

CD8 pozitív mycosis fungoides esete

CD8-positive mycosis fungoides: a case report

GYÖNGYÖSI NÓRA DR.¹, TIMÁR BOTOND DR.², HÁRSING JUDIT DR.¹,
CSOMOR JUDIT DR.², SZEPESI ÁGOTA DR.², MATOLCSY ANDRÁS DR.²,
KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹, MARSCHALKÓ MÁRTA DR.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és
Bőronkológiai Klinika¹, Budapest
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet², Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők 69 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinél a törzsre, valamint a végtagok hajlító felszínére lokalizálódó erythemás, infiltrált, poikilodermatosus bőrtünetek szövettani és immunhisztokémiai vizsgálata CD8 pozitív mycosis fungoidest igazolt. A PUVA kezelésre adott kedvező terápiás válasz és a lokális emolliens kezelés melletti tartós tünetmentesség alapján az eset a CD4 pozitív mycosis fungoidesek többségéhez hasonló, indolens viselkedést mutatott. A szerzők beszámolnak egyéb, CD8 pozitív cutan lymphomák klinikai jellegzetességeiről a legújabb WHO klasszifikációnak megfelelően, új entitásokat is érintve. Az eset alátámasztja azt, hogy a klinikai tünetek, a szövettani és immunhisztokémiai jellegzetességek, továbbá a betegség lefolyása együttesen értelmezendő.

Kulcsszavak:

**CD8 pozitív - mycosis fungoides - PUVA
kezelés - cutan lymphoma klasszifikáció**

SUMMARY

The authors present the case of a 69-year-old female patient with erythematous infiltrated poikilodermatous skin symptoms localized on the trunk and the flexural surfaces of the extremities. The histopathological and immunohistochemical examinations confirmed CD8-positive mycosis fungoides. PUVA treatment was performed after staging examinations. The good therapeutic effect and the long symptom free period with topical emollient therapy indicates indolent behavior. The authors overview the characteristics of other CD8-positive cutan lymphomas according to the latest WHO classification, including new entities. The present case underlines that clinical symptoms, histopathological characteristics, immunophenotype and course of the disease should be evaluated together.

Key words:

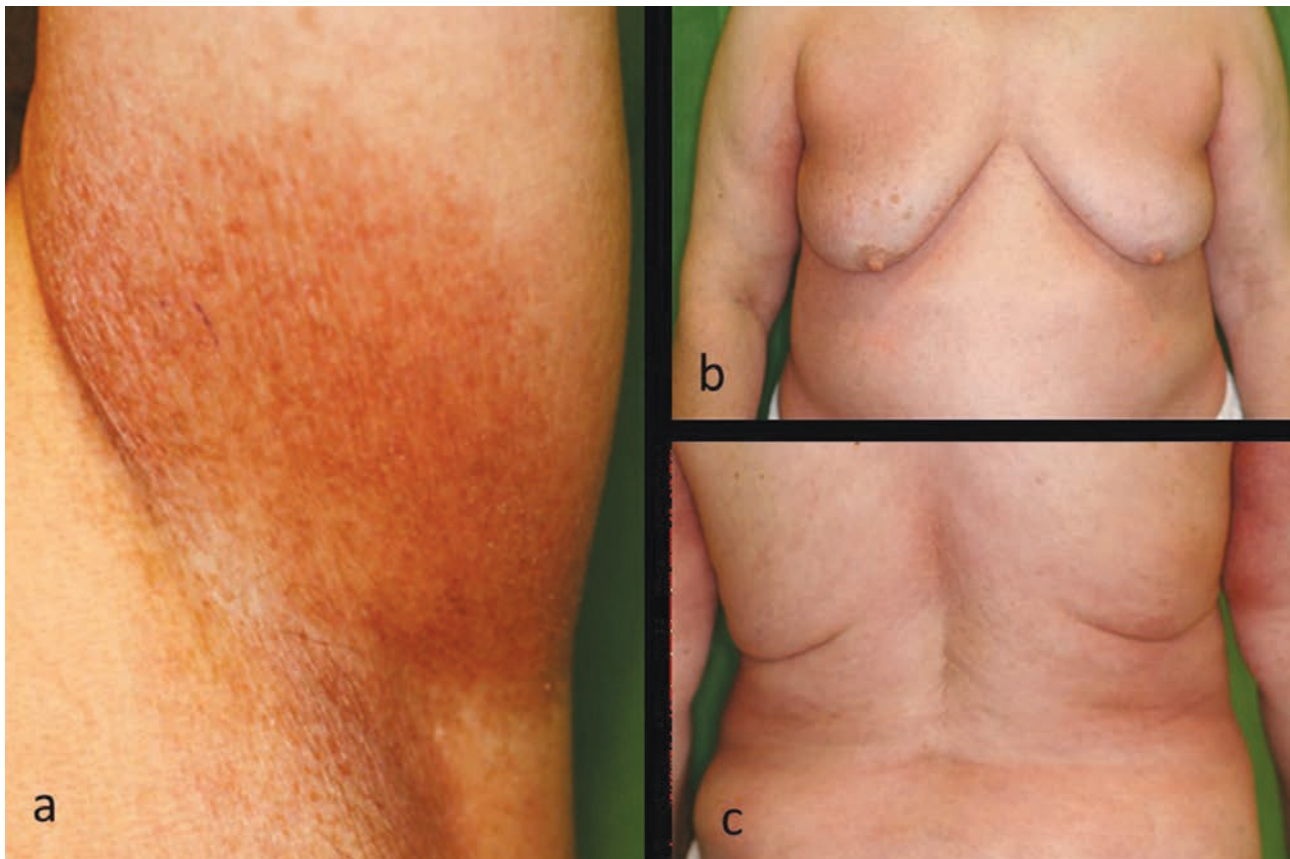
**CD8-positive - mycosis fungoides - PUVA
treatment - classification of cutan lymphomas**

