

# Terminální fáze Sézaryho syndromu u 28-leté ženy

MUDr. Věra Havlénová, MUDr. Ladislav Kabelka, Ph.D.

Dům léčby bolesti s hospicem sv. Josefa, Rajhrad

Autoři popisují případ Sézaryho syndromu u 28-leté ženy s kožními projevy – dermatitidou přecházející v generalizovanou erythrodermii s následnou infiltrací kůže a lymfatických uzlin. V odborné literatuře je tato situace popisována jen zřídka, navíc zde diagnostika onemocnění nebyla včasná a kurativní léčba tudíž zahájena se zpožděním. Práce diskutuje diagnostiku a možnosti léčby – především léčby paliativní v terminální fázi onemocnění – a snaží se ukázat na vliv multidisciplinárního týmu pro zmírnění bolesti nemocného i jeho blízkých.

**Klíčová slova:** Sézaryho syndrom, paliativní péče, bolest, silné opioidy, analgosedace.

## Terminall stage in 28 years old woman

The casuistry describes Sézary syndrome in 28 years old woman. The syndrome come through by cutaneous symptoms – dermatitis and later systemic erythroderma with following infiltration of skin and lymphatic nodes. In the casuistry case disease was not diagnosed early and therefore at the start was incurable. The article discusses the diagnostic process and possibilities of therapy, especially in palliative care settings and try to show possibilities to relieve patient and family pain.

**Key words:** Sézary syndrome, palliative medicine, pain, strong opioids, terminal analgosedation.

## Úvod

Při projevech kožních obtíží typu dermatitidy na akrech (méně často na trupu), které se rychle rozvíjejí do generalizované erythrodermie, je nutné pomýšlet na přítomnost onemocnění s názvem Sézaryho syndrom (Non-Hodgkinský lymfom z T-buněk). Pacient s těmito příznaky by měl být vyšetřen dermatologem, hematologem a mělo by být provedeno podrobné vyšetření krve se zhodnocením absolutního počtu buněk a přítomnosti nádorových buněk v krvi. V případě potvrzení diagnózy Sézaryho syndromu se následná léčba liší dle klinického stadia onemocnění. Při onemocnění lokalizovaném pouze na kůži je dostačující léčba lokální, při generalizaci nemoci je indikována léčba systémová – fotoferéza, radioterapie a systémová chemoterapie. Po vyčerpání kurativních možností léčby je nemocnému třeba nabídnout léčbu paliativní.

## Vlastní pozorování

Žena, 28 let, od narození se léčila s fenylketonurií, jinak bez pozoruhodností v osobní i rodinné anamnéze, dlouhodobě pouze v péči praktického lékaře. V roce 2005 se objevily první zdravotní potíže – dermatitida, pro kterou se dostavila na dermatologii. Tam byla po 3 roky léčena pro ekzém. Klinicky byla kůže suchá, difúzně vznikala ložiska zarudnutí, později došlo i k rozvoji bolestivých kožních infiltrátů. Pro nezlepšování stavu, naopak spíše progresi kožních změn, bylo provedeno podrobnější celkové vyšetření, při kterém byla stanovena

diagnosa Non-Hodgkinský lymfom z T-buněk (Sézaryho syndrom). Pacientka byla předána do péče na Interní hematologickou kliniku Fakultní nemocnice Brno, kde byla následně opakovaně hospitalizována. Podstoupila onkologickou léčbu (6 cyklů chemoterapie Fludara, celotělovou PUVA terapii, radioterapii IF na kožní ložiska hlavy a břicha, dlouhodobou léčbu bexarotemem, chemoterapii HD MTX, 4 cykly chemoterapie CHOEP, 1 cyklus chemoterapie ESHAP). Přesto onemocnění progredovalo do infiltrativního stadia s postižením více než 10% kožního povrchu, což je nepříznivým prognostickým znakem. Onemocnění se dále ukázalo jako chemorezistentní. Byl indikován symptomatický postup a pacientka byla po vyčerpání možností kurativní léčby 31. 1. 2008 přeložena k další péči do Domu léčby bolesti s hospicem sv. Josefa v Rajhradě: na přání jí samotné a její rodiny. V tuto dobu se již nacházela v terminální fázi svého onemocnění.

