

# ZASADY DIAGNOSTYKI HISTOKLINICZNEJ I IMMUNOHISTOCHEMICZNEJ CHŁONIAKÓW PIERWOTNIE SKÓRNYCH

Zeszyt został opracowany przez zespół w składzie:

Renata K. Maryniak – Pracownia Patomorfologii ZDH Instytutu Hematologii  
i Transfuzjologii w Warszawie

Alina Jankowska-Konsur – Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii  
Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Autorzy suplementu oraz redaktor naczelny kwartalnika *Polish Journal of Pathology* wyrażają podziękowanie firmie

**Cephalon**<sup>®</sup>  
Oncology



za finansowe wsparcie wydania niniejszego zeszytu.



# POLISH JOURNAL OF PATHOLOGY

Official Journal of the Polish Society of Pathologists  
and International Academy of Pathology, Polish Division

[www.pjp.termedia.pl](http://www.pjp.termedia.pl)

## Editor-in-Chief

Janusz Ryś

## Associate Editors

Wielisław Papierz  
Romana Tomaszewska

## Editorial Office

Krzysztof Okoń (**Chief**)  
Aleksandra Ambicka  
Magdalena Białas  
Jacek Czopek  
Wojciech Dąbroś  
Grzegorz Dyduch  
Agnieszka Harazin-Lechowska  
Bożena Lackowska  
Joanna Szpor  
Maria Vogelgesang  
Anna Wasilewska  
Joanna Wysocka  
Jolanta Zaczyńska

## Contact

Krzysztof Okoń MD, PhD  
ul. Grzegórzecka 16  
31-531 Kraków  
Phone +48 12 421 52 10  
Fax +48 12 411 97 25  
E-mail: [mpokon@cyf-kr.edu.pl](mailto:mpokon@cyf-kr.edu.pl)

## International Editorial Board

Dariusz Adamek	Jerzy Lasota (USA)
Jan Baak (Norway)	Paweł Piotr Liberski
Krzysztof Bardadin	Janusz Limon
Wiesława Biczyskova	Jan Lubiński
Wojciech Biernat	Jadwiga Małdyk
Jan Bręborowicz	Przemysław Majewski
Maria Chosia	Collete Marsan (France)
Yrjö Collan (Finland)	Andrzej Marszałek
Bogdan Czerniak (USA)	Renata Krystyna Maryniak
Marian Danilewicz	Anna Nasierowska-Guttmejer
Maria Dębiec-Rychter (Belgium)	Krzysztof Okoń
Wenancjusz Domagała	Włodzimierz Olszewski
Przemysław Gabryel	Janina Orłowska
Krystyna Gałązka	Mary Osborn (Germany)
Wojciech Gorczyca (USA)	Bolesław Papla
Michał Jeleń	Anna Pituch-Noworolska
Anna Kadar (Hungary)	Konrad Ptaszyński
Klaus Kayser (Germany)	Ruvinas Ptašekas (Lithuania)
Teresa Klepacka	Albert Roessner (Germany)
Jan Kłos (Norway)	Tadeusz Rotkiewicz
Józef Kobos	Józef Szarek
Radziśław Kordek	Janusz Szymaś
Andrzej Kram	Elżbieta Urafińska
Stefan Kruś	Małgorzata Wągrowska- -Danilewicz
Maciej Krzakowski	Artur Zembowicz (USA)
Krzysztof Krzemieniecki	Dmitrij Zerbino (Ukraine)
Andrzej Kulig	Bogna Ziarkiewicz-Wróblewska
Jolanta Kupryjańczyk	Lech Zimnoch
Dariusz Lange	Jan Żeromski
Renata Langfort	

### TERMEDIA Publishing House

ul. Kleeberga 2, 61-615 Poznań, Poland  
Phone/fax +48 61 822 77 81  
E-mail: [termedia@termedia.pl](mailto:termedia@termedia.pl)  
<http://www.termedia.pl>

### Warsaw Office

Phone/fax +48 22 827 75 14  
E-mail: [biuro.warszawa@termedia.pl](mailto:biuro.warszawa@termedia.pl)

### Distribution Subscription Department

Katarzyna Kossowska  
Phone: +48 61 656 22 02

*Circulation of 500 copies*

### President of the Management Board

#### Editor-in-Chief of the Publishing House

Janusz Michalak  
E-mail: [j.michalak@termedia.pl](mailto:j.michalak@termedia.pl)

### Director of the Publishing House

E-mail: [a.kordas@termedia.pl](mailto:a.kordas@termedia.pl)

### Marketing and Advertising Department

Marzena Demska  
Phone: +48 61 822 77 81 ext. 610  
E-mail: [m.demska@termedia.pl](mailto:m.demska@termedia.pl)

*The advertisers shall be liable for the contents of advertisements placed  
in Polish Journal of Pathology.  
Advertisements of prescription drugs are intended only for physicians licensed to prescribe them.*



# ZASADY DIAGNOSTYKI HISTOKLINICZNEJ I IMMUNOHISTOCHEMICZNEJ CHŁONIAKÓW PIERWOTNIE SKÓRNYCH

RENATA K. MARYNIAK, ALINA JANKOWSKA-KONSUR

W 2008 r. pierwotne chłoniaki skórne (*primary cutaneous lymphomas* – PCL) zostały uwzględnione w Klasyfikacji Nowotworów Układu Krwiotwórczego i Chłonnego Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), stając się zagadnieniem interdyscyplinarnym z zakresu dermatologii i hematologii [1].

Definicja PCL obejmuje obecność zmiany skórnej, bez zajęcia innych narządów, przez co najmniej 6 miesięcy od ustalenia rozpoznania i stopnia zaawansowania [2]. Pierwotne chłoniaki skórne należy różnicować z wtórnym zajęciem skóry w przebiegu pozaskórnych chłoniaków, które charakteryzują się znacznie gorszym rokowaniem i wymagają agresywnej chemioterapii. Od dawna podkreślano, że sama diagnostyka histopatologiczna tej grupy chłoniaków, nawet z badaniem immunohistochemicznym, nie gwarantuje precyzyjnego rozpoznania bez dokładnej klinicznej analizy wyglądu i lokalizacji zmiany oraz przebiegu choroby – róż-

nice histopatologiczne między poszczególnymi jednostkami są bowiem subtelne, a profile fenotypowe chłoniaków i zmian odczynowych uderzająco podobne [3–5].

Obowiązująca obecnie klasyfikacja WHO w odniesieniu do PCL (tab. I) zawiera jednostki chorobowe opisane uprzednio w opartej na analizie 1905 przypadków klasyfikacji WHO-EORTC z 2005 r. [6].

Pierwotnie skórne chłoniaki znalazły swoje miejsce obok odpowiedników węzłowych, ale jako odrębne jednostki, ze względu na specyfikę narządową, inny przebieg kliniczny i inne podejście terapeutyczne. Stanowią one drugą co do częstości występowania grupę chłoniaków pozawęzłowych po chłoniakach przewodu pokarmowego. Około 70–80% to skórne chłoniaki z komórek T, natomiast skórne chłoniaki z komórek B stanowią jedynie 20–25%. Ten stosunek T : B jest odwrócony w chłoniakach pozaskórnych.

Tabela I. Klasyfikacja pierwotnych chłoniaków skórnych wg WHO (2008)

PIERWOTNE CHŁONIAKI SKÓRNE
1. <i>Mycosis fungoides</i> (ziarniniak grzybiasty) – MF
2. <i>Adult T-cell leukemia/lymphoma</i> (białaczka lub chłoniak dorosłych z komórek T) – ATL
3. <i>Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders</i> (pierwotnie skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek CD30+) – CD30+LPD
a. <i>Lymphomatoid papulosis</i>
b. <i>Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma</i> (pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek CD30+) – c-ALCL
4. <i>Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma</i> (chłoniak z komórek T, typu zapalenia tkanki podskórnej) – SPTCL
5. <i>Extranodal NK/T-cell lymphoma-nasal type</i> (pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T, typu nosowego)
6. <i>Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i> (pierwotny skórny CD8+ agresywny, epidermotropowy, cytotoksyczny chłoniak z komórek T)
7. <i>Primary cutaneous <math>\gamma/\delta</math> T-cell lymphoma</i> (pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma\delta$ )
8. <i>Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoma</i> (pierwotnie skórny chłoniak CD4+ z małych/średnich limfocytów T)
9. <i>Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)</i> (pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu MALT)
10. <i>Primary cutaneous follicle center lymphoma</i> (pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania) – PCFCL
11. <i>Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma</i> (pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B, typu kończyny dolnej) – DLBCL, leg type
12. <i>Intravascular large B-cell lymphoma</i> (wewnątrznaczyniowy DLBCL)
13. <i>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</i> (nowotwór z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych)
14. <i>Lymphoblastic lymphoma</i> (chłoniak limfoblastyczny)

W 2009 r., z upoważnienia Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*European Society of Medical Oncology* – ESMO), opracowano rekomendacje kliniczne dotyczące diagnostyki, leczenia i dalszej obserwacji pierwotnie skórnych chłoniaków [7]. Podkreślono, że rozpoznanie wymaga korelacji obrazu klinicznego z histopatologicznym i immunohistochemicznym. Jak wielu innych autorów, Willemze i Dreyling [7] zwracają uwagę na zasadniczą rolę diagnozy klinicznej przy rozważaniu metody leczenia. Wspominają, że badanie klonalności TCR czy rearanzacji genów Ig w zmianie skórnej czy krwi obwodowej może być pomocne w wybranych przypadkach, ale nie wymaga rutynowego wykonywania. Tak doświadczeni dermatolodzy, jak Cerroni [8], nie wykonują rutynowo badań immunohistochemicznych w zmianach wczesnych, ponieważ wiadomo, że nie wykazują one aberracji fenotypu pojawiających się później i nie ułatwiają różnicowania ze zmianami zapalnymi. Podobne zdanie ma Santucci [9], który twierdzi, że badania te nie mogą stanowić jednoznacznego kryterium diagnostycznego (ryc. 1.).

W każdym przypadku należy przeprowadzić dokładną ocenę zaawansowania choroby (*staging*), aby wykluczyć odpowiednimi metodami możliwość choroby pozaskórnej oraz wykonać trepanobiopsję szpiku. Wyjątkiem od tej reguły są wczesne postaci ziarniniaka grzybiastego, w przypadku których nie wykonuje się trepanobiopsji. Opracowano zasady oceny stopnia zaawansowania klinicznego dla ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary’ego [10], a także dla pozostałych chłoniaków pierwotnych skóry [11].

Celem podjętego opracowania jest przedstawienie obrazu klinicznego poszczególnych typów pierwotnych chłoniaków skóry oraz badań histopatologicznych i immunofenotypowych zalecanych w diagnostyce tych jednostek chorobowych.

## 1. Ziarniniak grzybiasty

Ziarniniak grzybiasty (*mycosis fungoides* – MF) jest najczęściej występującym pierwotnym chłoniakiem skóry, sta-

nowiącym niemal 50% wszystkich chłoniaków w tej lokalizacji. Występuje głównie u mężczyzn w średnim lub starszym wieku, rzadziej u kobiet i sporadycznie u dzieci.

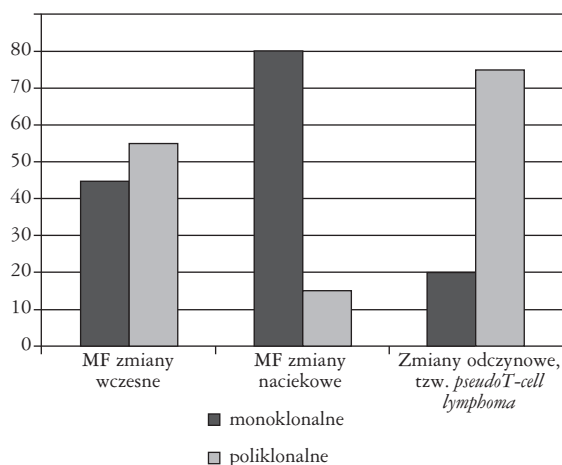
Klinicznie choroba charakteryzuje się ewolucją zmian skórnych od swędzących, rumieniowych wykwitów plamistych we wczesnym stadium choroby (ryc. 2.), poprzez zmiany naciekowe (ryc. 3.), do guzów (ryc. 4.) w okresie zaawansowanym [12]. Plamy rumieniowe najczęściej lokalizują się w okolicach osłoniętych (tułów, pośladki) i wykazują tendencję do ustępowania pod wpływem ekspozycji na światło słoneczne. Charakteryzują się świądem, nasilającym się wraz z postępem choroby. W stadium zmian naciekowych dochodzi zarówno do pogrubienia już istniejących zmian plamistych, jak i do rozwoju nacieków *de novo* w zdrowej skórze. W stadium zmian guzowatych powstają guzy, które często ulegają owrzodzeniu. Na tym etapie świąd zwykle zmniejsza się lub ustępuje. W stadium zaawansowanym często widoczne są zmiany skórne reprezentujące różne stadia, tj. zarówno zmiany rumieniowo-złuszczające, jak i naciekowe oraz guzowate.

W przebiegu MF może dojść do zajęcia węzłów chłonnych, co nakłada się na obraz tzw. dermatopatycznej limfadenopatii. Zmiany mogą się rozwijać także w obrębie takich narządów, jak wątroba, śledziona i płuca. Szpik jest zwykle wolny, bez nacieków chłoniaka, chyba że zajęte są węzły chłonne lub krew [10].

Przebieg MF jest wieloletni. Rokowanie zależy od stadium zaawansowania choroby. Pięcioletnie przeżycie u chorych we wczesnych stadiach, gdy zmiany plamiste zajmują mniej niż 10% powierzchni ciała, bez zajęcia narządów wewnętrznych, sięga 95–100%. W przypadku zajęcia węzłów chłonnych 5-letnie przeżycie spada pięciokrotnie.

Wyróżnia się trzy główne warianty MF: postać folikulotropową, siatkowicę pagetoidalną (*pagetoid reticulosis*) oraz ziarniniakowe zwiótczenie skóry.

Postać folikulotropową charakteryzują różne zmiany histopatologiczne związane z naciekami z atypowych (cebriformnych) limfocytów T CD4+ dookoła mieszków włosowych w skórze [13, 14]. Naskórek może być nacie-



Rycina 1. Rearanzacja genu TCR w MF i zmianach odczynowych



Rycina 2. Ziarniniak grzybiasty – wczesna faza, wykwity plamiste



Rycina 3. Ziarniniak grzybiasty – faza z nacieków



Rycina 4. Guz w przebiegu MF

czony lub – w części przypadków – wolny. Zmiany zlokalizowane są najczęściej na głowie i karku (ryc. 5.) Naciekom towarzyszy zwyrodnienie mucynowe mieszków włosowych, powodujące miejscowe lub uogólnione wyłysienie (ryc. 6.). Ze względu na umiejscowienie nacieków w głębi skóry postać ta jest oporna na klasyczne terapie skórne, a także – zdaniem niektórych autorów – gorzej rokuje.

