

OBOUSTRANNÁ LYMFADENOPATIE S KOMPRESÍ JUGULÁRNÍCH ŽIL JAKO PROJEV AKUTNÍ LYMFOBlastické LEUKEMIE

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.¹, MUDr. Zbyněk Novák¹, MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.¹,
MUDr. Kamila Michálková², MUDr. Jiří Bučil², doc. MUDr. Martin Tichý, CSc.³,
doc. PhDr. Marie Jarošová, CSc.⁴, PhDr. Milena Holzerová⁴, RNDr. Zuzana Pikalová⁴,
MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D.⁵, MUDr. Pavel Hejdušek⁶

¹Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

²Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

³Ústav patologie LF UP a FN Olomouc

⁴Hematoonkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁵Laboratoř experimentální medicíny při Dětské klinice LF UP a FN Olomouc

⁶Nemocnice Valašské Meziříčí a.s.

Kazuistika 15letého chlapce s týdenní anamnézou rozsáhlého oboustranného nebolestivého zvětšení krčních a nadklíčkových mízních uzlin, které v průběhu několika dní vedlo k oboustranné kompresi jugulárních žil s mírným otokem tváře a zvýšenou náplní krčních žil. CT vyšetřením po intravenózní aplikaci kontrastní látky byl prokázán oboustranný útlak jugulárních žil rozsáhlou lymfadenopatií krčních uzlin. Histologické, cytologické, imunologické a cytogenetické vyšetření lymfatických uzlin a kostní dřeně potvrdilo diagnózu intermediárního typu akutní lymfoblastické leukemie z T buněk.

Úvod

Krční lymfadenopatie je nejčastější formou zvětšení mízních uzlin, se kterou se můžeme setkat v pediatrii. Krční lymfatické uzliny zahrnují uzliny submaxilární, submentální a přední a boční krční uzliny. Mízní uzliny drénují orofarynx a jejich zvětšení je zejména v dětském věku velmi časté. Lymfatická tkáň dosahuje v průběhu časného školního období vrcholu svého rozvoje a nodální odpověď k různým antigenním stimulům je velmi rychlá a v porovnání s dospělými i velmi produktivní. Nejčastější příčinou zvětšení lymfatických uzlin na krku je infekce. Pro mnoho rodičů přináší zvětšení mízních uzlin obavu z nádorového onemocnění a strach je opouští, až když je potvrzen jejich infekční původ. Mezi neinfekční příčiny lymfadenopatie zahrnujeme autoimunitní choroby, polékové reakce, neoplastické procesy, střádavé nemoci, endokrinní choroby a jiné.

Kazuistika

Matka dítěte je alergická na kyselinu salicylovou, otec matky se od 40 let léčí pro cukrovku. Dítě z I. fyziologické gravidity, porod v termínu, záhlavím, porodní hmotnost 3500g, délka 50cm, poporodní adaptace bez komplikací, kojený dva měsíce, očkování kompletní dle kalendáře. V roce 1994 byl hospitalizován na DO v Novém Jičíně pro bronchopneumonii, v roce 1999 byl hospitalizován na DO ve Valašském Meziříčí za účelem vyšetření glykemického profilu.

Nynější onemocnění: Asi před 14 dny si chlapec nahmatal zvětšené lymfatické uzliny na krku. Týden před přijetím na lůžkové oddělení užíval Klacid pro faryngitidu doprovázenou regionální lymfadenitidou. Průběh byl afebrilní před i během léčby. V den plánované kontroly (po 7 dnech léčby) zjištěna progresse zvětšení krčních mízních uzlin, a proto bylo doporučeno laboratorní vyšetření: FW 6mm/hod., hemoglobin 140g/l, leukocyty $6,3 \times 10^9/l$, trombocyty $208 \times 10^9/l$, ALT 0,32 $\mu\text{kat/l}$, AST 0,46 $\mu\text{kat/l}$, LDH 6,91 $\mu\text{kat/l}$, CRP 6,5mg/l.

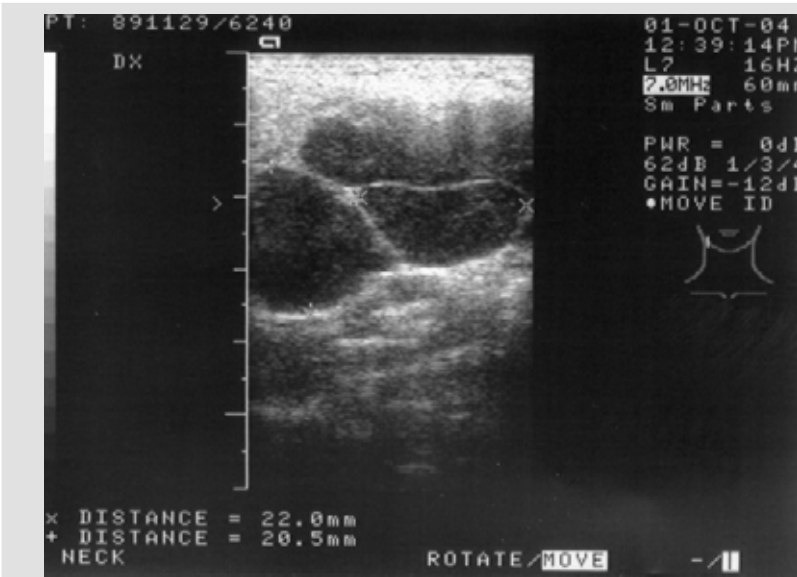
Chlapec byl k dalšímu došetření **hospitalizován** na DO ve Valašském Meziříčí: při přijetí vážil 68,5kg, výška 168cm, výživa byla přiměřená, byl bez výrazných subjektivních potíží, zvýšenou únavu ani pocení nepociťoval, neměl dechové ani polykací potíže. V submandibulární oblasti byla oboustranná lymfadenopatie, největší uzliny dosahovaly velikosti $2 \times 1\text{cm}$, mírné bylo i zvětšení nadklíčkových, podklíčkových a nuchálních uzlin. Dýchání bylo symetrické, ozvy zvukové ohraničené, břicho volně prohmatné, bez hepatosplenomegalie, bez hmatné rezistence. Neurotopický nálezní byl normální, na kůži tváře a zad akné. **Pomocná laboratorní vyšetření:** FW 5mm/hod., hemoglobin 140g/l, leukocyty $6,9 \times 10^9/l$, trombocyty $254 \times 10^9/l$, diferenční rozpočet: segmenty 44 %, tyčky 9 %, eozinofily 2 %, lymfocyty 42 %, monocyty 3 %, blastické ani atypické buňky nena-

lezeny, ALT 0,38 $\mu\text{kat/l}$, AST 0,50 $\mu\text{kat/l}$, LDH 6,62 $\mu\text{kat/l}$, CRP 6,9mg/l. Na **rentgenu** plic, srdce a skeletu byl fyziologický nálezní. **Ultrazvukový nálezní** na břišních parenchymatózních orgánech byl normální. Při ultrazvukovém vyšetření krku v oblasti obou kývačů konvoluty různě velikých, oválných ohraničených hypoechogenních struktur, vpravo pod úhlem mandibuly největší délky asi 20mm, distálně plošší uzlina 27mm, v obou zjištěno vícepólové cévní zásobenění. Vlevo pod úhlem mandibuly mízní uzlina velikosti $35 \times 16\text{mm}$. Podobné shluky uzlin byly také oboustranně

Obrázek 1. Výrazné zduření krku způsobené oboustranným zvětšením mízních uzlin horního mediastina.



Obrázek 2. UZ pravé strany krku – výrazné hypoechogenní zvětšení mizní uzliny submandibulárně.



submandibulárně a drobné uzliny zastiženy také v obou nadklíčcích. V průběhu hospitalizace dochází k postupnému zvětšování krčních uzlin zvyšuje se i sérová hladina kyseliny močové 443 $\mu\text{mol/l}$, a proto byl domluven překlad na Dětskou kliniku v Olomouci.

Při přijetí je chlapec v dobré celkové kondici, oboustranně na krku hmatné obrovské pakety lymfatických uzlin s maximem podél kývačů (obrázek 1). Mírný otok tváře a zvýšená náplň krčních žil. Na srdci a plicích byl fyziologický nále. Břicho bylo volně prohmat-

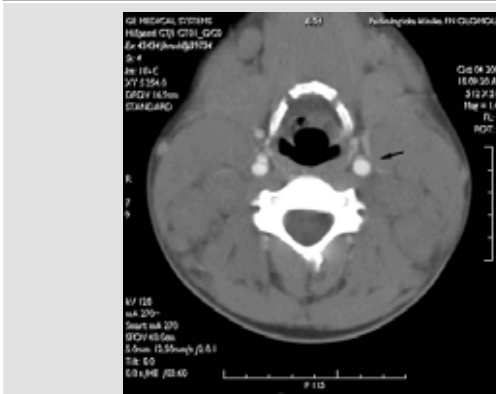
né, slezina i játra nehmavná. Z laboratorních vyšetření: hemoglobin 143 g/l, leukocyty $11,4 \times 10^9/\text{l}$, trombocyty $262 \times 10^9/\text{l}$, diferenciální rozpočet: segmenty 54 %, tyčky 8 %, metamyelocyty 6 %, promyelocyty 8 %, eozinofily 5 %, lymfocyty 23 %, monocyty 9 %, blastické ani atypické buňky nenalezeny, ALT 0,24 $\mu\text{kat/l}$, AST 0,45 $\mu\text{kat/l}$, LDH 16,34 $\mu\text{kat/l}$, kyselina močová 314 $\mu\text{mol/l}$, CMV: CMV Elisa IgG 22,000 IU/ml pozitivní, CMV Elisa IgM 8,700 AU/ml negativní, EBV: anti VCA IgG 146,000 AU/ml pozitivní, anti VCA IgM 5,000 AU/ml negativní, anti EBV EBNA IgG 40,000 AU/ml pozitivní. Závěr: séropozitivita bez známek aktivní infekce, anamnestické titry protilátek.

Ultrazvukové vyšetření krku: oboustranně submandibulárně a po stranách mm. sternocleidomastoidei jsou mnohočetné výrazně hypoechogenní mizní uzliny, zakulaceného tvaru, velikosti maximálně 20 mm v průměru. V obou nadklíčcích mediálně drobné uzlinky asi 6 mm široké. V předním horním mediastinu patrně ještě thymus maximální šíře AP asi 17 mm, jemně zrnité struktury. Závěr: výrazná lymfadenopatie na obou stranách krku bez kolikvace (obrázek 2). Na **CT skenech** nativně výrazné zvětšení krčních uzlin oboustranně,

Obrázek 3. CT krku, axiální postkontrastní sken v úrovni horního okraje štítné žlázy, obě jugulární žíly jsou homogenně naplněné, normální šíře. Výrazné zvětšené mizní uzliny kolem m. sternocleidomastoideus.



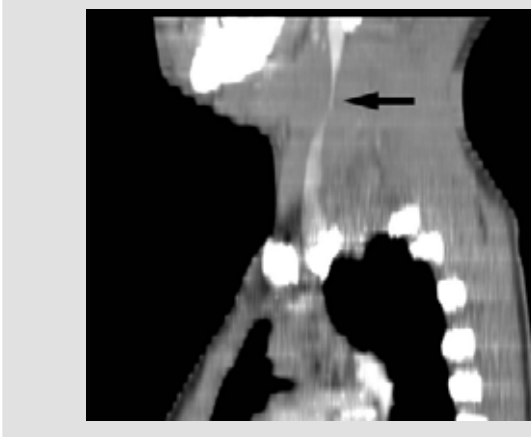
Obrázek 4. CT krku, sken v úrovni chrupavky štítné, obě vv. jugulares int. jsou komprimovány, vlevo jen jemný proužek k.l. při zadní stěně žíly (šipka). Oboustranně zachycené zvětšené mizní uzliny.



