

Strokovni prispevek/Professional article

EOZINOFILIJA PRI BOLNIKU Z EKSTRANODALNIM LIMFOMOM T NARAVNIH UBIJALK – PRIKAZ PRIMERA

A CASE OF EXTRANODAL NK/T-CELL LYMPHOMA PRESENTING WITH EOSINOPHILIA

Vlasta Petric¹, Alenka Benkovič¹, Ivana Kološa¹, Mateja Horvat², Anton Lopert³, Metka Volavšek⁴, Srečko Kovačič⁵

¹ Interni oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

² Otorinolaringološki oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, Murska Sobota

³ Pljučni oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

⁴ Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

⁵ Oddelek za patologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2003-01-30, sprejeto 2003-03-31; ZDRAV VESTN 2003; 72: 271-3

Gljučne besede: eozinofilija; ektranodalni T limfom naravnih ubijalk (T/NU); fibroza endomiokarda

Izveček – Izhodišča. Eozinofilija se lahko pojavi tudi pri ektranodalnem limfomu T naravnih ubijalk (T/NU). Če je dolgotrajna, lahko vodi v okvaro srčne mišice.

Bolniki in metode. Prikazujemo primer bolnika z eozinofilijo, ugotovljeno devet mesecev pred postavitvijo diagnoze ektranodalnega limfoma T/NU grla. Bolnik je umrl zaradi srčne odpovedi 11 mesecev po prvih simptomih. Na obdukciji je bila ugotovljena fibroza endomiokarda kot posledica kronične eozinofilije.

Zaključki. Eozinofilija pri ektranodalnem limfomu T/NU še ni bila opisana, zato menimo, da gre za redek primer. Pri bolnikih z izrazito in dolgotrajno eozinofilijo je pomembno zgodnje odkrivanje okvare srca, ki je lahko asimptomatska.

Uvod

Ektranodalni limfom T naravnih ubijalk (T/NU) v zgornjih dihalih je redek v Evropi in ZDA, pogost pa v Aziji in Latinski Ameriki (1, 3, 4). Zbolevajo pogosteje moški med petdesetim in šestdesetim letom starosti (5). Običajno se pojavlja v nosni in obnosnih votlinah (1, 2, 4, 5). Povezujejo ga z Epstein-Barrovim virusom (EBV), saj je ta skoraj vedno navzoč v tumorskih celicah (1, 2, 4). Eozinofilija se najpogosteje pojavlja pri preobčutljivosti za zdravila, okužbah s paraziti in atopičnih boleznih. Redkejša je pri novotvorbah krvnih organov. Izrazito zvečane vrednosti eozinofilnih granulocitov v krvi so značilnost kronične eozinofilne levkemije in idiopatičnega hiper-eozinofilnega sindroma (HES), medtem ko je pri limfoproliferativnih boleznih eozinofilija običajno zmerna (10). Lahko se pojavi sočasno ali več mesecev pred klinično diagnozo limfoma (6). Nastane zaradi citokinov tumorskih celic, ki pospe-

Key words: eosinophilia; extranodal NK/T-cell lymphoma; endomyocardial fibrosis

Abstract – Background. Eosinophilia can occur in extranodal NK/T-cell lymphoma. Chronic hypereosinophilia from any cause is associated with endomyocardial fibrosis.

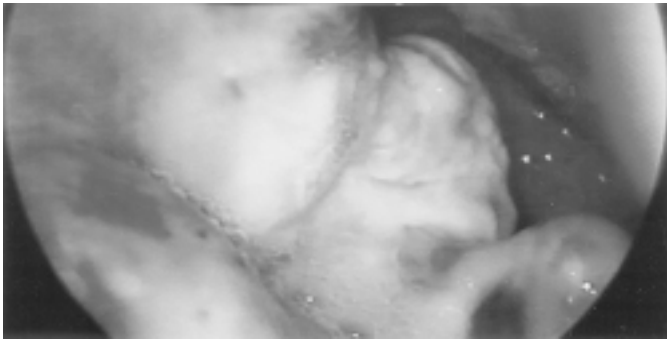
Methods and material. This report includes on a patient with hypereosinophilia, which was diagnosed and investigated nine months before the diagnosis of extranodal NK/T-cell lymphoma (nasal type) of the larynx was confirmed by biopsy. He died with signs of heart failure 11 months after the first symptoms developed. Post mortem investigation revealed endomyocardial fibrosis as a result of chronic hypereosinophilia.

