

# Úskalí diagnostiky kožních lymfomů z pohledu patologa

Kateřina Kamarádová

Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Diagnostika kožních lymfomů patří v rámci hematopatologie k jedné z nejobtížnějších, především z důvodu velmi široké diferenciální diagnostiky oproti kožním zánětlivým onemocněním benigního reaktivního charakteru. Kromě morfologie se opírá také o použití imunohistologie, in situ hybridizace včetně fluorescenční a molekulárních metod, především k vyloučení nebo ověření klonální přestavby genů pro B-buněčný nebo T-buněčný receptor metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). Navzdory pokrokům v diagnostických metodách je v některých případech, z důvodu překryvných nebo podobných nálezů, diagnostika stále obtížná. Kromě využití mnoha pomocných metod je v diagnostice kožních lymfomů velice důležitá i klinická korelace a co nejpodrobnější údaje o pacientovi dodané k rukám patologa. Přehledový článek poskytuje souhrn současných možností diagnostiky kožních lymfomů včetně recentní klasifikace kožních lymfomů s upozorněním na možná úskalí a problémy v rámci odlišení nejčastějších lymfomů od jiných nenádorových lézí.

**Klíčová slova:** kožní lymfom, hematopatologie, patologie, imunohistochemie, molekulární metody, klasifikace kožních lymfomů.

## Pitfalls in cutaneous lymphoma diagnosis – a pathologists point of view

Diagnosis of cutaneous lymphomas is one of the most complex and difficult parts of hematopathology particularly due to wide range of differential diagnosis from group of benign inflammatory lymphoproliferative lesions. Besides morphology, the diagnosis rely upon using immunohistochemistry, in situ hybridization (including fluorescent ISH) and molecular methods, mainly polymerase chain reaction (PCR) testing, to determine the type of B-cell receptor and or T-cell receptor rearrangement in particular. Nevertheless, there still exists a variety of overlapping and lymphoma-like appearing entities which needs to be rule out be for establishing a diagnosis of malignant lymphoma. Next to the help of ancillary studies, clinical correlation and relevant clinical data sent to the pathologist are one of the most important clues in lymphoma diagnosis. This review article provils an overview of diagnostic possibilities in lymphoma diagnosis including current classification of cutaneous lymphomas as well as points out possible pitfalls and troubles in terms of differential diagnosis of the most common types of cutaneous lymphomas.

**Key words:** cutaneous lymphoma, hematopathology, pathology, immunohistochemistry, molecular methods, cutaneous lymphoma classification.

## Úvod

Postižení kůže při lymfomu může být primární nebo sekundární. Primární kožní lymfomy v době diagnózy postihují pouze kůži. Sekundární postižení je naopak známkou systémové diseminace primárně uzlinového nebo jiného extrakutánního lymfomu. Vzhledem k faktu, že primární kožní lymfomy jsou relativně vzácné, patří sekundární postižení kůže na přední místo diferenciální diagnostiky.

## Klasifikace kožních lymfomů a jejich základní diagnostika

Hematologické malignity jsou v současné době klasifikovány podle platné revidované čtvrté edice Klasifikace nádorů hematopoetických a lymfatických tkání Světové zdravotnické organizace z roku 2016, publikované v roce 2017 (tzv. WHO 2016/2017) (1, 2). Pro primární kožní lymfomy byla používána ještě samostatná kla-

sifikace podle Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) (3). Vzhledem k terminologickým rozdílům ve WHO a EORTC klasifikaci vznikla v roce 2005 revidovaná konsenzuální WHO-EORTC klasifikace primárních kožních lymfomů (4), detailně publikovaná jako kapitola v klasifikaci kožních nádorů WHO z roku 2006 (tzv. WHO 2006) (5). Hlavní primární

kožní lymfomy jsou shrnuty v tabulce 1 včetně porovnání jednotlivých klasifikací.

Na rozdíl od primárně uzlinových lymfomů se v kůži vyskytují převážně T-buněčné non-Hodgkinské lymfomy (T-NHL) s převahou mycosis fungoides (MF), které tvoří zhruba 45–50 % ze všech kožních lymfomů. Dalšími v pořadí je lymfomatoidní papulóza (LyP) a primární kožní anaplastický velkobuněčný T-lymfom (C-ALCL) ze skupiny CD30-pozitivních lymfoproliferací, které představují dalších zhruba 20–30 %. Ostatní jednotky jsou velice vzácné, část z nich stále spadá do kategorie provizorních jednotek a jejich přesná charakteristika je stále předmětem výzkumu, o to více však mohou přinášet diagnostických rozpaků (6). Ve skupině primárních kožních B-buněčných lymfomů (B-NHL) se nejvíce vyskytuje primární kožní lymfom z folikulárního centra (PCFCL, 11 %) a primární kožní lymfom marginální zóny (PCMZL, 7 %). Difúzní velkobuněčný B-buněčný lymfom (DLBCL), leg-type neboli primární kožní difúzní velkobuněčný lymfom z B-buněk, legy type (PCLBCL, legy type) se vyskytuje pouze ve 4–5 %. V případě B-buněčného lymfomu je tedy vždy nutné nejprve vyloučit systémovou diseminaci častějšího, primárně uzlinového B-NHL (7).