Obrázek 5. CT s k.l. iv, 2D MIP rekonstrukce koronálně, obě jugulární žíly jsou homogenně naplněny k.l. ve střední části komprimovány zvětšenými mizními uzlinami (šipka).



Obrázek 6. CT s k.l. iv, 2D MIP rekonstrukce sagitálně, pravá v. jugularis int. ve střední části komprimována zvětšenými mizními uzlinami (šipka).



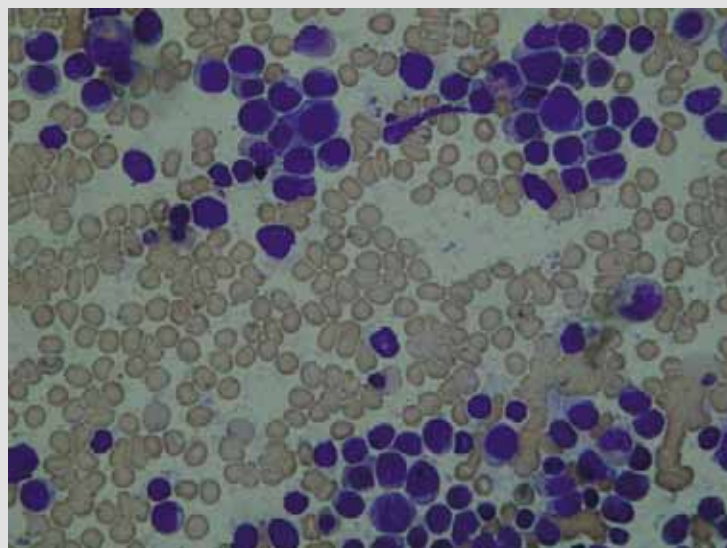
umnožení pak až po oba klíčky. Po i.v. aplikaci kontrastu se na krku oboustranně znázorňuje útlak jugulárních žil. Největší uzliny 2,5 cm. Tepny bez útlaku. Závěr: zvětšení uzlin na krku a tlak na vv. jugulares bilat. Zvětšení uzlin horního mediastina, nadklíčků a podklíčků (obrázky 3, 4, 5, 6). Vyšetření **kostní dřeně** (sternum): hypercelulární nátěry s redukovanou granulopoesou a přiměřeným zastoupením ostatních řad. Lymfopoesa nezmnožena, zastíženy atypické lymfoblasty (5,5 %) s prominujícími jádérky a basofilní plasmou, (pravý trn): výraznější redukce hematopoesy na úkor infiltrace populací atypických lymfoidních buněk (40 %) až L2 lymfoblastů (obrázky 7, 8). **Imunologická klasifikace** a) kostní dřeň: přítomna je zřetelná atypická populace blastických buněk s hyperexpresí CD2, CD4, CD5, CD7, CD8, CD1a (intermediární typ T-ALL), b) mízní krční uzlina s hyperexpresí CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, CD1a, cyCD3. Výsledky vyšetření svědčí pro výraznou infiltraci mízní uzliny T-lymfoblasty intermediárního typu. **Cyto genetická klasifikace:** kostní dřeň: 1. klon: 46, XY, t(11;14)(p?;q?), der(12)t(12;17)(q?;q?) [12] 2. klon: 46,XY [3] **uzlina:** 1. klon: 46, XY, t(11;14)(p?;q?), der(12) t(12;17)(q?;q?) [11] 2. klon: 46,XY,t(11;14)(p?;q?),der(7)t(7;17)(p?;q?) [9].

Následující den byla v celkové narkóze provedena extirpace levostranné submandibulární uzliny: v otiskovém preparátu (obrázek 9) byla zastížena monotónní populace středně velkých lymfoidních elementů s velkými okrouhlými jádry, bazofilní cytoplasmou, ojediněle vakuolizovanou, jaderný chromatin byl kondenzovaný. Histologické vyšetření prokázalo fragmenty mízní uzliny seřezané struktury v důsledku difuzní infiltrace tvořené středně velkými bazofilními elementy (obrázek 10), které exprimují CD3, CD4, CD8, TdT. Proliferační aktivita téměř 100 % (index Ki67). Místa jsou disperzně roztroušené reaktivní makrofágy pohlcující apoptotický buněčný materiál (obrázek 11). Vzhledem ke 40 % infiltraci kostní dřeně T-lymfoblasty uzavíráme jako **intermediární typ T-ALL** a pro vysoký stupeň proliferační aktivity neprodleně zahajujeme cytostatickou léčbu protokolem ALL IC 2002. Již do 4 dnů došlo k výraznému zmenšení (regresi) krční lymfomegalie, 8. den léčby došlo k redukcí blastů ve dřeni na 2,8 % a 15. den na 0,4 %. Léčba pokračuje bez výrazných průvodních komplikací.

