

UZLINOVÝ SYNDROM U HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

I. interní klinika I. LF a VFN, Praha

V práci je uveden přehled možných nálezů lymfadenopatie u nemocných s hematologickými malignitami spolu se základními diagnostickými postupy. Je upozorněno na zásady správného odběru biotického materiálu jako nutné podmínky ke stanovení správné histologické diagnózy.

Klíčová slova: lymfadenopatie, leukémie, lymfomy, diagnostické postupy.

NODE SYNDROME IN HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

This is a review of lymph node enlargement in patients with haematological malignancies and of the basic diagnostic procedures. It is stressed that the technically perfect biopsy is a prerequisite for the correct histopathological diagnosis.

Key words: lymphadenopathy, leukemia, lymphoma, diagnostic steps.

Úvod

Zvětšení mizních uzlin (lymfadenopatie) může být náhodným nálezem u nemocného vyšetřovaného z nejrůznějších důvodů. Protože tento nález může být úvodním příznakem celé řady závažných onemocnění, zasluhuje mimořádnou pozornost. V tabulce 1 uvádíme přehled možných příčin adenopatie. Na prvním místě jsou infekční onemocnění, především virová, ale též bakteriální, protozoární či parazitární. Méně často je zvětšení uzlin projevem imunopatologických stavů (1). Jak ukazují analýzy nálezů zvětšených uzlin v praxi praktických lékařů, 84 % lymfadenopa-

ti lze označit za „benigní“, jen ve zbývajících 16 % byla jako příčina lymfadenopatie zjištěna malignita (8). Nicméně žádný nález zvětšených uzlin by neměl zůstat bez povšimnutí. V diferenciální diagnóze je třeba zvažovat anamnestické údaje (symptomy infekčního onemocnění, profesio-nální anamnézu, kontakt s domácími zvířaty) i výsledky základních laboratorních vyšetření (krevní obraz, sérologické vyšetření na virová onemocnění, zejména EB, anti DNA protilátky) (6). Pečlivé fyzikální vyšetření všech uzlinových oblastí musí být samozřejmostí. V tomto sdělení se zaměříme na uzlinový syndrom u nádorových onemocnění vycházejících z krve-tvorné tkáně (viz tabulka 2).

Tabulka 1. Nejčastější příčiny lymfadenopatie

INFEKČNÍ CHOROBY	
virové	infekční mononukleóza
	infekční hepatitida
	herpetické infekce
	adenovirové infekce
	HIV-infekce
bakteriální	tuberkulóza
	tularemie
	brucelóza
	difterie
houbové	histoplazmóza
parazitární	kokcidomykóza
	toxoplazmóza
	trypanosomiáza
IMUNOLOGICKÉ PORUCHY	
revmatoidní artritida	
systémový lupus erythematosus	
dermatomyositis	
Sjögrenův syndrom	
přecitlivělost na léky	difenylhydantoin
	hydralazin
	karbamazepin
primární biliární cirhóza	
NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ	
hematologické malignity	
solidní nádory	
amyloidóza	
STRÁDACÍ CHOROBY	
Gaucheroova choroba	
Nieman-Pickova choroba	
JINÁ ONEMOCNĚNÍ	
Castelmanova choroba	
Rosai-Dorfmanova choroba	
sarkoidóza	
histiocytosis X	

Zvětšení mizních uzlin u leukémií

Klinicky zjevná lymfadenopatie může provázet jak leukémie akutní, tak leukémie chronické. Avšak jen u některých forem leukémie patří zvětšené uzliny k pravidelným nálezům.

U akutní myeloidní leukémie nebývá lymfadenopatie běžným nálezem, ale vyskytnout se může. Pro diagnostiku nemá valný význam, neboť na správnou diagnózu upozorní vyšetření krevního obrazu, cytologické vyšetření kostní dřeně a diagnózu potvrdí molekulárně biologické a cytogenetické vyšetření. Jako uzlina může však imponovat tumorózní útvar tvořený lokální proliferací myeloblastů, zvaný chlorom (3).

U akutní lymfoblastické leukémie se nachází adenopatie častěji. Většinou opět nečiní diagnostické rozpaky, ne-

Tabulka 2. Přehled výskytu lymfadenopatie u hematologických malignit

onemocnění	stupeň lymfadenopatie
Akutní leukémie	
myeloblastická	(+)
lymfoblastická	+
Chronické leukémie	
myeloidní	–
lymfatická	+++
trichocelulární	++
polymfocytární	–
Maligní lymfomy	
Hodgkinova choroba	++
nehodgkinské lymfomy	++
Plazmocytom	–
Makroglobulinémie	+

boť přítomnost lymfoblastů v obvodové krvi a leukemická infiltrace kostní dřeně vedou ke správné diagnóze.

U chronické myeloidní leukémie je nález zvětšených uzlin spíše raritou. Může se vyskytnout u lymfoblastického zvratu (4). Jinak v klinickém obraze dominuje splenomegalie.

