

DIAGNOSTICUL LIMFOMULUI PRIMAR CUTANAT ANAPLAZIC CU CELULE MARI – O PROVOCARE

THE DIAGNOSIS OF THE ANAPLASIC PRIMARY CUTANATE LYMPHOMA WITH THE BIG CELLS – A CHALLENGE

LIDIA FILIP*, ANCA MIHAELA POPESCU*, **, SIMONA ROXANA GEORGESCU*, **

Rezumat

Patologia limfoproliferativă primar cutanată CD30 pozitivă reprezintă al doilea cel mai frecvent grup din cadrul limfoamelor cutanate cu celulă T, fiind aproximativ 30% din totalitatea subtipurilor. Clinic, se prezintă sub forma unor noduli asimptomatici, posibil ulcerati, solitari sau multifocali, fără distribuție preferențială. Histologic, se caracterizează prin celule tumorale mari cu citomorfologie anaplastică, pleomorfă și imunoblastică, peste 75% dintre aceste celule fiind CD30 pozitive. Are un parcurs indolent și un prognostic excelent, rata de supraviețuire la 5 ani fiind de peste 95%, având răspuns terapeutic bun la metodele chirurgicale, radioterapie sau metotrexat.

Raportăm cazul unui pacient în vârstă de 61 de ani, cu o ulceratie de aproximativ 4 cm/5 cm, situată la nivelul fesier drept, precum și nodozități roșii-violacei, cu diametrul variind între 1-3 cm, localizate la nivelul toracelui anterior și al flancului drept, cu debut în urmă cu aproximativ 2 luni, tratate cu dermatocorticoizi și antibiotic local, fără ameliorarea simptomatologiei.

Cuvinte cheie: limfom cutanat anaplastic cu celulă mare T, diagnostic diferențial dificil.

Summary

Primary cutaneous CD30 lymphoproliferative disorders are the second most common group of cutaneous T-cell lymphomas (CTCLs), accounting for approximately 30% of CTCLs. Patients typically present with an asymptomatic solitary skin nodule that may be ulcerated, present anywhere on the body as a solitary nodule or multifocal nodule. Histologically, large tumor cells with an anaplastic, pleomorphic and immunoblastic cytomorphology characterize C-ALCL with more than 75% of the tumor cells expressing CD30. C-ALCL has an indolent course with an excellent prognosis (5-year survival rate exceeds 95%) with good response to treatments such as local radiotherapy, methotrexate or surgery.

We report the case of a 61-year-old man, who presented with a right gluteal ulceration, 4 cm/5 cm in diameter, along with multiple red-violaceous nodules, 1-3cm in diameter, located on the chest and right flank, treated with local antibiotics and local corticosteroids, without an improved outcome.

Key words: primary cutaneous anaplastic T cell lymphoma, difficult differential diagnosis

Intrat în redacție: 10.06.2019

Acceptat: 5.09.2019

Received: 10.06.2019

Accepted: 5.09.2019

* Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, Secția Dermatologie, București.

„Victor Babeș” Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Dermatology Department, Bucharest.

** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

„Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest.

Introducere

Limfoamele primare cutanate cu celulă T sunt boli limfoproliferative care la momentul evaluării inițiale prezintă doar simptomatologie la nivelul pielii, neimplicând alte aparate și sisteme. Odată cu revizuirea clasificării neoplasmelor limfoide în 2016 de către OMS, s-a definit încadrarea în acest grup al bolilor limfoproliferative atât a limfoamelor cutanate anaplazice cu celulă mare, cât și a papulozei limfomatoide și a cazurilor borderline.[2]

Vârsta medie la diagnostic este de obicei peste 60 de ani, cu o ușoară predominanță a sexului masculin. [3] Majoritatea pacienților se prezintă cu formațiuni tumorale asimptomatice, cu ritm de creștere rapid, posibil ulcerate, solitare sau multifocale, în diverse stadii de evoluție, uneori vindecate spontan.[4]

Aspectul clinic și evoluția simptomatologiei sunt criteriile decisive în alegerea conduitei terapeutice, fapt pentru care se recurge la o abordare multidisciplinară pentru a oferi siguranța actului terapeutic, echipa fiind constituită din medici dermato-venerologi, anatomo-patologi, hematologi și oncologi.