Základním nástrojem diagnostiky kožních lymfomů je, kromě morfologického zhodnocení léze, především využití imunohistochemických (IHC) metod a průkaz diagnostického (často aberantního) imunofenotypu nádorových lymfocytů ve vyšetřované tkáni. Základní panel imunohistochemických protilátek obvykle obsahuje markery diferencující B a T lymfocyty (CD20 a CD3), marker proliferační (Ki-67) a v dalších fázích pak více specifické nebo očekávané aberantně exprimované i chybějící markery vedoucí k přesné imunofenotypizaci lymfoproliferace (CD10, BCL6, CD43, CD138, MUM1, lehké řetězce imunoglobulinů, CD5, CD4, CD8, CD7, CD30 etc.) (8). Další speciální metody jako in situ hybridizace (ISH) včetně fluorescenční in situ hybridizace (FISH) detekují charakteristické segmenty nukleových kyselin za účelem ověření nejistých imunohistochemických nálezů (klonalita lehkých řetězců Ig), průkazu virových nukleových kyselin (EBV metodou EBER ISH) a průkazu strukturálních a numerických aberací chromosomů (translokace, zlomy, delecce, polyploidie, aneuploidie) (9). Poslední metodou je molekulární diagnostika klonální přestavby B-buněčného

**Tab. 1.** Klasifikace lymfomů s primární kožní manifestací dle WHO-EORTC 2005/WHO 2006 a WHO 2016/2017

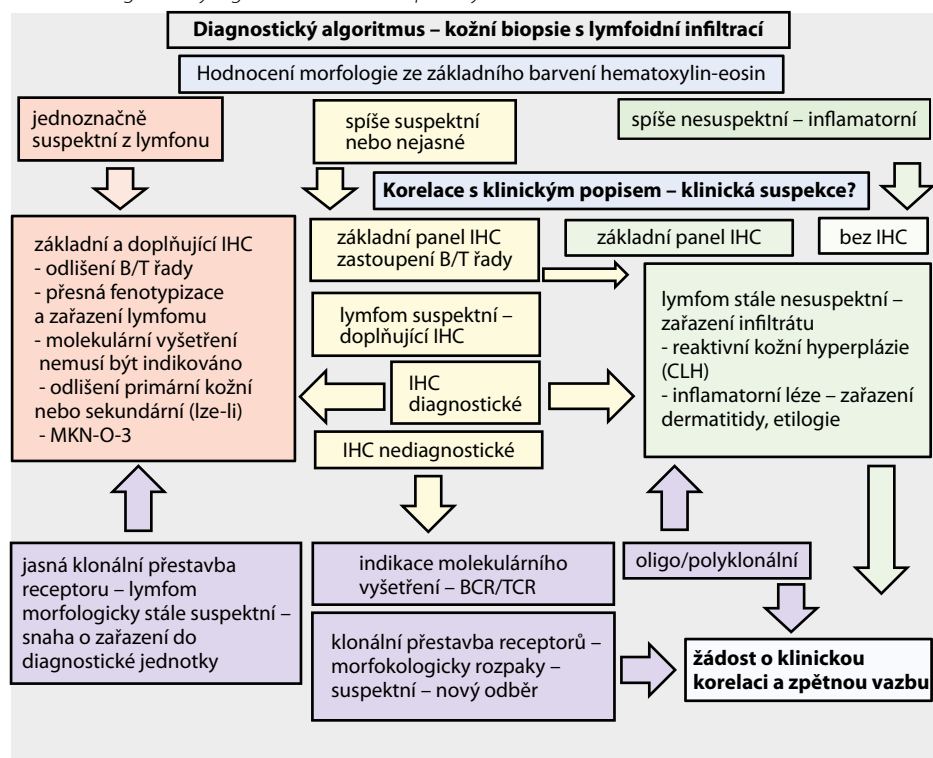
WHO-EORTC 2005 / WHO kožní 2006	WHO 2016/2017 hematopoetická (revidovaná 4. edice)	Kód MKN-O-3 2004
<b>Nádory ze zralých T a NK buněk</b>	<b>Nádory ze zralých T a NK buněk</b>	
<b>Mycosis fungoides</b>	<b>Mycosis fungoides</b>	M-9700/3
Varianta: Folikulotropní MF	Varianta: Folikulotropní MF	
Varianta: Pagetoidní retikulóza	Varianta: Pagetoidní retikulóza	
Varianta: Granulomatous slack skin (granulomatózní volná kůže)	Varianta/podtyp: Granulomatous slack skin (granulomatózní volná kůže)	
<b>Sézaryho syndrom</b>	<b>Sézaryho syndrom</b>	M-9701/3
<b>Primární kožní CD30-pozitivní T-buněčné lymfoproliferativní poruchy</b>	<b>Primární kožní CD30-pozitivní lymfoproliferativní poruchy</b>	
Lymfomatoidní papulóza	Lymfomatoidní papulóza	M-9718/1
Primární kožní anaplastický velkobuněčný T-lymfom (cALCL)	Primární kožní anaplastický velkobuněčný T-lymfom (cALCL)	M-9718/3
<b>Adultní leukemie/lymfom z T-buněk (ATLL, ATL)</b>	<b>Adultní leukemie/lymfom z T-buněk (HTLV1-pozitivní) (ATLL)*</b>	M-9827/3
<b>Podkožní panikulitidě podobný (panikulitický) lymfom z T-buněk (SPTCL)</b>	<b>Podkožní panikulitidě podobný (panikulitický) lymfom z T-buněk (SPTCL)</b>	M-9708/3
<b>Extranodální lymfom z NK/T buněk, nosní typu</b>	<b>Lymfom z NK/T buněk, nosu a nosního typu</b>	M-9719/3
Primární kožní periferní T-buněčný lymfom, nespecifikovaný (PTL)	<b>Primární kožní periferní T-buněčný lymfom, blíže nespecifikovaný (PTCL, NOS)</b>	M-9709/3
Varianta: Primární kožní CD8-pozitivní agresivní epidermotropický cytotoxický T-lymfom	Primární kožní CD8-pozitivní agresivní epidermotropický cytotoxický T-lymfom	M-9709/3
Varianta: Kožní gamma/delta T-buněčný lymfom	Primární kožní gamma/delta T-buněčný lymfom	M-9709/3
Primární kožní lymfom z malých/středně velkých CD4+ T-buněk	Primární kožní lymfoproliferativní porucha z malých/středně velkých CD4+ T-buněk	M-9709/1
	Primární kožní akralní CD8-pozitivní T-lymfom	M-9709/3
<b>Lymfomy ze zralých B-buněk s kožní manifestací</b>	<b>Lymfomy ze zralých B-buněk s kožní manifestací</b>	
Primární kožní lymfom z B-buněk marginální zóny (PCMZL)	Extranodální lymfom marginální zóny (typ MALT)*	M-9699/3
Primární kožní lymfom folikulárního centra (PCFCL)	Primární kožní lymfom folikulárního centra (PCFCL)	M-9597/3
Primární kožní difúzní velkobuněčný B-lymfom (PCLBCL), NOS	Primární kožní difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), NOS*	M-9680/3
Varianta: kožní difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), leg type	Primární kožní difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), typ dolní končetiny (leg type)	M-9680/3
Kurzívou jsou označeny provizorní jednotky		
* Hvězdičkou jsou označeny jednotky s kožní i extrakutánní manifestací		
MKN-O kódy kurzívou jsou uznané ICD-O v roce 2011		
MKN-O kódy podtržené jsou uznány IARC/WHO komisí pro ICD-O		
<b>Nejdůležitější jednotky a skupinové názvy označeny tučně.</b>		

anebo T-buněčného receptoru metodou PCR podle protokolu BIOMED-2 (10). Tato metoda je nicméně zatížena patrně největšími úskalími v rámci hodnocení výsledku a interpretace ve vztahu k morfologickému nálezu (viz níže). Diagnostický algoritmus při vyšetřování kožních lézí suspektních z lymfoproliferace je na obrázku 1.

## Faktory ovlivňující diagnostiku kožního lymfomu z pohledu patologa

### Klinické informace

Jedním z prvních faktorů ovlivňujících diagnostiku kožního lymfomu jsou přesné klinické informace. Ty by měly být standardní

**Obr. 1.** Diagnostický algoritmus – kožní biopsie s lymfoidní infiltrací**Tab. 2.** Speciální pomocné metody v diagnostice kožních lymfomů a úskalí jejich využití

Metoda	Využití	Omezení / úskalí
IMUNOHISTOLOGIE	Diagnostický nebo aberantní fenotyp Restrikce lehkých řetězců	Absence aberantního imunofenotypu v definici nádoru (PCMZL), v části případů (PCFCL) Fixace ovlivňující výsledek barvení
IN SITU HYBRIDIZACE, včetně FISH	Průkaz restrikce lehkých řetězců (ISH) EBER (ISH) Chromozomální aberace (FISH)	Absence unikátní translokace v definici nádoru (např. PCMZL, PCFCL) Fixace ovlivňující výsledek metody
PCR	Klonální přestavba BCR (IGH, IGH, IGL)  Klonální přestavba TCR (TRB, TRG, TRG)	Klonální přestavba BCR neprokazatelná u částí kožních B-lymfomů a prokazatelná u částí kožních B-buněčných hyperplazií  Klonální přestavba TCR neprokazatelná u částí T-lymfomů a prokazatelná u částí nenádorových kožních u T-proliferací (SLE, lichen ruber etc.) Interpretace tzv. oligoklonálních výsledků

součástí žádosti o vyšetření jakékoliv tkáně, nicméně v rámci diagnostiky kožních lymfoproliferací jsou tyto informace zcela zásadní, a přesto často chybí. Mezi nejdůležitější informace patří délka trvání onemocnění, velikost ložiska a jeho lokalizace, údaj o vícečetnosti ložisek nebo progresi v čase s udáním dalších lokalizací výskytu. Důležitý je i podrobný popis makroskopického vzhledu léze, klinická diferenciální diagnóza a dále údaj o případné předchozí topické terapii. Nedostatečné údaje nebo jejich chybění lze v některých případech vysvětlit tím, že biopsie odběr klinicky suspektní léze indikuje oborově jiný lékař, než který pak výkon provádí a zasílá patologovi.

### Technické aspekty a úskalí morfolgie, imunohistochemie a in situ hybridizace

Z hlediska hodnocení morfolgie a imunofenotypu lymfoidních infiltrátů v kůži je jedním z prvních faktorů adekvátní zpracování a fixace vzorku ve správném fixativu (pufrovaný formalín) a tedy prevence artefaktů v rámci autolýzy. Probatorní průbojníkové excize o průměru do 4 jsou spíše ohroženy nevhodnou orientací při přikrojení a zpracování materiálu. Malá velikost vzorku také může znamenat nepřítomnost některého z diagnostických znaků (např. Pautrierovy abscesy u dg. mycosis fungoides). Nedostatečná fixace větších excizi může měnit morfolologii buněk

s nemožností posoudit velikost elementů nebo vzhled jader. Fixace má vliv i na imunohistochemické a hybridizační vyšetření s rizikem falešně negativního výsledku. Degradace nukleových kyselin, způsobená fixací nebo autolýzou, ovlivňuje výsledky molekulárních metod. Proto je doporučeno část vyšetřované tkáně nefixovat pro možnost uchování ve zmrazeném stavu.

### Molekulární vyšetření

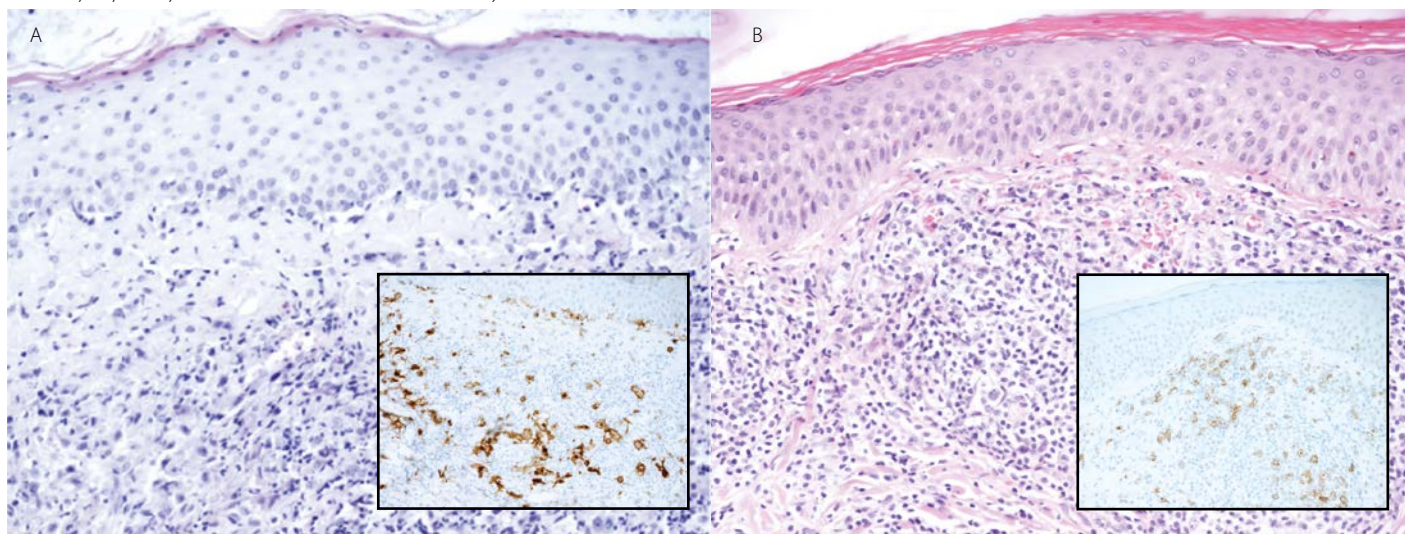
Vyšetření přestavby B-buněčného nebo T-buněčného receptoru metodou PCR vychází z předpokladu, že nádorová populace pochází z jednoho klonu buněk charakterizovaného určitou přestavbou genů buněčných receptorů. Výsledky by měly být vždy velice pečlivě interpretovány erudovaným molekulárním biologem nebo zkušeným patologem a korelovány s morfologií. Bohužel ve skupině kožních lymfoproliferací se potýkáme s faktem, že pouze část kožních B-lymfoproliferací má prokazatelnou přestavbu BCR (2) a naopak 15–20 % kožních lymfoidních hyperplazií benigního charakteru může klonální přestavbu BCR vykazovat (11). Podobná situace je i u T-lymfoproliferací. U mycosis fungoides je klonální přestavba detekovatelná pouze u 50 % případů časných lézí, kterou jsou častěji biopsiovány z důvodu odlišení lézí nenádorových. U rozvinutých lézí je klonální přestavba detekována podstatně častěji (2). Obdobně pak zánětlivé infiltráty s hojnou T-buněčnou populací mohou vykazovat přestavbu genů pro TCR. K obtížné interpretaci přispívá i menší diverzita v možnostech přestavby TCR receptoru s možnou oligoklonalitou nebo dominantním klonem na polyklonálním pozadí (10). Mezi léze s detekovatelnou klonální přestavbou TCR patří například dlouhotrvající lichen ruber planus, benigní lichenoidní keratóza anebo panikulitida při systémovém lupus erythematoses (SLE) (12, 13). Tyto léze však patří mezi hlavní diferenciálně diagnosticky zvažované nebo mimikující jednotky maligního lymfomu (14). Hlavní úskalí při použití nebo interpretaci speciálních metod jsou shrnuta v tab. 2.

