

Kvinna med Sézarys syndrom utvecklade HTLV-1-associerad myeloneuropati

Rapporterat fall ger stöd för teori om orsakssamband

■ Sézarys syndrom är en sällsynt form av mycosis fungoides, ett kutant T-cellslymfom. Till syndromet hör förutom erythrodermi med svår klåda, cirkulerande, atypiska T-lymfocyter med djupt veckad kärna (Sézarys celler) och förstörade lymfkörtlar. Sekvenser av genomet för »human T cell leukemia/lymfoma virus-1« (HTLV-1) påvisades i hud och i blod hos den här beskrivna patienten, vilket indikerar ett möjligt samband mellan hennes T-cellslymfom och HTLV-1 [1].

Adult T-cellsleukemi vanligt där HTLV-1 finns endemiskt

HTLV-1 är ett retrovirus som infekterar upp till 20 miljoner människor över hela världen [2]. Endast en liten del av infekterade personer utvecklar lymfoproliferativ eller neurologisk sjukdom och detta ofta först 20–30 år efter infektion. De patogenetiska mekanismerna är oklara [3].

Virus finns endemiskt i södra Japan, Karibien, Sydamerika, Mellanöstern och Ekvatorialafrika [2]. I dessa områden förekommer adult T-cellsleukemi (ATL), en malign proliferation av T-lymfocyter. Patienter med ATL uppvisar hudmanifestationer som liknar mycosis fungoides. Sjukdomsförloppet är emellertid mycket mera dramatiskt. Patienterna dör som regel inom ett år efter sjukdomsdebuten. Lymfocyter från patienter med ATL innehåller DNA-sekvenser av HTLV-1-genom.

HTLV-1 överförs med blod och bröstmjölk, men även sexuellt. Från ett område i Irak, där HTLV-1 förekommer endemiskt, rapporterades nyligen mycosis fungoides hos en äggstvillingar [4] och HTLV-1 diskuteras som möjlig orsak till utveckling av lymfocytär atypi i dessa fall [5].

HTLV-1 orsakar även en långsamt progredierande, demyeliniserande sjukdom i ryggmärgen med vanlig debut i torakalhöjd, HTLV-1-associerad myeloneuropati (tropisk spastisk parapares) [2].

Kvinna med T-cellslymfom och neurologisk sjukdom

58-årig kvinna med T-cellslymfom i hud sedan tio år tillbaka utvecklade parallellt med hudsjukdomen HTLV-1-associerad myeloneuropati.

Patientens svårt kliande erythrodermi debuterade tio år före det nu aktuella vårdtillfället. Histopatologisk analys av erythrodermisk hud visade karakteristisk invandring i epidermis av atypiska T-lymfocyter med veckad kärnkontur, enstaka arrangerade i form av mikroabscesser (Pautriers mikroabscesser)

SAMMANFATTAT

Human T-cell leukemia/lymfoma virus-1 (HTLV-1) orsakar såväl neoplastisk transformation av lymfocyter som neurologisk sjukdom.

Adult T-cellsleukemi och HTLV-1 associerad myeloneuropati drabbar människor i områden där HTLV-1 förekommer endemiskt.

Den beskrivna patienten utvecklade T-cellslymfom och HTLV-1-associerad myeloneuropati parallellt under en tioårsperiod.

Höga antikropps nivåer mot HTLV-1 påvisades i serum och likvor.

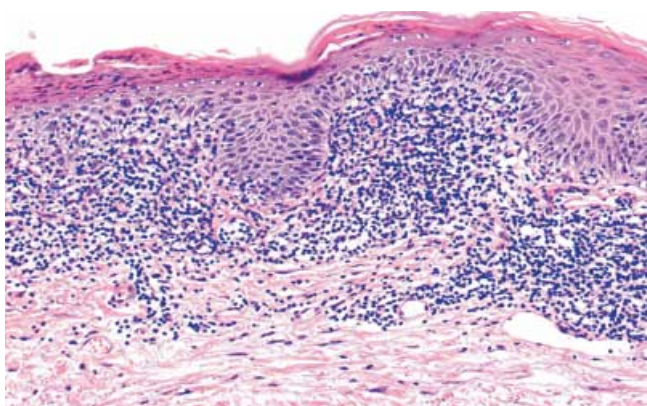
HTLV-1 som etiologiskt agens i vissa fall av T-cellslymfom i hud får stöd av patientens sjukhistoria.