Caz clinic

Raportăm cazul unui pacient în vârstă de 61 de ani, ce se prezintă la clinica noastră pentru o ulceratie de aproximativ 4cm/5cm, localizată la nivelul fesier drept, cu debut în urmă cu aproximativ 2 luni de zile, precum și apariția unor nodozități roșii-arămii, cu diametrul variind între 1-3 cm, localizate la nivelul toracelui anterior, pe linia axilară anterioară și a flancului drept abdominal, cu debut la aproximativ 2 săptămâni de la apariția ulceratiei de la nivel fesier (fig. 1, fig. 2). Pacientul a urmat tratament cu dermatocorticoizi și antibiotic local cu o ușoară ameliorare a simptomatologiei. La debut, leziunea de la nivelul fesier s-a prezentat sub forma unui nodul roșiatic-violaceu indurat, nedureros, care în decurs de aproximativ o lună și-a exprimat conținutul gălbui-cenușiu, la scurt timp după începerea tratamentului cu antibiotic sistemic și dermatocorticoizi recomandate în urma unui consult dermatologic.

Antecedentele personale patologice relevă un istoric de tuberculoză pulmonară tratată medica-

Introduction

Primary cutaneous T cell lymphomas are lymphoproliferative diseases, which express at the time of the evaluation only with cutaneous involvement and no systemic affliction. Since the 2016 WHO revision of the malignant lymphomas, it was established that this group of diseases accompanies not only primary cutaneous large cell anaplastic lymphomas, but also lymphomatoid papulosis and borderline cases. [2]

Median age at presentation is usually greater than 60 years, affecting with a slight predominance the males. [3] The majority of the patients show fast growing asymptomatic tumors, frequently ulcerated, solitary or multifocal, in random stages of evolution, some of them spontaneous healed. [4]

Clinical appearance and evolution of the lesions are decisive criteria in choosing the best-suited therapeutic option, thus the need for and multidisciplinary approach to assure safety to the therapeutic act is highly important. To ensure that, the team is made not only of dermatologists and pathologists but also hematologists and oncologists.

Clinical case

We report the case of a 61-year-old man, who address our dermatology department with an ulceration measuring 4/5 cm in diameter, located on the right gluteal region, which appeared approximately 2 months ago, and also with several other red-coppery nodules, measuring 1-3 cm in diameter, located on the anterior chest wall, on the anterior axillary line and on the right flank. These lesions appeared 2 weeks after the first lesion located on the right gluteal emerged (fig. 1, fig. 2). The patient followed a treatment consisting of local dermatocorticoids and antibiotics, with a slight improvement of the symptomatology. The patient reports that a grey-yellowish material was expressed one month after the red-violaceous painless nodule on the right gluteal region appeared, while he was still following a treatment with systemic antibiotics and antihistaminics recommended after a dermatologic consultation.

The patient's medical records revealed a history of pulmonary tuberculosis treated in



Figura 1. Ulcerație cu margini drepte și halou înconjurător eritemato-violaceu

Figure 1. Ulceration with straight margins, and surrounding erythematous-violaceous halo



Figura 2. Nodul roșu-arămiu cu contur regulat și suprafață netedă

Figure 2. Red-coppery nodule with regular outline and smooth surface

mentos în 2014. Din istoricul familial se remarcă un diagnostic de pemfigus vulgar al fiului său, tratat cu succes cu metotrexat și corticoterapie, în prezent fiind în remisie.

Examenul fizic a evidențiat prezența unei ulcerații rotunde, cu diametrul de aproximativ 4 cm/5 cm, cu margini drepte, bine definite, înconjurată de un halou roșu-violaceu, cu baza curată cu excepția unei zone situate în periferia polului drept ce prezenta țesut necrotic, leziunea fiind localizată la nivel fesier drept. Din punct de vedere subiectiv, pacientul acuză durere moderată. La polul infero-lateral drept al ulcerației, se descrie o nodozitate roșie-arămie cu diametrul de aproximativ 1.5/1 cm, rotundă, contur regulat, cu centrul acoperit de o crustă necrotică. La nivelul toracelui anterior pe linia axilară anterioară, pacientul prezenta un nodul roșu-violaceu cu diametrul de 2 cm/1 cm, ovalar, contur regulat, suprafața netedă, lucioasă.

Inițial, diagnosticul diferențial bazat pe aspectul clinic și antecedentele personale patologice a luat în considerare posibilitatea unui sifilis tertiar – gomă în stadiul de ulcerație

2014. Family history showed a vulgar pemphigus diagnostic for his son, which was successfully treated with methotrexate and corticotherapy, currently being in a remission state.

Clinical examination showed a round ulceration, measuring 4/5 cm in diameter, on the right gluteal region, with well-defined straight margins, surrounded by a red-violaceous halo, with a clean base except one area covered with necrotic detritus, limited on the periphery of the right lesions pole. The patient shows minimal to moderate pain levels. In the infero-lateral margin of the ulcer, there is a red-coppery, round, nodule, measuring 1.5/1 cm in diameter, with well-defined margins, presenting a necrotic crust on the surface covering the center of the lesion. On the anterior chest wall, on the anterior axillary line, the patient presented a red-violaceous round nodule, measuring 2 cm/1 cm in diameter, with well-defined outline, with smooth and shiny surface.

The differential diagnosis was based initially on the clinical aspect and personal medical history and overviewed the possibility of certain

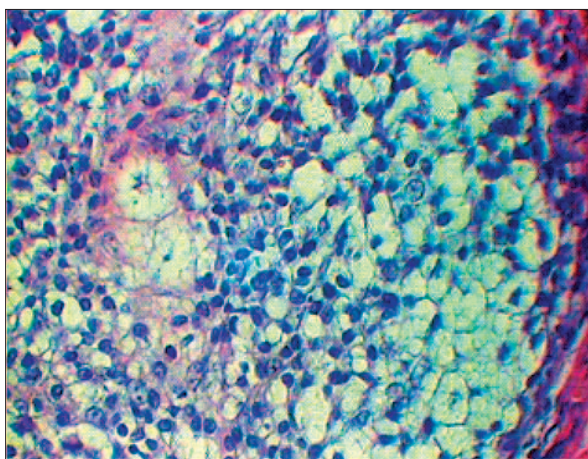


Figura 3. Aspect histopatologic al celulelor anaplastice
H&E 100x.

Figure 3. Histopathologic view of the anaplastic cells
H & E 100x

(ulcerație cu margini tăiate drept, baza curată, culoare roșie-arămie, cu evoluție de luni), a tuberculozei cutanate – goma tuberculoasă (ulcerație cu margini neregulate, baza acoperită de material necrotic murdar, cu evoluție de luni/ani), a infecțiilor fungice profunde (ulcerații asociate cu multiple traicte fistuloase) și a limfomului cutanat.

Rezultatele testelor de laborator hematologice și biochimice efectuate la internare au arătat o ușoară monocitoză (9.4% ref. 2-8), un VSH crescut - 37 (ref. 0-20), ușoară hipercolesterolemie (201 ref. 0-200) precum și Ac. Anti-HBs pozitivi fără Ag-HBs detectabil, culturi negative pentru fungi sau bacterii din produsul recoltat, precum și serologie negativă pentru sifilis și HIV.

Examenul histopatologic al fragmentelor tegument biopsiate a pus în evidență o proliferare tumorală malignă dispusă în dermul superficial și profund, în jurul anexelor, a structurilor nervoase și a unor vase sanguine ce prezintă focal infiltrarea peretelui, fără arii de necroză a peretelui, precum și în hipoderm și focal intraepitelial, alcătuită din celule de talie medie-mare, cu nucleu tahicrom, hipertrofic sau nucleolat, cu mitoze tipice și atipice numeroase și citoplasmă abundentă, palid eozinofilă (fig. 3, fig. 4).

Testele imunohistochimice au relevat CK AE1/AE3 și CK8/18 negative în proliferarea tumorală – fapt ce exclude originea epitelială a

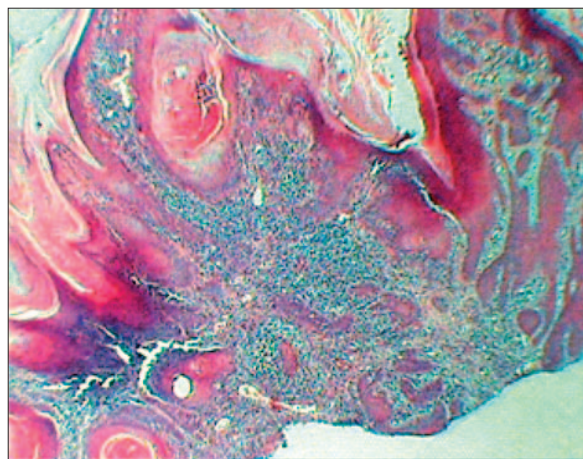


Figura 4. Aspect histopatologic al infiltratului dermic.
H & E 40x.

Figure 4. Histopathologic view of the dermal infiltrate.
H & E 20x

diseases like: tertiary syphilis – gumma in the ulceration stage (straight cut margins with clean base, the red-coppery color and months-old evolution), cutaneous tuberculosis – tuberculous gumma (ulceration with irregular margins, base presenting necrotic detritus, months/years old evolution) profound fungal infection (ulcerations associated with multiple fistulous cavities, and of course the cutaneous lymphoma.

Laboratory test results showed slight monocytosis (9.4% ref. 2-8), high VSH levels - 37 (ref. 0-20), slight hypercholesterolemia (201 ref. 0-200) and positive Ac. Anti-HBs with no detectable Ag-HBs, negative cultures for fungi or bacteria from the gathered samples, and lastly, negative serology for syphilis and HIV.

Histopathological examination of the tissue fragments showed a malignant proliferation located in the superficial and profound dermis, around the annexes, the nervous structures and some of the vessels, focally infiltrated, with no signs of necrosis of the wall. This infiltrate was present also in the hypodermis and intraepithelial, and was composed of medium-large cell with hypertrophic nucleus, with frequent typical and atypical mitoses, abundant, pale eosinophilic cytoplasm (fig. 3, fig. 4).

Immunohistochemistry tests revealed negative CK AE1/AE3 and CK8/18 in the tumoral proliferation – excluding so the epithelial origin

tumorii, CD3 negativ, CD 68 pozitiv în rare histiocite, CD20 pozitiv focal în mici grupuri de limfocite B reactive dar negativ în proliferarea tumorală, CD5 și CD30 intens pozitiv membranar în majoritatea celulelor tumorale, fapt ce confirmă astfel diagnosticul de limfom anaplazic cu celule mari.

În urma investigațiilor realizate în cadrul secției de hematologie a Spitalului clinic Colțea, nu s-au depistat atipii ale frotiului de sânge periferic sau infiltrate limfoide maligne pe fragmentul osteomedular recoltat. Electroforeza proteinelor serice a indicat creșterea fracțiunii beta 2 1.1 (0.2-0.5). Tomografia computerizată a toracelui a pus în evidență modificări fibrotice interstițiale nodulare și pseudonodulare apicale ale lobului superior drept și în segmentele Fowler, precum și multiple adenopatii mediastinale și hilare pulmonar bilateral, cu diametrul <10 mm. S-a considerat oportună la acest moment temporizarea administrării unei terapii sistemice agresive, conduita terapeutică urmărind pentru început ameliorarea simptomatologiei locale folosind radioterapie cu reevaluare periodică a statusului clinic, hematologic și imagistic.

Discuții

Limfomul anaplazic cu celulă mare a fost descris ca entitate de sine stătătoare în urmă cu aproximativ 20 de ani, la scurt timp după descoperirea antigenului CD30+, în prezent făcând parte din spectrul patologiilor limfoproliferative CD30+, cu sediu cutanat primar, alături de papuloza limfomatoidă. Ca frecvență, reprezintă aproximativ 30% din totalitatea limfoamelor cutanate cu celulă T, fiind a doua cea mai frecventă limfoproliferare cutanată cu celule T după mycosis fungoides și sindromul Sezary [1].

