

Korai mycosis fungoides sikeres acitretin monoterápiája

Early stage mycosis fungoides responsive to acitretin monotreatment

NAGY LINDA DR.¹, SZÉP ENIKŐ DR.³, TELEGDY ENIKŐ DR.⁴, EGYED MIKLÓS DR.²,
BATTYÁNI ZITA DR.¹

Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Bőrgyógyászati Osztály, Kaposvár¹ Somogy Megyei
Kaposi Mór Oktató Kórház, Hematológiai Osztály, Kaposvár²
Markusovszky Egyetemi Oktató Kórház Patológiai Osztály, Szombathely³
Markusovszky Egyetemi Oktató Kórház Bőrgyógyászati Osztály, Szombathely⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 36 éves korai stádiumú (St: IB) mycosis fungoidesben szenvedő beteg esetét ismertetik, akinél a kiterjedt bőrfolyamat miatt első vonalban acitretin monoterápiát alkalmaztak, mely mellett a beteg tartós tünetmentességét érték el.

Rövid irodalmi áttekintést adnak az acetretin mycosis fungoides kezelésében betöltött szerepéről.

SUMMARY

The authors present a case of a 36 year- old male patients, with St. IB mycosis fungoides with extensive skin symptoms. They decided acitretin monotherapy, as first line treatment. The patient responded well, and became permanently asymptomatic.

The authors provide a brief literature review of the role of acitretin in the treatment of mycosis fungoides.

Kulcsszavak:

Mycosis fungoides – korai stádium – acitretin monoterápia

Key words:

Mycosis fungoides – early stage – acitretin monotreatment

A mycosis fungoides (MF) a leggyakrabban előforduló Cután T sejtes lymphoma (CTCL). Jólismert évtizedeken keresztülli elhúzódó lefolyása. Korai stádiumban és fiatal életkorban kitűnő a prognózisa.

A retinoidok széles körben alkalmazott terápiás szerek a bőrgyógyászatba, elsősorban psoriasis és elszarusodási zavarokkal járó kórképekben elterjedtek. Az 1980 -as évek óta több közlemény számol be MF-ben észlelt hatékonyságokról (1). Jelen közleményünkben egy fiatal MF férfi sikeres acitretin kezeléséről számolunk be.

Esetismertetés

36 éves férfibeteg személyes és családi anamnézise negatív, gyógyszer rendszeresen nem szed, gyógyszer-allergia nem ismert. Dohányzik, alkoholt alkalmanként fogyaszt. Bőrpanaszai 2014 decemberében kezdődtek, a bal alkaron majd a hajas fejbőrön jelentkező hiperémiás enyhén viszkető bőrtünetekkel. Bőrgyógyászhoz ment, ahol sikertelen kezelés után a területileg illetékes bőrgyógyászati osztályra irányították. Bőrtünetei ekkor már szóródtak, vállakon, végtagokon és törzsön is hiperémiás foltok helyezkedtek el. A jobb felkarról szövettani mintavétel történt.

Mikroszkópos leírás (szsz.4485/2015).

A szövetszámítás parakeratotikus hámja psoriasiform hiperpláziát mutat. A dermisben limfociták beszűrődés