Conclusions. To our knowledge eosinophilia has not previously been reported in extranodal NK/T-cell lymphoma (nasal type). Therefore, this is considered to be a rare feature of the presented case. Investigation of the heart for potential silent complications of prolonged and severe eosinophilia has to be considered at an early stage.

šujejo nastajanje eozinofilcev (6-9). Dolgotrajna eozinofilija vodi do okvare različnih notranjih organov, tudi srca (10).

Prikaz primera

66-letni bolnik je bil sprejet v bolnišnico zaradi težkega požiranja in kašlja. V kliničnem statusu razen pordelega žrela ni bilo posebnosti. V krvni sliki (L: $18,0 \times 10^9/l$, Eri: $4,53 \times 10^9/l$, Hb: $147 g/l$, Tr: $280 \times 10^9/l$) sta izstopali levkocitoza in eozinofilija ($12,0 \times 10^9/l$). Imel je zvišane vrednosti CRP ($41 g/l$), IgE ($8020 IE$) in poliklonalnih IgG ($23,3 g/l$). Izključili smo alergije, okužbe z bakterijami, paraziti, negativne so bile serološke preiskave na prisotnost HIV in EBV. Rentgenska slika pljuč in srca je bila v mejah normale. Ultrazvočno so bili jetra, vranica in ostali organi v trebuhu normalnih velikosti. Citološki pregled kostnega mozga je pokazal zvečan delež pretežno zrelih eozinofilcev (25%). V histološki sliki kostnega mozga je bila reaktivna hiperplazija mielopoeze z 1% blastov in brez motenega dozorevanja ali elementov kro-



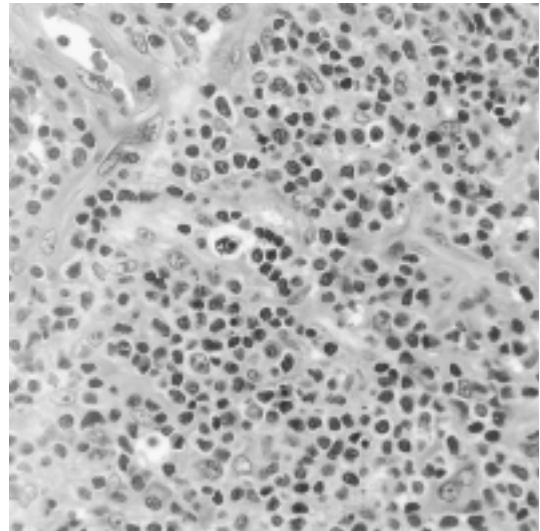
Sl. 1. Tumorske okvare v supraglotisu.

Figure 1. Tumor lesions of supraglottis.