**Siatkowica pagetoidalna** to inna odmiana MF. Definicja tej postaci dotyczy jedynie zmian pojedynczych (dawniej rozpoznawana odmiana rozsiana siatkowicy pagetoidalnej jest obecnie uznawana za inny pierwotnie skórny chłoniak T-komórkowy). W obrazie klinicznym obserwuje się pojedyncze hiperkeratotyczne blaszki, przypominające zmiany łuszcycowe, zlokalizowane zwykle na kończynach. Wykwity skórne cechuje powolny, wieloletni rozrost. Nacieki ze średniej wielkości komórek T (CD4+, CD8- lub CD4-, CD8+) i dużych komórek (CD30+) obecne są w pogrubiałym naskórku. Rokowanie jest bardzo pomyślne, nigdy nie opisano zmian pozaskórnych [15].

**Ziarniniakowe zwiótczenie skóry** (*granulomatous slack skin*) to trzeci, wyjątkowo rzadki wariant MF [16, 17]. Charakteryzuje się obecnością stopniowo rozrastających się obwisłych fałdów skórnych w okolicy pach i pachwin, przypominających zbyt luźną skórę (ryc. 7.). Choroba ma łagodny przebieg i dobre rokowanie, występuje częściej u mężczyzn w starszym wieku. Nierzadko współistnieje z innymi chłoniakami. Histopatologicznie obserwuje się małe limfocyty T CD3+, CD4+ wśród nacieku z licznych limfocytów, histiocytów i komórek olbrzymich z limfocagocytozą.



Rycina 5. Ziarniniak grzybiasty, postać folikulotropowa

Ponadto *mycosis fungoides* może prezentować niekiedy kilka innych postaci klinicznych wymagających dużego doświadczenia w diagnostyce różnicowej zmian, m.in. warianty hiper- i hipopigmentacyjne, poikilodermiczne (ryc. 8.), pęcherzowe, grudkowe, przypominające rybią łuskę i inne [18–20].

### 1.1. Obraz histopatologiczny i immunofenotyp w ziarniniaku grzybiastym

Obraz zmian histopatologicznych w MF zależy od stadium choroby i może sprawiać trudności w ocenie. W stadium wczesnych wykwitów rumieniowych w akantocyt-



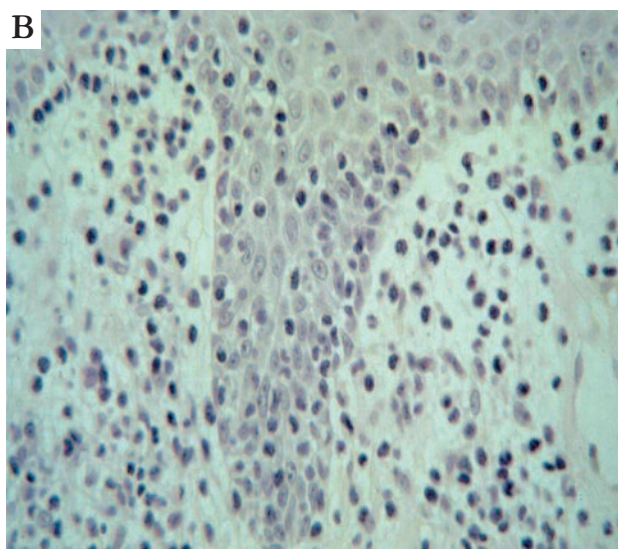
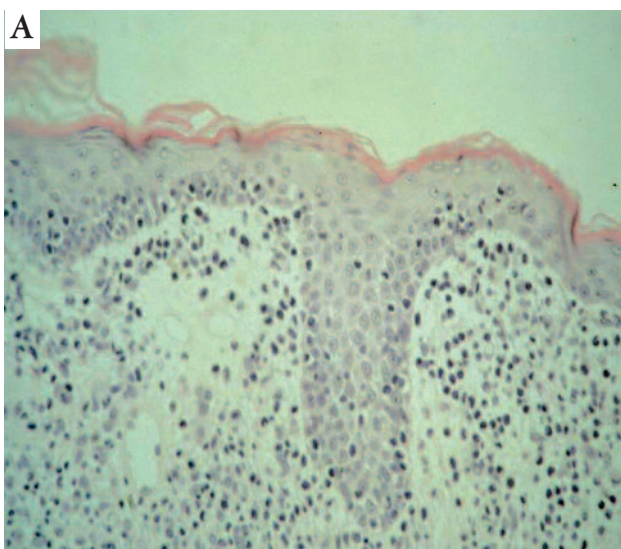
Rycina 6. Postać folikulotropowa MF



Rycina 7. Ziarniniakowe zwiotczenie skóry – wariant MF. Kobieta, lat 47, choruje od kilku lat. Fenotyp: CD3+, CD4+, CD30+ w części komórek; PCR klonalność limfocytów T, TCR- $\gamma$ +

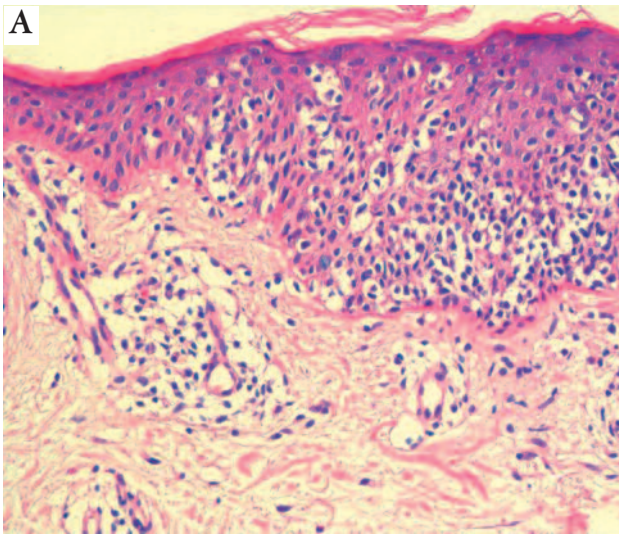


Rycina 8. Poikilodermiczna postać MF

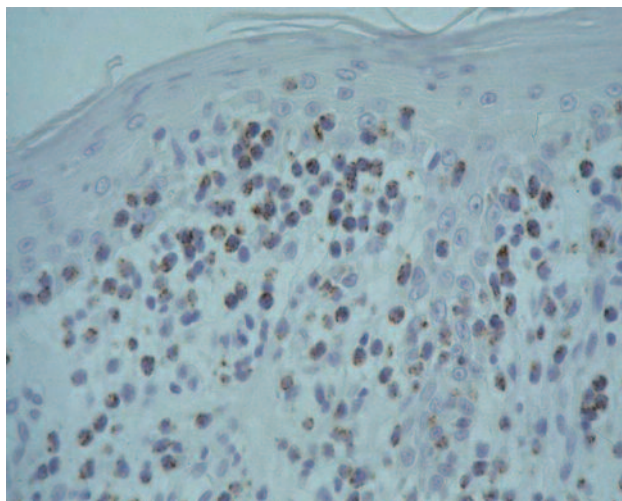
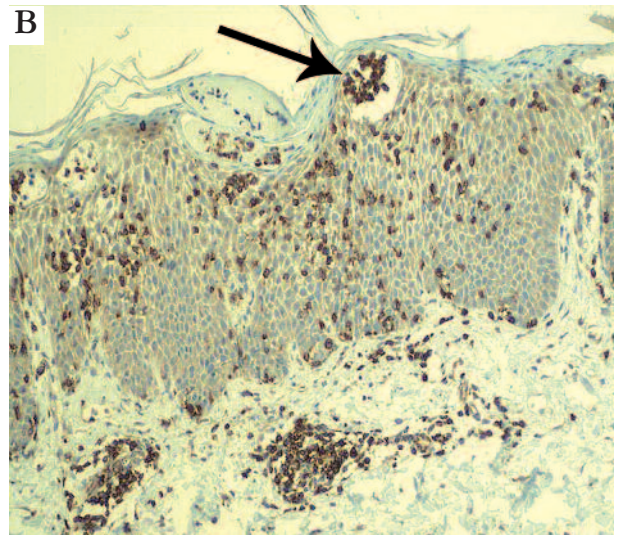


Rycina 9. Ziarniniak grzybiasty – barwienie HE. Faza zmian wczesnych

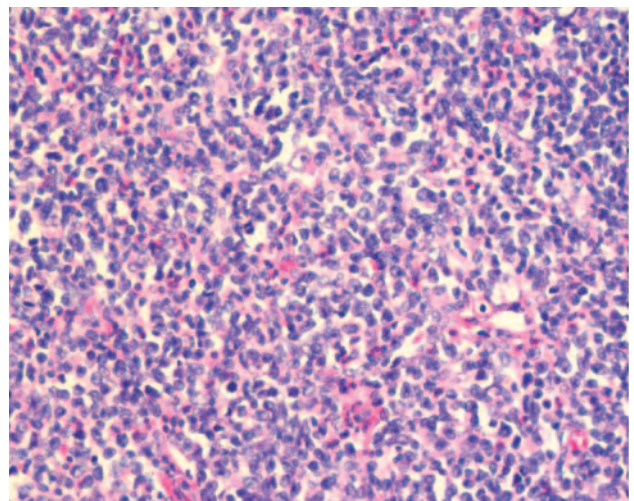




Rycina 10. Ziarniniak grzybiasty – barwienie HE i CD3 – epidermotropizm nacieków i mikroropnie Pautriera (strzałka)



Rycina 11. Ziarniniak grzybiasty – barwienie na CD4+

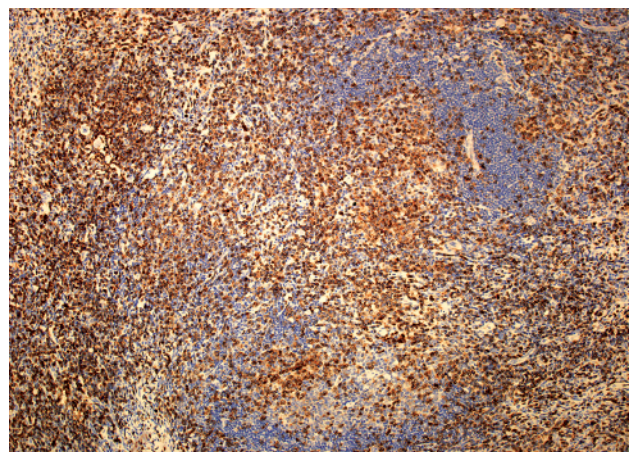


Rycina 12. Ziarniniak grzybiasty – faza zmian naciekowych. Wioletni przebieg, obecnie guz barku

nie rozrośniętym naskórku widoczne są zwykle pojedyncze – małe lub średnie – cerebriformne limfocyty (o niekształtnych, kanciastych jądrach) w jasnym „halo” (ryc. 9. i ryc. 10. – większe powiększenie). W części przypadków występują one w mniejszych lub większych skupieniach, i wtedy tworzą tzw. mikroropnie Pautriera, które uważa się za charakterystyczne dla MF (ryc. 10., barwienie z CD3). Niestety, nie zawsze są obecne, szczególnie w zmianach późniejszych. Nacieki z małych, niekształtnych (cerebriformnych) limfocytów układają się linijnie wzdłuż granicy skórno-naskórkowej, rzadziej w otoczeniu naczyń lub w postaci drobnych skupień w górnej warstwie skóry właściwej (ryc. 11.). Obserwuje się gąbczastość (*spongiosis*) naskórka, a niekiedy martwicę keratynocytów [21].

W stadium zmian naciekowych widoczny jest obfity pasmowaty naciek z wyraźnie atypowych, cerebriformnych limfocytów w górnej warstwie skóry właściwej.

W stadium zmian guzowatych naciek jest obfity, rozlany lub guzowaty i sięga głęboko w skórę właściwą (ryc. 12. i 13.), nawet do podskórnej tkanki tłuszczowej. Niekiedy obserwuje się naciekanie ścian naczyń przez komórki chłoniaka (angiocentryzm).



Rycina 13. Ziarniniak grzybiasty – ekspresja CD3

Zaleca się pobieranie wycinków z różnych morfologicznie zmian i z różnych lokalizacji, a także powtórne biopsje w celu poszukiwania ewentualnych zmian w cytologii komórek, tzn. pojawienia się dużych komórek świadczących o transformacji.

## 1.2. Fenotyp

W stadium wczesnym zaleca się następujący panel: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD45RO i CD79a. W interpretacji należy pamiętać, że fenotyp CD4+CD45RO występuje także w różnych stanach zapalnych. Ekspresja CD8 na limfocytach T obecna jest w licznych zmianach zapalnych skóry, w toczniu trzewnym (*systemic lupus erythematosus* – SLE) i innych chorobach tkanki łącznej [22]. Morfologicznie niektóre z tych chorób mogą przypominać MF. Odnosnie do utraty ekspresji CD2, CD5 i CD7 należy zaznaczyć, że nie jest to stała cecha *mycosis fungoides*, ponieważ w stadium wczesnym ekspresja tych antygenów jest zachowana. Cerioni [8] uważa, że CD7 ma bardzo ograniczone znaczenie w różnicowaniu nacieków skórnych chłoniaków z komórek T. Wiadomo również, że w części przypadków łagodnych zmian zapalnych skóry może dojść do utraty ekspresji CD7. Tak więc immunohistochemia nie jest jednoznacznie metodą diagnostyczną. Podobnie posługiwanie się badaniem rearanżacji TCR nie jest wiarygodne we wczesnych postaciach MF, ponieważ niemal połowa przypadków nie wykazuje monoklonalnej rearanżacji [9].

W stadiach zmian naciekowych i guzowatych morfologia jest łatwiejsza, natomiast zmienia się immunofenotyp, pojawiają się większe komórki chłoniaka z ekspresją CD30+ (ryc. 14.) lub bez, skupienia komórek CD4+ należy potwierdzić ekspresją CD3, a ewentualną obecność histiocytów wykluczyć za pomocą CD68, aby nie uznać ich za transformowane komórki MF. W późniejszych stadiach MF komórki CD4+ mogą wykazywać ekspresję markerów cytotoksycznych (ryc. 15.) granzymu B czy TIA-1 [22]. Zwiększa się aktywność proliferacyjna komórek chłoniaka (większa ekspresja Ki-67), a także częściej obserwowana jest utrata ekspresji antygenów limfocytów T. W zmianach zaawansowanych odnotowuje się obfite nacieki z odczynowych limfocytów B (CD20+), nawet z ośrodkami rozmnażania, towarzyszące komórkom T chłoniaka.

