

PERAKUTNÍ PRŮBĚH MALIGNÍHO NON-HODGKINOVA LYMFOMU: ANAPLASTICKÝ VELKOBUNĚČNÝ LYMFOM T-ŘADY NEBO ANGIOIMUNOBLASTICKÝ T-BUNĚČNÝ LYMFOM?

MUDr. Jan Gregar, prof. MUDr. Ivo Krč, DrSc., prof. MUDr. Jirka Mačák, Csc.

II. interní klinika lékařské fakulty UP a Patologicko-anatomický ústav LFUP v Olomouci

V kazuistice je popsán zhoubný průběh onemocnění maligním lymfomem vycházejícím z T-buněčné řady u staršího pacienta. O přesném zařazení choroby v rámci nové WHO klasifikace rozhodlo teprve histologické vyšetření sekčního preparátu, které umožnilo rovněž diferenciálně diagnostické rozlišení mezi anaplastickým velkobuněčným lymfomem T-řady a angioimuno-blastickým T-buněčným lymfomem.

Úvod

Jednotná, spolehlivá a prakticky využitelná klasifikace ne-Hodgkinových lymfomů (NHL) představuje pro lékaře v praxi i pro pathology stále otevřený a mnohdy těžko kontroverzní problém. V následujícím kazuistickém příspěvku chceme poukázat na některé obtíže spojené s diagnostikou a terapií NHL vycházejících z buněk T-lymfocytární řady. Zvláštností zde byl zejména náhlý začátek onemocnění z plného zdraví u staršího pacienta a jeho následný rychlý průběh s fatálním koncem. Vzhledem k zaznamenanému nárůstu malignit uvedeného typu v poslední době a tím i k možnému jejich výskytu v ambulanci praktického lékaře si dovoluujeme předložit charakteristiky pozorovaného případu.

Kazuistika

Pacient narozen 1928, byl poprvé hospitalizován na II. interní klinice LF UP v Olomouci v prosinci 2000 s diagnózou akutní cévní mozkové příhody (CMP) ischemické etiologie. Dle osobní anamnézy šlo o pacienta léčeného pro hypertenzní chorobu, benigní hyperplazii prostaty a v mládí pro hepatitidu. Z léků bral Enap, Hydrochlorothiazid a Agapurin. V rodinné anamnéze byl údaj o kardiovaskulární chorobě bratra a otce. Objektivní nález spolu s vyšetřením mozku počítačovou tomografií (CT) potvrdil u pacienta výše uvedenou diagnózu CMP. Vstupně byl i febrilní stav, přisuzovaný infekci močových cest, dále byl během hospitalizace afebrilní. Z patologických laboratorních nálezů byla přítomna mírná trombocytopenie ($79 \times 10^9/l$), 30 leukocytů v močovém sedimentu a zvýšené hodnoty jaterních enzymů (ALT $1,74 \mu\text{kat/l}$, AST $2,21 \mu\text{kat/l}$). Abdominální sonografie prokázala jen hraniční velikost sleziny. Po terapii byl pacient propuštěn v celkově dobrém stavu, dále byl sledován ambulantně, kdy během roku 2001 došlo k úplné úpravě hodnot trombocytů i jaterních testů.

V lednu 2002 byl pak nemocný nalezen ve městě ležící na ulici, pomočený, zmatený. Anamnesticky bylo zjištěno,

že v posledních dnech pociťoval bolesti v oblasti pateře, pro které bral nesteroidní antirevmatika. Kromě toho asi měsíc pozoroval tuhou rezistenci v pravém třísele, palpačně citlivou, nad níž se objevil rozsáhlý erytém (obrázek 1). Při příchodu měl vysoké teploty, dosahující až $39,7^\circ\text{C}$. Na kůži končetin byly četné stopy po zvířecích škrábnutích (doma choval osm koček).

Objektivní vyšetření při příchodu potvrdilo kromě alterace celkového stavu při vysokých teplotách také reziduální změny po CMP a nově nález tuhých nebolestivých paketů uzlin v obou tříslech, provázený zvětšením jater a sleziny.

