

Primer bolnika z Mycosis fungoides

M. Dolenc - Voljč, R. Tomšič, B. Zagoričnik Opara in B. Žgavec

Uvod

Mycosis fungoides (MF) – fungoidno mikoza – uvrščamo med kožne limfome, pri katerih se maligna proliferacija T-limfocitov primarno pojavi v koži. Med primarnimi kožnimi T-celičnimi limfomi zavzema približno 60 % primerov in je tako najpogostejši med njimi (1, 2). Incidenca je približno 0,3 do 0,5 na 100.000 prebivalcev na leto. Večina bolnikov je odraslih, bolezen se začne okoli 40. leta starosti, pogosteje obolevajo moški. Za MF je značilna nizka stopnja malignosti, vendar je potek kroničen, recidivi pa zelo pogosti. Sčasoma se iz kože razširi v druga limfatična tkiva in postane potencialno smrtna bolezen (1).

Etiopatogeneza maligne transformacije T-limfocitov v koži ni zadovoljivo pojasnjena. Razvoj bolezni je postopen. Sprva se reaktivna proliferacija T-limfocitov verjetno pojavi zaradi stimulacije z določenim antigenom, šele po daljšem času pa se pojavi maligna avtohtonost določenega kлона T-limfocitov (1). V napredovalih stadijih bolezni se v T-limfocitih kože pojavi neravnovesje citokinov in prehod v fenotip TH 2 s čezmerno produkcijo IL-4, IL-5 in IL-10 (3). V začetnih stadijih so kožne spremembe neznatne in lahko vrsto let ali celo desetletij potekajo s sliko generaliziranega ekcematoidnega dermatitisa in parapsoriasis ali posnemajo druge kožne bolezni. Klinična postavitev diagnoze je zato v začetku težavna in tudi histološke spremembe so neznatne in zavajajoče. Prava diagnoza se neredko ugotovi šele v stadiju kožnih plakov in tumorjev, ko so spremembe klinično in histološko značilnejše (1).

Klinični primer

Predstavljamo primer 75-letnega bolnika, ki je bil leta 1983, ko je bil star 48 let, prvič napoten na našo kliniko zaradi generaliziranega srbečega ekcematoidnega dermatitisa. Prva žarišča so se občasno pojavljala že nekaj let prej. Bolnik je bil pred tem zdrav. Glede na klinični videz je bil postavljen sum, da gre za nevrodermatitis. Bolnik se je zdravil z lokalnimi kortikosteroidnimi mazili in selektivno ultravijolično fototerapijo (SUP). Sledila je popolna regresija vseh sprememb. Po nekaj letih so se znova začela pojavljati posamezna žarišča ekcematoidnega dermatitisa, leta 1992 pa je prišlo do generaliziranega poslabšanja po trupu in okončinah, v dokumentaciji so bili opisani tudi keratotični plaki s komedoni. Opravljena je bila biopsija kože, ki je govorila za Keratosis lichenoides chronica. Bolnik se je spet zdravil s SUP in lokalnimi kortikosteroidnimi mazili, po čemer je sledila delna regresija. Leto pozneje so se začela pojavljati nova ekcematoidna žarišča in keratotični plaki, uvedeno je bilo zdravljenje s kombinacijo sistemskega retinoida acitretina po 30 mg/dan in PUVA (sistemska fotokemoterapija). Sledila je popolna regresija vseh kožnih sprememb, že po nekaj mesecih pa ponovni recidiv. Žarišča so po ponovni fototerapiji s SUP in lokalnih kortikosteroidih

povsem regresirala, približno po 1 letu je bil ukinjen tudi acitretin. Naslednja 3 leta je za občasne recidive ekcematoidnih žarišč zadoščalo lokalno zdravljenje s kortikosteroidnimi mazili. Poslabšanja kožnih sprememb je ves čas spremljal močan srbež, zaradi česar je bolnik pogosto jemal peroralne antihistaminike.

Leta 1997 je spet nastopilo poslabšanje generaliziranega ekcematoidnega dermatitisa in pojav novih infiltratov v obliki plakov. V tem letu sta bili opravljene dve biopsiji kože, prva je dopuščala Lichen myxedematosus, druga je bolj govorila za atopijski dermatitis. Alergološke preiskave so pokazale povečano število protiteles IgE za pelode trav in pršico. Bolnik je večkrat prejel injekcije depokortikosteroida, peroralne antihistaminike in ob poslabšanjih tudi parenteralni antihistaminik. Po tem zdravljenju je sledilo delno začasno izboljšanje, že po nekaj mesecih pa znova recidiv. Zaradi suma, da gre za atopijski dermatitis, je bil leta 1999 uveden ciklosporin v odmerku 200 mg/dan, vendar je bil po 6 mesecih ukinjen zaradi poslabšanja dermatitisa. V letih 2000 in 2001 je bolnik znova večkrat prejel injekcije depokortikosteroida, peroralne in občasno parenteralne antihistaminike ter kortikosteroidna mazila. Ob tem se je klinična slika le delno izboljšala. Leta 2001 se je na levi podlakti pojavila ulceracija, iz katere je bil izoliran *Staphylococcus aureus*. Po zdravljenju s sistemskim antibiotikom se je v nekaj mesecih zacelila, leta 2002 pa se je na istem mestu pojavil tumorozen infiltrat. V tem obdobju so se na koži začeli pojavljati obsežni infiltrirani plaki na nadlaktih, podlaktih, glutealno, stranskih delih trupa, po stegnih in golenih (sliki 1 in 2). Znotraj plakov in ob njih so bile prisotne številne čvrste papule, ki so po videzu spominjale na folikularno mucinozo. Leta 2003 je bila opravljena ponovna biopsija kože, ki je ugotavljala difuzen vnetni infiltrat v zgornjem dermisu in periadneksalno, sestavljen iz limfoidnih celic, med katerimi je bilo precej atipičnih limfocitov in eozinofilnih granulocitov. Pridružena je bila folikularna mucinoza, v epidermisu pa epidermotropizem in psevdoepiteliomatозна hiperplazija. Po konzultaciji dermatohistopatologov Univerzitetne klinike v Gradcu in reviziji prejšnjih histoloških preparatov je bila postavljena diagnoza Mycosis fungoides.

Opravljene so bile številne laboratorijske preiskave, med katerimi poleg blage hiperlipidemije nismo ugotavljali odstopanj. Periferne bezgavke niso bile povečane, rentgensko slikanje prsnega koša in ultrazvočna preiskava trebuha sta bila brez posebnosti. Izvid punkcije kostnega mozga je bil normalen. MF smo tako uvrstili v stadij IIB. Uvedli smo zdravljenje s kombinacijo PUVA in acitretinom v začetnem odmerku 50 mg/dan. Po nekaj mesecih je sledilo delno izboljšanje plakov, zato smo se leta 2004 odločili še za uvedbo interferona (INF) alfa 2a (Roferon) v začetnem odmerku 3 milijone IE s.c. trikrat na teden. Odmerek smo po nekaj tednih povečali na 6



Sliki 1 in 2. Obsežni plaki in tumorozni infiltrati na okončinah, trupu in glutealno ob postavitvi diagnoze MF leta 2003.

milijonov IE trikrat na teden. Hkrati smo nadaljevali zdravljenje z acitretinom v odmerku 20 do 30 mg/dan. Zaradi pojave urtikarije in poslabšanja srbeža smo po nekaj mesecih PUVA prekinili ter zdravljenje nadaljevali s kombinacijo IFN alfa 2a (3 milijone IE trikrat na teden) in acitretina (20 mg/dan). Opažali smo postopno regresijo večine kožnih sprememb, proti zdravljenju so bili odporni posamezni večji tumorozni infiltrati na levi podlahti, levem stegnu in na goleni. Ti tumorji so bili

uspešno obsevani z ionizirajočimi žarki (Co 60 oz. elektroni – energija 6 MeV) v 10 frakcijah s skupnim odmerkom 25 Gy.

