

Erythroderma I. rész

Cutan T-sejtes lymphoma erythrodermás forma

Erythroderma Part I.

Erythrodermic form of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)

MARSCHALKÓ MÁRTA DR.¹, TIMÁR BOTOND DR.²,
CSOMOR JUDIT DR.², SZAKONYI JÓZSEF DR.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani
és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
1. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

Erythrodermás cutan T-sejtes lymphoma klinikai formái erythrodermás MF (E-MF) és Sézary syndroma, bőrtüneteit illetően hasonló, de egyéb fontos tulajdonságok tekintetében eltérő kórképek. A klinikai kép- erythroderma- mindkét kór- képből azonos, a bőr hisztopatológiai eltérések: atipusos, CD4+/CD8- monoklonális lymphoid sejtek intraepidermalis infiltrációja a döntő, de különbségek megfigyelhetők: epidermotropizmus mértéke, dermalis infiltratum jellege, aspecifikus szöveti tulajdonságok, klonalitás kimutathatósága. Elsősorban a kezdeti stádiumban nehéz lehet a differenciálás a benignus, gyulladásos dermatosisoktól. A perifériás vérben a klonális, malignus, atipusos Sézary sejtek kimutathatók, mértékük eltérő a 2 kórképben: Sézary syndroma esetén ≥ 1000 sejt/ μ l észlelhető, E-MF-ben ez alatti értékek. A meghatározás alapja morfológiai tulajdonságok, ill. napjainkban flow cytometriai vizsgálattal kimutatott fenotípus jellemzők.

A prognózis és a túlélés a Sézary sejtek mennyiségétől, a nyirokcsomó infiltrációtól függ, ezt a stádium beosztás tükrözi. E-MF prognózisa jó, túlélés kedvező, Sézary syndroma agresszív lefolyású betegség.

Kulcsszavak:

cutan T-sejtes lymphoma – erythrodermás
cutan T-sejtes lymphoma – staging-mycosis
fungoides – erythrodermás mycosis fungoides
– Sézary syndroma – Sézary sejt-B staging

SUMMARY

Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (E-CTCL) includes erythrodermic (E) mycosis fungoides (E-MF) and Sézary syndrome (SS), considered to be two distinct clinical entities, although related. Clinical characteristics of E-MF and SS are similar, with a hallmark of erythroderma and varying numbers of Sézary cells in the blood. Distinguishing between E-MF and SS relies on determining the degree of blood involvement, based on the expanded criteria for B classification from the ISCL-EORTC. Epidermotropic infiltrate of atypical, monoclonal, CD4+ lymphoid cells can be present in both diseases with minor differences in the quantity of the infiltrating cells, in dermal changes, and in the presence of nonspecific histology. Clinicopathologic findings can be subtle and may mimic benign dermatoses. Thus, immunohistochemistry, molecular analysis, and blood flow cytometry are essential for accurate diagnosis.

Key words:

cutaneous T-cell lymphoma – erythrodermic
cutaneous T-cell lymphoma – staging-mycosis
fungoides – erythrodermic mycosis fungoides
– Sézary syndrome – Sézary cell-B staging

Rövidítések:

CTCL cutan T-sejtes lymphoma
E-CTCL erythrodermás CTCL
MF mycosis fungoides
E-MF erythrodermás mycosis fungoides

EORTC European Organisation of Research and Treatment of Cancer
EORTC-CLTF EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force
ISCL International Society for Cutaneous Lymphoma
KIR 3DL2 killer sejt immunoglobulin-like receptor
SS Sézary syndroma
TCR T-sejt receptor gene rearrangement

A cutan T-sejtes lymphoma (CTCL) egyik ritka klinikai megnyilvánulási formája az erythrodermás CTCL (E-CTCL). Az ISCL (International Society for Cutaneous Lymphoma) 2002 konszenzus konferencián az E-CTCL csoportba 3 kórképet soroltak (1): Sézary syndroma (SS: leukémiás forma), E-mycosis fungoides (E-MF), erythrodermás CTCL not otherwise defined (olyan E-CTCL, mely az első 2 csoportba nem sorolható be). Az E-CTCL megnevezés tehát egy csoportot jelöl, közös jellegzetesség az erythroderma. A későbbiekben egy egyszerűbb, kettes felosztás vált elterjedtté, melyben a nem differenciált esetek külön nem szerepelnek, így az E-CTCL 2 kórképre szűkült: SS és E-MF. *Vonderheid és mtsai* későbbi, 2019-es összefoglaló közleménye (2) már csak ezt a 2 kórképet különböztet meg. (Az irodalmi adatok követhetősége miatt megjegyezzük, hogy olykor az E-CTCL és E-MF fogalmakat szinonimaként használják). SS hematológiai kritériumai: a perifériás vérben >1000 keringő Sézary sejt/μl, egyéb molekulár biológiai kritériumokkal együtt (1. később). E-MF jellemzője: megelőző MF progressziójával, vagy de novo kialakuló erythroderma, ha a hematológiai kritériumok nem elégítik ki a SS követelményeit (2).

