

Swoista skórna manifestacja przewlekłej białaczki limfatycznej B-komórkowej

Specific skin manifestation of B-cell chronic lymphocytic leukaemia

Grażyna Chodorowska¹, Anna Szponar¹, Agnieszka Gerkowicz¹, Maria Juskiewicz-Borowiec¹, Monika Podhorecka²

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska

²Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Dmoszyńska

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 2: 140–144

Streszczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa (*B-cell chronic lymphocytic leukaemia* – B-CLL) to najczęstsza postać białaczki. Oprócz objawów ogólnych, mogą wystąpić również rozmaite wykwity skórne. Ze względu na różnorodność możliwych manifestacji, zmiany skórne podzielono na swoiste, w obrębie których można stwierdzić obecność komórek białaczkowych, oraz nieswoiste, niewykazujące cech nacieku nowotworowego. Obecnie uważa się, że zmiany limfoproliferacyjne u pacjentów z B-CLL, które pojawiły się w miejscu wcześniejszej infekcji wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella zoster virus*) lub wirusem opryszczki (*Herpes simplex virus*), mogą stanowić swoistą skórą manifestację choroby podstawowej. W niniejszej pracy przedstawiono 71-letniego pacjenta z B-CLL, u którego przerwano chemioterapię z powodu wystąpienia półpaśca krwotocznego, a następnie głębokich owrzodzeń w obrębie skóry grzbietu. W trakcie hospitalizacji w Klinice Dermatologii wykonano biopsję skóry z brzegu owrzodzenia i w badaniu histopatologicznym stwierdzono cechy nacieku białaczkowego oraz wykluczono etiologię wirusową. Po weryfikacji rozpoznania pacjenta ponownie zakwalifikowano do leczenia hematologicznego choroby podstawowej. Pacjenci z przewlekłą białaczką limfatyczną są narażeni na częste infekcje o różnej etiologii, których powikłaniem mogą być owrzodzenia. Należy jednak zachować dużą ostrożność, gdyż w tej grupie osób owrzodzenie skóry może okazać się swoistą skórą manifestacją choroby podstawowej.

Słowa kluczowe: półpasiec, przewlekła białaczka limfatyczna B-komórkowa.

Abstract

B-cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL) is the most common type of leukaemia. Besides systemic symptoms, patients may present various forms of skin manifestation. Considering the variety of cutaneous symptomatology, skin lesions in B-CLL patients are divided into specific and non-specific, based on the presence or absence of leukaemic infiltration in the skin. Nowadays it is thought that post-zoster lymphoproliferative skin changes in CLL patients might be a specific cutaneous manifestation of chronic lymphocytic leukaemia. This paper presents a case of a 71-year old male patient with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. The patient's chemotherapy regimen was discontinued due to haemorrhagic zoster followed by dorsal skin ulcers. The patient was admitted to the Dermatological Department and a skin biopsy was performed, which revealed the leukaemic infiltration. Viral aetiology of the ulcers was excluded. The patient was thus re-qualified for chemotherapy. Patients with chronic lymphocytic leukaemia are more prone to numerous infections of various aetiology. It is worth considering that the skin ulcers may be regarded as a complication of these infections, as well as may be a specific cutaneous manifestation of the leukaemia.

Key words: herpes zoster, B-CLL, chronic lymphocytic leukaemia.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 13, 20-081 Lublin, tel./faks +48 81 532 36 47, e-mail: klinika.dermatologii@am.lublin.pl

Wstęp

W ostatnich latach zmieniło się spojrzenie na charakterystykę zmian naciekowych skóry w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (*B-cell chronic lymphocytic leukaemia* – B-CLL), szczególnie zlokalizowanych w obrębie blizn po półpaścu i opryszczce. Przez długi czas były traktowane jako wykwity reaktywne i określane terminem pseudochłoniaka lub łagodnej hiperplazji limfoidalnej [1]. Obecnie uważa się, że występowanie zmian limfoproliferacyjnych w tym umiejscowieniu może być swoistą skórą manifestacją choroby podstawowej (jaką jest B-CLL) [2].

