

# Primární kožní lymfom v alergologické ambulanci

## Primary cutaneous lymphoma in allergology outpatient department

VERONIKA RANIČOVÁ<sup>1</sup>, ALEŠ OBR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Alergomed spol. s r.o., Třinec*

<sup>2</sup>*Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc*

### SOUHRN

Incidence primárních kožních lymfomů v posledních letech stoupá. K hlavním důvodům jejich nárůstu patří zlepšující se diagnostické a léčebné možnosti a samozřejmě prodlužující se věk pacientů. Jedním z nejčastějších typů kožních lymfomů je mycosis fungoides (MF). V počátečních stádiích má ekzematoidní a psoriaziformní projevy, což byl i případ našeho pacienta. Významně vysoká hladina celkového imunoglobulinu E (IgE) a pozitivita specifických IgE proti kaseinu a bílkovině kravského mléka nás vedla k zavedení bezmléčné diety, která ale nepřinesla očekávané klinické zlepšení. Pro zhoršování kožních projevů bylo pátráno dál po etiologii výrazně zvýšené hladiny IgE.

Opakované vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií s časovým odstupem přineslo první podezření na toto vzácné kožní onemocnění. Komplexním vyšetřovacím procesem ve spolupráci s hematologem a dermatovenerologem byla stanovena definitivní diagnóza – mycosis fungoides. *Klíčová slova:* mycosis fungoides, imunoglobulin E, průtoková cytometrie, alergie na bílkovinu kravského mléka

### SUMMARY

Incidence of primary cutaneous lymphomas has been increasing in past few years. One of the main reasons of its increase is better diagnostic equipment and medical treatment options as well as prolongation of patients' age. One of the most common types of cutaneous lymphomas is mycosis fungoides (MF). At early stages there are eczematous and psoriatic symptoms, which was also the case of our patient. Due to high level of total immunoglobulin E (IgE) and positivity of specific IgE against casein and protein of cow's milk, we established milk-free diet; however, with no expected clinical improvement. Since the patient's skin symptoms were worsening, it was searched further for another etiology of highly elevated levels of IgE. Repeated examination of peripheral blood flow cytometry with time intervals brought first suspicion for this rare disease. Thanks to complex diagnostic process and cooperation with hematologist and dermatovenerologist, the final diagnosis was specified – mycosis fungoides.

*Key words:* mycosis fungoides, immunoglobulin E, flow cytometry, cow's milk protein allergy.

### Úvod

Kožní lymfomy představují velmi heterogenní skupinu onemocnění. Dělí se na primární kožní lymfomy, které v době stanovení diagnózy postihují pouze kůži (bez průkazu extrakutánního šíření), a sekundární kožní lymfomy, kdy se jedná o metastatické postižení kůže při primárním systémovém lymfomu (1).

V následujícím sdělení bude pojednáno pouze o primárních kožních lymfomech (PCL, primary cutaneous lymphomas), které jsou druhou nejčastější skupinou extranodálních non Hodgkinových lymfomů (NHL), hned po gastrointestinálních lymfomech. Jsou charakterizované přítomností maligních B nebo T buněk v kůži. V letech 2005 až 2014 byla v České republice roční incidence primárních kožních lymfomů 7,2 případů na 1 milion obyvatel (2).

Současná klasifikace lymfomů vychází z posledního vydání WHO-EORTC klasifikace (World Health Organization, Světová zdravotnická organizace ve spolupráci s European Organization for Research and Treatment of Cancer, Evropskou organizací pro výzkum a léčbu rakoviny) z roku 2017, která rozděluje PCL na primární kožní T buněčné lymfomy (CTCL, cutaneous T-cell lymphoma), se zastoupením 75–80 %, a primární kožní B buněčné lymfomy (CBCL, cutaneous B-cell lymphoma), se zastoupením 20–25 %. Poslední revize klasifikace proběhla v září 2018, kdy se do klasifikace PCL přidaly některé nové jednotky na základě nových genetických, molekulárně biologických

a histologických poznatků (3). Aktuální přehled klasifikace PCL je uveden v tab. 1.

### Mycosis fungoides

Nejčastějším podtypem PCL je mycosis fungoides (MF) s relativním zastoupením 45–55 %, tomu odpovídá přibližně 60 % CTCL. Roční incidence MF v České republice je 2 až 3 případy na 1 milion obyvatel. Vzácná leukemická forma MF je Sézaryho syndrom (SS), který má na rozdíl od MF agresivní klinický průběh (4).

Medián věku v době určení diagnózy MF je 55–60 let, častěji jsou postiženi muži. Poměr výskytu mužů k ženám je 1,6–2 : 1. Může se vzácně objevit i u dětí a dospívajících (5).

Mycosis fungoides je charakterizovaná proliferací malých nebo středně velkých lymfocytů s často cerebriformním jádrem. Postihuje primárně kůži, může však postupným vývojem postihnout i lymfatické uzliny a vnitřní orgány (6).

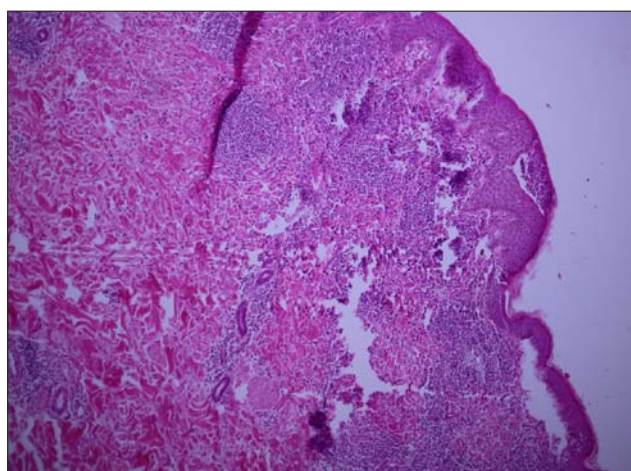
Je charakterizovaná erythrodermií, lymfadenopatií a přítomností nádorových T buněk v periferní krvi (7).

Etiopatogeneze MF v současné době není známa, někteří autoři zvažují jak kombinaci genetických vlivů a imunologických faktorů, tak i možný vliv zevního prostředí. Jsou známy predisponující faktory, jako např. virové infekce EBV (Epsteinův-Barrové virus), HIV (virus lidské imunitní nedostatečnosti), HHV-8 (lidský herpes virus 8), HCV (virus hepatitidy C) nebo bakteriální infekce (*Borrelia burgdorferi*). Z faktorů zevního prostředí se zvažovala zejména

