

Anaplastický velkobuněčný lymfom jako příčina uzlinového syndromu třísla

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.¹, MUDr. Kamila Michálková², MUDr. Radim Formánek⁴,
doc. MUDr. Martin Tichý, CSc.³, MUDr. Zbyněk Novák¹, doc. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.¹

¹Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

²Radiologická klinika LF UP a FN v Olomouci

³Ústav patologie LF UP a FN v Olomouci

⁴Klinika nukleární medicíny LF UP a FN v Olomouci

Autoři referují tříletou pacientku s anaplastickým velkobuněčným lymfomem, který se manifestoval uzlinovým syndromem pravého třísla. Morfologické, imunohistochemické a cytogenetické vyšetření lymfatické tkáně uzliny potvrdilo diagnózu ALCL s CD30 a ALK1 pozitivitou.

Klíčová slova: anaplastický velkobuněčný lymfom, ALCL, uzlinový syndrom.

Anaplastic large cell lymphoma as a cause of inguinal lymphadenomegaly syndrome

The authors present a case report of 3 year-old patient with anaplastic large cell lymphoma presenting with inguinal lymphomegaly. Morphologic, immunohistologic and cytogenetic analysis of lymphoid tissue confirmed diagnosis of ALCL with CD30 and ALK1 positivity.

Key words: anaplastic large cell lymphoma, ALCL, lymphadenomegaly syndrome.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(3): 194–195

Úvod

I když je generalizovaná nebo lokalizovaná lymfadenopatie častým problémem, se kterým se v pediatrii setkáváme, určení její příčiny může být obtížné. Diagnostický postup, který u všech patologických stavů spojených se zvětšením mízních uzlin doporučuje jejich excizi a obvykle vede ke správné diagnóze, nemá v iniciační fázi vyšetření širší uplatnění. Pečlivou anamnézou a fyzikálním vyšetřením se ve většině případů dopracujeme ke správné diagnóze i bez zbytečné extirpace mízní uzliny, která bývá obvykle předčasně indikována z obavy o nádorový původ (1, 2). Nejčastějším klinickým příznakem maligních lymfomů je **nebolestivé zvětšení lymfatických uzlin**. Pokud dochází ke zvětšení uzlin v dutině hrudní okolo plic, dochází ke vzniku **kašle** a námažové **dušnosti**. Analogicky při zvětšení lymfatických uzlin v dutině břišní dochází ke zvýšení břišního tlaku a k potížím v oblasti trávicí soustavy. Diferenciálně diagnosticky se jedná o uzlinový syndrom, který doprovázejí horečky Pelova-Ebsteinova typu, případně další příznaky (hubnutí, pocení, svědění kůže) či patologické laboratorní nálezy (vysoká sedimentace, vyšší laktátdehydrogenáza, dále **lymfopenie**, **anémie** a **eozinofilie**). Faktory se zvýšeným rizikem malignity jsou zejména rychlost růstu (progrese) a zvýšený počet takto postižených regionů (axilární, inguinální, krční, mediastinální aj.) (3). Na druhé straně leukocytóza s vyplavením atypických lymfoidních elementů vždy napomůže

ke stanovení správné diagnózy. Nemocné dítě je vyšetřováno praktickým dětským lékařem nebo dětským ORL specialistou. Každé dítě s postupným zvětšováním mízních uzlin by mělo být včas vyšetřeno dětským hematologem. U každého nemocného dítěte s přetrvávající lymfadenomegalií nejasného původu se nemá odkládat odborné vyšetření a excize diagnostického materiálu, neboť jen takto může přinést odpověď na otázku, zda se jedná o non-Hodgkinský lymfom (NHL), či nikoli. Diagnostická excize by měla být provedena do 6–8 týdnů od zjištění lymfadenopatie. Pouze punkční cytologické vyšetření nelze považovat v žádném případě za vyšetření dostačující. V posledním čísle našeho časopisu v roce 2009 jsme upozornili na případ patnáctiletého chlapce s krční lymfadenopatií, která byla doprovázena horečkami nejasného původu (4). Až histologické vyšetření excitované uzliny potvrdilo diagnózu anaplastického velkobuněčného lymfomu ALCL. Uvádí se, že ALCL tvoří u dětí pouze 10–15 % non-Hodgkinských lymfomů (NHL), ale ve světové literatuře lze najít i vyšší výskyt ALCL u dětí (20–50 %) (5). V průběhu několika měsíců jsme se s ALCL setkali znovu u tříleté pacientky, kterou k dětskému lékaři přivedly zvětšené mízní uzliny v pravém třísele.