Od 2005 do 2007 so se občasno še pojavljali novi plaki in papule glutealno, na stegnih, golenih in spodnjem delu trupa. Leta 2006 je bilo več tumoroznih infiltratov – na desnem stegnu, nad desnim bokom in desnem komolcu – zdravljenih lokalno s karmustinom, lokalna aplikacija mazila BCNU je trajala 3 tedne. Na mestu zdravljenja na desnem stegnu je nastala prehodna razjeda, ki se je v nekaj mesecih zacelila, drugod pa se je pojavila le zmerna rdečina kože. Večji infiltrat glutealno desno je bil paliativno obsevan z rentgenskimi žarki (energija 100 kV) v 3 frakcijah po 2,5 Gy na dan. Tudi na tem mestu je nastala obsežna razjeda, ki se je postopno zacelila. Bolnik je hkrati neprekinjeno prejemal sistemske zdravljenje z IFN alfa 2a (3 milijone IE trikrat na teden) in acitretinom (20 do 30 mg/dan).

V letu 2007 sta se pojavili normocitna anemija (Hb 98 g/L) in levkopenija (L $3,7 \times 10^9/l$), kar smo pripisovali IFN, zato smo ga dajali samo dvakrat na teden, po izboljšanju laboratorijskih izvidov pa spet trikrat na teden. Istega leta je bil kirurško odstranjen bazocelularni karcinom kože na hrbtu. Leta 2008 smo znova opazili levkopenijo (L med $2,9 \times 10^9/l$ in $3,4 \times 10^9/l$), zato smo IFN injicirali le dvakrat na teden. Bolnik od takrat ves čas prejema 3 milijone IE IFN alfa 2a dvakrat na teden in 10 mg acitretina na dan. Večina kožnih žarišč je skoraj popolnoma regresirala (sliki 3 in 4). Manjši tumorozni plak ob desnem komolcu je bil novembra 2009 obsevan z rentgenskimi žarki (energija 100 kV) v treh frakcijah po 3 Gy, s čimer je bil dosežen dober regres. V zadnjem letu vztrajajo še manjše papule ob komolcih in anularno žarišče na goleni, kar dodatno zdravimo z lokalnim kortikosteroidom. V zadnjih letih nismo opazili novih žarišč. Bolnik nima drugih kliničnih znakov napredovanja bolezni. Kontrolne laboratorijske preiskave krvi v januarju 2010 so spet pokazale blago normocitno anemijo, drugi izvidi pa niso odstopali od normalnih.

Od sopojavov zdravljenja z acitretinom smo opažali poslabšanje hiperlipidemije, ki je ob zdravljenju s statinom urejena. Poleg levkopenije in prehodne anemije nismo opazili drugih kroničnih sopojavov, ki bi jih lahko pripisali zdravljenju z IFN. Akutni sopojavi z gripi podobnimi simptomi po injiciranju IFN so v nekaj tednih minili.

Razprava

Primer našega bolnika z MF je zanimiv z več vidikov. Prikazuje dolgotrajni potek bolezni in težavnost diagnoze v prvem stadiju, ko so kožne in histološke spremembe neznačilne. Od prvih kožnih sprememb do potrditve MF je minilo 20 let. Neredko se srečujemo z bolniki, ki imajo več let recidive srbečega ekcematoidnega dermatitisa, za kar iščemo številne vzroke, predvsem atopijski dermatitis, izpuščaj po zdravlilih, paraneoplastični dermatitis, parapsoriasis ali druge kožne bolezni. Pri takih bolnikih moramo v diferencialno diagnozo uvrstiti tudi začetni stadij MF in ponavljati biopsije kože, poleg histologije pa po potrebi opraviti tudi imunohistokemično preiskavo, ki omogoča natančnejšo imunofenotipizacijo T-limfocitov. Sodobne molekularnobiološke tehnike, ki opredeljujejo poliklonalnost ali monoklonalnost T-limfocitov, so lahko v pomoč, vendar v začetnih stadijih bolezni niso zanesljiv pokazatelj (1). Kljub temu imajo bolniki z MF v stadiju IA dobro prognozo in agresivno zdravljenje ni potrebno.



Sliki 3 in 4. Stanje leta 2009, dobra regresija večine plakov in tumorjev.

Po sodobnih priporočilih v tem stadiju zadošča zdravljenje z lokalnimi kortikosteroidi, UVB- ali PUVA-fotokemoterapijo (2, 4). Naš bolnik je tako zdravljenje tudi prejel, čeprav ob drugi delovni diagnozi. Tem terapevtskim ukrepom lahko pripišemo začetno izboljšanje in popolne remisije, ki so bile dosežene v prvih letih bolezni.

Pri bolniku se je v prvih letih diferencialnodiaagnostično ponujala možnost atopijskega dermatitisa oz. neurodermitisa, ker je imel znano preobčutljivost za pelode trav in pršico. Vendar retrogradno ocenjujemo, da atopija najverjetneje ni bistveno vplivala na potek kožnih sprememb. Ob fototerapiji, antihistaminiki in depokortikosteroidih bi se izboljšal tudi atopijski dermatitis, vendar bi izboljšanje pričakovali tudi po uvedbi ciklosporina. Pri bolniku pa so se kožne spremembe med zdravljenjem s tem zdravilom poslabšale. V literaturi

obstajajo poročila o poslabšanju MF med zdravljenjem s ciklosporinom, zato se to zdravilo pri tej bolezni odsvetuje (5). Druga možna diagnoza je bila redka kožna bolezen *Keratosis lichenoides chronica*, na katero je kazal histološki izvid leta 1992. Bolnikov primer je bil takrat tudi objavljen s to diagnozo (6). Uvedeno je bilo sistemsko zdravljenje z acitretinom, po katerem je nastopilo delno izboljšanje, vendar je acitretin učinkovito zdravilo tudi za MF v prvih stadijih (2).

Ob ugotovitvi diagnoze MF leta 2003 smo zaradi kožnih tumorjev stadij bolezni uvrstili v IIB. Glede na priporočila za zdravljenje iz leta 2006 prihaja v tem stadiju v poštev predvsem kombinacija IFN in PUVA (2, 3). Naš bolnik je tako kombinacijo prejemal le nekaj mesecev, pozneje pa smo PUVA prekinili zaradi kronične urtikarije, poslabšanja srbeža in bolnikovega strahu pred škodljivim učinkom fototerapije na kožo. Ali lahko pojav bazocelularnega karcinoma na koži hrbta pripišemo večkratnemu zdravljenju s fototerapijo, je težko oceniti, ker se je bolnik že pred boleznijo rad zadrževal na soncu. Sistemsko zdravljenje smo pri bolniku nadaljevali s kombinacijo IFN in retinoida v majhnem odmerku, kar prejema, ob rednih kontrolah laboratorijskih preiskav, že več kot 5 let. Ta kombinacija se je pri njem izkazala kot uspešna, čeprav smo opazili zelo počasno in postopno regresijo ekcematoidnih žarišč in obsežnih tumoroznih plakov na trupu in okončinah. Kombinacija IFN in retinoida naj bi bila manj uspešna kot kombinacija IFN in PUVA (2, 3), vendar v nekaterih primerjalnih raziskavah med tema metodama zdravljenja niso bili vključeni bolniki v stadiju IIB ali pa stadij II ni bil natančneje opredeljen (2).

