

Tanja Prunk¹, Pij Bogomir Marko²

Obravnava bolnika s Sezaryjevim sindromom

The Management of Sézary Syndrome Patient

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Sezaryjev sindrom, neoplastični limfociti T, eritrodermija, fungoidna mikoza, diferencialna diagnostika, histološke ugotovitve, zdravljenje

Sezaryjev sindrom je redka levkemična oblika kožnega T-celičnega limfoma z neznano etiologijo in agresivnim kliničnim potekom. Zanj je značilna eritrodermija, generalizirana limfadenopatija in neoplastični CD4+ spominski limfociti T, imenovani Sezaryjeve celice, v koži, bezgavkah in periferni krvi. Kožne spremembe so lahko nekaj let neznčilne in otežujejo postavitev diagnoze, saj posnemajo ostale pogostejše benigne kožne bolezni, vključno z atopijskim dermatitisom. Zaradi omenjenega moramo pri bolnikih s povišanimi vrednostmi IgE ob klinični sliki eritrodermije opraviti dodatne preiskave za potrditev T-celičnega limfoma kože. Histološke ugotovitve, visoko CD4/CD8-razmerje in prisotnost Sezaryjevih celic v periferni krvi so v pomoč pri postavitvi prave diagnoze. Žal so tudi histološki izvidi na začetku nespecifični in se Sezaryjev sindrom v povprečju dokaže šele šest let po pojavu prvih kožnih sprememb. S tem kompleksnim fenotipom se povezuje slab klinični rezultat, s slabo prognozo, saj je petletno preživetje po postavitvi diagnoze ocenjeno na samo 25 %. Sezaryjev sindrom trenutno velja za neozdravljivega. Vse oblike zdravljenja, ki so na voljo, pomagajo le pri obvladovanju bolezni, niso pa se pokazale uspešne pri podaljšanju življenja bolnikom, z izjemo zdravljenja z metotreksatom. Zdravljenje napredovalih stopenj Sezaryjevega sindroma ni standardizirano in ostaja terapevtski izziv. Predstavljamo primer bolnika, ki smo mu tri leta po pojavu prvih srbečih, mokasto luščičih in eritematoznih kožnih sprememb potrdili Sezaryjev sindrom. Po obsežni diagnostiki ter postavitvi stadija bolezni smo ga začeli zdraviti z nizkimi odmerki metotreksata.

ABSTRACT

KEY WORDS: Sézary Syndrome, neoplastic T cells, erythroderma, mycosis fungoides, differential diagnosis, histologic findings, treatment

Sézary Syndrome is a rare leukemic cutaneous T-cell lymphoma with unknown etiology and an aggressive clinical course. It is characterized by erythroderma, generalized lymphadenopathy and neoplastic CD4+ memory T cells called Sézary cells in the skin, lymph nodes and peripheral blood. The early course of the disease is usually misdiagnosed because skin lesions may be atypical for several years because they mimic other more common benign skin diseases, including atopic dermatitis. For this reason we must carry out fur-

¹ Tanja Prunk, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; tanja.prunk@gmail.com

² Asist. mag. Pij Bogomir Marko, dr. med., Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

ther investigations on patients with erythroderma and higher levels of IgE to confirm cutaneous T-cell lymphoma. Histological findings, high CD4/CD8 ratio and presence of Sézary cells in peripheral blood are helpful in reaching a correct diagnosis. The diagnostic process is made even more challenging because the histology is often nonspecific at the beginning and the median duration from the initial appearance of skin lesions to a diagnosis is almost six years. This complex phenotype is associated with a poor clinical outcome and a poor prognosis as an estimated survival rate of five years is only 25% after diagnosis. Sézary syndrome is currently incurable. In general, available therapies are effective in controlling the disease, but they have not been shown to prolong life, with the exception of treatment with methotrexate. The treatment of advanced stages of Sézary syndrome is a huge therapeutic challenge as there is no standard or definite curative treatment regimen. We present a case of a patient with confirmed Sézary syndrome three years after the first appearance of itchy, floury scaling and erythematous skin lesions. After extensive diagnostics and setting the stage of the disease, we started treating him with low doses of methotrexate.