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 71, został przyjęty do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w celu przeprowadzenia diagnostyki i leczenia rozległych, głębokich owrzodzeń w okolicy lędźwiowej (ryc. 1). Zmiany te pojawiły się w miejscu zajmowanym wcześniej przez półpasiec krwotoczny i powiększały się, mimo stosowanego leczenia przeciwwirusowego.

W 2006 r. u pacjenta rozpoznano B-CLL w stopniu 2. wg klasyfikacji Rai, ZAP 70–, CD38+. Dodatkowo chory leczył się nieregularnie z powodu nadciśnienia tętniczego i kamicy żółciowej. Początkowo pacjent był leczony w Klinice Hematoonkologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie wg schematu terapeutycznego: talidomid z fludarabiną, jednak terapię tę przerwano po 2 kuracjach z powodu wystąpienia powikłań infekcyjnych i objawów ostrej niewydolności nerek. Następnie od marca 2007 r. do stycznia 2008 r. chory otrzymał 7 cykli chlorambucylu z prednizonem. W lutym 2008 r. z powodu wystąpienia objawów półpaśca krwotocznego w okolicy lędźwiowej przerwano leczenie hematologiczne. Zastosowane leczenie przeciwwirusowe (acyklowir doustnie w dawce

5 × 800 mg przez 10 dni i dożylnie w dawce 30 mg/kg m.c./dobę przez 10 dni) w Rejonowej Poradni Dermatologicznej i Szpitalu Rejonowym nie spowodowało poprawy klinicznej. W kwietniu 2008 r., w miejscu wcześniej zajmowanym przez wykwity chorobowe w przebiegu półpaśca, powstało owrzodzenie, które stale się powiększało. W czerwcu powstało drugie owrzodzenie, zlokalizowane bocznie do pierwotnej zmiany. Podejrzewano wirusową etiologię zmian chorobowych.

Przy przyjęciu do lubelskiej Kliniki Dermatologii w lipcu 2008 r. stwierdzono w okolicy lędźwiowej dwa okrągłe owrzodzenia o wymiarach 5 × 7 cm i 7 × 7 cm i głębokości 1–1,5 cm, nieregularnym kształcie i wysztancowanych brzegach. Dno było pokryte grubą warstwą wydzieliny martwiczo-ropnej. Skóra dookoła owrzodzenia była zmieniona zapalnie, z wyraźnym rumieniem barwy sinoczerwonej, pojedynczymi krostami i pęcherzykami z mętnym płynem (ryc. 2.). Zmianom nie towarzyszyły dolegliwości bólowe.

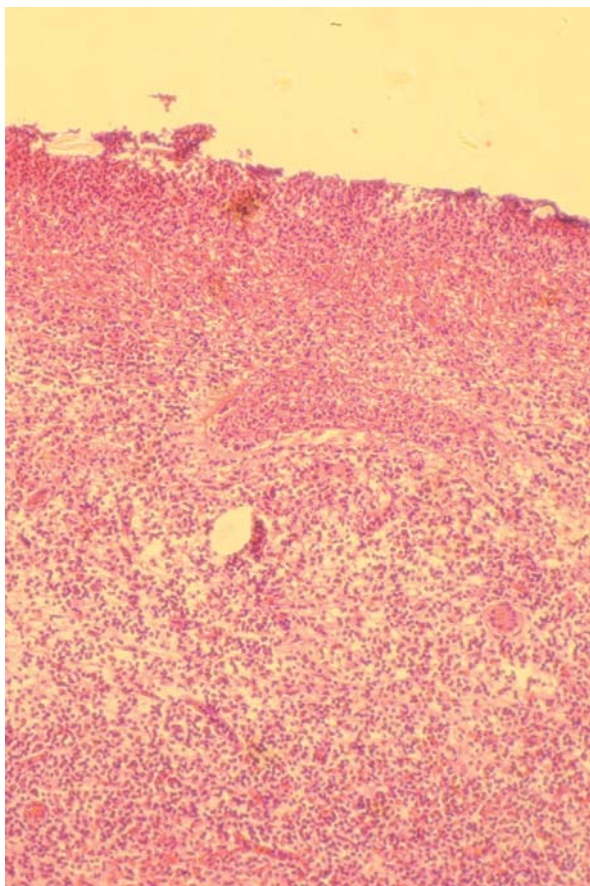
W badaniu fizykalnym stwierdzono: powiększone obwodowe węzły chłonne pachowe, nadobojczykowe i potyliczne, liczne świsty i furczenia nad polami płucnymi oraz powiększoną wątrobę. Pacjent zgłaszał zwiększoną potliwość i osłabienie. W badaniach dodatkowych odnotowano leukocytozę (WBC 78,10–93,80 K/ul), niedokrwistość (HGB 10,8–10,5 g/dl), zwiększone stężenie mocznika (85 mg/dl), bilirubiny całkowitej (2,06 mg/dl) oraz białka C-reaktywnego (CRP 93,20 mg/dl). Pozostałe wyniki laboratoryjne nie odbiegały od normy. W badaniu rentgenowskim narządów klatki piersiowej wykazano zgrubienia optuczej i drobne zmiany włókniste w szczytach płuc. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono powiększone węzły chłonne przyaortalne, powiększoną wątrobę oraz hiperechogeniczne ognisko o średnicy 7 mm zlokalizowane w śledzionie – interpretowane jako prawdopodobny nacieki białaczkowy. Po konsultacji internistycznej i hematologicznej rozpoznano progresję choroby podstawowej.