E-CTCL bőrtünet

T staging: T4

Erythroderma: a bőrfelület legalább 80%-ára terjedő diffúz erythema, beszűrődés, hámlással, vagy anélkül, mely T4 stádiumot jelent (1. táblázat).

Clinical stage	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1,2	1	0
IIB	3	0,1	0
III	4	0,1	0
IVA	1-4	2,3	0
IVB	1-4	0-3	1

1. táblázat

CTCL stádium beosztása (Lamberg, 1975) (3)

SS és E-MF klinikai és szöveti eltérései olykor benignus dermatosisokat utánoznak, mint actinicus reticuloid, gyógyszer indukálta pseudo-lymphoma reakciók, és egyéb benignus erythrodermák (I. Erythroderma, II. közlemény). A bőrtünetek diagnosztikus gyengesége abból fakad, hogy a szöveti kép nem mindig specifikus CTCL-re. A nyirokcsomó diagnosztika kivitelezése olykor nehézségekbe ütközik, ezért fontos a vér kritérium rendszer megfelelő szigorúsága és egyértelműsége.

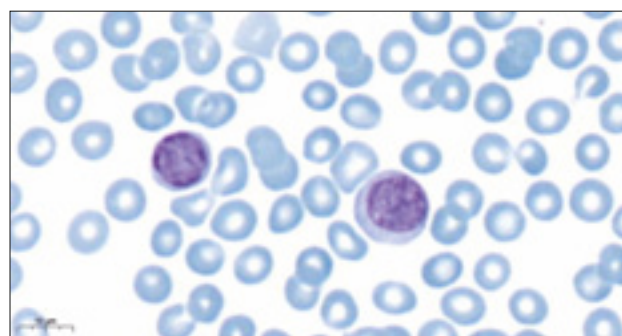
E-CTCL perifériás vér érintettség

B staging: B 0,1,2

A perifériás vérben az atípusos lymphoid sejtek, Sézary sejtek kimutatása, mennyiségi meghatározása SS és E-MF alapvető diagnosztikus és staging eleme, mert a bőr és a nyirokcsomó diagnosztika nem áll olyan erős alapokon, mint a perifériás vér diagnosztika. Mivel specifikus Sézary sejt marker nem létezik, több tényező figyelembevételére szükséges a diagnózishoz. A meghatározással szemben támasztott igény, hogy kellően specifikus és szenzitív legyen, tükrözze a tumor mennyiséget (ezzel a prognosztikai jelentőségét), és zárja ki a hasonló elérésekkel járó „pseudo-Sézary” és „pre-Sézary” eseteket.

Sézary sejtek morfológiai jellemzői

Sézary 1938-ban identifikálta a „cellules monstres”-nek nevezett nagy, atípusos, mononuclearis sejteket (1. ábra).



1. ábra

Sézary sejt perifériás vér keneten (MGG)
Sézary morfológiájú sejtek
(dr. Mohos Anita szíveségéből)

Perifériás keneten kis és nagy Sézary sejtek láthatók: a 8-11 μm **kis** Sézary sejtek normál lymphocita nagyságúak, a **nagy** sejtek 7-19 μm átmérőjűek, az **óriás** Sézary sejtek (>14 μm átmérő) a betegek kis hányadában észlelhetők, benignus folyamatokban nem fordulnak elő, jelenlétük diagnosztikus értékű (4). EM vizsgálatokkal a mag szerkezete lobulált, barázdált, kigyózó, feltekeredett, cerebriform.

Sézary sejt meghatározás a perifériás vérben

Mennyiségi meghatározás

Sézary sejt %-os arány

Kezdetben a perifériás vérkeneten, morfológiai jellemzők alapján (atípusos, cerebriform, barázdált magvú sejtek) határozták meg a Sézary sejtek %-os előfordulását (5). Sézary syndroma diagnosztikus határát kezdetben 15% Sézary sejt előfordulásban szabták meg, ez 40, majd 20%-ra módosult (NCI group). B1 rating: 5% feletti atípu-

sos, cerebriiform magvú sejt 100 lymphocytára számolva a perifériás vérkenetben.

