

Prof. Dr. Kemény Lajos tízéves tanszékvezetői jubileumára

Mellkasfali lymphoedemát okozó primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma

Thoracic lymphoedema caused by primary mediastinal large B-cell lymphoma

BOTTYÁN KRISZTINA DR.¹, PASCHALI EKATERINE DR.¹, VARGA ERIKA DR.¹,
KOROM IRMA DR.¹, NÉMETH ISTVÁN DR.¹, NÉMETH RÉKA DR.¹,
PIUKOVICS KLÁRA DR.², OLÁH JUDIT DR.¹

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹,
Szeged

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika², Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők egy 46 éves férfibeteg esetét ismertetik, aki hónapok óta fennálló, a mellkasfalon jelentkező duzzanat miatt háziorvosi és sebészeti konzultációt követően került a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikára vizsgálatra. Kezdetben, a vizsgálatot végző sebészben mastitis diagnózisának gyanúja merült fel. A bőrgyógyászati vizsgálat scleroderma/scleroedema fennállását feltételezte, szövettani mintavétel történt az emlő bőréből, mely érdemi eredményt nem hozott a diagnózis felállításában. Laboratóriumi eredményeiben az emelkedett CRP, leukocytosis és magasabb LDH érték felvetette neoplastikus folyamat lehetőségét. Klinikai felvételekor a bal supraclaviumban tapintható, tömött, subcutan, fixált terime és a mellkas CT-n látható supraclavicularis lágyrészkeplet daganatos elváltozásra utalt. Szövettani mintavétel történt ultrahangvezérelten a tumorból, mely mediastinalis nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphomát igazolt. A beteget a II. Belgyógyászati Klinika Hematológiai Osztályán vették gondozásba, ahol kombinált kemoterápia és Rituximab kezelés mellett bőrtünetei és mellkasi tumora csaknem teljesen szanálódott. Az eset jól példázza, hogy a nem specifikus bőrtünetek gyakran jeleznek mögöttes malignus belszervi tumort. A beteg kapcsán felhívjuk a figyelmet arra, hogy a körültekintő fizikális vizsgálat alapján meghatározott diagnosztikus algoritmus alkalmazása meggyorsíthatja mind a helyes kórismézést, mind a célzott kezelést.

SUMMARY

Authors report a 46 years old man who was admitted to our department after general practitioner's consultation and surgical examinations. The patient presented with swelling on his chest which caused a dull thoracic pain. The surgeon assumed mastitis, but the complaints had not improved to the begun therapy. The dermatological examination supposed the diagnosis of scleroderma/scleroedema. A biopsy sample was taken of the skin, that did not have a substantive result. Labs revealed elevated CRP, LDH and leukocytosis in the serum. A fixed, compact, palpable lesion was located in the left supraclavicular region, which was demonstrated by CT and raised the possibility of tumor. Ultrasound-guided biopsy of the mass revealed primary mediastinal large B-cell lymphoma. The patient was admitted to the Haematology where he was treated by R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone). As a result of polychemotherapy, the dermal lesions and the mediastinal tumor regressed. This case represents, that nonspecific dermal lesions could be the markers of underlying internal malignancies. By the presentation of this case, authors wanted to emphasize the importance of the thorough physical examination which can quicken the setting up of the right diagnosis and start the corresponding therapy.

Kulcsszavak:
primer mediastinalis nagy B-sejtes
lymphoma - mellkasfali lymphoedema -
mediastinum - R-CHOP

Key words:
primer mediastinal large B-cell lymphoma -
mediastinal lymphoedema - mediastinum -
R-CHOP

A belgyógyászati kórképek sok esetben bőrtünetekkel járnak. A fertőző betegségek mellett a haematológiai kór-
állapotok társulnak leginkább jellegzetes bőrelváltozásokkal (1, 2). A non-Hodgkin lymphomák kis hányada elsőd-
legesen a bőrön okoz specifikus infiltrátumot, azonban jó-
val gyakoribbak a nodalis lymphomákhoz csatlakozó má-
sodlagos bőrjelenségek. A kóros szövetszaporulat mellett
indirekt bőrtünetek is megjelenhetnek, melyek a belső
szervekben létrejövő sejtburjánzások okozta kompresszió
vagy nyirokelfolyási akadály következményeként alakul-
nak ki. Esetünkben a mediastinális nyirokcsomó conglo-
meratum okozta nyirokpangás következtében létrejövő
bőrtünetekről számolunk be.

