

Maska skórna anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego

Anaplastic large cell lymphoma hidden by skin lesion

Karolina Pająk¹, Wojciech Hajdusianek¹, Joanna Owoc-Lempach², Aleksandra Żórawik¹

¹ SKN przy Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, PL,

² Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, PL

Streszczenie

Wstęp: Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a type of non-Hodgkin lymphoma. Generalized lymphadenopathy, involvement of skin, lungs, liver and other tissues are frequent symptoms of ALCL.

Opis przypadku: A 9-year-old boy was referred to the dermatologic surgery due to the skin lesion located in the right infrascapular region. The lesion was soft, prominent but neither itching nor painful. After unsuccessful topical steroid treatment an ultrasound examination revealed the enlargement of lymph nodes located in the right armpit. A misleading suspicion of lymphangioma was established. Further, during patient's hospitalization a thoracic NMR revealed a solid lesion infiltrating intercostal space. A histopathological examination of the samples revealed ALCL. A clinical stage of ALCL was established as a stadium III and the patient was put on treatment according to ALCL 99 protocol.

Wnioski: Awareness of suddenly appearing, unspecific skin lesions is needed since they can be a manifestation of systemic malignancy involving the skin. It is particularly true when the treatment does not give positive results. Therefore it is essential to establish a proper oncological diagnosis and put the patient on appropriate treatment as soon as possible.

Słowa kluczowe: pediatrics, skin lesion, lymphoma

Abstract

Background: Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ALCL) to nowotwór złośliwy wywodzący się z limfocytów typu T należący do chłoniaków nieziarniczych. Częstymi objawami ALCL są uogólniona limfadenopatia, zajęcie skóry, płuc, wątroby, czy innych narządów.

Case Report: Rodzice 9-letniego chłopca zgłosili się z nim do dermatologa w związku z zaobserwowaniem wypukłej, niebolesnej, miękkiej, nieswędzącej zmiany na skórze w okolicy podopatkowej. Po nieudanej próbie leczenia maścią sterydową wykonano badanie ultrasonograficzne, które uwidocznilo powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym. Chirurg konsultujący pacjenta wysunął podejrzenie naczyńniaka limfatycznego. W związku z wątpliwościami diagnostycznymi pacjentowi wykonano badanie MR, które uwidocznilo litą zmianę naciekającą przestrzeń międzyżebrową. W badaniu histopatologicznym rozpoznano naciek ALCL. W konsekwencji rozpoznano u pacjenta stadium III ALCL i zastosowano leczenie wg protokołu ALCL 99.

Conclusions: Nagle pojawiające się niespecyficzne zmiany skórne mogą być formą manifestacji nowotworów złośliwych. Lekarze powinni wykazać szczególną czujność onkologiczną w przypadku zmian skórnych nie reagujących na standardowo prowadzone leczenie.

Key words: pediatrics, zmiany skórne, chłoniak

Otrzymano: 6-03-2018 → Zaakceptowano: 2-10-2018 → Opublikowano: 25-11-2018

✉ Karolina Pająk, karolina.pajak@student.umed.wroc.pl, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wstęp

Chłoniaki nieziarnicze to grupa chorób spowodowanych transformacją nowotworową komórek limfoidalnych. Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (*Anaplastic large cell lymphoma*; ALCL) ALK+ (*anaplastic lymphoma kinase* (ALK)- positive ALK+) to nowotwór wywodzący się z limfocytów typu T. ALK jest to receptor kinazy tyrozynowej z dotychczas nie odkrytym ligandem tzw. „sierocym” (*orphan receptor*). Uruchomienie nieprawidłowego przekazywania spowodowane jest translokacją obejmującą rejon 2p23. Przypuszcza się, że aktywacja ALK aktywuje szlaki STAT3, AKT/PI3K, RAS/ERK odpowiedzialne za proliferację komórkową i cykl komórkowy. Występowanie ALCL ALK+ jest stosunkowo rzadkie. Występuje on u 3% dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze oraz u 10–15% dzieci chorych na chłoniaki. ALCL ALK+ to chłoniak agresywny. Głównie spotyka się go u osób młodszych (mediana wieku 34 lata). Częściej spotyka się go u mężczyzn niż u kobiet. Choroba głównie zajmuje węzły chłonne, lecz u 60% pacjentów występują także objawy pozawęzłowe. W klasyfikacji zaawansowania ALCL ALK+ stosuje się klasyfikację z Ann Arbor. W ciągu 5 lat od leczenia 60% pacjentów pozostaje wolnych od nawrotu choroby [1].

Opis przypadku

W lipcu 2016 roku rodzice 9-letniego chłopca zgłosili się z nim do dermatologa. Dwa miesiące wcześniej zaobserwowali na skórze chłopca w okolicy podłopatkowej prawej wypukłą, niebolesną, miękką, nieswędzącą zmianę.

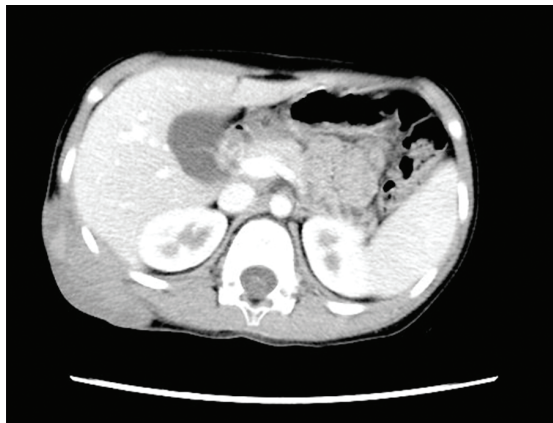


Rysunek 1: Zdjęcie zmiany skórnej wykonane na początku choroby

Rodzice zaprzeczyli występowaniu jakichkolwiek objawów ogólnych: gorączki, utraty masy ciała, nocnych potów czy osłabienia. Przed konsultacją dermatologiczną przez dwa tygodnie stosowana była maść z kortykosteroidami, co jednak nie przyniosło efektu oraz nie zapobiegło progresji zmiany. Zlecone badanie ultrasonograficzne (USG) uwidocznili powiększone węzły chłonne w prawym dole pachowym oraz zmianę skórą o wymiarach 32x22x12 mm.

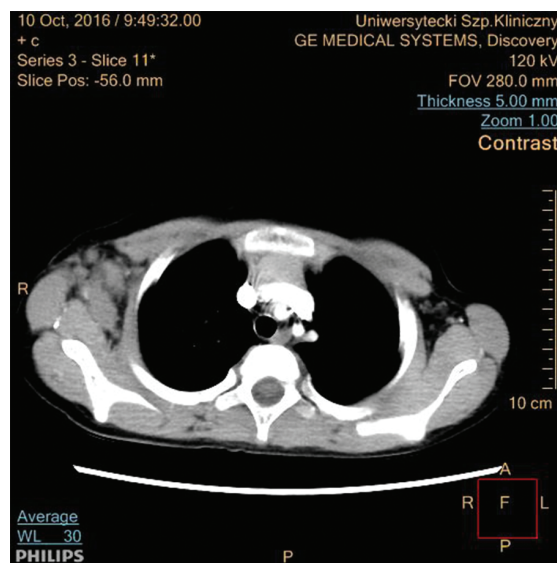
Następnie jeszcze w tym samym miesiącu rodzice wraz z chłopcem zgłosili się do chirurga. Konsultujący dziecko lekarz wysunął podejrzenie naczyńniaka limfatycznego. Nie pogłębiono

wtedy diagnostyki obrazowej. W połowie września pacjent hospitalizowany był w oddziale chirurgii dziecięcej szpitala wojewódzkiego celem usunięcia zmiany. Przed planowanym zabiegiem wykonano badanie MR klatki piersiowej. Ujawniono litą zmianę naciekającą przestrzeń międzyżebrową w otoczeniu XI i XII żebra oraz penetrującą w obręb podskórnej tkanki tłuszczowej o wymiarach 50x65x38 mm. W wycinkach pobranych ze zmiany litej oraz pakietu węzłowego z prawego dołu pachowego histopatologicznie rozpoznano naciek ALCL.