**Tab. 1:** WHO-EORTC klasifikace pro primární kožní lymfomy z roku 2018, relativní výskyt a pětileté přežití jednotlivých diagnostických jednotek (3)

| Primární kožní T buněčné lymfomy  | Výskyt (%) | 5leté přežití (%) |
|---|------------|-------------------|
| Mycosis fungoides   | 39         | 88                |
| • Folikulotropní MF   | 5          | 75                |
| • Pagetoidní retikulóza   | <1         | 100               |
| • Granulomatózní ochablá kůže   | <1         | 100               |
| Sézaryho syndrom  | 2          | 36                |
| T buněčná leukemie/lymfom dospělých   | <1         | Chybí data        |
| <b>Primární kožní CD30+ T lymfoproliferativní onemocnění</b>                          |            |                   |
| • Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom                                     | 8          | 95                |
| • Lymfomatoidní papulóza  | 12         | 99                |
| T buněčný lymfom typu subkutánní pannikulitidy  | 1          | 87                |
| Primární kožní NK/T buněčný lymfom, nazální typ                                       | <1         | 16                |
| Chronická aktivní EBV infekce   | <1         | Chybí data        |
| <b>Primární kožní periferní T buněčný lymfom, vzácné podtypy</b>                      |            |                   |
| • Primární kožní gama/delta T buněčný lymfom  | <1         | 11                |
| • Primární kožní agresivní CD8+ agresivní epidermotropický cytotoxický T lymfom       | <1         | 31                |
| • Primární kožní lymfoproliferativní onemocnění z CD4+ malých a středně velkých buněk | 6          | 100               |
| • Primární kožní akrální CD8+ T buněčný lymfom  | <1         | 100               |
| Primární kožní periferní T buněčný lymfom, neurčený                                   | 2          | 15                |
| <b>Primární kožní B buněčné lymfomy</b>   |            |                   |
| Primární kožní B lymfom marginální zóny   | 9          | 99                |
| Primární kožní lymfom z folikulárních center  | 12         | 95                |
| Primární kožní velkobuněčný B lymfom dolních končetin                                 | 4          | 56                |
| EBV pozitivní mukokutánní vřed  | <1         | 100               |
| Primární kožní Intravaskulární velkobuněčný B buněčný lymfom                          | <1         | 72                |

expozice různým chemikáliím a rozpouštědlům, která může mít vliv na etiologii tohoto onemocnění. Byla navržena i infekční hypotéza původu MF, když u některých pacientů byl v periferní krvi nebo v kožních lézích detekován HTLV-1 (lidský T lymfotropní virus 1). Obě tyto hypotézy však



**Obr. 1:** Kožní excize z probatorní kožní biopsie z července 2018 z pravého předloktí – mycosis fungoides ve stadiu plaků – intenzivní zánětlivý infiltrát z T lymfocytů s mírnými jadernými atypiiemi v kóriu, Pautrierové mikroabscesy v epidermis (označeny kroužkem) Foto: MUDr. Ingrid Švarcová, Oddělení patologické anatomie, Nemocnice Třinec, p. o.

vyvrátila řada studií (8). Na etiopatogenezi se může také podílet přetrvávající antigenní stimulace vedoucí k mutacím onkogenů (např. MYC, BCL-2, BCL-6), tumor supresorových genů a signálních transdukčních genů (9).

Zvažuje se také zvýšená produkce IFN- $\gamma$  (interferon gamma) reaktivními CD8+ cytotoxickými T buňkami nebo NK buňkami (natural killer cells, přirození zabijáci), které způsobí zvýšenou expresi ICAM (intercelulární adhezivní molekuly) na keratinocytech (7).

Histologicky najdeme u MF obraz tvořený subepidermálním pruhovitým lymfoidním infiltrátem z CD4+ lymfocytů (CD, cluster of differentiation, diferenciací skupina), můžeme pozorovat malé až středně velké atypické mononukleáry s cerebriformními jádry infiltrujícími vrchní vrstvu dermis – epidermotropismus nebo formující se intraepidermální hnízda atypických lymfocytů – Pautrierovy mikroabscesy (obr. 1) (10).

Imunofenotyp neoplastických buněk u MF je typicky CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8- a obvykle i CD7. Ve vzácnějších případech se objevuje imunofenotyp CD3+, CD4-, CD8+ (11). Častá je ztráta pan-T antigenů. V polovině případů časných stadií MF je nalezena klonální přestavba T buněčného receptoru (TCR, T-cell receptor) (12).

Kožní projevy u MF mají několik stadií. Na začátku onemocnění bývají kožní eflorescence lokalizovány na částech trupu nevystavených slunci, např. trupu a na hýždích. Vzácněji mohou být postiženy dlaně, plochy nohou a křtice.

**Tab. 2:** TNMB klasifikace pro mycosis fungoides a Sézaryho syndrom (3)

| Klasifikace TNMB pro MF dle ISCL/EORTC |  |
|--|--|
| T1                                     | Skrvny a/nebo plaky na <10 % povrchu těla  |
| T2                                     | Skrvny a/nebo plaky na ≥10 % povrchu těla  |
| T3                                     | Jeden nebo více tumorů (≥1 cm v průměru)   |
| T4                                     | Generalizovaná erythrodermie ≥80 % povrchu těla  |
| N0                                     | Klinicky nejsou přítomné abnormální lymfatické uzliny  |
| N1                                     | Lymfatické uzliny zvětšeny, ale nejsou postiženy MF, histologie dle Dutch systému grade 1                            |
| N2                                     | Lymfatické uzliny zvětšeny, histologicky pozitivní, dle Dutch systému grade 2  |
| N3                                     | Lymfatické uzliny zvětšeny a histologicky pozitivní, dle Dutch systému grade 3–4; pozitivní nebo negativní klonalita |
| NX                                     | Klinicky abnormální lymfatické uzliny, histologicky nevyšetřeny  |
| M0                                     | Bez orgánového postižení   |
| M1                                     | Postižení mimokožních orgánů, nutná histologická verifikace (kromě postižení sleziny a jater)                        |
| B0                                     | Atypické Sézaryho buňky ≤5 % cirkulujících lymfocytů a <1 000/μl   |
| B1                                     | Atypické Sézaryho buňky >5 % cirkulujících lymfocytů a méně než B2; malá masa nádoru                                 |
| B2                                     | Atypické Sézaryho buňky ≥1 000/μl; velká masa nádoru   |

Poznámka: stadium N1, N2, B0 a B1 se dále dělí na podstadia: a – neprokázána klonalita T lymfocytů; b – prokázána klonalita T lymfocytů pomocí PCR nebo Southern blot analýzy

Histopatologický staging lymfatické uzliny – Dutch systém: N1 – grade 1: dermatopatická lymfadenopatie; N2 – grade 2: časně postižení při MF (přítomna cerebriformní jádra >7,5 μm); N3 – grade 3: částečné setření struktury uzliny; N4 – grade 4: úplně setření struktury uzliny maligními buňkami; Sézaryho buňky jsou definovány jako cirkulující atypické buňky se zprohýbaným, cerebriformním jádrem a prokázanou klonalitou T lymfocytárních receptorů, TCR (T-cell receptor). TNMB, tumor node metastasis blood (primární nádor; lymfatická uzlina, vzdálená metastáza, krev).

V premykotickém stadiu najdeme různě velké atrofické skvrny červenohnědé barvy. Ložiska jsou šupinatá, vyvýšená, ostře ohraničená, jsou různé velikosti, často anulárního či podkovovitého tvaru. Postupně se vytváří infiltrované plaky v místě původních ekzematoidních projevů (infiltrační stadium). Někdy se mohou vytvořit ulcerující tumory (tumorózní stadium). Častou komplikací je bakteriální superinfekce lézí. Rada pacientů má

**Tab. 3:** Definice postižení u MF/SS v TNMB klasifikaci dle ISCL/EORTC (4)

| Označení                             | Definice  |
|--------------------------------------|---|
| T (tumor, kůže)                      | skvrna (patch) je jakákoliv kožní léze bez indurace; plak (plaque) je jakákoliv kožní léze s indurací, vyvýšením oproti okolní zdravé kůži; tumor je jakákoliv solidní nebo nodulární léze ≥1 cm v průměru s patrnou infiltrací kůže a/ nebo patrným vertikálním růstem   |
| N (node, uzlina)                     | abnormální lymfatická uzlina je tuhá, nepravidelná, fixovaná uzlina nebo uzlina větší než 1,5 cm. Pro klasifikaci se berou v potaz jen periferní lymfatické uzliny  |
| M (metastasis, viscerální postižení) | musí být biopticky verifikováno, postižení sleziny a jater může být dokumentováno pouze zobrazovacími metodami  |
| B (blood, periferní krev)            | Sézaryho buňky jsou definovány jako cirkulující atypické buňky se zprohýbaným cerebriformním jádrem s prokázanou klonalitou TCR; v případě, že není možné použít Sézaryho buňky ke stanovení masy nádoru (B0-2 stadium), lze je v případě prokázané klonality TCR nahradit jedním z následujících: CD4/CD8 ≥10, CD4+CD7- ≥40 % nebo CD4+CD26- ≥30 % |

všechny typy projevů. U některých nemocných může v pozdním stadiu dojít k rozšíření do uzlin a vnitřních orgánů (11, 13).

WHO-EORTC klasifikace z roku 2018 rozděluje mycosis fungoides podle klinického obrazu, histologického nálezu a prognózy do 3 klinických variant: folikulotropní MF, pagetoidní retikulóza a granulomatózní ochablá kůže (14).

Stanovení klinického stadia a rozsahu MF/SS se řídí pravidly TNMB klasifikace (Tumor Node Metastasis Blood) a stážovacího systému ISCL/EORTC (International Society for Cutaneous Lymphoma) (tab. 2, 3, 4) (3). Za časná stadia jsou považována klinická stadia IA až IIA, za pozdní stadia IIB až IVB. Lze konstatovat, že u časného stadia nenajdeme na kůži tumory či erythrodermii. Současné nejsou postiženy lymfatické uzliny a není přítomné orgánové postižení (2).

Primární kožní lymfomy jiné než MF/SS mají vlastní TNMB klasifikaci (tab. 5).

Pro MF je typický indolentní průběh nemoci s pomalou progresí. Diagnóza, především ve stadiu skvrn a plaků, je obvykle stanovena až po několika letech od prvních příznaků. Doba od začátku příznaků do stanovení diagnózy může překračovat i čtyři dekády (15).

**Tab. 4:** Stážovací systém dle ISCL/EORTC pro MF/SS (9) s mediánem celkového přežití (OS) (2)

| Klinické stadium | T                             | N     | M      | B  | Medián OS, roky |      |
|------------------|-------------------------------|-------|--------|----|-----------------|------|
| IA               | Stadium skvrn a plaků         | T1    | N0     | M0 | B0, B1          | 35,5 |
| IB               |                               | T2    | N0     | M0 | B0, B1          | 21,5 |
| IIA              |                               | T1–T2 | N1–2,X | M0 | B0, B1          | 15,8 |
| IIB              | Stadium tumorů                | T3    | N0–2,X | M0 | B0, B1          | 4,7  |
| IIIA             |                               | T4    | N0–2,X | M0 | B0              | 4,7  |
| IIIB             |                               | T4    | N0–2,X | M0 | B1              | 3,4  |
| IVA1             | Stadium uzlinového postižení  | T1–T4 | N0–2   | M0 | B2              | 3,8  |
| IVA2             |                               | T1–T4 | N3     | M0 | B0–2            | 2,1  |
| IVB              | Stadium systémového postižení | T1–T4 | N0–3,X | M1 | B0–2            | 1,4  |

**Tab. 5:** TNMB klasifikace ISCL/EORTC pro primární kožní nádory jiné než MF/SS (4)

| T: kůže              |   |
|----------------------|---|
| T1                   | Solitární kožní postižení   |
| T1a                  | Solitární kožní léze <5 cm v průměru  |
| T1b                  | Solitární kožní léze >5 cm v průměru  |
| T2                   | Kožní léze četnější – postihující 1 lokalitu nebo 2 sousední lokality   |
| T2a                  | Všechny projevy zahrnující lokalitu <15 cm v průměru  |
| T2b                  | Všechny projevy zahrnující lokalitu >15 cm a <30 cm v průměru   |
| T2c                  | Všechny projevy postihující lokalitu >30 cm v průměru   |
| T3                   | Generalizované postižení kůže   |
| T3a                  | Četné léze postihující 2 nesousedící oblasti  |
| T3b                  | Mnohočetné léze zahrnující 3 a více oblastí   |
| N: lymfatické uzliny |   |
| N0                   | Bez klinického nebo patologického postižení uzlin   |
| N1                   | Postižení 1 lymfatické oblasti, která drekuje oblast aktuálního/minulého postižení  |
| N2                   | Postižení 2 a více lymfatických oblastí nebo vyhodit lymfatické oblasti, která nesouvisí se současným/minulým postižením kůže |
| N3                   | Postižení centrálních lymfatických uzlin  |
| M: vnitřní orgány    |   |
| M0                   | Bez postižení vnitřních orgánů  |
| M1                   | S postižením vnitřních orgánů   |

Tělesné oblasti (označení T) jsou definované na základě regionálních lymfatických uzlin. Oblasti lymfatických uzlin (označení N) jsou definovány podle Ann Arbor klasifikace: periferní oblasti lymfatických uzlin: antekubitální, krční, supraklavikulární, axilární, inguinální – femorální, popliteální; centrální oblasti lymfatických uzlin: mediastinální, hilové plicní, paraortální, ilické

### Sézaryho syndrom

Sézaryho syndrom (SS), někdy nazývaný granuloma fungoides, je vzácná agresivní leukemická varianta CTCL. Představuje 3 % všech primárních kožních lymfomů s roční incidencí 0,2–0,4 případů na 1 milion obyvatel v České republice.

SS je charakterizován vznikem erythrodermie, generalizovanou lymfadenopatií a leukemickým postižením klonálními CD4+ T buňkami s cerebriformními jádry (Sézaryho buňky) v kůži, lymfatických uzlinách nebo



**Obr. 2:** Ekzematózní projevy mycosis fungoides (označeny šipkou) Foto: MUDr. Aleš Obr, Ph.D., Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

v periferní krvi. Doplnujícími příznaky mohou být: pruritus, palmoplantární keratodermie, exfoliativní dermatitida, abnormality nehtů, alopecie, ektripion, ragády a hypotermie (obr. 2) (4).

Etiopatogeneze není známa, zvažuje se podíl zvýšené produkce IL-4 (interleukin 4) maligními buňkami, které inhibují produkci IFN- $\gamma$  a následně dochází ke ztrátě epidermotropismu (7).

Podle WHO-EORTC je pro stanovení diagnózy SS nutná přítomnost jednoho nebo více následujících kritérií: absolutní počet Sézaryho buněk alespoň 1 000 buněk/mm<sup>3</sup> nebo imunofenotypové abnormality (zvýšení počtu klonálních CD4+ T lymfocytů, které způsobí poměr CD4/CD8 rovný nebo větší než 10, poměr buněk CD4+/CD7- rovný nebo větší než 30 % a/nebo poměr buněk CD4+/CD26- rovný nebo větší než 40 % (obr. 3) (3).

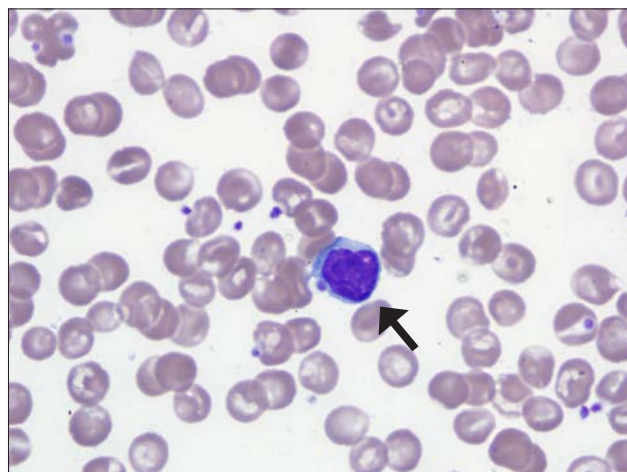
Jiní autoři uvádějí jako kritérium také ztrátu exprese jednoho nebo více T buňkových antigenů, a to důkazem přítomnosti T buňčného klonu molekulovými nebo genetickými metodami (7).

Histologický kožní nálezn je podobný jako u MF, ale už u třetiny nálezů mohou být tyto změny nespecifické. Prognóza je nepříznivá, průměrné přežití je 2–4 roky. Většina pacientů umírá na oportunní infekce v důsledku imunoprese (11, 13).

V počátečních stádiích je diagnostika PCL obtížná, napodobuje klinické jednotky jako psoriáza, parapsoriáza, chronický ekzém, atopická dermatitida, sklerotrofnický lichen, chronická lichenoidní pytiriasis, pytiriasis alba, lepra atd. (10).

Solitární léze mohou také imitovat numulární ekzém, fungální infekce, polékové kožní reakce, erythema migrans nebo tinea corporis (16).

Diagnostika a klasifikace primárních kožních lymfomů je založena na kombinaci klinických, histopatologických, imunopatologických a u některých podtypů PCL i molekulárně biologických vyšetření. Mezi základní vyšetření u primárních kožních lymfomů patří kromě anamnézy (noční profuzní pocení, teploty neinfekčního původu nad 38 °C, váhový úbytek více než 10 % tělesné hmotnosti za posledních 6 měsíců aj.), základního klinického vyšetření



**Obr. 3:** Patologický T lymfocyt (Sézaryho buňka) s nepravidelným zprohýbaným (cerebriformním) jádrem v nátěrech periferní krve (označen šipkou) Zdroj: laboratoř krevních obrazů a cytologie Hemato-onkologické kliniky Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Olomouc

| Mycosis fungoides  |  |
|--|--|
| Klinické stadium   |  |
| <b>Časná stadia MF</b><br>IA, IB, IIA, tj. T1 2N1,<br>2XM0B0-1   | <b>Pokročilá stadia MF</b><br>IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB, tj. T3N0-2,<br>XM0-1B0-2  |
| <b>1. linie léčby</b>  |  |
| <b>Sledování</b><br><b>Léčba cílená na kůži:</b> topické kortikosteroidy, UVB / PUVA, lokální radioterapie, topická chemoterapie (karmustin), Imiquimodum                                | <b>Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi:</b> interferon $\alpha$ , celotělové/ lokální ozáření elektrony, nízkodávkovaný metotrexát<br><b>Monochemoterapie:</b> gemcitabin   |
| <b>2. linie léčby</b>  |  |
| <b>Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi:</b> interferon $\alpha$ , retinoidy (bexaroten, acitretin), celotělové/ lokální ozáření elektrony<br><b>Nízkodávkovaný metotrexát</b> | <b>Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi:</b> bexaroten<br><b>Monochemoterapie:</b> gemcitabin, chlorambucil, liposimální doxorubicin, etoposid, cyklofosamid, středně dávkovaný metotrexát<br>Brentuximab vedotin<br>Alemtuzumab |

Obr. 4: Strategie léčby u mycosis fungoides (4)

(popis typu a rozsahu kožních lézí, podrobné vyšetření periferních lymfatických uzlin, organomegalie aj.), kožní biopsie a exstirpace celé zvětšené lymfatické uzliny, a to v některých případech i opakovaně. Částečná excize z velkého nádorového balíčku je méně vhodná.

Základní diagnóza lymfomů se provádí histologicky z materiálu kožní léze, fixovaného ve formolu a zalitého do parafínu s využitím imunohistologické typizace nádorových buněk, případně v indikovaných případech s doplněním in situ hybridizace. Při podezření na lymfoproliferaci je vhodné zajistit i nativní materiál na další pomocná vyšetření. Z nativní nefixované tkáně se provádí imunofenotypizace pomocí průtokové cytometrie a tkáň může být vyšetřena cytogeneticky.

Z laboratorních vyšetření provádíme vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu a sedimentace erytrocytů, koagulace, základní biochemická vyšetření včetně stanovení hladiny laktátdehydrogenázy, hladiny jaterních testů, renálních parametrů, kyseliny močové, glykemie, bilirubinu, celkové bílkoviny, albuminu, C-reaktivního proteinu, kompletního mineralogramu včetně kalcia a fosforu, elektroforetického vyšetření plazmatických bílkovin (ELFO) spolu s kvantifikací imunoglobulinů (Ig) a vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií. V indikovaných případech vyloučení hepatitidy B a C. V rámci určení rozsahu onemocnění je vhodné provedení RTG srdce a plic, ultrazvuk břicha a lymfatických uzlin nebo výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením (HRCT, high-resolution computed tomography) s kontrastní látkou v rozsahu hrudník, břicho a malá pánev. U PCL agresivního chování je indikováno celotělové vyšetření FDG-PET/CT (fúzní pozitronová emisní tomografie s 2-fluor-2-deoxy-D-glukózou s počítačovou tomografií). V konkrétních případech je indikováno vyšetření kostní dřeně (4, 9, 17).

| Sézaryho syndrom   |   |
|--|---|
| 1. linie léčby   | 2. linie léčby  |
| ECP $\pm$ IFN $\alpha$ $\pm$ retinoidy<br>PUVA + IFN $\alpha$<br>Prednison (+ chlorambucil)<br>Systémová léčba modifikátory<br>Nízkodávkovaný metotrexát [IVB] | Alemtuzumab<br>Alogenní transplantace kostní dřeně<br>Chemoterapie:<br>• Gemcitabin<br>• středně dávkovaný metotrexát<br>• CHOP, CHOP- like<br>polychemoterapie |

Obr. 5: Strategie léčby u Sézaryho syndromu (4)

U pacientů s NHL vyšetřujeme klonalitu onemocnění pro detekci přestavb genů pro imunoglobuliny a T buněčné receptory (TCR) pomocí molekulárně biologického vyšetření (Southern blot, PCR – polymerázové řetězcové reakce). U imunoglobulinových genů vyšetřujeme přeskupení těžkých (IgH), lehkých lambda (IgL) a kappa (IgK) řetězců. V případě T buněčných receptorů řetězce delta (TCRD), gama (TCRG) a beta (TCRB). Na základě detekované klonální přestavby v primárním nádoru je následně provedeno sledování minimální reziduální nemoci (MRN) v kostní dřeni a periferní krvi pomocí pacient specifických primerů a kvantitativní PCR v reálném čase (7, 18).

Provedení iničiálních vyšetření vede ke stanovení klinického stadia, léčebného postupu a prognózy pacienta. Důležitá je vyloučení mimokožního postižení lymfomem (9).

### Terapie

CTCL jsou v současné době nevléčitelné. Výjimku tvoří alogenní transplantace kmenových buněk – viz níže. Hlavními cíli léčby jsou úleva od symptomů, zejména pruritu, zlepšení kvality života a oddálení progresu onemocnění (5).

Terapie MF se dělí na lokální a systémovou. V časných stadiích MF volíme mezi sledováním („watch and wait“) a lokální léčbou cílenou na kůži („skin directed therapy“). Léčba cílená na kůži zahrnuje topické steroidy, topické retinoidy, lokální chemoterapii (karmustin), imiquimod a fototerapii (obr. 4) (9).

Fototerapie představuje jednoduchou a účinnou metodu léčby. Současným trendem je preference NB UVB 311 nm (narrowband ultraviolet B, úzkospektré ultrafialové záření B) před PUVA fotochemoterapií (psoralen + ultrafialové záření A). Důvodem je zejména vyšší dlouhodobé riziko kancerogenézy a kožní fotosenzitivita u PUVA terapie při srovnatelném účinku s UVB (2).

MF patří mezi radiosenzitivní onemocnění, u kterých metody radioterapie obecně dosahují výborných výsledků. U časných stadií bývá standardem lokální povrchová terapie 8 Gy (Gray) ve 2 frakcích. Využívá se ale i celotělové nízkodávkové ozáření elektronovým svazkem (TSEI, total skin electron beam irradiation). TSEI je velmi účinná léčba cílená na kůži. Je indikována pro pacienty postižené velkými, rychle progredujícími, refrakterními nebo relabujícími kožními plakami a před nemyeloablativní alogenní transplantací kostní dřeně nebo pro paliativní léčbu SS (19).

Celková systémová léčba modifikátory biologické odpovědi (tj. interferon- $\alpha$ , retinoidy – bexaroten,

extrakorporální fotoforéza) je preferována u pacientů s lymfomy, které nejsou rapidně progredující a agresivní. Extrakorporální fotoforéza (ECP) je indikována u pacientů s erythrodermickými formami MF. Aplikuje se buď samostatně, nebo v kombinaci s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou. U pacientů s rizikem progresse nemoci preferujeme nízkodávkovou tabletovou chemoterapii (metotrexát) před intravenózní léčbou (gemcitabin, lipozomální doxorubicin) a nakonec před polychemoterapií (CHOP schéma: cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon) (2, 4).

Mezi další léčiva používaná v systémové léčbě patří brentuximab vedotin a alemtuzumab. Brentuximab vedotin (BV, konjugát protilátky anti CD30 a monomethylauristatinu E), což je cytotoxická látka namířená proti buněčnému tubulinu, je v současné době schválen v Evropě a v USA pro léčbu pacientů s relapsem či refrakterním CD30+ Hodgkinovým lymfomem a relapsem či refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem. Studie však ukazují, že z léčby BV budou profitovat i nemocní s CD30+ MF v pokročilém stadiu. Dosahovali statisticky významně vyšších celkových odpovědí, prodloužení intervalu do progresse a lepší kvality života oproti nemocným léčeným metotrexátem či bexarotenem. BV je v současné době ve schvalovacím řízení Evropské lékové agentury.

Alemtuzumab je humanizovaná rekombinantní IgG1 monoklonální protilátka, která je určená pro pacienty s erythrodermií a postižením krve. V současné době je v České republice dostupná pouze ve speciálním léčebném programu (Campath Access Programme) (2, 20).

Pacienti se Sézaryho syndromem jsou v současné době léčeni v první linii kombinovanou terapií, a to systémovou imunomodulační terapií s terapií orientovanou na kůži, tj. ECP s nízkodávkovaným interferonem  $\alpha$  a/nebo s bexarotenem, chlorambucilem s prednisone nebo systémovou léčbou modifikátory a nízkodávkovaným metotrexátem. Ve druhé linii léčby jsou voleny cílené protilátky (alemtuzumab, brentuximab vedotin), chemoterapie (lipozomální doxorubicin, gemcitabin, nízkodávkovaný pralatrexát, chlorambucil, etoposid, cyklofosfamid, středně dávkovaný metotrexát) a polychemoterapie (fludarabin a cyklofosfamid nebo CHOP schéma) (4, 9, 21).

Na rozdíl od Evropy se v první linii léčby v USA preferuje fotoforéza u všech erythrodermických CTCL (22).

I v léčbě MF se objevují nové možnosti, např. Mogamulizumab (anti CCR4 protilátka), E7777 (cytotoxický IL-2 fúzní protein), MRG-106 (miR-155 antagonist), Duvelisib (PI3K inhibitor), Ruxolitinib (JAK  $\frac{1}{2}$  inhibitor) a jiné, které jsou nyní ve fázích klinických studií (20).

Jedinou potencionálně kurativní léčbou u pacientů s pokročilým stadiem MF/SS je alogenní transplantace periferních kmenových buněk. Měla by být zvažována jen u konkrétních pacientů s agresivním průběhem onemocnění a po důkladném zvážení přínosu a rizik. Podmínkou je dobrý klinický stav pacienta a věk do 65–70 let. Ve výjimečných případech dle biologického stavu i nad 70 let. U vybraných nemocných může vést k navození remise a prodloužení života. U MF a SS se autologní transplantace krvetvorných buněk neprovádí, protože je spojena s relapsem či progresí nemoci ve 100 % případů během prvních 6 měsíců po léčbě (2, 4).

U pacientů s PCL je nezbytná i specifická podpůrná lokální léčba, např. emolienční, topickými nebo systémovými

antibiotiky (k dekontaminaci *Staphylococcus aureus*) a účinná léčba pruritu. Terapeutická rozhodnutí u MF/SS jsou vždy individuální, závisí na věku pacienta – od jeho výkonnostního stavu, dále se zvažují prognostické faktory, rozsah onemocnění, předchozí léčba a samozřejmě i přání pacienta (23).

Prognóza pacientů s MF v časném stadiu s limitovaným kožním postižením se pohybuje řádově v desítkách let a blíží se věkem odpovídající zdravé populaci (9).

Naopak nemocní s pokročilým stadiem MF s extenzivním postižením a pacienti se SS mají nepříznivou prognózu s mediánem přežití od 1,5 do 4 let (24).

### Kazuistika

Pacient, muž, narozený v roce 1968, se dostavil na naše pracoviště v srpnu 2017 na doporučení kožního lékaře pro projevy chronického dyshidrotického ekzému. Tvorbu drobných vezikul pozoroval asi 2 roky, zpočátku na předloktí končetin, později na dlaních a na ploskách nohou, zde popisoval výrazné exkoriace. S postupem času ekzém progredoval až do obrazu rozsáhlého generalizovaného makulopapulózního exantému na vnitřní straně paží, stehů, laterálních partiích trupu s intenzivním pruritem.