Sézary sejt abszolút szám jobban tükrözi a tumor terhelés mértékét, mint a %-os arány (6), ezért ajánlotta az ISCL SS diagnosztikus kritériumaként az 1000 Sézary sejt/mm³ előfordulási limitet, mely B2 stádiumot jelent (1, 6). Kiszámolásához a perifériás vérkeneten az atípusos Sézary morfológiájú sejtek százalékos előfordulása, valamint a fehérvérsejt, lymphocyták szám, CD4⁺ sejtszám szükséges.

Sézary sejt immunfenotípusa – Flow cytometriai jellemzők

Érett, TCRαβ+CD2+CD3+CD4+CD5+CD8– T sejtek cirkuláló, klonális szaporulata jellemző SS-re. Emellett a normál CD4⁺ sejtekre jellemző CD7 marker expresszió vesztese a Sézary sejtek 60-70%-ára jellemző. Aberrans fenotípusú Sézary sejtek: CD8+, CD4+/CD8+, CD2-CD3-CD4-CD5– sejtek, CD3dim, CD4dim, CD7–CD62L–, CD4+CD26– alcsoportok.

Új felszíni marker a SS diagnosztikában

KIR3DL2 (CD158k) receptor, mely a killer sejt immunoglobulin-like receptor (KIR) család tagja, NK sejteken található, inhibitor receptor, negatív hatással az immun effector sejt funkciókra. Sézary sejteken is expresszálódik (7). A KIR3DL2 marker utóbbi években történt kiegészítő alkalmazása során megállapították, hogy segíti a SS diagnózist, különösen lymphopeniás esetekben. Kimutatták, hogy a KIR3DL2 antigén Sézary sejtek több mint 85 %-n expresszálódik, így prognosztikus és diagnosztikus markernek javasolták. KIR3DL2+ Sézary sejt előfordulása ≥ 200 sejt /ul mennyiségben a perifériás vérben SS diagnózist jelez, 88,6% érzékenységgel és 96,3% specificitással (8).

Aberrans immunofenotípus és CD4+CD7– sejtek százalékos aránya

Az ISCL megállapította, hogy SS diagnosztizálható flow cytometriával is, olyan E-CTCL-ben, ahol lymphocytosis van, és a T-sejtek aberrans fenotípusúak (pl. CD2, CD3, CD4, CD5 veszteség, vagy CD4 és CD8 koexpresszió). ISCL véleménye szerint a 40% feletti CD4+CD7 negativitás SS vér kritériumként tekinthető (1).

T-sejt klonalitás. TCR gén analysis, Southern blot vagy PCR módszerrel.

Kromoszóma eltérések. SS-re specifikus kromoszóma eltérés nem ismert, de ha kromoszóma aberráció előfordul, erős diagnosztikus és prognosztikus jel.

Sézary syndroma egyéb jellemzői a perifériás vérben

CD4+/CD8+ arány. Konszenzus alapján megállapították, hogy 10/1 feletti arány megfelelő diagnosztikus kritérium SS-ben, -ha lymphocytosis van, de ha nincs diag-

nosztikus bőr és nyirokcsomó lelet, egyéb vér eredmény is szükséges (l. alább) (1, 9).

SS diagnózis minimum kritérium rendszere

Erythroderma, megfelelő bőr hisztológiával, 5 % -nál több keringő Sézary sejt morfológiájú mononuclearis sejt, klonalitás igazolása a perifériás vérben, (Southern blot, vagy PCR módszerrel), óriási Sézary sejtek (>14 µm átmérő), cytogenetikai eltérések. pan-T-sejt antigén veszteség immunfenotípus vizsgálatával (10).

SS hematológiai kritérium rendszerek. B2 stádium hematológiai kritériumai, differenciálás B1 stádiumtól

ISCL 2002 kritérium rendszere: 1. Abszolút Sézary sejt szám: ≥1000 sejt/mm³, 2. CD4/CD8 arány 10, vagy több, CD3+ vagy CD4+ sejtek megnövekedett száma miatt 3. T sejt aberrans expresszió: pan-T sejt markerveresztés (CD2, CD3, CD4, CD5), CD7 expresszió veszteség (vagy emelkedett CD4+CD7– sejt arány ≥40%) (tentatív kritérium ekkor) 4. Emelkedett lymphocyták szám, T-sejt klónnal a perifériás vérben, Southern blot vagy PCR technikával) 5. T-sejt klón kromoszóma aberrációval (1).

ISCL/EORTC (2007) kritérium, revideált klasszifikáció szerinti B rating E-CTCL staging

MF és SS TNM klasszifikációjába a vér klasszifikációt a 2007-es revízióban építették be. A vér klasszifikáció B0-B2-ig terjed, a Sézary sejt számolás hagyományos (manuális) módszerrel történt (11).