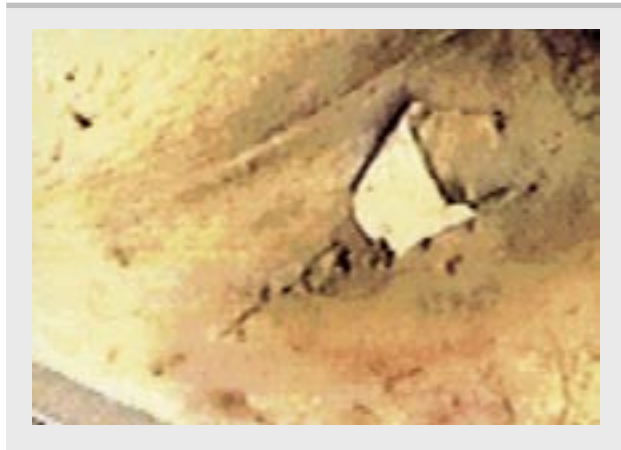
Výsledky laboratorních vyšetření ukázaly v krevním obraze mírnou trombocytopenii $108 \times 10^9/l$, postupný vývoj leukocytózy až k hodnotám $13,9 \times 10^9/l$ a v diferenciálním rozpočtu posun doleva s eozinofilií 9,3%. Červený krevní obraz byl v normě, avšak hodnoty sérového železa byly sníženy na $2,6 \mu\text{mol/l}$. V moči byla jen stopa bílkoviny, sediment normální. Z biochemických nálezů v krvi byly významnější jen hodnoty urey $11,7 \text{ mmol/l}$, kyseliny močové $502 \mu\text{mol/l}$, kalia $3,22 \text{ mmol/l}$; jaterní enzymy včetně bilirubinu, amylázy a lipázy byly v normě, celková bílkovina 53 g/l , s polyklonální hypergamaglobulinemií, CRP 107 mg/l (při sedimentaci 4/19). Abnormálně nízké byly pouze hodnoty celkového cholesterolu.

Sonografické vyšetření abdominální oblasti zaznamenalo pakety uzlin v tříslech bilaterálně a hepatosplenomegalii. Hodnoty tymidinové kinázy dosahovaly až 64 j., imunoglobulin A byl lehce zvýšen na $4,1 \text{ g/l}$, imunoglobulin G naopak snížen na $8,6 \text{ g/l}$. Nádorový marker CA 125 výrazně zvýšen na 59 j., protilátky proti EB viru byly pozitivní.

Nemocný byl po celou dobu hospitalizace febrilní, teploty septického charakteru dosahovaly až 40°C , měl opakovaně zimnice s třesavkou, bolesti v podbřišku a dolních končetinách, byla lehká klidová dušnost.

Zprvu jsme zvažovali infekční etiologii uzlinového syndromu, hemokultury však byly nalezeny opakovaně negativní, rovněž sérologie infekci jako příčinu onemocnění ne-

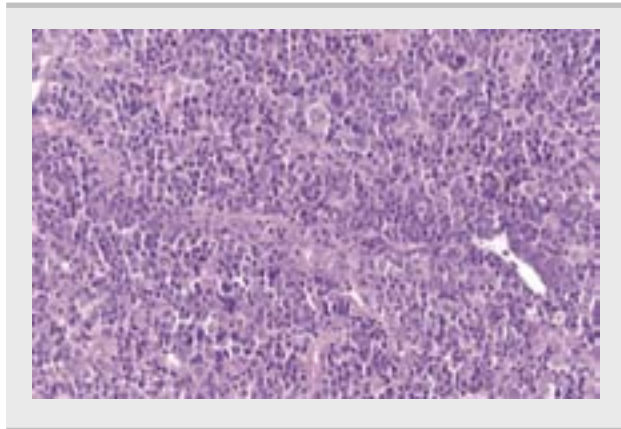
Obrázek 1. Erytém v inguinální oblasti a jizva po provedené excizi uzliny



Obrázek 2. Zvětšené mizní uzliny infiltrované lymfomem podél velkých cév



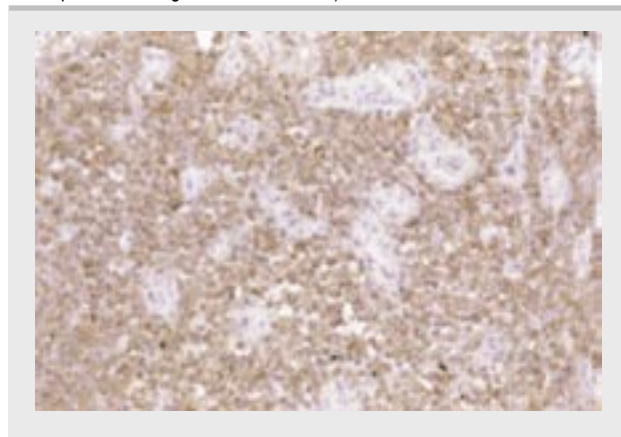
Obrázek 3. Struktura uzliny je setřena difúzním lymfomem, který je tvořen středně velkými a velkými nádorovými buňkami. Disperzně jsou rozesety malé lymfocyty a eozinofily (barvení hematoxylinem-eozinem, zvětšení 220×).