Při přijetí na lůžko hospice byl patrný somatický nález s mnohočetnými bolestivými kožními infiltráty, které postihovaly téměř 20% kožního povrchu – maximum projevů bylo na bérkách, hýždích, ramenou, hlavě a pod prsy, některé exulcerované s hnisavou sekrecí. Jinak byl somatický nález v normě. TK 130/70, ozvy ohraničené, bez šelestu na srdci. Test kognitivních funkcí (MMSE) podle Folsteina byl 30 bodů, Barthelův test aktivit denních činností (ADL) 65 bodů (závislost lehčího stupně). Tato závislost byla způsobena bolestivostí kožních infiltrátů, především při pohybu. V laboratoři byla dle

posledních dostupných výsledků zřejmá mikrocytární anémie 87g/l, dále elevace jaterních testů ALT 1.18, AST 1.04, GGT 4.9, ALP 3.4, elevace LD 10.49, snížení CB 54.6 a albuminu 35.1, vyšší markery zánětu – CRP 14.8. RTG hrudníku bez známek patologie.

Již při překladech do hospice měla pacientka nastavenou analgetickou terapii opioidy, a to 1% morfin hydrochloridem v celkové dávce 30 mg i.v./24 hod., podávaným kontinuálně injektomatem. Lokální ošetřování infiltrátů jsme průběžně diskutovali s konziliárním chirurgem přímo v hospici. Dle jeho doporučení jsme užívali na neulcerované tumory mast s glycerinem, na okolí vředů mast se zinkem, na plochy vředů mřížku Acetine, potom Sterila a Zettuvit, převaz 1x/den v premedikaci mophinem, při přilepení krytí odmaččení borovou vodou. Pacientka byla zdravotní sestra a její matka praktická lékařka. Sama pacientka si přála aktivní podíl na ošetřování. I proto zpočátku nebylo možné užít výrazně vyšší dávky morfinu, případně anxiolytika a neuroleptika, samotný převaz navíc trval některé dny i 2 hodiny.

Kvůli bolestem ale bylo nutné průběžně pozvolně navyšování dávky analgetik. V klidu byly bolesti dobře kontrolovány, ale ošetřování infiltrátů a ulcerací působilo průlomové bolesti VAS 7-8 i přes premedikaci. Svoji roli sehrál i strach – z nemoci, ze ztráty soběstačnosti a závislosti na druhých. Tato psychosociální složka bolesti byla zásadní. Proto jsme po dohodě s nemocnou a její rodinou postupně přistoupili k provádění převazů při sedaci, pouze na dobu

Paliat. med. liec. boles., 2009, 2(2): 93–95

**Obrázek 1.** Stadium tumorosní (19)

převazu. Nejvíce byl užíván midazolam i.v. za kontroly dechové a srdeční činnosti, jehož výhodou byla také následná amnézie na samotný převaz, čímž se zmírnily zbytečné sekundární depresivní a úzkostné projevy. Přínosem bylo nejen omezení utrpení nemocné, ale i zkrácení doby převazu na nejkratší nutnou dobu. Poté byla pacientka opět napojena na injektomat s morfinem v nastavené dávce, v této době již více jak 200 mg morfinu i.v. za den. Při této léčbě byla orientovaná, komunikovala s rodinou a byla dokonce schopna i krátkého opuštění lůžka.

I přes pravidelnou péči o infiltráty vznikaly nové ulcerace a docházelo k celkové progresi onemocnění s rozvojem septického stavu. Dávky analgetik a anxiolytik byly postupně navyšovány dle aktuální potřeby pacientky. Konečné dávky byly vysoké – morfin hydrochlorid 1% rychlostí 2,6 ml/h, t.j. 624 mg/24 hodin a midazolam 1,8 ml/h, t.j. 216 mg/24 hodin, v obou případech i.v.

I přes vysoké dávky těchto léků zůstala pacientka dlouho schopna alespoň částečného kontaktu se svou rodinou a okolím. V posledních 4 dnech hospitalizace se rozvinula porucha vědomí na úrovni somnolence až soporu. Cílem péče se stalo, po kolektivní domluvě v týmu a po konzultaci situace s rodinou, navodit účinnou terminální analgosedaci, zmírnit bolestivost při převazech a omezit frekvenci převazů pouze na nezbytně nutnou. Nebylo možno kožní ulcerace vyléčit, snahou bylo udržet rány v čistotě. Pacientka byla i přes antibiotickou a antipyretickou terapii febrilní, rozvinul se septický stav s bronchopneumonií a pacientka dne 15. 2. 2008 zemřela v klidu na lůžku v přítomnosti své matky.