U chronické lymfatické leukémie je naproti tomu zvětšení uzlin jedním z prvních příznaků onemocnění. Postižení uzlin je zpravidla vícečetné, uzliny mohou být zvětšeny ve všech charakteristických uzlinových lokalizacích. Jsou většinou měkké, nebolestivé, splývají v pakety a mohou dosahovat značných rozměrů, takže působí mechanické obtíže. Současně bývá přítomna hepatosplenomegalie. V krevním obraze je nápadná leukocytóza s různě vyjádřenou lymfocytózou (někdy až 100 % lymfocytů). Zvětšené uzliny a splenomegalie jsou charakteristickým klinickým obrazem u vlasatobuněčné leukémie, kdežto u prolymfocytární leukémie dominuje splenomegalie a adenomegalie zpravidla chybí.

Zvětšení mizních uzlin u maligních lymfomů

U maligních lymfomů je zvětšení mizních uzlin téměř pravidlem.

U Hodgkinovy choroby bývá zvětšení uzlin prvním projevem onemocnění. Přibližně u 50 % nemocných jsou zvětšeny uzliny krční, časté je i zduření uzlin axilárních (20 %) nebo inguinálních (15 %). Uzliny jsou nebolestivé, jejich konzistence může být elastická, ale i velmi tuhá (např. u nodulárně sklerotické formy). Adenomegalie bývá provázena celkovými příznaky (zejména horečky, svědění kůže únavy, noční pocení a úbytek hmotnosti).

U nehodgkinských lymfomů může být zvětšená mizní uzlina rovněž prvním klinickým příznakem. Zřídka však jde o izolované zvětšení jedné uzliny. Většinou nacházíme větší počet uzlin v různých lokalizacích, zpravidla chybí i celkové příznaky. Z dalších lymfoproliferativních onemocnění, které lze zahrnout do skupiny nehodgkinských lymfomů, zjišťujeme zvětšené uzliny v pokročilých stadiích u mycosis fungoides. Také Waldenströмова choroba se může projevit adenomegalií.

Zvětšením mizních uzlin se projev i **Castelmanova choroba**, charakterizovaná hyperplazií ve všech uzlinových oblastech a celkovými příznaky připomínajícími nehodgkinský lymfom. Diagnózu může stanovit pouze patolog, který zjistí charakteristickou interfolikulární kapilární proliferaci, hyperplazii folikulů s příměsí plazmatických buněk. Vznik choroby se připisuje nadměrné produkci interleukinu 6. V léčbě se proto zkoušejí monoklonální protilátky proti IL-6 (5). U adolescentů se může vyskytnout i vzácná **Rosai-Dorfmanova choroba** s velmi objemnou adenomegalií. V histologickém obraze se najde smazaná struktura uzliny, fibrózně ztlustělé pouzdro a histiocytární infiltrace.

Jak postupovat při nálezu zvětšených uzlin

Jestliže u leukémií je zvětšení mizních uzlin jedním z průvodních symptomů onemocnění, u maligních lymfoproliferací může být adenomegalie prvním a jediným projevem onemocnění. U asymptomatického pacienta proto někdy lékař váhá ordinovat další vyšetření, a pokud tak učiní, mohou být výsledky laboratorních vyšetření normál-

ní. V této situaci se ovšem může rozhodovat o osudu nemocného. S observací nebo s lokální léčbou obklady se lze spokojit jen na časově velmi omezenou dobu. Je třeba též vzít v úvahu, že zvětšené uzliny se mohou vyskytnout i mimo oblast přístupnou fyzikálnímu vyšetření. Je proto nutné zajistit jednak podrobné vyšetření zobrazovacími metodami, jednak histopatologické vyšetření zvětšené uzliny.

Zobrazovací metody

Základním vyšetřením je *rentgenový snímek hrudníku*, který může ukázat rozšířený stín mediastina. Nutná je *ultrasonografie břicha* k odhalení intraabdominálních uzlin. Adenopatii může odhalit též *počítačová tomografie*. Všechna zmíněná vyšetření lze provést i mimo specializovaná pracoviště. Diagnosticky přínosná je i *pozitronová emisní tomografie* (PET) s 18-fluorodeoxyglukózou (18 FDG) – ta je v buňce konvertována hexokinázou na 18-FDG-fosfát. Dalších kroků glukózového metabolismu se však pro odlišnost své molekuly nemůže zúčastnit. V nádorové tkáni s vystupňovanou glykolýzou se pak 18 FDG hromadí. Jeho akumulace je tedy známkou aktivního nádoru. Použití PET je tedy užitečné v případech, kdy sonografie ani CT nemohou s určitostí vyloučit nádorový charakter suspektních tumorózních změn. V některých případech je užitečná i *bipedální lymfangiografie*, která může zjistit patologickou strukturu i u nezvětšených uzlin ilických či retroperitoneálních, což se vymyká možnostem CT. *Galiová scintigrafie* se uplatní při postižení nadbraniční oblasti. Našla však uplatnění spíše pro monitorování léčebných výsledků než pro primární diagnostiku (7).