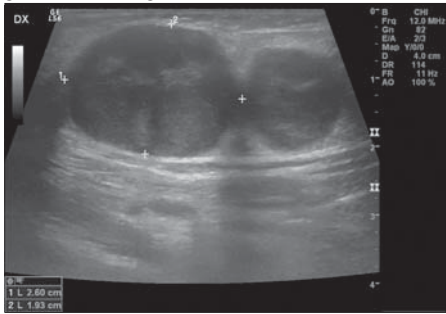
Popis případu

Tříletá pacientka z 1. těhotenství, pro hypertenzi matky byl porod indukovaný ve 38. gestačním týdnu. Porod záhlavím, PH

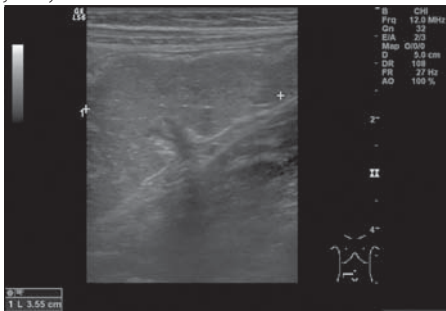
3600 g, nekříšena, bez adaptačních potíží, ikterus byl slabý, kojena byla 18 měsíců, očkována dle kalendáře (navíc byla očkována pneumokokovou vakcínou). Nemocnost byla malá.

Pět měsíců před stanovením diagnózy byla sledována v místě bydliště pro zvětšené uzlinky v pravém třísele, tehdy hodnoceno v návaznosti na štipnutí hmyzem s lokální reakcí (borelióza nebyla vyšetřením potvrzena) a postupně došlo k normalizaci lokálního nálezu. Nynější potíže se objevily před 7 týdny, kdy rodiče pozorovali opět nárůst velikosti mízních uzlin v pravém třísele. Na infekčním oddělení byla vyloučena zánětlivá příčina lymfadenopatie. Vyšetřena byla i dětským gynekologem pro fluor, který se upravil po lokální léčbě. Poslední 3 týdny se objevily teploty nad 38 °C a byla předána do péče dětského hematologa. Vzhledem k délce trvání lymfadenomegalie pravého třísla bylo doporučeno ultrazvukové vyšetření. Sonografické vyšetření inguinu a břicha (obrázky 1, 2) prokázalo v pravé inguině skupinu větších, zakulacených výrazně hypoechogenních mízních uzlin. V pravém hypogastriu byly četné oválné mízní uzliny – největší byla v hloubce a o velikosti asi 40 × 30 mm. Kolem tohoto útvaru (paku) byly další hypoechogenní nehomogenní uzliny zakulaceného tvaru velikosti asi 37 × 28 mm, 33 × 20 mm. V retroperitoneu asi v úrovni ledviny byly podél velkých cév další mízní uzliny. Slezina byla zvětšená (asi 9 cm dlouhá bez změny echogenity). Byla doporučena excize mízních uzlin pravého třísla

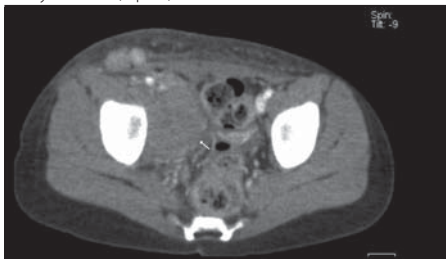
Obrázek 1. UZ mizních uzlin v oblasti pravého třísla – uzliny jsou zvětšené, výrazně hypoechogenní, nehomogenní, zakulacené



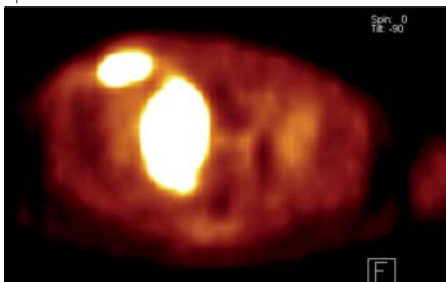
Obrázek 2. Výrazně zvětšená oválná mizní uzlina v pravém hypogastriu, její echogenita je zvýšená



Obrázek 3. CT vyšetření břicha – v pravém hypogastriu paket zvětšených mizních uzlin podél ilických cév (šipka)