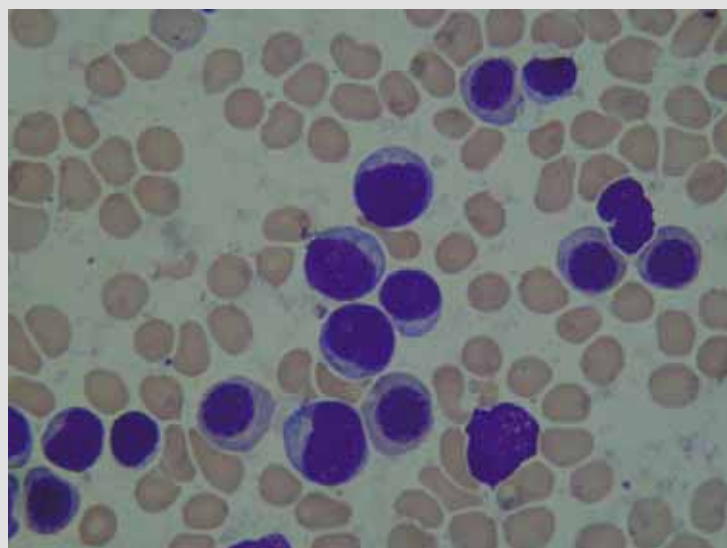
Diskuze

Zvětšení mízní uzliny zapříčiněné maligní proliferací bývá obvykle nebolestivé a bez místního otoku, ale v dětském věku se často setkáváme i s bolestivou formou lymfoproliferace (1, 2). Uzliny jsou na pohmat

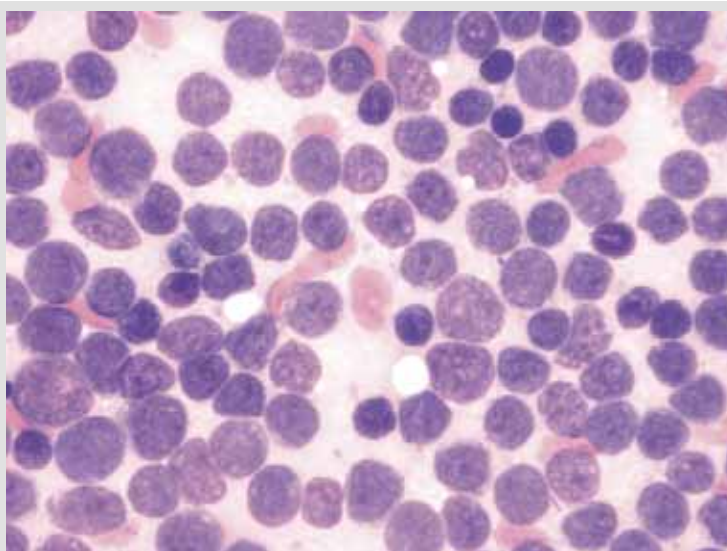
Obrázek 7. Giemsa 400x: výraznější redukce hematopoesy na úkor infiltrace populací L2 lymfoblastů s basofilní plasmou.