Dermatovenerolog pro perzistenci potíží opakovaně aplikoval celkově i lokálně kortikosteroidy. Zpočátku s efektem úplného vymizení po dobu přibližně 6 týdnů, při opakovaném podávání systémových kortikosteroidů ale se zkracujícím se efektem. Mykologie i stěry z ložisek byly opakovaně negativní.

Vzhledem k tomu, že pacient pracuje jako strojní valcář v železárnách, byly doplněny epikutánní testy, které vyšly prakticky negativní, pouze + budesonid a + směs textilních barviv. Dle závěru dermatovenerologa to však nevysvětluje tak výrazný kožní nález.

V rodině pacienta otec zemřel ve věku 75 let na infarkt myokardu, v minulosti prodělal cévní mozkovou příhodu, matka se léčí s arteriální hypertenzí, dobře kompenzovanou. Nikdo z rodiny se neléčí s alergickým onemocněním. Na revmatologii, na kožní či na onkologii nikdo z rodiny nedocházel. Při prvním vyšetření pacient sděluje, že předtím, než se mu objevil ekzém, prakticky nemocný nebyl. V dětství prodělal pouze běžné nemoci, očkování snášel dobře. Od roku 2011 byl ve sledování oční ambulance pro podezření na glaukom, zatím bez medikace, jinak osobní anamnéza byla zcela bez pozoruhodností.

Subjektivně sděluje, že ložiska intermitentně svědí, jinak je zcela bez potíží. Dechové, nasolakrimální, trávící potíže, myalgie, artralgie, zvýšené teploty, únava – vše neguje. Potraviny mu nevadí žádné, nemocný nebývá často.

Objektivně při prvním vyšetření dominují masivní ložiska hyperkeratózy na dlaních, loktech, předloktích, bércích a ploskách, dále výsev světle růžových papulek na předloktích bilaterálně, v okolí deskvamace, exkoriace a ojedinělé hnědé strupy.

Vzhledem k těžkému ekzému na obou předloktích bylo upuštěno od prick testů.

První výsledky imunologického laboratorního vyšetření byly následující: hladina IgA byla lehce zvýšená 4,48 g/l, hladiny IgG a IgM byly v normě, stejně jako složky komplementu C3, C4 a C-reaktivního proteinu, zachycena byla ale zvýšená hladina celkového Ig E (5790 kU/l). Vstupně zjištěná zvýšená sedimentace FW (Fahraeus

Westergren) – 28/58. V krevním obrazu byla přítomná eozinofilie ( $0,830 \times 10^9/l$ ) a hraniční hladina hemoglobinu (135 g/l).

Vyšetřované autoprotilátky ANA screen (antinukleární protilátky), ENA screen (protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům) a ANCA screen (protilátky proti cytoplazmě neutrofilů) byly negativní.

Ve vyšetřovaném spektru inhalačních a potravinových alergenů (multiplexová metoda Optigen- Hitachi Chemical Diagnostics) byla nalezena pozitivita specifických IgE protilátek proti bílkovině kravského mléka (BKM) a kaseinu (více než 300 LUs).

Opakovaná laboratorní imunologická vyšetření byla negativní, včetně vyloučení celiakie a panelu autoprotilátek vůči gastrointestinálním, jaterním onemocněním, sklerodermii a myozitidě.

Ve vyšetřovaných parametrech buněčné imunity (CD3+, CD19+, CD4+, CD8+ T lymfocyty a CD16+56+ NK buňky) nebyl prokázán signifikantní deficit, fagocytóza (oxidační vzplanutí granulocytů a stimulační index granulocytů) v normě, elektroforéza sérových bílkovin byla bez průkazu paraproteinu, tryptáza v normě, hladina diaminoxidázy byla také v mezích normy.

Pacient dodal výsledky odběrů krve, které byly provedeny cestou praktického lékaře 3 týdny před návštěvou v naší ambulanci – hladina sérového železa, feritin, celková bílkovina, albumin, glykemie, mineralogram, jaterní testy, renální parametry, lipidogram, vyšetření hormonů štítné žlázy včetně autoprotilátek proti tyreoperoxidáze – vše bylo ve fyziologických mezích.

Cestou dermatologa byl nasazen desloratadin, který pacient užíval 2× denně. Protože pacient neviděl žádný efekt dosavadní medikace, bylo změněno antihistaminikum na bilastin v dávkování 2× denně a doporučena eliminační dieta bez BKM.

Po 8 týdnech na bezmléčné dietě se pacient telefonicky ohlásil ohledně klinického stavu – snad mírné zlepšení lokálního nálezu (během tohoto období proběhla souběžně i kontrola u sledujícího dermatovenerologa, který aplikoval *i. m.* kortikosteroidy). Bylo doporučeno pokračovat nadále v bezmléčné dietě, užívání bilastinu 2× denně, lokálně dle doporučení dermatologa.

Při kontrole v alergologické ambulanci v listopadu 2017 je viditelná značná progresse kožního nálezu – praskající puchýřky s vodnatou sekrecí a s okolitým erytémem na obou dlaních, předloktích, na ploskách nohou, na levém boku, levém podpaží a s mírnějším výsevem na obou stehnech. Při kontrolních odběrech v listopadu 2017 přetrvávala stacionární eozinofilie a zvýšená sedimentace, hladina hemoglobinu poklesla na 125 g/l, nárůst celkového IgE na 7740 kU/l, nárůst hladiny IgA (5,17 g/l), sérová laktátdehydrogenáza v normě.

V mezidobí dermatovenerolog indikoval kožní biopsii, kde byl zachycen pouze eozinofilní zánět, proto byl plánován odběr bioptického materiálu na imunofluorescenční vyšetření.

Při kontrole v lednu 2018 byl stav kůže stejný, eliminační dietu pacient dodržoval, hmotnost byla stejná, chuť k jídlu dobrá, bez teplot. Protože nedošlo ke zlepšení lokálního nálezu, byla doplněna další vyšetření: vyšetření stolice na parazity, moč chemicky a kultivačně a ultrazvuk břicha – vše s negativním nálezem, RTG plic bylo v normě. Laboratorně další nárůst hladiny celkového IgE, tentokrát

na 9910 kU/l, hladiny eozinofilů a hemoglobinů se normalizují, FW 20/50, hladiny imunoglobulinů včetně IgA v mezích normy, ANA screen negativní. V lymfocytární populaci buněčné imunity poprvé záchyt cca 45 % atypické populace lymfocytů s fenotypem CD3-, CD4+, CD5+, CD2+, CD7-, TCR alfa/beta (v předešlých odběrech z 11/2017 vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií zcela v normě).

Následně cílené hematologické vyšetření, kde byla provedena iliakální punkce z lopaty kyčelní kosti včetně cytogenetického vyšetření a trepanobiopsie ze stejného místa, potvrdila, že se může jednat o T lymfoproliferativní onemocnění, na prvním místě zvažována mycosis fungoides.