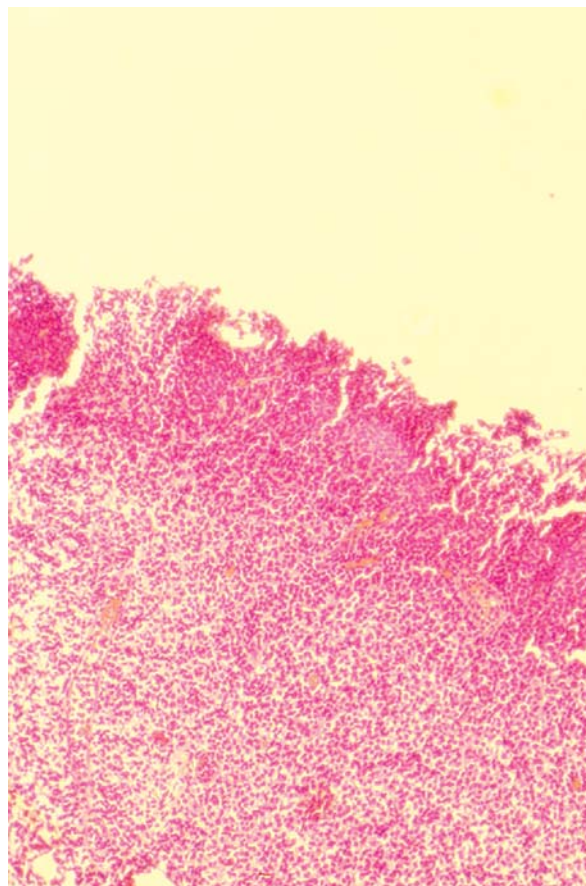
Ryc. 1. Rozległe owrzodzenia w okolicy lędźwiowej



Ryc. 2. Głębokie owrzodzenia, pojedyncze pęcherzyki i krosty z ropnym płynem



Ryc. 3. *Lymphoma malignum lymphocyticum cutis exulcerans*



Ryc. 4. Gęste nacieki limfocytarne

Ze względu na nietypowy dla pólpaśca obraz kliniczny i wywiad chorobowy pobrano wycinek skóry z brzegu owrzodzenia do badania histopatologicznego. Na podstawie biopsji rozpoznano *lymphoma malignum lymphocyticum cutis exulcerans* (ryc. 3., 4.).

W leczeniu zastosowano sól sodową fosforanu deksametazonu w dawce 8 mg raz na dobę przez 9 dni, doksycylinę 2 × 100 mg przez 7 dni, a następnie amoksylicylinę z kwasem klawulanowym 2 × 1,2 g przez 10 dni. Miejscowo na owrzodzenie zastosowano 0,25-procentowe aktywne opatrunki hydrożelowe, a ze względu na cechy nadkażenia bakteryjnego – maść antybiotykową. Uzyskano częściowe oczyszczenie dna owrzodzeń.

Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych, obrazowych i badania histopatologicznego owrzodzenia zdiagnozowano jako swoiste zmiany chorobowe powstałe w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytarnej (*chronic lymphocytic leukaemia* – CLL). Po weryfikacji rozpoznania pacjenta skierowano do Poradni Hematoonkologicznej w celu dalszego leczenia. We wrześniu 2009 r. owrzodzenia pokryto przeszczepem skóry niepełnej grubości. Po przyjęciu się przeszczepu pacjenta ponownie zakwalifikowano do leczenia hematologicznego

wg schematu chlorambucyl z prednizonem, na który pacjent wcześniej wykazywał dobrą odpowiedź.

Omówienie

Pacjenci z upośledzoną funkcją układu immunologicznego, do których zaliczają się chorzy na CLL, narażeni są na częste infekcje o różnej etiologii. Dane piśmiennictwa wskazują, że szczególnie często dochodzi u tych pacjentów do zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella zoster virus* – VZV) i rozwoju półpaśca. Przebieg choroby najczęściej jest wówczas nietypowy i odmienny niż u osób z prawidłową odpowiedzią immunologiczną. Na podstawie doniesień z piśmiennictwa można stwierdzić zwiększoną częstość występowania zmian o zmienionej manifestacji klinicznej, rozsiaanych, o przewlekłym przebiegu. Choroba wykazuje tendencję do częstych nawrotów oraz brak lub słabą odpowiedź na standardowe leczenie za pomocą acyklowiru [3, 4]. Zwiększona podatność na zakażenia wirusowe, stwierdzana u pacjentów z CLL, jest wynikiem zaburzonej funkcji limfocytów T, niedoboru immunoglobulin oraz neutropenii [5]. Nie bez znaczenia pozostaje również fakt te-

rapii przeciwnowotworowej, działającej silnie immunosupresyjnie i znacząco utrudniającej podjęcie skutecznej obrony organizmu przed czynnikami zakaźnymi.

Obszary skóry zajęte przez przewlekającą się bądź przebytą infekcję wirusem półpaśca stanowią częste umiejscowienie zmian chorobowych w przebiegu białaczki limfatycznej. Po raz pierwszy związek ten zauważył i opisał Bluefarb w 1960 r. W badanej grupie chorych na CLL zaobserwował występowanie grudek i guzów na skórze, głównie w obrębie blizn po przebytych półpaścu. Swoistą lokalizację zmian powiązał z objawem Kőbnera – występującym w przebiegu wielu chorób skóry o etiologii zapalnej [6]. Dotychczas związek infekcji wirusowej i reakcji skórnych nie jest znany. W ostatnim czasie prowadzone są badania nad teorią opóźnionej reakcji nadwrażliwości układu immunologicznego na antygeny wirusowe, wskazujące na możliwość uszkodzenia czuciowych włókien nerwowych w obrębie skóry przez neurotropowy wirus i w następstwie zaburzenie funkcji neuropeptydów na zajętej obszarze [7, 8]. W celu ustalenia właściwego rozpoznania podejmowano próby potwierdzenia bądź wykluczenia obecności genomu wirusowego w obrębie zmian. Postępując się metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR), stwierdzono, że obecność lub brak DNA wirusa VZV wiąże się prawdopodobnie z czasem trwania zmian skórnych; DNA wirusa znajdowano jedynie w obrębie wczesnych zmian [9].

Reakcje skórne w bliznach po półpaścu spotyka się także u pacjentów bez dysfunkcji układu immunologicznego. Najczęściej są to: zmiany o charakterze ziarniniaka obrączkowatego, ziarniniakowe zapalenie naczyń, ziarniniaki w przebiegu sarkoidozy bądź gruźlicy, a także mięsak Kaposiego [10–13].

