

## Primer cutan CD4 + kis/középnagy T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedés: Esetbemutatás a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika anyagából irodalmi áttekintéssel

### Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder: Case series at the Semmelweis University, Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology and review of the literature

KERNER TÜNDE ZSUZSANNA DR.<sup>1</sup>, SZAKONYI JÓZSEF DR.<sup>1</sup>, CSOMOR JUDIT DR.<sup>2</sup>,  
SZEPESI ÁGOTA DR.<sup>2</sup>, MARSCHALKÓ MÁRTA DR.<sup>1</sup>  
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest<sup>1</sup>,  
Semmelweis Egyetem, I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A 2018-ban frissített WHO-EORTC klasszifikációban a primer cutan CD4+ kis/középnagy T-sejtes lymphoma besorolását és nevét, a betegség indolens viselkedése, valamint tisztázatlan malignus potenciálja miatt primer cutan CD4+ kis/középnagy T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedésre módosították. A szerzők öt primer cutan CD4+ kis/középnagy T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedéssel diagnosztizált beteg esetét mutatják be, és ezeken keresztül szemléltetik a betegség változatos klinikai megjelenését, szövettani jellemzőit, és összefoglalják az irodalmi adatokat.

A szerzők kiemelik, hogy a betegség kevés eset kivételével szoliter elváltozásként jelentkezik, kifejezetten jó prognózisú, monoklonális T-sejt receptor génátrendeződés ellenére lokalizált marad és regressziós hajlamot mutat

#### Kulcsszavak:

**primer cutan CD4 + kis/középnagy  
T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedés  
– lymphoproliferatív megbetegedés –  
lymphoma – cutan T-sejtes lymphoma**

#### SUMMARY

In the updated 2018 WHO-EORTC classification, the name of the disease was changed to primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder instead of the former primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoma, because of its indolent behaviour and uncertain malignant potential. The authors present five cases of primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder, through which they show the various clinical appearances, and the histological features of the disease, and review the literature.

The authors point out that the disease, except for a few cases, presented with a solitary lesion, has a particularly good prognosis, remains localized and shows a tendency to regress despite the monoclonal T-cell receptor gene rearrangement.

#### Key words:

**Primary cutaneous CD4+ small/medium  
T-cell lymphoproliferative disorder –  
lymphoproliferative disorder – lymphoma –  
cutan T-cell lymphoma**

#### RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE:

WHO – World Health Organization  
EORTC – European Organisation of Research and Treatment of Cancer  
PD1 - programmed cell death-1 protein  
CXCL-13 – chemokine (C-X-C motif) ligand 13  
BCL-6 – B-cell lymphoma-6 protein

PCSM-TCL - primer cutan CD4 + kis/középnagy T-sejtes lymphoma (primary cutaneous CD4 positive small/medium T cell lymphoma)  
PCSM-TCLPD – primer cutan CD4 + kis/középnagy T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedés (primary cutaneous CD4 + small/medium T-cell lymphoproliferative disorder)  
PTCL-NOS – perifériás T-sejtes lymphoma, másként nem osztályozható (peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified)  
TFH – follicularis T-helper sejt  
CL – cutan lymphoma

Levelező szerző: Kerner Tünde Zsuzsanna dr.  
e-mail: kerner.tunde\_zsuzsanna@med.semmelweis-univ.hu

A primer cutan CD4+ kis/középnagy T-sejtes lymphoma a 2005-ös WHO-EORTC klasszifikációban provizórikus entitásként szerepel (1). A 2018-ban megjelent, frissített WHO-EORTC klasszifikációban, a szövettani kritériumok változtatása nélkül a betegség indolens viselkedése, valamint tisztázatlan malignus potenciálja miatt, a betegség nevét primer cutan CD4+ kis/középnagy T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedésre (PCSM-TLPD) módosították. Az új beosztásban továbbra is provizórikus entitásként szerepel, végleges besorolásához további megfigyelések szükségesek (2).

A típusos klinikai megnyilvánulás a fej-nyak illetve a törzs felső része, felső végtagok területén kialakuló erythemás, livid papula, plakk, csomó vagy tumor, de az esetek kisebb részében – ahogy bemutatott eseteinkkel is szeretnénk illusztrálni – ettől eltérő klinikai megjelenést is tapasztalhatunk.

A kórkép szövettanát kis- és közepnagy méretű, CD4 pozitív T-lymphocyták túlsúlyát mutató, vegyes sejtes infiltrátum jellemzi. A 15-40% közepnagy CD4+ populáció PD1+, BCL6+ fenotípusa miatt a folyamatot follicularis T-helper sejt eredetűnek tartják (2, 3)

A kórkép egyik legfőbb klinikai jellegzetessége az indolens lefolyás és a kiváló prognózis. Ez jellemezte az általunk vizsgált betegeket is. Ugyanakkor továbbra sem eldöntött kérdés, hogy várható-e és ha igen, mely esetekben a kórkép progressziója, malignizálódása.

## Betegek és módszer

A Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet regiszterében 2006-tól, 107, a WHO-EORTC definíciója szerint diagnosztizált PCSM-TCL/LPD eset szerepel, melyből 34-et a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika gondozott. Ezek közül kiválasztott 5 PCSM-TLPD-el diagnosztizált beteg esetének bemutatásával ismertetjük a kórképet.

A szövettani, immunhisztokémiai és molekuláris vizsgálatok formalinban fixált, paraffinba ágyazott mintákon készültek, gyári antitestekkel, standard módszerekkel. CD3, CD4, CD8, CD20, PD1, CD30, Ki67 reakció és T-sejt receptor gamma gén átrendezés PCR vizsgálata minden mintából készült.

