, a magatypia enyhe fokú, tumoros stádiumban sűrű sejtinfiltrátum, súlyos fokú atypiat mutató sejtek figyelhetők meg. Giemsa festéssel basophil nucleust tartalmazó, basophil cytoplasmájú sejt a domináló sejt típus. Az immunhisztokémiai vizsgálatok során T helper sejtek túlsúlya figyelhető meg (1., 5.).

A leírtaktól eltérő mikromorphologiai kép látható egyéb primer cutan lymphomákban vagy a lymphomák secunder cutan manifesztációjakor (1). Ezekben kevésbé jellemző az infiltráló sejtek epidermotropizmusa. A különböző sűrűségű lymphoid sejtinfiltrátum a dermisben elsősorban periadnexalisán, perivascularisan helyezkedik el, és betérjed a subcutan zsírszövetbe. A rutin hisztológiai vizsgálat

során észlelt infiltrátum sejtjeinek tipizálását, eredetének tisztázását teszik lehetővé az enzim és immunhisztokémiai reakciók. Az alfa-naftil-acetat-eszteráz enzim reakcióval, az infiltrátumban jelenlévő macrophágok azonosíthatók. A T és B sejt elkülöníthető a T sejtekre jellemző CD45 RO antigen elleni UCHL-1, illetve a B sejtekre jellemző CD20 antigen elleni monoclonális antitest használatával, immunoperoxidase reakció segítségével (4, 6, 7). Napjainkban az immunhisztokémiai vizsgálatok fejlődése révén a modern diagnosztika nemcsak arról nyilatkozik, hogy T vagy B sejt proliferáció áll a klinikai tünetek hátterében, hanem arról is, milyen érési stádiumban vannak a sejtek. A diagnosztika fejlődése lehetővé tette a therapias arzenál bővülését és új klasszifikáció kidolgozását (2, 3).

A középkorú nőbetegnél az immunhisztokémiai vizsgálatok segítségével primer cutan T immunblasztos lymphomat diagnosztizáltunk, mely PUVA és interferon alfa kombinált kezelésre jól reagált.

IRODALOM

1. Burg G., Braun-Falco O.: Cutaneous lymphomas Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1983.
2. Harris N.L.: Principles of the revised European-American lymphoma classification *Annals of Oncology* (1997) 8, 17–24.
3. Kalinke D.U., Dummer R., Burg G.: Management of cutaneous T cell lymphoma *Current opinion in Derm.* (1966) 3, 71–76.
4. Kung P.C., Berger C.L., Goldstein G. és mtsai.: Cutaneous T cell lymphoma: characterization by monoclonal antibodies *Blood* (1981) 57, 261–266.
5. Nickoloff B.J.: Light microscopic assessment of 100 patient with patch/plaque stage mycosis fungoides. *Am. J. Dermatopathol.* (1988) 10, 469–475.
6. Ralfkiaer E., Wantzin G., Mason D.Y. és mtsai.: Characterization of benign cutaneous lymphocytic infiltrates by monoclonal antibodies. *Br.J. Dermatol* (1984) 111, 635–645.
7. Yagi H., Ogai T., Ebihara T. és mtsai.: Cutaneous T-cell lymphoma with massive co-infiltration of polyclonal B cells. *Br. J. Dermatol.* (1993) 130, 226–230.