

Primární kožní T-lymfomy: mycosis fungoides a Sézaryho syndrom

Petra Cetkovská
Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň

Kožní T buněčné lymfomy (CTCL, cutaneous T-cell lymphoma) představují asi dvě třetiny všech primárních kožních lymfomů. Nejčastějším lymfomem z CTCL s indolentním průběhem je mycosis fungoides, kdežto agresivní klinický průběh má vzácný Sézaryho syndrom. Přesné stanovení diagnózy podle nové WHO-EORTC klasifikace kožních lymfomů a určení stadia podle TNMB systému je důležité pro určení prognózy a správný výběr terapie. V časném stadiu nemoci je indikovaná léčba cílená na kožní změny, ve více pokročilé fázi nebo při agresivním průběhu je třeba podat systémovou léčbu v rámci mezioborové spolupráce.

Klíčová slova: primární kožní T lymfomy, mycosis fungoides, Sézaryho syndrom.

Cutaneous T-cell lymphomas: mycosis fungoides and Sézary syndrome

Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) accounts for two thirds of all cases of primary cutaneous lymphoma. The most common CTCL is mycosis fungoides typically running an indolent course, on the other side, the rare Sézary syndrome has an aggressive clinical course. Making accurate diagnosis and staging according to the new WHO-EORTC classification and TNMB system is essential to determine the prognosis and management. In early-stage disease patients should be treated with skin-directed treatment, in more advanced or aggressive course systemic treatment should be recommended by an interdisciplinary team.

Key words: primary cutaneous T lymphoma, mycosis fungoides, Sézary syndrome.

Onkologie 2010; 4(4): 233–236

Kožní lymfomy se rozdělují do dvou kategorií: na kožní T buněčné lymfomy (CTCL) a kožní B buněčné lymfomy (CBCL). Pokud postihují pouze kůži v době diagnózy, označují se jako primární kožní lymfomy. První samostatná klasifikace kožních lymfomů byla klasifikace Evropské organizace pro výzkum a terapii rakoviny (EORTC), která v letech 2003 až 2004 byla začleněna do používané klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO), a tím vznikla nová WHO-EORTC klasifikace primárních kožních lymfomů (1, 2, 3, 4).

CTCL představují 4 % z ne-Hodkinových lymfomů a 65 % ze všech primárních kožních lymfomů. Patří sem skupina nejčastějších klasických kožních lymfomů: mycosis fungoides (72 % z CTCL) a Sézaryho syndrom (2,5 % z CTCL), skupina primárních CD 30+ lymfoproliferativních nemocí a skupina velmi vzácných, často agresivních primárních kožních T lymfomů (tabulka 1). Incidence CTCL v posledních letech pomalu vzrůstá, muži jsou postiženi 2× častěji než ženy, především ve věku 70 let a více.

Mycosis fungoides (MF) je častý epidermotropní CTCL charakterizovaný proliferací malých až středně velkých T lymfocytů s cerebriformními jádry. Jde o pozvolna progredující lymfom, jehož klasický Alibertův-Bazinův typ má v počátku rozličné klinické projevy připomínající ekzém či psoriázu, proto bývá diagnóza většinou stanovena pozdě (v průměru až za 6 let).

Nejčastěji v místech chráněných před sluncem se najdou neinfiltrovaná růžová či erytémová ložiska až plochy nespecifické dermatitidy (tzv. premykotické stadium, obrázek 1). Postupně za mnoho let se projevy stávají více vyvýšené, ohraničené, subjektivně svědí (infiltrativní stadium, obrázek 2), až se mohou vytvořit červenohnědé ulcerující tumory (tumorózní stadium, obrázek 3). U některých nemocných může v pozdním stadiu dojít k rozšíření do uzlin a vnitřních orgánů. V jakémkoliv stadiu může nastat rychlá progresse nemoci, což je doprovázeno objevením se atypických velkých CD30+ buněk (tzv. transformace MF) (5).

Ke stanovení diagnózy CTCL jsou navržena NCCN (National Comprehensive Cancer

Obrázek 1. MF I.–II. st.



Network) vyšetření: klinické a histologické vyšetření kůže, sonografické vyšetření lymfatických uzlin a dutiny břišní ke zjištění hepatosplenomegalie a abdominálních mas, vyšetření krev-

Tabulka 1. Klasifikace CTCL dle WHO-EORTC

Indolentní klinický průběh	Agresivní klinický průběh
mycosis fungoides	Sézaryho syndrom
■ folikulotropní MF	T buněčná leukemie/lymfom dospělých
■ pagetoidní retikulóza	mimouzlinový NK/T buněčný lymfom, nosní typ
■ granulomatózní ochablá kůže	primární kožní periferní T lymfom, nespecifikovaný
primární kožní CD30+ lymfoproliferativní nemoci	■ primární kožní agresivní CD8+ T buněčný lymfom
■ primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom	■ kožní gamma/delta T lymfom
■ lymfomatoidní papulóza	
T buněčný lymfom typu subkutánní panikulitidy	
primární kožní lymfom s CD4+ malými/středně velkými pleomorfními T buňkami	

ního obrazu a počtu atypických cirkulujících T lymfocytů, rtg plic, popř. CT a PET/CT prováděná v rámci mezioborové spolupráce dermatologa, patologa a hematooonkologa. Návrh modifikované klasifikace TNMB (tumor-nodus lymphaticus-metastasis + angl. blood) a stagingu Mezinárodní společnosti pro kožní lymfomy (ISCL) pro mycosis fungoides a Sézaryho syndrom je uveden v tabulce 2 a 3 (6, 7).