Pri bolniku v zadnjih 5 letih nismo uspeli doseči popolne remisije, ki po definiciji pomeni 100-odstotno regresijo vseh kožnih sprememb za vsaj 4 tedne. Vendar pri MF to ni nujno edini cilj zdravljenja. Čeprav je popolna remisija zaželeno, pa njena odsotnost še ne pomeni nujno slabe prognoze. Namen zdravljenja je predvsem izboljšati možnosti za preživetje in ohraniti kakovost življenja. Za tak cilj pri MF ni nujna eradicacija vseh kožnih plakov in tumorjev, ampak je treba doseči čim boljši nadzor nad njihovim pojavljanjem, zmanjšati tumorsko breme ter s tem zmanjšati možnost širjenja bolezni v bezgavke in preprečiti prehod limfoma v agresivnejšo obliko, ki se histološko kaže s prisotnostjo večjih celic (7). Pri nizko malignem limfomu, kot je MF, je tak pristop k zdravljenju možen.

Po priporočilih naj bi IFN ukinili leto potem, ko je dosežena popolna remisija kožnih sprememb (4, 8), vendar so popolne remisije pri razširjenih kožnih plakih in tumorjih redke (7). Pri našem bolniku zato zdravljenje z IFN kljub dobri regresiji večine sprememb nadaljujemo v odmerkih, ki se priporočajo kot vzdrževalno zdravljenje (4).

Naša izkušnja pri bolniku je tudi, da je treba na ugoden učinek IFN čakati več mesecev in da morda ni nujno hitro povečati odmerka in pogostosti aplikacij. Glede na nekatera priporočila bi lahko odmerek IFN povečali do 9 milijonov IE s.c. trikrat na teden ali vsak dan ali pa bi uporabljali celo večje odmerke (8). Odmerke IFN je smiselno določiti individualno, glede na klinično sliko, pridružena zdravila in druge bolezni pa glede na bolnikovo toleranco za zdravilo, ki je individualno različna (3). Odmerek IFN je bil pri našem bolniku ves čas majhen in ni presegal 6 milijonov IE trikrat na teden. S tem smo dosegli dobro sodelovanje bolnika, malo

sopojavov zdravljenja in dobro kakovost življenja. Bolnik je svoje življenjske aktivnosti lahko bolj ali manj nemoteno opravljal, ves čas se je zdravil ambulantno in hospitalizacija od leta 2003 nikoli ni bila potrebna.

Proti zdravljenju odporni tumorji so bili pri bolniku dodatno obsevani z ionizirajočimi žarki. Na mestih obsevanja so ostale le rezidualne atrofične brazgotine, recidivov nismo opažali. Manjše plake ob komolcih in anularno žarišče na goleni zadovoljivo nadzorujemo z lokalnimi kortikosteroidi. Potek MF pri bolniku je za zdaj ugoden. Bolnika redno spremljamo enkrat na 2 meseca na Dermatovenerološki kliniki, hkrati je tudi pod redno kontrolo onkologinje, po potrebi njegov primer obravnavamo na dermatoonkološkem konziliju.

Pri predstavljenem bolniku je nazorno prikazana uspešnost kombiniranega zdravljenja, tako sistemskega z INF in retinoidi kot tudi lokalnega s kortikosteroidi in paliativnim obsevanjem.

Ob koncu bi želeli poudariti, da je za bolnike z MF, pa tudi z drugimi kožnimi limfomi, nujen interdisciplinarni pristop, pri katerem je v ospredju dobro sodelovanje med onkologom in dermatologom.

Viri

1. Kempf W, Burg G. Cutaneous Lymphomas. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M et al, eds. Braun-Falco's Dermatology. 3th ed. Heidelberg: Springer, 2009: 1478–502.
2. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1014–30.
3. Knobler E. Current Management Strategies for Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clinics in Dermatology* 2004; 22: 197–208.
4. Dummer R, Assaf C, Bagot M et al. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: Who, when, what? *Eur J Cancer* 2007; 43: 2321–29.
5. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M et al. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1095–107.
6. Skmrkolj A, Popovič R, Lunder T. Keratosis lichenoides chronica. *Acta dermatovenerolog APA* 1995; 4: 67–72.
7. Vonderheid EC. Treatment planning in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Therapy* 2003; 16: 276–82.
8. Olsen EA. Interferons in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Therapy* 2003; 16: 311–21.