

Lymphomatoid papulosis

Lymphomatoid papulosis

BOGNÁR MÁTÉ DR.¹, GYÖMÖREI CSABA DR.², POZSGAI MELÁNIA DR.¹,
NÉMETH CSONGOR DR.¹, BATTYÁNI ZITA DR.¹, LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Pathológiai Intézet, Pécs²

ÖSSZEFOGLALÁS

A lymphomatoid papulosis (LyP) egy ritka, krónikus recidiváló papulonodularis vagy papuloulceratív bőrtünetekkel járó betegség, mely a WHO-EORTC 2018-as klasszifikációja alapján a primer kután CD30 pozitív T-sejtes lymphoproliferatív betegségek spektrumába sorolt, több szövettani altípust különíthetünk el (A, B, C, D, E és DUSP22-IRF4 génátrendeződéssel járó variáns). Szövettanilag a malignus lymphomákkal mutat hasonlóságot, klinikai lefolyását tekintve indolens haematológiai kórkép. A papulák és csomók spontán regrediáló hajlamot mutatnak, ugyanakkor egyes típusoknál a kifehélyződés is megfigyelhető. Enyhe esetekben a helyi terápia elegendő, viszont súlyos, kiterjedt esetekben szisztémás immunmoduláns vagy célzott terápia lehet szükséges. Ugyan ritka előfordulású, jó prognózist mutató kórkép, de fontos kiemelni a másodlagos haematológiai malignitások magasabb rizikóját (5-25%), így a szoros utánkövetés kulcsfontosságát. A cikk során a szerzők áttekintik a LyP legfrissebb klasszifikációját, pathomechanizmusát, diagnosztikai algoritmusát, alkalmazott terápiákat a nemzetközi és hazai irodalom alapján.

Kulcsszavak:

kután lymphoma – lymphomatoid papulosis
– CD30+ lymphoproliferatív betegség
– acitretin – hematológiai malignitás –
bőrpatólógia

SUMMARY

Lymphomatoid papulosis (LyP) is a rare, chronic, relapsing disease characterized by papulonodular or papuloulcerative skin lesions. According to the 2018 WHO-EORTC classification, it belongs to the spectrum of primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders, with several histological subtypes (A, B, C, D, E, and a variant associated with DUSP22-IRF4 gene rearrangement). Although histologically similar to malignant lymphomas, its clinical course is considered an indolent hematological condition. The papules and nodules tend to regress spontaneously, but ulceration may occur in certain types. In mild cases, local therapy is sufficient, while severe or extensive cases may require systemic immunomodulatory or targeted therapy. Despite its rarity and generally favorable prognosis, the increased risk of secondary hematological malignancies (5–25%) highlights the importance of close follow-up. This article reviews the latest classification, pathomechanism, diagnostic algorithm, and treatment options for LyP based on international and Hungarian literature.

Key words:

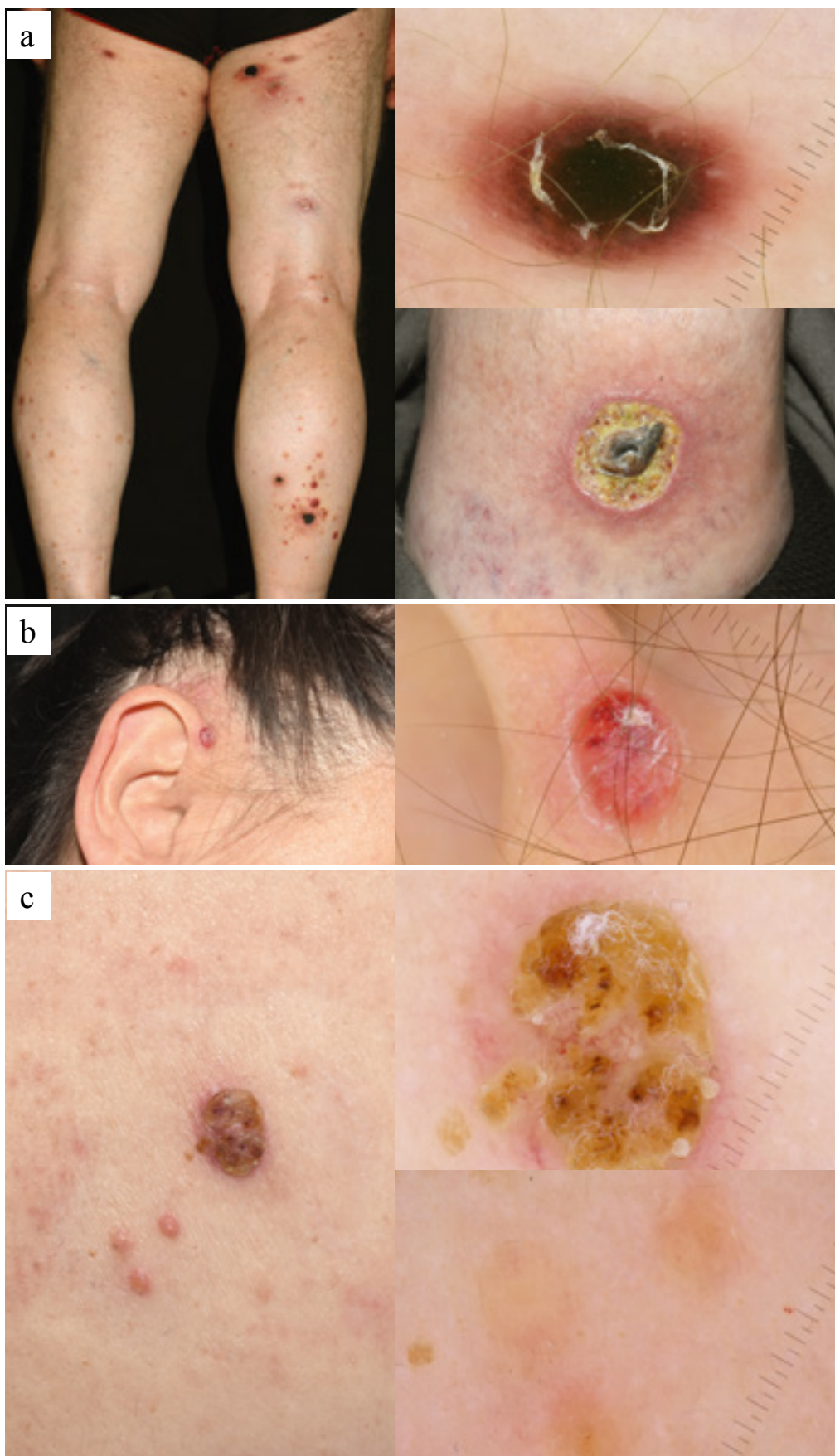
cutaneous lymphoma – lymphomatoid
papulosis – CD30+ lymphoproliferative
disease – acitretin – haematological
malignancy – dermatopathology

A primer kután lymphomák két fő csoportra oszthatók fel; a kután T-sejtes lymphomák (CTCL) és kután B-sejtes lymphomák (CBCL), melyek definíciója szerint diagnosztikus felállításkor extrakután érintettség nem mutatható ki. A lymphomatoid papulosis (LyP) 2018-as WHO-EORTC frissített klasszifikációja alapján a primer kután anaplasztikus nagysejtes lymphomával (C-ALCL) a primer kután CD30-pozitív lymphoproliferatív betegségek spektrumát alkotja. Továbbá hat szövettani altípust különböztetnek meg;

A-E és DUSP22-IRF4 génátrendeződéssel járó variánst. Szövettani megjelenése alapján lymphomákkal mutat hasonlóságokat, azonban lefolyása jóindulatú így egyes szerzők lymphomák között tárgyalását fenntartásokkal kezelik (1).

Epidemiológia

A primer kután CD30-pozitív lymphoproliferatív betegségek a második leggyakoribb CTCL csoport. A lympho-



1. a, b, c ábra

Klinikai és dermatoszkópos kép: korai és ulcerált léziók LyP E-típus esetén (a), recidív LyP C-típus a fülkagylón (b), LyP A-típus tünetei a háton (papulák és pörkkel fedett nodus) (c)

matoid papulosis a primer kután lymphomák közel 10%-át teszi ki, becsült prevalenciája 1-2/1 000 000 fő. Előfordulása 40-50 év között a leggyakoribb, de minden korcsoportban leírták előfordulását, gyermekkorban ritka. Nemi eloszlásában enyhe férfi dominancia jellemzi (1,5:1). Egyéb haematológiai malignitások előfordulásának rizikója LyP mellett fokozott (5-25%), mycosis fungoidesszel, primer kután anaplasztikus nagysejtes lymphomával vagy egyéb Hodgkin-lymphomával társul leggyakrabban (1, 2).