B2 definíció: ≥1000 Sézary sejt/µl

B1: 5 %-feletti keringő Sézary sejt

B0: ≤ 5% alatti keringő Sézary sejt

IIIA stádium definíciója vér klasszifikáció: B0 (T4N0-2M0B0)

IIIB stádium definíciója: vér klasszifikáció: B1 (T4N0-2M0B1)

IVA1 stádium definíciója: B2 stádium, a bőr érintettségétől függetlenül. (T1-4, N0-2M0B2)

IVA2 T1-4N3M0B0-2

IVB T1-4N0-3M1B2

Klinikai vizsgálatok értékelésénél is ez a stádiumbeosztás javasolt (12).

EORTC (2018) flow cytometriai alapú diagnosztikán alapuló kritérium rendszer (13)

A manuális Sézary sejt meghatározás szubjektivitása, korlátai miatt javasolta az EORTC a flow cytometriai módszert MF és SS minden stádiumában a vér staging meghatározására. Irodalmi adatok és nemzetközi study (Proclipi) vizsgálat adatai alapján törekedtek az objektív meghatározás kidolgozására, céljuk volt terápiás vizsgálatok megbízható értékelésére szolgáló módszer kialakítása is. A flow cytometriai módszert MF és SS minden stádium-

Korszerűsített ISCL/ EORTC klasszifikáció	Dutch system	NCI-VA klasszifikáció
N ₁	Grade 1: dermatopathiás lymphadenopathia	LN ₀ : nincs atípusos lymphocyt LN ₁ : atípusos lymphocyt elvéve LN ₂ : sok atípusos lymphocyt, vagy 3-6 sejtből álló csoportok
N ₂	Grade2: MF korai érintettség (>7,5 µm ce- rebriform sejtek)	LN ₃ : atípusos lymphocyt aggregátumok, nodalis struktúra ép
N ₃	Grade 3: a nyirokcsomó struktúra részleges felbomlása, sok atípusos cerebriform mono- nucleáris sejt Grade 4: komplett felbomlás	LN ₄ : parciális/komplett felbomlás atípu- sos cerebriform lymphocyták, vagy valódi tumor sejtek által

2. táblázat

Nyirokcsomó hisztopatológiai staging (Olsen E. 2007 (11))
(Dutch system 15, NCI/VA system 16)

mában alkalmasnak találták a vér érintettség meghatározására, kiemelve a CD4+/CD7-, vagy CD4+/CD26- sejtek meghatározását.

Vér stagingre szolgáló ajánlás: CD4+CD26-vagy CD4+CD7- sejtek előfordulása alapján:

B0 definíció: $\leq 250/\mu\text{l}$ CD4+CD7-, vagy CD4+CD26-sejt/ μl (megjegyzés: ez megközelítőleg 15% CD4+/CD7-, vagy CD4+/CD26- sejt, emelkedett CD4+ sejtszám, 1600/ μl sejt esetén)

B1 definíció: $\geq 250/\mu\text{l}$ Sézary sejt (CD4+CD7-, vagy CD4+CD26- sejt/ μl)

B2 definíció: ≥ 1000 Sézary sejt/ μl :

vagy : CD4/CD8- ≥ 10 ,

vagy: CD4+CD7- $\geq 40\%$

vagy: CD4+/CD26- $\geq 30\%$ (total lymphocyt arányban)

vagy: $\geq 1000/\mu\text{l}$ CD4+CD7-, vagy CD4+CD26- sejt/ μl , vagy egyéb aberrans fenotípus +relevans T-sejt klón a vérben (bőrrel identikus)

Sézary syndroma diagnózisa: (IVA1 stage és felette) erythroderma, B2 vér stádium és keringő TCR klón, mely identikus a bőr klónnal (13).

A klinikai gyakorlat számára levonható következtetések (14): régebben a rutinszerűen végzett hagyományos, manuális, leukocyt szám és perifériás vér kenet értékelésével meghatározott Sézary sejtszám, valamint az adenopathia detektálása voltak a Sézary syndroma diagnosztikájának legmegbízhatóbb módszerei. A manuális eljárás azonban időigényes, nem objektív, főleg kis Sézary sejtek esetében, ezért napjainkra már helyette a flow cytometriai módszer terjedt el. A flow cytometria hátránya a nem egységesen alkalmazott metodika, így az eredmények értékelése, összehasonlítása nehézségekbe ütközhet. A következőket kell tartalmaznia a flow-cytometriai leletnek: abszolút Sézary sejtszám, abnormális sejtek fenotípusa, mennyisége a tumor burden és stádium meghatározása céljából. (B0, B1, B2 differenciálása céljából).