Histologické změny na počátku nemoci bývají nespecifické, v časném stadiu se najde v horním koriu pruhovitý či lichenoidní infiltrát složený z lymfocytů a histiocytů, s progresí onemocnění dochází k pronikání T lymfocytů do epidermis (epidermotropizmus). V epidermis mají buňky atypický vzhled s cerebriformními jádry a mohou tvořit shluky označované jako Pautrierovy mikroabscesy. Při přechodu do tumorózního stadia je infiltrát stále více difuzní, buňky se zvětšují a epidermotropizmus může vymizet.

Imunofenotyp neoplastických buněk je nejčastěji CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-, vzácně se zjistí CD4-, CD8+. Častá je ztráta pan-T antige-

nů. U většiny případů se najde klonální přestavba genů pro T buněčný receptor (TCR).

MF je chronické onemocnění s dobrou prognózou pro většinu pacientů, ve stadiu 1A dochází k progresi jen asi v 10%. V případě progresu je ale léčba obtížná, protože dochází neustále k recidivám a onemocnění špatně reaguje na léčbu. Ve stadiu IA pět let přežívá 96%, IB/IIA 73%, IIB/III 44% a IV 27% pacientů s MF/SS.

Terapie MF se rozlišuje na lokální, cílenou na kožní změny a systémovou (6, 7, 8, 9). Při lokalizovaných kožních změnách se podávají silně účinné lokální kortikosteroidy, v zahraničí dostupný gel s 1% bexarotenem, po případě nitrogen mustard či karmustin (BCNU). Při generalizovaném postižení se používá fototerapie PUVA či fototerapie úzkopásmovým zářením UVB v premykotickém stadiu, v infiltrativním stadiu PUVA, po případě v kombinaci s interferonem či retinoidy, a v tumorózním stadiu celotělové ozáření elektronovými paprsky.

Mezi systémovou léčbu patří extrakorporální fotoféza, interferon α, rexinoidy (bexaroten), chemoterapie (metotrexát, etoposid,

lipozomální doxorubicin aj.) a nově fúzní protein obsahující toxin diftérie a protein IL-2 (denileukin diftitox) pro CD 25 pozitivní tumory, monoklonální anti CD 52 protilátka alemtuzumab a inhibitory deacetylázy histonu (vorinostat). U tumorózní MF může být dosažena remise alogenní transplantací kmenových buněk krvetvorby.

Klinické varianty zahrnují ložiskovou, bulózní, pustulózní, hyperpigmentovanou, hypopigmentovanou, poikilodermickou, verukózně hyperkeratotickou MF a řadu dalších typů. Mezi zvláštní varianty a podtypy patří **folikulotropní varianta, pagetoidní retikulóza a granulomatózní ochablá kůže**.

Folikulotropní MF je charakterizovaná klinicky postižením hlavy a krku a histologicky přítomností infiltrátů vázaných na folikuly (folikulotropizmus). Většinou je patrná mucinózní degenerace vlasového folikulu, proto se používá také označení folikulární mucinóza. Vyskytuje se nejčastěji u mužů, pacienti mohou mít intenzivně svědící seskupené folikulární papuly, akneiformní projevy až tuhá ložiska na hlavě

Tabulka 2. Klasifikace TNMB pro MF podle ISCL/EORTC

T1	kožní projevy (skvrny, plaky) na < 10% povrchu těla (BSA)
T2	kožní projevy na ≥ 10% BSA
T3	1 nebo více tumorů > 1 cm v průměru
T4	erythrodermie na ≥ 80% BSA
N0	klinicky nepostižené periferní lymfatické uzliny
N1	zvětšené lymfatické uzliny, histologicky dermatopatická lymfadenopatie
N2	klinicky zvětšené lymfatické uzliny, histologicky časně změny MF
N3	klinicky zvětšené lymfatické uzliny, histologicky rozvinuté změny MF
Nx	klinicky zvětšené lymfatické uzliny, histopatologie neprovedena
M0	bez orgánového postižení
M1	orgánové, patologicky ověřené postižení
B0	bez významného postižení krve (≤ 5% atypických Sézaryho buněk)
B1	> 5% atypických Sézaryho buněk, nízká masa nádoru
B2	≥ 1 000/μL Sézaryho buněk s klonalitou TCR, vysoká masa nádoru

Tabulka 3. Klinická stadia MF a SS

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0–2	0	0,1
III	4	0–2	0	0,1
IIIA	4	0–2	0	0
IIIB	4	0–2	0	1
IVA ₁	1–4	0–2	0	2
IVA ₂	1–4	3	0	0–2
IVB	1–4	0–3	1	0–2

Obrázek 2. MF 2. st



Obrázek 3. MF 3. st



a na krku a alopecii. Velmi charakteristická jsou infiltrovaná ložiska v obočí (10).