A mycosis fungoides (MF) érett, kis, cerebriform magvú, CD4 pozitív lymphoid sejtek malignus proliferációja következtében kialakuló, indolens lefolyású cutan T-sejtes lymphoma (CTCL). Esetünkben mind klinikailag, mind szövettanilag MF-nek megfelelő jellegzetességek állnak fenn, azonban a ritka CD4 negatív, CD8 pozitív immunfenotípus adja az érdekességét.

Esetismertetés

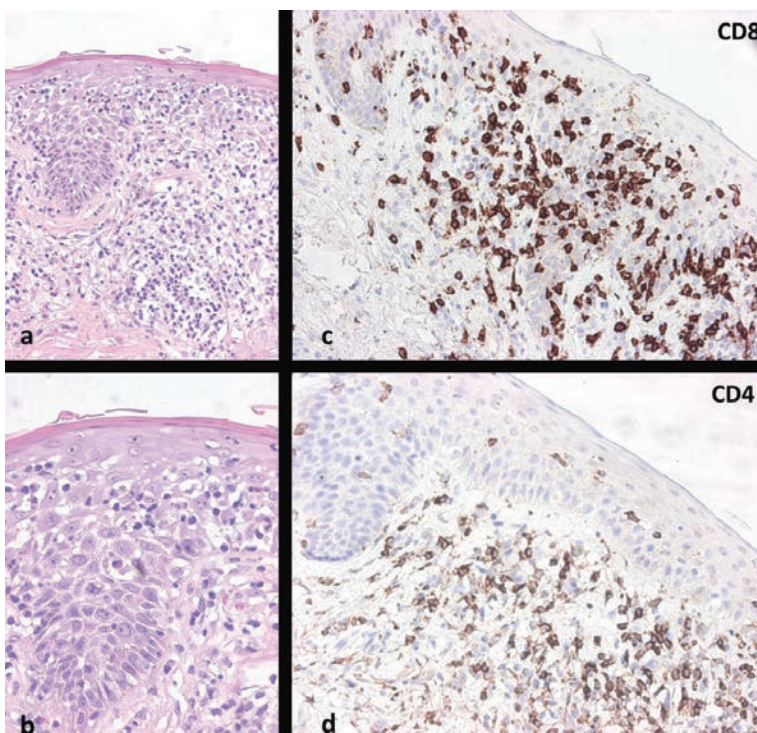
A 69 éves nőbeteg kórtörténetében kezelt hypertonia, diabetes mellitus szerepel. 2007 óta észlelte az axillák területén, valamint a felkarok hajlító felszínén bőrtüneteit, emiatt területi szakrendelőben irritatív, kontakt dermatitis gyanúja miatt lokális kortikoszteroid kezelést alkalmaztak elhúzódóan, érdemi javulás nélkül. Szövettani vizsgálat eredménye krónikus dermatitis lett, de felvetődött

