

Mycosis fungoides a klinické varianty

Mycosis fungoides

MUDr. Eliška Langerová

FN u sv. Anny v Brně a LF MU Brno

Mycosis fungoides je primárně kožní T-buněčný non-Hodgkinský lymfom. Klinický obraz tohoto nemocnění je velmi pestrý, s čímž souvisí i většinou dlouhá diagnostická latence. Terapie je kombinovaná a multioborová. Jedná se o poměrně indolentní variantu kožního lymfomu v závislosti na stadiu a rozsahu onemocnění. Kromě klasické formy mycosis fungoides rozlišujeme další 3 klinické varianty: pagetoidní retikulózu, folikulární mucinózu a granulomatozní ochablou kůži.

Klíčová slova: Mycosis fungoides, kožní T-buněčný lymfom, non-Hodgkinský lymfom, pagetoidní retikulóza, folikulární mucinóza, granulomatozní ochablá kůže.

Summary

Mycosis fungoides is a primary cutaneous non-Hodgkin T-cell lymphoma. The spectrum of a clinical picture is very broad, which is the main problem to set the right diagnose for a long period of time. Therapy of this disease is combined and is based on multi-disciplinary cooperation. It is quite an indolent form of cutaneous lymphoma according to its extent and stage. Beside the classical form of mycosis fungoides there are 3 other clinical variants: pagetoid reticulosis, follicular mucinosis and granulomatous slack skin.

Key words: Mycosis fungoides, cutaneous T-cell lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, combined therapy, pagetoid reticulosis, follicular mucinosis, granulomatous slack skin.

Mycosis fungoides (MF)

- primární kožní T-buněčný lymfom
- etiopatogeneze nejasná
- tvoří 44–60 % CTCL – nejčastější typ CTCL
- 1–2 případy na 100 tis. osob/rok
- Průměrný věk manifestace je 45–55 let (nad 60 let – tumory, erytdermie, Sézaryho sy.), častěji jsou postiženi muži, černošská rasa
- Klinický obraz:
 - nespecifické kožní projevy
 - specifické kožní změny – 17 % (solitární tuhé hrboly, mnohočetná infiltrovaná ložiska, erytdermie...)
- Stadia MF: Premykotické stadium – *parapsoriasis en plaque* – velkoplaková, poikilodermická forma
 - Ekzémové stadium
 - Infiltrativní stadium – stadium plaků
 - Tumorózní stadium

Histologie

- Epidermotropizmus
- Pautrierovy mikroabscesy = hnízda atypických lymfocytů
- Subepidermální lymfocytární pruhovitý infiltrát
- CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-, CD7-, CD30-

Vyšetření

- Klinické vyšetření včetně vyšetření lymfatických uzlin
- Probatorní excize – i opakované
- Flowcytometrické vyšetření krve – stanovení % CD3+, CD4+, CD7- T-lymfocytů, imunoregulační index- poměr CD4/CD8
- Staging – RTG S+P, UZV, CT, PET/CT, eventuálně vyšetření kostní dřeně
- Cílená vyšetření před terapií

Obr. 1. *Parapsoriasis en plaque* (foto: I. DVK FN USA)



Obr. 2. MF – solitární tuhé noduly (foto: I. DVK FN USA)

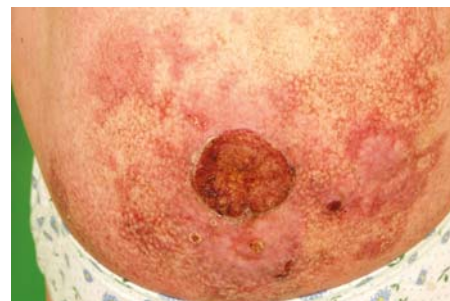


Obr. 3. MF – infiltrativní stadium (foto: I. DVK FNUSA)**Obr. 4.** MF – ložiska s infiltrací – plaky (foto: I. DVK FNUSA)**Obr. 5.** MF – tumor (foto: I. DVK FNUSA)**Diagnóza, diferenciální diagnóza**

- průměrná doba do stanovení diagnózy je 4–6 let
- pro stanovení diagnózy jsou většinou nutné opakované probatorní excize z různých projevů
- selhávání konvenční léčby
- postiženy jsou neoslněné části těla
- diferenciální diagnostika – ekzém, lupenka, lékové exantémy, syfilitický exantém, jiné tumory kůže, metastázy do kůže...

