

Anaplastický velkobuněčný lymfom jako příčina horečky neznámého původu s uzlinovým syndromem

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.¹, MUDr. Kamila Michálková², prof. PhDr. Marie Jarošová, CSc.³, PhDr. Milena Holzerová³, doc. MUDr. Martin Tichý, CSc.⁴, MUDr. Eva Buriánková⁵, 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

³Hemato-onkologická klinika LF UP a FN v Olomouci

⁴Ústav patologie LF UP a FN v Olomouci

⁵Klinika nukleární medicíny LF UP a FN v Olomouci

Autoři referují patnáctiletého pacienta s anaplastickým velkobuněčným lymfomem, který se manifestoval krční lymfomegalií a horečkou nejasné etiologie. Morfologické, imunohistologické a cytogenetické vyšetření lymfatické tkáně uzliny potvrdilo diagnózu ALCL s CD30 a ALK1 pozitivitou.

Klíčová slova: anaplastický velkobuněčný lymfom, ALCL, horečka neznámého původu.

Anaplastic large cell lymphoma as a case of fever of unknown origin with cervical lymphomegaly

The authors present a case report of 15 year-old patient with anaplastic large cell lymphoma presenting with cervical lymphomegaly and fever of unknown origin. Morphologic, immunohistologic a cytogenetic examination of lymphoid tissue confirmed diagnosis of ALCL with CD30 and ALK1 positivity.

Key words: anaplastic large cell lymphoma, ALCL, fever of unknown origin.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(6): 412–413

Úvod

Maligní lymfomy se obvykle manifestují jako uzlinový syndrom, který nemusí působit takřka žádné klinické potíže. Diferenciálně diagnosticky se jedná o uzlinového syndromu, který doprovází horečky nejasné etiologie případně další příznaky (váhový úbytek, pocení) či patologické laboratorní nálezy. Nemocné dítě je primárně vyšetřováno nejčastěji praktickým dětským lékařem nebo dětským ORL specialistou. Každé dítě s progredující lymfomegalií by mělo být včas vyšetřeno dětským hematologem. Mezi nespecifické laboratorní vyšetření, které mohou upozornit na nádorovou etiologii patří vyšetření krevního obrazu, sedimentace erytrocytů a stanovení sérové hladiny laktátdehydrogenázy. Až morfologické, imunohistologické a cytogenetické vyšetření tkáně exstirpované mízní uzliny může potvrdit správnou diagnózu. Ze zobrazovacích metod zejména PET/CT vyšetření definitivně určí rozsah nádorového onemocnění (staging).

Popis případu

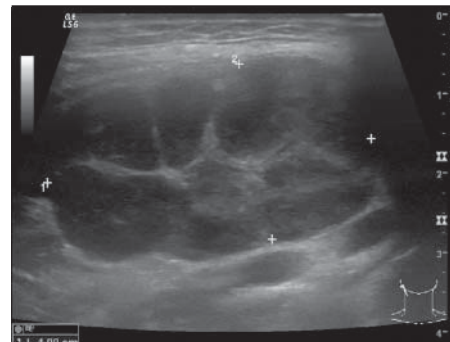
Patnáctiletý pacient nikdy vážněji nestonal. Dva měsíce před přijetím rodiče pozorovali u chlapce intermitentní horečky do 39 °C a bolest

v oblasti krku. Přechodně užíval antibiotika (makrolidy a penicilín), po kterých se jeho celkový zlepšil. Po přechodném ústupu teplot byla u chlapce diagnostikována narůstající krční lymfadenopatie, která byla doprovázena s opětovným výstupem horečky. Byl odeslán na spádové lůžkové oddělení, kde při celkovém vyšetření byla prokázána slabá pozitivita IgM VCA EBM protilátek a mírné zvýšení FW. Chlapec byl léčen pro infekční mononukleózu. Protože po 14 dnech došlo k další progresi krční lymfomegalie, byl odeslán na vyšetření do dětské hemato-onkologické ordinace.

Při přijetí byl chlapec afebrilní, na krku vpravo byl nebolestivý paket uzlin velikosti 5 × 4 cm, v jiných lokalitách nebyly lymfatické uzliny zvětšeny, slezina i játra v oblouku, testes bez zvětšení a končetiny byly bez otoků. Dutina ústní a palatinní tonzily byly klidné, štítná žláza nezvětšena. Kardiopulmonální nálezy byly normální. Krevní obraz: hemoglobin 144 g/l, erytrocyty $5,16 \times 10^{12}/l$, leukocyty $9,97 \times 10^9/l$, destičky $201 \times 10^9/l$. Na **prostém snímku plic** byl parenchym bez infiltrací a ložiskových stínů, kresba plicní byla přiměřená, bránice byly hladké a úhly volné. Jemné proužkovité rozšíření horního mediastinu. Na **ultrazvuku krku** byl vpravo paket uzlin pod úhlem mandibuly a kolem kývače,