lymphoproliferatív betegség lehetősége is. 2008-ban jelentkezett a páciens klinikánk ambulanciáján a terjedő bőrtünetek miatt. Vizsgálatakor szimmetrikusan az axillákban, kebleken, hason, inguinákban, felkarok és combok hajlító felszínén helyenként livid erythemás, máshol halványbarna, poikilodermatosus plakkokat láttunk a végtagok viszonylagos megkíméltsége mellett (1. ábra). Laboratóriumi vizsgálatokban kóros eltérést nem találtunk, vérékép, vesefunkció, májenzimek, süllýedés, CRP normál tartományban voltak. Szövettani vizsgálat a basalis rétegekbe tömegesen penetráló, Pautrier-féle abscessusokat is formáló lymphoid sejteket, kifejezett epidermotropizmust, a dermisben kötegszerű lymphoid beszűrődést mutatott. Immunhisztokémiai vizsgálatok az epidermis lymphoid sejtjei kifejezett CD8 túlsúlyát mutatták, a dermalis infiltrátum sejtjeinek is több, mint fele CD8 pozitív sejt volt. CD4 festést mutató epidermalis sejt elvétve volt látható (2. ábra). A bőrből preparált DNS-en elvégzett T-sejt receptor génátrendeződés vizsgálattal 180 bázispár magasságában éles clonális génterméket



1a., b., c. ábra

A bal axillában (a), törzsön (b) és a háton (c) erythemás, poikilodermatosus plakkok



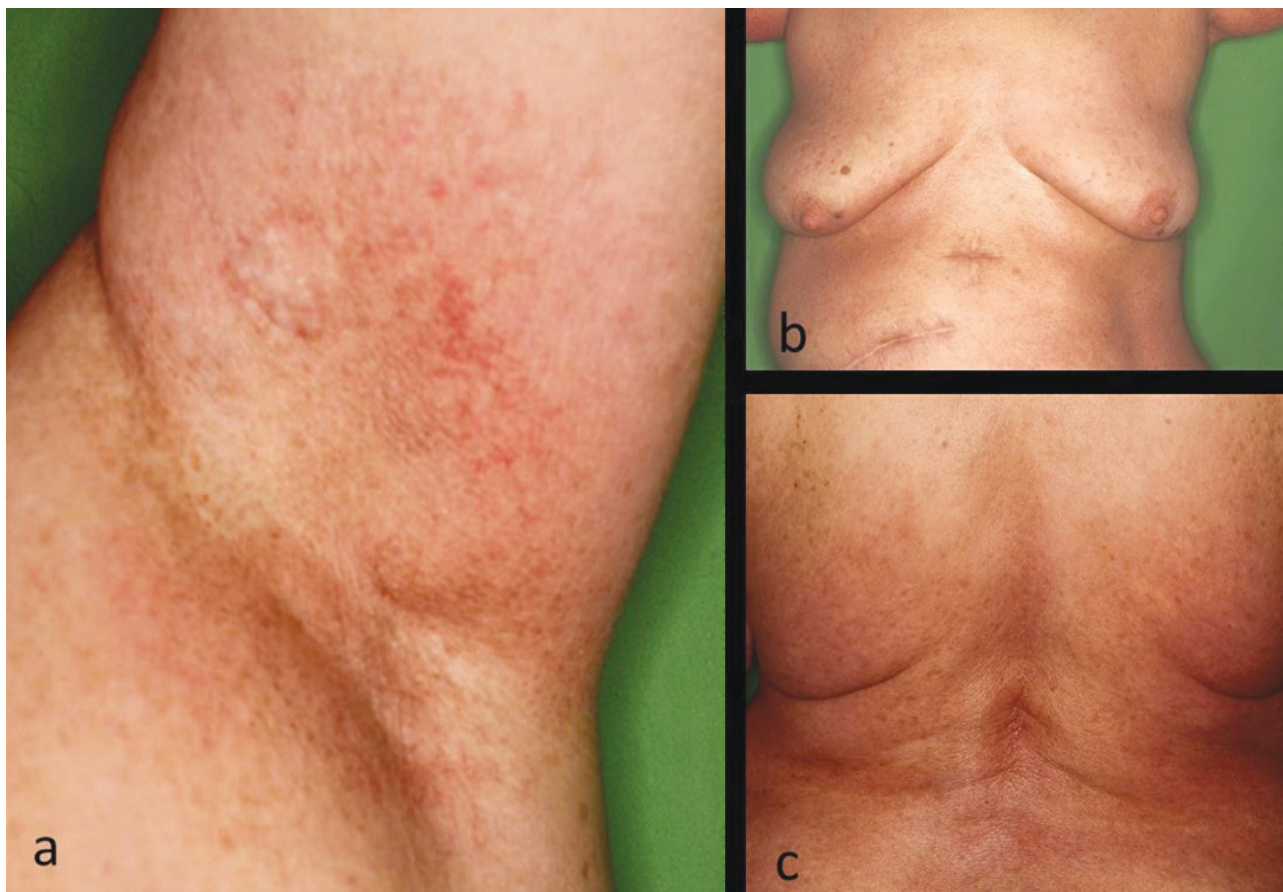
2a., b., c., d. ábra:

a: Epidermotropizmus, a dermisben szalagszerű lymphoid beszűrődés (HE, 10x) b: Pautrier-féle microabscessusok (HE, 40x) c, d: CD8 restriktiót mutató epidermalis lymphoid sejtek (immunhisztokémia, CD4/CD8 monoklonális ellenanyag)

kaptunk. Áramlási cytometria vizsgálattal normál fenotípus megoszlást észleltünk, megtartott CD4/CD8 aránnyal. Staging vizsgálatok: mellkas röntgen, a hasi és kismedencei UH vizsgálat, axillák és inguinák ultrahang vizsgálata, mellkas, has és kismedence CT vizsgálat nodalis és belszervi érintettséget nem mutatott. A klinikai kép, a szövettani, immunhisztokémiai és molekuláris genetikai vizsgálatok, valamint a staging alapján CD8 pozitív MF, I/B, T2N0M0 stádium diagnózisát állítottuk fel. PUVA kezelést indítottunk, lokálisan emolliens externát alkalmaztunk. Rövid PUVA terápiát követően a páciens tünetmentesedett, hat éven keresztül klinikánkon kontroll vizsgálaton nem jelent meg. 2014-ben jelentkezett ismételt a kezdeti tünetekhez hasonló lokalizációjú és megjelenésű bőrtünetek miatt: a hajlatokban és a törzsre terjedően erythemás, beszűrt, hámló plakkokkal. Laboratóriumi vizsgálatok kóros eltérést nem mutattak, flow cytometria és staging vizsgálatok szisztematizációra utaló elváltozást nem igazoltak. Napi 20 mg dózisú acitretin és PUVA kezelés hatására a páciens bőre csaknem komplett remisszióba került (3. ábra).

Megbeszélés

Az MF a leggyakoribb cutan lymphoma, elnevezését 1806-ban *Jean-Louis-Marc Alibert* francia bőrgyógyásztól kapta, aki egy 56 éves betegen gombára emlékeztető formájú bőrtumort észlelt, miután hónapokon keresztül hámló bőrtünetei voltak. A kórkép később „Alibert-Bazin szindróma” elnevezést kapott,



3. ábra:
Kontroll státusz a bal axillában (a), törzsen (b) és a háton (c)

mivel 1870-ben *Pierre-Antoine-Ernest Bazin* bőrgyógyász alkotta meg a jelenleg is használatban lévő folt, plakk és tumor stádiumokat (1). A korábbi leíró elnevezéseket követően 1975-ben *Lutzner és munkatársai* megalkották a CTCL fogalmát, mely az MF és a Sézary szindróma hasonló klinikai, hisztológiai és etiológiai jellemzői tanulmányozásának az eredményeként született (2).