Po dobu hospitalizace se na péči o pacientku podílel multidisciplinární tým složený z lékařů, sester, pečovatelek, ošetřovatelek, psychologů, sociálních pracovníků, kněze a pastorační asistentky. Zapojena byla rodina, která pacientku po celou dobu doprovázela u lůžka a v níž byly zřejmé hluboké pozitivní citové vztahy. Podpora ze strany personálu byla zpočátku zaměřena

**Obrázek 2.** Erytrodermie (20)

především k pacientce samotné, v posledních dnech, kdy již pacientka nebyla při vědomí, se přeměrovala více k její rodině a navázala na ni posléze péče o pozůstalé. Rodina nemocné je s naším zařízením v kontaktu doposud a jejím členům se podařilo ztrátu přijmout.

### Diskuse

Sézaryho syndrom je lymfom z periferních T-buněk. Jedná se o vzácnou chorobu dospělého věku. Při tomto onemocnění dochází k maligní expanzi klonů T-lymfocytů, jejichž vývoj se zastavil ve fázi přechodu z dřevňového prekurzoru k funkčnímu T-helperu (1, 2, 3, 6, 13). Dříve byl Sézaryho syndrom považován za leukemickou formu mycosis fungoides. Později se ukázalo, že představuje samostatné onemocnění s horším průběhem než mycosis fungoides. Onemocnění začíná jako dermatitida na akrálních částech těla, méně často na trupu a rychle se rozvíjí do generalizované erytrodermie. Brzy nato dochází k infiltraci uzlin a později i vnitřních orgánů. Dalšími klinickými projevy jsou výrazný pruritus, onycholýza a alopecie. V krvi nacházíme Sézaryho buňky s cerebriformním jádrem. Při postižení méně než 10% celkové plochy kůže je prognóza nejlepší, nejhorší je u erytrodermií. Průměrná doba přežití od histologického záchycení je 5–10 let. V pokročilé fázi onemocnění nepřesahuje průměrná doba přežití 3 roky (1, 8).

Diagnostika je založena na přítomnosti generalizované erytrodermie, lymfadenopatie a postižení krve. Nezbytné je stanovení absolutního počtu nádorových buněk v krvi, kde nacházíme atypické lymfocyty, Lutzner-Sézaryho buňky (buňky se zprohýbaným cerebriformním jádrem). Jsou v periferní krvi přítomny v počtech nad 20 % lymfocytů nebo nad  $1,0 \times 10^9/l$ . Dalším

**Obrázek 3.** Stadium infiltrativní („plaque stage“) (21)

diagnostickým znakem je vysoký poměr CD4 a CD8 lymfocytů, ztráta alespoň některých T markerů či klonalita nádorového infiltrátu (18). V dermatologické praxi jsou podle klinického obrazu rozlišována 3 stadia: I. stadium – premykotické („patch stage“, stadium ekzematoidní), II. stadium – infiltrativní („plaque stage“, stadium plak) a III. stadium – tumorózní (1, 3, 4, 12). V diferenciální diagnostice je nutno pomýšlet i na erytrodermie z jiných příčin (např. u atopického ekzému, psoriázy, pityriasis rubra pilaris, případně erytrodermie paraneoplastické). Při nejasnostech pomůže biopsie (16).

Pro volbu léčebného postupu je zásadní rozsah nemoci. Při postižení, které je omezeno na kůži, bez histologicky zřejmé infiltrace uzlin, je základem lokální léčba, případně kombinace léčby lokální a celkové. Při histologicky prokázaném postižení uzlin a viscerálních orgánů je indikována celková forma léčby, případně doplněná o lokální terapii. Projevy menšího rozsahu je možno úspěšně léčit lokálně kortikosteroidními externy, nejlépe ve formě masti. U pokročilejších projevů jsou další v pořadí místně aplikovaná cytostatika ve formě mastí či roztoků. Úspěšnost léčby je značná, 30–60 % remisí v případě jen kožního postižení. Pro udržení stavu se v této terapii intermitentně pokračuje dále (1, 2, 3, 7).

U Sézaryho syndromu je dále využívána fotoferéza neboli extrakorporální fotochemoterapie. Je to léčebná metoda, při které jsou fotosenzibilované buňky mononukleární frakce z periferní krve (lymfocyty a monocyty) ozářeny UVA zářením a zpět transfundovány pacientovi. Ke zvýšení účinku záření jsou buňky fotosenzibilizovány 8-methoxypsoralenem. U Sézaryho syndromu tato metoda významně prodlužuje přežití. Rozsah léčebných odpovědí je 60–90 % s kompletní odpovědí v 15–25 %. Fotoferéza se může kombinovat s malými dávkami interferonů-alfa, methotrexátu, retinoidů a s cíleným zářením tumorů. Může také prodloužit remisi po celotělovém záření elektrony (2, 10, 14, 17).