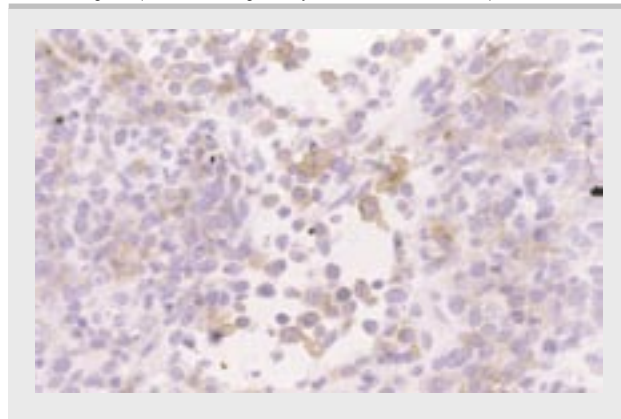
potvrdila. Provedená cytologie uzliny byla naopak vysoce suspektní z maligního onemocnění; byly nalezeny velké buňky s nepravidelným jádrem a výraznými nukleoly.

V únoru 2002 absolvoval nemocný CT vyšetření břicha a malé pánve, kde byly prokázány zvětšené mizní uzliny (25–30 mm) oboustranně podél cévních svazků, zvětšené mizní uzliny i podél velkých cév v retroperitoneu (obrázek 2), splenomegalie v podélné ose 150 mm a hydrotorax

Obrázek 4. Nádor exprimuje T-markery (imunohistologické vyšetření s protilátkou proti CD5 antigenu, zvětšení 220×)



Obrázek 5. Některé nádorové buňky pozitivně reagují s protilátkou proti CD 30 antigenu (imunohistologické vyšetření, zvětšení 220×)



bilaterálně. Asi 30 minut po návratu na oddělení byl pacient nalezen sestrou beze známek života.

Histologické vyšetření

Rozbor získaného materiálu z uzliny potvrdil, že uzlina je zcela infiltrována lymfomem (obrázek 3). Část nádoru byla nekrotická. Lymfom se skládal z velkých a středně velkých buněk. Disperzně byly rozesety malé lymfocyty a eozinofily. Velké buňky odpovídaly imunoblastům nebo centroblastům, místy byly přítomny i větší vícejaderné buňky. V některých místech se objevily velké dvojjaderné elementy, které však svojí morfologií neodpovídaly buňkám Reedové-Sternberga. Mitotická aktivita byla výrazná. Nádor obsahoval četné kapiláry, které však nebyly arborizované.

Imunohistologické vyšetření ukázalo, že jde o T-lymfom. Nádorové buňky byly pozitivní s protilátkami CD 3 i CD 5 (obrázek 4) a negativní s protilátkou CD 20. CD 20 pozitivní byly pouze malé lymfocyty. Velké buňky byly CD 30 pozitivní (obrázek 5); jejich pozitivita byla jak membránová, tak také paranukleární. S protilátkou proti CD 45 RO antigenu byly pozitivní pouze malé lymfocyty, mimo to byly disperzně v nádorové tkáni rozesety CD 68 pozitivní makrofágy. Nádorové elementy nereagují s následujícími protilátkami proti antigenům: CD 10, CD 56, CD 4, CD 8, CD 21, LMP 1, EMA, ALK.

Histologický obraz a imunohistologická vyšetření tedy ukazují na anaplastický velkobuněčný lymfom, CD 30 pozitivní.

Diskuze

Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit angioimunoblastický T-buněčný lymfom (1, 2, 9, 10). Tento nádor bývá tvořen většinou malými a středně velkými buňkami. Mezi uvedenou populací se objevují řídce roztroušené dvojjaderné buňky typu Reedové-Sternberga. Poměrně nápadné jsou arborizované epitelioidní venuly (3, 5). Ty jsme v našem případě nezjistili a také přítomnost velkých CD 30 pozitivních buněk zde byla mnohem vyšší než u angioimunoblastického T-buněčného lymfomu.

Angioimunoblastický T-lymfom byl dříve považován za atypický reaktivní proces, a proto byl označován jako angioimunoblastická lymfadenopatie. Riziko transformace v lymfom však bylo vysoké, což vedlo k současnému zařazení mezi T-buněčné lymfomy. Někteří autoři nicméně stále považují určité oligoklonální atypické proliferace, připomínající výše zmíněnou lymfadenopatii, za prekurzorovou lézi lymfomu. Jak potvrzují i naše vlastní zkušenosti (4), klinicky je angioimunoblastický T-lymfom vzácně se vyskytující agresivní onemocnění, s průměrnou dobou přežití do tří let. Časté jsou autoimunitní projevy (pozitivita imunokomplexů, Coombsova testu, chladových resp. antinukleárních protilátek, přítomnost paraproteinu) a rychle zhoubný průběh (až v 50 %). Jde většinou o starší pacienty, kteří často zmirají na interkurentní infekční onemocnění (9, 12). Potenciál chemoterapie (např. CHOP schéma) se zde jeví spíše jen jako paliativní; dle novějších zpráv byly zaznamenány úspěchy při použití thalidomidu (anti-angiogenetické agens) (10).