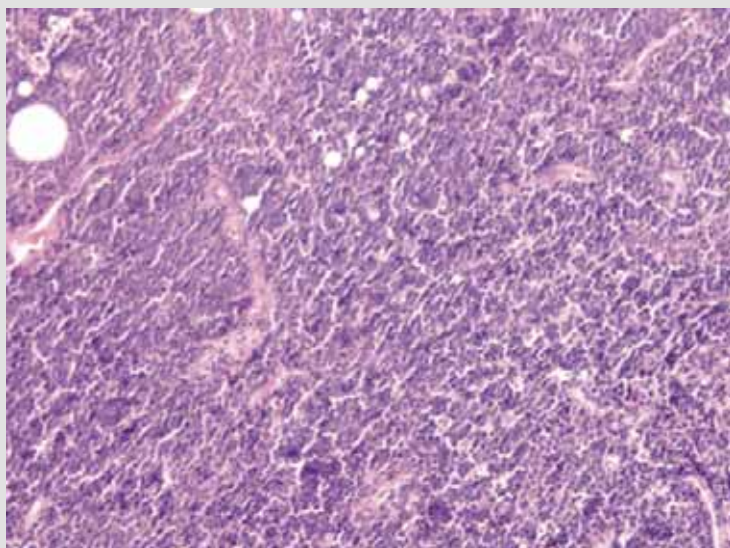
Obrázek 8. Giemsa 1000x: atypické lymfoblasty s prominujícími jádérky a basofilní, místy vakuolizovanou cytoplasmou.



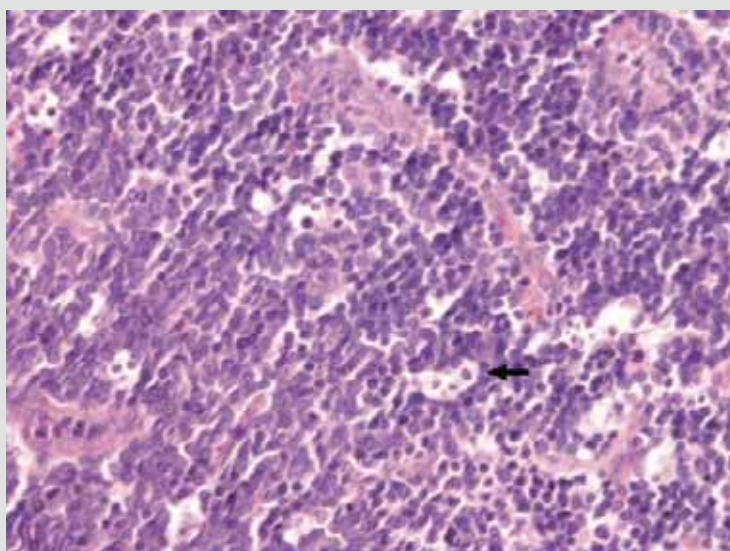
Obrázek 9. Otisk Giemsa 1000x: Variabilní velikost lymfoblastů s vysokým nukleocytoplasmatickým poměrem.



Obrázek 10. HE 200x: Setřelá struktura mizní uzliny difuzní proliferací lymfoblastů.



Obrázek 11. HE 400x: Na pozadí lymfoblastické infiltrace disperzně makrofágy pohlcující apoptotické zbytky jader lymfoblastů (starry – sky – šipka).



pružné až tvrdé, někdy mohou být skupiny uzlin spleené nebo obklopené relativně normálními reaktivními uzlinami. Více než 90 % dětí s Hodgkinovou chorobou se projevuje nebolešivou, zvětšenou uzlinou nebo uzlinami v krční nebo supraklavikulární oblasti. Systémové příznaky, jako jsou teplota, nechutenství, nevolnost, noční pocení nebo pokles hmotnosti (tzv. B symptomy), můžeme diagnostikovat až u 1/3 těchto pacientů. Nehodgkinské maligní lymfomy dětí a dospívajících jsou heterogenní skupinou maligní lymfoidní neoplasie. Na rozdíl od Hodgkinovy choroby je lokalizace lymfomu v krční oblasti méně častá a mnoho pacientů diagnostikujeme již s generalizovanou formou onemocnění (3). Nádorovým bujením mohou být postiženy různé uzliny, včetně uzlin nosohltanu (Waldeyerovaho krku), Peyerových plátů

ileu a dalších orgánů, včetně thymu, pelvických orgánů, jater a sleziny. Zvětšení uzlin je rychlé, doba od prvních příznaků k diagnóze je obvykle krátká.