(Figur 1). Biopsi från förstörade lymfkörtlar visade infiltration av atypiska T-lymfocyter. I perifert blod sågs Sézarys celler.

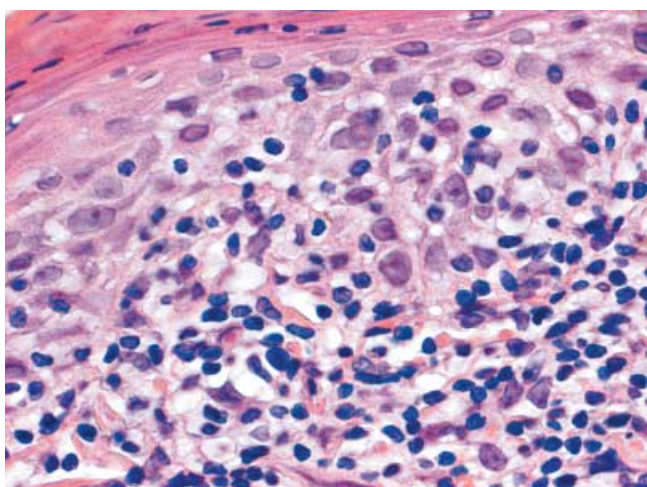
Hon behandlades med metotrexat 10 mg per vecka fördelat på tre doser med tolv timmars mellanrum (5 mg + 2,5 mg + 2,5 mg). Denna behandling i kombination med kortisonsalva hade god effekt på huderytem och klåda. Palpabla lymfkörtlar försvann efter ett år.

Under hela sjukdomsperioden (tio år) hade patienten noterat tilltagande svaghet i benen med gångsvårigheter, domningar och avtagande känsel i fötter och underben. Hon lades nu in på grund av progredierande tetrapares med oförmåga att gå eller stå med stöd. Hon hade svårigheter att komma upp på tå eller att gå på häl. Hon uppvisade minskat vibrationssinne och ökade senreflexer i båda benen. Babinskis tecken var positivt bilateralt. Handgreppet var svagt bilateralt, och hon hade svårigheter att tömma blåsan. Den snabba progressen av patientens neurologiska sjukdom var inte korrelerad till försämring av Sézarys syndrom. Hon dog av sepsis efter kort tids vård. Obduktion utfördes inte.

Tio år före det nu aktuella vårdtillfället kunde integrering av HTLV-1-sekvenser påvisas i hud och i blod [1]. Nu påvi-



Figur 1. Översiktsbild av hud. I övre dermis ses en likenoid (bandformad) infiltration av atypiska lymfocyter sökande sig in i epidermis (epidermotropism).



Figur 2. I epidermis ses atypiska lymfocyter med oregelbunden, cerebriform (veckad) kärna.

sades höga nivåer av antikroppar mot HTLV-1 såväl med ELISA som med Western blot både i serum och likvor. Patienten var sedan 30 år tillbaka gift med en man från Bolivia. Utredning av maken visade starkt positiv HTLV-1-serologi i blod.

Diskussion

Det första fallet av HTLV-1-inducerad adult T-cell leukemi, en man från staden Mashad i norra Iran där HTLV-1 förekommer endemiskt, har nyligen rapporterats i Sverige [6]. Sporadiska fall har rapporterats från Sydamerika [7].