### Nejčastější primární kožní T-buněčné lymfomy a diferenciálně diagnosticky významné léze

**Mycosis fungoides** je nejčastějším kožním lymfomem a představuje 45–50 % ze všech kožních lymfomů. Klinický průběh je indolentní a pomalý s nespecifickými projevy na počátku přes dvě



**Obr. 2.** Histologický obraz lymfomatoidní papulózy, typ A a polymorfního infiltrátu při svrabu s obdobnou expresí CD30 ve větších elementech v infiltrátu; A: Lymfomatoidní papulóza, barvení hematoxylin-eosin (HE), zvětšení 200x, vloženo – imunohistochemie CD30. B: Polymorfní infiltrát u svrabu, roztoč není zastižen, HE, 200x, vloženo – imunohistochemie CD30



kvantitativně odlišná stadia skvrn a plaků, ke stadiu tumoróznímu s možností postižení uzlin a dále ke stadiu erythrodermickému s eventuálním postižením uzlin. Nejvyšší stadia nemoci jsou definována vysokým obsahem nádorových buněk v periferní krvi nezávisle na stupni postižení kůže. Hlavními diagnostickými atributy časných stadií mycosis fungoides je infiltrace dermis i epidermis nádorovými lymfocyty střední velikosti s atypicky lobovaným tzv. cerebriformním jádrem a monotypickou expresí antigenů zralých T-buněk, většinou CD4 při negativitě CD8 a obvykle aberantní ztrátě exprese CD7. Lymfocyty jeví tzv. epidermotropismus s infiltrací baze epidermis, epidermotropismus může být patrný i ve vyšších vrstvách epidermis s tvorbou skupinek nádorových buněk, tzv. Pautrierových abscesů. Jejich přítomnost je diagnostická, nicméně v bioptickém materiálu ne vždy zachycená. MF by měl jako nejčastější kožní lymfom patřit mezi patologem často diagnostikované léze, nicméně část klinicky jasných případů je diagnostikována dermatology. Histologická diagnóza neúplně rozvinutých, většinou časných lézí mycosis fungoides může vyžadovat opakované bioptické vyšetření, pečlivou klinickou korelaci a/nebo doplnění vyšetření klonálního přestavby T-buněčného receptoru s vědomím možného negativního výsledku v nádorovém infiltrátu. Právě v časných stadiích je diferenciální diagnóza velmi široká a zahrnuje především jednotky ze skupiny lichenoidních (interface), spongiotických anebo psoriasiformních dermatitid jako je lichen ruber planus, lichenoidní polékové reakce apod.

**Lymfomatoidní papulóza** je chronické lymfoproliferativní onemocnění s opakovanými

výsevy papul a nodule se spontánní regresí především v oblasti trupu a končetin. Morfologicky je v současné době popsáno pět podtypů (A-E), které jsou zahrnuty v nové revidované WHO 2016 (2) a následně kriticky diskutovány s návrhem nové terminologie (15). Histologicky se jedná u většiny typů o směsný polymorfní infiltrát s různě velkou příměsí atypických buněk, které připomínají buňky Hodgkinovy anebo Reed-Sternbergovy a exprimují silně antigen CD30. Morfologický typ C je vzhledem k četným CD30+ buňkám často obtížně odlišitelný od primárního kožního velkobuněčného lymfomu i od diseminovaného extrakutánního anaplastického velkobuněčného lymfomu. Typ B je naopak tvořen středně velkými elementy s expresí CD4 a epidermotropismem a připomíná tak mycosis fungoides.

**Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (C-ALCL)** postihuje dospělé pacienty převážně ve formě solitární exulcerované léze, multifokální výsev se vyskytuje u zhruba 20 % pacientů. Obvykle se jedná o denzní difúzní infiltrát tvořený atypickými velkými elementy se silnou expresí antigenu CD30. Vzhledem k atypii a velikosti buněk je primární morfologie vždy suspektní z malignity, a proto je diagnóza C-ALCL méně problematická a vyžaduje především přesnou imunofenotypizaci k vyloučení systémového ALCL, ALK+ a poté především k vyloučení podstatně méně příznivého systémového ALCL, ALK-. Velkobuněčné lymfomy s klinickou vazbou na mycosis fungoides a lymfomatoidní papulózu jsou klasifikovány jako tumorózní stadium MF, respektive velkobuněčná transformace, v těchto případech je pak pro patologa důležitá znalost předchozí diagnózy.

Ve skupině CD30+ kožních lymfoproliferací, kam spadá jak LyP tak C-ALCL, je vždy problematické odlišení od reaktivních lézí tvořených směsnou nebo převážně T-buněčnou populací a zároveň výraznou příměsí CD30+ aktivovaných větších buněk. Mezi tyto reaktivní léze patří např. tzv. **milker's nodule (infekce parapox virem), výsev při herpes simplex a varicella-zoster infekci, nodulární infiltráty při infekci zákožkou svrabovou anebo lymfomatoidní poléková reakce** (16, 17). Morfologicky tyto léze připomínají nejvíce lymfomatoidní papulózu včetně časté spontánní regrese bez léčby, nicméně bez rizika případné progresy anebo transformace do systémového lymfomu. V této skupině lymfoproliferací jsou opět nedocenitelné poskytnuté klinické údaje. Podobnost těchto lézí demonstruje obr. 2.

**Další typy kožních T-buněčných lymfomů** se vyskytují vzácně a právě proto je s nimi spojeno množství diagnostických rozpaků. Odlišení primární kožní CD4+ lymfoproliferativní poruchy z malých/středně velkých T-buněk od reaktivních pseudolymfomových lymfoproliferací **po hmyzím bodnutí nebo polékových reakci** je někdy nemožné, nicméně indolentní chování této léze vedlo k reklasifikaci z lymfomu (WHO-EORTC 2005) na lymfoproliferaci s nejistými biologickými vlastnostmi (WHO 2016/2017) (2, 18, 19). Skupina lymfomů z cytotoxických CD8+ buněk také vyžaduje pečlivé klinické zasazení především z důvodu extrémně odlišného biologického chování od indolentního kožního akutálního CD8+ lymfomu z T-buněk až po velmi agresivní

primární kožní CD8+ agresivní epidermotropický lymfom z cytotoxických T-buněk s průměrným přežitím 15 měsíců (20, 21).

## Nejčastější primární kožní B-buněčné lymfomy a podobné, diferenciálně diagnosticky významné léze

Nejčastější dva typy B-buněčných lymfomů, tedy PCFCL a PCMZL, patří mezi léze, které je vždy nutné, nicméně velmi obtížné, odlišit morfologicky a klinicky podobné afekce, kterou je kožní lymfoidní hyperplazie (CLH, pseudolymfom).

**Primární kožní lymfom z folikulárního centra** může postihnout jakoukoliv část těla, ale predilekce je do oblasti hlavy, krku a trupu, infiltráty mohou být solitární nebo mnohočetné a častěji se vyskytuje u mužů s průměrným věkem postižení 65 let (2).

Nádorový infiltrát se nachází spíše ve střední dermis a často připomíná expandované lymfatické folikuly bez pláště. Nádorové buňky exprimují CD20, Bcl-6 a variabilně CD10, ale imunohistochemický průkaz lehkých imunoglobulinových řetězců je negativní. Antigen Bcl-2 je pozitivní v méně než 30 % případů. Vždy, zejména pak při pozitivě Bcl-2 a/nebo CD10 je nutno zvážit možnost sekundárního postižení kůže při diseminaci uzlinového folikulárního lymfomu (FL). Zároveň negativita Bcl-2 je obvykle spojena s nepřítomností charakteristické translokace a tak IHC ani FISH neumožňuje odlišení od reaktivní lymfoidní hyperplazie. Klonální přestavbu imunoglobulinového řetězce lze prokázat přibližně v 50 % případů.

**Primární kožní lymfom marginální zóny** (primární kožní lymfom z B-buněk marginální zóny, PCMZL) postihuje více ženy než muže s věkovým průměrem okolo 50 let. Predilekční oblasti jsou horní končetiny a infiltráty jsou solitární nebo mnohočetné, někdy splývající, červené až tmavofialové barvy. Infiltrát je tvořen reziduálními reaktivními folikuly, které jsou obklopeny světlými lemy nádorových buněk a v různé míře s vyjádřenou plazmocytoidní diferenciací nebo s plošnými infiltráty klonálních plazmocytů. Nádorové buňky mají zpravidla necharakteristický imunofenotyp s expresí základních antigenů B-buněk (např. CD20). Ve více než 70 % případů lze prokázat restrikci lehkých imunoglobulinových řetězců a klonální přestavba genu těžkého imunoglobulinového řetězce je prokazatelná ve zhruba 50–70 % pří-

padů. Přítomnost specifických translokací je méně častá než u extrakutánních MZL a metoda FISH je tak v diagnostice méně využitelná.

**Kožní lymfoidní hyperplazie** (CLH – cutaneous lymphoid hyperplasia) je benigní reaktivní lymfoproliferace, která vzniká pravděpodobně sekundárně na podkladě antigenní stimulace a nejčastěji zahrnuje hmyzí bodnutí, polékové reakce, tetování, infekční agens (*Borrelia burgdorferi*) či autoimunitní onemocnění. Klinické projevy se bohužel překrývají s postižením u lymfomů včetně solitárního anebo mnohočetného výsevu, makroskopického vzhledu i lokalizace. Histologicky je patrný dermální smíšený lymfocytární infiltrát, ve kterém mohou být zastiženy primární i sekundární lymfatické folikuly, podobně jako u PCMZL. U sekundárních folikulů jsou ale obvykle zachované pláště a zárodečná centra jsou polarizovaná. V příměsi se v infiltrátu zastihnou eosinofily, případně neutrofilie nebo disperzní plazmocyty, obvykle ale bez průkazu restrikce

lehkých imunoglobulinových řetězců. Většina případů typické CLH nemá prokazatelnou přestavbu IGH metodou PCR, nicméně 15–20 % případů je prokazatelně klonálních (11). Tyto případy je extrémně obtížné odlišit od PCMZL a takovým pacientům by měla být poskytnuta adekvátní péče včetně časné kontroly.

Diagnózu **primárního kožního difuzního velkobuněčného lymfomu z B-buněk, typ dolní končetiny (PCLBCL, leg type) a/ nebo difuzního velkobuněčného lymfomu z B-buněk, nespecifikovaného (DLBCL, NOS)** s primární kožní manifestací je možné spolehlivě stanovit až po pečlivém hodnocení dalších klinických vyšetření a vyloučení sekundární infiltrace kůže při systémovém DLBCL. V případě přítomnosti infekce EBV v nádorových buňkách s prokazatelnou expresí EBER (Epstein-Barrencoding region) je dále v diferenciální diagnostice nutné zvážit diagnózu DLBCL, NOS, EBV+ a/nebo diagnózu EBV-pozitivního mukokutánního vředu (EBVMCU) (2).

**Tab. 3.** Kožní lymfomy a jejich nejčastější mimikující a diferenciálně diagnostické léze

T-NHL	Diferenciální diagnóza
<b>Mycosis fungoides (MF)</b>	Dermatitida – lichenoidní, spongiotická
<b>Lymfomatoidní papulóza (LyP)</b>	Reaktivní reakce s příměsí CD30+ buněk
LyP, typ A (CD30 jedinečně)	Klasický Hodgkinův lymfom, dermatitidy s CD30+ elementy – polékové, bodnutí hmyzem, scabies
LyP, typ B (CD4+ epidermotropismus)	Mycosis fungoides, lichenoidní dermatitida
LyP, typ C (CD30+ hojně)	Dermatitidy s CD30+ elementy – polékové, bodnutí hmyzem, milker's nodule, scabies
LyP, typ D (pagetoidní epidermotropismus, CD8)	Primární kožní CD8+ agresivní epidermotropický cytotoxický T-lymfom
LyP, typ E (angiocentrický CD8+)	Lymfom z NK/T buněk, nosný typ; vaskulitida
<b>C-ALCL</b>	Diseminace systémového ALCL, progresivní MF, LyP
<b>CD4+ lymfoproliferace</b> – především primární kožní CD4+ pozitivní lymfoproliferativní porucha z malých/středně velkých T-buněk	Reaktivní lymfoidní reakce, bodnutí hmyzem, polékové dermatitidy
<b>CD8-pozitivní lymfomy</b>	
CD8+ MF	Dermatitida – lichenoidní, spongiotická
Podkožní panikulitidě podobný lymfom z T-buněk (SPTCL)	Panikulitida při systémovém lupus erythematoses (SLE)
Primární kožní CD8-pozitivní agresivní epidermotropický cytotoxický T-lymfom	Odlišení nádorového typu proliferace (různé biologické chování)
Primární kožní akralní CD8-pozitivní T-buněčný lymfom	Odlišení nádorového typu proliferace (různé biologické chování)
<b>B-NHL</b>	<b>Diferenciální diagnóza</b>
PCFCL	Diseminace systémového FL, kožní lymfoidní hyperplazie (CLH)
PCMZL	Kožní lymfoidní hyperplazie (CLH)
DLBCL, leg type	Diseminace systémového DLBCL