### Eredmények, esetismertetések:

- eset:* A 67 éves nő, akinek az anamnéziséből hypertonia emelkedő ki, a nyakon 6 hete jelentkező, folyamatosan növekvő képlet miatt kereste fel ambulanciánkat. Az elváltozás szubjektív panaszt nem okozott. Vizsgálatakor a nyakon egy 15 mm-es, erythemás, tömött tapintatú plakkot észleltünk. (1. ábra) In toto excisiót végeztünk. A betegnél staging vizsgálatok a szövettani eredmény ismeretében nem történtek. Gondozása 8 hónapja tart, recidíva eddig nem jelentkezett.
- eset:* A 40 éves nőbeteg 3-4 hónapja észlelt egy, a bal lapocka mellett folyamatosan növekvő, időnként viszkető képletet. Vizsgálata során a fenti lokalizációban egy 18 mm-es, erythemás, tömött tapintatú plakkot észleltünk (2. ábra). A klinikai kép alapján cutan lymphoma (CL) és sarcoidosis merült fel. In toto eltávolítás történt. A szövettani eredményt követően elvégzett mellkas röntgen, has, kismedence és nyirokcsomó ultrahang vizsgálatok eltérést nem igazoltak. A perifériás vér flow cytometria negatív volt. 42 hónap utánkövetés során recidíva nem jelentkezett.
- eset:* A 27 éves férfi, akinek anamnézisében atopiás dermatitis, asthma bronchiale és gastrooesophagealis reflux



1. ábra

Erythemás, tömött tapintatú plakk a nyakon

szerepelt, a jobb csípő felett 3 hónapja megjelent bőrtünet miatt jelentkezett ambulanciánkon. Az elváltozás szubjektív panaszt nem okozott. A jobb csípő felett egy 13x25 mm-es, infiltrált, felső pólusán felszínesen erodált, erythemás plakkot észleltünk (3. ábra.) A klinikai kép alapján felmerülő CL miatt in toto excisio történt. A szövettani eredmény ismeretében nyirokcsomó ultrahang, valamint mellkas-, has-, kismedence CT készült, melyek során propagációra utaló eltérés nem volt. A perifériás vér flow cytometria vizsgálata során eltérés nem igazolódott. 39 hó utánkövetés alatt recidíva nem jelentkezett.

- eset:* A 64 éves férfi anamnézisében hypertonia szerepelt. A felső ajkának jobb oldalán 3 hét alatt kialakult, folyamatosan



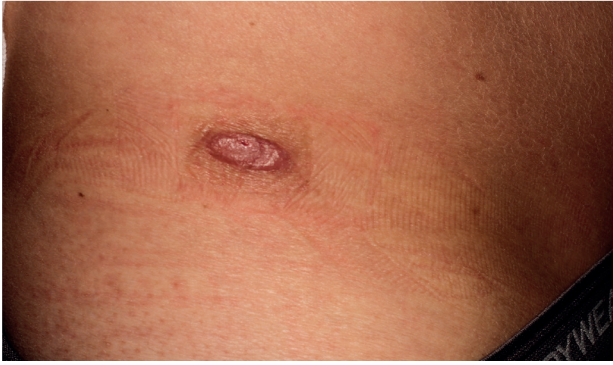
2. ábra

Erythemás, tömött tapintatú plakk a bal lapocka mellett

növekvő, szubjektív panaszt nem okozó, 18 mm-es, tömött tapintatú, erythemás, félgömb-szerűen előemelkedő tumort észleltünk. (4. ábra) A felmerülő CL miatt, szövettani mintavétel történt. A biopszia után a képlet regrediált. 23 hónap követés mellett recidíva eddig nem alakult ki. Nyaki UH szekunder folyamatra utaló eltérést nem mutatott. Flow cytometria nem készült.

- eset:* A 62 éves férfibetegünknel a legelső laesio az orrgyökön alakult ki, majd 5 éven belül hétszer recidivált a betegség. Az elváltozások minden alkalommal más lokalizációban





3. ábra

Erythemás, a felső pólusán felszínesen erodált plakk a jobb csipő felett

jelentkeztek, a fejen, nyakon és a törzs felső részén. Szubjektív panaszt nem okoztak (5. a, b ábra.) Az első két képlet eltávolítása külső intézményben történt, ezt követően került sor gondozásba vételére Klinikánkon. Minden esetben in toto excisiót végeztünk. A szövettani vizsgálatok eredménye minden alkalommal alátámasztotta a PCSM-TCLPD diagnózisát. A betegnél több alkalommal történtek képalkotó vizsgálatok. A mellkas röntgen, nyirokcsomó, has, kismedence ultrahang, valamint mellkas-, has-, kismedence CT-k során szekunder folyamatra utaló eltérés egyszer sem igazolódott. Többször elvégzett perifériás vér flow cytometria vizsgálatok során érdemi eltérést nem írtak le. Az utolsó elváltozás eltávolítása óta eltelt 34 hónapban recidíva nem volt.

A bemutatott esetek szövettani, immunhisztokémiai jellemzői:

A makroszkópos eltérések ellenére a szövettani elvál-tozások az infiltrációs mintázattól eltekintve lényegileg azonosak voltak. Mindegyik esetünkben a sűrű dermalis beszűrődés sejtösszetétele és immunfenotípusa is hetero-gén volt. A sejtek túlnyomó többsége CD3, CD4 pozitív lymphocytá-szerű kissejt volt, (6. 7. 8. ábra) melyek közé változó arányban, 15-30%-ban, egyesével elszórt és néhány sejtet klasztert formáló közepes, lymphocytánál nyitottabb chromatin szerkezetű CD3+, CD4+, PD1+, CD30- sejtek keveredtek (9. ábra). Változó arányban, akár 40%-ig, B-sejtek is alkotó elemei voltak a beszűrődésnek (10. ábra). Az infiltrátumban egyesével észlelt immunoblast nagysejtek, B-sejteknek bizonyultak. Komplet szekunder folliculusokat nem láttunk, de elsősorban a mélyben, az elváltozás és az ép szövetek határán kis B-sejt mezők előfordultak. Változó számú poliklonális plazmasejt, histiocytá, és gazdag vascularizáció állandó eleme a beszűrődésnek. Epidermotropizmust, kifehélyesedést, necrosist egyik esetünk sem mutatott. Az epidermis



4. ábra

Erythemás, félgömb-szerűen előemelkedő tumor a felső ajak jobb oldalán

és dermalis infiltrátum közötti Grenz-zóna jól követhető volt, minimális folliculotropizmus előfordult.

3 féle infiltrációs mintázatot figyeltünk meg. Diffúz, a felszín felé szélesebb, vagy ennek variációjaként a mélyben noduláris szakadozó mintázatot. Ez a leggyakoribb, típusos megjelenés (1. beteg - 11. ábra). Megfigyelhetünk teljesen noduláris mintázatot



5. a ábra

Erythemás, félgömb-szerűen előemelkedő plakk a homlok bal oldalán (1. megjelenés Klinikánkon)



5. b ábra

Erythemás, tömött tapintatú plakk, a bal arcfélen (3. recidíva)

(2. beteg - 12. ábra). A teljes anyagot tekintve ritka megjelenési formának számít a dermis felső részére lokalizálódó, kötegszerű mintázatot mutató infiltrátum (5. beteg - 13. ábra).

Az 5 esetünk adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

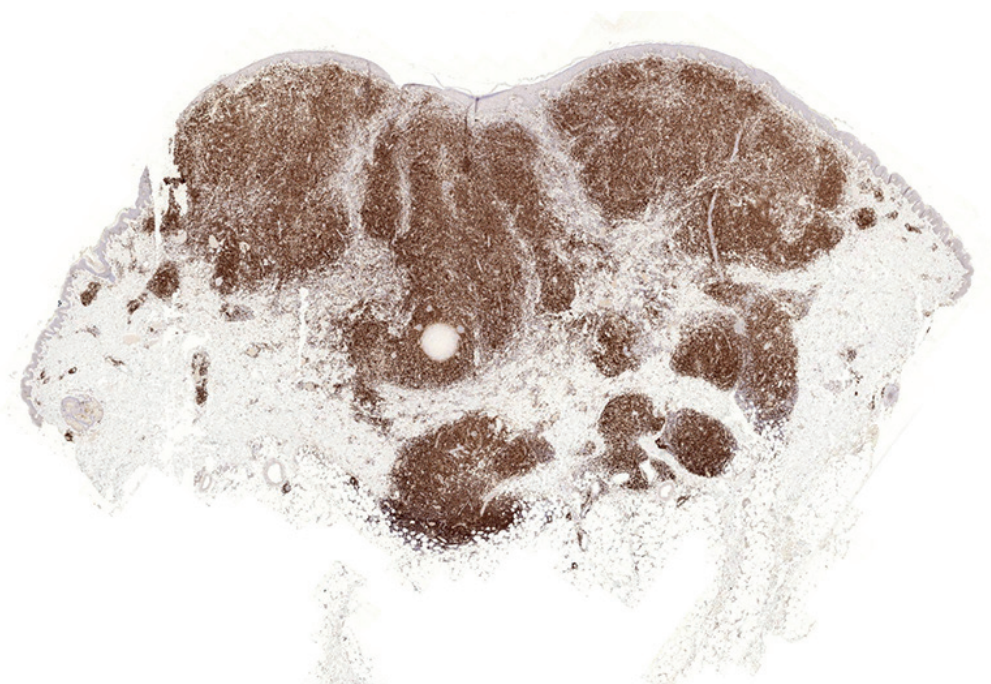
## Megbeszélés

A PCSM-TCLPD a cutan lymphomák kb. 2 %-át teszi ki. <sup>4</sup> Gyakorisága valószínűleg magasabb, mert a betegek nem minden esetben kerülnek bőrgyógyászati ellátásba. Archív anyagokban pseudolymphoma, lymphoid hyperplasia diagnózissal, illetve krónikus gyulladásként is előfordulhatnak. A betegség általában az 50-70 éves korosztályt érinti, de bármely életkorban megjelenhet (5,6,7,8). Az irodalomban gyermekeket érintő esetekről is beszámolnak, a legfiatalabb beteg a diagnózisakor 6 hónapos volt (5,9,10).

Ahogy az általunk bemutatott 5 esetről is megfigyelhető volt, a betegség általában solitaer papula, plakk, nodus vagy tumor formájában jelentkezik, azonban nagyon ritkán multiplex laesiók is kialakulhatnak. Az irodalmi adatok alapján a betegség leggyakrabban a fejni-yaki régióra lokalizálódik, erre példa az 1., 4. 5. esetünk

ESET	ÉLET- KOR (év)	LOKA- LIZÁCIÓ	LAESIO	KEZELÉS	EPIDERMO- TROPIZMUS	CD3+	CD4:CD8	PD1	TCR génátren- deződés
1.	67	nyak	solitaer	in toto excisio	nincs	+	1:10	+	+
2.	40	lapocka felett	solitaer	in toto excisio	nincs	+	3:01	+	-
3.	27	csípő felett	solitaer	in toto excisio	nincs	+	6:01	+	+
4.	64	ajak felett	solitaer	in toto excisio	nincs	+	6:01	+	+
5.	64	Recidiváló- homlok, nyak, arc, hát felső része	mindegyik esetben solitaer	in toto excisio mindegyik esetben	nincs	+	3:1-6:1	+	+

1. táblázat



6. ábra

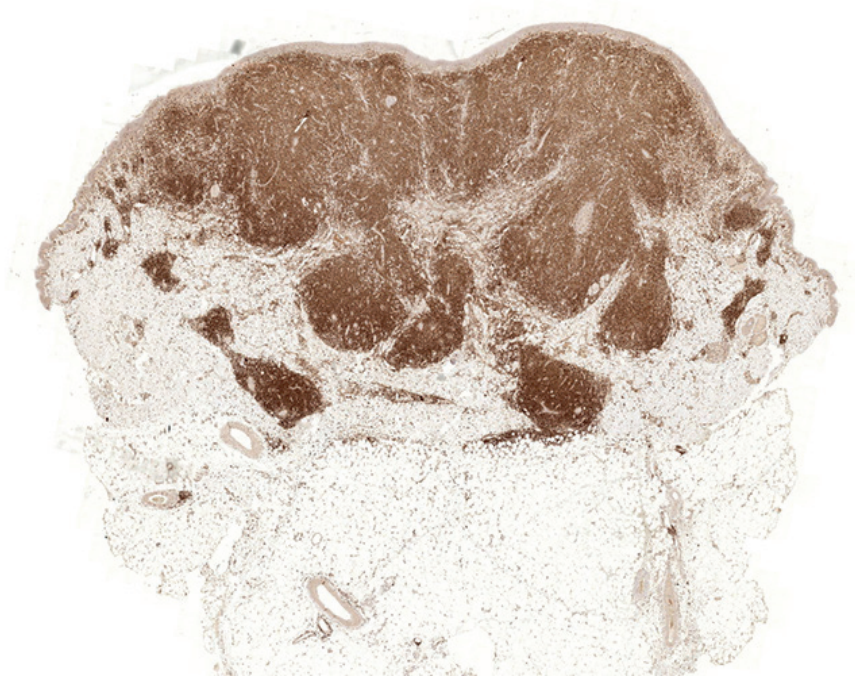
A denz, dermalis beszűrődésben a sejtek CD3 pozitív fenotípust mutatnak

megjelenése is. Ritkábban, mint 2. esetünkben, a törzs proximális része, vagy a felső végtagok érintettek. A törzs distális része és az alsó végtagok ritkán érintettek, erre a lokalizációra a 3. esetünk a példa. A laesiok jellemzően nem okoznak szubjektív panaszt (5,7,8,11).