Klinikai jellemzők

Klinikai lefolyása során krónikus, recidiváló, majd spon-tán, 4-10 hét alatt gyógyuló papulák-nodusok jellemzik, heget vagy hyperpigmentált maradványtünetet hagyva maguk után. A korai bőrtünetek néhány milliméter átmérőjű vörös, vörösesbarna vagy vöröseslila papulák formájában jelennek meg, amelyek lehetnek szoliterek, csoportosan elhelyezkedőek vagy generalizáltak. Növekedésük során nagyobb csomókká és plakkokká fejlődhetnek, amelyek átmérője általában legfeljebb 1–2 cm. Az esetek többségében tünetek érdemi panaszt nem okoznak, a betegek időszakos viszketésről számolnak be, ugyanakkor a súlyos ulcerált formáknál tünetek fájdalmas megjelenése jellemző (*I. a, b, c ábra*). Leggyakrabban a törzs és végtagokra lokalizálódó tünetek egyidőben különböző stádiummal figyelhetők meg, az arcot jellemzően respektálva. A fellángolásokat hosszabb-rövidebb tünetmentes epizódok követhetik, jellemző az évekig-évtizedekig tartó hullámzó lefolyás (1, 2). A pontos diagnózis felállításához a klinikai megjelenésen kívül szövettani és immunhisztokémiai jellemzők ismerete is szükséges.

Szövettani típusok

A típus

A LyP esetek közel 80%-ért felelős, leggyakoribb hisztológiai variáns. Szövettanilag a mély dermisig vagy subcutis felszínes részéig terjedően figyelhető meg a nagy CD30+ lymphocytákból álló, ék alakú infiltrátum, ahol az atípusos sejtek mellett egyéb lobsejtes (eosinophil, neutrophil gazdag) beszűrődés figyelhető meg (2, 3). Immunfenotípusa dominálón CD4+, CD8- (1).

B típus

Ritka altípus (<5%), szövettani képe mycosis fungoideshez (MF) hasonló; mérsékelt epidermotropizmussal kis és közepes atípusos sejtek a dermis felső részében. Fenotípusa CD4+, CD8-, továbbá a többi variánssal ellentétben CD30 legtöbb esetben negatív (2, 3).

C típus (diffúz nagysejtes típus)

Az esetek közel 10%-ért felelős, szövettanilag kután anaplasztikus nagysejtes lymphomától elkülönítése kihívást jelent, erős CD30 pozitivitás jellemzi. Immunfenotípusa CD4+, CD8- (1).

D típus

A D típus szövettani jellemzője a kifejezett epidermotropizmust mutató kis és közepes méretű sejtek infiltrátuma az epidermis hyperplasiájával. Szövettani hasonlóságot mutat az primer kután agresszív epidermotrop CD8+ cytotoxicus T-sejtes lymphomával, immunfenotípusában pedig a korábbi típusokkal ellentétben CD4-, míg CD8+, CD30 pedig változó expressziót mutat (1, 2, 3).

E típus

Szintén ritka (<5%), szövettanilag angiodesztuktív kis és közepes méretű atípusos T-lymphocyták figyelhetők meg a dermis ereiben, jellemzően CD30+, CD8+ és CD4-fenotípust mutatva. Bőrtünetek megjelenése a korábban tárgyalt papulonodularis léziók mellett extenzív ulcerációt, eschar-like léziókat írtak le (1, 2, 3, 4).

DUSP22-IRF4 génátrendeződéssel járó típus

A 2018-as klasszifikációban újonnan tárgyalt ritka altípus (<5%). Szövettanilag epidermotropizmust CD30+ kis sejt infiltrációval, közepes és nagy pleomorph dermalis lymphocytákkal mutató forma. A 6p25.3 kromoszómán található DUSP22-IRF4 átrendeződése jellemzi. Az agresszív szövettani kép ellenére indolens lefolyású forma (5).

