

Bőrtünetekkel járó onkohematológiai betegségek

Bene Ibolya, Erős Nóra, Károlyi Zsuzsánna, Takács István, Radványi Gáspár

BEVEZETÉS – A hematológiai malignomák kiindulhatnak elsődlegesen a bőrből (cutan lymphomák, ritkán az akut M4-M5 myeloid leukaemia), vagy az alapbetegség progressziója során másodlagosan infiltrálhatják a bőrt (a nodalis, illetve a szisztémás non-Hodgkin-lymphomák, a Hodgkin-kór, a krónikus lymphocytás leukaemia).

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK – A szerzők az 1997–2003 közötti időszakban gondozott hét betegük kórtörténetét ismertetik, ennek kapcsán bemutatják az egyes kórképek klinikai és szövettani jellegzetességeit.

KÖVETKEZTETÉSEK – A szerzők rávilágítanak a cutan és a nodalis lymphomák kórlefolysában mutatkozó különbségekre, a diagnosztikus nehézségekre, bemutatják a hagyományos és az újabb terápiás lehetőségeket.

**non-Hodgkin-lymphoma,
cutan lymphoma, nodalis lymphoma,
akut myelomonocytás leukaemia,
akut monocytás leukaemia**

**ONCOHEMATOLOGIC MALIGNANCIES
WITH SKIN SYMPTOMS**

INTRODUCTION – Haematologic malignancies can originate from the skin (cutaneous lymphomas, rarely acute myelomonocytic leukemia) or can infiltrate the skin secondarily during the progression of the disease (nodal and systemic non-Hodgkin's lymphomas, Hodgkin's disease, chronic lymphocytic leukemia).

PATIENTS AND METHODS – The clinical history of seven patients treated by the authors between 1997-2003, is reviewed.

CONCLUSIONS – The clinical and histopathologic features of each entity are discussed, emphasizing differences in the clinical course between cutaneous and nodal lymphomas, considering diagnostic difficulties, conventional and recent therapeutic approaches.

**non-Hodgkin's lymphoma,
cutaneous lymphoma, nodal lymphoma,
acute myelomonocytic leukemia,
acute monocytic leukemia**

dr. Bene Ibolya (levelező szerző/correspondent), dr. Takács István, dr. Radványi Gáspár:
Szemmelweis Kórház, II. Belgyógyászati és Hematológiai Osztály, Miskolc/Semmelweis Hospital
2nd Department of Internal Medicine Division of Haematology;
H-3501 Miskolc, Csabai kapu 9. E-mail: ybbene@axelero.hu

dr. Erős Nóra, dr. Károlyi Zsuzsánna: Semmelweis Kórház, Bőrgyógyászati Osztály,
Miskolc/Semmelweis Hospital Department of Dermatology, Miskolc

Érkezett: 2004. március 17.

Elfogadva: 2004. április 27.

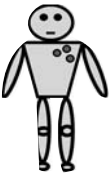


A primer extranodalis lymphoma a gastrointestinum után a bőrt involválja a leggyakrabban (1, 2). A cutan lymphomák körülbelül 65%-a T-sejtes (50%-a mycosis fungoides típusú, 15%-a perifériás T-sejtes), 25%-a B-sejtes eredetű, 10%-a nem klasszifikálható (3). Klinikai viselkedésük általában benignusabb, prognózisuk jobb, mint a szövettanilag azonos nodalis malignus lymphomáké. Beosztásukra a klinikai, a hisztológiai, az immunfenotípust és a genetikai kritériumokat figyelembe vevő EORTC klasszifikáció (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a legalkalmasabb (3).

Cutan T-sejtes lymphomában a betegség kiterjedését

a módosított TNM-rendszer szerint ítéljük meg (T, N, M, B). Ezzel ellentétben a cutan B-sejtes lymphomák beosztására nincs specifikus stádiumbesoroló rendszer. Ha a betegség már szisztémás érintettséggel jár, a stádiumot a standard Ann-Arbor-i beosztás kritériumainak megfelelően határozzuk meg. A bőrinfiltrációt okozó nodalis lymphomák a IV. klinikai stádiumba tartoznak, és aszerint is kell őket kezelni (2).

A malignus lymphomák kialakulásában többféle patogén ágens szerepe feltételezhető, illetve igazolható. Számos lymphoma, köztük a cutan T-sejtes lymphomák lehetséges etiológiai tényezői a *humán T-sejt-lymphotrop víruscsalád* tagjai (1). Az *Epstein-*