Nyirokcsomó staging (2. táblázat)

Az E-CTCL, főképpen a SS lymphadenopatiával jár, mely kezdetben nem specifikus dermatopathiás lymphadenopathia, a későbbiekben a nyirokcsomó destrukciója alakul ki, a malignus sejtes beszűrődés következtében. Nyirokcsomó szövettan mellett immunhisztokémia, flow cytometria és/vagy molekulár genetikai vagy cytogenetikai vizsgálatok végzendők a nyirokcsomó staging megállapításához. Erythrodermás bőrön a nyirokcsomó biopszia veszélyeket rejt magában a rendszerint fertőzött (*Staphylococcus aureus*) bőr miatt, ezért core biopszia vagy vékony tű aspirációs cytológia is végezhető, bár ezek eredménye nem ad felvilágosítást a nyirokcsomó struktúrájáról, amely szükséges az N staginghez.

E-CTCL stádium beosztása

Az E-CTCL III, vagy IV stádiumba sorolható (3. táblázat), nyirokcsomó, vér és belső szervei érintettség alapján. E-MF stage IIIA, IIIB, Sézary syndroma: stage IVA, IVB.

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1,2	1,2	0	0,1
IIIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVA ₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

3. táblázat

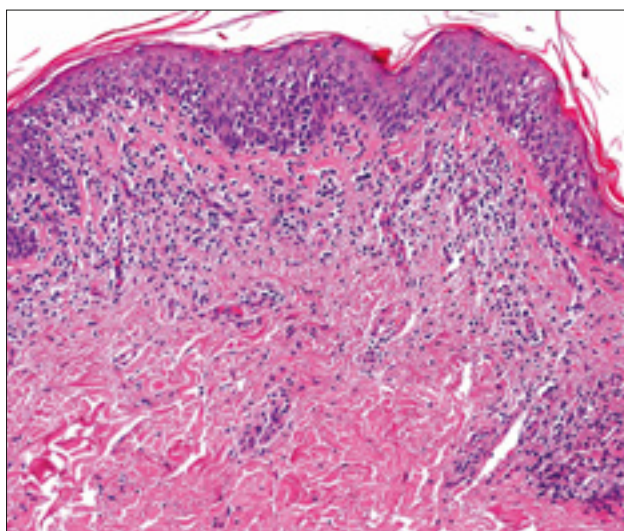
CTCL stádiumbeosztása ISCL/EORTC revízió alapján, Olsen 2007 (11)

E-MF B0-1

E-MF B0, vagy B1 perifériás vér érintettséggel fordul elő: B0, azaz vér érintettség nélküli IIIA (T4N0-1B0M0) stádium, B1 ($\geq 250/\mu\text{l}$ ≤ 1000 Sézary sejt) IIIB (T4N0-1B1M0) stádium. Nyirokcsomó érintettség mindkét formában N0-2 (11).

E-MF-ben a **bőrtünet erythroderma (T4)**. Klasszikus MF-ben rendszerint folt-plakk-tumor stádiumú progresszió fordul elő, ritka az erythrodermába történő progresszió.

Szöveti jellemzők MF jellemzőket mutatnak: atípusos lymphoid infiltratum az epidermisben (epidermotropizmus), az epidermisben jellegzetesen csoportos megjelenésben: Pautrier abscessus (2. ábra).



2. ábra

E-MF szöveti képe. /HEx25x/
Dermisben lymphoid sejtes infiltratum,
epidermotropizmus
(dr. Csomor Judit szíveségéből)

Az atípusos sejtek TCR $\alpha\beta$, CD45RO+, CD3+, CD4+, CD8– immunofenotípusúak, gyakran CD5, CD7, és CD26 vesztéssel, megnövekedett CD4:CD8 aránnyal (17). A szöveti eltérések E-MF-ben kevésbé kifejezettek lehetnek, ill. finom eltéréseket mutathatnak. A tumoros infiltrátum lehet minimális, enyhe epidermotropizmus, vagy anélkül (18). A dermalis infiltrátumban a lymphoid sejtek mellett histiocyták és eosinophil sejtek is jelen vannak (19), az infiltrátum gyakran nem az SS-re jellemző szalagszerű, hanem perivascularis, eosinophil sejteket tartalmaz, és olykor betérjed a reticularis dermisbe (20). Relatív rosszabb betegség specifikus túlélést találtak azokban az E-MF esetekben, ahol nagyszámú Pautrier abscessus volt jelen, intermediér tumor sejtes infiltrátummal, nagyszámú mitotikus sejttel és $\geq 50\%$ CD62L+ sejttel a dermalis infiltrátumban (20). Fentiek alapján tehát a perifériás vér flow cytometriai és molekulárbiológiai vizsgálata elengedhetetlen az E-CTCL diagnózisához.