Pro vysokou radiosenzitivitu onemocnění je možno v léčbě využít radioterapii. Účinné

je ozáření celého těla elektrony s nízkou energií, kdy je efekt záření omezen pouze na kůži a podkoží – do hloubky několika milimetrů až jednoho centimetru. Hluběji uložené orgány jsou nežádoucích účinků záření ušetřeny. V případě, že je kůže postižena silnějšími tumorózními infiltráty, je pro jejich léčbu vhodnější ortovoltážní záření. Metodu je možno doplnit podáváním modifikátorů imunitní odpovědi, jako jsou retinoidy, interferony-alfa, popř. cyklosporin A (2, 3, 11).

Jednoznačnou indikací pro systémovou chemoterapii je onemocnění s prokázanou infiltrací uzlin a viscerálních orgánů. Podávány jsou chemoterapeutické kombinace se stejným složením jako u B-lymfomů. Polychemoterapie dosahuje léčebné odpovědi asi u 50 % případů. Trvání léčebných odpovědí však bývá krátkodobé, méně než 6 měsíců. Klasická chemoterapie bohužel nepřinesla pro nemocné s kožními T-lymfomy zásadní prodloužení života. Probíhají však studie s novými nadějnými prostředky pro tuto indikaci (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

V úvahu připadá i transplantace léčba, se kterou je zatím ale málo zkušeností. Některé studie však prokazují i dva roky po transplantaci stav bez známek recidivy nemoci (14).

## Závěr

V dnešní době existuje široká škála léčebných možností, ať už se jedná o monoterapii nebo multimodální léčebné režimy pro různá klinická stadia tohoto onemocnění. Stále však platí, že kožní T-lymfomy jsou pouze léčitelné, ne vyléčitelné. Důležité je použít léčebné postupy vhodné pro danou fázi onemocnění a podle

průběhu choroby je měnit a doplňovat. Pro co nejoptimálnější způsob léčby je nutná interdisciplinární spolupráce a včasná diagnostika se zahájením terapie. Terminální fáze onemocnění je spojena s těžkým tělesným poškozením a pro nemocného a jeho blízké přináší mnohdy těžké okamžiky konfrontace s projevy nemoci.

Komplexnost léčby, především snaha vedle biomedicínských postupů zasáhnout také oblast „role pacienta“ a „žít s nemocí“, vyžaduje podporu multidisciplinárního týmu. I ten je vystaven velké zátěži a je proto velmi důležité znát cíle léčby, jak kurativní, tak paliativní. Ve výše popisovaném případě jsme si nicméně museli připustit, že i přes náročnost nastavení optimální analgezie nemocnému, zůstává nejtěžší oblastí péče lidská účast na utrpení všech zúčastněných. Nicméně i to je přirozená součást profesionální podpory umírajících a jejich rodin.

## Literatura

1. Vašků V, Adam Z, Král Z. Kožní T-lymfomy a současné léčebné postupy [online]. [cit. 2009-05-08]. Dostupné na [www.linkos.cz/vzdelavani/2\\_00/01.php+s%3C%A9zaryho+syndrom&cd=3&hl=cs&ct=clnk&gl=cz](http://www.linkos.cz/vzdelavani/2_00/01.php+s%3C%A9zaryho+syndrom&cd=3&hl=cs&ct=clnk&gl=cz).
2. Adam Z, Vorlíček J. Interferon alfa v hematologii a onkologii. 1. díl: Obecně o interferonu alfa, 2. díl: Leukemie a ostatní myeloproliferativní nemoci, 3. díl: Maligní lymfomy a monoklonální gamapatie, 4. díl: Solidní nádory. Schering Plouh, USA, Praha 1995: 23, 78, 52, 82.
3. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood 1996; 88(7): 2385–2409.
4. Duncan KO, Heald PW. T-cell technology in the diagnosis and management of cutaneous T-cell lymphoma. Compr. Ther. 1998; 24(3): 117–122.
5. Edelson RL, Heald P, Perez M. Photopheresis update. Prog. Dermatol. 1991; 25(3): 1–6.
6. Kerl H, Volkenandt und Cerroni L. Maligne Lymphome der Haut. Hautartz 1994; 45: 421–443.