Din punct de vedere clinic, pacientul este mai frecvent de sex masculin, peste 60 de ani, și prezintă noduli solitari sau grupați, cu evoluție de săptămâni/luni, tipic ulcerati, cu evoluție în 50% din cazuri spre vindecare spontană.[5] Pentru diagnosticul corect și complet este necesară evaluarea extensivă a pacientului pentru a exclude o patologie sistemică, în acest sens fiind recomandată efectuarea hemoleucogramei și unei investigații imagistice pulmonare precum și un aspirat și o biopsie de măduvă osoasă.[7]

of the tumor, negative CD3 cells, positive CD 68 in rare histiocytes, positive CD20 reactive B lymphocytes locally in small groups of but negative overall, CD5 and CD30 cells intensely positive on the majority of the tumoral cells, confirming so the diagnostic of large cell anaplastic lymphoma.

After thorough hematological investigations made at the Coltea Clinical Hospital, no signs of cellular abnormalities were found neither in the peripheral blood nor in the osteomedular sample. Seric protein electrophoresis indicated raised levels of beta 2 fraction 1.1 (0.2-0.5). Computer tomography showed nodular and pseudonodular interstitial fibrosis in the superior right lobe and in the Fowler segments, mediastinal, and bilateral pulmonary hilar adenopathies, measuring less than 10 mm each. At that time, the clinical choice resided in temporization of the aggressive systemic treatment and focusing on clinical improvement of the cutaneous lesions following local radiotherapy, with periodic reevaluation of the clinical, histological and imagistic status.

Discussions

Shortly after the discovery of the CD30 antigen almost two decades ago, CD30+ anaplastic large cell lymphoma was first described as a unique entity, currently being classified as part of the primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders spectrum, together with lymphomatoid papulosis. Primary cutaneous CD30 lymphoproliferative disorders are the second most common group of cutaneous T-cell lymphomas (CTCLs), after mycosis fungoides and Sezary syndrome, accounting for approximately 30% of CTCLs.[1]

Most frequently, the patient is an older male, over 60 years, presenting for solitary or grouped nodules, typically ulcerated, with evolution ranging from weeks to months, showing in 50% of cases spontaneous resolution. [5] Extensive evaluation is required for excluding systemic involvement and thus arriving to a complete and accurate diagnostic, and for this matter a complete blood work, pulmonary imagistic tests and a bone marrow biopsy and aspirate is recommended.[7]

Se indică efectuarea biopsiei excizionale în detrimentul celor incizionale sau punch, urmată de studiul imunohistochimic. Histopatologic se observă un infiltrat dermic bogat în celule mari cu citoplasmă abundentă, palidă și nucleei pleomorfi cu nucleei proeminente. Imunohistochimie arată prezența în proporție de aproximativ 75% a celulelor tumorale cu expresie pozitivă pentru CD30 și absența expresiei CD 2, 3, 5 și a ALK (kinaza limfomului anaplastic – frecvent pozitivă în formele sistemice).[6]

Deoarece diagnosticul diferențial al limfomului cutanat cu celulă mare CD30+ este dificil de efectuat doar pe datele histopatologice și imunohistochimice, este important atât aspectul clinic cât și evoluția leziunilor pentru a ajunge la un diagnostic corect. Principalele patologii limfoproliferative CD30+ cu care ar trebui făcut diagnosticul diferențial sunt papuloza limfomatoidă, mycozisul fungoid transformat precum și cu forma sistemică de limfom.[1] Astfel, papuloza limfomatoidă se prezintă frecvent cu leziuni papulo-nodulare, de obicei de 2 cm, ce prezintă rezolvare spontană în aproximativ 8 săptămâni – altfel este mai sugestiv pentru limfom. Mycozisul fungoid transformat se prezintă în antecedente sub formă de pacule sau plăci iar limfomul sistemic este exclus după evaluare imagistică, biochimică dar și imunohistochimică – prezența ALK. Alte patologii cu care mai poate fi făcut diagnosticul diferențial sunt infecția cu HTLV1 sau limfomul Hodgkin.