Prognózis

Különböző prognózisú esetek tartoznak ebbe a csoportba (21). A betegség prognózisával, a túléléssel korreláló legfontosabb tényező, prognosztikus marker a perifériás vér és nyirokcsomó tumor mennyisége, vagyis a vér stádium (B0, B1, a keringő Sézary sejtek mennyisége), a nyirokcsomó staging (N0-2) (22, 23, 24). A B0 esetek kiváló prognózissal rendelkeznek: IIIA stádium median túlélés 4-6 év, 10 éves túlélés 83%, IIIB prognózisa rosszabb: median túlélés: kb 3 év, 10 éves túlélés: 40-50%.

SS (B2)

CTCL leukémiás agresszív variánsa, jellemzői: erythroderma, generalizált lymphadenopathia, a bőrben, nyirokcsomóban és a vérben T- sejtek klonális proliferációja. Az erythroderma rendszerint tenyéri-talpi hyperkeratosis, alopeciával, köröm eltérésekkel, hámlással, kínzó viszketéssel társul. SS diagnózisához erythroderma, megfelelő bőr hisztológia-immunohisztokémia, a perifériás vérben 5 % -nál több keringő Sézary sejt klonalitással, cytogenetikai eltérések, pan-T-sejt antigén veszteség kimutatása szükséges (10).

„Pre-Sézary” syndroma: erythroderma és ≤ 1000 keringő sejt/ μl révgóta ismert klinikai együttesét 1974-ben *Winkelmann* krónikus, szteroid rezisztens erythrodermaként definiálta, mely lymphadenopathiával jár, a dermo-epidermalis junction területén szalagszerű lymphocyt infiltratum található (25). A leggyakoribb nem CTCL eredetű „benignus” erythroderma formákat *Wieselthier és mtsa* 1990-ben a következőkben jelölte meg: gyógyszer reakciók, psoriasis, atopiás dermatitis, pityriasis rubra pilaris, generalized idiopatiás erythroderma („red man syndrma”), paraneoplasztikus erythroderma (26). SS-ben az erythroderma rendszerint rövid időn belül alakul ki (klasszikus SS), de megelőzheti különböző ideig fennálló pruritus, nem specifikus dermatitis, atopiás dermatitis, kontakt dermatitis, vagy gyógyszer reakció is. Ritkán SS követhet klinikailag típusos MF-t is, ilyen esetekben célszerű erre utalni, és megkülönböztetve jelölni „SS, megelőző MF után” névvel, esetleges lefolyási és prognózisbeli különbségek céljából (27).

Bőr hisztológia

Korai SS és erythrodermás gyulladásos dermatosisok differenciálás nehéz, mivel a specifikus eltérések enyhék, vagy hiányoznak, SS esetek harmadában a hisztológiai kép aspecifikus (28, 29). A bőr hisztológiai eltérésekben döntő az atípusos lymphoid sejtek intraepidermalis infiltrációja, epidermotropizmus, Pautrier microabscessusok, a dermisben szalagszerű, vagy perivascularis infiltratum (19). Ezek a jellemzők gyulladásos eredetű erythrodermákban nem, kizárólag SS mintákban voltak kimutathatók, *Klemke és mtsai* (28), eseteiknek csak 23% ill. 11%-ban. SS-ben szignifikánsan több volt a dermalis lymphoblast és cerebriform sejt, mint gyulladásos eredetű erythrodermákban. Immunohisztokémiai vizsgálat CD7 expresszió vesz-

tést mutatott SS eseteik 65 %-ban, szemben a gyulladásos erythrodermában észlelt 6 %-kal, szignifikáns eltérés volt PD-1, MUM-1 és Ki-67 expresszióban, ugyanakkor a CD8+ lymphocyták szám csökkent volt (29). *Vonderheid és mtsai* SS-ben gyakrabban észleltek szalagszerű infiltrátumot, intermedier lymphoid sejtekkel, immunblasztokkal és plazma sejtekkel, kevesebb számú CD8+ és magasabb számú CD62L+ sejttel, mint E-MF-ben (20). A bőr hisztó-immunopatológiai eltérések magyarázatául a nagyobb mennyiségű CD4+CD8–CD62L+ tumor sejtet tartják felelősnek SS-ben, szemben E-MF-el. Ugyanez lehet a magyarázata az ulceráció gyakoribb előfordulásának. CD7 veszteség teljesen, vagy részlegesen hiányzik SS keringő sejtek 60–70%-ban, mivel CD7 expresszió veszteség benignus gyulladásos dermatosisokban is előfordul, CD26 expresszió veszteséget specifikusabbnak találták a szöveti Sézary sejteken (20). A bőr hisztopatológiai eltérések prognosztikai jelentőségét vizsgálva SS és E-MF betegeken rosszabb prognózissal függött össze a Pautrier abscessusok hiánya és immunoblasztok jelenléte a dermalis infiltrátumban (20). Sokszor szükséges a hisztopatológiai és immunhisztokémiai vizsgálatok ismételése, ismételt bőr biopsziás anyagokon, és alapvető a klinikopatológiai korreláció figyelembevétele a végső diagnózis megalkotásához.