K posouzení generalizace choroby bylo provedeno FDG–PET/CT vyšetření, kde byla popsána akumulace FDG v lymfatických uzlinách v axilách, v pánvi, v tříselech a v ložisku v podkoží – nález vysoce suspektní z přítomnosti viabilní nádorové tkáně. Následovala exstirpace lymfatických uzlin v pravém třísele a excize z kožních ložisek na pravém boku a pravém lokti, histologicky z ložisek kůže byla potvrzena mycosis fungoides ve stadiu plaků. Pacient je nyní ve sledování Hemato-onkologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc s finální diagnózou mycosis fungoides/ Sézaryho syndrom s leukemizací. Od srpna 2018 byla u něho zahájena kombinovaná imunochemoterapie interferon alfa a metotrexát, na které dosáhl pacient zpočátku parciální remisí onemocnění a výraznou regresí kožních ložisek s reziduálním postižením pouze na horních končetinách. Po třech měsících léčby byl popisován na kontrolním vyšetření FDG–PET/CT stacionární nález – akumulace FDG v lymfatických uzlinách v axilách, v pánvi a v tříselech. Při kontrolním vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií přetrvával záchyt 14 % T lymfocytů s fenotypem CD3-/CD4+/CD5+/CD7-. V klasifikaci léčebné odpovědi hodnoceno jako stabilní nemoc. Vzhledem k nízkému věku, dobrému celkovému stavu pacienta bez významných komorbidit a selháním primární léčby byla zvažována alogenní transplantace periferních kmenových buněk. Od února do dubna 2019 byla podávána cytoredukční terapie alemtuzumabem jako přemostění k alogenní transplantaci. V červnu 2019 byla nakonec úspěšně provedena alogenní nepřibuzenská transplantace od HLA – identického dárce štěpu z Českého registru dárců krvetvorných buněk, protože v rodině vhodný dárce nalezen nebyl. Při poslední kontrole v prosinci 2019 je pacient klinicky i laboratorně stabilizovaný, bez projevů GVHD (graft versus host disease, reakce štěpu proti hostiteli) a bez klinických známek relapsu lymfomu. Léčebný přístup je u každého velice individuální, proto bude zajímavé sledovat další osud našeho pacienta.

## Diskuze

Pacient s torpidními projevy ekzému na horních a postupně i na dolních končetinách byl odeslán k alergologickému vyšetření sledujícím dermatovenerologem. Při alergologickém vyšetření se nám podařilo zachytit pozitivitu specifických IgE protilátek proti kravskému mléku, kaseinu a vysoké hladiny celkového IgE. Prevalence alergie na bílkovinu kravského mléka (BKM) s klinickými projevy u dospělých je podle různých autorů rozdílná, pohybuje se od 0,1 do 0,5 %. Projevy bývají většinou závažné, non IgE mediované a opírají se převážně o kazuistická sdělení

(25). To potvrzuje i menší studie z Kliniky nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice v Hradci Králové, kde u 149 dospělých pacientů se středně těžkým až těžkým atopickým ekzémem pouze u jednoho pacienta vedla expozice BKM ke klinickému projevu exacerbace ekzému (26, 27). Alergie na BKM přetrvává většinou z dětství – když nedojde k toleranci (28). To náš pacient ale v osobní anamnéze neguje. V tomto případě ani striktní tříměsíční eliminační dieta bez mléka a mléčných výrobků nevedla ke zlepšení kožních projevů.

V rámci dalšího došetřování byla zjištěna mírně zvýšená hladina IgA, sedimentace, eozinofilie a normocytární, normochromní anemie, které se postupně normalizovaly. Až opakované vyšetření průtokové cytometrie periferní krve vedlo k záchytu atypické lymfocytární populace. Následné hematologické vyšetření s exstirpací uzlin definitivně potvrdilo diagnózu mycosis fungoides.

I když věk pacienta i lokalizace ložisek byly pro toto onemocnění atypické, následné histologické vyšetření exstirpovaných lymfatických uzlin a kožního infiltrátu potvrdily diagnózu, což pro nás bylo překvapením. Stanovení diagnózy od objevení se prvních příznaků trvalo u našeho pacienta dva a půl roku, což je výrazně kratší doba, než je průměr uváděný v literatuře – 5,6 let (29).

Laboratorní nálezy vysoké hladiny celkového IgE s pozitivitou specifického IgE na bílkovinu kravského mléka by mohl svědčit pro diagnózu atopického ekzému. IgE mediovaná alergie na kravské mléko v dospělém věku je ale velice raritní, nastavená dieta nepřinesla očekávaný úspěch, proto jsme senzibilizaci na BKM uzavřeli jako spíše náhodný nálezy nesouvisějící s potížemi pacienta. U podobných pacientů, s enormně zvýšenými hladinami celkového IgE (>5 000 kU/l), bez klinických projevů alergie a po vyloučení atopické dermatitidy, bychom měli dále pátrat po příčině této elevace. Diferenciálně diagnosticky zvažujeme parazitární nebo infekční onemocnění, např. alergická bronchopulmonální aspergilóza, systémová kandidóza, infekce EBV, CMV (cytomegalovirus), RSV (respirační syncytiální virus) nebo HIV. Nutno vyloučit taky primární imunodeficit (Wiskottův-Aldrichův syndrom, hyper IgE syndrom, DiGeorgův syndrom, Nethertonův a Omennův syndrom), puchýřnatá onemocnění (bulózní pemfigoid), chronická akraální dermatitida, streptokoková erythema nodosum nebo jiné onemocnění, např. nefrotický syndrom, nefritida, hepatopatie, cystická fibróza, Kawasakiho choroba, Guillainův-Barrého syndrom, Churgův-Straussův syndrom atd. (30).

Další možnou příčinou významné elevace hladiny celkového IgE mohou být neoplazie, tak jak tomu bylo u našeho pacienta, např. lymfomy, IgE myelom nebo bronchiální karcinom.

Existuje několik studií zabývajících se vztahem mezi zvýšenou hladinou celkového IgE a rizikem vývoje malignit u těchto pacientů. Ochrannou roli IgE proti karcinogenezi potvrdil Van Hemelrijck a kol. (31). Naproti tomu Skaaby a kol. nepodporoval tuto hypotézu založenou na studii prevalence atopie a rakoviny u přibližně 15 000 pacientů. Skaaby a kol. zaznamenali také souvislost mezi atopií a nižším rizikem úmrtí na rakovinu prsu, nikoli však na rakovinu obecně (32).

V dánské studii z roku 2015 se uvádí, že minimálně desetinasobné zvýšení hladiny imunoglobulinu E vede k mírně vyššímu riziku vzniku jakéhokoli zhoubného nádoru,

především non Hodgkinova lymfomu, zhoubného nádorového onemocnění ústní dutiny, hrtanu a karcinomu plic. Na druhé straně zjistili relativně nižší výskyt chronické lymfatické leukemie a mnohočetného myelomu u těchto pacientů oproti běžné populaci. Vysvětlením těchto závěrů mohou být v současné době dvě uznávané, ale protichůdné teorie. Teorie imunitního dozoru předpokládá, že jedinci s alergií mají obecně zvýšenou reaktivitu imunitního systému, což by mohlo vést ke snížení rizika rakoviny v důsledku produkce IgE specifických pro nádor a mobilizaci protinádorových účinků eozinofilů, bazofilů a žírných buněk. Naproti tomu hypotéza o chronickém zánětu uvádí, že jedinci s alergií mají zvýšené riziko neoplazie způsobené remodelací tkání a poškozením buněčné DNA, vyvolanou zánětem v orgánech postižených alergií. V současné době však není známo, který z těchto dvou hypotetických mechanismů převládá (33).