Anaplastický velkobuněčný T-lymfom naproti tomu tvoří asi 3 % všech NHL a až 10–30 % NHL v dětském věku. Část z toho jsou formy s výhradním postižením ků-

že a dlouhodobějším průběhem (9, 12). Kromě markerů T-buněčné řady se zde objevuje pozitivita proti antigenu CD 30, který bývá většinou přítomný u velkých a v menší míře také u středně velkých buněk. Většina nádorů (60–80 %) exprimuje také ALK antigen (Anaplastic Large-cell lymphoma Kinase protein), objevující se současně s genetickou translokací t (2, 5)/NPM-ALK a spojený s příznivější prognózou. Do této kategorie však spadají i nádory ALK negativní, s 5letým přežitím pouze ve 40 % (1, 3, 5).

Z klinického hlediska šlo v námi pozorovaném případě o ALK negativní anaplastický velkobuněčný lymfom, charakterizovaný systémovým postižením s hepatosplenomegalií a rychle zhoubným průběhem. Za těchto okolností bývá diferenciální diagnostika proti anaplastickému karcinomu, Hodgkinově chorobě a angioimunoblastickému T-lymfomu dosti obtížná. Pokud lze zahájit cytostatickou léčbu, je možno očekávat určitý efekt (až v 80 %), relapsy choroby však bývají časté (11, 12, 13). Proč mají obdobné lymfomy v kožní lokalizaci dobrou prognózu, není zatím uspokojivě vysvětleno.

Závěr

S výskytem lymfomu ne-Hodgkinova typu vycházejícím z T-buněk je nutno stále počítat i v ambulantní praxi. Jde o onemocnění méně častá; proto jsme si zde dovolili uvést naši vlastní kazuistiku, a to zejména s ohledem na některé obtíže v diferenciální diagnostice choroby proti infekcím, kolagenózám a dalším systémovým afekcím. Domníváme se totiž, že i lékaři ambulantně činní by měli být s možnými projevy těchto maligních lymfomů podrobněji seznámeni a to nejen z medicínského, ale v dnešní době patrně i z potenciálně forenzního hlediska. Komplexní přístup k nemocnému pak může podstatně urychlit jak rozpoznání vlastní choroby, tak také včasné zahájení adekvátní terapie.

Literatura

1. Fakan F. R.E.A.L klasifikace – stručný přehled nového návrhu klasifikace lymfomů. Seminář mladých patologů 24–25. 4. Litomyšl 1998: 1–8.
2. Guimaraes T, Viterbo L, Henrique L, Viseu F. Angioimmunoblastic lymphadenopathy. Ann Oncol 2000; 11 (Supl 4): 104.
3. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO IARC Press Lyon 2001.
4. Krč I, Mačák J, Žádník J. Angioimunoblastická lymfadenopatie – současné problémy. Vnitřní Lék 1989; 35: 460–466.
5. Mason D, Gatter K. Lymphoma classification. Blackwell Science Ltd. London 1999.
6. Martínek A, Honka M, Dvořáčková J, Klvaňa P. Contribution of interventional abdominal ultrasonography in diagnosis of malignant hepatic lesions. Adv Clin Exp Med 2001; 10: 321.
7. Musil D. Poruchy výživy u nemocných s nádorovým onemocněním. Praktický lékař 2001; 11, 81: 687–690.

8. Musil D, Sobotíková J. Chylothorax u pacienta s non-hodgkinským lymfomem. Interní medicína 2003; 6, 3: 377–379.
9. Pellat JC, Sweetenham J, Pickering RM, et al. A single-center study of treatment outcomes and survival in 120 patients with peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma. 22. 7. 2002 (1 screen). Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80>.
10. Strupp C, Aivado M, Germing U, et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD) may respond to thalidomide treatment: two case reports. 22.7.2002 (1 screen). Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80>.
11. Sun W, Veillon DM, Nordberg ML, et al. Anaplastic large-cell lymphoma. Abdominal pain and weight loss in a young adult. J Louisiana St Med Soc 2002; 154: 289–291.
12. The hematopoietic lymphoid neoplasms. In: Wintrobe's clinical hematology – 10th ed. Lee GR, et al. editors Williams and Wilkins Baltimore 1999.
13. Vallina E, Fresno F, Suarez E, et al. Anaplastic large cell lymphoma. Report of an unusual case. Ann Med Interna 2002; 19: 527–529.