Esetismertetés

A 46 éves férfibeteg kétoldali emlőduzzanat, a mellkas bőrének
kipirulása, viszketés valamint bőrszárazság miatt kereste fel háziorvosát. Emellett beszámolt arról, hogy az elmúlt néhány hónap
alatt a mellkas bőre a nyak, valamint a kulcscsont feletti részre
terjedően tömöttebb tapintatúvá vált. 2 hónap elteltével a felsorolt
tünetekhez feszítő jellegű mellkasi fájdalom, valamint subfebrilitás
(37,6 °C) társult. Háziorvosa kezdeményezésére mellkasrönt-
gen és laboratóriumi vizsgálat elvégzésére került sor. A mellkas-
röntgen vizsgálat nem mutatott kórosat, míg a laboratóriumi ered-
ményekben emelkedett gyulladásos paramétereket és magasabb
LDH szintet észleltek (CRP:49,7mg/l, FVS:13,96 G/L, LDH:516
U/L). A háziorvosban a tünetek alapján elsősorban emlőbetegség
gyanúja merült fel, emiatt a beteget a sebészetre utalta. A sebész
észlelte az ekkor már tapinthatóvá vált axillaris adenomegaliát va-
lamint a jobb emlőben egy kóros terimét is felfedezett, majd ultra-
hang vizsgálatra irányította a beteget. A képalkotó vizsgálat a
jobb emlő proximális kvadránsainak határán elhelyezkedő, 5 cm
legnagyobb átmérőjű 2-3 cm széles beolvadást írt le a bőrfelszín
alatt kb. 2 cm-rel. A bal oldali emlőben mérsékelt subcutan oede-
ma volt megfigyelhető, a beolvadás jelei nél-
kül. A laboratóriumi eredmények, a klinikai
kép, a fizikális valamint a radiológiai lelet bir-
tokában a sebész antibiotikumos terápiát indí-
tott a feltételezett mastitis kezelésére. Egyide-
jűleg aspirációs cytológiai mintavétel történt a
jobb emlőben leírt elváltozásból. Ebből sűrű,
detritusra emlékeztető aspirátumot sikerült
nyerni, melyet cytológiai feldolgozásra tovább-
küldtek. A szövettani lelet malignitásra utaló
jelet nem írt le és granulomatosus folyamat le-
hetőségét vetette fel. Mivel a beteg tünetei a
megkezdett antibiotikumos terápia mellett sem
javultak, bőrgyógyászati kórkép kizárása céljá-
ból az SZTE-ÁOK Bőrgyógyászati és Allergo-
lógiai Klinikára utalták.

A vizsgáló orvos a bőr kifejezett szárazságát,
a mellkas felett kb. 2 tenyérnyi hámló erythemás
plakkot, mindkét emlő felett oedemát, a clavicu-
lák felett medialisan tömöttebb tapintatú rezisz-
tenciát írt le. A klinikai kép alapján scleroderma
vagy a scleroedema lehetősége merült fel, ezért
autoimmun vizsgálat mellett bőrbíopszia elvég-
zését kérte. Az autoimmun vizsgálatok eredmé-
nye negatív lett, a szövettani kép pedig nem volt
informatív egyik gyanúba vett kórképre sem.
Mivel a beteg klinikai tünetei a hosszantartó
diagnosztikus kálvária során tovább progrediál-
tak, osztályos felvételre került sor. Alapos fiziká-
lis vizsgálattal a kétoldali mellkasfalat érintő oede-
ma hátterében a bal axillában és supraclavicu-
laris régióban daganatos elváltozásra gyanús
magnagyobbodott nyirokcsomókat és subcutan
tumort észleltünk (1. ábra).