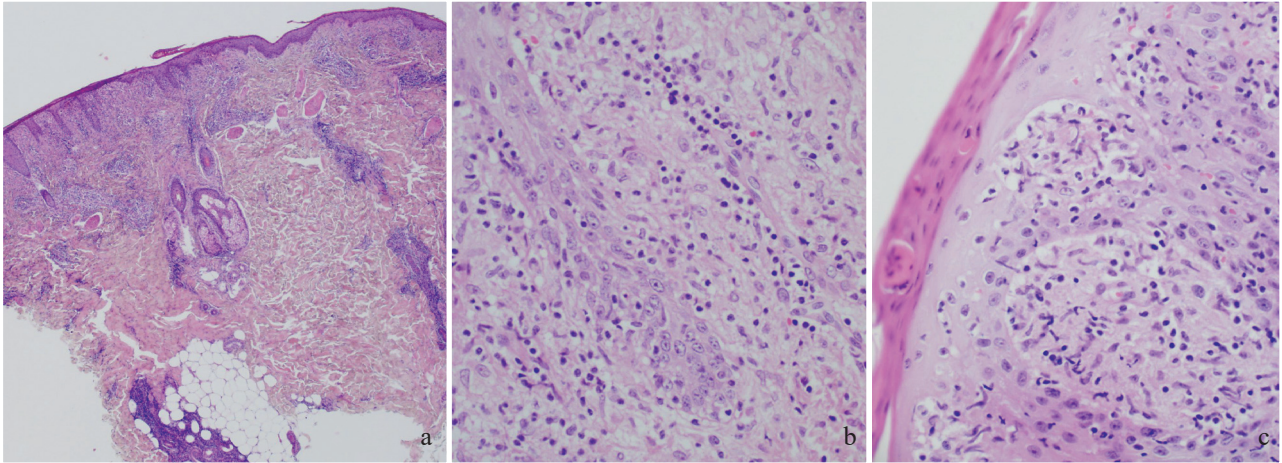
Levelező szerző: Battyáni Zita dr.

e-mail: battyani_z@yahoo.com

látható, mely részben intersticiális, részben perivaszkuláris lokalizációjú és fokálisan masszív, szinte lichenoid jellegűvé válik. A limfoid sejtek között sok az atípusos, hiperchrom, lobulált magvú sejtalkak. Ezek betérjednek a hámsejtek közé és kisebb halmazokba gyűlve néhány látótérben Pautrier-mikro-abszcesszusokat képeznek. A hámban spongiozis nem látható (1. a, b, c ábra). A daganatsejtek CD4 pozitív T-sejteknek felelnek meg. Előfordulnak CD8 pozitív T-limfociták is. Diffúz CD3 pozitívítás és egyértelmű CD20 negativitás látható (2. a, b, c ábra). Grocott festéssel gomba a mintában nem mutatható ki. A szövettani kép mycosis fungoides, cután T-sejtes non-Hodgkin lymphoma igazolt.

Ezt követően a beteget hematológiai osztályra irányították esetleges szisztematizáció kizárására. Vírusmeghatározás során cytomegalo-, Epstein-Bar vizsgálat korábban lezajlott infekciót igazolt, a Hepatitis B, C, és HIV verifikálás negatív eredménnyel zárult. Az elvégzett krisztabiopsziában kiértékelhető hemopetikus aktivitást találtak. A megtartott perifériás vérkép és normális áramlás citometria mellett poliklonális TCR génátrendeződést észleltek. Ezen adatok alapján a T-sejtes lymphoma szisztematizációját kizárták, és a folyamatot primér Cután T-sejtes lymphomának tartották.

2015. 06. -ban bőrgyógyászati konzílium keretében



1. a,b,c, ábra

Normál szövettani vizsgálat (H-E)

- a. 10x nagyítás epidermisben dens infiltráció
- b. 40x nagyítás elszórta nagyobb magvú limfociták
- c. 40x nagyítás epidermisben Pautrier félé abszcesszus

észleltük először a beteget. Ekkori státuszában testszerte elszórta változó nagyságú, barnás, hiperémiás makulák, helyenként enyhén infiltrált, narancsbőrre emlékeztető bőrtüneteket láttunk, melyek a tesztfelszín >10 % át érintették. Megnagyobbodott nyirokcsomót egyik régióban sem észleltünk.