UVOD

Kožni T-celični limfomi so heterogena skupina ne-Hodgkinovih limfomov, za katere je značilen začetek z razraščanjem klonsko pridobljenih malignih limfocitov T v koži (1). Dva najpogostejša podtipa primarnih kožnih T-celičnih limfomov sta fungoidna mikoza (FM), ki zajema 50–72 % primerov, in Sezaryjev sindrom (SS), ki ga najdemo v 1–3 %. FM in SS sta sicer še vedno razmeroma redka, z incidenco 4,1/1.000.000 ljudi na leto (1, 2). Pogosteje se pojavljata pri moških (2). Številne raziskave so opredelile skladen vzorec kromosomskih nepravilnosti, ki so skoraj identične pri bolnikih s SS in FM, kar kaže na to, da to nista dve ločeni bolezenski entiteti, temveč da SS in FM predstavljata del spektra iste bolezni s podobno patogenezo (3).

FM je kronična bolezen, ki počasi napreduje skozi več let ali desetletij (4). Zanj je značilen blag potek, ki vodi iz ekcematoidnega stadija do infiltrativnega stadija in na koncu do tumorskega stadija (1). SS, levkemična različica FM, je bolezen z veliko agresivnejšim potekom (1, 5). Čeprav so bili vloženi številni napor, da bi odkrili patogenetsko pomembne gene, je vzrok SS še vedno neznan (6). Nekateri povezujejo nastanek

bolezni z naslednjimi mikroorganizmi: s človeškim T-celičnim limfotropnim virusom, Epstein-Barr virusom, s citomegalovirusom in z bakterijo *Staphylococcus aureus* (7).

SS definira triada eritrodermije, generalizirane limfadenopatije in prisotnosti malignih celic T, imenovanih Sezaryjeve celice, v koži, bezgavkah in periferni krvi (4). Sezaryjeve celice so srednje velike celice, z velikim okroglim ali ovalnim jedrom in s kromatinom, ki je videti zviti v klobčič – cerebriformno jedro. Jedro obdaja ozek rob svetlo modre citoplazme (8). Limfomske celice imajo membranske značilnosti limfocitov T: CD2+, CD3+, TCRbeta+, CD5+, CD4+, CD8- (8). V napredovali bolezni so prisotne tudi v kostnem mozgu (4).

Za SS so značilni tudi intenziven pruritus, alopecija, palmoplantarna hiperkeratoza, onihodistrofija in imunosupresija (5). Bolezen se običajno začne s kožnimi spremembami, nato se razširi v bezgavke in v notranje organe. Prvi simptom je lahko srbenje kože (8). Kožne spremembe so lahko nekaj let neznatne in otežujejo postavitev diagnoze še tako izkušenemu dermatovenerologu, saj posnemajo ostala nemaligna obolenja z eritrodermijo, kot so: *pityriasis rubra pilaris*, psoriza, atopijski dermati-

tis (AD), preobčutljivostne reakcije na zdravila ali reakcije presadka proti gostitelju (8, 9). Postavitev diagnoze je velik izziv, ker je histologija SS pogosto nespecifična in redko patognomonična (9).

SS lahko potrdimo, če so prisotne klinične značilnosti in je Sezaryjevih celic v krvi več kot 1000/ml, če je povečana populacija CD4/CD8 v periferni krvi s prevlado celic CD4+ glede na CD8+ (CD4/CD8-razmerje > 10), če Sezaryjeve celice s premerom > 14 µm predstavljajo > 20 % krožečih limfocitov in če so nekateri označevalci, kot so CD2, CD3, CD4 in CD5, odsotni (10, 11). Za opredelitev je potrebna tudi histološka preiskava kože in prizadete bezgavke (8).

S tem kompleksnim fenotipom se povezuje slab klinični rezultat s slabo prognozo, saj je mediana preživetja med 2 in 4 leti po postavljeni diagnozi (6, 12). Običajni vzrok smrti je huda okužba ali prehod bolezni v še bolj agresivno obliko velikoceličnega limfoma (10).

Način zdravljenja FM izberemo glede na stadij bolezni, starost in splošno stanje bolnika (3). Stadij bolezni določimo s pomočjo klasifikacije TNMB (angl. *tumor-node-me-*

tastasis-blood) (tabela 1, tabela 2), posebej prilagojene za FM in SS, ki je izpeljanka klasifikacije rakavih obolenj TNM (angl. *tumor-node-metastasis*) (3). Za napredovalo bolezen se štejejo stopnje od IIB do IVB (1). Pri SS zdravljenja ne izbiramo posebej glede na stadij bolezni. V tem trenutku ni na voljo nobene specifične terapije za to bolezen, SS trenutno velja za neozdravljivega (6, 14). Vse oblike zdravljenja, ki so na voljo, lahko pomagajo samo pri obvladovanju bolezni, niso pa se pokazale uspešne pri podaljšanju življenja bolnikom, z izjemo zdravljenja z metotreksatom (3, 15).