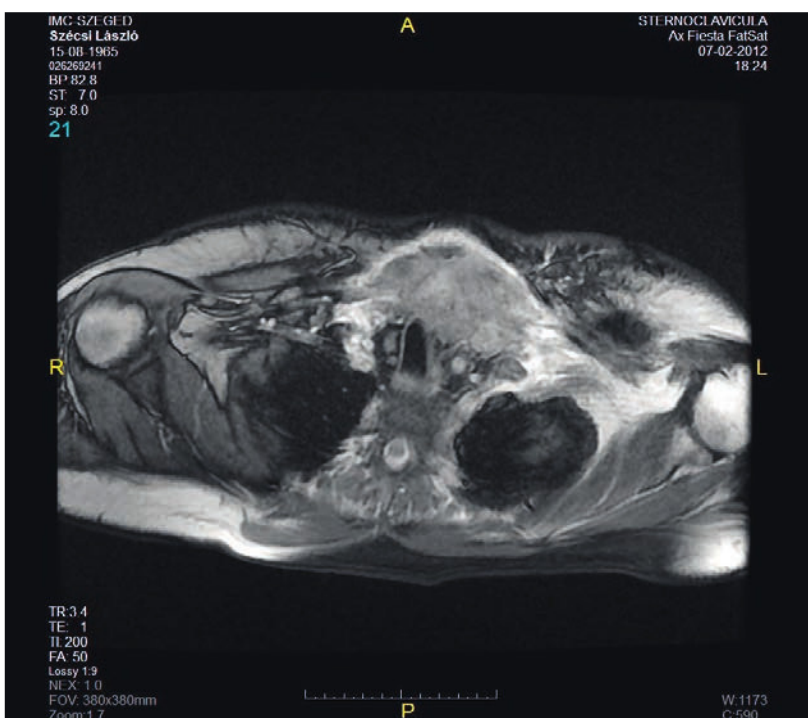


1. ábra

A beteg felvételekor készült képen megfigyelhető
a szimmetrikus emlőduzzanat, valamint a mellkasfalra
terjedő erythema. Tapintással az emlők tömöttek, a bőr
pedig indurált volt. A nyak aszimmetrikus, a bal
supraclavicularis régió területén elmosódott határu
subcutan tumort tapintottunk

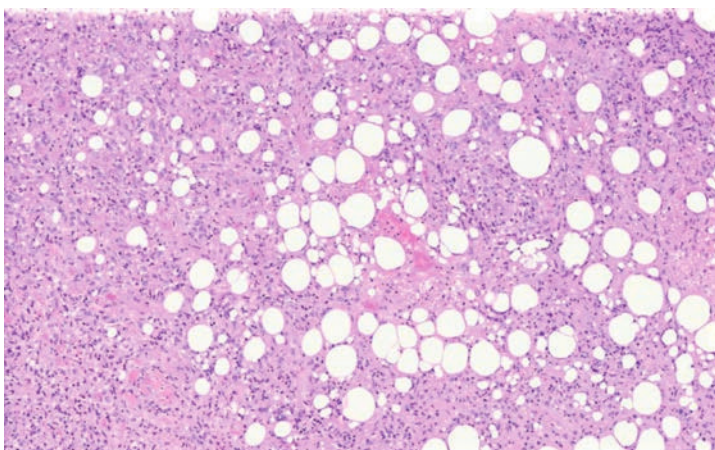
Célzott képalkotó vizsgálatokkal (mellkas CT vizsgálat, majd
lágýrész MRI) bal oldali axillaris lymphadenomegaliát, valamint a
bal sternoclavicularis ízület területén egy lágýrész denzitású képletet
találtunk. A nyaki lágýrész MR vizsgálat többgócú subcutan terimét
írt le: a pajzsmirigy isthmusától és bal lebenyétől élesen el nem kü-
lönülő tumort azonosított, a bal sternoclavicularis ízület alatt és a
jobb oldali clavicularis régióban mutatott ki egy-egy további gócot
(2. ábra).