În ceea ce privește abordarea terapeutică, leziunile solitare localizate prezintă evoluție favorabilă similară fie prin utilizarea radio-terapiei locale sau excizie chirurgicală, doze mici de metotrexat (15 mg, o dată/săptămână cu ajustare în funcție.

Excisional biopsy is preferred before incisional or punch biopsy, followed by an immunohistochemical examination. Histopathology shows a rich dermal infiltrate composed of large cells with abundant and pale cytoplasm, with large and pleomorphic nuclei. Immunohistochemistry reveals CD30 positive cell in approximately 75% of the cell population, and negative expression for CD 2, 3, 5 and ALK (anaplastic lymphoma kinase – frequently positive in systemic involvement).[6]

Given the fact that the differential diagnosis of the positive CD30 large cell cutaneous lymphoma is hard to acknowledge only from histologic and immunohistochemistry data, it is important to take into consideration also the clinical appearance and the lesions evolution. Other frequent CD30 positive lymphoproliferative disorders are lymphomatoid papulosis, mycosis fungoid and systemic lymphoma.[1] Lymphoid papulosis manifests with papulonodular lesions, measuring up to 2 cm, presenting spontaneous resolution within 8 weeks – longer than this suggests lymphoma. Transformed mycosis fungoides presents appears at the beginning in form of papules and plaques and systemic lymphoma is ruled out after pulmonary imagistic acquisition, blood tests and immunochemistry- the presence of ALK. Other possible differential diagnosis are HTLV 1 infection and Hodgkin lymphoma.

Regarding the therapeutic approach, solitary localized lesions have a favorable evolution either by using local radiotherapy or surgical excision, low doses of methotrexate (15 mg, once per week, with adjustment based on the clinical.

Bibliografie/Bibliography

1. E. Perry, J. Karajgikar and A. Tabbara, "Primary Cutaneous Anaplastic Large-cell Lymphoma," *American Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, p. 526–529, 2013.
2. S. Swerdlow, E. Campo and S. Pileri, "The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasm.," *Blood*, vol. 127, no. 20, p. 2375, 2016.
3. N. Booken and S. Goerdts, "Clinical spectrum of primary cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma; an analysis of the Mannheim Cutaneous Lymphoma Registry," *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, vol. 10, no. 5, pp. 331-319, 2012.
4. J. Shehan, A. Kalaaji and S. Markovic, "Management of multifocal primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell lymphoma.," *Journal of American Academy of Dermatology*, no. 51, pp. 103-110, 2004.

5. J. Weaver and A. Mahindra, "Non-mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphomas reclassification according to WHO-EORTC classification," *Journal of Cutaneous Pathology*, vol. 5, no. 37, pp. 516-524, 2010.
6. "EORTC,ISCL and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders," *Blood*, vol. 15, no. 118, pp. 4024-35, 2011.
7. S. Yang, P. Khera and C. Wahlgren, "Cutaneous anaplastic large-cell lymphoma should be evaluated for systemic involvement regardless of ALK-1 status "case reports and review literature," *American Journal of Clinical Dermatology*, vol. 12, no. 3, pp. 203-9, 2011.
8. C. Querfeld, I. Khan and B. Mahon, "Primary cutaneous and systemic anaplastic large cell lymphoma: clinicopathologic aspects and therapeutic options," *Oncology*, vol. 24, p. 574-587, 2010.
9. M. Honma, M. Hashimoto and T. Iwasaki, "Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma successfully treated with local thermotherapy using pocket hand warmers," *Journal of Dermatology*, vol. 35, p. 748-750., 2008.
10. M. Kadin, "Current management of primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders," *Oncology*, vol. 9, no. 32, p. 1158-1164, 2009.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Lidia Filip
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București

Correspondance address: Lidia Filip
Clinical Hospital of Infectious and Tropical Disease “Dr. Victor Babeș”, Bucharest