Obrázek 4. PTCT vyšetření – zvýšená akumulace 18F-FDG v paketech uzlin podél ilického svazku vpravo



v celkové narkóze. Histologické vyšetření prokázalo nádorovou populaci tvořenou velkými buňkami s excentricky uloženými nepravidelnými jádry zčásti ledvinovitého tvaru s vícečetnými drobnými jádřky, s jemným chromatinem a s větším množstvím cytoplazmy. Vysoká byla mitotická aktivita včetně atypických mitóz. Imunohistochemicky nádorové elementy silně exprimovaly CD30 na membránách a Golgiho zóně, dále EMA, CD25, CD43, LCA, granzym, perforin. Pozitivita ALK byla v oblasti jader, jádřka a zčásti i v cytoplasmě. Negativní bylo imunohistochemické vyšetření použitím CD3, CD4, CD5, CD8, CD20, CD10, CD15, CD23, CD68, bcl-2, bcl-6, TIA1, LMP1 a AE1/AE3. Proliferační aktivita měřená indexem Ki67 byla 90%. MR mozku byla s normálním nálezem. CNS status byl negativní. Kostní dřev byla mírně hypercelulární s přítomností ojedinělých atypických lymfoblastů s ALK negativitou. PTCT vyšetření (obrázky 3, 4) potvrdilo na tomografických řezech nález zvýšené akumulace 18F-FDG v lymfatických uzlinách na krku, paratracheálně vlevo, tracheobronchiálně vpravo, paraesofageálně vpravo i vlevo, retroperitoneálně v oblasti Th10/11 a L2/L5, podél pravého ilického svazku, v uzlinách pravého třísla a v mírně zvětšené slezině (79 × 36 × 93 mm).

Cytogenetické vyšetření hybridizací s lokusově specifickou sondou byla prokázána přestavba v oblasti 2p23 (ALK). Byla stanovena diagnóza **anaplastického velkobuněčného lymfomu**, ALK+, IV. stadia. Léčba byla zahájena protokolem NHL BFM 95.

Závěr

Anaplastický velkobuněčný lymfom reprezentuje velmi dobře charakterizovanou skupinu T- buněčných lymfomů a u dětí tvoří až 30% ze všech NHL (6). Většina ALCL u dětí a mladých dospělých exprimuje ALK protein a vykazuje příznivou prognózu na rozdíl od ALK negativních ALCL, které jsou více heterogenní a mají nepříznivou prognózu. Diagnostickým problémem bývá, že ALCL mívají heterogenní a odlišnou klinickou prezentaci. Stanovit správnou klinickou diagnózu je často obtížné a tak někdy bývá značně zpožděna. Mezi nezvyklou klinickou prezentací ALCL zahrnujeme horeč-

ku, jaterní selhání, šok, oligurii, nebo adrenální insuficienci zejména u případů s extranodálním postižením (6, 7, 8). Zvláštní entitu s nepříznivou prognózou tvoří ALCL s přítomností leukemických buněk v periferní krvi (5). I proto je nutné s výskytem ALCL počítat i v pediatrické ambulantní praxi. U naší pacientky bylo mírné zpoždění diagnostiky způsobeno hledáním určitých spojitostí s původní lymfadenopatií, která byla přisouzena štipnutím hmyzem a která se po několika dnech spontánně upravila. Rychlá progresse nálezu však vedla ke konzultaci s dětským onkologem a ke stanovení správné diagnózy a včasnému zahájení chemoterapie. Chceme upozornit, že výsledek sonografického vyšetření tříselných uzlin a dutiny břišní významně napomohl ke správnému směřování dalších diagnostických kroků a konečné diagnóze.

Literatura

1. Mihál V. Zvětšení lymfatických uzlin u dětí – 1. část. *Pediatr pro Praxi* 2000; 1(3): 111–113.
2. Mihál V. Zvětšení lymfatických uzlin u dětí – 2. část. *Pediatr pro Praxi* 2001; 2(1): 20–24.
3. Soldes OS, Younger JG, Hirsch RB. Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy. *J Pediatr Surg* 1999; 34(10): 1447–1452.
4. Mihál V, Michálková K, Jarošová M, et al. Anaplastický velkobuněčný lymfom jako příčina horečky neznámého původu s uzlinovým syndromem. *Pediatr pro Praxi* 2009; 10(6): 412–413.
5. Onciu M, Behm F, Raimondi SC, et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma with leukemic peripheral blood involvement is a clinicopathologic entity with an unfavorable prognosis. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 617–625.
6. Mosunjac MB, Sundtrom JB, Mosunjac MI. Unusual presentation of anaplastic large cell lymphoma with clinical course mimicking fever of unknown origin and sepsis: autopsy study of five cases. *Croat Med J* 2008; 49: 660–668.
7. Cai G, Inghirami G, Moreira A, et al. Primary hepatic anaplastic large-cell lymphoma diagnose by fine-needle aspiration biopsy. *Diag Cytopathol* 2005; 33: 106–109.
8. Savopoulos CG, Tsesmeli NE, Kaiafa GD, et al. Primary pancreatic anaplastic large cell lymphoma, ALK negative: a case report. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6221–6224.

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

Dětská klinika LF UP a FN
Puškinova 5, 775 20 Olomouc
vladimir.mihal@fnol.cz