největší uzlina asi 44 × 22 mm (obrázek 1). Vlevo podél kývače jen ojedinělé uzliny hypoechogenní oválné velikosti asi 8 × 3 mm, v nadklíčku vpravo drobná uzlina asi 5 × 3 mm velká. Na ultrazvuku břicha byl nález na játrech, žlučníku, žlučových cestách, slinivce břišní, ledvinách i močovém měchýři normální. Slezina byla mírně větší, asi 12,3 cm dlouhá bez změny echostruktury. V dutině břišní nebyly nalezeny zvětšené mízní uzliny. **PET/CT vyšetření:** na tomografických řezech vyšetřované oblasti byla nalezena zvýšená akumulace 18F-FDG v paketu lymfatických uzlin vpravo na krku velikosti 31 × 48 × 52 mm; v lymfatické uzlině vlevo na krku

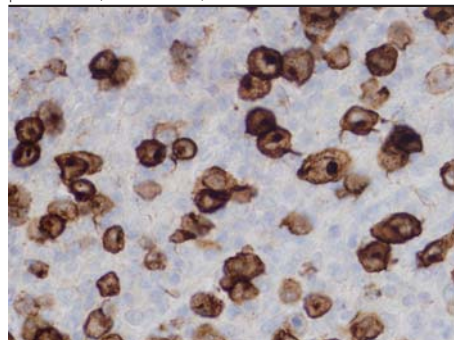
Obrázek 1. V horní části krku vpravo je hypoechogenní útvar velikosti asi 4 × 2 cm, odpovídající výrazně zvětšené mízní uzlině



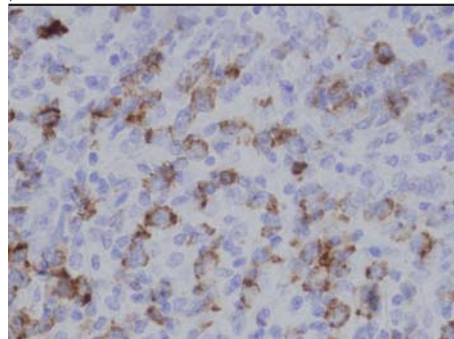
Obrázek 2. Snímek výpočetní tomografie(CT), pozitronové emisní tomografie(PET) a PET/CT: zvýšená akumulace 18F-FDG v lymfatických uzlinách na krku, supraklavikulárně vpravo, v levé axile, ve všech oddílech mediastina a v obou hilech



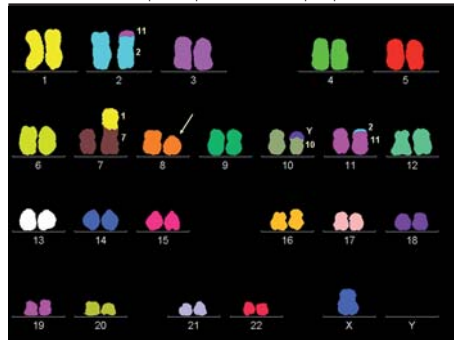
Obrázek 3. ALCL, membránová a paranukleární pozitivita (CD30-400x)



Obrázek 4. ALCL jemně granulární cytoplazmatická pozitivita (ALK-400x)



Obrázek 5. M-FISH karyotyp jednoho z určených klonů: 45, XY, dic(Y; 10) (p11; p11), t(2; 11) (p23; p713) der(7) dic(1; 7) (p11; ?p21), del(8) (p11pter)



velikosti do 12 mm; v paketu lymfatických uzlin supraklavikulárně vpravo velikosti 17 × 20 mm; v hlubokých i povrchních lymfatických uzlinách levé axily největší 31 × 22 mm; v lymfatických uzlinách všech oddílů mediastina – největší ve středním mediastinu velikosti 27 × 19 mm, v předním mediastinu 35 × 22 mm a v zadním mediastinu 28 × 24 mm a v lymfatických uzlinách obou hilů velikosti do 18 mm. Plíce byly bez ložisek a infiltrací. Pod bránicí byl nále z bez patologicky změněných lymfatických uzlin. MR vyšetření mozku neprokázalo známky infiltrace. Vyšetření mozkomíšního moku prokázalo CNS status 1 (negativní). Vyšetření kostní dřeně: lymfoblasty 3,6%, normální zastoupení všech krevních řad. V celkové narkóze byla provedena exstirpace krčních mízních uzlin.