Rysunek 2: TK klatki piersiowej – powiększone węzły chłonne pachowe po stronie prawej

W październiku chłopiec został przyjęty do oddziału hematologii i onkologii dziecięcej, gdzie ponownie wykonano badanie TK i MR klatki piersiowej. Zmiana została opisana jako rozległa, policykliczna, guzowata, obejmująca już pełną grubość ściany klatki piersiowej, z zajęciem żebra XI i XII, mięśni, tkanki podskórnej oraz skóry, a ponadto szerząca się na oplotną zachyłka przeponowo-żebrowego, która wykazywała nieregularne pogrubienie. Wykryto również ogniska metastatyczne w płucach. U chłopca na podstawie całości obrazu klinicznego rozpoznano ALCL w stadium III i zakwalifikowano do leczenia według protokołu ALCL99.



Rysunek 3: TK jamy brzusznej – zmiana guzowata tylno-bocznym fragmencie ściany klatki piersiowej po stronie prawej

Leczenie zostało zakończone w lutym 2017 roku. W badaniu PET-CT wykonanym w marcu wykryto obecność miernie aktywnej choroby resztkowej w tkance podskórnej klatki piersiowej po stronie prawej. Zmiana resztkowa została usunięta, wynik badania histopatologicznego wskazywał na niejednoznaczny, budzący wątpliwości obraz nie wykluczający wznowy.

W czerwcu badanie PET-CT ujawniło obecność aktywnego metabolicznie procesu limfoproliferacyjnego w węzłach chłonnych jamy brzusznej i w wątrobie odpowiadające wznowie chłoniaka. Pacjent został zakwalifikowany do megachemioterapii i transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej od dawcy niespokrewnionego o zgodności w antygenach HLA 10/10. Przeszczep wykonano w październiku. W okresie okołoprzeszczepowym wystąpiły liczne powikłania – gorączka neutropeniczna, uogólniony stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej, reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem, skórna postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD). Obecnie pacjent 4 miesiące po przeszczepie pozostaje w remisji choroby podstawowej.

Dyskusja

ALCL to rzadki rozrost nowotworowy, który dzielimy na trzy grupy:

1. Pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (*primary cutaneous ALCL*),
2. Anaplastyczny chłoniak z dużych komórek ALK- (*primary systemic ALK- ALCL*),
3. Anaplastyczny chłoniak z dużych komórek ALK+ (*primary systemic anaplastic lymphoma kinase (ALK)+ ALCL*) [2].

ALCL ALK+ — to chłoniak związany z translokacją t(2;5)(p23;q35), w wyniku której dochodzi do fuzji genu kinazy ALK znajdującej się na chromosomie 2 z genem NPM (*nucleophosmin*) znajdującym się na chromosomie 5. Powstały gen koduje 80-kD białko NPM-ALK (zwaną białkiem p80). Choroba jest zazwyczaj rozpoznawana w zaawansowanym stadium — 72% pacjentów ma stopień III lub IV wg klasyfikacji z Ann Arbor w chwili rozpoznania. Zdecydowana większość (75%) chorych ma objawy ogólne (wysoka gorączka, utrata masy ciała, uogólniony świąd skóry). Limfadenopatia występuje u niemal wszystkich chorych (92%). Choroba często rozwija się też poza węzłami (60%). Najczęściej dochodzi do zajęcia skóry (21%), kości (17%), tkanek miękkich (17%), szpiku kostnego (11%), płuc (11%) i wątroby (8%) [3]. Opisano również przypadki chłoniaka ALCL ALK+ ograniczonego wyłącznie do skóry w postaci zmian guzgowo-guzzkowych (*papulonodular skin lesions*), podskórnych guzków, gdzie zmiany były ograniczone i występowały na udach, szyi i kolanach oraz rozszianych różowych guzków (*pink nodules*) na tułowiu, ramionach i szyi [4].

