

Cutaneous Pseudolymphomas

Manasmon Chairatchaneeboon MD.

ABSTRACT:

CHAIRATCHANEEBOON M. CUTANEOUS PSEUDOLYMPHOMA.

THAI J DERMATOL 2018; 34: 151-162.

DEPARTMENT OF DERMATOLOGY, FACULTY OF MEDICINE SIRIRAJ HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Cutaneous pseudolymphomas refer to benign reactive skin disorders that mimic cutaneous lymphomas histologically and sometimes clinically. Clinicopathological correlation is crucial for a definitive diagnosis in cutaneous pseudolymphomas. Histopathologically, cutaneous pseudolymphomas can be classified into 2 subtypes, cutaneous B-cell pseudolymphoma and cutaneous T-cell pseudolymphoma. Most cases are idiopathic, but some cases have been attributed to various antigenic stimuli, including arthropod bites, vaccinations, gold pierced earrings, tattoo dyes, drugs, and infections. Cutaneous pseudolymphomas may resolve spontaneously over time. Treatment approach depends on the severity of the disease and treatment regimens are mainly derived from single case report and small case series.

Key words: Cutaneous pseudolymphomas, Histopathology, Treatment

บทคัดย่อ:

มนัสมน ชัยรัชนีบุลย์ CUTANEOUS PSEUDOLYMPHOMAS วารสารโรคผิวหนัง 2561; 34: 151-162.

ภาควิชาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Cutaneous pseudolymphomas เป็นกลุ่มของโรคผิวหนังชนิดที่ไม่ร้ายแรง ซึ่งมีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาและลักษณะทางคลินิกคล้ายคลึงกับ cutaneous lymphomas มาก การเชื่อมโยงข้อมูลทางคลินิกและผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาเข้าด้วยกันจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งยวดในการให้การวินิจฉัย โรคนี้แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา คือ cutaneous B-cell pseudolymphoma และ cutaneous T-cell pseudolymphoma ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ ส่วนใหญ่มักจะไม่พบสาเหตุ แต่ในบางรายอาจพบมีสาเหตุมาจากปัจจัยกระตุ้นที่หลากหลาย เช่น แมลงกัด วัคซีน การเจาะหูและตุ้มหูทอง สีนรอยสัก ยา และการติดเชื้อต่างๆ โรคนี้มีโอกาสหายเองได้ การพิจารณาการรักษาขึ้นกับความรุนแรงของโรค ข้อมูลของวิธีการรักษาส่วนใหญ่ มาจากการนำเสนอทางวิชาการในลักษณะ single case report หรือ case series ที่มีผู้ป่วยจำนวนไม่มาก

คำสำคัญ: Cutaneous pseudolymphomas, จุลพยาธิวิทยา, การรักษา

Cutaneous pseudolymphomas เป็นกลุ่มของโรคผิวหนังชนิดที่ไม่ร้ายแรง แต่มีอาการแสดงทางคลินิกและลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ที่คล้ายคลึงกับโรคมะเร็งของระบบน้ำเหลืองที่ผิวหนัง (cutaneous lymphomas) อย่างมาก จนบางครั้งแทบไม่สามารถแยกสองโรคนี้ออกจากกันได้ โรคนี้มีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า cutaneous lymphoid hyperplasia ซึ่งชื่อนี้มีข้อดีตรงที่สามารถสื่อความหมายของโรคนี้ได้ชัดเจน ในแง่เป็นโรคที่ไม่ร้ายแรงและไม่ใช้มะเร็ง ชื่ออื่นๆ ที่ได้รับการยอมรับในอดีตและยังมีที่ใช้บ้างในปัจจุบันได้แก่ sarcomatosis cutis,

lymphocytoma cutis, lymphadenosis benigna cutis, pseudolymphoma of Spiegler and Fendt และ actinic reticuloid^{1, 2}

สาเหตุและพยาธิกำเนิด (Etiology and pathogenesis)