Z dosud publikovaných studií nebyly pozorovány žádné jednoznačné asociace pro riziko vzniku zhoubného nádorového onemocnění u pacientů se zvýšenou hladinou celkového IgE, ať už s klinickou manifestací alergie, nebo nikoliv. Zdůrazňují však, že neexistuje jednoduchá souvislost mezi atopií a rizikem nejen nádorů, ale i jiných chronických onemocnění.

V současné době probíhají další studie zabývající se asociací alergie a nádorových onemocnění. Objasnění této otázky bude do budoucna důležité, protože prevalence pacientů s alergiemi neustále narůstá.

## Závěr

U pacientů s progredujícími solitárními nebo mnohočetnými erytematózními či lividními skvrnami, často i se silným pruritem, bychom měli pomýšlet i na primární kožní nádory.

Prognóza pacienta závisí především na klinickém stadiu, ve kterém byl diagnostikován.

Nemocní vyžadují multidisciplinární přístup (dermato-hemato-patolog, dermatovenerolog, hemato-onkolog, radioterapeut) s celoživotním sledováním s cílem prevence progresu onemocnění a udržení dobré kvality života.

*Poděkování: Děkuji MUDr. Alešovi Obrovi, Ph.D., za jeho pomoc, čas a profesionální a lidský přístup ke konzultaci k této práci. Rovněž chci poděkovat prim. MUDr. Ingrid Švarcové za velmi ochotný přístup při poskytnutí mikrofotografií biopsií prezentovaného pacienta.*

*Podpořeno granty IGA LF 2020/002, MH CZ – DRO (FNOL, 00098892).*

## LITERATURA

1. Langerová E. Primární kožní lymfomy – základní dělení a charakteristika. *Dermatolog v praxi* 2015; 9(3):141-142.
2. Ettler J, Arenberger P, Polívka J. Aktuální trendy v léčbě primárních kožních T buněčných lymfomů. *Dermatolog v praxi* 2018; 12(1):3-35.
3. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; 133(16):1703-1714.
4. Belada D, Trněný M. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. Hradec Králové: HK CREDIT s.r.o., 2018: 133-140.



5. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110(6):1713-1277.
6. Whittaker S, Hoppe R, Miles Prince H. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2016; 127:3142-3153.
7. Plank L, Vranovský A, Ballová V, et al. Mycosis fungoides a Sezaryho syndrom. *Onkol Supl* 2018; 13(1):51-54.
8. Mirvish ED, Pomerantz RG, Geskin LJ. Infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(2):423-431.
9. Polívka J. Primární kožní lymfomy: současný pohled na vzácná hemato-onkologická onemocnění. *Onkologie* 2016; 10(2):66-71.
10. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20):2375-2390.
11. Machovcová A. Mycosis fungoides a Sezaryho syndrom z pohledu dermatovenerologa. In: Šotolová M, Dolečková M, editors. XIV. Jihočeské onkologické dny: Český Krumlov 11.–13. 10. 2007, sborník přednášek, Diagnostika a léčba maligních lymfomů. České Budějovice (CZ): Nemocnice České Budějovice, a.s.; 2007: 69-77.
12. Yamashita T, Abbade LP, Marques ME, Marques SA. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol* 2012; 87(6):817-830.
13. Cetkovská P. Primární kožní T lymfomy: mycosis fungoides a Sezaryho syndrom. *Onkologie* 2010; 4(4):233-236.
14. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(4):133-140.
15. Quaglino P, Maule M, Prince HM, et al. Global pattern of care in advanced stage mycosis fungoides/Sezary syndrome: a multicenter retrospective follow up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. *Ann Oncol* 2017; 28(10):2517-2525.
16. Khan Mohammad Beigi P. Clinician's Guide to Mycosis Fungoides. Springer International Publishing AG, 2017:13-18.
17. Langerová E. Mycosis fungoides a klinické varianty mycosis fungoides. *Dermatolog v praxi* 2016; 10(2):91-93.
18. Břizová H, Kalinová M, Augustiňáková A, et al. Molekulární diagnostika, follow-up a stanovení minimální residuální nemoci u pacientů s non hodgkinovskými lymfomy. In: Šotolová M, Dolečková M, editors. XIV. Jihočeské onkologické dny: Český Krumlov 11.–13. 10. 2007, sborník přednášek, Diagnostika a léčba maligních lymfomů. České Budějovice (CZ): Nemocnice České Budějovice a.s.; 2007. 16-17.
19. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(2):223.
20. Larocca C, Kupper T. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33(1):103-120.
21. Cristofaletti C, Narducci MG, Russo G. Sezary syndrome, recent biomarkers and new drugs. *Chin Clin Oncol* 2019; 8(1):2.
22. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2016; 91(1):151-165.
23. Duvic M. Choosing a systemic treatment for advanced stage cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 1:529-544.
24. Photiou L, van der Weyden C, McCormack C, Miles Prince H. Systemic treatment options for advanced-stage mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Curr Oncol Rep* 2018; 20(4):32.
25. Oedra KM. Milk allergy in adults and children. *Nurs Stand* 2015; 29(44):43-48.
26. Ettlerová K. Alergie na kravské mléko. *Dermatolog v praxi* 2009; 3(4):178-183.
27. Werfel T, Ahlers G, Schmidt P, et al. Detection of  $\kappa$ -casein specific lymphocytes response in milk-responsive atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:1380-1386.
28. Fuchs M, et al. Potravinová alergie a intolerance, Praha: Mladá fronta, 2016: 238-247.
29. Eklund Y, Aronsson A, Schmidtchen A, Relander T. Mycosis Fungoides: a retrospective study of 44 Swedish cases. *Acta Derm Venereol* 2016; 96:669-673.
30. Yasharpour M, Agarwai S, Jerome D, Yel L. Is it hyper IgE syndrom or something else? *MOJ Immunol* 2014; 1(2):1-4.
31. Van Hemelrijck M, Garmo H, Binda E, et al. Immunoglobulin E and cancer: a meta-analysis and a large Swedish cohort study. *Cancer Cause Control* 2010; 21:1657–1667.
32. Skaaby T, Husemoen LL, Roswall N, et al. Atopy and development of cancer: a population-based prospective study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2(6):779-785.
33. Helby J, Bojesen SE, Nielsen SF, Nordestgaard BG. IgE and risk of cancer in 37747 individuals from the general population. *Ann Oncol* 2015; 26(8):1784-1790.

*Prohlášení o střetu zájmů*

*Autorka práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace tohoto článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.*

*MUDr. Veronika Raničová  
Alergomed spol. s r.o.  
Nám. Svobody 528  
739 61 Třinec  
email: veronika.titkova@gmail.com*

*Obdrženo: 9. 3. 2020  
Revidováno: 20. 5. 2020  
Přijato k tisku: 5. 8. 2020*