1. TÁBLÁZAT

Beteg	1. beteg: 28 éves férfi	2. beteg: 28 éves nő	3. beteg: 64 éves nő
A betegség kezdete	1997	1997	1998
Diagnózis, szövettan	cutan nagy B-sejtes, folliculuscentrum-sejtes NHL	cutan B-sejtes folliculuscentrum-sejtes NHL	cutan B-sejtes NHL
Bőrérintettség	dermis	dermis, epidermis	angiotrop lymphoma dermis, vérekek, bőrfüggelékek körül
Szisztémás érintettség	nem volt	nem volt	központi idegrendszer, progresszív demencia, emollitio cerebri
Nyirokcsomó-érintettség	nem volt	1999-től	nem volt
Stádium a diagnózis idején	nem határozható meg	nem határozható meg	nem határozható meg
Bőrlaesiók lokalizációja			
Kórjelző laboreltérések	<i>Borrelia burgdorferi</i> -IgG (VIDAS): pozitív	We: 40 mm/h, Hb: 117 g/l	LDH: 3900 U/l, β_2 -mikroglobulin: 5170 μ g/l, Hb: 105 g/l, szérumalbumin: 33 g/l
Immunhisztokémia	vér: CD45+, CD3-HLA-DR+, CD19+, 21+, 22+ bőr: CD20+	bőr, nyirokcsomó: CD20+, Ki-67+ CD30+-elemekkel vér, csontvelő: CD2+, CD3+, CD5+, CD7+	bőr: LCA+, CD79a+, Ki67+, CD20+, HLA-DR: erősen pozitív, CD30: negatív
Citogenetika, molekuláris genetika	Ig klonális génátrendeződés	TCR-gén-átrendeződés: negatív, Ig-gén-átrendeződés: negatív	Ig-gén-átrendeződés: negatív
Terápia, eredmények	PUVA+interferon, 6 CHOP; IFN fenntartó: teljes remisszió 72 hónap után recidíva irradiáció: remisszió	IFN, 6 CHOP: recidíva PUVA: recidíva 5 CVP: recidíva teljestest-irradiáció, IFN fenntartó, félmélyterápia: progresszió 4 CHOP: progresszió	lokális szteroid, PUVA, KNOSPE: 2 év után recidíva, progresszió, 6 CHOP+IFN fenntartó: 40 hó klinikai remisszió 2003. március: relapsus → CHOP+rituximab: remisszió
Túlélés:	jelenleg is	72 hónap után nincs adat	60 hónap

CEPP: cyclophosphamid, etoposid, procarbazin, prednizon; CHOP: cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednizonon; CHOPE: cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednizon, etoposid; CVP: cyclophosphamid, vincristin, prednizonon

Barr-vírust a B-sejtes lymphomák kórokozó faktora-ként azonosították. A Lyme-borreliosis pozitív szerológiai eredményének incidenciáját kórjelzően magasnak találták cutan B-sejtes lymphomákban, elsősorban a bőr primer marginális zóna B-sejtes lymphomájában; *Borrelia burgdorferi*-specifikus génszekvenciákat mutattak ki polimeráz láncreakcióval a lymphomaszövetben, s ezek megfelelő antibiotikum-eradikációs kezelés után eltűntek [hasonlóan a *Helicobacter pylori*-asszociált MALT- (mucosaasszociált) lymphomákhoz] (4, 5).

A cutan T-sejtes lymphomák (CTCL) többségére az epidermotropizmus jellemző, s kevésbé a mélyebb dermis és a subcutis beszűrődése.

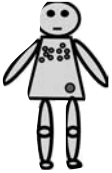

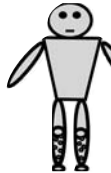

A T-sejtes lymphomák molekuláris genetikai bizonyítéka a *T-sejt-receptor-gén klónspecifikus átrendeződése*; ennek során az antigén megkötésére alkalmas T-sejt-

receptort (TCR) kódoló gén V (variábilis), D (diverz) és J (joining) génszakaszaiból kiválasztódó nukleinsavszekvenciák az adott T-sejt-klónra specifikus módon kapcsolódnak egymáshoz (6).

A primer cutan és a másodlagos bőrinfiltrációval járó primer nodalis B-sejtes lymphomákra a dermis mélyebb érintettsége jellemző.

A B-sejtes lymphomákra jellemző monoklonális B-sejt-populáció molekuláris genetikai markere az immunoglobulin nehéz- és könnyűlánc-génjeinek átrendeződése, ez a TCR-génrekombinációhoz hasonló módon megy végbe, és specifikus a malignus klónra.

Az akut leukaemiák közül az akut myelomonocytás M4-es vagy az akut monocytás M5-ös típusok járnak leggyakrabban bőrinfiltrációval, jellemző módon a dermist érintve, epidermotropizmus nélkül.