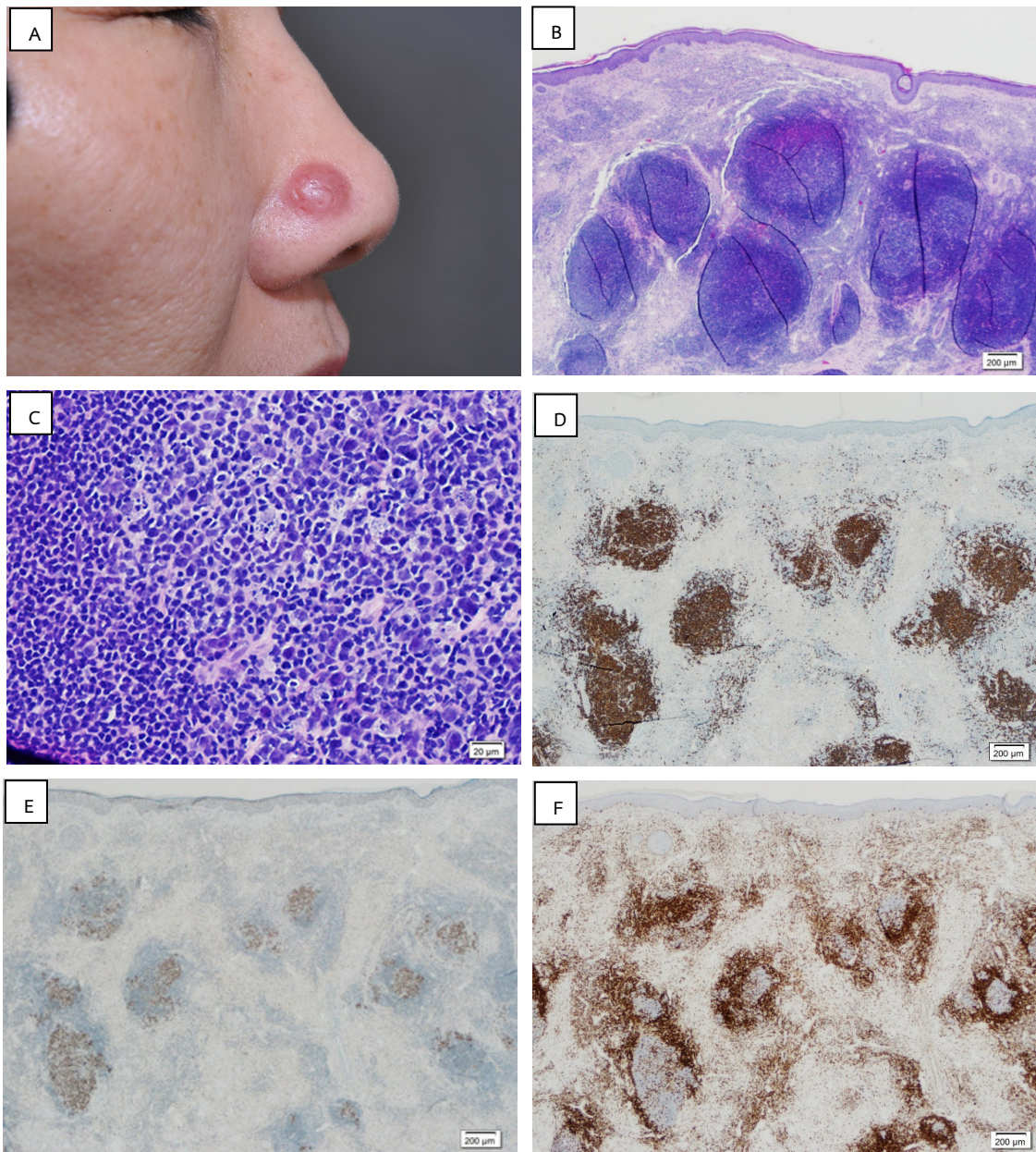
Cutaneous pseudolymphomas อาจเกิดจากกลไกการตอบสนองของร่างกายต่อปัจจัยหลากหลายที่มากระตุ้น ส่งผลให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ลิมโฟไซต์เพิ่มขึ้น ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้มักไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic) แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจพบปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องและเป็นสาเหตุของโรคได้ ดังแสดงในตารางที่ 1^{3, 4}

ตารางที่ 1 แสดงสาเหตุของ Cutaneous pseudolymphomas

กลุ่มของสาเหตุ	สาเหตุ
Arthropod reactions	Nodular scabies Other insect bite reactions
Inflammatory skin diseases	Contact dermatitis Lichenoid pigmented purpuric dermatosis Lichen sclerosus et atrophicus Inflammatory stage of morphea Lupus panniculitis
Infections	Viral infections - Orf - Milker's nodule - Herpes simplex/zoster - Molluscum contagiosum - Human immunodeficiency virus Bacterial infections - <i>Borrelia burgdorferi</i> - <i>Bartonella henselae</i> - Syphilis Parasitic infections - Leishmaniasis
Reaction to external substances	Tattoo dye Vaccinations Immunotherapy Trauma, Jewellery for pierced ears such as gold Acupuncture Triamcinolone acetonide injection Silicone injection Clonidine patch
Drugs	Anticonvulsants - Phenytoin - Gabapentin - Carbamazepine Antipsychotics - Phenothiazine - Thioridazine - Methylphenidate hydrochloride Antihypertensives - Angiotensin-converting enzyme inhibitors - Beta-blockers - Calcium channel blockers: amlodipine - Diuretics