A PCSM-TCLPD szövettanát sűrű, diffúz vagy nodularis infiltrátum jellemzi (12., 13. 14. ábra), mely elsősorban a dermist érinti, de a subcutan zsírszövetbe is terjedhet. Epidermotropizmus nincs, vagy csak fokálisan

jelentkezik. Ez a megjelenés a bemutatott eseteink mindegyikénél megfigyelhető volt. Az infiltrátumot főként CD4 pozitív kis/középnagy méretű polimorf megjelenésű T-sejtek, kisebb hányadban (<30%) nagy sejtek alkotják, B-sejtek, histiocyták, plazmasejtek és eosinophilek szintén megtalálhatók (8. 9. ábra). A diagnózis felállításához a klinikum, jellegzetes vegyes sejtösszetétel magas B-sejt aránnyal, és a minimum 1-15% PD1+, CD3+, CD4+, CD8-, CD30- phenotípusú közepnagy sejtekből álló klaszterek





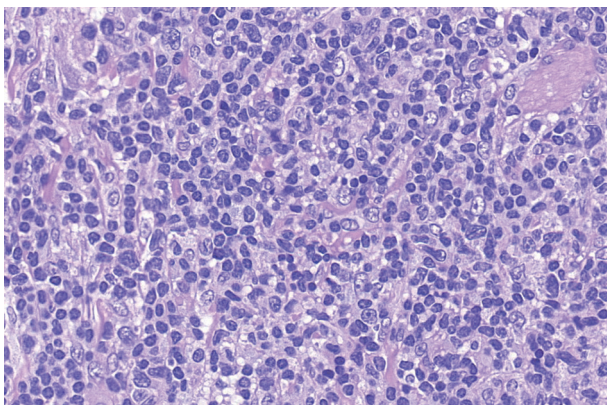
7. ábra

A denz, dermalis beszűrődésben a sejtek CD4 pozitív fenotípust mutatnak

észlelése szükséges (6. 7. ábra) (5,7,8,11,12,13). Molekuláris genetikai vizsgálatok során a legtöbb esetben klonális TCR génátrendeződés megfigyelhető, azonban a diagnózis ennek elvégzése nélkül is felállítható, és a poliklonalitás nem zárja ki a diagnózist (5,6,7,8,12,13).

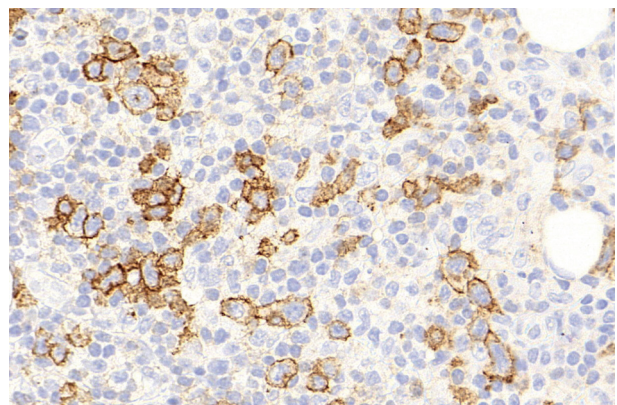
A hasonló klinikai vagy szövettani megjelenés miatt differenciáldiagnosztikai szempontból számos kórkép felmerülhet. A klinikai kép alapján szóba jövő entitások nem különíthetők el biztonsággal, mivel a legtöbb esetben aszimptomatikus solitaer laesiók (papula, plakk, nodus, tumor) képében jelentkeznek. Differenciáldiagnosztikai szempontból kiemelő:

- a T-sejtes reaktív lymphoid hyperplasia (régien néven pseudolymphoma), mely általában felszínebb, perivascularis túlsúlyt mutat, a CD4/CD8 arány kiegyenlített, poliklonális, és nem tartalmaz PD1 pozitív klasztereket,



8. ábra

A vegyes infiltrátumot lymphocyták, középnagy sejtek, histiocyták, plazmasejtek, immunoblastok keveréke alkotja.



9. ábra

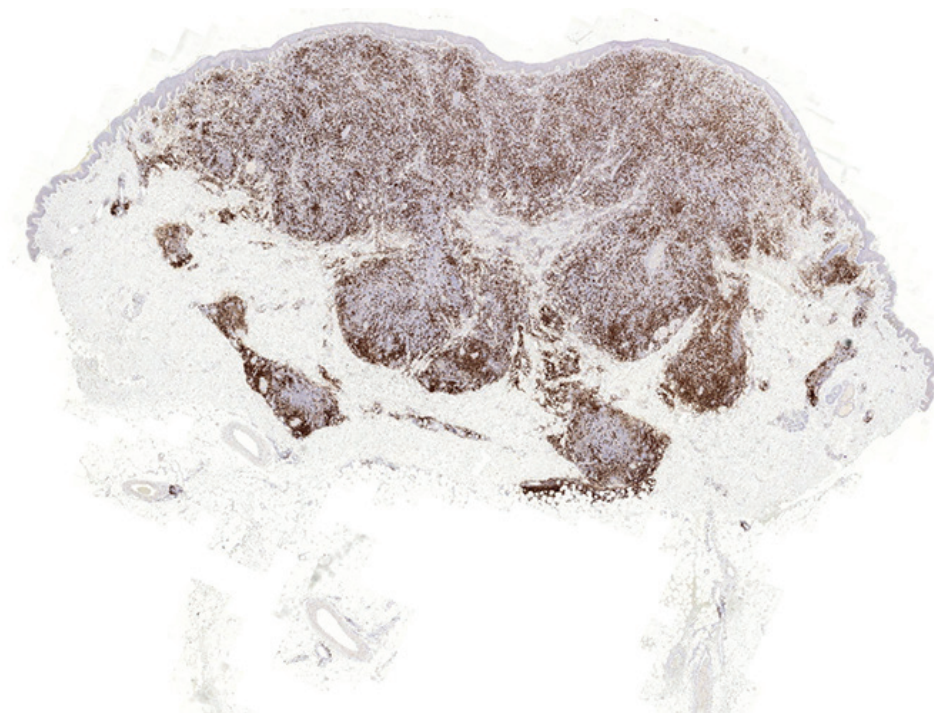
PD1+ sejtek aránya változó, általában 30 % alatti.

- a perifériás T-sejtes lymphoma - NOS, mely monomorfabb, kevesebb B-sejtet tartalmaz, magasabb a proliferációs rátája, kifehélyesedhet, epidermotropizmust mutathat és necrotisálhat, és a nagysejt arány általában 30% feletti,

- a primer cutan marginalis zóna lymphoma B-sejt eredetű folyamat, de a PCSM-TCLPD-hez hasonlóan heterogén sejttözetű, és T-sejt komponense akár 50% is lehet. A 4. eset példázza ezt a variációt.

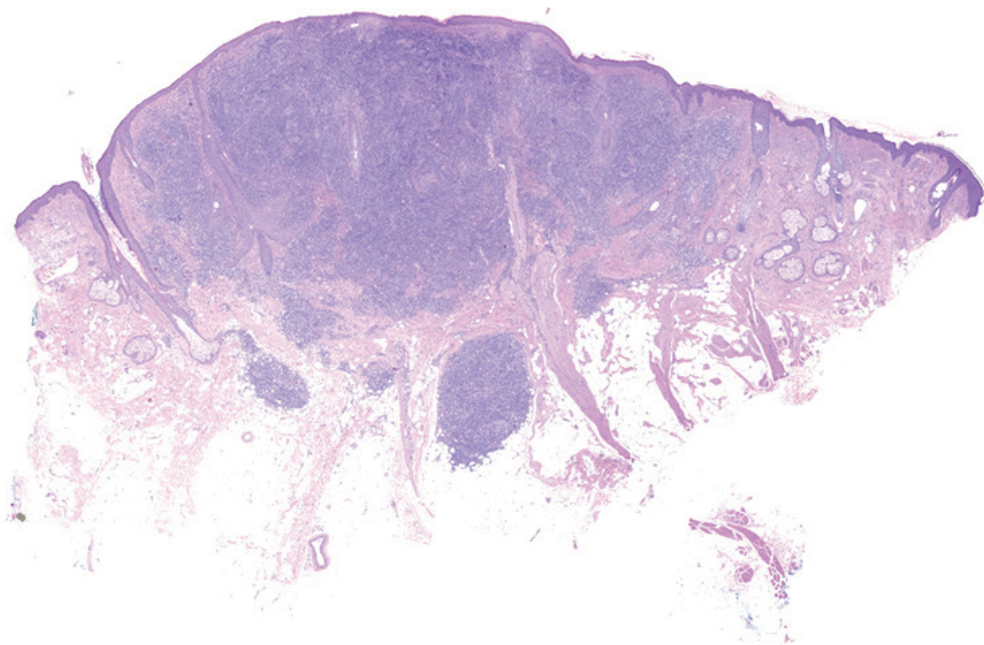
- a rendkívül ritka primer cutan follicularis helper T-sejt lymphoma CD4, PD1 pozitivitása mellett konzekvens CD10 expressziót is mutat (11,12).

Vannak szövettani hasonlóságot mutató, de jelentősen eltérő tünetekkel járó kórképek (pl. angioimmunoblastos T-sejt lymphoma) (12). A 2. táblázatban hasonlítjuk össze a klinikai hasonlóságot mutató entitások szövettani jellegzetességeit.<sup>12</sup>



10. ábra

A mindig jelen lévő CD20 pozitív komponens az infiltrátum felső részében egyesével elszórtan, a demarkációs zónában gócosan rendeződik.



11. ábra

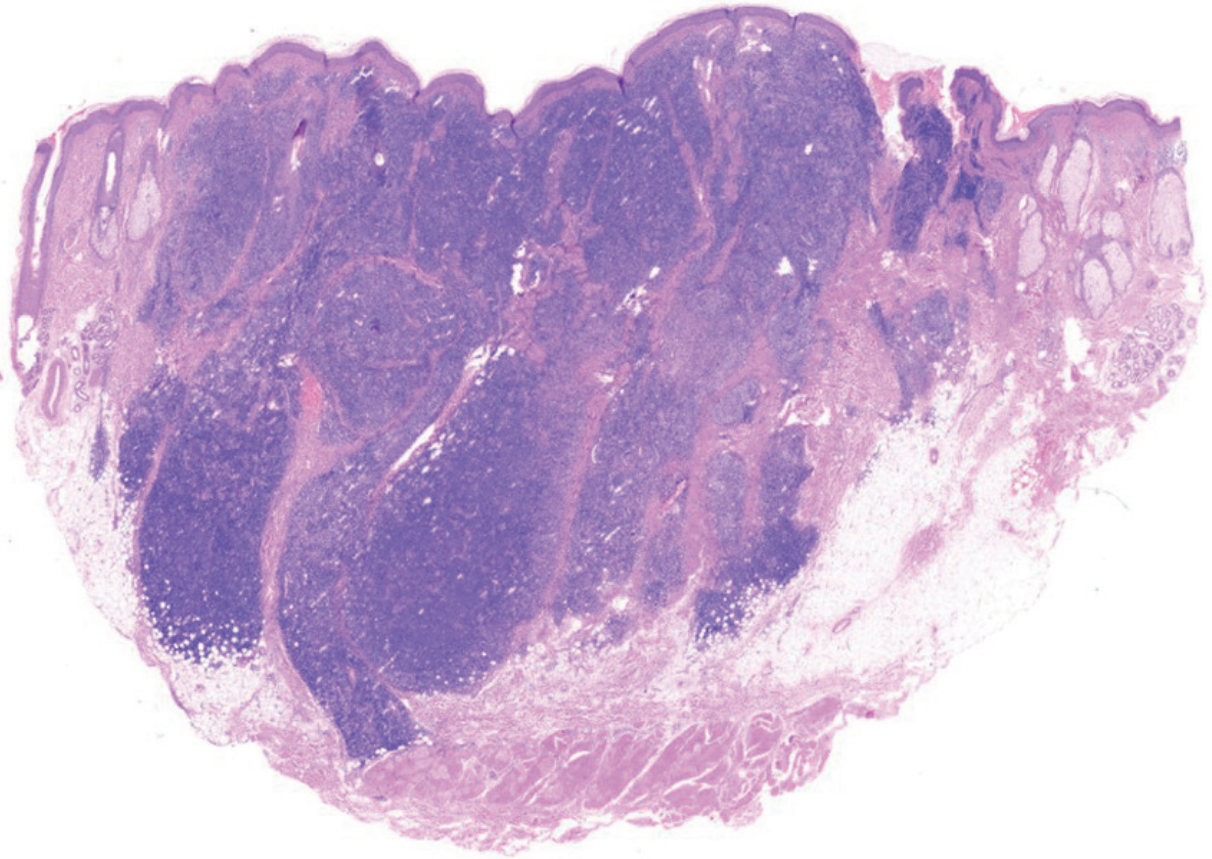
Típusos infiltrációs mintázat (leggyakoribb megjelenés). Az epidermistől grenz zóna választja el, a dermis felső részében diffúz, mélyre terjedve nodulárisává válik.

A pontos diagnózis meghatározása elengedhetetlen a prognózis és az optimális terápia meghatározásához.

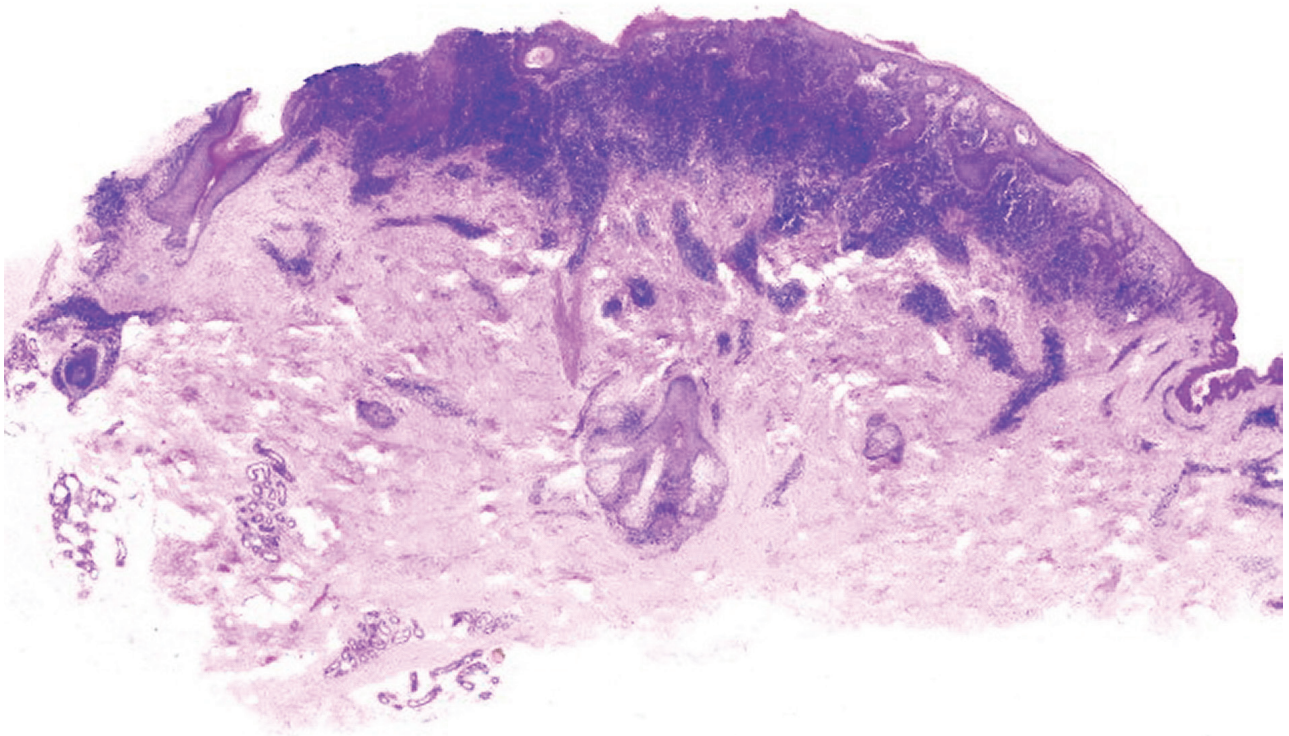
Rodriguez-Pinilla és mtsa-i 2009-ben publikálták először, hogy PCSM-TCLPD-ben az atípusos CD4 + T-sejtek, az angioimmunoblastos T-sejtes lymphomához és a primer cutan follicularis helper T-sejt sejtjes lymphomához hasonlóan PD-1, CXCL-13 és BCL-6

markereket expresszálnak, mely alapján a kórkép TFH sejt eredete merült fel. A TFH sejtek a B-sejt proliferációért és differenciációért felelősek, ami magyarázhatja a nagyszámú B-sejt jelenlétét az infiltrátumban.<sup>3</sup> Nem a PCSM-TCLPD az egyetlen olyan entitás, amely a TFH marker valamelyikét expresszálja, kisebb-nagyobb esetszámban MF, PTCL-NOS, Sézáry-szindróma esetén is





12. ábra  
Infiltrációs mintázat variáns - Tisztán noduláris mintázat.



13. ábra  
Infiltrációs mintázat variáns - A dermis felső harmadára lokalizálódó, köteges megjelenés (ritka)

	<b>PCSM-TCLPD</b>	<b>CLH</b>	<b>MF</b>	<b>PTCL-NOS CD4+</b>	<b>PCFCL</b>	<b>PCMZL</b>
infiltrátum	dermális, mélyre terjedő	felső/középső dermis	felső dermis	középső-mély dermis	dermis	dermis
infiltrátum mintázata	diffúz	noduláris, diffúz	szalagszerű	diffúz /noduláris	follicularis/noduláris/d iffúz	follicularis/noduláris/d iffúz
infiltrátum jellege	heterogén sejtösszetétel kis/középnagy sejtek	Ly túlsúly, kis sejt túlsúly	monomorf stádiumfüggő sejtnagyság	monomorf, középnagy sejt	dermis denz	denz heterogén
epidermotropizmus		-	+	lehet	-	-
tumorsejt	pleomorph kis/közepes T-Ly		kis/közepes atipusos Ly cerebriform maggal	közepes/nagy T-Ly	közepes/nagy centrocyták, -blastok	MZ sejtek, monocytoid B-Ly, +/- CB, IB,
CD3*	+	T sejt túlsúly, vegyes	+	+/- vesztheti	-	-
CD4*	+		főleg + ritkán +	+	-	-
CD8*	-			-	-	-
CD5, CD7 *	általában +		7-t veszthet	vesztheti	-	-
CD30*	-		a sejtek néhány %	lehet + <70%	egy-egy sejt lehet	egy-egy sejt lehet
CD10*	-		-	-	+	-
PD-1*	+		-	-	-	-
CXCL13*	+		-	-	-	-
ICOS*	+		-	-	-	-
CXCR5*	-		-	-	-	-
BCL-6*	+		-	-	+	-
CD20*	-		-	-	+	+
NFATc1*	mag, citoplazma	citoplazma				
BCL-2*					-/+	-
EBV					-	-
TCR - génátrendeződés	általában +	általában -	+	+	-	-
Immunoglobulin génátrendeződés						
egyéb sejtek	B-Ly (10-60%), PC, HC, Eo, IB	PC, HC, Eo	kevés B Ly	HI, Eo, Gr.	T-Ly, foll. DC	T-Ly, PC, HC

Rövidítések: CLH: cutan lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma), MF: mycosis fungoides, PTCL-NOS: primer cutan perifériás T-sejtes lymphoma – másképp nem osztályozott, PCFCL: primer cutan folliculus centrum sejt lymphoma, PCMZL: primer cutan marginális zóna lymphoma, Ly: lymphocytoma, PC: plazmasejt, HC: histiocytoma, Eo: eosinophil, Gr: granulocytoma, IB: immunoblast, CB: centroblast, DC: dendriticus sejtek

\*-al jelölt markerek a tumorsejtekre vonatkoznak

2. táblázat

PCSM-TCLPD differenciál diagnosztikai elkülönítésében felmerülő kórképek szövettani és immunhisztokémiai jellemzői.



leírtak PD1 expressziót, azonban THF fenotípushoz 3-4 THF marker coexpressziója szükséges, melyet ezek az entitások nem mutatnak.<sup>3, 14-16</sup> Egyes szerzők a CXCR5 negativitás, és a TFH eredetű tumorokra jellemző germinális centrum B-sejtek és follicularis dendritikus sejtek hiánya miatt a PCSM-TCLPD TFH sejt eredetét is megkérdőjelezzik (13).

A kórkép etiológiája ismeretlen. Leírtak szívtranszplantáción átesett betegnél standard immunszuppresszív terápia (cyclosporin, prednisonon, azathioprin) mellett jelentkező PCSM-TCLPD-t. (17). Közöltek további gyógyszer indukálta eseteket is, rheumatoid arthritis miatt gondozott betegnél methotrexat-etanercept terápiát követően (18), metastaticus melanomás betegeknek vemurafenib, valamint interleukin-2 terápiát követően (19). Saját betegeink között immunszupprimált nem volt, gyógyszerprovokáció nem merült fel.

A betegségre vonatkozó terápiás protokoll nincs. A leggyakoribb kezelés a klinikai gyanú esetén a sebészi excízió. Ha első lépésben szövettani mintavétel történik, elfogadható a szoros követés, tekintettel a biopszia utáni spontán remisszió irodalomban is ismert (20,21,22), és saját eseteink között is tapasztalt (ld. 4. eset) lehetőségére. A spontán gyógyulás 1-3 hónapon belül várható. Ennyi időn túl perzisztáló tumor esetén javasolt a folyamat excíziója vagy irradiációja.

Hatékony, jól tolerálható kezelés a felületi radioterápia. Irodalmi adatok és saját tapasztalat is az alacsony dóziszú (4-20 Gy) irradiáció eredményességét mutatják (23,24).

Emellett lokális, intralaesionalis vagy orális szteroid (7,8,25,26), doxycyclin (27), amoxicillin (28), valamint a bexarotene (29) is szerepelnek a terápiás lehetőségek között. Ahogy az általunk követett betegek is jól példázzák, a kórkép prognózisa jó. Hosszabb utánkötésről beszámoló vizsgálatok is a megbetegedés indolens viselkedését támasztják alá. A lymphoma-specifikus halálozás ritka (7,30,31).

Recidíva az esetek kis részében előfordulhat, akár ugyanazon, akár eltérő klinikai lokalizációban. A recidíva ténye a prognózist nem befolyásolja (7,30,31). A betegség az 5. esetünknel 5 éven belül hét alkalommal is recidivált, szisztémás propagációt viszont nem észleltünk.

Néhány tanulmány beszámol progresszív, extracutan érintettséggel járó esetekről. A közölt esetek lefolyása annyira eltér az átlagostól, hogy több szerző is felveti a diagnosztikus tévedés lehetőségét. Gyorsan növekvő, tömeges tumor kialakulása esetén, magas proliferációs index, aberráns T-sejt marker-vesztés, csökkent CD7 expresszió, illetve a tumort infiltráló CD8+ lymphocyták, eosinophilek, plasmasejtek alacsony aránya utalhat a kedvezőtlen lefolyásra (26,30,32). Ennek gyanúja esetén javasolt magasabb rizikójú lymphomáknál szokásos stádiummeghatározó vizsgálatok (CT, PET-CT, áramlási cytometria) elvégzése.

A recidíva, szisztematizáció – ha mégoly alacsony is – lehetősége miatt fontosnak tartjuk a betegek utánkötését. Megfelelő evidenciákra támaszkodó irányelvek nincsenek. Bemutatott eseteink között a leghosszabb utánkötési idő 42 hónap volt. Az esetleírások alapján a kiújulás, esetleges propagáció általában 2 éven belül jelentkezik (26,30). Ezek alapján a betegeket 3 évig rendeljük vissza kontrollvizsgálatra.

Eseteink bemutatásával felhívjuk a figyelmet egy ritka, valószínűleg aluldiagnosztizált lymphoproliferatív megbetegedésre, melynek ismerete hozzásegít az optimális kezelés megválasztásához, a beteg megfelelő tájékoztatásához és a folyamat követése során az esetleges magas rizikójú esetek időben történő felismeréséhez.