nične mieloproliferativne bolezni. Eozinofilni mielociti, metamielociti in predvsem eozinofilni granulociti so predstavljali 30 do 40% vse celične populacije. Citogenetska preiskava ni bila narejena. Po nekaj dneh je nastopila pareza levega obraznega živca in pojavile so se bele obloge v žrelu. Zdravili smo ga simptomatsko. Čez tri mesece je ponovno prišel zaradi oblog v žrelu, tokrat je imel tudi zadebeljen poklopec. V histološkem vzorcu spremenjene sluznice (OB 200/97) smo poleg 20 do 90% infiltracije z eozinofilci našli izključno vnetne spremembe. Dva meseca kasneje smo bolnika zdravili zaradi pljučnice. Imel je še vedno levkocitozo ($20,0 \times 10^9/l$) in eozinofilijo ($12,4 \times 10^9/l$). Protitelesa na sistemske bolezni veziva in ANCA so bila odsotna, prav tako serološki testi za aspergilozo. Po zdravljenju z antibiotikom se je infiltrat v desnem spodnjem pljučnem režnju povsem resorbiral. S kontrolno ultrazvočno preiskavo trebuha smo ugotovili normalno velikost in strukturo jeter, vranice in drugih organov. Zaradi splošne oslabelosti bolnika in izrazite eozinofilije smo pomislili na možnost idiopatičnega hipereozinofilnega sindroma in bolnika začeli zdraviti z metilprednizolonom 0,5 mg/kg telesne teže na dan. Število eozinofilnih granulocitov v krvi se je normaliziralo ($0,37 \times 10^9/l$). Kljub temu pa je bolnik postopoma hujšal, težje dihal in požiral. V naslednjih treh mesecih so se sluznične obloge razširile v spodnje žrelo in na poklopec (sl. 1). Ponovna histološka preiskava zadebeljene sluznice poklopca (OB 894/97) je nakazovala možnost eozinofilnega granuloma, Wegenerjeve granulomatose ali Churg-Straussovega sindroma. Izledek dva tedna kasneje ponovljene biopsije (OB 941/97) pa je bil značilen za nizkomaligni ne-Hodgkinov angiocentrični T-limfom, ki je zajemal epiglotis in desno ariepiglотиčno gubo (sl. 2). Med destruktivno angiocentrično rastočimi CD3+ in UHCL 1+ tumorskimi celicami je bila intenzivna infiltracija z eozinofilnimi granulociti. Z imunohistokemijsko reakcijo smo dokazali CD3, CD4 in CD8 antigene. Manj kot 1% celic je bilo CD56 pozitivnih, kar je označevalec naravnih ubijalk. Podoben delež je bil pozitiven tudi z označevalcem citotoksičnih granul TIA-1, medtem ko je Granzyme-B obarval več kot 80% celic. Po novi razvrstitvi hematoloških novotvorb po SZO (16) smo uvrstili tumor med ekstranodalne limfome T/NU. EBV v histološkem vzorcu z imunohistokemijsko reakcijo in in situ hibridizacije (EBER) nismo dokazali. Zaradi ocene razširjenosti limfoma je bila ponovljena histološka preiskava kostnega mozga, v kateri razen pomnoženih eozinofilnih mielocitov, metamielocitov in predvsem granulocitov ni bilo neoplastičnih infiltratov ali elementov za kronično mieloproliferativno bolezen. Bolnik je bil obsevan. Mesec dni po obsevanju je bil zaradi oslabelosti ponovno sprejet v bolnišnico in je nenadoma umrl zaradi akutnega kardiogenega pljučnega edema. Z obdukcijo smo ugotovili pljučni edem in zmrno dilatirano srce, sicer pa makroskopsko normalne jeter, vranico in bezgavke. S histološko preiskavo epiglottisa smo izključili, da bi šlo za recidiv tumorja, v srcu pa smo dokazali fibrozo endomiokarda. Od prvih simptomov do smrti je minilo enajst mesecev.

Razpravljanje

Limfom T naravnih ubijalk se značilno pojavlja v nosu, obnosnih votlinah, v ustih in redko v grlu. Opisani so tudi primeri na koži, v mehkih tkivih, prebavni cevi in testisu (1, 2, 4, 5). Splošni simptomi, kot so vročina, nočno potenje, slabost, izguba teka in disfgija se običajno pojavijo pred lokalnimi simptomi,



Sl. 2. Nizkomaligni ne-Hodgkinov NU/T celični limfom: tumorske celice z intenzivno eozinofilno infiltracijo.