ตารางที่ 1 (ต่อ) แสดงสาเหตุของ Cutaneous pseudolymphomas

กลุ่มของสาเหตุ	สาเหตุ
	Cytotoxics
	- Cyclosporine
	- Methotrexate
	Antirheumatics
	- Gold
	- Salicylates
	- Phenacetin
	- D-penicillamine
	- Allopurinol
	- Non-steroidal anti-inflammatory drugs
	Antibiotics
	- Vancomycin
	- Gemcitabine
	- Rifampicin
	- Cefepime
	Anxiolytics
	- Fluoxetine
	- Tricycle antidepressant
	- Sertraline
	- Benzodiazepines
	Antihistamines
	- H1 antagonist, H2 antagonist
	Antiarrhythmics
	- Procainamide
	Sex steroids
	- Estrogens
	- Progesterone
	Lipid-lowering agents
	- Lovastatin
	Biologic agents
	- Anti-tumour necrosis factor- α agents: infliximab, etanercept
	- Tocilizumab



รูปที่ 1 Cutaneous B-cell pseudolymphoma.

(A) Erythematous nodule on the nose.

(B) Dense nodular infiltrate with reactive follicle formation in the dermis (hematoxylin-eosin, x100).

(C) Reactive germinal center with tingible body macrophages (hematoxylin-eosin, x400).

(D) The cells in reactive follicles express CD20 (x 100)

(E) The cells in reactive germinal centers express bcl-6 (x100) and

(F) are negative for bcl-2 (x 100).

Cutaneous pseudolymphomas ที่มีสาเหตุมาจาก ยานนั้น ช่วงเวลาดังแต่เริ่มได้รับยาจนถึงพบอาการแสดงทางผิวหนัง มีความหลากหลาย เป็นไปได้ตั้งแต่ 1 วัน จนถึง 15 ปี และรอยโรคที่ผิวหนังจะหายเป็นปกติทั้งหมด หลังจากที่ได้หยุดยาแล้ว โดยใช้เวลาดังแต่ 2-3 สัปดาห์ จนถึง 2-3 เดือน⁴

ในผู้ป่วยโรคเอดส์ที่พบ cutaneous pseudolymphomas ร่วมด้วย มักพบว่ามี T cells ที่มีลักษณะผิดปกติโดยจะเป็นชนิด CD8+ ซึ่งส่วนใหญ่มักพบในผู้ป่วยที่มี CD4+ count ค่อนข้างต่ำมาก สาเหตุกลไกการเกิดยังไม่แน่ชัด แต่มีรายงานว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นจากการรักษาด้วยยาต้านเชื้อไวรัส human immunodeficiency virus (HIV)^{5,6}

Borelliosis lymphadenitis benigna cutis เป็นอาการแสดงทางผิวหนังของโรค Lyme ที่พบได้ไม่บ่อย มักจะพบรอยโรคเป็นตุ่มหรือก้อนสีม่วงแดง มักมีเพียง 1 รอยโรค บริเวณตัก ลูกอ้นทะ หรือบริเวณหัวนม พบได้ในช่วงแรกของการติดเชื้อ ตั้งแต่ 2 วันไปจนถึง 6 เดือน หลังจากถูกเห็บกัด พบในเด็กบ่อยกว่าผู้ใหญ่⁷

อาการแสดงทางคลินิก (Clinical features)

ผู้ป่วย cutaneous pseudolymphomas มักมาพบแพทย์ด้วยมีรอยโรคที่ผิวหนัง เป็นตุ่มนูน (papules) แดง อาจเป็นปื้นนูนหนา (plaques) หรือเป็นก้อนที่มีความลึกลงไปใต้ผิวหนัง (nodules) มักไม่มีอาการและไม่แตกเป็นแผล ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีเพียงรอยโรคเดียว (solitary) ส่วนน้อยที่จะมีหลายรอยโรค (multiple) โดยอาจอยู่รวมกันเป็นกลุ่ม (clustered) หรือกระจาย (disseminated) ไปหลายตำแหน่งของร่างกายก็ได้ และพบน้อยมากที่จะมาด้วยผิวดแดง (erythroderma) หรือผิวดแดงลอกทั่วทั้งตัว (exfoliative erythroderma)^{1,8} สำหรับใน cutaneous B-cell pseudolymphoma มี

รายงานพบบ่อยบริเวณใบหน้าโดยเฉพาะที่จมูก (รูปที่ 1A) และแก้ม รองลงมาคือลำตัวส่วนบนและแขน

แม้ว่าจะไม่มีลักษณะเฉพาะใดที่จะบอกได้จากการตรวจร่างกาย ว่ารอยโรคที่พบ เป็น cutaneous pseudolymphomas หรือ lymphomas แต่ถ้าพบผู้ป่วยที่มาด้วยรอยโรคขนาดใหญ่ มีหลายตำแหน่งหรือกระจายไปหลายบริเวณ และตรวจร่างกายพบมีน้ำตมน้ำเหลืองโต อาจทำให้สงสัยโรค lymphomas มากขึ้น

การวินิจฉัย (Diagnosis)

การวินิจฉัยแยกโรค cutaneous pseudolymphomas จาก lymphomas นั้น ในบางครั้งเป็นไปได้ยากมาก การเชื่อมโยงประวัติ อาการ อาการแสดงทางคลินิก รวมถึงลักษณะการดำเนินโรค และลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเข้าด้วยกัน จะช่วยให้การวินิจฉัยโรคนี้มีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ในบางกรณียังคงไม่สามารถแยกได้แน่ชัดในที่สุด

แนวทางการให้การวินิจฉัย

1. ซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียด ควรซักประวัติเกี่ยวกับการถูกแมลงกัด การแพ้สารสัมผัส การได้รับยารักษาโรคอื่นร่วมด้วย ควรตรวจร่างกายทางผิวหนังโดยละเอียด และตรวจตมน้ำเหลืองทุกครั้ง

2. การตรวจชิ้นเนื้อผิวหนัง (skin biopsy) ร่วมกับการส่งตรวจ immunohistochemistry (IHC) และ/หรือ gene rearrangement ซึ่งมีความสำคัญในการช่วยแยกโรค cutaneous pseudolymphomas จาก lymphomas การตรวจ IHC จะสามารถช่วยแยกชนิดของ B และ T cells ได้ โดยดูจาก cell surface markers ลักษณะที่ปะปนกันของ B และ T cells ที่พบในเนื้อเยื่อ จะช่วยชี้แนะการวินิจฉัยไปในทาง pseudolymphomas มากกว่า หากตรวจไม่พบ cell surface markers ที่ควรพบบนผิวเซลล์ลิมโฟซัยท์ปกติ

อาจช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยว่าเป็น cutaneous lymphomas ได้ ยกตัวอย่างเช่น หากพบว่าย้อม IHC ไม่ติด CD2, CD3 และ CD5 ที่ผิวของ T cells อาจเป็นลักษณะที่บ่งชี้ว่าเป็น T-cell lymphomas ได้ การส่งตรวจ gene rearrangement ในรอยโรคของ cutaneous pseudolymphomas มักไม่พบโคลนเดียว (monoclonality) ของ T cells หรือ plasma cells⁹⁻¹¹

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ complete blood count with differential การตรวจ serology สำหรับโรคติดเชื้อต่างๆ เช่น *Borrelia burgdorferi*, syphilis และ HIV เป็นต้น หรือการทดสอบการแพ้สารสัมผัส (patch test) การตรวจเพิ่มเติมดังกล่าว ควรพิจารณาจากประวัติและอาการแสดงทางคลินิกร่วมด้วย

4. เนื่องจาก cutaneous pseudolymphomas เป็นโรคในกลุ่ม benign lymphocytic proliferation และไม่มีความเสี่ยงที่จะกระจายไปยังอวัยวะอื่น การส่งตรวจ computerized tomography (CT) หรือ positron emission tomography (PET-CT) ซึ่งโดยมากใช้ในการตรวจประเมินระยะการแพร่กระจาย (staging) ของโรคมะเร็ง ควรพิจารณาเลือกทำเฉพาะในบางกรณี โดยเฉพาะถ้าไม่สามารถให้การวินิจฉัยแยกจากโรค lymphomas อย่างเด็ดขาดได้ เช่น มีอาการแสดงทางคลินิกที่แตกต่าง มีรอยโรคขนาดใหญ่หรือกระจายไปหลายบริเวณ หรือพบ monoclonality หรือมี histopathology, phenotype และ genotype ของเซลล์ที่แตกต่างไปจาก pseudolymphomas ทั่วไปที่เคยมีรายงาน เป็นต้น³

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (Histopathology)

การตรวจทางจุลพยาธิวิทยา มีความสำคัญอย่างยิ่งยวดในการให้การวินิจฉัยแยกโรค ระหว่าง cutaneous

pseudolymphomas กับโรค lymphomas และการอักเสบของผิวหนังอื่นๆ (inflammatory dermatosis)

อย่างไรก็ตาม ไม่มีลักษณะใดที่เฉพาะเจาะจงเพียงอย่างเดียว ที่จะสามารถยืนยันการวินิจฉัยแยกโรค cutaneous pseudolymphomas และ lymphomas ออกจากกันได้ ยังคงต้องอาศัยการเชื่อมโยงและรวบรวมข้อมูลทางคลินิก ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาและการตรวจพิเศษต่างๆ เข้าด้วยกัน

ลักษณะสำคัญที่พบและเป็นลักษณะเด่นของ cutaneous pseudolymphomas ที่ใช้ช่วยแยกจากโรค lymphomas ได้แก่ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางจุลพยาธิวิทยาที่พบเซลล์ส่วนใหญ่เป็นเซลล์ลิมโฟไซต์ขนาดเล็กที่มีลักษณะปกติ (small-sized normal lymphocytes) มีทั้ง B cells และ T cells อาจพบเซลล์ลิมโฟไซต์ขนาดกลางถึงขนาดใหญ่ที่มีลักษณะผิดปกติ (medium- to large-sized atypical lymphocytes) ได้บ้างเล็กน้อย ร่วมกับมีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดอื่นๆ เช่น macrophages และ dendritic cells ปะปนอยู่ เป็นต้น⁹

ปัจจุบัน World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer (WHO-EORTC) ยังไม่มีการแบ่งแยก cutaneous pseudolymphomas เป็นชนิดย่อยต่างๆ แต่โดยทั่วไปในทางปฏิบัติสามารถแยก cutaneous pseudolymphomas เป็น 2 กลุ่มใหญ่ตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา โดยใช้ชนิดของเซลล์ลิมโฟไซต์ที่พบเด่นกว่าเป็นเกณฑ์ในการแยก ประกอบด้วย 1) ชนิดที่คล้ายกับ cutaneous T-cell lymphoma และ 2) ชนิดที่คล้ายกับ cutaneous B-cell lymphoma โดยแต่ละกลุ่มจะมีโรคทางผิวหนังอยู่หลายโรค^{3,12-14} ดังแสดงในตารางที่ 2 จะสังเกตเห็นว่าโรคบางโรค เช่น

lymphomatoid drug eruption จะมีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ที่สามารถจัดให้อยู่ได้ทั้งสองกลุ่ม

ตารางที่ 2 แสดงการแบ่งกลุ่มและชนิดของโรคในกลุ่มของ cutaneous pseudolymphomas

กลุ่มโรค	ชนิดของโรค
T-cell pseudolymphomas	Lymphocytic infiltration of Jessner-Kanof Actinic reticuloid Lymphomatoid contact dermatitis Lymphomatoid drug reaction Idiopathic cutaneous pseudo T-cell lymphoma Persistent arthropod bite reactions Nodular scabies CD8+ pseudolymphoma in human immunodeficiency virus and other immunodeficiencies
B-cell pseudolymphomas	Arthropod-bite reaction Vaccination Tattoo ink-related Idiopathic lymphocytoma cutis Borrelia lymphocytoma Lymphomatoid drug eruption (rare cases)

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ cutaneous T-cell pseudolymphoma อาจพบเซลล์ลิมโฟไซต์ที่เรียงตัวอยู่หนาแน่นเป็นแนวบริเวณหนังแท้ชั้นตื้น (superficial band-like pattern) เหมือนลักษณะที่พบใน early patch/plaque stage mycosis fungoides (MF) ได้ หรืออาจพบเซลล์ลิมโฟไซต์ที่มีการเรียงตัวรวมกันเป็นกลุ่มก้อน (nodular pattern) หรือบางครั้งพบเซลล์ลิมโฟไซต์แทรกอยู่ทั่วไป (diffuse pattern) ในชั้นหนังแท้ และลามลงไปถึงในชั้นไขมันส่วนตื้น (upper subcutis) คล้ายกับที่พบใน peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS) หรือ tumor stage MF ได้ด้วย¹⁵ เซลล์ส่วนใหญ่จะเป็นเซลล์ลิมโฟไซต์ขนาด

เล็กที่มีลักษณะปกติ อาจพบเซลล์ลิมโฟไซต์ที่มีขนาดใหญ่ขึ้นได้บ้างเล็กน้อย ไม่ค่อยพบ germinal center formation อาจพบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดอื่น เช่น eosinophils, histiocytes และ plasma cells ปะปนอยู่บ้าง เป็นต้น ในบางโรคอาจพบความเปลี่ยนแปลงในชั้นหนังกำพร้า ได้แก่ acanthosis, spongiosis หรืออาจมี epidermotropism ร่วมด้วยได้ การย้อม IHC พบเซลล์ส่วนใหญ่เป็น T cells ที่มี CD3+ , CD4+ , CD8- และ CD30- พบ B cells ได้แต่มีไม่เกิน 30% ผลการตรวจทาง IHC อาจมีความแตกต่างกันไปบ้าง เช่น CD4- , CD8+ และ CD30+ แล้วแต่ชนิดของโรคนั้น ๆ เป็นต้น ยกตัวอย่างเช่น ในโรค actinic reticuloid จะพบลักษณะ

ของโรคผิวหนังอักเสบ (eczematous features) ร่วมกับ มี CD8+ T-cell phenotype เด่นในผู้ป่วยที่มีสาเหตุของ โรคจาก nodular scabies หรือมีการติดเชื้อไวรัส เช่น molluscum contagiosum หรือการแพ้ยาบางชนิด อาจพบเซลล์ลิมโฟไซต์ทั้งขนาดกลางถึงขนาดใหญ่ที่มี ลักษณะผิดปกติและมี CD30+ กระจายทั่วไป โดยจะอยู่ เป็นตัวเดี่ยวๆ ปะปนกับเซลล์ลิมโฟไซต์ขนาดเล็กที่มี ลักษณะปกติ และเซลล์ชนิดอื่น ซึ่งรวมทั้ง B cells และ plasma cells ด้วย¹⁶⁻¹⁸ ผลการตรวจ T-cell receptor gene rearrangement ใน cutaneous T-cell pseudolymphoma ส่วนใหญ่จะเป็น polyclonal T-cell population มีโอกาสพบ monoclonality ได้บ้าง แต่โอกาสน้อยมาก

โรคในกลุ่ม lymphomas ที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก cutaneous T-cell pseudolymphoma ตามลักษณะ ทางจุลพยาธิวิทยา ได้แก่ MF, PTCL-NOS, primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell Lymphoma, cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma, lymphomatoid papulosis และ cutaneous anaplastic large cell lymphoma นอกจากนี้ ยังควร วินิจฉัยแยกโรคจาก inflammatory dermatosis บาง ชนิดด้วย เช่น lichen sclerosus, lichen aureus/pigmented purpuric dermatosis และ medication reaction เป็นต้น^{1,3}

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ cutaneous B-cell pseudolymphoma อาจพบเซลล์ลิมโฟไซต์ หนาแน่นอยู่เป็นกลุ่มก้อน (dense nodular infiltrate) หรือกระจายแทรกในเนื้อเยื่อ (diffuse infiltrate) โดยส่วนใหญ่อยู่ในชั้นหนังแท้ บางครั้งอาจพบในชั้นไขมันส่วนต้น ร่วมด้วยได้ เซลล์ลิมโฟไซต์ที่พบมักเป็นเซลล์ขนาดเล็กที่มี

ลักษณะปกติ มีการสร้าง lymphoid follicles และอาจ พบ reactive germinal centers ที่มี tingible body macrophages อยู่ภายใน (รูปที่ 1B, 1C) นอกจากนี้ ยัง พบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดอื่นได้แก่ plasma cells, eosinophils หรือ epithelioid granuloma ร่วมด้วยได้

ผลการตรวจทาง IHC พบว่าเซลล์ส่วนใหญ่จะย้อมติด CD19, CD20 (รูปที่ 1D), CD79a และ PAX-5 ซึ่งเป็น markers ของ B cells อาจพบ T cells ร่วมด้วยได้แต่จะ ไม่เกิน 30% ใน reactive follicles พบว่า B cells ให้ ผลบวกกับ bcl-6 และให้ผลลบกับ bcl-2 (รูปที่ 1E, 1F) ส่วน B cells ขนาดเล็กใน interfollicular area แสดงผล ย้อม IHC ที่ตรงกันข้ามคือให้ผลบวกกับ bcl-2 แต่ ให้ผล ลบกับ bcl-6 ใน germinal centers จะพบเซลล์ที่ย้อม ติด Ki-67 หรือ MIB-1 จำนวนมาก แสดงถึง proliferative activity ที่เพิ่มสูงขึ้น และการย้อม CD21 จะแสดง networks ของ follicular dendritic cells ที่มี ขอบเขตชัดเจน ลักษณะดังกล่าวข้างต้นพบใน lymphoid follicle ที่ปกติ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าส่วนใหญ่ของ ผู้ป่วย B-cell pseudolymphoma จะตรวจพบ plasmacytoid dendritic cells (CD123+) อยู่เป็นกลุ่ม (cluster) ร่วมด้วย การย้อม Immunoglobulin (Ig) light chains kappa และ lambda จากรอยโรคที่มี plasma cells จะพบลักษณะ polytypic และการตรวจ ทาง molecular ไม่พบ monoclonal rearrangement ของ Ig heavy chain genes โดยวิธี polymerase chain reaction หรือ Southern blot³

การวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่ม cutaneous B-cell pseudolymphoma ต้องแยกจาก primary cutaneous marginal zone lymphoma และ primary cutaneous follicle center lymphoma รวมถึงการกระจายมาที่ ผิวหนัง (secondary cutaneous involvement) ของ

lymphomas ทั้งสองชนิดนี้ ที่มาจากอวัยวะอื่นด้วย^{1,3} นอกจากนี้ยังมีกลุ่มโรค inflammatory dermatosis ชนิดอื่นๆ ที่ไม่ควรมองข้าม ในการวินิจฉัยแยกโรคกับ cutaneous B-cell pseudolymphoma ด้วย เช่น cutaneous lupus erythematosus, lymphocytic infiltration of Jessner-Kanof, polymorphic light eruption, และ granuloma faciale เป็นต้น

การดำเนินโรคและการรักษา (Clinical course and treatment)

การดำเนินโรคของ cutaneous pseudolymphomas มีความหลากหลาย บางครั้งรอยโรคสามารถหายเองได้ แต่มีผู้ป่วยบางรายที่มีรอยโรคเรื้อรังอยู่นานหลายเดือนหรือหลายปี

Cutaneous pseudolymphomas เป็นโรคที่รักษาค่อนข้างยาก การรักษามีหลากหลายวิธี เนื่องจากโรคนี้พบได้ไม่บ่อย วิธีการรักษาที่มีในรายงานทางวิชาการส่วนใหญ่จะมาจาก case report หรือ case series ที่มีจำนวนผู้ป่วยไม่มากนัก หลักการรักษาควรมุ่งเน้นไปที่สาเหตุของการเกิดโรคด้วย เช่น หยุดยาที่เป็นสาเหตุ หลีกเลี่ยงสารที่ก่อการแพ้ เป็นต้น การเลือกวิธีการรักษาควรพิจารณาจากหลายปัจจัย ทั้งความรุนแรงของอาการและอาการแสดงทางคลินิก รวมถึงความต้องการของผู้ป่วยด้วย การรักษาโดยส่วนใหญ่เน้นการรักษาเฉพาะที่ตรงบริเวณรอยโรค ส่วนการรักษาด้วยยารับประทานหรือยาฉีดที่มีผลต่อทั้งร่างกาย (systemic therapy) นั้น อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีอาการหรือมีรอยโรคจำนวนมาก กระจายหลายตำแหน่ง และไม่ทราบสาเหตุ หรือต้องการรักษาโดยวิธีอื่นๆ

การรักษาที่เคยมีรายงานทางวิชาการได้แก่ การผ่าตัดรอยโรคออกทั้งหมด (complete surgical excision), การใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดทาหรือฉีดเข้าในรอยโรค

(topical or intralesional steroids), การใช้ยาทา imiquimod และยาทา tacrolimus, การฉายแสงอาทิตย์เทียม (phototherapy), การฉายรังสี (radiotherapy), การจี้ด้วยความเย็น (cryotherapy), การรักษาด้วยเลเซอร์ (laser treatment), การใช้แสงบำบัด (photodynamic therapy), การใช้ยารับประทาน เช่น ยาปฏิชีวนะ (systemic antibiotics), ยา hydroxychloroquine, ยา thalidomide, และ ยาสเตียรอยด์ (corticosteroids) เป็นต้น, และการใช้ยาชีวภาพ ได้แก่ intralesional หรือ systemic interferon, และ intralesional rituximab^{4, 19-30}

เนื่องจาก cutaneous pseudolymphomas เป็นโรคที่ไม่ร้ายแรง และบางครั้งหายเองได้ อาจใช้วิธีเฝ้าระวังและสังเกตอาการในช่วงแรก หรืออาจเริ่มการรักษาโดยใช้ topical หรือ intralesional steroids ก่อน หากไม่ดีขึ้น จึงทดลองใช้วิธีอื่นต่อไป ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคเพียงตำแหน่งเดียวและมีขนาดเล็ก การรักษาโดยการผ่าตัดออกเป็นวิธีหนึ่งที่สามารถเลือกใช้ได้ ในผู้ป่วยโรคนี้ที่มีสาเหตุเกิดจากการสัก การรักษาด้วย laser ลบรอยสักมักให้ผลดี ส่วนในผู้ป่วยที่มีสาเหตุจากโรคติดเชื้อ การให้ systemic antibiotics จัดเป็นการรักษาที่ตรงกับสาเหตุของโรค

ผู้ป่วยบางรายอาจสังเกตพบว่าการกลับเป็นซ้ำอีก หลังจากที่ยาหรือโรคเดิมหายไปแล้ว เนื่องจากได้รับปัจจัยที่เป็นสาเหตุของโรคซ้ำอีก เช่น ยาบางชนิด หรือสารที่ก่อให้เกิดการแพ้ เป็นต้น การเปลี่ยนแปลงจาก cutaneous pseudolymphomas กลายเป็น lymphomas นั้นมีโอกาสเป็นไปได้เล็กน้อยมาก แต่ก็อาจเกิดขึ้นได้ ดังนั้นการติดตามผู้ป่วยในระยะยาวจึงเป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่ง

References

1. Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. Cutaneous pseudolymphomas. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38: 877-95.
2. Nihal M, Mikkola D, Horvath N, et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a lymphoproliferative continuum with lymphomatous potential. *Human Pathol*. 2003; 34: 617-22.
3. Mitteldorf C, Kempf W. Cutaneous Pseudolymphoma. *Surg Pathol Clin*. 2017;10:455-476.
4. Diana M, Melanie P, Peter E. Treatment of Cutaneous Pseudolymphoma: A Systematic Review *Acta Derm Venereol*. 2018;98:310-7.
5. Fernandez-Morano T, Aguilar-Bernier M, Del Boz J, Funez- Liebana R. Cutaneous CD8+ T-cell infiltrates associated with human immunodeficiency virus. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:638-40.
6. Scharz NE, De La Blanchardiere A, Alaoui S, et al. Regression of CD8+ pseudolymphoma after HIV antiviral triple therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:139-41.
7. Moniuszko A, Czupryna P, Pancewicz S, Kondrusik M, Penza P, Zajkowska J. Borrelial lymphocytoma – a case report of a pregnant woman. *Ticks Tick Borne Dis*. 2012;3:257-8.
8. van Vloten WA, Willemze R. The many faces of lymphocytoma cutis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:3-6.
9. Bergman R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:568-74.
10. Hammer E, Sanguenza O, Suwanjindar P, White CR Jr, Brazier RM. Immunophenotypic and genotypic analysis in cutaneous lymphoid hyperplasias. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:426-33.
11. Bouloc A, Delfau-Larue MH, Lenormand B, et al. Polymerase chain reaction analysis of immunoglobulin gene rearrangement in cutaneous lymphoid hyperplasias. French Study Group for Cutaneous Lymphomas. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 168-72.
12. Rijlaarsdam JU, Willemze R. Cutaneous pseudolymphomas: classification and differential diagnosis. *Semin Dermatol*. 1994;13:187-96.
13. Kerl H, Fink-Puches R, Cerroni L. Diagnostic criteria of primary cutaneous B-cell lymphomas and pseudolymphomas. *Keio J Med*. 2001;50:269-73.
14. Smolle J, Torne R, Soyer HP, Kerl H. Immunohistochemical classification of cutaneous pseudolymphomas: Delineation of distinct patterns. *J Cutan Pathol*. 1990;17:149-59.
15. Rijlaarsdam JU, Scheffer E, Meijer CJ, Willemze R. Cutaneous pseudo-T-cell lymphomas. A clinicopathologic study of 20 patients. *Cancer*. 1992;69:717-24.
16. 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: 1100-7.
17. Gonzalez LC, Murua MA, Perez RG, et al. CD30+ lymphoma simulating orf. *Int J Dermatol*. 2010;49:690-2.
18. Fukamachi S, Sugita K, Sawada Y, Bito T, Nakamura M, Tokura Y. Drug induced CD30+ T

- cell pseudolymphoma. *Eur J Dermatol.* 2009; 19: 292–4.
19. Baumgartner-Nielsen J, Lorentzen H. Imiquimod 5%: a successful treatment for pseudolymphoma. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94: 469.
20. El-Dars LD, Statham BN, Blackford S, Williams N. Lymphocytoma cutis treated with topical tacrolimus. *Clin Exp Dermatol.* 2005; 30: 305–7.
21. Pacheco D, Travassos AR, de Almeida LS, Silva R, Filipe P. Solitary T-cell pseudolymphoma of the breast, treated by PUVA. *Eur J Dermatol.* 2013; 23: 397–8.
22. Taylor RB, Fortney JA, Pollack RB, Metcalf JS, Jenrette JM. Radiation therapy for B-cell cutaneous lymphoid hyperplasia. *Jpn J Radiol.* 2010; 28: 385–7.
23. Tan LS, Oon HH, Lee JS, Chua SH. Successful treatment of tattoo-induced pseudolymphoma with sequential ablative fractional resurfacing followed by Q Switched Nd:YAG 532 nm laser. *J Cutan Aesthet Surg.* 2013; 6: 226–8.
24. Mikasa K, Watanabe D, Kondo C, Tamada Y, Matsumoto Y. Topical 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of a patient with cutaneous pseudolymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 911–2.
25. Moniuszko A, Czupryna P, Pancewicz S, Kondrusik M, Penza P, Zajkowska J. Borreliolymphocytoma – a case report of a pregnant woman. *Ticks Tick Borne Dis.* 2012; 3: 257–8.
26. Moulounguet I, Ghnassia M, Molina T, Fraitag S. Miliarial type perifollicular B-cell pseudolymphoma (lymphocytoma cutis): a misleading eruption in two women. *J Cutan Pathol.* 2012; 39: 1016–21.
27. Benchikhi H, Bodemer C, Fraitag S, et al. Treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with thalidomide: report of two cases. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 1005–7.
28. Singletary HL, Selim MA, Olsen E. Subcutaneous interferon alfa for the treatment of cutaneous pseudolymphoma. *Arch Dermatol.* 2012; 148: 572–4.
29. Moulounguet I, Ghnassia M, Molina T, Fraitag S. Miliarial-type perifollicular B-cell pseudolymphoma (lymphocytoma cutis): a misleading eruption in two women. *J Cutan Pathol.* 2012; 39: 1016–21.
30. Martin SJ, Duvic M. Treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11: 286–288.