Zdravila prve izbire za SS so: ekstrakorporealna fotoforeza, interferon alfa, denilevkin diftitoks, klorambucil in prednizolon (16, 13). Zdravila druge izbire pa so beksaroten, kemoterapija, alemtuzumab in metotreksat (16, 13).

PREDSTAVITEV PRIMERA

76-letnemu moškemu so se oktobra 2009 začela pojavljati eritematozna, srbeča in mokasto luščeca žarišča na koži različnih delov telesa. Njegova družinska anamneza je bila glede kožnih bolezni negativna. Bol-

Tabela 1. TNM- in B-klasifikacija pri bolnikih s fungoidno mikozo in Sezaryjevim sindromom (13).

T (koža)	
T1	žarišča na koži (lise, plošče < 10 % površine kože)
T2	žarišča na koži (lise, plošče ≥ 10 % površine kože)
T3	eden ali več tumorjev (> 1 cm v premeru)
T4	generalizirana rdečina (> 80 % površine kože)
N (bezgavke)	
N0	niso povečane
N1	klinično povečane, histološko reaktivne
N2	klinično niso povečane, histološko patološke
N3	klinično povečane in histološko patološke
M (notranji organi)	
M0	ni prizadetosti notranjih organov
M1	prizadetost notranjih organov
B (kri)	
B0	atipične celice v krvi niso prisotne (< 5 %)
B1	več kot 5 % atipičnih celic v krvi

Tabela 2. Določitev stadija pri bolnikih s fungoidno mikozo in Sezaryjevim sindromom (13).

Stadij ^a	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1–2	1	0
IIB	3	0–1	0
IIIA	4	0	0
IIIB	4	1	0
IVA	1–4	2–3	0
IVB	1–4	0–3	1

^a Deskriptor B ne vpliva na določitev stadija.

nik se je že vrsto let zdravil z enalaprilom, s terazosinom, z indapamidom zaradi arterijske hipertenzije in varfarinom zaradi paroksizmalne atrijske fibrilacije. Leta 2006 je bil obsevan zaradi papilarnega karcinoma prostate. Anamnestični podatki o alergijskih boleznih so bili negativni. Na Oddelku za kožne in spolne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Maribor je bil prvič bolnišnično zdravljen februarja 2010 zaradi eritrodermije. Opravljene so bile številne laboratorijske preiskave, ki so pokazale povišan krvni sladkor (6,7 mmol/l), blago zvišano ureo (7,6 mmol/l) in kreatinin (122 umol/l), povišan celokupni holesterol (6,9 mmol/l) ter močno povišane vrednosti celokupnih IgE (763 kE/l). Izvidi radioalergosorbentnih (RAST) testov so pokazali pozitiven odgovor na naslednje alergene: beljak, ribe, pšenica in arašidi. Epikutano testiranje s standardno lestvico alergenov je bilo negativno, pozitivni pa so bili vbodni testi na pomladna drevesa. Postavljena je bila diagnoza AD. Uvedeno je bilo zdravljenje z razredčenim kortikosteroidnim mazilom in cetirizinom.

Bolnik je bil na našem oddelku zdravljen še štirikrat. Med prvim od nadaljnjih bolnišničnih zdravljenj, oktobra 2010, smo ob kliničnem pregledu v levem ingvinalnem prostoru zatipali povečano elastično bezgavko. Ponovno smo izmerili vred-

nost celokupnih IgE, ki so bili zelo visoki, 1.650 kE/l. Histološki izvid vzorca kože je pokazal subakutni nespecifični dermatitis, ki je v korelaciji s klinično sliko govoril še najbolj v prid diagnoze AD. Julija 2011 je bil ponovno sprejet pri nas zaradi poslabšanja kožnega stanja. Koža na trupu je bila izredno suha, vidna so bila diskretna makulozna eritematozna žarišča na koži zgornjih in spodnjih okončin. Po hrbtiščih rok ter po podlahteh je bila koža nekoliko lihenificirana. Po medialni strani podlahti je bilo videti manjša, za mezinčev noht velika, blago infiltrirana kožna žarišča. Obojestransko ingvinalno smo zatipali po dve čvrsti elastični bezgavki, v velikosti 2 × 1 cm. Ponovili smo biopsijo kožnih sprememb in vzorec kože poslali na imunohistokemijsko preiskavo, ki je pokazala CD4-pozitivne limfocite, ki so bili nekoliko številčnejši od CD8-limfocitov. V pregledanem ni bilo jasnih morfoloških karakteristik za FM. Klinično in imunohistokemično je šlo pri bolniku za *parapsoriasis in placibus*.