B stage (részletesebben l. fent)

SS jellemzője: B2 vér stádium plusz TCR klonális átrendeződés a vérben, releváns klónnal a bőrben. ISCL-EORTC további kritériumai: CD4:CD8 arány ≥ 10 , vagy abnormális immunfenotípusú CD4+ T sejt expanszió: $\geq 40\%$ CD7 markervesztés, vagy $\geq 30\%$ of CD26 veszteség. Ezen kritériumok alapján határozható meg a B2 staging, és a B2 rating ekvivalens a nyirokcsomó érintettséggel. Újabb vizsgálatok SS-ben új biomarkerek jelentőségét írták le, köztük PD-1 (CD279) és KIRDL2 (CD158k), melyek segíthetnek SS és gyulladásos erythrodermák elkülönítésében, mind a bőrben, mind a keringő sejteken (29).

Nyirokcsomó staging

SS nyirokcsomókban Sézary sejtek monoton és diffúz infiltrációja látható, a nyirokcsomó struktúra különböző fokú destrukciójával (15, 16).

Prognózis

E-CTCL betegek legfontosabb prognosztikai markere a klinikai stádium, a IV stádiumú betegek (SS) rosszabb prognózissal, túlélési adatokkal rendelkeznek, mint a III. stádiumúak (9, 13, 27, 30, 31, 32). Medián túlélés 2–4 év, betegség specifikus 5 éves túlélést 24%-nak találták (9). Gyakor halálok sepsis, opportunista infekciók miatt, a betegség immunszuppresszív hatása következtében. IV A1: medián túlélés: kb. 4 év, IVB: medián túlélés 2,7 év, 10 éves túlélés 20%.

SS-ben nyert saját tapasztalataikról számolt be a BVSZ-ben *Szakonyi és mtsai* (33). *Jakab és mtsai* a SS-re

jellemző, kínzó pruritusnak a kezelési lehetőségéről közölt adatokat (34).

IRODALOM

1. *Vonderheid, EC., Bernengo, MG., Günter Burg, G. és mtsai.*: Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol.* (2002) *46*(1), 95–106. doi: 10.1067/mjd.2002.118538
2. *Vonderheid, EC., Kantor, GR., Telang, GH. és mtsai.*: A histo-immunopathologic and prognostic study of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* (2019) *46*, 913–924.
3. *Lamberg, SI., Diamond, EL., Lorincz, AL. és mtsai.*: Mycosis fungoides cooperative study. *Arch Dermatol.* (1975) *111*, 457–459.
4. *Russell-Jones R., Whittaker, S.*: T-cell receptor gene analysis in the diagnosis of Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* (1999) *41*, 254–259.
5. *Vonderheid, EC., Sobel, EL., Nowell, PC. és mtsai.*: Diagnostic and prognostic significance of Sézary cells in peripheral blood smears from patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* (1985) *66*, 358–366.
6. *Duncan, SC., Winkelmann RK.*: Circulating Sézary cells in hospitalized dermatology patients. *Br J Dermatol.* (1978) *99*(2), 171–178. doi: 10.1111/j.1365-2133.1978.tb01978.x.PMID: 308811
7. *Bensussan, A., Remtoula, N., Sivori, S., Bagot M. és mtsai.*: Expression and function of the natural cytotoxicity receptor NKp46 on circulating malignant CD4+ T lymphocytes of Sézary syndrome patients. *Invest Dermatol.* (2011) *131*(4), 969–976. doi: 10.1038/jid.2010.404.
8. *Roelens, M., A. de Masson, A., Ram-Wolff, C. és mtsai.*: Revisiting the initial diagnosis and blood staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome with the KIR3DL2 marker. *Br J Dermatol.* (2020) *182*(6), 1415–1422. doi: 10.1111/bjd.18481.
9. *Willemze, R., Kerl, H., Sterry, W. és mtsai.*: EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* (1997) *90*, 354–371.
10. *Russell-Jones, R., Whittaker, S.*: T-cell receptor gene analysis in the diagnosis of Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* (1999) *41*, 254–259.
11. *Olsen, E., Vonderheid, E., Pimpinelli, N. és mtsai.*: Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, (2007) *110*, 1713–1722.
12. *Olsen, EA., Whittaker, S., Kim, YH. és mtsai.*: Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* (2011) *29*, 2598–2607.
13. *Scarlsbrick, JJ., Hodak, E., Bagot, M. és mtsai.*: Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *European Journal of Cancer* (2018) *93*, 47–56.
14. *Guitart, J.*: Sézary syndrome and mycosis fungoides flow cytometric evaluation: The clinicians' perspective. *Cytometry* (2021) *100*, 129–131.
15. *Scheffer, E., Meijer, CJLM., van Vloten, WA.*: Dermatopathic lymphadenopathy and lymph node involvement in mycosis fungoides. *Cancer.* (1980) *45*, 137–148.
16. *Sausville, EA., Worsham, GF., Matthews, MJ. és mtsai.*: Histologic assessment of lymph nodes in mycosis fungoides/Sézary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma): clinical correlations and prognostic import of a new classification system. *Human Pathol.* (1985) *16*, 1098–1109.
17. *Kamarashev, J., Burg, G., Kempf W. és mtsai.*: Comparative analysis of histological and immunohistological features in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Cutan Pathol.* (1998) *25*(8), 407–412.