## IRODALOM

1. *Burg G, Kempf W, Cozzio A és mtsai.*: WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol.* (2005) *32(10)*, 647-674.
2. *Willemze R, Cerroni L, Kempf W és mtsai.*: The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* (2019) *133(16)*, 1703-1714.
3. *Rodriguez Pinilla SM, Roncador G, Rodriguez-Peralta JL, és mtsai.*: Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma expresses follicular T-cell markers. *Am J Surg Pathol.* (2009) *33(1)*, 81-90.
4. *Willemze R, Jaffe ES, Burg G és mtsai.*: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* (2005) *105(10)*, 3768-3785.
5. *Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl , és mtsai.*: Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol.* (2009) *31(4)*, 317-322.
6. *Alberti-Violetti S, Torres-Cabala CA, Talpur R, és mtsai.*: Clinicopathological and molecular study of primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* (2016) *43(12)*, 1121-1130.
7. *James E, Sokhn JG, Gibson JF és mtsai.*: CD4 + primary cutaneous small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a retrospective case series and review of literature. *Leuk Lymphoma.* (2015) *56(4)* 951-957.
8. *Baum CL, Link BK, Neppalli VT és mtsai.*: Reappraisal of the provisional entity primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoma: a series of 10 adult and pediatric patients and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* (2011) *65(4)*, 739-748.
9. *Li D, Guo B, Li D és mtsai.*: Primary cutaneous CD4+ small-to-medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a rare case report of infant. *J Clin Pathol.* (2015) *68(10)*, 855-858.
10. *Volks N, Oschlies I, Cario G, és mtsai.*: Primary cutaneous CD4+ small to medium-size pleomorphic T-cell lymphoma in a 12-year-old girl. *Pediatr Dermatol.* (2013) *30(5)* 595-599.
11. *Gru AA, Wick MR, Eid M.*: Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* (2018) *37(1)*, 39-48.
12. *Salah E.*: Primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoproliferative disorder: Where do we stand? A systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2019) *17(2)*, 123-136.
13. *Krenács D, Bakos A, Török L és mtsai.*: Neoplastic Cells of Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium-sized Pleomorphic T-cell Lymphoma Lack the Expression of Follicular T-helper Cell Defining Chemokine Receptor CXCR5. *Acta Derm Venereol.* (2016) *96(6)*, 850-852.
14. *Wada DA, Wilcox RA, Harrington SM és mtsai.*: Programmed death 1 is expressed in cutaneous infiltrates of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Am J Hematol.* (2011) *86(3)*, 325-327.
15. *Cetinozman F, Jansen PM, Willemze R.*: Expression of programmed death-1 in primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma, cutaneous pseudo-T-cell lymphoma, and other types of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* (2012) *36(1)*, 109-116.
16. *Matsumoto Y, Horiike S, Ohshiro M és mtsai.*: Expression of master regulators of helper T-cell differentiation in peripheral

- T-cell lymphoma, not otherwise specified, by immunohistochemical analysis. *Am J Clin Pathol.* (2010) *133*(2), 281-290.
17. *Shakerian B, Razavi N, Mandegar MH.*: Primary Cutaneous CD4-Positive Small/Medium-Sized Pleomorphic T-Cell Lymphoma Following Heart Transplantation. *Int J Organ Transplant Med.* (2017) *8*(3), 168-169.
  18. *Ma H, Qiu S, Lu R és mtsai.*: Methotrexate and etanercept-induced primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma. *An Bras Dermatol.* (2016) *91*(3), 368-371.
  19. *Davick JJ, Gaughan E, Barry M és mtsai.*: Primary Cutaneous Small/Medium CD4+ T-CELL Lymphoproliferative Disorder Occurring in a Patient With Metastatic Melanoma. *Am J Dermatopathol.* (2018) *40*(1), 60-63.
  20. *Gonzalez Fernandez D, Valdes Pineda F, Gomez Diez S és mtsai.*: Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium-Sized T-Cell Lymphoma With Spontaneous Regression After Biopsy. *Actas Dermosifiliogr.* (2015) *106*(9), 767-768.
  21. *Beltzung F, Ortonne N, Pelletier L és mtsai.*: Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium T-Cell Lymphoproliferative Disorders: A Clinical, Pathologic, and Molecular Study of 60 Cases Presenting With a Single Lesion: A Multicenter Study of the French Cutaneous Lymphoma Study Group. *Am J Surg Pathol.* (2020) *Jul 44*(7), 862-872.
  22. *Ayala D, Ramón MD, Cabezas M és mtsai.*: Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium-Sized Pleomorphic T-Cell Lymphoma With Expression of Follicular T-Helper Cell Markers and Spontaneous Remission. *Actas Dermosifiliogr.* (2016) *107*(4), 357-359.
  23. *Kim EJ, Aria AB, Wilmas K és mtsai.*: Primary cutaneous CD4+ small- to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoproliferative disorder in a pediatric patient successfully treated with low-dose radiation. *Pediatr Dermatol.* (2019) *36*(1), 23-e26.
  24. *Topal IO, Goncu EK, Ozekinci S és mtsai.*: Primäres kutanes CD4(+) klein- bis mittelgroßzelliges T-Zell-Lymphom des Gesichts: erfolgreiche Behandlung mit Strahlentherapie. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2016) *14*(5), 522-525.
  25. *Grogg KL, Jung S, Erickson LA és mtsai.*: Primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder with indolent behavior. *Mod Pathol.* (2008) *21*(6), 708-715.
  26. *Garcia-Herrera A, Colomo L, Camos M és mtsai.*: Primary cutaneous small/medium CD4+ T-cell lymphomas: a heterogeneous group of tumors with different clinicopathologic features and outcome. *J Clin Oncol.* (2008) *26*(20), 3364-3371.
  27. *Toberer F, Hartschuh W, Hadaschik E.*: Primary cutaneous CD4+ small- to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: temporary remission by oral doxycycline. *JAMA Dermatol.* (2013) *149*(8), 956-959.
  28. *Celebi Cherukuri N, Roth CG, Aggarwal N és mtsai.*: Cutaneous Small/Medium CD4+ Pleomorphic T-Cell Lymphoma-Like Nodule in a Patient With Erythema Chronicum Migrans. *Am J Dermatopathol.* (2016) *38*(6), 448-452.
  29. *Boussault P, Tucker ML, Weschler J és mtsai.*: Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma associated with an annular elastolytic giant cell granuloma. *Br J Dermatol.* (2009) *160*(5), 1126-1128.
  30. *Yasuda M, Igarashi N, Nagai Y és mtsai.*: Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoma with aggressive clinical course. *Australas J Dermatol.* (2014) *55*(4), 304-306.
  31. *Virmani P, Jawed S, Myskowski PL és mtsai.*: Long-term follow-up and management of small and medium-sized CD4(+) T cell lymphoma and CD8(+) lymphoid proliferations of acral sites: a multicenter experience. *Int J Dermatol.* (2016) *55*(11), 1248-1254.
  32. *Keeling BH, Gavino ACP, Admirand J és mtsai.*: Primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoproliferative disorder: Report of a case and review of the literature. *J Cutan Pathol.* (2017) *44*(11), 944-947.

Érkezett: 2020.08.11.

Közlésre elfogadva: 2020.08.28.