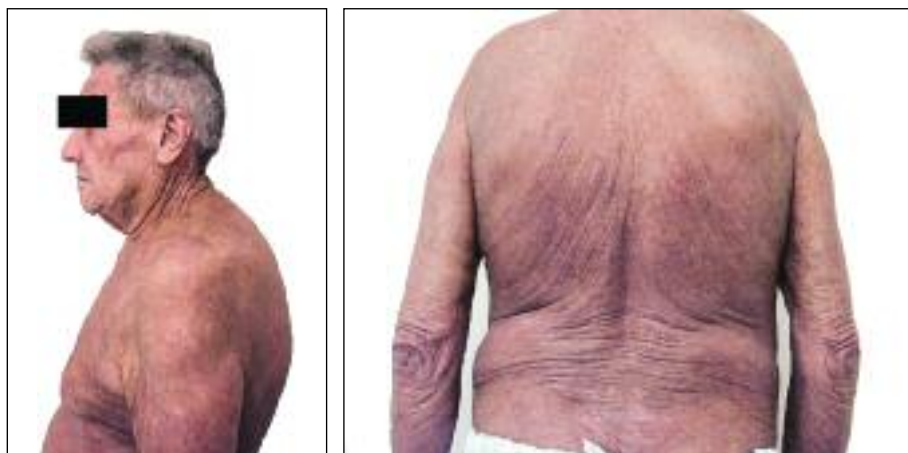
Septembra 2011 se je pričel zdraviti s fototerapijo s psoraleni in z ultravijoličnimi žarki A (PUVA), vendar je ni dobro prenašal. Pojavil se je izrazito močan srbež kože ter serozni mehurji na koži podlahti in hrbtišč rok, močnejše so mu otekale goleni, v laboratorijskih preiskavah smo opazovali zvišane dušične retente (urea 10,8 mmol/L,

kreatinin 150 $\mu\text{mol/L}$). V nadaljevanju smo zato prekinili s PUVA-terapijo in pričeli s fototerapijo z ozkospektralnimi ultravijoličnimi žarki B (311 nm), po kateri se je kožno stanje izboljšalo.

Kožno stanje se je konec julija 2012 močno poslabšalo. Pojavljali so se tudi napadi mrzlice. V zadnjem letu je bolnik shujšal za 7 kg, kljub temu da je imel dober apetit. Zaradi eritrodermije, limfadenopatije in močnega srbeža kože je bil ponovno sprejet v bolnišnico. Ob kliničnem pregledu smo zatipali povečane ingvinalne bezgavke obojestransko, na vsaki strani po tri čvrste, premakljive, velike 3×2 cm v premeru, gladke površine, palpatorno neboleče. Med bolnišničnim zdravljenjem je bilo uvedeno zdravljenje z metilprednizolonom i. v. 60 mg/dan. V lokalni terapiji je prejemal razredčeno kortikosteroidno in indiferentno mazilo.

Avgusta 2012 smo v dermatološkem statusu pri bolniku opazili generalizirano prizadetost kože z eritemom, melanoeritrodermo (slika 1), kronični skvamozni ragadiformni dermatitis na stopalih in dlaneh (slika 2) ter eritem in luščenje na koži obraza in lasišča (slika 3). V sklopu nadaljne diagnostike smo opravili histopatološko preiskavo kože, ki je pokazala prisotnost gostejšega limfohistiocitnega infiltrata v superficial-