Zdarzają się odmienne fenotypy MF, stosunkowo często CD8+ u osób młodych i w przypadkach z hipopigmentacją skóry. Może to być fenotyp cytotoksyczny CD8+ lub CD8– i TIA-1+ albo CD4/CD8–, CD56+, TIA-1+. W stadiach późniejszych MF i niekiedy w stadium wczesnym pojawia się fenotyp *null* (CD4–, CD8–). Hodak i wsp. [23]

opisali 98 takich przypadków, w których jedynie <10% wewnątrzaskórkowych komórek CD3+ wykazywało albo ekspresję CD4, albo CD8 i niemal wszystkie były CD7–, ale zachowały ekspresję CD45RO+.

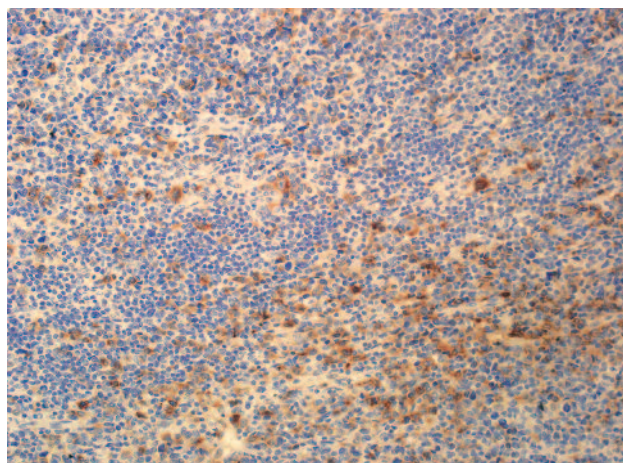
Dowody na to, że odmienne fenotypy mają jakiś wpływ na rokowanie w MF są skąpe, co tym bardziej akcentuje znaczenie dokładnej oceny klinicznej [24].

## 1.3. Genetyka molekularna

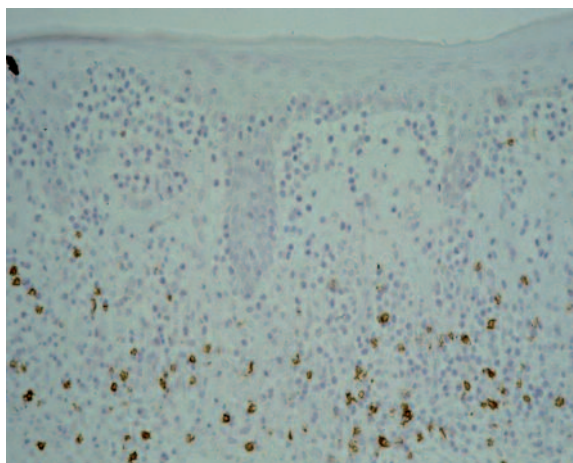
Nie opisano dotąd specyficznych, powtarzających się anomalii genetycznych we wczesnym MF. Często stwierdza się złożone kariotypy, ale głównie w chorobie zaawansowanej [25]. Metodą analizy porównawczej genomów wykazano ostatnio [26] powtarzalne powielenia w 7q21-36 i 1p36.2 oraz utratę 5q13 i 9p21 w stadium zmian guzowatych. Rearanżację genu TCR stwierdza się w stadium zmian naciekowych i guzowatych, natomiast we wczesnym stadium zmian rumieniowych jedynie w 50–60% przypadków. Z drugiej strony wiadomo, że dominujące klony wykrywa się również w zmianach zapalnych, co nie przemawia za specyficznością tego badania. Nie zaleca się rutynowego badania klonalności metodą PCR w momencie pierwszej biopsji u pacjentów we wczesnym stadium choroby, podobnie jak badania molekularnego rearanżacji genu TCR we krwi obwodowej [24], ponieważ nie ma to istotnego znaczenia diagnostycznego ani wpływu na rokowanie. Brak klonalności nie jest bowiem kryterium wykluczającym rozpoznanie MF, szczególnie w zmianach podejrzanych klinicznie lub histopatologicznie. Zaleca się natomiast badanie klonalności w powiększonych węzłach chłonnych z obrazem limfadenopatii dermatopatycznej lub podejrzanych o zajęcie przez nacieki chłoniaka [8]. Taki nacieczony węzeł w badaniu histopatologicznym przedstawia obraz chłoniaka z obwodowych limfocytów T. Jeśli dominuje obraz limfadenopatii dermatopatycznej, to badanie cytometryczne może ułatwić identyfikację komórek T chłoniaka.

## 2. Zespół Sézary'ego

Zespół Sézary'ego (*Sézary syndrome* – SS) jest rzadko występującym chłoniakiem z komórek T i stanowi 4–5% wszystkich pierwotnie skórnych chłoniaków T-komórko-



Rycina 14. Ziarniniak grzybiasty – ekspresja CD30



Rycina 15. Ziarniniak grzybiasty – granzym B+

wych. Występuje u dorosłych, głównie u mężczyzn, po 60. roku życia. Objawia się nagle erytrodermią (ryc. 16.) z intensywnym świądem, uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych oraz obecnością komórek Sézary'ego we krwi obwodowej, skórze i węzłach chłonnych. Inne towarzyszące objawy to nasilone rogowacenie dłoni i stóp (ryc. 17.), łysienie oraz ektropion, a niekiedy również charakterystyczny wygląd, tzw. lwia twarz, spowodowany pogrubieniem skóry przez nacieki chłoniaka. Może się pojawić uogólniona hiperpigmentacja (melanodermia). Zespół Sézary'ego to agresywna choroba o niepomyślnym rokowaniu, ok. 10–20% pacjentów przeżywa 5 lat.

Jednym z kryteriów diagnostycznych SS jest obecność klonalnej populacji komórek Sézary'ego we krwi obwodowej (> 1000 komórek w 1 ml krwi). Jednakże sama obecność komórek nowotworowych we krwi obwodowej nie jest równoważna z rozpoznaniem SS, jeśli nie są spełnione inne kryteria diagnostyczne tej choroby. Wiadomo, że u zdrowych osób starszych wykrywa się we krwi obwodowej klonalne komórki T. Ocena ilościowa atypowych komórek krążących we krwi obwodowej metodą cytometrii przepływowej jest klinicznie ważna, wymaga jednak rozróżnienia małych komórek SS, które występują często u osób zdrowych i w stanach zapalnych [27], od dużych komórek Sézary'ego, które opisywane są jako charakterystyczne dla SS [28, 29]. W badaniach cytometrycznych obserwowano populację limfocytów CD4+ z aberrantną ekspresją antygenów komórek T. Najczęściej był to częściowy lub całkowity zanik ekspresji CD7 i obniżona intensywność lub całkowita utrata ekspresji CD2 oraz CD3. Jednakże w grupach kontrolnych (osób zdrowych i z odczynowymi zmianami skórnymi) obserwowano również częściową utratę ekspresji CD7, a więc

nie była to cecha specyficzna dla SS [30]. Podobne spostrzeżenia opublikowali wcześniej Gorczyca i wsp. [31]. W związku z powyższym jako kryterium diagnostyczne dla SS ustalono próg 40% lub powyżej komórek CD4+ z utratą ekspresji CD7. Za kolejne kryterium diagnostyczne uznano wzrost liczby komórek T krążących we krwi obwodowej o stosunku CD4 : CD8 powyżej 10. Washington i wsp. stwierdzili, że badania cytometryczne mogą być przydatne do monitorowania odpowiedzi na leczenie [32].

### 2.1. Genetyka molekularna

W ostatnich latach wykryto w SS metodą porównawczej hybrydizacji genomów powtarzające się zmiany chromosomowe [33] związane z genami *c-myc* i *TP53* oraz charakterystyczny dla tej choroby uogólniony brak stabilizacji chromosomowej. Najczęściej obserwowano powielenia chromosomów na długim ramieniu chromosomu 17. Delecje dotyczyły chromosomów 17 i 10, ale występowały rzadziej. Porównawcza analiza onkogenów w MF wykazała znaczne różnice w porównaniu z podobnymi badaniami u chorych z SS [26], ostatecznie przesądzając, że molekularna patogeneza tych T-komórkowych chłoniaków skóry jest różna, co może wpływać na odmienną reakcję na stosowane leczenie. Pomimo pewnych podobieństw są to dwie odrębne jednostki chorobowe.

### 3. Białaczka lub chłoniak z komórek T dorosłych

Białaczka lub chłoniak z komórek T dorosłych (*adult T-cell leukemia/lymphoma* – ATL) jest związana z zakażeniem wirusem HTLV-1 (*human T-cell leukemia virus-type 1*) i jako taka jest stwierdzana w regionach endemicznego występowania tego wirusa (Japonia, Ameryka Południowa, Karaiby, Afryka Centralna). W Europie jednostkę tę obserwuje się sporadycznie. Choroba objawia się w czterech postaciach: ostrej, chłoniakowej, przewlekłej i „tłącej się” (*smoldering*). Dwie ostatnie postaci charakteryzują się powolnym przebiegiem i dobrym rokowaniem, wymagającym okresowej obserwacji (*strategia watch and wait*) ze względu na możliwą gwałtowną progresję zmian, wymagającą włączenia terapii. Postacie ostre i chłoniakowa cechują się agresywnym przebiegiem, zajęciem wielu organów, hiperkalcemią, głębokimi zaburzeniami odporności T-komór-



Rycina 16. Erytrodermia w zespole Sézary'ego



Rycina 17. Rogowacenie dłoni w zespole Sézary'ego

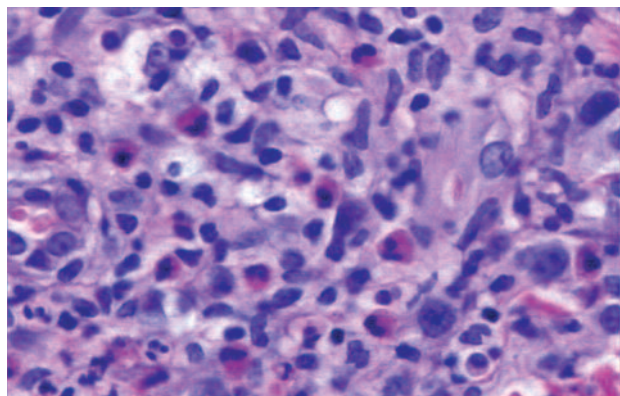
kowej i dużą opornością na chemioterapię. Zmiany skórne występują u ok. 50% pacjentów z ATL w postaci grudek, guzków i guzów oraz zmian naciekowych i krwotocznych. Postacie przebiegające łagodnie mogą przypominać MF [34].

#### 4. Pierwotnie skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek CD30+

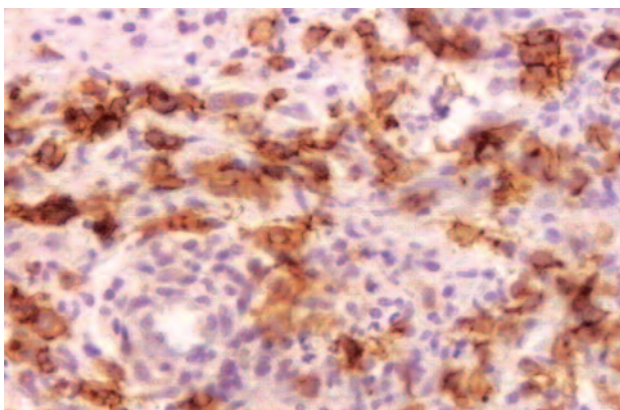
Pierwotnie skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek CD30+ (*primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders* – CD30+LPD) stanowią drugą co do częstości występowania grupę chłoniaków skórnych rozwijających się z komórek T, charakteryzujących się ekspresją cytokinowego receptora CD30. Częstość występowania CD30+LPD określa się na 25–30% wszystkich CTCL. Do grupy



Rycina 18. *Lymphomatoid papulosis* – zmiany skórne



Rycina 19. *Lymphomatoid papulosis* typu A – barwienie HE



Rycina 20. *Lymphomatoid papulosis* typu A – barwienie CD30

CD30+LPD zalicza się pierwotnie skórny postać anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek (*c-ALCL*), *lymphomatoid papulosis* (LyP) oraz proliferacji o cechach klinicznych i histopatologicznych pośrednich pomiędzy tymi jednostkami chorobowymi (tzw. przypadki z pogranicza, *borderline cases*) [35]. Cechą charakterystyczną omawianej grupy jest skłonność do samoistnej regresji zmian skórnych oraz stosunkowo łagodny przebieg kliniczny przy obrazie histopatologicznym sugerującym agresywny charakter choroby [36].

##### 4.1. *Lymphomatoid papulosis*

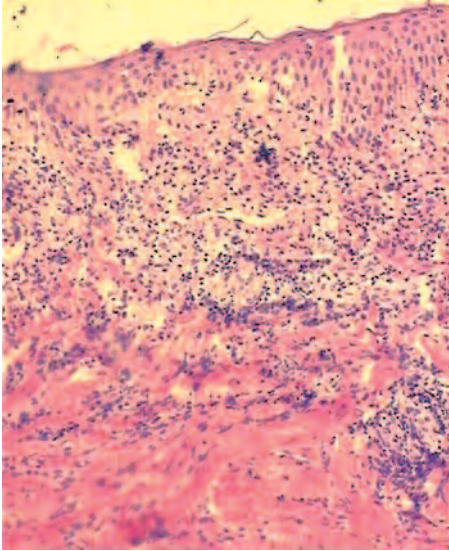
Po raz pierwszy *Lymphomatoid papulosis* (LyP) została opisana w 1968 r. przez Macaulaya jako samogojąca się, rytmiczna wysypka paradoksalna [37]. Choroba ta rozwija się częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,5–2 : 1), zwykle w 4.–5. dekadzie życia, choć opisywano także rozwój choroby w wieku podeszłym i – rzadko – u dzieci.

Zmiany skórne występują zwykle na tułowie i proksymalnych częściach kończyn. Sporadycznie wykwity mogą się pojawiać na błonach śluzowych jamy ustnej. W obrazie klinicznym dominują liczne rumieniowe grudki i guzki ulegające owrzodzeniu i pokryte strupem (ryc. 18.). Zmiany skórne ustępują samoistnie w ciągu kilku tygodni, z przebarwieniem lub odbarwieniem, pozostawieniem ospopodobnej, zanikowej blizny lub bez śladu. W trakcie choroby obserwuje się niezależne od siebie ustępowanie i pojawianie się nowych wykwitów, co powoduje, że na skórze widoczne są zmiany na wszystkich etapach rozwoju. Nie dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych ani narządów wewnętrznych. Przebieg choroby jest wieloletni, a rokowanie bardzo dobre, z pięcioletnim przeżyciem sięgającym 100%. W ok. 20% przypadków LyP współistnieje z innym chłoniakiem, najczęściej jest to MF, anaplastyczny chłoniak z dużych komórek lub chłoniak Hodgkina. Chłoniaki te mogą poprzedzać rozwój LyP, rozwijać się jednocześnie lub pojawiać się po LyP.

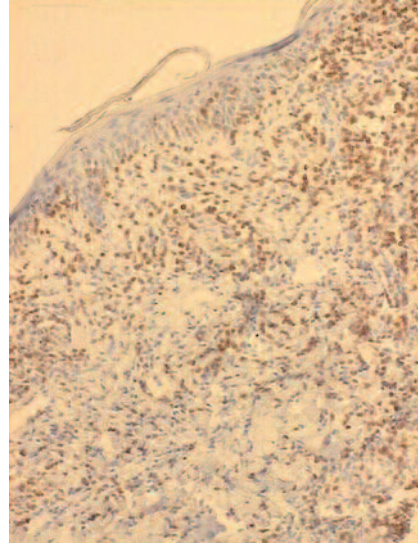
##### 4.1.1. Obraz histopatologiczny *Lymphomatoid papulosis*

Wyróżnia się trzy podtypy zmian morfologicznych w LyP, ale ogólnie obserwuje się różnorodne cechy i mogą one wszystkie pojawiać się u tego samego pacjenta jednocześnie lub w przebiegu choroby. Obraz histopatologiczny nie niesie żadnych implikacji rokowniczych.

- **Typ A (typ histiocytarny)** jest najczęściej obserwowany. Zmiana ma kształt klinowaty i tworzy ją naciek z małych limfocytów, histiocytów, granulocytów obojętnochłonnych i kwasochłonnych, a wśród nich rozproszonych dużych komórek limfoidalnych (ryc. 19. i 20.).
- **Typ B (przypominający *mycosis fungoides*)** to rzadki podtyp, w którym naciek z pleomorficznych małych i średnich komórek cerebriformnych z tendencją do epidermotropizmu tworzy układ klinowaty lub pasmowaty (ryc. 21. i 22.). Różnicowanie tej postaci LyP z MF musi być oparte na obrazie klinicznym zmian.
- **Typ C (przypominający chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek)**. Guzkowe nacieki z dużych, atypowych komórek tworzących lawice z relatywnie skąpą obecnością komponentu zapalnego (małych limfocytów, granulocytów obojętnochłonnych i kwasochłonnych).



Rycina 21. *Lymphomatoid papulosis* typu B – pasmowy naciek z małych limfocytów



Rycina 22. *Lymphomatoid papulosis* typu B – naciek z małych limfocytów CD3+, cechy epidermotropizmu

#### 4.1.2. Fenotyp

Duże komórki nowotworowe w LyP mają ekspresję CD30+, tworzą drobne skupienia lub ławice. Wykazują również ekspresję markerów komórek T CD3+, CD4+ oraz MUM1, a niekiedy CD8+ oraz sporadycznie CD56+. Nie opisano specyficznych zmian genetycznych.

#### 4.2. Pierwotnie skórny anaplastyczny chłoniak z dużych komórek CD30+

Pierwotnie skórny anaplastyczny chłoniak z dużych komórek CD30+ (c-ALCL) występuje u osób starszych, sporadycznie w młodym wieku i u dzieci, nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet. W obrazie klinicznym widoczne są pojedyncze guzki i guzy średnicy zwykle przekraczającej 2 cm i zabarwieniu czerwonym lub siniofioletowym, często ulegające owrzodzeniu (ryc. 23.). Zmiany zlokalizowane są najczęściej w obrębie twarzy, tułowia, pośladków lub kończyn. Wykwity mnogie lub rozsiane spotyka się rzadziej. W odróżnieniu od LyP samoistna regresja występuje u ok. 20% pacjentów, natomiast często obserwuje się skłonność do nawrotów [38].

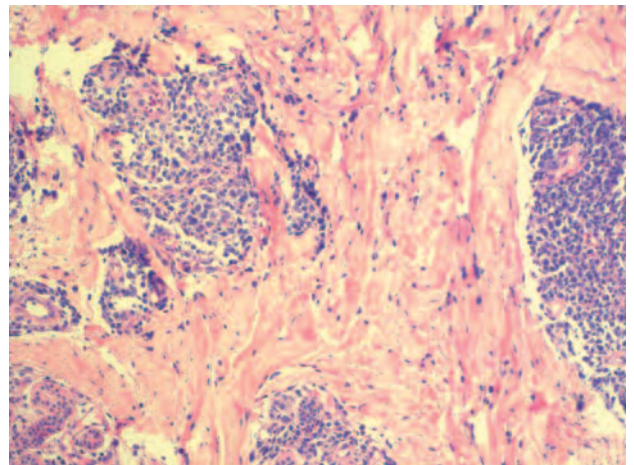
Postać skórna ALCL charakteryzuje się dobrym rokowaniem i pięcioletnim przeżyciem sięgającym 90%. W 10% przypadków dochodzi do uogólnienia się choroby z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych. Rzadko zajęte są narządy wewnętrzne. Analogicznie do niektórych chłoniaków nieziarnicznych w c-ALCL rokowanie zależy nie tylko od stopnia zaawansowania klinicznego, lecz także od lokalizacji chłoniaka. W grupie 135 pacjentów obserwowanych średnio przez 56 miesięcy Benner i Willemze [39] stwierdzili, że w przypadku lokalizacji zmiany skórnej na nodze pięcioletnie przeżycia specyficzne dla chłoniaka wyniosły 82%, natomiast w przypadku lokalizacji na głowie, szyi czy ramieniu 95%, a na tułowiu 96%.

##### 4.2.1. Obraz histopatologiczny

Chłoniak ten zbudowany jest z dużych anaplastycznych, pleomorficznych lub immunoblastycznych komórek, które w większości (> 75%) mają ekspresję CD30+. Należy

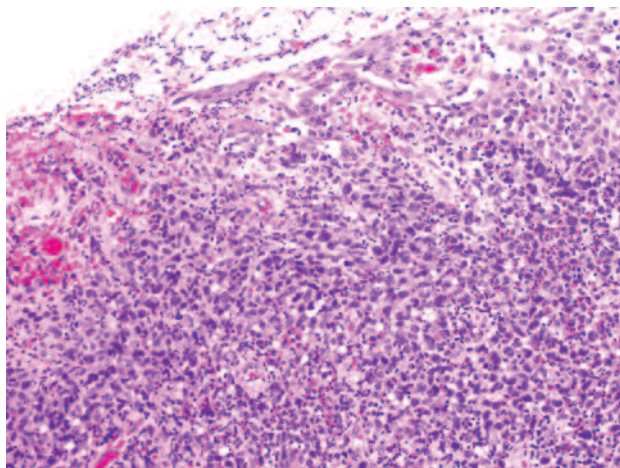


Rycina 23. Mężczyzna, lat 61, pojedynczy guz o średnicy 4 cm na skórze tułowia

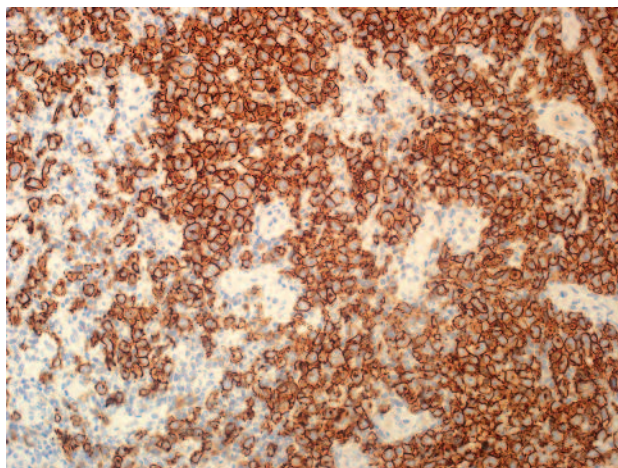


Rycina 24. Pierwotnie skórny anaplastyczny chłoniak – gniazda dużych komórek chłoniaka w skórze właściwej

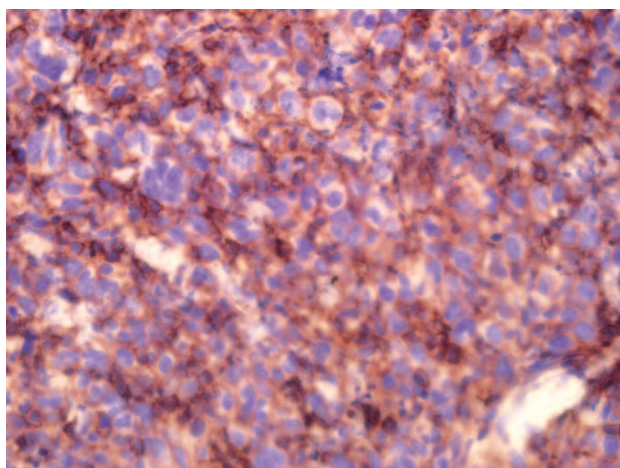
zawsze wykluczyć u pacjentów możliwość wywiadu MF ze względu na prawdopodobieństwo transformacji MF w stadium guzowate z obecnością komórek CD30+, a także zajęcie skóry w przebiegu układowego ALCL. W obecnej klasyfikacji WHO c-ALCL zamieszczony jest jako odrębna



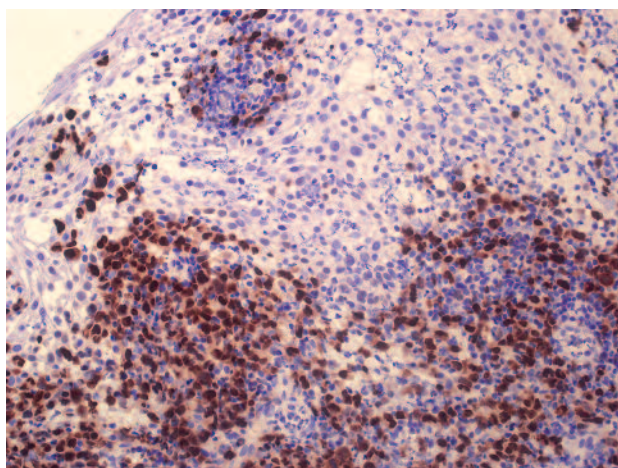
Rycina 25. Pierwotnie skórny anaplastyczny chłoniak z dużych komórek – barwienie HE



Rycina 26. Pierwotnie skórny anaplastyczny chłoniak z dużych komórek – CD30+



Rycina 27. Pierwotnie skórny anaplastyczny chłoniak z dużych komórek – CD43+



Rycina 28. Pierwotnie skórny anaplastyczny chłoniak z dużych komórek – ekspresja MUM1

jednostka chorobowa. Utkanie chłoniaka to rozlane nacieki z dużych CD30+ komórek o różnych kształtach jąder z wyraźnymi, kwasochłonnymi jąderkami oraz obfitą cytoplazmą. Na obrzeżach obecne są nacieki z małych odczynowych limfocytów. Zwykle nacieki nie wykazują epidermotropizmu. W zmianach owrzodziały obserwuje się przerost naskórka z obfitymi naciekami zapalnymi.

Istnieją warianty utkania histopatologicznego z zajęciem tkanki tłuszczowej podskórnej, wariant przypominający mięsaka oraz wariant z komórek sygnetowatych. Cechą tego chłoniaka jest również występowanie martwicy utkania i angiocentryzm nacieków.

#### 4.2.2. Fenotyp

CD30+, CD3+, CD4+, CD8-, CD4-. Często (70–100%) ekspresja MUM1 (ryc. 28.), ale bez znaczenia diagnostycznego i prognostycznego [40] oraz cząstek cytotoksycznych TIA1 lub granzymu B. Może zachodzić częściowa utrata antygenów pan-T, np. CD3- w ok. 50% przypadków. Nie ma ekspresji EMA, CD1 i z reguły ALK-1. Zwykle występuje monoklonalna rearanżacja genów TCR. W większości przypadków brak translokacji 2:5. Sporadycznie zdarza się ekspresja ALK-1(+) z towarzyszącą translokacją 2:5 [41]. Nie wykryto

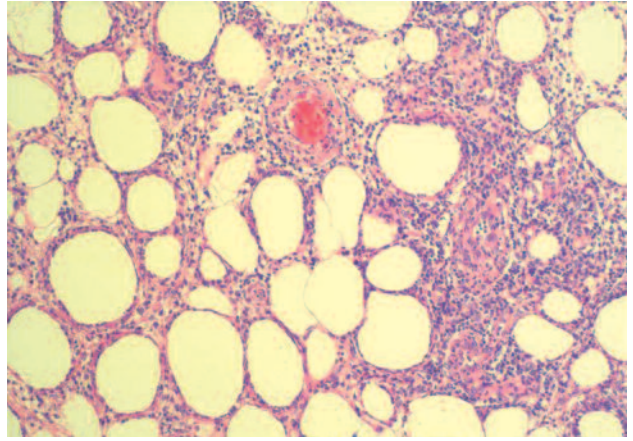
dotąd specyficznych zmian genetycznych. W części przypadków wykazano niestabilność chromosomową w badaniach metodą porównawczej hybrydyzacji genomów.

## 5. Chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej

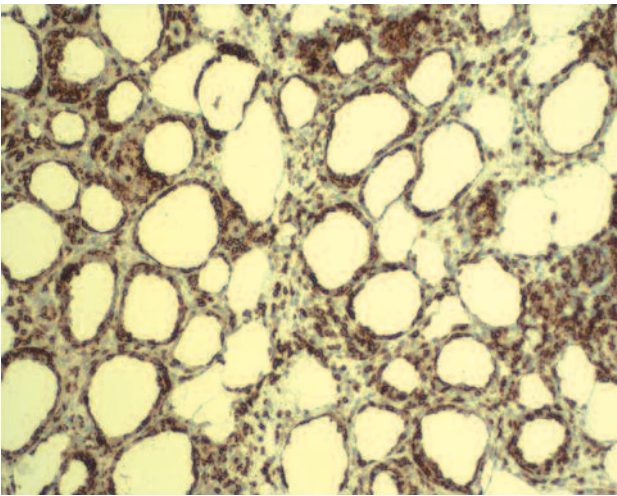
Definicja chłoniaka z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej (*subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma* – SPTCL) obejmuje wyłącznie przypadki z zajęciem podskórnej tkanki tłuszczowej przez komórki T o cytotoksycznym fenotypie T  $\alpha/\beta$  CD3+, CD4-, CD8+, CD56. Chłoniak ten wykazuje indolentny przebieg i dobre rokowanie (pięcioletnie przeżycie wynosi 80%), o ile nie jest powikłany objawami zespołu hemofagocytarnego. Chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej jest rzadkim chłoniakiem, występuje nieco częściej u kobiet niż u mężczyzn, ok. 20% pacjentów to osoby młode (średnia wieku 36 lat), wiek pozostałych mieści się w zakresie 9–79 lat. Klinicznie dominują zmiany rumieniowe lub o zabarwieniu sinofioletowym, głębokie i bolesne nacieki zajmujące pierwotnie kończyny dolne i górne, rzadziej tułów (ryc. 29.). Rzadko dochodzi do owrzodzenia zmian. Około 50% pacjentów ma objawy ogólne, część (15–20%) objawy zespołu hemofa-



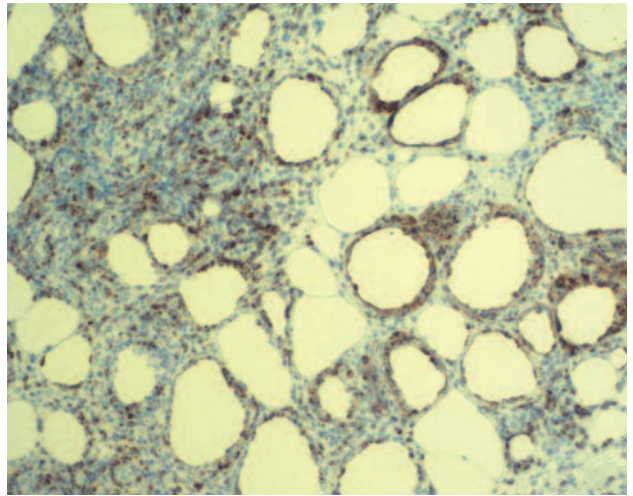
Rycina 29. Chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej



Rycina 30. Chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej



Rycina 31. Chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej – CD3+ w komórkach chłoniaka



Rycina 32. Chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej – granzym B+ w komórkach chłoniaka

gocytarnego. Może wystąpić hepatosplenomegalia. U ok. 20% pacjentów SPTCL współistnieje z chorobami autoimmunologicznymi, najczęściej ze SLE, młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (*juvenile rheumatoid arthritis* – JRA) itp. [42, 43].

### 5.1. Obraz histopatologiczny

Masywne, guzkowe lub rozlane nacieki z małych i średnich komórek T zlokalizowane są w podskórnej tkance tłuszczowej. W skórze właściwej w otoczeniu naczyń mogą występować odczynowe nacieki. Naskórek jest z reguły wolny, komórki chłoniaka CD3+ mają hiperchromatyczne jądra o nierównych kształtach, tworzą drobne skupienia i w sposób charakterystyczny otaczają dookoła pojedyncze komórki tłuszczowe (ryc. 30., 31. i 32.). Obserwuje się różnie nasiloną martwicę tkanki tłuszczowej, rzadziej ziarniniki z obecnością histiocyty i naciekanie naczyń.

Obraz wymaga różnicowania z zapaleniem tkanki podskórnej (*panniculitis*) w przebiegu SLE ze względu na podobieństwa morfologiczne oraz podobną lokalizację (występowanie obu chorób na kończynach). Cechy odmienne w *Lupus panniculitis* to w obrazie klinicznym predylekja zmian do obręczy barkowej i ramion, a w obrazie histo-

patologicznym obecność komórek plazmatycznych w naciekach zapalnych SLE. Drugą cechą histologiczną są guzkowe skupienia limfocytów B, niekiedy tworzące małe ośrodki rozmnażania, które są zlokalizowane na obwodzie zrazików tkanki tłuszczowej w SLE, a także poliklonalna rearanżacja genu TCR $\gamma$  [44].

### 5.2. Fenotyp

CD3+, CD4–, CD8+, TIA1+, granzym B+, CD56, CD30–. Utrata ekspresji CD2 i CD5 oraz/lub CD7 w znacznej części przypadków (10–50%).

### 5.3. Genetyka molekularna

Klonalna rearanżacja genów TCR- $\beta$  lub  $\gamma$ . Nie zidentyfikowano dotąd specyficznych zmian cytogenetycznych.

## 6. Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego

Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (*extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) znany był od dawna jako *malignant midline reticulosis, lethal midline granuloma*.

ma lub *angiocentric T-cell lymphoma*. Definicja „NK/T” obejmuje stanowiące większość rozrosty z komórek NK oraz, rzadsze, z komórek T. Chorują najczęściej mężczyźni w krajach azjatyckich, Meksyku i w Ameryce Łacińskiej. Jest to agresywny chłoniak silnie związany patogenetycznie z infekcją wirusem Epsteina-Barr.

Charakterystyczna jest pozawęzłowa lokalizacja zmian w górnych drogach oddechowych (szczególnie w jamie nosowej) lub jamie ustnej. Skóra może być pierwotną lokalizacją i wtedy są to zmiany rumieniowo-naciekowe lub guzy, niekiedy wrzodzące, w części środkowej twarzy, tułowia lub kończyn. Zmianom skórnym towarzyszą objawy ogólne, osłabienie, gorączka, utrata masy ciała [45]. W przeszłości rokowanie w pozawęzłowych chłoniakach NK/T typu nosowego było złe. Obecnie obserwuje się poprawę przeżycia w przypadkach z pierwotnym zajęciem skóry dzięki wstępnej radioterapii, a następnie intensywnej chemioterapii.

### 6.1. Obraz histopatologiczny

Utkanie chłoniaka stanowią rozległe nacieki z małych, średnich lub dużych anaplastycznych komórek o nieregularnych jądrach. Chłoniak nacieka skórę właściwą i tkankę podskórną. Niekiedy obserwuje się epidermotropizm imitujący nacieki MF. Niezależnie od lokalizacji uwagę zwracają charakterystyczne zmiany w naczyniach w postaci naciekania ścian naczyń (tzw. angiocentryzm), martwica włóknikowata oraz destrukcja tkanek z obecnością martwicy rozplywnej i ciałek apoptotycznych. Gdy naciekiem chłoniaka towarzyszą obfite nacieki zapalne z plazmocytów, histiocytów, granulocytów kwasochłonnych i małych limfocytów, całość obrazu może sprawiać wrażenie procesu zapalnego [46].

### 6.2. Fenotyp

CD2+, CD56+, plazmatyczne CD3ε+, granzym B+ i inne cząsteczki cytotoksyczne TIA1, perforyna. Często CD43+, CD45RO+ i niekiedy CD7. Sporadycznie pojawia się ekspresja CD20 lub CD79a. Gdy stwierdza się brak ekspresji CD56, ale obecna jest ekspresja CD3ε+, granzym B lub TIA1+ oraz EBV+ (EBNA1+, EBNA2+ lub EBV-LMP1+), należy rozpoznać pozawęzłowego chłoniaka z komórek NK/T. Brak ekspresji EBV budzi wątpliwości co do prawidłowości rozpoznania. Przypadki CD56+ i CD56– mają podobny przebieg kliniczny.

### 6.3. Genetyka molekularna

Geny TCR i immunoglobulin są zwykle w konfiguracji płodowej. W części przypadków, prawdopodobnie wywodzących się z cytotoksycznych limfocytów T, wykazano klonalną rearanzację genów receptorów komórek T. Nie udało się dotąd wykryć specyficznych dla tego chłoniaka chromosomowych translokacji, pomimo stwierdzenia różnych aberracji cytogenetycznych.

## 7. Pierwotnie skórny chłoniak typu opryszczki ospówkowatej

Pierwotnie skórny chłoniak typu opryszczki ospówkowatej (*hydra vacciniiforme-like lymphoma*) to rzadko występujący chłoniak z komórek NK/T, EBV-dodatni, opisywany

głównie u dzieci i młodych osób w Azji, Meksyku i Ameryce Łacińskiej. Chłoniakowe komórki T i NK powstają w wyniku transformacji przez EBV. Chorzy wykazują nadwrażliwość na promieniowanie słoneczne i ukąszenia owadów. Zmiany skórne cechuje obrzęk, występowanie pęcherzy i owrzodzeń pokrytych strupem, które ustępują z pozostawieniem blizn [47]. Choroba może trwać 10–15 lat, zanim ulegnie progresji układowej i wtedy staje się agresywna.

### 7.1. Obraz histopatologiczny

Prolifracja małych i średniej wielkości limfocytów, obejmująca naskórek, skórę właściwą i sięgająca do tkanki podskórnej. Nacieki cechuje angiocentryzm.

### 7.2. Fenotyp

Komórki cytotoksyczne T, CD2+, CD3+, CD8+, rzadziej NK z ekspresją CD56. Ekspresja EBER metodą hybridyzacji *in situ*.

## 8. Pierwotnie skórne chłoniaki z obwodowych komórek T, rzadkie podtypy

Pierwotnie skórne chłoniaki z obwodowych limfocytów T (*primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas*) stanowią heterogenną grupę chorób limfoproliferacyjnych z komórek T, których ze względu na obraz kliniczny i utkanie histopatologiczne nie można zaklasyfikować do żadnego, lepiej scharakteryzowanego typu chłoniaka T. Są one rzadkie, stanowią ok. 5% wszystkich pierwotnie skórnych chłoniaków. Obraz kliniczny jest stosunkowo mało charakterystyczny. Chorują osoby dorosłe, zmiany skórne są pojedyncze lub liczne, w postaci guzków lub guzów w różnej lokalizacji [48].

Według klasyfikacji WHO z 2008 r. w grupie tej mieszczą się trzy podtypy:

- pierwotnie skórny chłoniak z komórek T γδ,
- pierwotnie skórny chłoniak epidermotropowy z komórek CD8+ o agresywnym przebiegu,
- pierwotnie skórny chłoniak z małych lub średnich komórek T CD4+.

Dwa ostatnie podtypy od kilku lat pozostają jako tymczasowe.

### 8.1. Pierwotnie skórny chłoniak z komórek T γδ

Do tymczasowego podtypu pierwotnie skórny chłoniak z komórek T γδ (*primary cutaneous γδ T-cell lymphoma*) włączono gorzej rokujące przypadki chłoniaka z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej o fenotypie γδ. Zmiany skórne mają charakter siniofioletowych i rumieniowych głębokich guzów podskórnych, często wrzodzących. Wykwity mogą się pojawiać również pierwotnie na błonach śluzowych i być wyrazem tej samej choroby, tzn. skórno-śluzówkowego chłoniaka T γδ. Zmiany skórne często występują na kończynach, mogą być uogólnione. Występują w postaci nacieków o charakterze zapalenia tkanki podskórnej. U większości pacjentów obecne są objawy B: gorączka, poty nocne, utrata masy ciała, niekiedy zespół hemofagocytarny [8]. Pierwotnie skórne chłoniaki z komórek T γδ wykazują oporność na wielolekową chemioterapię i radioterapię. Rokowanie jest złe, mediana prze-



życia wynosi ok. 15 miesięcy, a pięcioletnie przeżycie nie sięga 10%.

### 8.1.1. Obraz histopatologiczny

Nacieki ze średniej wielkości i dużych komórek o zbitej chromatynie jądrowej wykazujące trzy stopnie naciekania skóry: epidermotropizm, skóra właściwa i tkanka podskórna. Naciekanie naskórka może być różnie nasilone. Zajęcie tkanki podskórnej przez komórki chłoniaka otaczające komórki tłuszczowe przypomina chłoniaka z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej, jednocześnie obecne jest jednak zajęcie innych warstw skóry. W biopsjach skóry tego samego pacjenta mogą być różne poziomy naciekania. Często obserwuje się martwicę utkania i apoptozę komórek oraz zmiany w naczyniach (angiocentryzm i angiodestrukcję) [49].



Rycina 33. Chłoniak z limfocytów CD8+

### 8.1.2. Fenotyp

CD3+, CD2+, CD5-, CD7+/-, CD56+ oraz ekspresja granzymu B, TIA1 i perforyny. Zwykle CD4- i CD8-.

### 8.1.3. Genetyka molekularna

Komórki chłoniaka wykazują klonalną rearanżację genów TRG $\gamma$  i TRD $\delta$ .

## 8.2. Pierwotnie skórny CD8-dodatni agresywny chłoniak epidermotropowy

(*Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma*)

Tymczasowy podtyp PC-PTCL to agresywny chłoniak określany wcześniej jako uogólniona postać siatkowicy pagetoidalnej (*pagetoid reticulosis*). Klinicznie przypomina MF, ale nacieki i guzy, często wrzodziejące, występują już na początku choroby (ryc. 33.). Chłoniak ten jest również bardzo podobny do PCGD-TCL. Chorują osoby dorosłe. Zmiany skórne są uogólnione w postaci zmian rumieniowych, nacieków i guzów. Często jest zajęcie błon śluzowych. Może dochodzić do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego [50]. Rokowanie jest złe, średni czas przeżycia wynosi ok. 32 miesiące.



Rycina 34. Chłoniak z małych i średnich komórek T CD4+

### 8.2.1. Obraz histopatologiczny

Guzkowa lub rozlana proliferacja z małych, średnich lub większych komórek wykazujących epidermotropizm. Komórki chłoniaka naciekają przydatki skóry [51].

### 8.2.2. Fenotyp

BF1, CD2-/+, CD3+, CD4-, CD7+, CD8+, TIA1+, CD56- lub CD56+.

### 8.2.3. Genetyka molekularna

Monoklonalna rearanżacja genów TCR. Nie opisano dotąd specyficznych zmian genetycznych.

## 8.3. Pierwotny skórny CD4-dodatni chłoniak z małych i średnich komórek T

Pierwotny skórny CD4-dodatni chłoniak z małych i średnich komórek T (*primary cutaneous CD4-positive*

*small/medium T-cell lymphoma*) to drugi tymczasowy podtyp wśród pierwotnych skórnych chłoniaków z obwodowych komórek T. Jednostka ta od dawna budzi kontrowersje ze względu na pewne podobieństwo do MF i SS, które należy klinicznie wykluczyć.

Chorują osoby dorosłe lub w starszym wieku. Zmiany skórne w postaci twardych grudek lub guzków są zwykle pojedyncze, rzadko wrzodziejące. Pojawiają się na twarzy, szyi i górnej części tułowia. Niekiedy obserwuje się zmiany mnogie (ryc. 34.). Rokowanie jest dość dobre, pięcioletni czas przeżycia sięga 60–80%.

### 8.3.1. Obraz histopatologiczny

Małe i średniej wielkości pleomorficzne komórki chłoniaka tworzą rozlane lub guzkowe nacieki w obrębie calej

skóry właściwej, często obejmujące powierzchowną warstwę podskórnej tkanki tłuszczowej. Mogą również być obecne komórki duże, ale stanowiące poniżej 30% całej populacji. Jeśli występuje epidermotropizm, to tylko ogniskowo. Komórkom chłoniaka towarzyszą nacieki z odczynowych limfocytów, histiocytów i plazmacytów. Niekiedy obserwuje się liczne eozynofile lub ziarniniaki. Ten komponent towarzyszący może utrudniać różnicowanie ze skórnymi odczynowymi procesami limfoproliferacyjnymi [52].

### 8.3.2. Fenotyp

CD3+, CD4+, CD8–, CD30–, niekiedy utrata markerów pan-T, np. CD5 (ryc. 35., 36. i 37.).

Pierwotne skórne chłoniaki T-komórkowe (CTCL) manifestują się klinicznie różnorodnymi zmianami. Poza charakterystyczną dla MF ewolucją wczesnych rumieniowych wykwitów, poprzez zmiany naciekowe do guzów, w CTCL może się pojawiać szereg innych zmian, tj. zmiany pęcherzowe, rumieniowe, przymieszkowe, podskórne, ziarniniakowe, hiperkeratotyczne oraz hiper- lub hipopigmentacyjne [53].

Jeśli chodzi o proliferację w skórze, to komórki CTCL tworzą charakterystyczny pasmowaty naciek podnaskórkowy oraz wykazują epidermotropizm pojedynczymi komórkami lub w postaci większych skupień w naskórku.



Rycina 35. Mężczyzna, 60 lat – od kilku lat zmiany na skórze nogi prawej

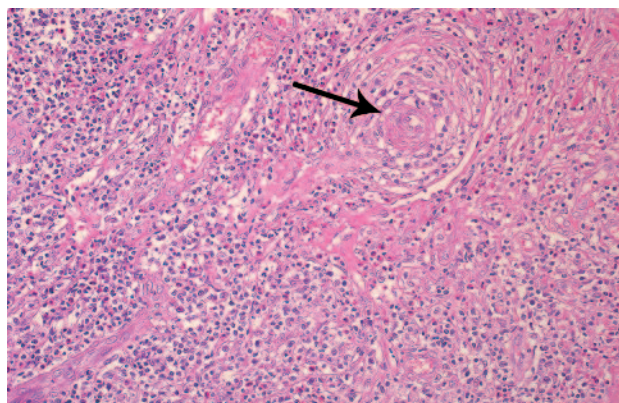
Wśród małych komórek chłoniaka obecne są zwykle eozynofile oraz komórki plazmatyczne. Rozlane nacieki w obrębie skóry właściwej z epidermotropizmem lub bez niego to cecha chłoniaków z dużych komórek.

**Pierwotnie skórne chłoniaki B-komórkowe** (*primary cutaneous B-cell lymphomas* – PCBCL) stanowią ok. 20% wszystkich pierwotnych chłoniaków skóry.

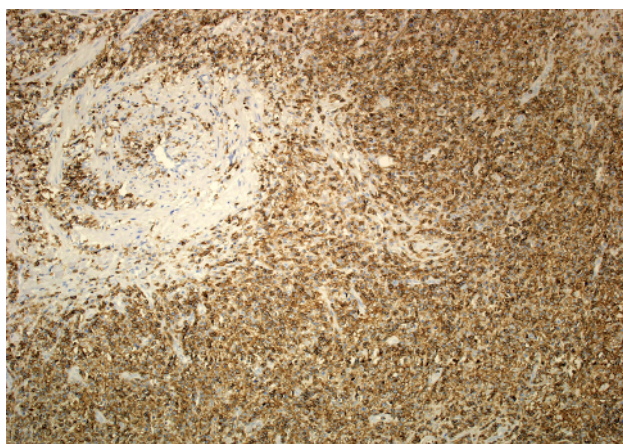
Unowocześniona klasyfikacja WHO z 2008 r. wyróżnia trzy jednostki.

## 9. Pierwotnie skórny chłoniak strefy brzeżnej

Definicja pierwotnie skórny chłoniak strefy brzeżnej (*primary cutaneous marginal zone lymphoma* – PCMZL) obejmuje trzy warianty, od dawna rozróżniane przez dermatologów, tj. skórny MZL, postać zwykłą, wariant limfoplazmocytarny i wariant plazmocytarny [2]. Te trzy warianty różnią się pod kilkoma względami. W odniesieniu do wieku chorych i lokalizacji zmian skórnych wariant zwykły występuje u młodzieży i dorosłych, na tułowiu i kończynach górnych, natomiast wariant limfoplazmocytarny pojawia się częściej u osób starszych, na kończynach dolnych. W postaci limfoplazmocytarnej częściej udokumentowany jest związek z boreliozą oraz obecność ciałek Dutchera w utkanii [8].



Rycina 36. Mężczyzna, 60 lat – c-PTCL, NOS angiocentryzm nacieków chłoniaka (strzałka)



Rycina 37. c-PTCL – CD43+



Rycina 38. Pierwotnie skórny chłoniak strefy brzeżnej – skóra przedramienia

### 9.1. Wariant zwykły pierwotnie skórny chłoniak strefy brzeźnej

Wariant zwykły PCMZL jest najczęstszy. Wydaje się, że związek z infekcją *Borrelia burgdorferi* występuje w okolicach endemicznych.

Chorują głównie młodzi mężczyźni. Zmiany w postaci nacieków i guzków występują najczęściej na skórze kończyn górnych (ryc. 38.) lub tułowiu. Zwykle są to pojedyncze zmiany, ale mogą być liczne, tworzące zlokalizowane skupiska grudek lub guzków, czy też rozproszone pojedynczo guzki.

Ponieważ MZL typu MALT wykazują tendencję do zajmowania różnych okolic pozawęzłowych, w każdym przypadku należy dokładnie określić stopień zaawansowania klinicznego, aby wykluczyć wtórne zajęcie skóry przez pozawęzłowego MZL z innej lokalizacji. W 2008 r. [54] przeprowadzono retrospektywną analizę trepanobiopsji szpiku u 44 pacjentów z PCMZL odnośnie do zajęcia przez nacieki chłoniaka. Stwierdzono bezobjawowe zajęcie szpiku u 10 osób (23%), bez wpływu na rokowanie, które jest bardzo dobre. Pięcioletnie przeżycie wynosi niemal 100%.

#### 9.1.1. Obraz histopatologiczny

Guzkowe lub rozlane nacieki chłoniaka z pominięciem naskórka sięgają poprzez skórę właściwą do powierzchownych warstw tkanki podskórnej (ryc. 39.). Obserwuje się charakterystyczny układ guzkowych nacieków otaczających zanikające ośrodki rozmnażania (ryc. 40., 41. i 42.). Komórki chłoniaka przypominają centrocycy, są „jasne” dzięki stosunkowo obfitej cytoplazmie, a ich jądra pofaldowane. Na obwodzie nacieków widać plazmocyty i pojedyncze duże komórki oraz liczne małe limfocyty T, które nierzadko stanowią znaczny komponent utkania i powodują wątpliwości diagnostyczne.

#### 9.1.2. Fenotyp

CD20+, CD79a+, bcl-2+, CD5-, bcl-6-, CD10-, brak ekspresji CD43, która cechuje komórki MZL typu MALT w innych lokalizacjach. Dotąd nie wykryto specyficznego markera dla chłoniaków typu MALT.

#### 9.1.3. Cytogenetyka

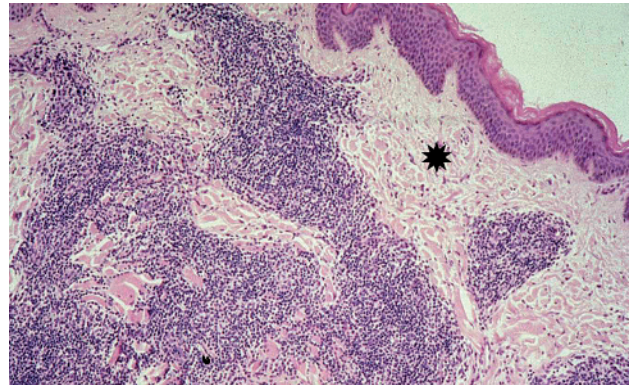
W PCMZL wykrywana jest translokacja t(3;14), brak t(11;18) i t(14;18) występujących w MZL typu MALT w innych lokalizacjach.

### 9.2. Wariant limfoplazmocytny pierwotnie skórny chłoniak strefy brzeźnej

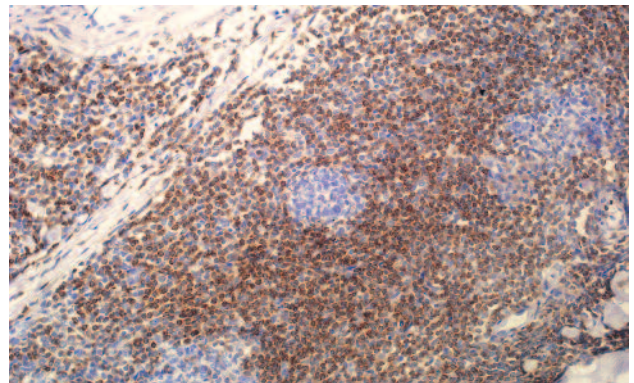
Pacjenci są zwykle w starszym wieku. Zmiany skórne mają postać czerwono-brązowych nacieków lub kopulastych guzków na kończynach dolnych i pośladkach. Rokowanie jest doskonałe. Po leczeniu zmiany mogą nawracać, zwykle w tej samej lokalizacji.

#### 9.2.1. Obraz histopatologiczny

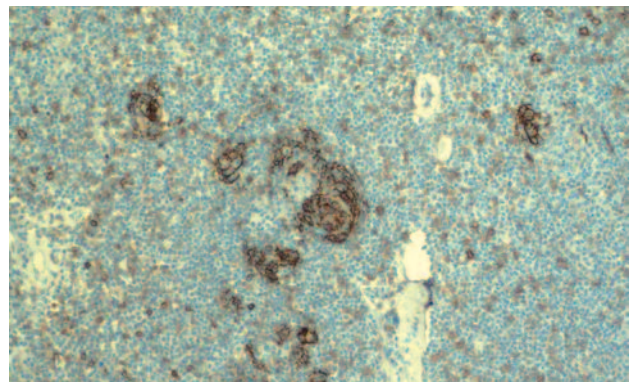
Utkanie chłoniaka stanowi monomorficzna proliferacja małych limfocytów, komórek limfoplazmocytnych i plazmocytozów wykazujących monoklonalną produkcję immunoglobulin. Komórki tworzą zbitą, guzkową lub rozlaną nacieki w obrębie skóry właściwej i tkanki podskórnej.



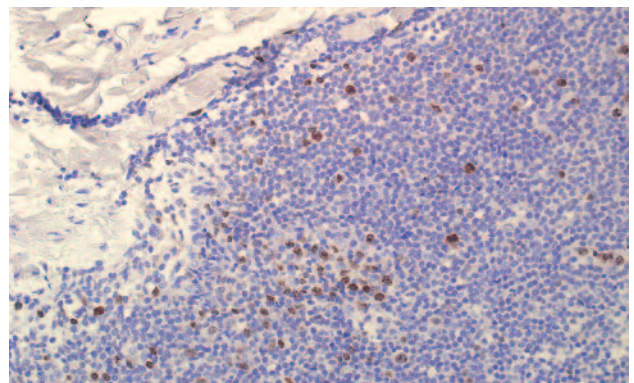
Rycina 39. Okolica podnaskórkowa (gwiazdka) wolna od nacieku



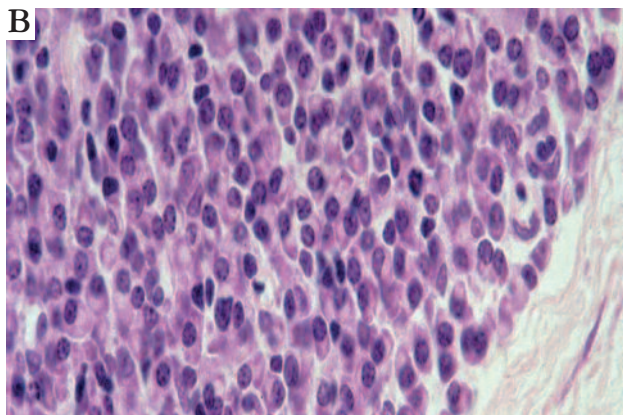
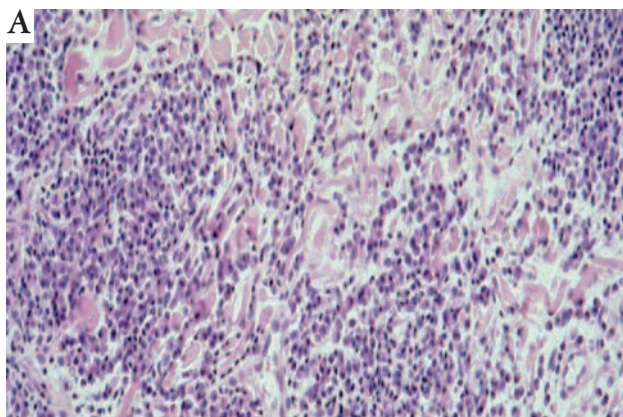
Rycina 40. Pierwotnie skórny chłoniak strefy brzeźnej – bcl2+ w komórkach chłoniaka



Rycina 41. Pierwotnie skórny chłoniak strefy brzeźnej – CD23+ we fragmentach sieci komórek dendrytycznych ośrodków



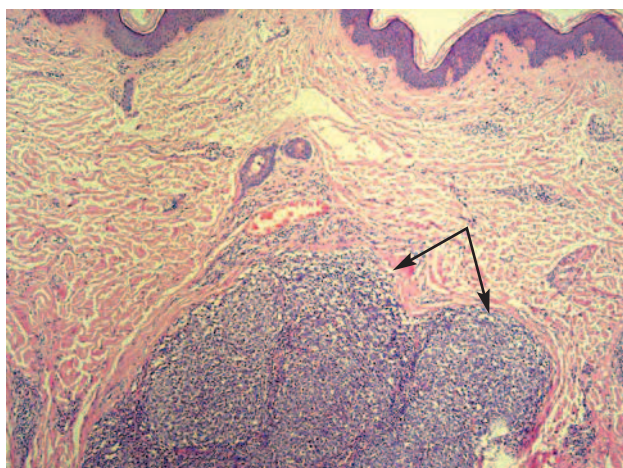
Rycina 42. Pierwotnie skórny chłoniak strefy brzeźnej – indeks Ki67 wyższy w częściowo zachowanym ośrodku rozmnażania, niski w utkaniu chłoniaka



Rycina 43. Pierwotnie skórny chłoniak strefy brzeżnej – wariant plazmocytny. A – powiększenie małe, B – powiększenie duże



Rycina 44. Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania



Rycina 45. Guzkowe nacieki PCFCL w skórze właściwej (strzałki)

Naskórek jest niezmieniony. W utkaniu przeważają komórki plazmatyczne z wewnątrzjądrowymi PAS+ wtrętami (tzw. ciała Dutchera) oraz komórki limfoplazmocytoidalne i małe limfocyty. Inaczej niż w postaci zwykłej, brak tu grudek chłonnych, ośrodków rozmnażania oraz komponentu zapalnego.