19. Kohler, S., Kim, YH., Smoller, BR.: Histologic criteria for the diagnosis of erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome: a critical reappraisal. *J Cutan Pathol.* (1997) 24(5), 292–297.
20. Sentis, HJ., Willemze, R., Scheffer E.: Histopathologic studies in Sézary syndrome and erythrodermic mycosis fungoides: A comparison with benign form of erythroderma. *J Am Acad Dermatol.* (1986) 15, 1217–1226.
21. Vonderheid EC., Kantor, GR., Telang GH. és mtsai.: A histo-immunopathologic and prognostic study of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* (2019) 46, 913–924.
22. Hurabielle, C., Michel, L., Ram-Wolff, C. és mtsai.: Expression of Sézary Biomarkers in the Blood of Patients with Erythrodermic Mycosis Fungoides. *Journal of Investigative Dermatology* (2016) 136, 317–320. doi:10.1038/JID.2015.360
23. Scarisbrick, JJ., Whittaker, S., Evans, AV. és mtsai.: Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous lymphoma. *Blood* (2001) 97, 624–630.
24. Vonderheid, EC., Pena, J., Nowell, P.: Sézary cell counts in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: implications for prognosis and staging. *Leuk Lymphoma.* (2006) 47, 1841–1856. https://doi.org/10.1080/10428190600709655
25. Scarisbrick, JJ., Kim, YH., Whittaker, SJ. és mtsai.: Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol.* (2014) 170, 1226–1236.
26. Winkelmann, RK., Buechner, SA., Diaz-Perz, JL.: Pre-Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* (1984) 10(6), 992–999.
27. Wieselthier, JS., Koh, HK.: Sézary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* (1990) 22, 381–401.
28. Willemze, R., Jaffe, ES, Burg G. és mtsai.: WHO_EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* (2005) 105, 3768–3785.
29. Klemke, CD., Booken, N., Weiss, C. és mtsai.: Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. *Br J Dermatol.* (2015) 173(1), 93–105. https://doi.org/10.1111/bjd.13832.
30. Willemze, R., Cerroni, L., Kempf, W. és mtsai.: The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* (2019) 133(16), 1703–1714 doi: 10.1182/blood-2018-11-881268
31. Scarisbrick, JJ., Whittaker, S., Evans, AV. és mtsai.: Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous lymphoma. *Blood* (2001) 97, 624–630.
32. Agar, NS., Wedgeworth, E., Crichton, S.: Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* (2010) 31, 4730–4739.
33. Scarisbrick, JJ., Prince, HM., Vermeer, MH. és mtsai.: Cutaneous lymphoma international consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and Sézary Syndrome: effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model. *J Clin Oncol* (2015) 33, 3766–3773
34. Szakonyi, J., Szepesi, Á., Tremmel, A. és mtsai.: A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Sézary szindróma miatt kezelt betegeivel szerzett tapasztalatok összefoglalása Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (2023) 99, 70–78. doi 10.7188/bvsz.2023.99.1.9
35. Jakab K, Marschalkó M., Szakonyi J. és mtsai.: A viszketés monitorizálása és kezelése Sézary szindrómában. *BVSZ* (2020) 96, 230–235.

Érkezett: 2025.07.21.

Közlésre elfogadva: 2025.08.30.