nem dermisu in nekoliko globlje, v katerem se poleg histiocitov in drobnih limfocitov nahajajo tudi drobne do srednje velike atipične celice s cerebriformnimi jedri. Žariščno so atipični limfociti prisotni znotraj epidermisa, obkroženi s svetlim halojem. Imunohistokemično so atipični limfociti pozitivni za CD3, CD4, CD5, kažejo reducirano ekspresijo CD7, so negativni za CD20, CD8 in citotoksične granule. Omenjene histološke spremembe ustrezajo in potrjujejo FM. Dodaten izvid molekularno genetskih preiskav za določanje klonalnosti limfoidnih proliferacij je z uporabo metod ekstrakcije DNA, IdentiClone IGH, TCRB in TCRG Gene Clonality Assay pokazal obstoj monoklonalnih celic T in monoklonalnih celic B v vzorcu. Monoklonska populacija celic T je mejno prevladovala nad poliklonskim ozadjem, zato so vzorec označili kot monoklonski v poliklonskem okolju. Ob pregledu razmaza periferne krvi so bili vidni atipični limfociti z rahlo strukturo kromatina in zažetim lobuliranim jedrom. V vzorcu periferne krvi so prevladovali CD4+ limfociti T, ki so kazali nenormalno ekspresijo antigena CD3, z značilnostmi klonalne proliferacije limfocitov T. Izvid citopatološke preiskave punkcije bezgavke levo ingvinalno je pokazal zrele limfocite, med njimi



Slika 1. Generalizirana prizadetost kože z eritemom, melanoeritrodermo.



Slika 2. Kronični skvamozni ragadiformni dermatitis na dlaneh.



Slika 3. Eritem in luščenje na koži celotnega lasišča.

mlajše oblike limfocitov, redke makrofage in nekaj limfoidnih celic s povečanimi jedri. Imunofenotipizacija s pretočnim citometrom je pokazala 92 % limfocitov T, med njimi 94 % CD4+ limfocitov T, ki izražajo T-celični antigen CD3 nekoliko nižje intenzitete.

Izvid je govoril za klonalno proliferacijo limfocitov T. CT abdomna in CT toraksa nista pokazala razširjenosti bolezni v notranje organe. Citogenetska analiza celic kostnega mozga ni pokazala strukturnih ali številčnih kromosomskih sprememb.

Glede na klinično sliko in opravljene preiskave smo pri bolniku lahko potrdili T-celični limfom kože, s sliko SS. Pri bolniku je bila namreč prisotna značilna triada, ki klinično in laboratorijsko označuje SS:

- eritrodermija,
- atipični limfociti v povečanih bezgavkah in
- 26 % atipičnih limfocitov v periferni krvi.

Glede na TNMB-klasifikacijo smo ga uvrstili v IVA-stadij (T4, N3, M0). Zaradi eritrodermije in potrebe po sistemskem zdravljenju smo se odločili za zdravljenje z metotrektatom, in sicer 25 mg (0,5 ml) i. m. enkrat tedensko. Terapevtska odločitev za zdravljenje z metotrektatom je temeljila predvsem na naših dobrih izkušnjah pri zdravljenju z antagonistom folne kisline in dostopnosti do zdravljenja, saj je bolnik želel nadaljevati zdravljenje v naši ustanovi, kjer ekstrakorporealne fotofereze ne izvajamo, prav tako nimamo lastnih izkušenj z uporabo preostalih terapevtskih možnosti, ki so priporočena kot zdravljenja prve izbire za zdravljenje FM in SS.

RAZPRAVA

SS je redka bolezen neznane etiologije. Pri našem bolniku bi lahko predhodno obsevalno zdravljenje zaradi karcinoma prostate predstavljalo možen dejavnik tveganja za nastanek SS.

Raziskave kažejo na možnost pojavljanja sekundarnih malignih tumorjev pri 1 do > 10 % predhodno obsevanih bolnikov (17). Možno je sklepati, da radiokancerogeneza ni odvisna samo od obsevanja posameznih celic, temveč tudi od odgovora celotnega tkiva oz. organa na ionizirajoče sevanje (17). Brenner s sodelavci je primerjal incidence sekundarnih tumorjev pri bolnikih, ki so bili zaradi karcinoma prostate zdravljeni z obsevanjem ali s kirurškim posegom. Opazili so največjo incidenco sekundarnih tumorjev na mehurju in danki, značilnega povečanja pojava levkemij pa niso opazili (18).

Da se solidni tumorji pogosteje pojavljajo pri bolnikih, ki so bili obsevani, je ugotovil tudi Wolden s sodelavci, sekundarne levkemije pa pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo (19). Pri opredelitvi vloge obsevanja za vznik sekundarnih malignomov moramo biti previdni in upoštevati tudi tiste dejavnike, ki niso povezani z obsevanjem (17). Patogeneza SS ostaja nejasna (20).