#### 9.2.2. Fenotyp

Ekspresja monoklonalnej Ig, CD20, CD79a oraz w części przypadków CD43. Nie stwierdza się ekspresji CD10 ani bcl-6.

#### 9.2.3. Cytogenetyka

Rearanżacja genów łańcuchów ciężkich.

### 9.3. Wariant plazmocytny pierwotnie skórny chłoniak strefy brzeżnej

W tej postaci niemal wyłącznie obserwuje się proliferację plazmacytów, stąd dawna nazwa: „skórny plazmacytoma”. Niezwykle rzadka postać, wymaga odróżnienia od wtórnego zajęcia skóry przez nacieki szpiczaka. Klinicznie zmiany wykazują podobieństwo do postaci zwykłej. Występują w tej samej lokalizacji.

#### 9.3.1. Obraz histopatologiczny

Zmiany skórne w postaci zbitych guzków i ławic dojrzałych komórek plazmatycznych w całej skórze właściwej i tkance podskórnej (ryc. 43.). Niekiedy można znaleźć ciała Dutchera i ciała Russella. Nie obserwuje się ani złogów amyloidu, ani krystaloidnych wtrętów w histiocytach, które są cechą wtórnego zajęcia skóry w przebiegu szpiczaka.

#### 9.3.2. Fenotyp

Występuje monoklonalna ekspresja jednego łańcucha lekkiego ( $\kappa$  lub  $\lambda$ ) oraz CD38 i CD138. Zwykle brak ekspresji CD20, niekiedy stwierdza się CD79a+.

#### 9.3.3. Genetyka molekularna

Obserwuje się molekularną rearanżację genu  $J_H$ .

#### 9.3.4. Rokowanie

Ocena znaczenia rokowniczego poszczególnych podtypów jest utrudniona ze względu na niejasne kryteria obowiązujące w poprzednich klasyfikacjach [8], a obecnie z powodu włączenia CMZL do innych pozawęzłowych chłoniaków typu MALT.

### 10. Pierwotnie skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania

Pierwotnie skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania (*primary cutaneous follicle centre lymphoma* – PCFCL) to najczęściej występujący pierwotnie skórny chłoniak z komórek B. Chorują osoby dorosłe, średnia wieku chorych wynosi 54 lata. Zmiany skórne w postaci sino-czerwonych guzków i guzów rozwijają się zwykle na głowie, szyi i tułowiu (ryc. 44.). Zazwyczaj nie ulegają owrzodzeniu. Rokowanie jest bardzo do-

bre niezależnie od utkania chłoniaka, a pięcioletnie przeżycie wynosi powyżej 95%. Obserwuje się miejscowe wznowy.

### 10.1. Obraz histopatologiczny

Utkanie może mieć charakter grudkowy, rozlany lub mieszany, złożone jest z małych, średniej wielkości i dużych komórek o morfologii centrocytów oraz różnej liczby dużych komórek o morfologii centroblastów. Towarzyszą im zwykle liczne małe limfocyty T. Utkanie o charakterze guzkowym przypomina węzłowego chłoniaka grudkowego. Oszczędzając naskórek, nacieki rozrastają się w skórze właściwej (ryc. 45.) i sięgają do podskórnej tkanki tłuszczowej (ryc. 46.). Utkanie rozlane tworzy zbity, guzowaty naciek w skórze właściwej (ryc. 47.).

### 10.2. Fenotyp

Naciek charakteryzuje się ekspresją CD20+, CD79a+, Pax5+, bcl-6 i CD10+ (ryc. 48.).

Pomiędzy utkaniem grudkowym a utkaniem rozlanym istnieją pewne subtelne różnice fenotypowe. I tak, w utkaniu rozlanym komórki są zwykle CD10-ujemne i nie leżą w sieci komórek dendrytycznych (CD21+), która znajduje się zwykle na obwodzie dużych pól. Brak ekspresji MUM1 (obecna jedynie w nielicznych komórkach).

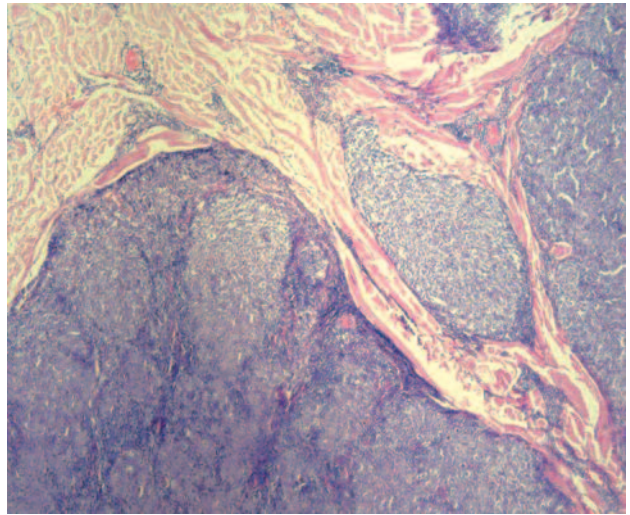
Ekspresję bcl-2 stwierdza się w 10–15% przypadków chłoniaka i jedynie sporadycznie w całej populacji komórek PCFCL. Znaczenie prognostyczne ma również określenie frakcji proliferującej (MIB1 lub Ki-67), która stanowi często poniżej 50% [55].

Należy podkreślić, że w każdym przypadku PCFCL należy wykonać dokładną ocenę stopnia zaawansowania klinicznego, ponieważ sam obraz kliniczny i morfologiczny nie pozwala na odróżnienie procesu pierwotnie skórniego od wtórnego zajęcia skóry przez chłoniaka węzłowego. Istotnym elementem tej oceny jest trepanobiopsja szpiku, wykonanie której zalecano wcześniej [11], ale nie wymagano. Senff i wsp. [56] ocenili trepanobiopsje u 275 pacjentów z indolentnymi pierwotnie skórnyimi chłoniakami. Stwierdzili, że brak zajęcia szpiku potwierdza rozpoznanie pierwotnie skórniego chłoniaka, natomiast zajęcie szpiku uniemożliwia ustalenie tego rozpoznania. W przypadku CMZL szpik jest rzadko zajęty, natomiast w PCFCL zajęcie szpiku dotyczy ok. 11% pacjentów, pogarsza rokowanie, a także wpływa na wybór odpowiedniego leczenia. Tak więc zasadne jest wykonywanie trepanobiopsji szpiku w każdym przypadku pierwotnie skórniego chłoniaka z ośrodków rozmnażania.

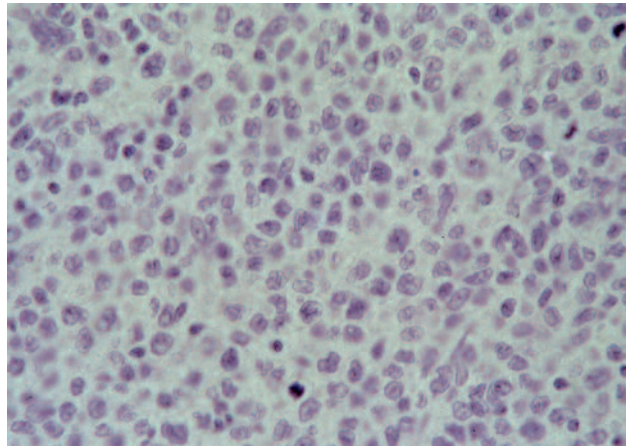
### 10.3. Genetyka molekularna

W pierwotnie skórnyim chłoniaku z ośrodków rozmnażania stwierdza się rearanżację genu  $J_H$ . Niekiedy w badaniu metodą PCR nie można wykryć tej rearanżacji ze względu na liczne somatyczne hipermutacje. Odnosnie do rearanżacji BCL2 doniesienia są sprzeczne. Jedni autorzy stwierdzili rearanżację BCL2 w PCFCL o utkaniu grudkowym w 10–40% przypadków, posługując się metodą PCR i/lub FISH. Inni nie wykazali tej rearanżacji w chłoniaku o utkaniu grudkowym [57].

Występowanie translokacji t(14;18) jest niezwykle rzadkie w PCFCL. Badania profilów genowych wykazały,



Rycina 46. Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania – postać grudkowa



Rycina 47. Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania – postać rozlana

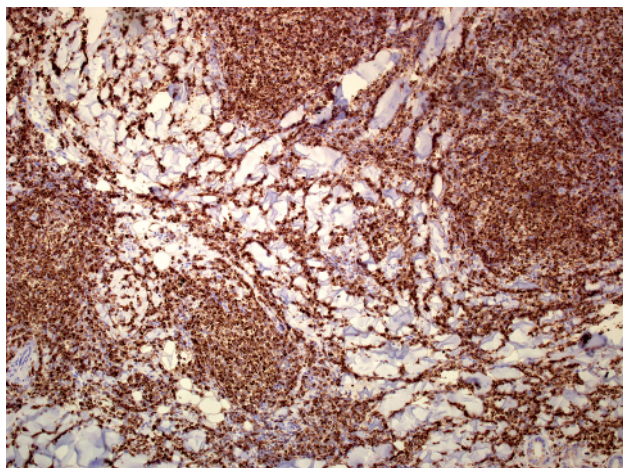
że PCFCL ma genową sygnaturę ekspresji komórki ośrodka rozmnażania.

## 11. Pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek B, typ kończyny dolnej

Pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek B (DLBCL), typ kończyny dolnej (*primary cutaneous DLBCL, leg type*) PCLBL dotyczy przeważnie kobiet w starszym wieku i zazwyczaj pojawia się na nogach (ryc. 49.), w części przypadków również w innych lokalizacjach. Zmiany skórne w postaci pojedynczych lub skupionych rumieniowych lub czerwono-brązowych guzków występują na dystralnej części kończyny dolnej. Często dochodzi do rozsięwu chłoniaka do narządów pozaskórnych. Rokowanie nie jest dobre, pięcioletnie przeżycie wynosi ok. 60%.

### 11.1. Obraz histopatologiczny

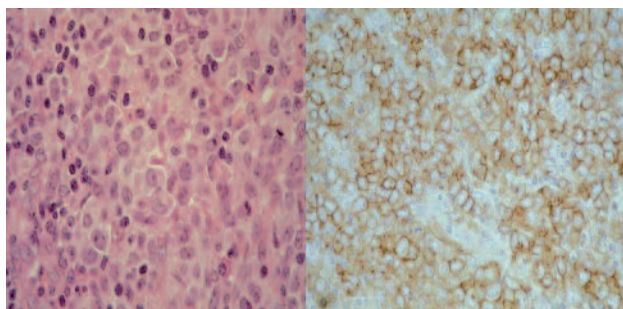
Utkanie chłoniaka tworzą duże, monomorficzne komórki o morfologii centroblastów i immunoblastów, które w sposób rozlany naciekają całą skórę właściwą i tkankę pod-



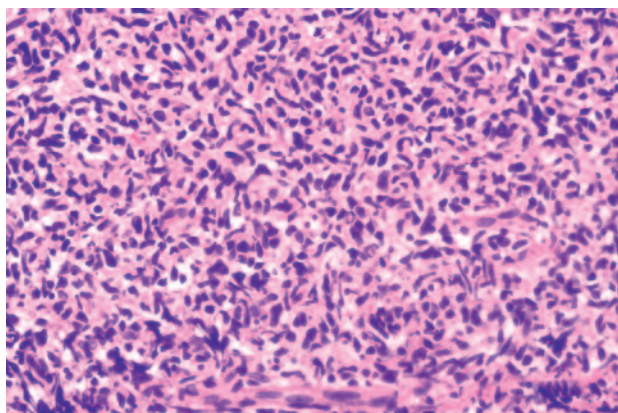
Rycina 48. Mężczyzna, 51 lat – guz okolicy ciemieniowej, PCFCL – bcl-6+



Rycina 49. Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B, typu kończyny dolnej



Rycina 50. Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B, typu kończyny dolnej – HE, CD20+, rozlany naciek w całej tkance podskórnej



Rycina 51. Naciek z komórek blastoidnych w skórze

skórna. Niekiedy obserwuje się epidermotropizm pojedynczymi komórkami. Zwracają uwagę liczne mitozy i nieliczne odczynowe, małe limfocyty (ryc. 50.).

### 11.2. Fenotyp

Komórki chłoniaka charakteryzują się ekspresją CD20, CD79a, bcl-6. Nie stwierdza się ekspresji CD10. W przeciwieństwie do skórniego chłoniaka z ośrodków rozmnażania, w PCLBCL *leg type* komórki wykazują ekspresję bcl-2 i MUM1. Obserwuje się niekiedy przypadki PCLBCL, w których komórki chłoniaka mają anaplastyczną morfologię i ekspresję CD30.

### 11.3. Genetyka molekularna

Metodą FISH wykazano translokacje genu *bcl-6* i genów *IgH* oraz *c-MYC*. Badania pojedynczych komórek dzięki mikromanipulacji i PCR wykazały, że chłoniak ten cechuje proliferacja komórek B spoza ośrodka rozmnażania. Wykazano, że PCLBCL ma sygnaturę genową aktywowanej komórki B. W komórkach skórnych chłoniaków z dużych komórek B wykazano ponadto specyficzną ekspresję związaną z lokalizacją na nodze, odmienną od przypadków DLBCL zlokalizowanych na głowie czy szyi, co dowodzi odrębności podtypu DLBCL, *leg type* [58].

Klinicznie zmiany skórne w CBCL są zwykle monomorficzne, guzkowe lub guzowate, bez owrzodzeń. Występują pojedynczo lub po kilka w jednej lokalizacji.

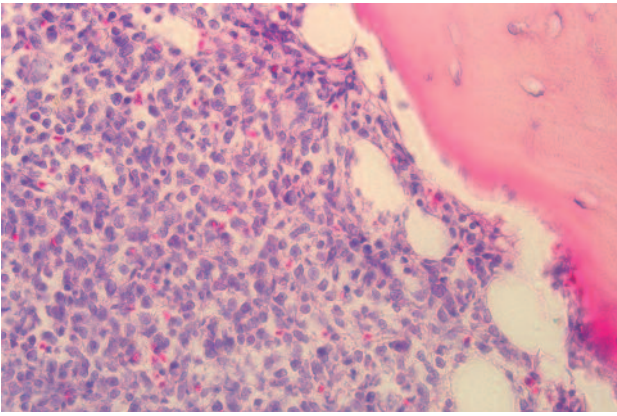
Nacieki chłoniaków z małych komórek B nie dotyczą ani naskórka, ani podnaskórkowej warstwy skóry właściwej, mają postać dobrze odgraniczonych guzków sięgających do głębszych warstw skóry właściwej [53].

Nacieki rozlane w całej skórze właściwej to cecha skórnych chłoniaków z dużych komórek B (cDLBCL, *leg type*).

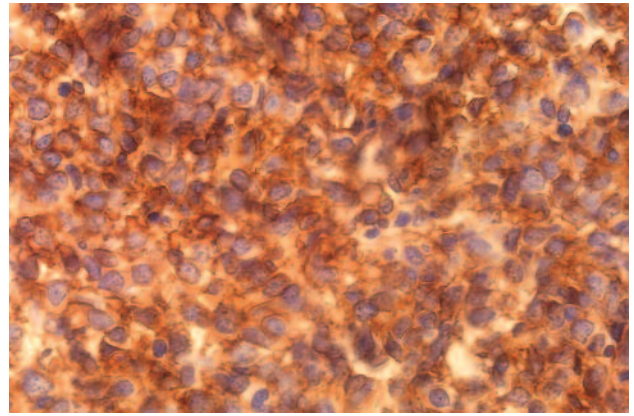
Omawiając pierwotne chłoniaki skóry, należy wspomnieć o dwóch nowotworach, które wywodzą się z prekursorowych komórek układu krwiotwórczego, a zmiany skórne mają być ich pierwszą manifestacją.

## 12. Blastyczny plazmocytoidalny nowotwór z komórek dendrytycznych

Blastyczny plazmocytoidalny nowotwór z komórek dendrytycznych (*blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*), znany wcześniej jako CD4+, CD56+ *hematodermic neoplasm* i *blastic NK cell lymphoma*, dotyka starsze osoby, częściej mężczyzn. Zmiany skórne są zwykle uogólnione w postaci nacieków i guzów barwy fioletowej, nieowrzodziały. Niekiedy zmiany dotyczą również błon śluzowych, np. jamy ustnej [53]. U ponad 90% pacjentów zmiany skórne są pierwszym objawem



Rycina 52. Nacieki z blastoidnych komórek w szpiku. Fenotyp: CD4, CD56 i CD123-dodatnie, często również tdt+, MPO-



Rycina 53. Ekspresja CD56 w komórkach blastoidnych

choroby. Szybko dochodzi do białaczkowego uogólnienia z zajęciem szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządów. Rokowanie jest bardzo złe.

Histopatologicznie średniej wielkości, monomorficzne komórki nowotworowe przypominają nacieki białaczkowe swoją blastoidną morfologią, niekiedy są wydłużone, jakby skręcone [59].

### 12.1. Fenotyp

CD4, CD56 i CD123-dodatnie, często również tdt+, MPO- (ryc. 51., 52., 53.).

Dodatni odczyn z CD123 świadczy o powiązaniu tego nowotworu z plazmocytydnymi komórkami dendrytycznymi 2, natomiast ekspresja tdt – o pochodzeniu z komórki prekursorowej [60].

### 12.2. Genetyka molekularna

Geny TCR i IGH w konfiguracji płodowej. W pojedynczych przypadkach stwierdzono rearanżację TCR. Obserwuje się złożone kariotypy i anomalie chromosomów.

## 13. Chłoniak limfoblastyczny

W przebiegu chłoniaka limfoblastycznego lub białaczki limfoblastycznej (*lymphoblastic lymphoma*) nierzadko dochodzi do wtórnego zajęcia skóry. Zdarzają się jednak przypadki, w których skóra jest pierwotną i pomimo dokładnej oceny klinicznego zaawansowania jedyną lokalizacją zmian. Dotyczy to głównie chłoniaków limfoblastycznych B-komórkowych. Wiadomo, że zwykle szybko pojawiają się cechy uogólnienia, dlatego też przypadki takie należy traktować od początku jako choroby układowe. Opisano sporadyczne przypadki pierwotnie skórno chłoniaka limfoblastycznego [61]. Zmiany dotyczą najczęściej dzieci i młodych dorosłych. Pojawiają się w postaci dużych rumieniowych guzów, zwykle pojedynczych, na głowie i szyi [62].

Histopatologicznie rozlane, monomorficzne nacieki zajmują skórę właściwą i tkankę podskórną. Komórki są średniej wielkości, okrągłe lub owalne, o delikatnej chromatynie i słabo widocznych jąderkach oraz skąpej cytoplazmie. Zwracają uwagę liczne mitozy, ciała apoptotyczne i obraz gwiazdzistego nieba [61].

### 13.1. Fenotyp chłoniaka limfoblastycznego B

CD79a, tdt, CD10, PAX-5-dodatnie, w większości przypadków również CD20, CD99 i CD34+.

### 13.2. Fenotyp T, zmiany skórne głównie u dorosłych

Tdt, CD3, CD7, CD1a, CD2, CD5, CD99 i CD34-dodatnie.

### Podsumowanie

Diagnostyka pierwotnie skórnych chłoniaków jest wyzwaniem dla lekarzy różnych specjalności, patomorfologów, dermatologów i hematologów. Niespecyficzny obraz kliniczny i histopatologiczny, naśladujący często inne choroby skóry o charakterze zapalnym lub rozrostowym, utrudnia prawidłowe rozpoznanie. Obserwowany w ostatnich latach rozwój technik molekularnych przyniósł znaczącą poprawę rozpoznawalności chłoniaków, co umożliwiła wdrożenie właściwego leczenia.

Rekomendacje dotyczące zalecanej obecnie terapii pierwotnie skórnych chłoniaków zostały opracowane przez Sekcję Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków PLRG w 2010 r. [63].

### Piśmiennictwo

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al. (ed). IARC Press, Lyon 2008.
2. Kerl H, Cerroni L. Primary B-cell lymphomas of the skin. *Annals of Oncology* 1997; 8 (Suppl. 2): 29-32.
3. Willemze R, Meyer CJ. Classification of cutaneous Lymphomas: crosstalk between pathologist and clinician. *Curr Diagn Pathol* 1998; 5: 23-33.
4. Robson A. Immunocytochemistry and the diagnosis of cutaneous lymphoma. *Histopathology* 2010; 56: 71-90.
5. Slater D. Histopathological aspects of cutaneous lymphoma. *J R Soc Med* 2001; 94: 337-340.
6. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-3785.
7. Willemze R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): iv115-118.
8. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. *Skin Lymphomas: The Illustrated Guide*. 3rd ed. Wiley-Blackwell 2010.

9. Santucci M. Przekazane ustnie. Helsinki 2011.
10. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging system and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713-1722.
11. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphomas Task Force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 479-484.
12. Jankowska-Konsur A, Batorycka-Baran A, Maj J. Rozpoznanie i klasyfikacja ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego. *Dermatol Klin* 2008; 10: 166-170.
13. Gerami P, Guitart J. The spectrum of histopathologic and immunohistochemical findings in folliculotropic mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1430-1438.
14. Lehman JS, Cook-Norris RH, Weed BR, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: single-center study and systematic review. *Arch Dermatol* 2010; 146: 607-613.
15. Lichte V, Ghoreschi K, Metzler G, et al. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease). *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 353-354.
16. Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, et al. Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multi-center study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Arch Dermatol* 2009; 145: 842-843.
17. van Haselen CW, Toonstra J, van der Putte SJ, et al. Granulomatous slack skin. Report of three patients with an updated review of the literature. *Dermatology* 1998; 196: 382-391.
18. Abbot RA, Sahni D, Robson A, et al. Poikilodermatous mycosis fungoides: a study of its clinicopathological, immunophenotypic, and prognostic features. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 313-319.
19. Doukaki S, Aricò M, Bongiorno MR. A rare presentation of mycosis fungoides mimicking psoriasis vulgaris. *Case Rep Dermatol* 2009; 1: 60-65.
20. Bernardini ML, Brandozzi G, Campanati A, et al. Bullous-vesicular variant of mycosis fungoides presenting as erythema annulare centrifugum: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 839-840.
21. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, et al. Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides: an EORTC cutaneous lymphoma study group investigation. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Am J Surg Pathol* 2000; 24: 40-50.
22. Vermeer MH, Geelen FA, Kumer J, et al. Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T-cell in mycosis fungoides increases with progression from plaque to tumor stage disease. *Am J Pathol* 1999; 154: 1203-1210.
23. Hodak E, David M, Marron L, et al. CD4/CD8 double negative epidermotropic cutaneous T-cell lymphoma: an immunohistochemical variant of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 276-284.
24. Massone C, Crisman G, Kerl H, Cerroni L. The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *Br J Dermatol* 2008; 159: 881-886.
25. Pierwotne chłoniaki skóry. Sokolowska-Wojdyło M, Roszkiewicz J (red.). Czelej, Lublin 2008.
26. van Doorn R, van Kester MS, Dijkman R, et al. Oncogenomic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sézary syndrome. *Blood* 2009; 113: 127-136.
27. Van der Loo EM, Cnossen J, Meijer CJ. Morphological aspects of T-cell subpopulations in human blood: characterization of the cerebriform mononuclear cells in healthy individuals. *Exp Immunol* 1981; 43: 506-516.
28. Jones D, Duvic M. The current state and future of clonality studies in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2003; 121: ix-x.
29. Vonderheid EC, Sobel EL, Nowell PC, et al. Diagnostic and prognostic significance of Sézary cells in peripheral blood smears from patients with cutaneous T cell lymphoma. *Blood* 1985; 66: 358-366.
30. Morice WG, Katzman JA, Pittelkow MR, et al. A comparison of morphologic features, flow cytometry, TCR-Vbeta analysis, and TCR-PCR in qualitative and quantitative assessment of peripheral blood involvement by Sézary syndrome. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 364-374.
31. Gorczyca W, Weisberger J, Lin Z, et al. An approach to diagnosis of T-cell lymphoproliferative disorders by flow cytometry. *Cytometry* 2002; 50: 177-190.
32. Washington LT, Huh YO, Powers LC, et al. A stable aberrant immunophenotype characterizes nearly all cases of cutaneous T-cell lymphoma in blood and can be used to monitor response to therapy. *BMC Clin Pathol* 2002; 2: 5.
33. Vermeer MH, van Doorn R, Dijkman R, et al. Novel and highly recurrent chromosomal alterations in Sézary syndrome. *Cancer Res* 2008; 68: 2689-2698.
34. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical of clinical subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma: a report from the Lymphoma Study Group (1984-1987). *Br J Haematol* 1991; 79: 428-437.
35. Maj J, Jankowska-Konsur A. CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders of the skin. In: *New research on cutaneous lymphomas*. Fernandez-Flores A (ed.). Nova Science Publishers, New York 2007; 87-102.
36. Bekkenk M, Geelen FA, van Vorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30 positive lymphoproliferative disorders: long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000; 95: 3653-3661.
37. Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign-histologically malignant. *Arch Dermatol* 1968; 97: 23-30.
38. Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E, et al. Primary cutaneous CD30+ large cell lymphoma: definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis. A European Multicenter Study on 47 patients. *Cancer* 1993; 71: 2097-2104.
39. Benner MF, Willemze R. Applicability and prognostic value of new TNM classification system in 135 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1399-1404.
40. Benner MF, Jansen PM, Meyer CJ, Willemze R. Diagnostic and prognostic evaluation of phenotypic markers TRAF1, MUM1, BCL2 and CD15 in cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Br J Dermatol* 2009; 161: 121-127.
41. Wearer J, Mahindra AK, Pohlman B, et al. Non-mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma: reclassification according to the WHO-EORTC classification. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 516-524.
42. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008; 111: 838-845.
43. Parveen Z, Thompson K. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: redefinition of diagnostic criteria in the recent World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 303-308.
44. Pincus LB, LeBoit PE, McCalmont TH, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with overlapping clinicopathologic features of lupus erythematosus: coexistence of 2 entities? *Am J Dermatopathol* 2009; 31: 520-526.
45. Kim TM, Heo DS. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: new staging system and treatment strategies. *Cancer Sci* 2009; 100: 2242-2248.
46. Rodríguez-Pinilla SM, Barrionuevo C, Garcia J, et al. EBV-associated cutaneous NK/T-cell lymphoma: review of a series of



- 14 cases from peru in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1773-1782.
47. Xu Z, Lian S. Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme-like cutaneous lymphoma in seven Chinese children. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 463-469.
  48. Paulli M, Berti E. Cutaneous T-cell lymphomas (including rare subtypes). Current concepts. II. *Haematologica* 2004; 89: 1372-1388.
  49. Guitart J. Subcutaneous lymphoma and related conditions. *Dermatol Ther* 2010; 23: 350-355.
  50. Gormley RH, Hess SD, Anand D, et al. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 300-307.
  51. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, et al. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol* 1999; 155: 483-492.
  52. Von den Driesch P, Coors EA. Localized cutaneous small to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a report of 3 cases stable for years. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 531-535.
  53. Burg G, Kempf W, Cozzio A, et al. Cutaneous malignant lymphomas: Update 2006. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 914-933.
  54. Bathelier E, Thomas L, Balme B, et al. Asymptomatic bone marrow involvement in patients presenting with cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2008; 159: 498-500.
  55. Cerroni L, Arzberger E, Putz B, et al. Primary cutaneous follicle center cell lymphoma cutaneous with follicular growth pattern. *Blood* 2000; 95: 3922-3928.
  56. Senff NJ, Klin-Nelemans JC, Willemze R. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Haemat* 2008; 142: 52-56.
  57. Mirza I, Maepheron N, Paproski S, et al. Primary cutaneous follicular lymphoma: an assessment of clinical, histopathological, immunophenotypic and molecular features. *J Clin Oncol* 2002; 20: 647-655.
  58. Raaphorst FM, Vermeer M, Fieret E, et al. Site-specific expression of polycomb-group genes encoding the HPC-HPH/PRC1 complex in clinically defined primary nodal and cutaneous large B-cell lymphomas. *Am J Pathol* 2004; 164: 533-542.
  59. Fenillard J, Jacob MC, Valensi F, et al. Clinical and biologic features of CD4 CD56 malignancies. *Blood* 2002; 99: 1556-1563.
  60. Petrella T, Comeau MR, Maynadié M, et al. 'Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm' (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 852-862.
  61. Chimenti S, Fink-Puches R, Peris K, et al. Cutaneous involvement in lymphoblastic lymphoma. *J Cut Pathol* 1999; 26: 379-385.
  62. Kim JY, Kim YC, Lee ES. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma involving the skin. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 649-653.
  63. Sokołowska-Wojdyło M, Lech-Marańda E, Placek W i wsp. Leczenie pierwotnych chłobniaków skóry. Rekomendacje sekcji chłoniaków Polskiej grupy Badawczej Chłoniaków. *Onkol Prakt Klin* 2010; 6: 29-47.