Imunohistologické vyšetření: lymfatická uzlina prakticky zcela prostoupena strukturami maligního lymfomu typu CD30 pozitivního ALCL (lymfohistiocytární typ). Proliferační aktivita Ki67 se silnou jadernou pozitivitou v 70%. Vyšetření exprese ALK1 – pozitivita nádorových buněk potvrzuje diagnózu ALCL (anaplastic large cell lymphoma). **Cytogenetické vyšetření tkáně mízní uzliny** (bylo hodnoceno 336 interfázových buněk): v 256 buňkách (76%) byla prokázána přestavba v oblasti 2p23 (ALK). Metodou M-FISH a hybridizací s celochromozovými, centromerickými a lokusově specifickými sondami byla prokázána přítomnost 3 patologických klonů: 46, XY, t(2; 11) (p23; p713), der(7) dic(1; 7) (p11; ?p21), del(8) (p11pter) [35]; 45, XY, dic(Y; 10) (p11; p11), t(2; 11) (p23; p713), der(7) dic(1; 7) (p11; ?p21), del(8) (p11pter) [3]; 45, X-Y, t(2; 11) (p23; p713), der(7) dic(1; 7) (p11; ?p21), del(8) (p11pter) [3].

Závěr: Anaplastický velkobuněčný lymfom (lymfohistiocytární typ) s Ki-1 (CD30) a ALK (2p23) pozitivitou, stadium III. Chemoterapie: protokol NHL BFM 95.

Diskuze

Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) tvoří 2–8% non-Hodgkinských lymfomů u dospělých a až 10–15% u dětí. Byl charakterizován Steinem až v roce 1985 (1). Vyznačuje se silnou pozitivitou exprese Ki-1 antigenu (CD30) a sinusoidální invazivitou. Původně byl diagnostikován jako maligní histiocytóza nebo anaplastický karcinom. Biologie ALCL byla pochopena popisem opakovaně strukturální cytogenetické abnormality t(2; 5) (p23; q35). Tato translokace prokázala vznik nového fuzního proteinu, který zahrnuje novou kinázu pojmenovanou jako anaplastická lymfomová kináza (ALK) gen je lokalizován na chromozomu 2. Jako její partner na chromozomu 5 byl objeven nukleofosminový (NPM1) gen (2, 3). Malá podskupi-

na pacientů s ALCL může mít i odlišné translokace, ve kterých ALK gen je fúzován k jinému partner-skému genu. Předpokládá se, že právě průkaz ALK pozitivita je specifickým znakem ALCL (4).

Náš 15letý pacient patří právě do této podskupiny ALCL a v 256 buňkách (76%) lymfatické tkáně byla prokázána přestavba v oblasti 2p23 (ALK). Pozitivita ALK1 byla potvrzena i imunohistologickým vyšetřením.

Závěry

S výskytem anaplastického velkobuněčného lymfomu ne-Hodgkinova typu je nutno počítat i v pediatrické ambulantní praxi (6, 7). Jde o onemocnění méně časté; proto jsme si dovolili uvést naši vlastní kazuistiku, a to zejména s ohledem na některé obtíže v diferenciální diagnostice. Nádorový původ horečky neznámého původu nebývá u dětí pozorován často. Ze všech nádorových onemocnění dětského věku bývá právě hemoblastóza, maligní lymfom a neuroblastom její nejčastější příčinou. Včasná konzultace s dětským hematologem umožní komplexní přístup k nemocnému a může podstatně urychlit jak rozpoznání vlastní choroby, jeho přesnou klasifikaci (rozsah nemoci) a také včasné zahájení adekvátní chemoterapie (5).

Literatura

1. Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985; 66: 848–858.
2. Fornari A, Piva R, Chiarle R, et al. Anaplastic large cell lymphoma: one or more entities among T-cell lymphoma? *Hematol Oncol* 2009; 27: 161–170.
3. Stein H, Foss HD, Marafioti T, et al. CD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000; 96: 3681–3695.
4. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, et al. ALK-positive lymphoma: A single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998; 91: 2076–2084.
5. Gregar J, Krč J, Mačák J. Perakutní průběh maligního non-Hodgkinova lymfomu: anaplastický velkobuněčný lymfom T-řady nebo angioimunoblastický T-buněčný lymfom? *Interní Med.* 2003; 6: 320–323.
6. Moreno L, Garzón L, Baptista FJ, et al. Diagnosis of pediatric anaplastic large-cell lymphoma: a historical perspective from a single institution. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 318–321.
7. Takahashi D, Nagatoshi Y, Nagayama J, et al. Anaplastic large cell lymphoma in leukemic presentation: a case report and a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 696–700.

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.
Dětská klinika LF UP a FN
Puškinova 5, 775 20 Olomouc
vladimir.mihal@fnol.cz