Kot smo omenili že v uvodu, se kožne spremembe pri bolnikih s SS na začetku kažejo zelo neznačilno. Pogosto je zelo težko klinično razlikovati kožne T-celične limfome od različnih pogostejših benignih bolezni, ki se tudi kažejo z eritrodermijo, vključno z AD (21). Obstajajo nasprotujoča si mnenja, ali naj bi bil AD povezan z zmanjšanim ali povečanim tveganjem za nastanek kožnih T-celičnih limfomov (22, 23). AD se običajno pojavi v otroštvu in pri večini bolnikov pojema med puberteto (24, 25). Vendarle pa se pri manjšini bolnikov bolezen nadaljuje ali ponovno pojavi v odrasli dobi (26). V nekaterih primerih lahko odrasli tip AD povzroči eritrodermijo, ki zajema 3,3–17 % vseh eritrodermij (27, 28). Tako se lahko klinične in laboratorijske značilnosti, vključno s pruritusom, serumskimi vrednostmi interlevkin-2-receptorja, laktatne dehidrogenaze (LDH), imunoglobulina E (IgE) in mnogimi kemokini ne razlikujejo pri kožnih T-celičnih limfomih in AD (21). Zaradi tega moramo biti pazljivi pri postavljanju diagnoze AD pri bolnikih s povišanimi vrednostmi celokupnih IgE ob klinični sliki eritrodermije in diferencialnodiagnostično pomisliti tudi na FM in SS ter opraviti dodatne preiskave. Histološke ugotovitve, visoko CD4/CD8-razmerje v koži in prisotnost Sezaryjevih celic v periferni krvi so v pomoč pri postavitvi prave diagnoze (21). Tudi histopatološka preiskava kože je pri bolnikih s SS na začetku pogosto nespecifična in otežuje zgodnjo postavitev diagnoze. Našemu bolniku smo prvič odvzeli biopsijo kožne spremembe med drugim

bolnišničnim zdravljenjem in histološki izvid ni bil značilen za FM ali SS, prav tako ne izvid, pridobljen med tretjim zdravljenjem v bolnišnici. Po tem zdravljenju smo ponovno odvzeli vzorec kože in takrat je izvid govoril za parapsoriarzo, natančneje *parapsoriasis in placibus*. Slednja je tesno povezana z ekcematoidnim stadijem FM (29). Četrti vzorec kože smo odvzeli avgusta 2012 in šele takrat smo dobili izvid, ki je govoril za FM. Nato smo s citopatološko preiskavo dokazali posamezne atipične limfocite v vzorcu povečane bezgavke in 26 % atipičnih limfocitov v vzorcu periferne krvi. Takrat so bile pri bolniku prisotne tudi klinične značilnosti, ki definirajo SS: eritrodermija s pruritusom in limfadenopatija. Tako smo lahko tri leta po pojavu prvih eritematoznih kožnih sprememb pri bolniku postavili diagnozo SS. V povprečju pa od pojava prvih kožnih sprememb do postavitve diagnoze poteče skoraj 6 let (14).

Prognoza bolnikov s SS je slaba, saj je 5-letno preživetje ocenjeno na samo 25 % (12, 6). Ocena pričakovanega preživetja bolnika s FM se razlikuje glede na stadij bolezni (29). Po študiji, ki jo je objavil Scala s sodelavci, pa bi prognozo bolnikov s SS lahko ocenili glede na izmerjene specifične IgE. Povišani celokupni IgE pa so lahko nespecifičen znak, saj so lahko prisotni tudi pri drugih vzrokih za eritrodermijo. Med prvim zdravljenjem v bolnišnici smo pri našem bolniku ugotavljali močno povišane vrednosti celokupnih IgE 763 kE/l, ki so do drugega sprejema v bolnišnico narasle do 1.650 kE/l. Povišani celokupni IgE ne igrajo vloge pri prognozi bolnikov s SS, medtem ko naj bi bili povišani specifični IgE bodisi na prehrabene ali okoljske alergene pri tem ključni in bi jih lahko uporabili kot pokazatelje preživetja pri bolnikih s SS (30). Pri našem bolniku smo ugotavljali pozitivne vbodne teste na pomladna drevesa in pozitivne RAST-teste na beljak, ribe, pšenico in arašide. Pri bolnikih s povišanimi specifičnimi IgE, med katere spa-

da tudi naš, je mediana preživetja bistveno nižja, 2,9 leta, v primerjavi s tistimi brez povišanih specifičnih IgE, 8,9 let (30). Bolniki s povišanimi specifičnimi IgE naj bi imeli višje vrednosti CD60+ CD49- CD4+ celic T, ki naj bi prav tako predstavljale slabši napovedni kazalec (30).

Cilj zdravljenja kožnih T-celičnih limfomov vključuje regresijo kožnih lezij, vzdrževanje ali izboljšanje kakovosti življenja in podaljšanje preživetja bolnika (29). Na žalost se pri FM in SS nobena izmed terapij, ki so na voljo, ni izkazala za uspešno pri podaljševanju bolnikovega preživetja, z izjemo zdravljenja z metotreksatom (3, 15). Zdravljenje napredovalih stopenj SS ni standardizirano in ostaja terapevtski izziv (31, 32). Izmed različnih lokalnih in sistemskih možnosti zdravljenja pri izboru terapije upoštevamo starost in komplianco bolnika, stadij bolezni, dosegljivost terapije v domačem okolju in preteklo bolnikovo zdravljenje (31). Glede na priporočila evropskih in slovenskih smernic so zdravila prve izbire za zdravljenje SS ekstrakorporealna fotoforeza, interferon alfa, denilevkin diftitoks, klorambucil in prednizolon (16, 13). Zdravila druge izbire pa so beksaroten, kemoterapija, alemtuzumab in metotreksat (16, 13). Ob postavitvi diagnoze je naš bolnik prejemal lokalno terapijo v obliki razredčenih kortikosteroidnih mazil. Glede dodatne sistemske terapije smo se odločili za zdravljenje s 25 mg metotreksata i.m. enkrat tedensko. Terapevtska odločitev za zdravljenje z metotreksatom je temeljila predvsem na dostopnosti zdravljenja, saj je bolnik želel nadaljevati zdravljenje v naši ustanovi, kjer ekstrakorporealne fotofereze ne izvajamo, prav tako nimamo lastnih izkušenj z uporabo preostalih terapevtskih možnosti, ki so na voljo kot zdravila prve izbire za zdravljenje FM in SS. Dobre lastne izkušnje pri zdravljenju imunsko pogojenih kroničnih vnetnih in limfoproliferativnih bolezni z metotreksatom, bolnikova želja po zdravljenju v naši ustanovi in poročila o učinkovitosti in var-

nosti zdravljenja SS z metotreksatom so predstavljale najpomembnejše dejavnike pri odločitvi o izbiri zdravljenja.

Metotreksat se je izkazal za učinkovito in varno terapijo pri zdravljenju napredovalih stopenj FM in SS (32). Bolniki ga izredno dobro prenašajo, saj so toksični stranski učinki minimalni (32, 15). Izboljšanje stanja bolnikov po zdravljenju z metotreksatom se je pokazalo z zmanjšanjem števila cirkulirajočih Sézaryjevih celic v krvi, izzvenelostjo limfadenopatije in eritrodermije ter večletnim stabilnim kliničnim potekom (15, 33). Zackheim in Epstein sta v San Franciscu opravila študijo na 17 bolnikih s SS, ki sta jih v povprečju 22 mesecev zdravila z nizkimi odmerki metotreksata. Ugotovila sta 50 % izboljšanje stanja pri 35 % bolnikov in 100 % izboljšanje stanja pri 41 % bolnikov ter zvišanje ocenje-

ne stopnje 5-letnega preživetja na 71 % (15). Če uvedena terapija pri našem bolniku ne bo uspešna, nameravamo pričeti zdravljenje z interferonom in ekstrakorporealno fotoforezo.

ZAKLJUČEK

SS postavlja izzive tako na diagnostičnem kot terapevtskem področju. Mnogo raziskav je usmerjenih v iskanje njegove etiologije, hitrejše postavitev diagnoze, standardizacijo zdravljenja in odkrivanja novih učinkovitejših oblik zdravljenja s ciljem izboljšati preživetje bolnikov. Namen članka je opozoriti zdravnike različnih specialnosti na SS v upanju, da bi več klinikov diferencialno-diagnostično pomislilo nanj in z zgodnjim odkritjem bolezni prispevalo k boljši prognozi bolnikov.