Virussekvenser från HTLV-1 har påvisats i lymfocytgenom i hud och blod hos patienter med mycosis fungoides och Sézarys syndrom [1]. HTLV-1-infekterade möss utvecklar lymfom och leukemi [8]. Sekvenser av HTLV-1-genom förlänger lymfocytens apoptos och möjliggör neoplastisk transformation sannolikt via genetisk mutation [8].

Rikligt med HTLV-1-specifika cytotoxiska T-lymfocyter har påvisats i perifert blod och i cerebrospinalvätska hos patienter med myeloneuropati bidragande till den neurologiska skadan [9].

Detta är den första rapporten i världen där ett fall av Sézarys syndrom utvecklar HTLV-1-associerad myeloneuropati. Patientens sjukhistoria ger stöd för ett etiologiskt samband mellan vissa fall av T-cellslymfom i hud (Sézarys syndrom) och HTLV-1.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Hall WW, Liu CR, Schneewind O, Takahashi H, Kaplan MH, Roupe G, Vahlne A. Deleted HTLV-1 provirus in blood and cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. *Science* 1991;253:317-20.
- Jacobson S. Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *J Infect Dis* 2002; 186:S187-S192.
- Johnson JM, Harrod R, Franchini G. Molecular biology and pathogenesis of the human T-cell leukemia/lymphotropic virus Type-1 (HTLV-1). *Int J Exp Pathol* 2001;82:135-47.
- Naji AA, Waiz MM, Sharquie KE. Mycosis fungoides in identical twins. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:532-3.
- Kimball AB, Turner ML. Mycosis fungoides and serology for human T-cell lymphotropic virus, type 1. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:159-60.
- Jacobsson B, Celsing F, Andersson S, Björkholm M. HTLV-1 inducerad adult T-cells leukemi. Första fallet nu dokumenterat i Sverige. *Läkartidningen* 1999;96 (17):2092-95.
- Siegel RS, Gartenhaus RB, Kuzel TM. Human T-cell lymphotropic-I-associated leukemia/lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2:291-300.
- Zucker-Franklin D. The role of T cell lymphotropic virus type I tax in the development of cutaneous T cell lymphoma. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;941:86-96.
- Greten TF, Slansky JE, Kubota R, Soldan SS, Jafee EM, Leist TP, Pardoll DM, Jacobson S, Schneck JP. Direct visualisation of antigen-specific T cells: HTLV-1 Tax 11-19-specific CD8(+) T cells are activated in peripheral blood and accumulate in cerebrospinal fluid from HAM/TSP patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;23;95:7568-73.

SUMMARY

A patient with Sézary's syndrome developed HTLV-1-associated myeloneuropathy

Gösta Roupe

Läkartidningen 2003;100:2441-2

The patient was a 58-year-old woman with a 10-year history of severely itching erythroderma, as well as enlarged lymph glands and circulating Sézary cells (i.e. Sézary's syndrome). Histological analysis of a skin biopsy revealed Pautrier's microabscesses with atypical lymphocytes characteristic of T-cell lymphoma. Her lymph glands were also found to contain atypical lymphocytes. Parallel to the skin disorder, the patient developed paraparesis with fainting strength of the musculature of the extremities. Ultimately, she was unable to walk. She had no feeling of vibration and had difficulties emptying her bladder. Babinski's sign was positive, bilaterally. Ten years before the present admission the patient's skin and blood lymphocytes were positive for sequences of human T-cell lymphoma virus-1 (HTLV-1) in a polymerase chain reaction (PCR). At the present admission, the patient presented a high titre of HTLV-1 antibodies both in the blood and cerebrospinal fluid on ELISA and Western blot analysis. The patient had been married to a man from Bolivia for 30 years. He was also strongly positive for HTLV-1 antibodies in blood. Adult T-leukemia (ATL) is common in areas where HTLV-1 is found endemically. ATL has skin symptoms similar to mycosis fungoides. The clinical findings in this patient indicate an etiological connection between some cases of T-cell lymphoma in the skin (Sézary's syndrome) and HTLV-1.

Correspondence: Gösta Roupe, Dept of Dermatology and Venereology, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden