

# Cutaneous Granuloma in Systemic Lymphoma

Kobkul Aunhachoke MD,

Chasuree Sitakalin MD.

## **ABSTRACT:**

**AUNHACHOKE K, SITAKALIN C. CUTANEOUS GRANULOMA IN SYSTEMIC LYMPHOMA. THAI J DERMATOL 2005; 21: 83-88.**

***DIVISION OF DERMATOLOGY PRAMONGKUTKLAO HOSPITAL, BANGKOK, THAILAND.***

A 68-year-old woman presented with multiple erythematous infiltrative nodules and plaques on her face, trunk and extremities, 7 months after having complete remission from chemotherapy treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Biopsy from the skin lesion showed tuberculoid granuloma without lymphoma. Special stains and culture were negative for micro-organism. Immunohistochemistry revealed polymorphic T and B cells infiltration without evidence of malignancy. The skin lesions subsided completely after corticosteroid treatment. Two months later, she developed brain involvement of lymphoma that responded well to radiation and chemotherapy.

**Key words:** lymphoma, skin, tuberculoid granuloma

**บทคัดย่อ:**

กอบกุล อุณห์โชค, ชสุรี สัตตะกลิน CUTANEOUS GRANULOMA ในโรค SYSTEMIC LYMPHOMA วารสารโรคผิวหนัง 2548; 21: 83-88.

แผนกผิวหนัง กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าฯ

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 68 ปี มีก้อนเนื้อสีแดงเกิดขึ้นที่ใบหน้า แขน ขา และลำตัว 7 เดือนหลังจากได้รับการรักษาเม็ดเลือดขาวชนิด non-Hodgkin จนอยู่ในภาวะโรคสงบ ผลการตรวจพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อจากก้อนเนื้อที่ผิวหนังดังกล่าวพบลักษณะของ tuberculoid granuloma โดยไม่พบเซลล์ของเม็ดเลือดขาว การย้อมพิเศษและการเพาะเชื้อไม่พบเชื้อและลักษณะของเซลล์เม็ดเลือดขาว ก้อนที่ผิวหนังของผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ 2 เดือนต่อมาผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวเกิดขึ้นในระบบประสาททำให้มีอาการปากเบี้ยวและหนังตาข้างซ้ายตก ซึ่งตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยการฉายรังสีและเคมีบำบัด

**คำสำคัญ:** เม็ดเลือดขาว ผิวหนัง tuberculoid granuloma

Granulomatous reaction เป็นปฏิกิริยาตอบสนองแบบเรื้อรังของร่างกายอย่างหนึ่ง ซึ่งอาจเป็นการตอบสนองต่อสารแปลกปลอม ภาวะติดเชื้อหรือโรคเม็ดเลือด โดย granulomatous reaction ที่พบในผู้ป่วยที่เป็นโรคเม็ดเลือดมีลักษณะเป็น non-caseating granulomas และพบได้ทั้งในผู้ป่วยที่เป็น solid organ tumors<sup>1</sup> และ lymphoma ทั้ง Hodgkin และ non-Hodgkin's lymphoma โดย noninfectious granulomas ซึ่งพบในผู้ป่วย lymphoma นั้น อาจเกิดขึ้นในอวัยวะที่เป็น lymphoma หรือเกิดในอวัยวะส่วนอื่น<sup>2,3</sup> และไม่ค่อยพบที่ผิวหนัง<sup>4</sup> รายงานฉบับนี้จะกล่าวถึงผู้ป่วย non-Hodgkin's lymphoma ที่มี non-caseating tuberculoid granuloma ที่ผิวหนัง ซึ่งยังไม่เคยมีรายงานในประเทศไทย

**รายงานผู้ป่วย**

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 68 ปี มีอาการไข้ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ตับและม้ามโต ขาบวม และต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัว 1 สัปดาห์ก่อนมาพบแพทย์ การตัดชิ้นเนื้อจากต่อมน้ำเหลืองที่คอเพื่อตรวจทางพยาธิสภาพ พบลักษณะของ non-Hodgkin's lymphoma, large T cell type ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น stage IV non-Hodgkin's lymphoma และได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดจนมี complete remission ใน 1 ปี 7 เดือนต่อมาผู้ป่วยเริ่มมี multiple erythematous infiltrative nodules และ plaques ที่ใบหน้า (ภาพที่ 1a) ลำตัว และแขนขา (ภาพที่ 1b) โดยไม่มีต่อมน้ำเหลืองโต หรือมีอาการผิดปกติอื่นๆ การตรวจพยาธิสภาพจากรอยโรคที่ผิวหนังพบ non-caseating tuberculoid granuloma ใน dermis (ภาพที่ 2) โดยไม่พบ atypical cells (ภาพที่ 3) การย้อม

พิเศษด้วย Periodic acid Schiff และ acid fast ไม่พบจุลชีพ การย้อม immunohistochemistry พบว่าเซลล์อักเสบชนิด CD3, CD43, UCHL, CD20 และ KPL

ซึ่งบ่งชี้ว่าการอักเสบที่พบในผิวหนังประกอบด้วย polymorphic T และ B-cells การเพาะเชื้อราและเชื้อ mycobacteria ไม่ขึ้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการซึ่งประกอบด้วย complete blood count, การตรวจไขกระดูก และการตรวจสมองด้วย computerized tomographic imaging ไม่พบความผิดปกติ ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น cutaneous granulomatous reaction ต่อ systemic lymphoma และได้รับการรักษาด้วย prednisolone 30 มิลลิกรัมต่อวัน รอยโรคของผู้ป่วยหายไปหมดหลังให้การรักษาประมาณ 4 สัปดาห์ อย่างไรก็ตาม 2 เดือนต่อมาผู้ป่วยมีอาการปากเบี้ยวด้านขวา โดยไม่มีอาการผิดปกติทางกายอย่างอื่น ถึงแม้ว่าการตรวจสมองของผู้ป่วยด้วย magnetic resonance imaging ไม่พบความผิดปกติ อาการและอาการแสดงดังกล่าวบ่งชี้ว่าผู้ป่วยน่าจะเป็น malignant lymphoma with meningeal involvement จึงให้การรักษาด้วยการฉายรังสีแบบ whole brain radiation ร่วมกับการฉีดยา methotrexate เข้าไปในไขสันหลังและเคมีบำบัดหลังการรักษาอาการและอาการแสดงทางระบบ

ประสาทของผู้ป่วยกลับเป็นปกติ แต่ยังคงมีรอยโรคที่เป็น granuloma เกิดขึ้นที่หน้า ลำตัว และแขนขาของผู้ป่วยอีก 2 ครั้ง ซึ่งมีพยาธิสภาพเช่นเดิม ปัจจุบันผู้ป่วยหายจาก lymphoma และมีสุขภาพแข็งแรงดี

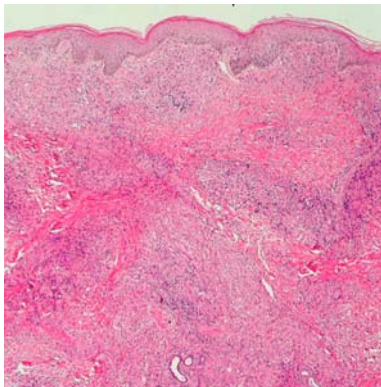


ภาพที่ 1a Multiple erythematous infiltrative nodules ที่ใบหน้า(a) และแขน (b).