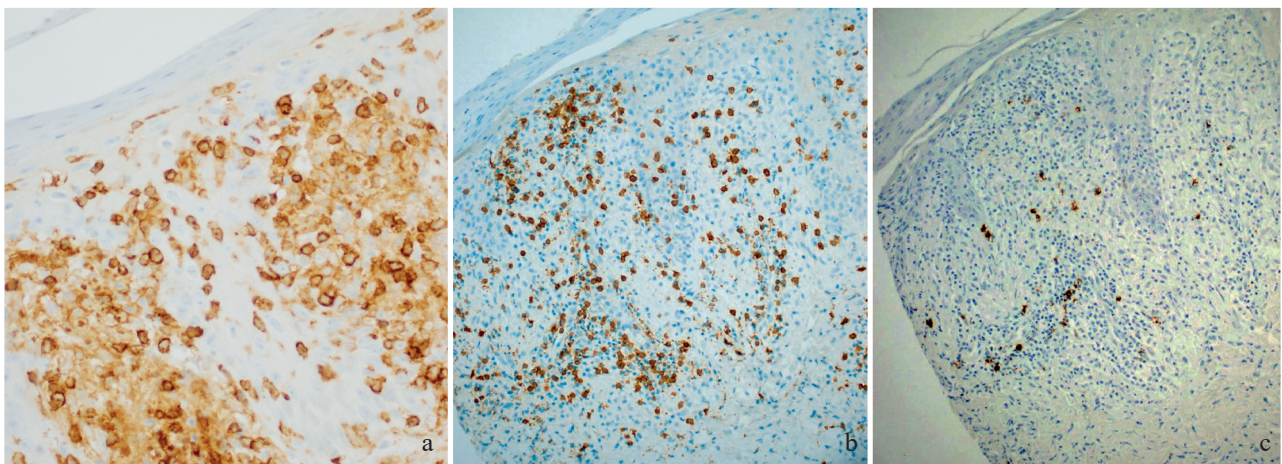
A klinikai kép alapján a primér cután T-sejtes elváltozást, pT2N0M0, stádium MFIB.-nek ítéltük meg, és a szisztematizáció hiánya, valamint a kiterjed bőrfolyamat miatt, RePUVA kezelés terveztünk. Az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok, teljes vérkép, máj- és vesefunkciók, TSH, se lipidok, koleszterin normális tartományban voltak, így a betegnél 35 mg Neotigason adását kezdtük.

Egy hónapos kontroll során bőrtünetei regressziót mutattak a hiperémia mérséklődött, a PUVA kezelés nehéz

elérhetősége miatt a megkezdett monoterápia folytatása mellett döntöttünk.

Havonkénti, rendszeres klinikai és laboratóriumi kontroll történt, mely a bőrtünetek fokozatos (3.,4. ábra) regresszióját mutatta, így a Neotigason dózisát 2015 novembertől napi 25 mg-ra csökkentettük. Egy éves kezelés után észleltünk mérsékelt ALP, koleszterin és trigliceridszint emelkedést, tovább javuló bőrtünetek mellett (5.,6. ábra). A Neotigason fokozatos csökkentése 25-10mg, másnaponta 25mg, napi 10 mg, és másnaponta 10 mg mellett 2018 decemberben végleg elhagytuk. Ezt követően mérsékelt emelkedett, de stagnáló laboratóriumi eredményei normalizálódtak.

Rendszeres mellkasröntgen, hasi és regionális UH vizsgálatokat végeztünk. 2016 februárban PET-CT, majd 2019 októberében mellkas, hasi és kismedencei CT



2.a,b,c, ábra

Immunhisztokémiai vizsgálat

- a. 20x nagyítás az infiltráló limfociták nagyrésze CD4 pozitív
- b. 20x nagyítás lényegesen kevesebb a CD8 pozitív sejtek száma
- c. 20x nagyítás CD20 pozitív sejtek csak elvétve láthatók



3. ábra
infiltrált plakkok a végtagokon (kiindulás)



4. ábra.
hiperémia a nyakon (kiindulás)

vizsgálat történt, lényeges eltérés, szisztematizációra utaló jelek nélkül.

A 2018. decemberében, tünetmentes bőrállapot mellett a Neotigason elhagyását követően, négy havonta jelentkezett kontroll vizsgálaton. Egy évvel későbbi kontroll során bőre változatlanul tünetmentes, laboratóriumi leletei normális tartományban voltak. A megkezdett, rendszeres



5. ábra
kiterjedt tünetek a háton (kiindulás)



6. ábra
Regresszió egy év után
kontrollt folytatjuk.

Megbeszélés

A CTCL között a leggyakrabban előforduló megbetegedés a MF. Előfordulási gyakorisága US 0,5/100 000 , UK 0,7/100000 (2,3). Férfiaknál nagyobb a gyakoriság, és az átlagos életkor 50-74 év közötti. 25-49 év között a betegek kb. 20% át diagnosztizálják. Az esetek kb. 2/3-a korai, csak bőrérzettséggel rendelkezik, harmaduk bőrtumorokkal vagy kiterjedt bőrtünetekkel jelentkeznek, és csak kicsi az aránya a generalizált előrehaladott eseteknek (3). A korai stádiumban a prognózis kedvező, de a férfi nem, >60 éves kor, és plakkok megjelenése kedvezőtlen faktor.

Az MF kezelése elsősorban stádiumok szerint változik. Korai stádiumban az ún. bőrre irányuló kezelés az elsődleges, mely magában foglalja a lokális készítményeket, foto-és radioterápiát (4). Szisztémás kezeléseknél retinoidok, interferon, biológiai terápiás szerek, kemoterápiás készítmények, előrehaladott esetben őssejt-transzplantáció is alkalmazható (3).

St. IA-IIA korai stádiumban az első vonalban, a bőrre irányuló kezelések javasoltak.

A retinoidok jelentősége kiemelkedő a daganatok és CTCL kezelésben, hiszen nem immunszuppresszív hatású, „biológiai válaszmódosító” készítmények. FDA/EMA által egyedüli törzskönyvezett készítmény a bexaroten (RXR agonista), mely számos mellékhatással rendelkezik (5).

A szisztémás retinoidok alkalmazása minden stádium-

ban első vonalbeli kezelésként szerepel, kivéve a korai stádiumot, ahol másodvonalas az alkalmazása a bőrre irányuló kezeléseket követően, azok hatástalansága vagy a tünetek kiterjedtsége miatt (6).

Az acitretin (RAR agonisták) széles körben alkalmazott, jól ismert készítmények a bőrgyógyászatban. Számos közlemény jelent meg MF-ben történő alkalmazásáról, elsősorban kombinációs kezelés formájában. Kevés a nagyobb betegszámot és a monoterápiát értékelő vizsgálatok aránya (6,9,10).

Cheeley és mtsai. retrospektív vizsgálatában 32 betegnél az acitretint alacsony, napi 10-50 mg, átlagosan 25 mg/nap dózisban, alkalmazták, majd a hatás elérése után napi 10mg, vagy heti 3x25 mg dózissal csökkentették. A vizsgálatban minden stádiumú beteg szerepelt. A mono és kombinációs kezelésre adott teljes válaszarány 59%, és a válasz átlagos időtartama 28 hónap volt. Mellékhatások általában enyhék voltak (9).

Nikolaou és mtsai. multicentrikus, retrospektív vizsgálata az acitretin kezelés hatékonyságértékeléséért tűzte ki célul. 123 vizsgált beteg átlagos válaszaránya acitretinre 77,3% volt, 44,5 % komplett és 32,8% volt a részleges válasz. A betegek 57%-ban, első vonalbeli kezelésként alkalmazott terápia szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult, a 83,3% teljes válaszaránnyal a második vonalbeli alkalmazáshoz képest. Kombinációban alkalmazva, szignifikánsan jobb hatást észleltek a monoterápiával összehasonlítva. A maximális hatás eléréséhez 6,9 hónapra volt szükség, és a válasz átlagos időtartama 23,7 hónap. A kezeléseket átlagosan 569 nap. A mellékhatások közül a hajhullást, lipid eltéréseket és a bőrszárazságot emelték ki (6).