Tab. 1. ISCL/EORTC klasifikace TNMB pro MF/SS

T: kůže	
T1a	skvrny postihující < 10 % tělesného povrchu
T1b	plaky ± skvrny postihující < 10 % tělesného povrchu
T2a	skvrny postihující ≥ 10 % tělesného povrchu
T2 b	plaky ± skvrny postihující ≥ 10 % tělesného povrchu
T3	jeden nebo více kožních tumorů (≥ 1 cm v průměru)
T4	splyvají erytém pokrývající ≥ 80 % tělesného povrchu
N: (LU – lymfatické uzliny)	
N0	klinicky nezhvětšené, nesuspektní lymfatické uzliny (LU), biopsie není třeba
N1	klinicky suspektní LU, histologicky negativní pro CTCL
N1a	klonalita T lymfocytů neprokázána
N1b	klonalita T lymfocytů prokázána
N2	klinicky nezhvětšené LU, histologicky pozitivní pro CTCL
N2a	klonalita T lymfocytů negativní
N2b	klonalita T lymfocytů pozitivní
N3	klinicky suspektní LU, histologicky pozitivní pro CTCL, klonalita pozitivní i negativní
Nx	klinicky suspektní LU, histologické vyšetření nebylo provedeno
B: periferní krev	
B0	cirkulující atypické buňky (Sézaryho buňky) < 5 %
B0a	klonalita T lymfocytů negativní
B0b	klonalita T lymfocytů pozitivní
B1	cirkulující atypické buňky (Sézaryho buňky) 5 %
B1a	klonalita T lymfocytů negativní
B1b	klonalita T lymfocytů pozitivní
B2	množství nádorových buněk v krvi ≥ 1000/μl Sézaryho buněk
M: viscerální orgány	
M0	bez postižení vnitřních orgánů
M1	s postižením vnitřních orgánů

Obr. 6. MF – exulcerující tumory (foto: I. DVK FNUSA)**Obr. 7.** MF – exulcerovaný tumor (foto: I. DVK FNUSA)**Terapie**

Cílem terapie je dosažení co nejdelší remise, tzv. „disease free interval“.

I. Léčba cílená na kůži (tzv. SDT – „skin directed therapy“)

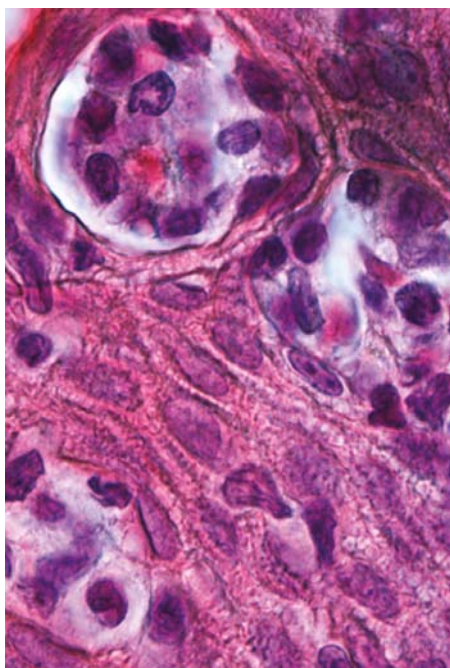
- Lokální kortikosteroidy III. a IV. třídy
- Mechlorethamin („nitrogen mustard“), lokální karmustin, bexaroten gel – v ČR nejsou registrovány
- Fotochemoterapie (PUVA), re-PUVA (retinoid + PUVA)
- Fototerapie (UVB, UVB 311, CUP – intenzifikovaný lokální zdroj UVA, SUP)
- Lokalizovaná, celotělová radioterapie (TSEB)