Opisany przez nas przypadek jest interesujący z powodu

skąpoobjawowej prezentacji choroby. Niewinnie wyglądająca zmiana była „wierzchołkiem góry lodowej” skrywającym dużo poważniejszą chorobę jaką jest nowotwór. Mimo iż zmiana była opisana jako lita, naciekająca przestrzeń międzyżebrową oraz penetrująca w obręb podskórnej tkanki tłuszczowej nie dawała ona żadnych objawów ogólnych, podczas gdy zdecydowana większość chorych wykazuje objawy przy tak zaawansowanej chorobie. Niecharakterystyczna konstelacja objawów w znaczący sposób przyczyniła się do opóźnienia postawienia właściwego rozpoznania. Niniejsza praca ma na celu zwrócenie uwagi na zachowanie wzmożonej czujności w przypadku zmian skórnych nieustępujących lub powiększających się pomimo zastosowanego leczenia miejscowego. Czujność ta powinna dotyczyć zarówno rodziców jak i lekarzy. Takie niespecyficzne zmiany wymagają pogłębienia diagnostyki w celu wykluczenia występowania objawiających się w sposób skąpoobjawowy groźnych chorób zagrażających życiu czy zdrowiu pacjenta. Innym przykładem chorób rozrostowych u dzieci, w których jedyną początkową manifestacją choroby mogą być objawy skórne jest histiocytoza komórek Langerhansa oraz białaczki [5, 6].

Wnioski

Należy zachować wzmożoną czujność onkologiczną w przypadku zmian skórnych u dzieci, które nie ustępują pomimo zastosowanego leczenia miejscowego.

Nie wolno zaniedbywać dokładnego badania przedmiotowego oraz wykonania badań obrazowych.

Niezwykle ważne jest, aby czas od wystąpienia objawów do postawienia rozpoznania i wdrożenia właściwego leczenia był jak najkrótszy, ponieważ przyczynia się to do wykrycia choroby we wczesnym stadium i poprawy wyników terapii.

Bibliografia

1. Ferreri J.M., Govi S., Pileri S.A. et al. *Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive*. Crit. Rev. Oncol. Hematol, 2012.
2. Stein H., Foss H., Du H. et al. *CD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features*. Blood Journal, 2000.
3. Falini B., Pileri S., Zinzani P.L. et al. *ALK+ Lymphoma: Clinicopathological Findings and Outcome*. Blood Journal, 1999.
4. Oschlies I., Lisfeld J., Lamant L. et al. *ALK-positive anaplastic large cell lymphoma limited to the skin: clinical, histopathological and molecular analysis of 6 pediatric cases. A report from the ALCL99 study*. Haematologica, 2013.
5. Chybicka A. *Od objawu do nowotworu: wczesne rozpoznawanie chorób nowotworowych u dzieci*. Elsevier Urban&Partner, 2009. ISBN 978-83-7609-015-3.
6. Szudy-Szczyrek A., Litak J., Zawitkowska J. et al. *Aleukemiczna białaczka skóry jako manifestacja ostrej białaczki limfoblastycznej u 13-letniej dziewczynki*. Postępy Nauk Medycznych, 2014.

Wkład autorów/authors' contribution: Karolina Pająk — redakcja opisu przypadku, opracowanie wniosków, zebranie materiału, zebranie bibliografii; Wojciech Hajdusianek — redakcja wstępu, redakcja dyskusji, zebranie materiału, zebranie

bibliografii; Joanna Owoc–Lempach – korekta artykułu, redakcja dyskusji, redakcja wstępu, redakcja opisu przypadku; Aleksandra Żórawik – korekta artykułu, redakcja opisu przypadku, redakcja dyskusji

Komentarz:

Przedstawiony opis przypadku dotyczy skąpoobjawowej manifestacji chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ALK+) z zajęciem skóry. Autorzy w pracy zwracają uwagę na konieczność krytycznego podejścia do rozpoznania roboczego w sytuacji nieskuteczności zastosowanego leczenia empirycznego. W razie wystąpienia takiej sytuacji istnieje konieczność sprawnego pogłębienia diagnostyk obrazowej i histopatologicznej w celu postawienia rozpoznania definitywnego i włączenia właściwego leczenia. Praca posiada walor dydaktyczno-edukacyjny. Zapraszam do lektury.

dr hab. n. med. Maciej Machaczka, prof. UR