Lymfadenopatie bývá pozorována u 70 % dětí s akutní lymfoblastickou leukémií a u 30 % s akutní myeloidní leukémií. Lymfadenopatie bývá obvykle nahodilým nálezem a jen zřídka

příznakem, který ohlašuje nemoc. Incidence lymfadenopatie je vyšší u pacientů mladších 5 let. V pracích, kde je hodnocen diagnostický přínos exstirpace krčních mizních uzlin, se uvádí, že signifikantní závěr lze získat v 51 % případů, reaktivní změny jsou popisovány ve 47 %. Pouze ve 2 % nepřináší morfologické změny diagnostický závěr. Průměrný věk pro nádorové procesy je 8,5 roku, Burkittův lymfom bývá diagnostikován v mladším věku (průměr 5 let) a další formy maligních lymfomů u starších dětí (průměr 11 let). Histologický obraz získaný z excize krčních lymfatických uzlin u dětských pacientů s maligním onemocněním prokáže až v 70 % případů maligní lymfom, v 16 % metastázu tumorů z oblasti hlavy a krku, v 7 % metastázu ze vzdálené malignity a jen v 6 % leukemii (4). Akutní lymfoblastickou leukémií z T buněk diagnostikujeme u 15 % ze všech nově diagnostikovaných pacientů s ALL. Výrazná lymfadenopatie krčních a mediastinálních uzlin bývá pozorována až u 58 % dětských pacientů s T-ALL. Počet leukocytů při diagnóze T-ALL je obvykle významně vyšší (medián $82,5 \times 10^9/l$) a kromě jiných znaků se podílí na horší prognóze tohoto typu ALL (7).

Výrazné zduření krku s otokem tváře u našeho pacienta, které vzhledem k vysoké proliferativní aktivitě velmi rychle progredovalo, bylo zapříčiněno rozsáhlým zvětšením mizních uzlin horního mediastinu a jejich kompresí na vnitřní jugulární žíly. Z diferenciálně diagnostického hlediska bychom měli pomyslet i na možnou kompresi a obstrukci vena cava superior, která se obvykle projevuje těžce redukováným venózním návratem z oblasti hlavy, krku a horních končetin (syndrom vena cava superior = SVCS). U dětí je spíše vzácná. Přesná incidence není známa, ale klasické příznaky můžeme pozorovat u méně než 5 % dětí s postižením mediastinu (5). Závažnost klinické manifestace SVCS závisí na čase, jak rychle se obstrukce vyvine a zda jsou vyvinuty nové cévní kolaterály. Při zvýšeném tlaku na tracheu pozorujeme kašel, dyspnoe, stridor a často i dysfagii. Tato varianta se v literatuře označuje i jako syndrom horního mediastinu (6).

Literatura

1. Mihál V, et al. Vybrané kapitoly z pediatrie III. Olomouc, Univerzita Palackého 2001.
2. Mathew PM, Prangnell DR, Cole AJ, et al. Clinical, haematological, and radiological features of children presenting with lymphoblastic mediastinal masses. *Med Pediatr Oncol* 1980; 8: 193–204.
3. Woywodt A, Merkem S, Buth W, et al. A swollen neck. *Lancet* 2002; 360: 1838.
4. Moore SW, Schneider JW, Schaaf HS. Diagnostic aspects of cervical lymphadenopathy in children in the developing world: A study of 1877 surgical specimen. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 240–244.
5. Issa PY, Brinhi ER, Janin Y, Slim MS. Superior vena cava syndrome in childhood. *Pediatrics* 1983; 71: 337.
6. Ingram L, River G, Shapiro DD. Superior vena cava syndrome associated with childhood malignancy. Analysis of 24 cases. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18: 476.
7. Pui CH. Childhood leukemias. Cambridge, Cambridge University Press, 1999.

Omluva: V čísle 5/2004 *Pediatric pro praxi* došlo v článku v rubrice Klinickoradiologická diagnóza k záměně popisek u obrázků 1 a 2. Za nedopatření se omlouváme.