II. Celková léčba:

- Interferon alfa 3x týdně aplikace dle snášenlivosti od 1,5 MIU až do 15 MIU

- CAVE! flue-like syndrom
 - Retinoidy 0,5–1 mg/kg/den
 - Rexinoidy 300 mg/m²/den
 - Extrakorporální fotoferéza – Sézaryho syndrom
 - Chemoterapie – paliativní terapie
- III. Nové možnosti léčby:
- Místní terapie: PDT (fotodynamická terapie), laser-excimerový imiquimod...
 - Celková léčba:
 - monoklonální protilátky (anti CD-52 – Alemtusumab, anti CD-4)
 - dinileukin diftotox (fúzní toxin)
 - inhibitory histon deacetylázy (vorinostat, remidepsin)
 - inhibitory dihydrofolát reduktázy (DHFR, Pralatrexate)
 - transplantace kostní dřeně...

Obr. 8. Pautrierovy mikroabscesy se Sézaryho bb (barvení HE 100x, foto: doc. MUDr. Jedličková H., Ph.D.)



Průběh, prognóza

- chronický průběh
- relabující onemocnění – „disease free interval“
- přežití: 10leté
 - malé postižení (< 10%) – 84–100%
 - generalizované – 45–67%
 - tumorózní – 20–39%
 - Sézaryho sy. – 0–40%
- nízká kvalita života

Klinické varianty MF

- **Pagetoidní retikulóza**
 - lokalizované projevy s intraepidermální proliferací T buněk
 - solitární, pomalu rostoucí psoriaziformní či hyperkeratotické ložisko většinou na končetinách (Woringer-Kollopův typ)
 - vzácné jsou generalizované formy (Keto-nův-Goodmanův typ)
 - terapie: radioterapie, chirurgická excize, lokální kortikoidy

■ Folikulární mucinóza (alopecia mucinosa)/folikulotropní MF

- postižení hlavy a krku
- histologicky přítomnost infiltrátů vázaných na folikuly (folikulotropizmus)
- mucinozní degenerace vlasového folikulu
- intenzivně svědící seskupené folikulární papuly, akneiformní projevy až tuhá ložiska s alopecií
- prognóza – 5 let přežívá 70–80 % pacientů
- terapie: re-PUVA, interferon α, radioterapie

■ Granulomatózní ochablá kůže

- pomalá tvorba volných záhybů kůže v podpaží a třísech
- destrukce elastických vláken s tvorbou granulomů z mnohojaderných buněk
- terapie: radioterapie, po chirurgickém odstranění recidivuje

LITERATURA

1. Willemze R, Jaffe ES, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas; Blood 2005; 105(10): 3768–3785.
2. LeBoit PE, et al. WHO Classification of Tumours: Skin Tumours; IARC Press, Lyon 2000: 165–199.
3. Herschel S. Zackheim, Cutaneous T-cell Lymphoma – Mycosis Fungoides and Sezary Syndrom; CRC Press 2004.
4. Machovcová A. Kožní lymfomy; Czechopress agency, Praha 2009: 3–18 (reprint).

5. Kempf W, Sander ChA. Classification of cutaneous lymphomas – an update; Histopathology 2010; 56(1): 57–70.
6. Olsen EA, et al. Clinical End Points nad Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sézary syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; J Clin Oncol 2011; 29: 2598–2607.

7. Willemze R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Anals of Oncology 2010; 21(5): 177–180.
8. Pinter-Brown LC. Cutaneous T-Cell Lymphoma; dostupný: Medscape.org.