4. beteg: 72 éves nő	5. beteg: 63 éves nő	6. beteg: 39 éves férfi	7. beteg: 62 éves férfi
1997 kis lymphocytás NHL, CLL-szerű irha, subcutis	2002 diffúz nagy B-sejtes NHL	1998 perifériás T-sejtes NHL	2003 MDS(RA) → AML M4 dermis
hepatosplenomegalia	hepatosplenomegalia	hepatosplenomegalia	hepatomegalia
cervicalis, axillaris régió	generalizált lymphadenomegalia, mediastinalis bulky	generalizált, mediastinalis bulky	nem volt
IV/A (Ann-Arbor)	IV/B (Ann-Arbor)	T1,N3,B1,M1 (TNM)	nem határozható meg
			
LDH: 770 U/l We: 80 mm/h	LDH: 1223 U/l, We: 92 mm/h, Hb: 102 g/l, AT-CMV IgG: pozitív	We: 57 mm/h, Hb: 125 g/l, Eo: 24%, β_2 -mikroglobulin: 5 mg/l	fvs: 113 G/l, Hb: 64 g/l, 9 G/l, blast: 52%, szérummuramidáz: 33 μ g/ml, vizeletmuramidáz: 100 μ g/ml bőr, vér, csontvelő: CD7+, CD13+, CD33+, CD34+ HLA-DR, mieloperoxidáz+ 21q+
CD20+	CD20+	csontvelő: CD3+, CD5+ CD4: 8>10:1 bőr: CD4+	
monoklonális		t(4;16) TCR monoklonális génátrendeződés	
IgH-gén-átrendeződés KNOSPE, 2 CHOP, 2 CHOPE: non-responder, irradiáció: regresszió rituximab	6 CHOP: progresszió, 2 CEPP+rituximab: progresszió, exitus	5 CHOP, 4 CHOPE, 7 FMD*: D, IFN a cutan infiltrátum teljes regressziója, nodalis regresszió	1 ETI, idarubicin+AraC+ etoposid → a cutan infiltrátum teljes regressziója, szisztémás AML parciális remisszió, 8% blast aplasia, exitus 4 hónap
jelenleg is	8 hónap	jelenleg is	

ETI: etoposid, thioguanin, idarubicin; FMD: fludarabin, mitoxantron, dexamethason; IFN: interferon;
KNOSPE: chlorambucil, prednizolon; NHL: non-Hodgkin-lymphoma; PUVA: 8-metoxypsoralen+ultraviola-A

Betegek és módszerek

Az 1997–2003 közötti időszakból hét olyan beteg – hat lymphomás és egy M4-es típusú akut myeloid leukaemiás beteg – kórtörténetét ismertetjük, akiknek onkohematológiai alapbetegsége bőrinfiltrációval társult. A diagnózis felállításához és a betegségstádium megállapításához a klinikai kép, a képalkotó vizsgálatok – mellkas-röntgenfelvétel, hasi ultrahangvizsgálat, CT – mellett a bőr-, a nyirokcsomó-, illetve a csontvelő-biopsziás minták szövettani, immunfenotípus-, citogenetikai és molekuláris genetikai vizsgálatának eredményeit, a laboratóriumi rutinvizsgálatok közül a vérkép, az LDH-, a β_2 -mikroglobulin- és a Westergreen-érték eltéréseit vettük figyelembe; akut myeloid leukaemiás betegünknel meghatároztuk a szérum és a

vizelet muramidázszintjét is. A betegek klinikai adatait az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. beteg

Huszonnyolc éves férfi betegünk mellkasán és a hát felső harmadában 1995-ben – két évvel az első észlelésünk előtt – kisebb-nagyobb nodosus bőrelváltozások alakultak ki. A laesio szövettani vizsgálata 1997-ben nagy B-sejtes malignus lymphomát igazolt az immunoglobulingén klonális átrendeződésével; az immunhisztokémiai vizsgálat diffúz CD20-pozitivitást mutatott. A *Borrelia burgdorferi*-IgG- (VIDAS-) teszt pozitív volt. Betegünk cutan B-sejtes folliculuscentrum-sejtes lymphomája az agresszív nagy B-sejtes jellegű szö-

vettani kép ellenére indolens lefolyásúnak bizonyult (1. ábra). A szisztémás kezelés – hat ciklus cyclophosphamid-, doxorubicin-, vincristin-, prednizolon-tartalmú (CHOP-) kemoterápia, majd fenntartó interferon- α -kezelés – a hosszú ideje fennálló betegség következtében kialakult extracutan (csontvelő-) érintettség miatt vált szükségessé. Hat évig tartó teljes klinikai remisszió után a bal mellkasfelen a lymphoma recidíváját észleltük. Lokális irradiáció és fenntartó heti 3 \times 3 ME interferon- α -kezelés hatására betegsége ismét remisszióba került.

2. beteg

Huszonnyolc éves nőbetegünk esetében a cutan lymphoma az arcon, nyakon, törzsön, combon ekzematiform plakkok, nodosus tumorok formájában jelentkezett. A diagnózist a szövettan (cutan B-sejtes, az EORTC-beosztás szerint folliculuscentrum-sejtes), az immunhisztokémia (CD20+, CD30+ anaplasias nagy sejtes elemekkel) és a klinikai kép támasztotta alá. Két évvel az első észlelés után, 1999-ben a betegnél nyirokcsomó-érintettség, szövettanilag differenciálatlan nagy sejtes infiltráció igazolódott. Csontvelői vagy egyéb szervi érintettség nem volt. Betegségét nagyfokú teräpiarezisztencia, folyamatos progresszió jellemezte. Heti 3 \times 3 ME, majd 3 \times 5 ME interferonterápia mellett a bőrinfiltrátumok progressziót mutattak, ezért a beteg hat ciklusban CHOP-kemoterápiát, majd újabb recidíva miatt PUVA-kezelést, öt ciklus cyclophosphamid-, vincristin-, prednizolon-tartalmú CVP-t és interferont, progresszió miatt 24 Gy irradiációt, a teljes testfelszínre 10 Gy elektronirradiációt kapott, az ismételt recidíva miatt ezt többszörösen reirradiáció követte. További progresszió miatt négy ciklus CHOP-kezelés történt, szintén eredménytelenül. A betegen testszerte kifelé fejlődő tumorok jelentek meg. Ekkor további kezelése elől elzárkózott, azóta nincs adatunk róla.

3. beteg

Hatvannégy éves nőbetegünk diagnózisát, az irodalmi ritkaságnak számító intravasculáris B-sejtes lymphomát bőrbiopsziás minta szövettani és immunhisztokémiai vizsgálata erősítette meg [intenzív HLA-DR-pozitivitás, CD45+, CD20+, CD79+ és a proliferációs marker (Ki-67) pozitivitása]. A bőrjelenségek – proliferáló lymphomasejtekkel kitöltött kapillárisok – teleangiectasiák formájában jelentkeztek. A bőrtüneteket központi idegrendszeri tünetek – tranzienis ischaemiás attakszerű rosszulletek, majd ischaemiás cerebrovascularis laesio – előzték meg, ezek a központi idegrendszeri erek lymphomás obliterációja következtében alakultak ki (3). A szisztémás PUVA- és chlorambucil-prednizolon (KNOSPE-) kezelése után két évvel az alsó végtagokon és az alkaron recidíva jelentkezett. További KNOSPE- és hat ciklus CHOP-, majd fenntartó interferon- α -kezelés 40 hónapos tünet-

mentességet eredményezett. Ez után bőr- és központi idegrendszeri relapsus miatt – figyelemmel a folyamat CD20+ jellegére – a beteg CHOP- és rituximab-terápiában részesült, hatására átmenetileg teljes klinikai remisszióba került.

4. beteg

Hetvenkét éves nőbetegünknel a másodlagos bőrinfiltrációval járó non-Hodgkin-lymphoma diffúz nagy B-sejtes folyamat egyik altípusa, az úgynevezett T-sejt-gazdag B-sejtes lymphoma volt; ez a korábban ismert és kezelt, CLL (krónikus lymphocytás leukaemia) típusú alapbetegsége kifejezetten malignus transzformációjának, Richter-szindrómának felelt meg. A bőrt mélyen, az irharétegig beszűrő daganatok a bal glutealis régióban és az emlőkben alakultak ki. A diagnózist alátámasztó szövettani vizsgálatot kiegészítő molekuláris genetikai vizsgálat az IgH-gén monoklonális átrendeződését igazolta. Egy ciklus KNOSPE-, két CHOP- és további két, etoposid-tartalmú CHOPE-kemoterápia ellenére a tumoros folyamat infiltrálta a jobb emlőjét és karját. Az érintett terület irradiációja, majd rituximabterápia klinikai remissziót eredményezett.

5. beteg

Hatvanhárom éves nőbetegünknel a szisztémás megjelenésű diffúz nagy B-sejtes lymphoma kemoterápiája – hat ciklus CHOP – után az alapbetegség progressziójával egyidejűleg alakult ki lymphomás bőrinfiltráció a jobb emlő bőrén, nodularis tumorok formájában, ezek egyike-másika kifelé fejlődött (2. ábra). A bőrbiopsziás minta szövettani vizsgálata a korábbi nyirokcsomómintáéval azonos, CD20-pozitív daganattípust igazolt. A további kezelés – két ciklus cyclophosphamid, etoposid, procarbazin, prednizolon (CEPP-kúra) és rituximab – ellenére a betegség gyors progressziót mutatott. A diagnózis felállítása után nyolc hónappal a beteg fatális tüdőembólia következtében halt meg.

6. beteg

Harminckilenc éves férfi betegünk esetében a lábszáron, majd a combokon jellegtelen, időnként eltűnő, majd kiújuló bőrinfiltrátumok évekkel megelőzték a nyirokcsomó-, illetve a csontvelői és szisztémás érintettséget (3. ábra). A bőrbiopsziás minta szövettani vizsgálata dermalis terjedésű lymphoid sejtes beszűrődést, a PCR-technikával végzett molekuláris genetikai vizsgálat a T-sejt-receptor-génnek a gamma-régióban azonosítható monoklonális átrendeződését mutatta. A kromoszómavizsgálat a 4-es és a 16-os kromoszómák közötti reciprok transzlokációt 65%-ban igazolta. A szövettani diagnózis nem osztályozható perifériás T-

1. ÁBRA

Primer cutan B-sejtes lymphoma szoliter bőrlaesiója (1. beteg)



2. ÁBRA

Nodalis diffúz nagy B-sejtes lymphoma, másodlagos bőrérzékenységgel (5. beteg)



sejtes lymphoma volt. Szisztémás kemoterápiát – öt ciklus CHOP-, négy ciklus CHOPE-, hét ciklus fludarabin-mitoxantron-dexametazon (FMD) – és fenntartó interferonterápiát követően a bőrinfiltrátumok teljes, a nyirokcsomók jelentős mértékű regressziót mutattak.