Ritka variánsok

Egyéb ritka variánsok közül kiemelendő az **F típus**, klinikailag a papulák mellett follicularisan pustulák is láthatók. Szövettanilag folliculotropizmus jellemző; a lymphocyták elsődlegesen perifollicularisan láthatók, a follicularis hám hyperplasiájával, szörtüsző ruptúrával, ritkán mucinossal (6). Az *I. táblázat* összefoglalja a LyP altípusok főbb jellemzőit.

Immunhisztokémiai és molekuláris jellemzők

Az altípusok mellett tárgyalt fenotípusokon kívül fontos expressziós profil a TIA-1, perforin és granzyme-B cytotoxikus markerek, melyek jellemzően D és E variánsoknál pozitív. Segít az elkülönítésben a primer kután ALCL-től a minden esetben negatív ALK-1. TCR gén klonális átrendeződése az esetek 20-60%-ban észlelhető, ugyanakkor megjelenése szubtypusonként változó: C típusnál az esetek felében, míg A és B típus esetén ritkán mutatható ki. TCR génátrendeződés kritikus prognosztikai faktor; megfigyelték, hogy monoklonális génátrendeződés mellett 7,5-szer nagyobb a társuló lymphoma kialakulásának kockázata, kiáltképp MF vagy ALCL a gyakori diagnózis (7).

Differenciáldiagnózis

A lymphomatoid papulosis differenciáldiagnosztikája kihívást jelent a klinikai gyakorlatban. A betegség hullámzó, gyakran spontán regrediáló volta, illetve szövettani hason-

LyP altípus	Immunfenotípus	Fő differenciáldiagnózis	Egyéb jellemzők
A (>80%)	CD4+, CD8–, CD30+	C-ALCL, tumoros MF, klasszikus Hodgkin-lymphoma	CD15 hiánya és spontán regresszió elkülöníti Hodgkin-lymphomától
B (<5%)	CD4+, CD8–, CD30±	Plakk stádiumú MF	Klinikai öngyógyulás döntő; hisztológia MF-re emlékeztet
C (10%)	CD4+, CD8–, CD30+	C-ALCL, transzformált MF (CD30+)	Tumorsejtek összefüggő lemezeket alkotnak, C-ALCL-hez hasonlít
D (<5%)	CD8+, CD4–, CD30+	Primer cutan agresszív epidermotróp CD8+ T-sejtes lymphoma	Öngyógyuló lefolyás és TCR gén-monoklonalitás hiánya jellemző
E (<5%)	CD8+, CD4–, CD30+, angiocentrikus	Extranodális NK/T-sejtes lymphoma	Hemorrhagiás nekrosis jellemző; TCR génátrendeződés vizsgálat javasolt
6p25.3 (DUSP22-IRF4) (<5%)	CD4–, CD8+ vagy CD4–, CD8–, CD30+ (heterogén)	Transzformált MF, CD30+ lymphomák	6p25.3 átrendeződés – ritka, de agresszívebb lefolyású lehet

1. táblázat

Lymphomatoid papulosis altípusai (Forrás: WHO-EORTC 2018 (1))

lóságok egyéb kórképekkel tovább nehezítik a feladatunkat. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA) és pityriasis lichenoides chronica (PLC) során láthatóak hasonló megjelenésű és eloszlású testszerte változatlan stádiumú papulák a törzsön és végtagokon. LyP-el ellentétben azonban az előfordulás gyermekkorban gyakoribb, esetenként szisztémás panaszokkal társulva (2). Ugyan PLEVA és PLC esetén is megfigyelték a mérsékelt CD30 pozitivitást, ugyanakkor ez LyP-el összehasonlítva nem mutat jelentős expressziót, illetve a nagy atípusos lymphoid sejtek nem észlelhetők a szövettanban (8). Fontos kiemelni a közelmúltban Maël Blanchard és munkatársai által közölt vizsgálat eredményeit, miszerint a gyermekori LyP esetek közel 25%-ban PLEVA-ként kerültek diagnosztizálásra, az átlagos diagnosztikai késés 1,3 év volt. Megfigyelték továbbá a gyermekori esetek során meglepően magas másodlagos haematológiai malignitások rizikóját, mely 10% volt (9).

Kiterjedt arthropod reakció klinikai képe LyP-hez hasonló megjelenést ölthet, itt a szűrőcsatorna megléte, anamnesztikus adatok, illetve hisztopathológiai eredmények (CD30–) segíthetik a diagnózist (2).

Másodlagos syphilis változatos klinikai képe felvetheti LyP lehetőségét, melyben a szerológiai vizsgálatok (RPR, TPFA), illetve az atípusos CD30+ lymphoid sejtek hiánya döntő értékű (2).

Necrotizáló vasculitis főként alsó végtagokon jelentkező purpurái, necrotizált, pörkkel fedett léziói esetén segíthet a szövettani minta immunfluoreszcens vizsgálata (IgG, IgA, IgM vagy C3 komplement depozitumok a kiserek falában), illetve az atípusos CD30+ lymphoid infiltráció hiánya (2).

Ahogy a bevezetőben is említésre került, a primer kután anaplasztikus nagysejtes lymphoma (pcALCL) és lymphomatoid papulosis a CD30+ lymphoproliferatív cso-

port spektrumának két végpontjaként fogható fel. Differenciáldiagnosztikájuk talán a legnagyobb kihívást jelenti a felsorolt kórképek közül, hiszen szövettani képe közel megegyezik a LyP C altípusával. A klinikai kép segíthet, hiszen a LyP esetén a bőrtünetek általában multiplex, papulonodularis kisméretű (<2 cm) lézióként jelentkeznek, míg a pcALCL esetén a soliter vagy egy lokalizációban jelentkező nagyobb méretű, gyakran tumorosus képlet jellemző. Spontán regresszió LyP esetén gyakori, míg pcALCL kevesebb, mint az esetek negyedénél figyelhető meg (10).

Mycosis fungoidestől, különösen a papulosus megjelenésű formáktól, elkülönítése kihívást jelenthet. Segíthet az MF-nél észlelt lassú progresszió, míg LyP esetében akut szakaszok különböző stádiumú bőrtünetekkel jelentkeznek a betegen. A CD30 pozitivitás ritka esetekben MF során is észlelhető, azonban a százalékos arányuk és eloszlásuk LyP-től eltérést mutat (11).

Egyéb haematológiai malignitásoktól való elkülönítése, tekintettel az eltérő prognózis, illetve kezelési modalitásokra, kiemelt jelentőségű (pl. primer kután agresszív epidermotropikus CD8+ T-sejtes lymphoma) (lsd. táblázat) (1).

Terápia

A LyP az esetek döntő többségében önlimitáló, indolens lefolyású betegség, de súlyos, kiterjedt esetekben akár szisztémás kezelést is igényelhet.

Enyhe, lokalizált lézióknál helyi kortikoszteroid terápia eredményesen alkalmazható; 2024-es NCCN ajánlások alapján klobetazol-propionát (0,05%-os kenőcs) az esetek közel felében részleges remissziót ért el, három hónap relapszusmentes időszakkal (12). A fényterápia szintén hatékony kezelési módszer. A 2025-ös EORTC konszenzus

alapján a PUVA-val (psoralen és ultraibolya A) kezelt betegek 65%-ban teljes remissziót értek el, a relapszusmentes periódus pedig átlagosan 18 hónap volt. Nb-UVB a lokalizált, kis kiterjedésű tüneteknél mutatott javulást (11). A fényterápiát gyakran lokális terápiával kombinálva alkalmazzuk. A kumulatív UV károsodás okozta tumorizáció miatt a betegek rendszeres szűrése javasolt.

Amennyiben a szisztémás kezelés indokoltá válik methotrexát (MTX) terápia bevezetése az elsővonalbeli kezelés. NCCN 2024-es ajánlás alapján alacsony dózisú MTX (10-20 mg/hét) az esetek 80%-ban szignifikáns javulás volt elérhető (13).

Az anti-CD30 monoklonális antitest-konjugátumot (brentuximab vedotin) terápiarezisztens LyP esetekben sikeresen alkalmazták, ahol ORR 93%, CR 67% volt elérhető, ugyanakkor az esetek közel felében perifériás neuropátia jelentkezett (12).

Esetközleményekben a kórkép regressziójáról számoltak be helyileg alkalmazott karmusztin, nitrogénmustár, lokális methotrexát, imikimod krém, fotodinámia terápia és dapson alkalmazása mellett is. Lokalizált kóresetekben sebészi excízió, ill. radioterápia is megfontolható (13).

Megbeszélés

A LyP egy ritka, krónikus recidiváló lefolyású CD 30 pozitív kután lymphoproliferatív kórkép. Több szövettani altípusa ismert, melyek elkülönítése terápiás és prognosztikai szempontból is releváns. A kezelés célja elsősorban a tünetek regressziója és a fellángolások kontrollálása. Kiterjedt vagy recidiváló esetekben fototerápia, methotrexát vagy egyéb immunszuppresszív szerek alkalmazása jön szóba. A betegek pszichés támogatása is fontos, tekintettel a betegség visszatérő jellegére és a malignus transzformáció kockázatára. Ez utóbbi miatt a LyP hosszú távú követést igényel, mivel bizonyos esetekben mycosis fungoides vagy más malignus lymphoma is kialakulhat. A kórkép ritkaságára való tekintettel a beteg centrumba való irányítása és gondozása javasolt.

IRODALOM

1. 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. DOI: 10.1182/blood-2018-11-881268
2. Mikecz P., Vajda A., Bagdi E. és mtsai: Nem mindennap gondolunk rá: lymphomatoid papulosis. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, (2017) 93(2), 59–64. DOI: 10.7188/bvsz.2017.93.2.3
3. Gyöngyösi N.: A primer cutan lymphomák klasszifikációja és kezelésük újabb lehetőségei. PhD értekezés. Semmelweis Egyetem, (2020) DOI: 10.14753/SE.2020.2418
4. Bognár MA, Gyömörei Cs, Lengyel Z. Rare case of lymphomatoid papulosis type E. *An Bras Dermatol*, (2025) 100(4), 501133–3. DOI: 10.1016/j.abd.2025.501133
5. Niu N., Heberton M. M., Tang Z., és mtsai.: Lymphomatoid papulosis with DUSP22 rearrangement: A clinicopathological study of 23 cases. *J Cutan Pathol*, (2023) 52(2), 123–130. DOI: 10.1111/cup.14426
6. Kempf W., Kazakov D., Baumgartner H. P., és mtsai.: Follicular lymphomatoid papulosis revisited: a study of 11 cases, with new histopathological findings. *J Am Acad Dermatol*, (2013) 68(5), 809–816. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.12.952
7. Parks JD, Synovec MS, Masih AS, és mtsai.: Immunophenotypic and genotypic characterization of lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol*. (1992) 26(6), 968–975. DOI: 10.1016/0190-9622(92)70143-4.
8. Pomsoong C., Suchonwanit P., Chanprapaph K., és mtsai.: Pityriasis lichenoides ET varioliformis acuta and lymphomatoid papulosis type F: A case report of two entities in one patient. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. (2022) 15, 1759–65. DOI: 10.2147/CCID.S379577
9. Blanchard M., Morren M-A., Busschots A-M., és mtsai.: Paediatric-onset lymphomatoid papulosis: results of a multicentre retrospective cohort study on behalf of the EORTC Cutaneous Lymphoma Tumours Group (CLTG). *Br J Dermatol*. (2024) 191(2), 233–42. DOI: 10.1093/bjd/ljae150
10. Ortiz-Hidalgo C., Pina-Oviedo S.: Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma-A review of clinical, morphological, immunohistochemical, and molecular features. *Cancers (Basel)*. (2023) 15(16). DOI: 10.3390/cancers15164098
11. Marschalkó M., Gyöngyösi N., Noll J., és mtsai.: Histopathological aspects and differential diagnosis of CD8 positive lymphomatoid papulosis: CD8 positive lymphomatoid papulosis. *J Cutan Pathol*. (2016) 43(11), 963–73. DOI: 10.1111/cup.12779
12. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, és mtsai.: EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* (2011) 118(15), 4024–4035. DOI: 10.1182/blood-2011-05-351346.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Primary Cutaneous Lymphomas. (2024) Version 1.2024.

Érkezett: 2025.07.28.

Közlésre elfogadva: 2025.08.29.