Az MF többnyire 50 éves kor felett fordul elő, férfi:nő arány 2:1, incidenciája 0,36/100000 lakos/év (3). A kórkép etiológiájában genetikai tényezők, környezeti faktorkok és fertőző ágensek is szerepet játszhatnak. A kórkép pathogenesisének egyik alap hypothesis az állandósult antigén stimuláció hypothesis, mely szerint az antigén folyamatos jelenléte állandó T-sejt stimulációhoz, kezdetben krónikus gyulladásához, majd malignus T-sejt klón kialakulásához vezet (4). A fertőző ágensek közül a humán T sejt leukémia vírus 1 (HTLV-1) infekció szerepét illetően vannak ellentmondásos tanulmányok (5, 6); az EBV a léziók egy részéből kimutatható volt, illetve rosszabb prognózissal függött össze a jelenléte (7); továbbá hasonlóképpen szerény prognózissal mutatott összefüggést a CMV és a magas rizikójú HPV jelenléte MF miatt kezelt betegekben (8, 9). Az MF tumorsejtek jellegzetesen Th2-típusú CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- érett memória T-sejt fenotípusú sejtek. Esetünkben a klinikai tünetek megjelenése és viselkedése felvetette az MF lehetőségét, mely szövettanilag igazolódott. Az immunhisztológiai vizsgálat

során megállapított CD8+ fenotípus az MF igen ritka variánsa, egyes irodalmi adatok szerint az összes MF eset kevesebb, mint 5%-át teszi ki (10), bár ez az incidencia nem egészen megbízható, hiszen sok esetben csak mint CD8 pozitív CTCL egyéb formája került közlésre (11). Az ezredfordulón vált világossá, hogy a CD8 pozitív CTCL egy igen heterogén csoport, a hasonló immunfenotípussal bíró kórképek tünetei és lefolyása is nagy eltérést mutat (12, 13). A 2008-as WHO klasszifikációban külön, provizórikus entitásként osztályozták az Emilio Berti által leírt primer cutan CD8+ agresszív epidermotrop cytotoxikus T-sejt lymphomát (14, 15), mely igen rossz prognózisú kórkép, szemben a közölt CD8+ MF esetek többségével (13, 16, 17). Hasonlóképpen a CD8 pozitív T-sejt lymphomák csoportjába tartozik a subcutan panniculitis-like T-sejt lymphoma, valamint a lymphomatoid papulosis (LyP) D típusa, mely kórkép a szövettani jellemzői alapján a Berti-lymphoma jellegzetességeit mutatja, viszont klinikailag a LyP csoportra jellemző viselkedést mutat (18, 19). Egy 2014-ben megjelent közlemény szerint a CD8 pozitív immunfenotípusú granulomatosus cutan T-sejt lymphoma immundeficienciához társul (20).

Esetünkben a CD8-pozitív fenotípusú MF a klasszikus MF-hez hasonló lefolyású, a betegség a 7 éve tartó követés alapján indolens, PUVA kezelésre és lokális terápiára jól reagál. Szisztematizáció, agresszív terjedés nem észlelhető. Egy hét beteg adatait feldolgozó esetközlés alapján

a CD8-pozitív mycosis fungoides miatt vizsgált betegek többségében poikilodermatosus tüneteket lehetett látni, PUVA illetve NB-UVB terápiára, valamint lokális kortikoszteroid és PUVA kezelésre jól reagáltak a tünetek, be-xarotene-re váltás TNM beosztásnak megfelelően egy betegnél volt szükséges (10).

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a cutan T-sejtes lymphomák körében ritkán előforduló CD8 pozitív immunfenotípus bár figyelemfelkeltő jel, de nem jelent minden esetben agresszív lefolyást. A pontos diagnózis felállításához a klinikai tünetek, a szövettani jellegzetességek és az immunhisztokémiának, valamint a lefolyásnak az együttes értelmezése szükséges.