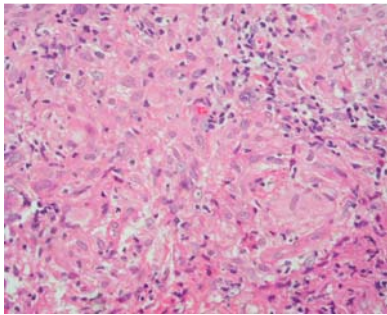
#### วิจารณ์

เราอาจพบ noninfectious granulomas ได้ในผู้ป่วยที่เป็น primary cutaneous และ systemic lymphoma ทั้งชนิด Hodgkin และ non-Hodgkin's lymphoma<sup>3,4,5</sup> การอักเสบชนิดที่เป็น granuloma (granulomatous reaction ที่มีสัดส่วนมากกว่าร้อยละ 25 ของเซลล์อักเสบใน dermis) พบได้ประมาณร้อยละ 1.8 ของผู้ป่วยที่เป็น T-cell และ B-cell

lymphomas<sup>6</sup> non-infectious granulomas ซึ่งพบที่ผิวหนังในผู้ป่วย lymphoma จำแนกออกได้เป็น 2 ประเภท<sup>7</sup> คือ specific cutaneous lymphoma และ non-specific cutaneous granulomatous reaction



ภาพที่ 2 พยาธิสภาพของรอยโรคที่แขนพบ nodular infiltration ใน dermis เป็น non-caseating tuberculoid granuloma (กำลังขยาย 100 เท่า)



ภาพที่ 3 ลักษณะของ histiocytes, lymphocytes และ giant cells ใน granulomatous infiltration ไม่พบเซลล์มะเร็ง (กำลังขยาย 200 เท่า)

Specific cutaneous lymphoma ประกอบด้วยเซลล์มะเร็งปะปนอยู่กับ granulomatous infiltration เช่น granulomatous slack skin ซึ่งเป็น granulomatous mycosis fungoides ชนิดหนึ่ง<sup>8</sup> โดย

เราอาจพบรอยโรคที่มีการอักเสบแบบ granuloma ได้เป็นระยะเวลานานๆ ในระหว่างการดำเนินโรค mycosis fungoides ซึ่งอาจพบรอยโรคชนิดนี้นำมาก่อนหรือตามหลัง nongranulomatous mycosis fungoides<sup>9</sup>. Granuloma ชนิดนี้เกี่ยวข้องกับการที่มี T-lymphocytes ใน infiltration เป็นจำนวนมาก<sup>7</sup> จึงมักพบ granuloma ชนิดนี้ใน T-cell lymphomas หรือ B-cell lymphomas ที่มีปฏิกิริยาการตอบสนองจาก T-cell เด่นชัด เช่น marginal zone B-cell lymphoma<sup>7</sup> และเนื่องจากเซลล์อักเสบเหล่านี้อาจอาจคงทำให้ไม่เห็นเซลล์มะเร็ง การวินิจฉัย lymphoma ในผู้ป่วยเหล่านี้จึงอาจผิดพลาดได้ง่าย<sup>6</sup> จึงควรใช้การตรวจพิเศษ เช่น การย้อม immunohistochemistry และการทำ T cell gene rearrangement เพื่อช่วยในการวินิจฉัย

Non-specific cutaneous granulomatous reaction เป็น non-caseating granulomas ที่เกิดในตำแหน่งที่ไม่มีพยาธิสภาพของ lymphoma<sup>10</sup>. Granulomatous reaction ประเภทนี้มักพบที่ต่อมน้ำเหลือง คับ และม้าม<sup>3,10</sup> แต่ไม่ค่อยพบที่ผิวหนัง<sup>4</sup> ลักษณะทางพยาธิสภาพที่พบส่วนใหญ่เป็น sarcoidal granulomas แต่อาจพบ granulomas ชนิดอื่น เช่น necrobiotic granulomas, granuloma annulare และ tuberculoid granulomas<sup>5,11-13</sup>.

ผู้ป่วยของเรามี cutaneous non-infectious noncaseating tuberculoid granuloma ซึ่งเป็นปฏิกิริยาตอบสนองแบบไม่เฉพาะเจาะจงต่อ non-Hodgkin's lymphoma ถึงแม้ว่าการวินิจฉัย lymphoma อาจไม่ได้ขึ้นอยู่กัลักษณะทางพยาธิวิทยาเพียงอย่างเดียว โดยอาจต้องใช้การตรวจพิเศษ

อื่น เช่น T-cell receptor gene rearrangement ซึ่งเราไม่สามารถสังเคราะห์ได้ การย้อมสีชิ้นเนื้อด้วย immunohistochemistry ซึ่งพบ polymorphic T และ B-cell infiltration บ่งชี้ว่ารอยโรคของผู้ป่วยรายนี้เกิดจาก immunologic response มากกว่า neoplastic process

Nonspecific granulomatous reaction อาจปรากฏขึ้นก่อน หรือเกิดขึ้นหลังจากที่เป็น lymphoma และอาจเกิดขึ้นในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัดหรือการบำบัดด้วยการฉายรังสี<sup>14</sup> ผู้ป่วยของเรามี cutaneous granuloma นามาก่อนที่ lymphoma จะกำเริบขึ้นมาใหม่ ซึ่งถึงแม้ว่าการตรวจไขกระดูกและการตรวจสมองด้วย magnetic resonance imaging จะไม่พบความผิดปกติ การที่ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงที่ผิดปกติทางระบบประสาท และอาการเหล่านี้หายไปหลังจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดและการฉายรังสีบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีการกำเริบของ lymphoma หลังจากการปรากฏของรอยโรคที่ผิวหนัง

ในปัจจุบันเรายังไม่ทราบถึงพยาธิกำเนิดที่แน่ชัดของ granulomatous reaction ต่อ systemic lymphoma ภาวะนี้อาจเป็นปฏิกิริยาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเซลล์มะเร็งหรือเชื้อไวรัส โดยที่เซลล์มะเร็งอาจสร้าง cytokines ซึ่งเฉพาะเจาะจงและก่อให้เกิดการตอบสนองในเนื้อเยื่อแบบ granuloma เซลล์มะเร็งหรือยาเคมีบำบัดอาจป้องกันไม่ให้ immune complexes และหรือสารแปลกปลอมอย่างอื่นถูกร่างกายย่อยสลาย และเกิดเป็น granuloma ขึ้น<sup>4,15-16</sup> และเซลล์มะเร็งหรือยาเคมีบำบัดยังอาจทำให้ร่างกายของผู้ป่วยมีภูมิ

คุ้มกันต่ำและติดเชื้อบางอย่างซึ่งเรายังไม่สามารถระบุชนิดได้ หลักฐานที่สนับสนุนสมมติฐานนี้ได้แก่รายงานการตรวจพบเชื้อแบคทีเรียที่เป็น acid-fast coccoid ในผู้ป่วย lymphoma รายหนึ่ง ที่มีรอยโรคที่ผิวหนังเป็น sarcoidal granuloma<sup>17</sup> และรายงานการตรวจพบผู้ป่วยรายหนึ่งซึ่งมี HTLV-1 infection ร่วมกับ sarcoidosis ซึ่งต่อมาตรวจพบว่าเป็น adult T-cell lymphoma/leukemia<sup>4</sup> นอกจากนี้ non-specific granuloma reaction ที่พบใน systemic lymphoma ยังอาจเกิดจากการตอบสนองของร่างกายต่อ contrast media ซึ่งใช้ในขบวนการทำ tumor staging<sup>3</sup>

ในปัจจุบันเรายังไม่ทราบความสำคัญของ cutaneous granulomatous reaction ใน lymphoma เนื่องจากปฏิกิริยาการตอบสนองที่เป็น granuloma เป็นขบวนการป้องกันของร่างกายต่อมะเร็ง จึงน่าจะบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่ดี<sup>18</sup> แต่มีรายงานผู้ป่วยหลายฉบับที่คัดค้านสมมติฐานนี้ โดยพบผู้ป่วยที่มี granulomatous lymphoma หลายรายที่มีการดำเนินโรคที่รุนแรง<sup>8,19</sup>

เนื่องจาก cutaneous granulomatous reaction ต่อ systemic lymphoma เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยก่อนที่จะให้การวินิจฉัยภาวะนี้ แพทย์ผู้ให้การรักษาจึงควรค้นหาโรคหรือภาวะอื่นที่เป็นสาเหตุของ granuloma โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคติดเชื้อซึ่งเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยกว่า ด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกายอย่างละเอียดและสังเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสม รวมทั้งการย้อมสีเนื้อด้วย immunohistochemistry หรือ T-cell receptor gene rearrangement

## References

1. Leatham EW, Eeles R, Sheppard M, Moskovic E, Williams MP, Horwich A et al. The association of germ cell tumours of the testis with sarcoid-like processes. *Clin Oncol* 1992;4:89-95.
2. Kadin ME, Donaldson SS, Dorfman RF. Isolated granulomas in Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1970;283:859-61.
3. Brincker H. Sarcoid reaction and sarcoidosis in Hodgkin's disease and other malignant lymphomatosis. *Br J Cancer* 1972;26:120-8.
4. Farrel AM, Henry K, Woodrow D, Francis N, Newlands ES, Mitchell DN et al. Cutaneous granulomas associated with high-grade T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Dermatol* 1999;140:145-9.
5. Rongioletti F, Cerroni L, Massone C, Bosso M, Ciambellotti A, Rebora A et al. Different histologic patterns of cutaneous granulomas in systemic lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:600-5.
6. Scarabello A, Leinweber B, Ardigo M, Rutten A, Feller AC, Kerl H, et al. Cutaneous lymphomas with prominent granulomatous reaction: A potential pitfall in the histopathologic diagnosis of cutaneous T- and B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1259-68.
7. Cerroni L. Cutaneous granulomas and malignant lymphomas. *Dermatology* 2003;206:78-80.
8. LeBoit PE, Zackheim HS, White CR Jr. Granulomatous variants of cutaneous T-cell lymphoma: the histopathology of granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin. *Am J Surg Pathol* 1988;12:83-95.
9. Metzler G, Schlagenhauff B, Krober SM, Kaiserling E, Schaumburg-Lever G, Lischka G. Granulomatous mycosis fungoides: Report of a case with some histopathologic features of granulomatous slack skin. *Am J Dermatopathol* 1999;21:156-60.
10. Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986;54:467-73.
11. Barksdale SK, Perniciaro C, Halling KC, Strickler JG. Granuloma annulare in patients with malignant lymphoma: Clinicopathologic study of thirteen new cases. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:42-8.
12. Setoyama M, Kerdel FA, Byrnes JJ, Kanzaki T. Granuloma annulare associated with Hodgkin's disease. *Int J Dermatol* 1997;36:445-8.
13. Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M, Motoji T, Mizoguchi H. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Dermatology* 2003;206:157-60.
14. Randle HR, Banks PM, Winkelmann RK. Cutaneous granulomas in malignant lymphoma. *Arch Dermatol* 1980;116:441-3.
15. Bhushan M, Craven NM, Armstrong GR, Chalmers RJG. Lymphoepithelioid cell lymphoma (Lennert's lymphoma) presenting as atypical granuloma annulare. *Br J Dermatol* 2000;142:776-80.
16. Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M, Motoji T, Mizoguchi H. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Dermatology* 2003;206:157-60.
17. Cantwell AR Jr. Variably acid-fast bacteria in a rare case of coexistent malignant lymphoma and cutaneous sarcoid-like granulomas. *Int J Dermatol* 1982;21:99-106.
18. Flaxman BA, Koumans JA, Ackerman AB. Granulomatous mycosis fungoides: A 14-year follow-up of a case. *Am J Dermatopathol* 1983;5:145-51.
19. Chen KR, Tanaka M, Myyakawa S. Granulomatous mycosis fungoides with small intestinal involvement and a fatal outcome. *Br J Dermatol* 1998;138:522-5.