Biopické vyšetření

Ke stanovení diagnózy nestačí pouhá punkce uzliny tenkou jehlou. Punktát může sloužit nejvýše k doplňkovému cytologickému vyšetření. V každém případě je nutno trvat na vyjmutí uzliny. Jde sice většinou o naprosto banální chirurgický výkon, který zvládne bez problémů i lékař po promoci. Někdy však, zejména u menších uzlin uložených hluboko v axile, je zapotřebí zručnost a zkušenost, aby odebraný materiál byl skutečně mizní uzlinou. **Získání uzliny** je však pouze první a méně podstatnou záležitostí diagnostického postupu. Rozhodující je **zpracování materiálu**. Protože k diagnostice maligních lymfoproliferací je nutno používat různé speciální histologické, cytochemické, imuno-histochemické a molekulárně biologické metody, může být materiál odebraný pouze do formolu k provedení potřebné škály vyšetření nedostačující. Je proto vhodné část uzliny zmrazit. V případě vyjmuté solitární uzliny se pak totiž jen obtížně hledá alternativa k odběru další biopsie. Správným odebráním a fixací uzliny naplníme první z předpokladů pro správnou diagnózu. Komplikacím z technicky vadného odběru biopického materiálu lze předejít, jestliže vyjmutí uzliny domluvíme na pracovišti, které úzce spolupracuje s hematologickým centrem a s patologem obeznámeným s problematikou maligních lymfomů. Nejdůležitějším předpokladem pro správnou diagnózu je **správné odečtení histologického nálezu**. Diagnostika maligních lym-

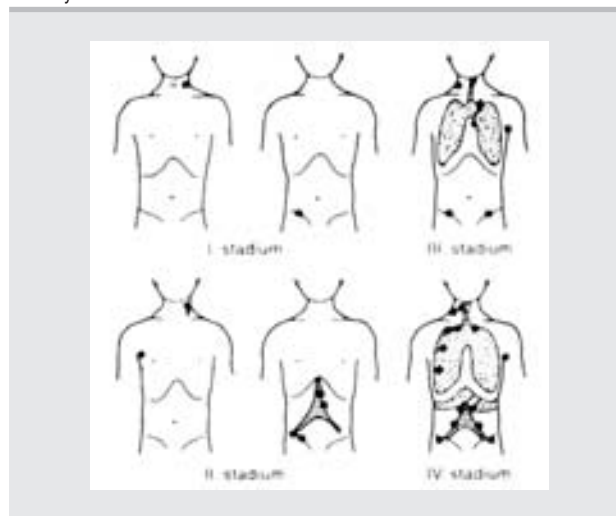
foproliferací je i přes nově zaváděné metody velmi složitá. Existuje totiž více než 40 různých histologických variant, které jsou navíc nestejně označovány, neboť různá pracoviště používají i různé klasifikační systémy. Proto byl vznesen požadavek tzv. *druhého čtení*, tj. posouzení nálezu druhým nezávislým hematopatologem. Velmi užitečná je i **konzultace patologa s klinikem** na společném semináři, která může v hraničních případech přispět posouzením klinického obrazu k definitivní diagnóze.

Nález zvětšených mízních uzlin má význam nejen pro stanovení diagnózy, ale rozsah uzlinového postižení určuje do značné míry i prognózu onemocnění. U Hodgkinovy choroby a nehodgkinských lymfomů je rozsah uzlinového postižení základem stagingu. Určení klinického stadia (viz obrázek 1) je důležitým vodítkem pro volbu optimální léčebné strategie (2).

Závěr

Správné zhodnocení uzlinového syndromu u nemocných s hematologickými malignitami má mimořádný diagnostický význam a do značné míry může ovlivnit i prognózu onemocnění. Proto znalost zásad správného postu-

Obrázek 1. Rozsah uzlinového postižení jako základ stagingu u Hodgkinovy choroby



pu při posuzování lymfadenopatie nemůže být jen záležitostí specializovaného pracoviště, ale měl by si ji osvojit i každý lékař.

Literatura

1. Jackel, M. C., Sattler, B. (2001): Tuberkulose und nichttuberkulose mykobakterielle Erkrankungen der Halslymphknoten. HNO 49, 320–333.
2. Kliner, P. (1996): Protinádorová chemoterapie. Galén, Praha.
3. Lee, G. R., Foerster, J., Lukens, J. et al (Eds) (1998): Wintrobe's clinical hematology. Williams and Wilkins, Baltimore.
4. Lucero, G., Birman, V., Colimodiu, E. et al. (2000): Nodal T cell blast crisis in chronic myeloid leukemia. Leuk. Lymphoma 30, 435–440.
5. Pangalis, G. A. (1993): Clinical approach to lymphadenopathy. Semin. Oncol. 20, 570–576.
6. Siegenthaler, W. (Ed.) (1993): Diferenciální diagnostika vnitřních chorob. Aventinum, Praha.
7. Swift, S., Husband, J. E. S. (1999): The identification of lymph node disease in lymphoma. Imaging 11, 230–238.
8. Williamson, J. A. (1985): Lymphadenopathy in family practice: A descriptive study of 240 cases. J. Fam. Pract. 20, 449–453.