Prognóza je horší než u klasické MF, protože 5 let přežívá jen 70–80 % pacientů. Samotná fotochemoterapie PUVA bývá méně účinná než u klasické MF, proto se v léčbě doporučuje kombinace s retinoidy či interferonem a s radio-terapií perzistujících tumorů.

Pagetoidní retikulóza má lokalizované projevy s intraepidermální proliferací T buněk. Klinicky se projevuje jako solitární, pomalu rostoucí psoriaziformní či hyperkeratotické ložisko většinou na končetinách. Vhodnou terapií je radioterapie nebo chirurgická excize, po případě silně účinné lokální kortikosteroidy.

Granulomatózní ochablá (volná) kůže je charakterizovaná pomalou tvorbou volných záhybů kůže v podpaží a tříselech. Současně se může zjistit Hodgkinova nemoc nebo klasická MF. K léčbě se doporučuje radioterapie, po chirurgickém odstranění totiž dochází k rychlé recidivě.

Sézaryho syndrom (SS) je charakterizován vznikem erytrodermie s generalizovanou lymfadenopatií a současně nálezem Sézaryho T buněk v krvi, uzlinách a kůži. Mezinárodní společnost pro kožní lymfomy doporučuje pro stanovení diagnózy přítomné jedno nebo více následujících kritérií: absolutní počet Sézaryho buněk alespoň 1000 buněk/mm³, nález imunofenotypových abnormalit (zvýšení poměru CD4/CD8 více než 10krát a/nebo ztráta T antigenů

CD2, CD3, CD4, CD5) nebo demonstrace T klonu v periferní krvi.

Jde o vzácné onemocnění postihující výhradně dospělé. Celý kožní povrch je červený, prosáklý, olupuje se a intenzivně svědí. Současně bývá alopecie, ektropium, onychodystrofie a hyperkeratózy na dlaních a ploskách.

Histologicky se zjistí podobné změny jako u MF, ale nálezy mohou být nespecifické až ve třetině případů. V postižených uzlinách bývá monotónní hustý infiltrát ze Sézaryho buněk. Buňky mají CD3+, CD4+, CD8- fenotyp, přítomná je přestavba TCR genů. Nález klonálních T buněk v periferní krvi je důležitý pro odlišení Sézaryho syndromu od benigních erytrodermií.

Prognóza je špatná, průměrné přežití je 2–4 roky, většina pacientů umírá na oportunní infekce v důsledku imunosuprese.

Závěr

Stanovení diagnózy primárních kožních T lymfomů v počátečních stádiích je obzvláště u mycosis fungoides velmi obtížné vzhledem k pomalému rozvoji a variabilním projevům nemoci. Vyžaduje spolupráci zkušeného dermatologa a patologa, klinickopatologickou korelaci s nutností opakovaně provedených biopsických vyšetření v průběhu let. Po stanovení diagnózy je vhodné další sledování a léčení nemocných ve specializovaných dermatoonkologických centrech při fakultních nemocnicích.

Podpořeno výzkumným záměrem
MSM 0021620819 Karlovy Univerzity,
Lékařské fakulty v Plzni.

Literatura

1. Burg G, Kempf W, Cozzio A, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol*, 2005; 32: 647–674.
2. Cetkovská P. Nová WHO-EORTC klasifikace kožních lymfomů. *Čes-slov Derm* 2006; 81(2): 69–76.
3. Slater DN. The new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. *Br J Dermatol* 2005; 153: 874–880.
4. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005; 105(10): 3768–3785.
5. Schwartz RA, Lambert WC. Cutaneous T-cell lymphoma. *Emedicine Dermatology* 2009; 10.
6. Scarisbrick JJ. Staging and management of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Experim Dermatol* 2006; 31: 181–186.
7. Cetkovská P, Pizinger K, Štork J. Kožní změny u interních onemocnění. Praha: Grada, 2010.
8. Machovcová A. Kožní lymfomy. *Ref Výběr Dermatovenerol*, 2008; 4: 3–18.
9. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest*, 2005; 115: 798–812.
10. Szakos H, Pizinger K. Mycosis fungoides – folikulotropní varianta. *Čes-slov. Derm.* 2010; 85: 29–32.

doc. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň
Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
cetkovska@fnplzen.cz