W przebiegu B-CLL u stosunkowo niewielu pacjentów dochodzi do rozwoju zmian w obrębie skóry. Dane z piśmiennictwa nie są jednoznaczne, liczba przypadków mieści się w granicach 3–50% chorych [2, 3]. Zmiany skórne występujące w przebiegu CLL podzielono na dwie grupy – swoiste, w obrębie których można stwierdzić obecność komórek białaczkowych, oraz nieswoiste, niewykazujące nacieku nowotworowego. Najczęściej stwierdzanymi wykwitami są nieswoiste zmiany skórne o charakterze krwotocznym oraz etiologii infekcyjnej. Występują one w postaci plamicy, zapalenia naczyń, uogólnionego świądu, erytrodermii, rumienia guzowatego, piodermii zgorzeli nowiej, pęcherzycy paraneoplastycznej, zespołu Sweeta oraz pemfigoidu [3, 14]. Najprawdopodobniej stany te pojawiają się jako odpowiedź limfocytarna na stymulację antygenową, w związku z czym uważa się je za zmiany reaktywne, a nie przerzutowe [12]. W grupie zmian nieswoistych znajdują się także odczyny polekowe po chemioterapii. Mogą one powstawać zarówno w mechanizmie alergicznym, jak i toksycznym. Ta grupa zmian skórnych nie wykazuje jednak predylekcji do blizn i miejsc urazów. U pacjentów z CLL zauważalnie częściej dochodzi do rozwoju zmian o charakterze złośliwych nowotworów

skóry – raka podstawnokomórkowego, kolczysto-komórkowego, czerniaka i raka z komórek Merckela. Manusow i Weinerman określili ryzyko wystąpienia raka skóry jako 8-krotnie większe w porównaniu z odpowiednią zdrową populacją [15].

Wyjątkowo rzadko są opisywane swoiste zmiany limfoproliferacyjne w obrębie skóry. Pod względem histologicznym, wykwity te charakteryzują się obecnością gęstego nacieku z monomorficznych, hiperchromatycznych limfocytów, rozsianego równomiernie lub zgrupowanego wokół naczyń krwionośnych i przydatków, często zajmującego tkankę tłuszczową. Tworzące nacieki nowotworowe limfocyty wykazują zmieniony immunofenotyp o typie aberracji chromosomalnej [1]. Nierzadko w obrębie nacieku można stwierdzić dodatkowo obecność limfocytów T jako nieswoistych komórek reaktywnych. Przytoczone cechy histopatologiczne pozwalają odróżnić swoiste nacieki białaczkowe od zmian reaktywnych o charakterze zapalnym. W chorobach o etiologii zapalnej stwierdza się zwykle przewagę limfocytów T oraz wyjątkowo rzadkie naciekanie podskórnej tkanki tłuszczowej. Zdarza się, że nowotworowe limfocyty B przyjmują ziarniniakowy układ nacieku. W pewnych przypadkach niezbędne może okazać się wykonanie badania immunohistochemicznego w celu potwierdzenia obecności nowotworowych limfocytów B o fenotypie CD20+/CD43+. Do niedawna nacieki limfocytarne skóry u pacjentów z B-CLL uważano za zmiany reaktywne i określano je mianem chłoniaków rzekomych (*pseudolymphoma*). Obecnie, na podstawie m.in. badań immunohistochemicznych przeprowadzonych przez Cerroni i wsp., uważa się, że większość zmian, wobec których ustalono rozpoznanie *pseudolymphoma*, mogła w świetle współczesnej wiedzy być zmianami swoistymi o ziarniniakowym układzie nacieku nowotworowego [2].

Dotychczas nie został potwierdzony mechanizm odpowiadający za gromadzenie komórek nowotworowych w skórze, szczególnie w obrębie blizn po wirusowych opryszczkach skóry. W przypadku zakażenia wirusem opryszczki pospolitej (*herpes simplex virus* – HSV) lub VZV istotną rolę odgrywa stymulacja antygenowa, a naturalną reakcją jest mobilizacja zarówno prawidłowych, jak i atypowych limfocytów B z krwi obwodowej i przechodzenie do miejsca toczącej się infekcji [2]. Uważa się, że wskutek zachodzących reakcji immunologicznych dochodzi do nasilenia interakcji między cząstkami adhezyjnymi ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1*) i LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*). Oddziałując między sobą, powodują migrację limfocytów poza obręb naczyń i ich gromadzenie się w skórze [16].

Do niedawna pojawienie się objawów zajęcia skóry w przebiegu białaczki uważano za skrajnie źle rokujący objaw. Swoiste zmiany naciekowe w obrębie skóry wiązano z ryzykiem szybkiego wystąpienia przetłomu blastycznego i zgonu [17]. Wyniki ostatnich badań wskazują jednak, że obecność zmian skórnych w B-CLL nie pogarsza rokowania, jak to się dzieje w przewlekłej białaczce

limfocytarnej z komórek T, zespole Richtera i białaczkach szpikowych [2, 18]. Colburn i wsp. sugerują nawet względnie łagodny i wieloletni przebieg choroby, jeżeli manifestacja skórna jest jedynym objawem białaczki. W badaniach własnych stwierdzili, że zmiany te dobrze reagują na leczenie miejscowe, co może opóźnić potrzebę stosowania terapii systemowej w B-CLL [18].