LITERATURA

1. Li JY, Horwitz S, Moskowitz A, et al. Management of cutaneous T cell lymphoma: new and emerging targets and treatment options. *Cancer Manag Res.* 2012; 4: 75–89.
2. Jain S, Zain J, O'Connor O. Novel therapeutic agents for cutaneous T-cell lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2012; 5: 24.
3. Willemze R. Cutaneous T cell Lymphoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Raphini RP. *Dermatology.* 2nd ed. Mosby Elsevier Limited; 2008. p. 1869–78.
4. Zagoričnik B. Kožni limfomi in psevdolimfomi. In: Kansky A in Miljković J s sodelavci. *Kožne in spolne bolezni.* 2nd ed. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009. p. 272–4.
5. Poligone B, Lin J, Chung C. Romidepsin: evidence for its potential use to manage previously treated cutaneous T cell lymphoma. *Core Evid.* 2011; 6: 1–12.
6. Narducci MG, Arcelli D, Picchio MC, et al. MicroRNA profiling reveals that miR-21, miR486 and miR-214 are upregulated and involved in cell survival in Sézary syndrome. *Cell Death Dis.* 2011; 2: e151.
7. Duvic M, Vu J. Update on the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): Focus on vorinostat. *Biologics.* 2007; 1 (4): 377–92.
8. Andoljšek D. Bolezni krvi in krvotvornih organov. In: Kocjančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1271–2.
9. Nagler AR, Samimi S, Schaffer A, et al. Peripheral blood findings in erythrodermic patients: importance for the differential diagnosis of Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66 (3): 503–8.
10. Kempf W, Burg G. Cutaneous Lymphomas. In: Burgdorf WHC, Plewing G, Wolff HH, et al, eds. *Dermatology.* 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. p. 1481–7.
11. Yamashita T, Abbade LP, Marques ME, et al. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol.* 2012; 87 (6): 817–30.
12. Van Kester MS, Out-Luiting JJ, von dem Borne PA, et al. Cucurbitacin I inhibits Stat3 and induces apoptosis in Sézary cells. *J Invest Dermatol.* 2008; 128 (7): 1691–5.

13. Tomšič R., Južnič Šetina T., Mencinger M., et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s primarnimi kožnimi limfomi T. *Onkologija*. 2010; 1: 6–10.
14. Duvic M, Donato M, Dabaja B, et al. Total skin electron beam and non-myceloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (14): 2365–72.
15. Zackheim HS, Epstein EH Jr. Low-dose methotrexate for the Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 21 (4 Pt 1): 757–62.
16. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *European Dermatology forum*; 2011. p. 5–53.
17. Šečerov A, Lešničar H. Sekundarni malignomi po obsevanju raka. *Onkologija*. 2009; 13 (2): 99–102.
18. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer*. 2000; 88 (2): 398–406.
19. Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF, et al. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1998; 16 (2): 536–44.
20. Wang Y, Su M, Zhou LL, et al. Deficiency of SATB1 expression in Sezary cells causes apoptosis resistance by regulating FasL/CD95L transcription. *Blood*. 2011; 117 (14): 3826–35.
21. Miyagaki T, Sugaya M. Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: how to differentiate this rare disease from atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2011; 64 (1): 1–6.
22. Wang H, Diepgen L. Is atopy a protective or risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. *Allergy*. 2005; 60 (9): 1098–111.
23. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007; 127 (4): 808–16.
24. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008; 358 (14): 1483–94.
25. Mohrenschlager M, Darso U, Schnopp C, et al. Atopic eczema: what's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 503–13.
26. Sokołowska-Wojdyło M, Barańska-Rybak W, Cegielska A, et al. Atopic dermatitis-like pre-Sézary syndrome: role of immunosuppression. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91 (5): 574–7.
27. Pal S, Haroon TS. Erythroderma: a clinico-etiological study of 90 cases. *Int J Dermatol*. 1998; 37 (2): 104–7.
28. Sigurdsson V, Toonstra J, Hezemans-Boer M, et al. A clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35 (1): 53–57.
29. Lewin J, Latkowski JA. Digitate dermatosis (small-plaque parapsoriasis). *Dermatol Online J*. 2012; 18 (12): 3.
30. Scala E, Abeni D, Palazzo P, et al. Specific IgE toward allergenic molecules is a new prognostic marker in patients with Sézary syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 157 (2): 159–67.
31. Anadolu RY, Birol A, Sanli H, et al. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients. *Int J Dermatol*. 2005; 44 (7): 559–65.
32. Schappell DL, Alper JC, McDonald CJ. Treatment of advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome with continuous infusions of methotrexate followed by fluorouracil and leucovorin rescue. *Arch Dermatol*. 1995; 131 (3): 307–13.
33. Hirayama Y, Nagai T, Ohta H, et al. Sézary syndrome showing a stable clinical course for more than four years after oral administration of etoposide and methotrexate. *Rinsho Ketsueki*. 2000; 41 (9): 750–4.