IRODALOM

1. Karamanou M., Psaltopoulou T., Tsoucalas G. és mtsai.: Baron Jean-Louis Alibert (1768-1837) and the first description of mycosis fungoides. *J BUON* (2014) 19(2), 585-8.
2. Lutzner M., Edelson R., Schein P. és mtsai.: Cutaneous T-cell lymphomas: the Sezary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. *Annals of Internal Medicine* (1975) 83(4), 534-52.
3. Robert C., Kupper T. S.: Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *The New England Journal of Medicine* (1999) 341(24), 1817-28.
4. Tan R. S., Butterworth C. M., McLaughlin H. és mtsai.: Mycosis fungoides: a disease of antigen persistence. *The British Journal of Dermatology* (1974) 91(6), 607-16.
5. Zendri E., Pilotti E., Perez M. és mtsai.: The HTLV tax-like sequences in cutaneous T-cell lymphoma patients. *The Journal of Investigative Dermatology* (2008) 128(2), 489-92.
6. Courgnaud V., Duthanh A., Guillot B. és mtsai.: Absence of HTLV-related sequences in skin lesions and peripheral blood of cutaneous T-cell lymphomas. *The Journal of Investigative Dermatology* (2009) 129(10), 2520-2.
7. Novelli M., Merlino C., Ponti R. és mtsai.: Epstein-Barr virus in cutaneous T-cell lymphomas: evaluation of the viral presence and significance in skin and peripheral blood. *The Journal of Investigative Dermatology* (2009) 129(6), 1556-61.
8. Ballanger F., Bressollette C., Volteau C. és mtsai.: Cytomegalovirus: its potential role in the development of cutaneous T-cell lymphoma. *Experimental Dermatology* (2009) 18(6), 574-6.
9. Vidulich K. A., Rady P. L., He Q. és mtsai.: Detection of high-risk human papillomaviruses in verrucae of patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a case series. *International Journal of Dermatology* (2009) 48(6), 598-602.
10. Nikolaou V. A., Papadavid E., Katsambas A. és mtsai.: Clinical characteristics and course of CD8+ cytotoxic variant of mycosis fungoides: a case series of seven patients. *The British Journal of Dermatology* (2009) 161(4), 826-30.
11. Lu D., Patel K. A., Duvic M. és mtsai.: Clinical and pathological spectrum of CD8-positive cutaneous T-cell lymphomas. *J Cutan Pathol.* (2002) 29(8), 465-72.
12. Dummer R., Kamarashev J., Kempf W. és mtsai.: Junctional CD8+ cutaneous lymphomas with nonaggressive clinical behavior: a CD8+ variant of mycosis fungoides? *Archives of Dermatology* (2002) 138(2), 199-203.
13. Diwan H., Ivan D.: CD8-positive mycosis fungoides and primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8-positive cytotoxic T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* (2009) 36(3), 390-2.
14. Berti E., Tomasini D., Vermeer M. H. és mtsai.: Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *The American Journal of Pathology* (1999) 155(2), 483-92.
15. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L. és mtsai.: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. (2008), Lyon, IARC Press.
16. Csomor J., Bognár A., Benedek S. és mtsai.: Rare provisional entity: primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma in a young woman. *J Clin Pathol.* (2008) 61(6), 770-2.
17. Szepesi A., Csomor J., Rajnai H. és mtsai.: Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: report of two cases with no evidence of systemic disease. *Eur J Dermatol.* (2012) 22(5), 690-1.
18. Saggini A., Gulia A., Argenyi Z. és mtsai.: A variant of lymphomatoid papulosis simulating primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma. Description of 9 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* (2010) 34(8), 1168-75.
19. Kempf W., Mitteldorf C.: Cutaneous lymphomas : New entities and rare variants. *Pathologe*, 2015.
20. Gammon B., Robson A., Deonizio J. és mtsai.: CD8(+) granulomatous cutaneous T-cell lymphoma: a potential association with immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol* (2014) 71(3), 555-60.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.