*Seznam použitých zkratk: ALCL - anaplastický velkobuněčný lymfom, B-NHL - non-Hodgkinský lymfom z B-buněk, C-ALCL - primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom, DLBCL - difuzní velkobuněčný B-lymfom, LyP - lymfomatoidní papulóza, MF - mycosis fungoides, NHL - non-Hodgkinský lymfom, PCFCL - primární kožní lymfom folikulárního centra, PCMZL - primární kožní lymfom marginální zóny, SLE - systémový lupus erythematoses, T-NHL - non-Hodgkinský lymfom z T-buněk*

## Závěry

Diagnostika lymfomů jak obecně, tak v kožní lokalizaci, by měla být komplexní a měla by být vystavěna na základě intenzivní komunikace klinického lékaře (dermatologa, chirurga, hematologa) s patologem a pří-

padně s erudovaným molekulárním biologem. Ze strany klinických lékařů by měla komunikace zahrnovat jak vstupní vyčerpávající klinické informace včetně suspekce a názoru, tak zpětnou vazbu patologovi. Všichni zúčastnění lékaři by si pak měli být vědomi jak limitací

dostupných metod, tak rozsahem a problematikou morfologické diferenciální diagnózy kožních lymfoproliferací včetně skutečnosti, že ke správné finální diagnóze může někdy vést až opakované vyšetření bedlivě sledovaného pacienta.

## LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20): 2375–2390.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2, Lyon, IARC, 2017; 586s.
3. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphomas: A Proposal From the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; 90 (1): 354–371.
4. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105(10): 3768–3785.
5. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, et al. WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Skin Tumours, 3rd Edition, Volume 6, Lyon, IARC, 2006: 166–225.
6. Kempf W, Kazakov DV, Kerl K. Cutaneous Lymphomas: An Update. Part 1: T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphomas and Related Conditions. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 105–123.
7. Kempf W, Kazakov DV, Mitteldorf C. Cutaneous Lymphomas: An Update. Part 2: B-Cell Lymphomas and Related. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 197–210.
8. Dewar R, Andea AA, Guitart J, et al. Workup of Cutaneous Lymphoid Lesions in the Diagnosis of Primary Cutaneous Lymphoma *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139: 338–350.
9. Schafernack KT, Variakojis D, Goolsby CL, et al. Clonality assessment of cutaneous B-cell lymphoid proliferations: a comparison of flow cytometry immunophenotyping, molecular studies, and immunohistochemistry/in situ hybridization and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2014; (10): 781–795.
10. van Dongen JJM, Langerak AW, Brüggemann M, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: Report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936 Leukemia 2003; 17: 2257–2317.
11. Boudova L, Kazakov D, Sima R, et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia and other lymphoid infiltrates of the breast nipple: a retrospective clinicopathologic study of fifty-six patients. *Am J Dermatopathol*. 2005; Oct; 27(5): 375–386.
12. Schiller PJ, Flaig MJ, Puchta U, et al. Detection of clonal T cells in lichen planus. *Arch Dermatol Res*. 2000; (11): 568–569.
13. Smith DI, Vnencak-Jones CL, Boyd AS. T-lymphocyte clonality in benign lichenoid keratoses. *J Cutan Pathol*. 2002; (10): 623–624.
14. Sarantopoulos GP, Palla B, Said J, et al. Mimics of Cutaneous Lymphoma: Report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Hematopathology Workshop. *Am J Clin Pathol*. 2013; 139(4): 536–551.
15. Kempf W, Mitteldorf C, Karai LR, et al. Lymphomatoid papulosis - making sense of the alphabet soup: a proposal to simplify terminology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15(4): 390–394.
16. Gallardo F, Barranco C, Toll A, et al. CD30 antigen expression in cutaneous inflammatory infiltrates of scabies: a dynamic immunophenotypic pattern that should be distinguished from lymphomatoid papulosis. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 368–373.
17. Werner B, Massone C, Kerl H, et al. Large CD30-positive cells in benign, atypical lymphoid infiltrates of the skin. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 1100–1107.
18. Garcia-Herrera A, Colomo L, Camós M, et al. 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.
19. Grogg KL, Jung S, Erickson LA, et al. Primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder with indolent behavior. *Mod Pathol*. 2008; (6): 708–715.
20. Hathuc VM, Hristov AC, Smith LB. Primary Cutaneous Acral CD8+ T-Cell Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2017; Nov; 141(11): 1469–1475.
21. Robson A, Assaf C, Bagot M, et al. Aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Histopathology*. 2015; (4): 425–441.