A radiológiai szakvélemény alapján térfoglaló folyamatot diag-
nosztizáltunk és ultrahang vezérelten végeztünk vastagtű biopsziát.
A szövettani mintában, mélyen a subcutisban lévő lymphoid infiltrá-



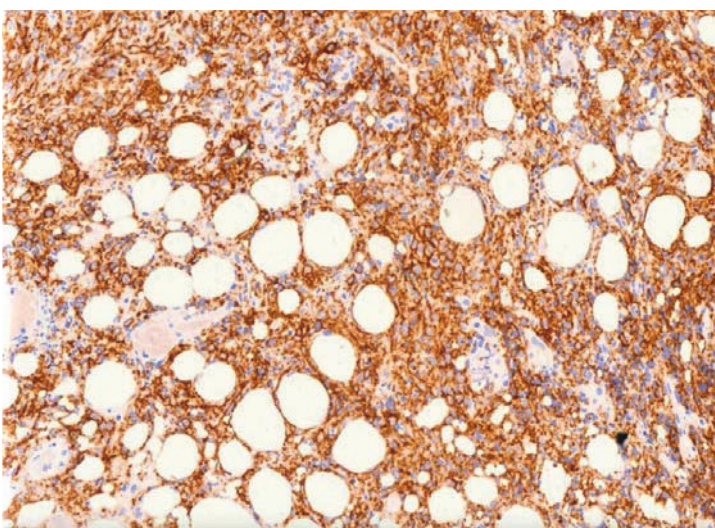
2. ábra

Az MRI felvételen a legnagyobb kiterjedésű, szabálytalan kontúrú képlet
látható, mely a pajzsmirigy isthmusától és bal lebenyétől élesen nem
különült el



3. ábra

Mélyen a subcutisban Hodgkin-Reed-Sternberg sejtekre emlékeztető, nagy atypusos sejtek helyezkednek el (HE festés)



4. ábra

A lymphoid infiltrátum immunfenotipizálás során a minta CD20 pozitivitását és CD40 koexpresszióját tapasztaltuk



5. ábra

A kép a kezelést követően készült, a beteg bőrtünetei megszűntek, az emlő területén észlelt oedema mérséklődött

tumban nagy, atypusos – Hodgkin-Reed-Sternberg sejtekre emlékeztető – óriássejtek helyezkedtek el (3. ábra). Immunfenotipizálással a lymphoid infiltrátumban CD20 pozitivitást, valamint CD40 koexpressziót találtunk (4. ábra).

Fentiek alapján a primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma diagnózisát állítottuk fel, mely a radiológiai és fizikális vizsgálat alapján direkt mellkasfali terjedést mutatott. A beteget ezt követően a hematológiai osztályra irányítottuk, ahol kombinált Rituximab és CHOP terápiában részesült. A kezelést követően a beteg tünetmentessé vált, bőrtünetei szanálódtak (5. ábra).

Megbeszélés

A primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma (MNBL) az Ann-Arbor beosztás szerint agresszív, azonban terápiára jól reagáló non-Hodgkin lymphoma (NHL) (3, 4).

A diffúz nagy B-sejtes lymphomának (DLBL) egy ritka, különálló altípusa. Önálló entitásnak tekinthető mind klinikopatológiai megjelenése és immunhisztokémiai tulajdonságai, mind pedig klinikai viselkedése alapján (5).

A non-Hodgkin lymphomák kialakulásában szerepet játszhatnak bizonyos fertőző ágensek, kémiai expozíció, melyek a klinikai megfigyelések alapján az immunrendszer szuppresszióján keresztül fejtik ki hatásukat. Ebből következik, hogy NHL nagyobb arányban jelentkezik azon betegek körében, akik veleszületett vagy szerzett immunhiányban szenvednek (6). Az MNBL szövettani morfológiáját tekintve, a DLBL-hez hasonló, nagy, éretlen B-lymphocytákból épül fel, melyek B-sejt specifikus antigéneket hordoznak. Thymicus eredet feltételezhető (7). A primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma pathogenesise a mai napig nem teljesen tisztázott. A legutóbbi, az MNBL génexpressziós profilját célzó vizsgálatok során kimutatták, hogy a programozott sejthalál ligand (PDL) locus (9p.24.1) – összevetve a diffúz nagy B-sejtes lymphomával, follicularis lymphomával és Hodgkin lymphomával – MNBL esetében az esetek 20%-ában specifikus génátrendeződést mutatott (8).