7. beteg

Hatvankét éves férfi betegünk refrakter anaemiából M4-es típusú akut myeloid leukaemiába transzformálódott alapbetegségével egy időben jelentek meg olyan leukaemiás bőrinfiltrátumok, amelyek a szövettani, citokémiai és immunfenotípus-vizsgálatok eredménye alapján teljes azonosságot mutattak a vérkép és a csontvelői kép leukaemiás blastjaival (4. ábra). A citogenetikai vizsgálat 21q+-aberrációt talált. Egy ciklus idarubicin-, citozin-arabinozid- és etoposidtartalmú kemoterápia a bőrinfiltrátumok teljes regresszióját, az alapbetegség átmeneti parciális remisszióját eredményezte,

3. ÁBRA

Perifériás T-sejtes cutan lymphoma bőrlaesiói (6. beteg)



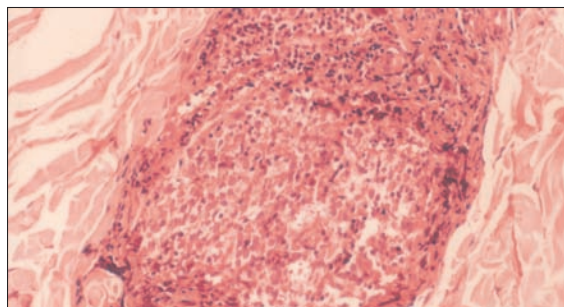
4. ÁBRA

Akut myeloid leukaemia (M4) multiplex bőrinfiltrátumai (7. beteg)



5. ÁBRA

Folliculuscentrum-sejtes lymphoma szövettani képe



A LYMPHOMÁK KLINIKAI STÁDIUMÁNAK ANN-ARBOR-I BEOSZTÁSA

- I. stádium: Egy nyirokcsomó-régió érintettsége.
- II. stádium: A rekesz azonos oldalán két vagy több nyirokcsomó-régió érintett (II), vagy egy extralymphaticus szerv érintett (IIE).
- III. stádium: Nyirokcsomó-érintettség a rekesz mindkét oldalán (III) lépérintettséggel (IIIS) vagy az extralymphaticus szervek (IIIE), vagy mindkettő (IIIES) érintettségével.
- IV. stádium: Egy vagy több extralymphaticus szerv vagy szövet diffúz érintettsége a társult nyirokcsomók érintettségével vagy a nélkül.

A altípus, ha hiányoznak, B altípus, ha jelen vannak az alábbi tünetek:

- láz,
- éjszakai izzadás,
- testsúlycsökkenés (a diagnózis előtti hat hónapban a testsúly több mint 10%-ának elvesztése).

a perifériás blastok 8%-os arányával. A bőrtünetek megjelenését követő túlélés öt hónap volt; a beteg aplasia, cerebralis haemorrhagia következtében halt meg.

Megbeszélés

A *cutan B-sejtes lymphomák* leggyakoribb, mintegy 40%-ban előforduló szövettani típusa a folliculuscentrum-sejtes lymphoma (2). A hisztológiai képre a subcutisig terjedő nodularis vagy diffúz infiltrátum jellemző, centrocytapredominanciával, centroblastokkal, számos reaktív T-sejttel (5. ábra). E lymphomák klinikai viselkedése általában indolens, az átlagos öt éves túlélés 97% (2), azonban a gyakori relapsusok miatt folyamatos követés szükséges (1. és 2. beteg). Első betegünkénél a *Borrelia burgdorferi*-szeropozitivitás mint a betegség lehetséges patogenetikai tényezője említést érdemel.

A hisztológiailag azonos megjelenésű *cutan* és *nodalis lymphomák* kórlefolyása és prognózisa eltérő.

– A t(14;18) kromoszómatranszlokáció és az apoptózisgátló bcl-2 protein következményes overexpressziója a *nodalis follicularis* és szisztémás agresszív nagy B-sejtes lymphomák többségében jelen van.

– A többnyire indolens lefolyású primer *cutan B-sejtes lymphomák* nem mutatnak t(14;18)-transzlokációt. Közülük csak a rossz prognózisú lábszárra lokalizált nagy B-sejtes lymphomában mutatható ki bcl-2-pozitivitás, transzlokáció nélkül (2, 7, 8).

Bár a *cutan lymphoma* igazolásának legspecifikusabb

módszere a génátrendeződési vizsgálat, a T-sejt-receptor-, illetve az immunoglobulin-gén-átrendeződés hiánya nem zárja ki a T-, illetve a B-sejtes *cutan lymphoma* diagnózisát (2. beteg) (18). Két *cutan lymphomás* betegünkénél az azonos szövettani típus – folliculuscentrum-sejtes lymphoma – ellenére különböző kórlefo-lyásnak az okait kutatva immunfenotípusbeli és molekuláris genetikai különbségeket találtunk: a proliferációs marker pozitivitása, a Ki-67-expresszió a 2. betegnél kifejezett volt, molekuláris genetikai vizsgálattal azonban sem immunoglobulin-nehézlánc-, sem T-sejt-receptor-gén-átrendeződés nem igazolódott.

A terápiás lehetőségek szoliter tumor esetén a sebészi excízió, az érintett terület irradiációja, a laesióba adott interferon. Antraciklin alapú polikemoterápia csak olyankor fontolandó meg, amikor szisztémás érintettség észlelhető, valamint, ha sugárterápia nem jön szóba (1). A terápiás eredmény javítása érdekében a primer *nodalis*, illetve szisztémás lymphomákhoz hasonlóan a kemoterápia anti-CD20-antitest (rituximab) adásával egészítendő ki.

A *cutan lymphomák* ritka megjelenési formája a korábban *malignus angioendotheliomatosis* néven ismert *intravasculáris angiotrop lymphoma*.

A *malignus B-* vagy ritkábban T-sejtek a kis erek, kapillárisok, arteriolák, venulák lumenében proliferálnak. A központi idegrendszeri érrendszer érintettsége tranziens ischaemiás attackra emlékeztető rosszulleteket, ischaemiás cerebrovasculáris laesiót, progresszív demenciát idézhet elő. Az *intravasculáris* lokalizáció oka nem tisztázott, lehetséges, hogy a lymphoid vagy az endothelsejteken lévő ismeretlen felszíni receptorttal kapcsolatos, de az is lehet, hogy a *malignus* sejtek károsodott homing (visszatérés) vagy adhéziós mechanizmusai következtében nem képesek keresztüljutni az endothelen (10). Amennyiben CD20+ immunfenotípust hordozó B-sejtes folyamatról van szó, a rituximabbal kombinált szisztémás kemoterápia (CHOP) saját tapasztalatunk szerint is igen eredményes (3. beteg) (11). A rossz prognózis és a recidívák ellenére betegünk egyedülállóan hosszú – 60 hónapos – túlélése terápiás sikernek számít, ez a kórkép ugyanis többnyire csak szekciós anyagból szokott kiderülni.

Az alacsony malignitású *nodalis non-Hodgkin-lymphomák* (CLL, kis lymphocytás lymphoma, follicularis lymphoma, MALT-lymphoma) kórlefolyása során esetenként kialakuló gyors progressziójú, magas malignitású szekunder lymphoma a Richter-szindróma néven ismert kórkép. Előfordulási gyakorisága CLL-es betegek esetében körülbelül 3%; a leggyakoribb szövettani típus a diffúz nagy B-sejtes lymphoma (12). A Richter-szindrómás betegek körülbelül kétharmadánál a kórkép az eredeti B-CLL talaján alakul ki. Bőrmanifestációja ritkaságnak számít (13, 14). Negyedik betegünkénél a bőrinfiltrátumok *T-sejt-gazdag B-sejtes lymphoma* formájában jelentkeztek. E lymphomatípus szöveti képére a csekély, 10%-ot nem meghaladó arányban előforduló klonális *malignus B-sejt-populációt* körülvevő nagyszámú reaktív T-sejt jellemző. A diagnózis felállítása ezért a szövettani vizsgálat alapján nehézkes,

azt ki kell egészíteni az immunfenotípus- és a klonalitást igazoló immunglobulingén-átrendeződési vizsgálat eredményével. Molekuláris technikákkal – az immunoglobulin nehéz- és könnyűlánc-génjeinek nukleotidaszekvencia-analízisével – ilyenkor bizonyítható a rokonság a Richter-szindróma és a korábban jelen lévő B-CLL között. A leggyakrabban kimutatható, bár Richter-szindrómára nem specifikus kromoszómaabnormalitások a 11-es és 14-es kromoszómákat érintik. Úgy tűnik, a p53-as gén mutációja és a ciklindependens kinázinhibitor rendellenességei szintén fontos szerepet játszanak a B-CLL transzformációjában (15).

A Richter-szindrómát a konvencionális kemoterápiákra adott rossz válaszkészség vagy terápiarezisztencia jellemzi. Az átlagos túlélés a kórkép megjelenését követően hozzávetőleg hat hónap (16, 17).

A primer nodalis eredetű diffúz nagy B-sejtes lymphoma azonnali kezelést igénylő, gyors progressziójú kórkép. A bőrinfiltrátumok a betegség előrehaladott stádiumában általában egyéb szisztémás érintettség mellett alakulnak ki. Amennyiben az infiltrátumok kifekélyesednek, infekció, illetve szepszis következtében tovább romlik a prognózis. Az átlagos túlélés ilyen esetekben egyes irodalmi adatok szerint 6–21 hónap (9). Ötödik betegünk esetében ez az időtartam mindössze két hónap volt.

A cutan T-sejtes lymphomák diagnosztizálása nem könnyű feladat, mivel ezekben a kórképekben a bőrlaesiók nem specifikusak, utánozhatnak számos, nem malignus bőrbetegséget, megjelenhetnek psoriasis, mycosis, ekzema képében. Ezért a szövettani vizsgálat kiegészítendő az immunhisztokémia és a klonalitást igazoló T-sejt-receptor-gén átrendeződésének vizsgálatával (18). A primer cutan T-sejtes kórfomák kedvezőbb lefolyásúak, mint az azonos hisztológiai típusba tartozó primer nodalis T-sejtes lymphomák. Amennyiben nincsen szisztémás érintettség, csak a bőrre irányuló kezelés szükséges; az agresszív kemoterápia ugyanis nem növeli a túlélést, sőt, alkalmazása után hamarabb jelentkezik relapsus vagy a betegség progressziója. A terápia szoliter laesio esetében műtéti excízió, illetve röntgenirradiáció, kiterjedt bőrtünetek esetén szisztémás PUVA vagy az érintett bőrfelület nagy dózisu elektronbesugárzása. Előrehaladott vagy biológiai-agresszív cutan T-sejtes lymphomákban megfontolandó az allogén őssejtek transzplantációja, a graft

versus lymphoma válasz elérése céljából. Az újabb terápiás próbálkozások közül a szelektíven a neoplasztikus T-sejtekre ható immunotoxin – denileukin diftotox –, az immunmoduláns citokinek (rekombináns interleukin-12), a tumorasszociált antigéneket hordozó dendritikus sejtek, továbbá a T-sejt-receptor béta-lánc génjének variábilis régióját kifejező DNS-plazmidok, illetve a szintetikus peptidek vakcinációja említhető; új lehetőség a gén- és proteintranzdukciós terápia, ez a neoplasztikus T-sejtek intracelluláris defektusait állítja helyre (19).

Az akut myelomonocytás és akut monocytás leukaemiákat kísérő bőrinfiltrátumok esetén az alapbetegség kórjóslata rossz, az átlagos túlélés kemoterápia ellenére is egy-hat hónap (7. betegünk a diagnózis felállítása után még öt hónapig élt) (20). A betegség jóval ritkább formája az aleukaemiás leukaemia cutis, ahol a leukaemiás sejtek jelenléte a bőrben átlagosan nyolc hónappal előzi meg a csontvelő infiltrációját. A diagnózis megállapításához a szövettani vizsgálat mellett a citokémia (pozitív lizozim-, mieloperoxidáz-, nátrium-fluoriddal gátolható alfa-naftilacetát-észteráz festés) és az immunfenotípus-vizsgálat eredményei (CD13, CD14, CD33) szükségesek. Hetedik betegünk esetében a dermatotropizmus magyarázata egy T-sejt-marker, a CD7 antigén volt, ezt a blastok a felszínükön hordozták. A kórkép kezelésében a kemoterápiát az egész test elektronbesugárzásával kombinálják (20).

A bőrérintettséggel járó onkohematológiai kórképek széles klinikai skálát fognak át, gyakran okoznak diagnosztikai nehézségeket, kórleflyásuk változó, kezelésük időnként egyedi stratégiát igényel.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönettel tartoznak prof. dr. Újszászy Lászlónak, a Semmelweis Kórház I. Belgyógyászati Osztály osztályvezető főorvosának értékes tanácsaiért, önzetlen szakmai segítségéért.

A hisztológiailag azonos megjelenésű cutan és nodalis lymphomák kórleflyása és prognózisa eltérő.

A cutan T-sejtes lymphomáknál a bőrlaesiók psoriasis, mycosis, ekzema képében is megjelenhetnek.

IRODALOM

- Mazzaro C, Efremov DG, Burrone O, Pozzato G. Hepatitis C vírus, mixed cryoglobulinaemia and non Hodgkin lymphoma. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30(4):428-34.
- Prince HM, Yap LM, R Blum & McCormack. Primary cutaneous B-cell lymphomas. *Clinical & Experimental Dermatology* 2003; 28(1):8-12.
- Érős N, Károlyi Zs, Kovács A. Szemléletváltozás a cutan lymphomák klasszifikációjában. *Orvosi Hetilap* 2001;142(8):393-8.
- Jelic S, Filipovic-Ljeskovic I. Positive serology for Lyme disease borreliosis in primary cutaneous B-cell lymphoma: a study in 22 patients; is it a fortuitous finding? *Hematol Oncol* 1999;17(3):107-16.
- Roggero E, Zucca E, Mainetti C, Bertoni F, Valsangiacomo C, Pedrinis E, et al. Eradication of Borrelia burgdorferi infection in primary marginal zone B-cell Lymphoma of the skin. *Hum Pathol* 2000;31(2):263-8.
- Matolcsy A, Fekete S. Molekuláris genetikai vizsgálatok a non-Hodgkin lymphomák diagnosztikájában és osztályozásában. In: Non-Hodgkin lymphoma (Pálóczy-Kelényi eds.). Budapest: Springer Hungarica Kiadó Kft., 1998. p. 135-8.

7. Lair G, Parant E, Terrier MH, Jumbou O, Dreno B. Primary cutaneous B-cell lymphomas of the lower limbs: a study of integrin expression in 11 cases. *Acta Derm Venereol* 2000; 80(5):367-9.
8. Child FJ, Russell JR, Woolford AJ, Calonje E, Photiou A, Orchard G, et al. Absence of the t(14;18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2001;144(4): 735-44.
9. Helm KF Su WP, Muller SA, Kurtin PJ. Malignant lymphoma and leukemia with prominent ulceration: clinicopathologic correlation of 33 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(4):553-9.
10. Erős N, Károlyi Zs, Kovács A, Takács I, Radványi G, Kelényi G. Intravascular B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol Nov* 2002; 47:260-62.
11. Soda R, Costanzo A, Cantonetti M, Orlandi A, Bianchi L, Chimentì S. Systemic therapy of primary cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone type, with rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody. *Acta Derm Venereol* 2001;81:207-308.
12. Robak T, Kasznicki M, Bartkowiak J, Kordek R, Wawrzyniak E, Bloski JZ. Richter's syndrome following cladribine therapy for chronic lymphocytic leukemia first manifested as pathologic fracture of the femur. *Leuk Lymphoma* 2001;42(4):789-96.
13. Jakó J, Dauda Gy, Babicz T. Bőrtünetekkel kezdődő alacsony malignitású B-sejtes non-Hodgkin lymphoma szövettani és klinikai progressziója. *Orvosi Hetilap* 1993;134(37):2037-40.
14. Fraïtag S, Bodemer C, Rousselot P, Hermine O, MacIntyre E, De Prost Y, et al. Cutaneous transformation of chronic lymphoid leukemia into immunoblastic lymphoma. Cutaneous transformation of Richter syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 1995;122(8):530-3.
15. Nakamura N, Abe M. Richter syndrome in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Pathol Int* 2003;53(4):195-203.
16. Robak T, Urbanska-Rys H, Strzelecka B, Krykowski E, Bartkowiak J, Blonski JZ, et al. Plasmablastic lymphoma in a patient with chronic lymphocytic leukemia heavily pretreated with cladribine (2-Cda): an unusual variant of Richter's syndrome. *Eur J Haematol* 2001;67(5-6):322-7.
17. Giles FJ, O'Brian SM, Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia in (Richter's) transformation. *Semin Oncol* 1998;25(1):117-25.
18. Marschalkó Márta. Cutan lymphomák diagnosztikája. *Orvosi Hetilap* 2001;142(52):2903-6.
19. Vanderheid EC. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma, 2001. *Recent Results Cancer Res* 2002;160:309-20.
20. Török L, Lueff S, Garay G, Tápai M. Monocytar aleukaemiás leukaemia cutis. *Orvosi Hetilap* 1998;139(26):1585-7.



FELHÍVÁS PSZICHOTERAPEUTA-KÉPZÉSRE, 2004–2007

A Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikája és a Magyar Viselkedéstanulmányi és Kognitív Terápiás Egyesület (Vikote) közös szervezésében és bonyolításában 2004 szeptemberében hároméves pszichoterapeuta-képzés indul. A képzésre azoknak a pszichológusoknak és orvosoknak a jelentkezését várjuk, akik már alkalmaznak terápiás gyakorlatukban pszichoterápiás megközelítéseket, vagy ezután kívánják a pszichoterápia módszereit gyógyítórepertoárjukba beépíteni, és céljuk a pszichoterapeuta szakképesítés megszerzése.

Képzés minden hónap második és negyedik szerdáján lesz. A foglalkozásokon való részvétel egész napos elfoglaltságot jelent (10–18.30 óráig). A hároméves képzés magában foglalja mindazokat a szakaszokat (propedeutikai, klinikai, módszerspecifikus fázis), amelyeknek sikeres teljesítése esetén (minden félévet vizsgával zárunk), a tanfolyamzáró vizsga után kiadott tanúsítvány birtokában pszichoterapeuta-szakvizsgára lehet jelentkezni.

Sikeres pszichoterapeuta-szakvizsga letétele után a SE-Vikote képzésben részt vevőknek lehetőségük van egy kognitív vagy viselkedésterápiás esetről írt dolgozatot beadni a Magyar Viselkedéstanulmányi és Kognitív Terápiás Egyesülethez, és annak sikeres megvédését követően megkaphatják az egyesülettől a magatartás-terapeuta (szakpszichoterapeuta) címet.

A képzés szakmai vezetője: dr. Tringer László egyetemi tanár.

A képzés vezetője: dr. Simon Lajos egyetemi docens.

Jelentkezés: Czupor Mária, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, 1083 Budapest, Balassa u. 6. Telefon: 70/547-5388, munkahelyi telefon/fax: 210-0330/1223. E-mail: czuporm@psych.sote.hu
Jelentkezési határidő: 2004. augusztus 31.