Ze względu na szerokie spektrum możliwych zmian skórnych w przebiegu B-CLL najistotniejsze wydaje się wczesne odróżnienie swoistego procesu nowotworowego, toczącego się w skórze, od zmian nieswoistych, których terapia ma zupełnie odmienny przebieg. Należy zaznaczyć, że chociaż obecność swoistych nacieków z limfocytów nowotworowych może wskazywać na zaostrzenie lub nawrót białaczki, to jednak w świetle ostatnich badań nie mają istotnego wpływu na rokowanie [2, 18]. W części przypadków zmiany skórne mogą ustępować bez potrzeby modyfikacji leczenia choroby podstawowej, jedynie po ustaniu stymulacji antygenowej, jaką wyzwała zakażenie VZV. Właściwy schemat leczenia powinien zostać ustalony na podstawie wyniku biopsji skóry oraz po analizie dostępnych danych klinicznych i laboratoryjnych.

Autorzy prezentują ten przypadek ze względu na trudności diagnostyczne, jakie mogą pojawić się w trakcie leczenia pacjentów z białaczką i półpaścem. Owrzodzenia są częstym powikłaniem infekcji wirusowej u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Należy jednak zachować dużą ostrożność, gdyż każde owrzodzenie może okazać się również przerzutem nowotworowym do skóry w przebiegu procesu podstawowego.

Piśmiennictwo

1. Roo E, Villegas C, Lopez-Bran E, et al. Postzoster cutaneous pseudolymphoma. *Arch Dermatol* 1994; 130: 661-3.
2. Cerroni L, Zenahalik P, Höfler G, et al. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia. A clinicopathologic and prognostic study of 42 patients. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1000-10.
3. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, et al. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukemia. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1129-35.
4. Chilukuri S, Rosen T. Management of acyclovir-resistant herpes simplex virus. *Dermatol Clin* 2003; 21: 311-20.
5. Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 855-65.
6. Bluefarb S. Lymphocytic leukemia. In: *Leukaemia Cutis*. Springfield, IL: Charles C Thomas 1960; 41-53.
7. Ruocco V, Ruocco E, Ghersetich I, et al. Isotopic response after herpesvirus infection: an update. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 90-4.
8. Friedman SJ, Fox BJ, Albert HL. Granuloma annulare arising in herpes zoster scars. Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 764-70.
9. Requena L, Kutzner H, Escalonilla P, et al. Cutaneous reactions at sites of herpes zoster scars: an expanded spectrum. *Br J Dermatol* 1998; 138: 161-8.
10. Fischer G, Jaworski R. Granuloma formation in herpes zoster scars. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1261-3.
11. Langenberg A, Jen TS, LeBoit PE. Granulomatous vasculitis occurring after cutaneous herpes zoster despite absence of viral genome. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 429-33.
12. Packer RH, Fields JP, King LE Jr. Granuloma annulare in herpes zoster scars. *Cutis* 1984; 34: 177-9.
13. Niedt GW, Prioleau PG. Kaposi's sarcoma occurring in a dermatome previously involved by herpes zoster. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 448-51.
14. Desch JK, Smoller BR. The spectrum of cutaneous disease in leukemias. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 407-10.
15. Manusow D, Weinerman BH. Subsequent neoplasia in chronic lymphocytic leukemia. *JAMA* 1975; 223: 267-9.
16. Uccini S, Ruco LP, Monardo F, et al. Molecular mechanisms involved in intraepithelial lymphocyte migration: a comparative study in skin and tonsil. *J Pathol* 1993; 169: 413-9.
17. Ratnam KV, Khor CJ, Su W. Leukemia cutis. *Clin Dermatol* 1994; 12: 419-31.
18. Colburn DE, Welch MA, Giles FJ. Skin infiltration with chronic lymphocytic leukemia is consistent with a good prognosis. *Hematology* 2002; 7: 187-8.