Figure 2. Low grade non-Hodgkin NU/T cell lymphoma: tumor cells with intense eosinophilic infiltration.

mi, katerih vzrok sta edem in nekroza (1). Naš bolnik je imel splošne in lokalne simptome. Je oslabelel, težko je požiral, imel je nekrotične obloge na otekli sluznici žrela in epiglotisa. Histološke spremembe v vzorcih prvih dveh biopsij so bile neznačilne. Diagnozo smo potrdili šele s tretjo biopsijo devet mesecev po prvih simptomih. Tak časovni presledek po podatkih iz literature za limfom T/NU ni neobičajen, od prvih simptomov do postavitve diagnoze mine v povprečju 7,4 meseca (11). Pogosto v začetku v histološki sliki prevladujejo nekroza, vnetje in mikroorganizmi in šele s ponovnimi biopsijami odkrijemo tipične tumorske celice (1). Etiološko ga povezujejo z EBV, saj so ga dokazali v tumorskih celicah v 71 do 100% primerov (1, 4, 18, 19). Primer našega bolnika sodi torej med redke, kjer s standardnimi preiskavami krvi in histološkega vzorca tumorja okužba z EBV ni bila dokazana.

Izrazito zvečanje števila eozinofilcev v krvi je značilno za alergične bolezni in okužbe s paraziti ter za nekatere sistemske bolezni veziva (6, 8, 10, 12, 13), ki smo jih pri našem bolniku izključili. Primarna kronična eozinofilna levkemija je redka bolezen, pri kateri se poleg močno izražene eozinofilije pojavljajo še anemija, trombocitopenija, hepatomegalija, splenomegalija in zvečan delež blastov v kostnem mozgu. Ima značilne citogenetične lastnosti, kot so t(8;13)(p11;q12) in druge. Lahko preide v sekundarni T-limfom (10, 17). Citogenetična preiskava pri našem bolniku res ni bila narejena, vendar razen eozinofilije tudi ni imel nobenega od naštetih kliničnih znakov te bolezni. Pri idiopatičnem hipereozinofilnem sindromu (HES) poraste število eozinofilnih granulocitov v krvi od $1,5 \times 10^9/l$ pa tudi do $100 \times 10^9/l$. Bolezen spremljajo hujšanje, slabost, vročina, nočno potenje, anemija, pospešena sedimentacija eritrocitov, zvečana protitelesa IgE in gamaglobulini v serumu, povečana jetra in vranica, pljučni infiltrati, znaki okvare srca, kot so aritmije, srčno popuščanje in nevrološki znaki, kot so pareze, delirij, motnje govora in vida, koma. V kostnem mozgu so pomnoženi pretežno zreli eozinofilni granulociti (10). Diagnozo podpremo z izključitvijo vseh možnih vzrokov za eozinofilijo. Lahko sčasoma preide v mieloproliferativno bolezen ali v limfom (10, 17). V prid diagnoze idiopatičnega HES pri našem bolniku so poleg stopnje eozinofilije bili še zvečani IgE in hipergamaglobulinemija, histološki izvid kostnega mozga, odpoved srca zaradi okvare srčne mišice in Bellova pareza. Ni pa imel povečanih jeter ali vranice. Pljučni infiltrat je bil najverjetneje bakterijske etiologije, saj se je re-