7. Klener P. Protinádorová chemoterapie. Galén 1996. 614 s.
8. Klener P et al. Vnitřní lékařství. Galén 1998. 380 s.
9. Koh HK, Charif M, Weinstock M et al. Epidemiology and clinical manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol. Oncol. Clinics North America 1995; 9(5): 943–959.
10. Kuzel TM. 2-chlorodeoxyadenosine treatment in Sézary syndrome. Blood 1997; 89(4): 1463–1464.
11. Rook AH, Gottlieb SL, Wolfe JT et al. Pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma: implications for the use of recombinant cytokines and photopheresis. Clin. Exp. Immunol. 1997; 107(1): 16–20.
12. Rook AH, Yoo EK, Grossman DJ, Kao DM et al. Use of biological response modifiers in treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Cur. Opin. Oncol. 1998; 10(2): 170–174.
13. Semrádová V. Sézaryho syndrom. Čs. Derm. 1979; 54: 215–218.
14. Smith NP. Histologic criteria for early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol. Clin. 1994; 12(2): 315–322.
15. Bigler RD, Crilly P, Mically B et al. Autologous bone marrow transplantation for advanced mycosis fungoides. Bone marrow transplant. 1991; 7(2): 133–137.
16. Vlašín Z, Jedličková H a kol. Praktická dermatologie v obzorech a schématech. Vlderma 2001. 117 s.
17. Sládková J. Extrakorporální fotochemoterapie (fotoforéza) – první zkušenosti z klinické praxe v ČR [online]. [cit. 2009-05-09]. Dostupné na [www.zdrava-rodina.cz/med/med498/m498\\_10.html](http://www.zdrava-rodina.cz/med/med498/m498_10.html).
18. VI. Primární extranodální lymfomy, KLS-postupy, 3. vydání [online]. [cit. 2009-05-09]. Dostupné na [www.lymphoma.cz/docs/KLS-postupy-3.vydani-09-2007-6.kapitola.pdf](http://www.lymphoma.cz/docs/KLS-postupy-3.vydani-09-2007-6.kapitola.pdf).
19. Sézaryho syndrom - tumorosní stadium [online]. [cit. 2009-06-30]. Dostupné na <http://tray.dermatology.uiowa.edu/MF-TS-01.htm>.
20. Erythrodermie [online]. [cit. 2009-06-30]. Dostupné na <http://dermis.multimedica.de/dermisroot/en/19951/image.htm>.
21. Plaque stage [online]. [cit. 2009-06-30]. Dostupné na <http://dermis.multimedica.de/dermisroot/en/19724/image.htm>.

## MUDr. Věra Havlénová

Dům léčby bolesti s hospicem sv. Josefa  
Jiráskova 47, 664 61 Rajhrad  
V.Havlenova@seznam.cz



## Jiří Slíva, Tomáš Doležal: FARMAKOTERAPIE BOLESTI

Bolest je subjektivně nepříjemný vjem, se složkou senzoricou i emocionální, jenž vzniká v důsledku poškození nebo hrožícího poškození tkáně či orgánu. Na straně jedné může být průvodním projevem jiné, více či méně závažné choroby, nežádá se pak setkáváme s bolestí jakožto fenoménem, který je již řazen mezi nemoci. Je nanejvýš zřejmé, že bolest může mít mnoho podob, stejně tak může být vyvolána řadou různých příčin. Tyto skutečnosti, stejně tak i pohled na pacienta jako na individuum, je proto nezbytné respektovat při její účinné léčbě. Tlumení bolesti bývá mnohdy podceňováno. Často je pacient léčen neadekvátním analgetikem či jeho nevhodně zvolenou terapeutickou dávkou. V této knize je proto ve stručnosti podán ucelený přehled známých a užívaných analgetik společně s doporučením jak, kdy a které analgetikum zvolit u konkrétního pacienta, tak abychom mohli očekávat co možná nejvyšší terapeutickou odpověď.

Maxdorf 2009, Edice Farmakoterapie pro praxi / Sv. 37, ISBN: 978-80-7345-182-0, 64 s.



**Objednávejte na:** Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 00, Praha 4, tel.: 00420 2 4101 1681, e-mail: knihy@maxdorf.cz

[www.maxdorf.cz](http://www.maxdorf.cz)