Előfordulása fiatal felnőttkorban gyakori, női predominanciát mutat (9). A térfoglalás – mely gyakran thymus eredetű – az elülső mediastinumban alakul ki, és igen gyakori, hogy a diagnózis felállításakor a tumormassza átmérője akár a 10 cm-t is meghaladja. Rapid növekedési mintázat jellemzi, a mellkasi szervek infiltrációja gyakorta előfordul. A már említett növekedési ütemből és lokalizációból adódóan az alarmírozó tünetek a kompresszió következtében alakulnak ki. Ezek lehetnek például a trachea érintettsége révén a nyelészavar vagy a nehézlégzés, megnyilvánulhat vena cava superior-szindróma formájában, amennyiben a térfoglalás a mellkasi nagyerekre fejt ki nyomást (10). Az esetek körülbelül egyharmadában jellemzőek a szisztémás lymphomákra jellegzetes tünetek: a láz, fogyás és éjszakai izzadás (11).

Kialakulhat parenchymás belszervi érintettség is, mely gyakoribb a betegség recidívájakor. Ilyenkor a máj, vese, és a központi idegrendszer lehetnek érintettek, ritkább esetben – mint betegünkénél is – a bőr (12, 13). A másodlagos cutan infiltráció a dermis mélyebb rétegeit érinti, és zömmel rossz prognózisra utal. A bőrintettség kialakulhat a tumor sejtek dermisbe történő migrációja következtében, vagy a szekunder módon létrejövő gyulladásos folyamat eredményeként. Fizikális vizsgálattal a bőrön nodulusok, plakkok vagy diffúz infiltráció figyelhető meg, de az esetek többségében az elváltozások nem specifikus jellegűek. Terápiájában jelenleg az R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone) az első vonalbeli kezelés (14).

A bemutatott esettel a daganatot kísérő bőrtünetek jelentőségére hívjuk fel a figyelmet. A paraneoplasztikus vagy direkt tumor terjedés következtében létrejövő bőrjelenségek megfelelő értékelése a pontos és időbeni diagnózis felállítását elősegítheti. További üzenete az esetnek, hogy a fizikális vizsgálatot nem helyettesíthetik a korszerű diagnosztikus módszerek sem.

IRODALOM

1. Kaplan R. P.: Specific cutaneous manifestations of internal malignancy. *Adv Dermatol* (1986) 13-42.
2. Stawiski M. A.: Skin manifestations of leukemias and lymphomas. *Cutis* (1978) 21(6), 814-818.
3. Zinzani P. L., Martelli M., Bendandi M. és mtsai.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy. *Haematologica* (2001) 86(2), 187-191.
4. Papat U., Przepiork D., Champlin R. és mtsai.: High-dose chemotherapy for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: mediastinal localization predicts for a favorable outcome. *J Clin Oncol* (1998) 16(1), 63-69.
5. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues., 4th ed. (Eds: Swerdlow S.H. et al) IARC, 2008. Lyon. pp. 250-251.
6. Hardell L., Lindstrom G., van Bavel B. és mtsai.: Some aspects of the etiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Environ Health Perspect* (1998) 106 Suppl 2, 679-681.
7. Davis R. E., Dorfman R. F., Warnke R. A.: Primary large-cell lymphoma of the thymus: a diffuse B-cell neoplasm presenting as primary mediastinal lymphoma. *Hum Pathol* (1990) 21(12), 1262-1268.
8. Twa D. D., Chan F. C., Ben Neriah S. és mtsai.: Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* (2014) 123(13), 2062-2065.
9. Dabrowska-Iwanicka A., Walewski J. A.: Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* (2014)
10. Hutchinson C. B., Wang E.: Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: a short review with brief discussion of mediastinal gray zone lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* (2011) 135(3), 394-398.
11. Martelli M., Ferreri A. J., Johnson P.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* (2008) 68(3), 256-263.
12. Menestrina F., Chilosi M., Bonetti F. és mtsai.: Mediastinal large-cell lymphoma of B-type, with sclerosis: histopathological and immunohistochemical study of eight cases. *Histopathology* (1986) 10(6), 589-600.
13. Bishop P. C., Wilson W. H., Pearson D. és mtsai.: CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* (1999) 17(8), 2479-2485.
14. Savage K. J.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Oncologist* (2006) 11(5), 488-495.

Érkezett: 2014. 07. 21.

Közlésre elfogadva: 2014. 08. 01.