Amtay-Laish és mtsai. 35 korai stádiumú MF beteg retrospektív vizsgálatát végezték el, acitretin és isotretinon monoterápiát alkalmazva, 0,2-0,3 mg/tskg dózisban. A maximális válasz eléréséhez átlagosan 6 hónapra volt szükség és az átlagos kezelési idő 10 hónap acitretin és 9 hónap az isotretinon vonatkozásában. A teljes válaszarány acitretin esetében 64%, míg az isotretinonnál 80%, a komplett válasz 4% és 8% volt. Mellékhatások az alacsonyabb dózisok alkalmazásával kedvezőek voltak (10).

A fenti vizsgálatok összefoglalóan megállapították, hogy a RAR agonisták, a biztonságos profil, a könnyű adagolás, az alacsony ár, könnyű elérhetőség miatt alternatívát jelenthetnek a bexarotennel szemben, elsősorban a korai stádiumú MF-es betegek esetében. Nem elfelejtve a teratogén mellékhatást, mely alapos körültekintést igényel.

Kiemelendő a készítmények laphámrákokkal szembeni kemopreventív hatása, mely elsősorban a magas dózisu fényterápiában részesülő MF betegek esetén bír jelentőséggel.

Az általunk bemutatott esetben a kiterjedt bőrtünetek és a fényterápia nehéz kivitelezhetősége miatt választottuk monoterápiában az alacsony, 35mg/napi acitretin kezelést.

Már egy hónap után regressziót észleltünk, és a beteg 2 év múlva is tünetmentes. A mellékhatások közül a triglicerid és koleszterin emelkedése jelentkezett, mely jól tolerálható volt, és a terápia leállítása után megszűnt.

Esetünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet az MF acitretinrel történő hatásos kezelésére, és az interferon terápia elérési nehézségei miatti fokozottabb jelentőségére.

IRODALOM

1. Kessler JF, Meyshens FL, Levine N, és mtsai.: Treatment of cutaneous T-cells lymphoma (mycosis fungoides) with 13 cis retinoid acid Lancet (1983) 1.1345-47
2. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, és mtsai.: British association of dermatologists and U.K Cutaneous Lymphoma Group guidelines for management of primary cutaneous lymphoma 2018. Br.J. Dermatol.(2019)180, 496-526.
3. Alpdogan O, Kartan S, Johnson W, és mtsai.: Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) Chin Clin Oncol. 2019 8(1), 10
4. Tarbadkar ES, Sinohara MM.: Skin directed therapy in cutaneous T-cell lymphoma Frontier in Oncology. (2019) 9, 1-7.
5. Huen AO, Kim EJ.: The role of systemic retinoids in the treatment of cutaneous T-Cell lymphoma. Dermatol Clin. (2015) 33(4), 715–729.
6. Nikolaou V, Patsatsi A, Sidiropoulou P, és mtsai.: Monotherapy and combination therapy with acitretin for mycosis fungoides: results of a retrospective, multicenter study. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2020) 4 10.1111/jdv.16567. [Epub ahead of print]
7. Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL, és mtsai.: Treatment of cutaneous lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14 years experience at a single institution. Arch dermatol (2002)138, 1054-1060.
8. Stadler R, Otte HG, Luger T, és mtsai.: Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon-2a plus acitretin versus interferon-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stage I and II: Blood(1998) 92, 3578-81
9. Cheeley J, Sahn R.E, DeLong L.K, és mtsai.: Acitretin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J. Am. Acad. Dermatol. (2013) 68, 247-254.
10. Amitay-Laish I, Reiter O, Prag-Naveh H, és mtsai.: Retinoic acid receptor agonist as monotherapy for early-stage mycosis fungoides: does it work? J Dermatol Treat.(2019) 30(3) ,258-263.

Érkezett: 2020.06.01.

Közlésre elfogadva: 2020. 08. 11.