sorbiral zgolj po antibiotičnem zdravljenju. Skoraj identične splošne simptome lahko pripišemo tako HES kot limfomu T/NU. Glede na stopnjo eozinofilije in časovno zamudo devetih mesecev do postavitve diagnoze limfoma bi bilo mogoče sklepati, da je primarno šlo za idiopatični HES, ki se je naknadno razvil v limfom, ali manj verjetno, da sta boleznita potekala vzporedno in med seboj nista bili povezani. Vendar smo mnenja, da je v primeru našega bolnika bilo zvečano število eozinofilnih granulocitov sekundarno zaradi limfoma, saj smo hkrati z eozinofilijo ves čas ugotavljali patološko dogajanje v sluznici žrela oziroma nastajanje tumorja, ki ga eozinofilija lahko spremlja. Eozinofilija pri limfoproliferativnih boleznih je sorazmerno pogosta (6, 10). Opisana je pri 10–12% bolnikov s perifernimi T-celičnimi limfomi (13). Nastane zaradi citokinov IL3, IL4, IL5, IL6 in granulocitnih makrofagnih kolonij stimilirajočega rastnega faktorja, ki se sproščajo iz tumorskih celic in pospešujejo nastajanje eozinofilnih granulocitov (6–9). Pojavi se lahko več mesecev pred postavitvijo diagnoze limfom (6). Običajno je zmerna $1,5$ do $5 \times 10^9/l$ (10). Naš bolnik je imel vrednosti do $12,4 \times 10^9/l$, kar nas je usmerjalo v odkrivanje drugih vzrokov, vendar smo v literaturi zasledili opisane primere T-limfomov, pri katerih so bile vrednosti eozinofilnih granulocitov v krvi od 7,5 do 11 oziroma celo do $75 \times 10^9/l$ (6–8). Nismo pa zasledili nobenega opisa limfoma T/NU s tako pomnoženimi eozinofilnimi granulociti v krvi, kot so bili pri našem bolniku.

Kronična eozinofilija zaradi katerega koli vzroka je povezana z nastankom fibroze endomiokarda (10). Kationski proteini, peroksidaza in nevrotoksini, ki jih izločajo eozinofili, poškodujejo miokardne celice (7, 10). Lahko je bolnik brez simptomov, kot je bil naš, ali ima simptome napredujočega srčnega popuščanja in aritmij (7, 10, 15). Ugotavljali so jo pri 75% bolnikov s hipereozinofilnim sindromom (7). Ni pa podatkov o incidenci eozinofilne okvare endomiokarda pri bolnikih s T-limfomi. J. J. Monsuez (7) je s sodelavci opisal samo dva primera eozinofilne endomiokardne fibroze med 200 bolniki z ne-Hodgkinovimi limfomi v štirih letih. To je torej redek zaplet malignih limfomov, bolnik je lahko brez simptomov, dokler ni prepozno. Za zgodnje odkrivanje okvare srca priporočajo ehokardiografijo in magnetno resonanco (7).

Glukokortikoidi z zaviranjem transkripcije številnih genov za vnetne mediatorje najučinkoviteje zmanjšujejo število eozinofilcev v krvi (12, 14). Učinek smo opazili tudi pri našem bolniku, vendar je očitno eozinofilija trajala dovolj dolgo, da je nastala okvara srčne mišice, zaradi katere je bolnik umrl. Pred tem ni imel nobenih kliničnih znakov srčne bolezni. Po smrti smo ugotavljali okvarjeno in razširjeno srce. Histološka preiskava srca je odkrila fibrozo endomiokarda.

Zaključki

V primeru dolgotrajne eozinofilije moramo pomisliti tudi na limfoproliferativno bolezen. Izrazito zvečano število eozino-

filnih granulocitov v krvi za limfome ni značilno in je poleg običajnih najpogostejših vzrokov pomembno izključiti sicer redko primarno kronično eozinofilno levkemijo, ki se lahko razvije v sekundarni T-limfom. Pri izraziti eozinofiliji je vedno tudi možnost idiopatičnega HES. Razmejitev idiopatičnega HES od sekundarne eozinofilije kot posledice krvne neoplazme zaradi nekaterih kliničnih značilnosti ni vedno enostavna. Izrazita eozinofilija do sedaj še ni bila opisana pri limfomu T/NU. Limfom T/NU v grlu je redek. Za potrditev diagnoze so potrebne ponovne biopsije. Kronična eozinofilija lahko povzroča fibrozo endomiokarda. Odkrivanje okvare srca je pri teh bolnikih pomembno, saj je lahko vzrok za nenadno smrt, ker lahko ne povzroča simptomov.

Literatura

1. Lee PY, Freeman NJ, Khorsand J et al. Angiocentric T-cell lymphoma presenting as lethal midline granuloma. *International J Dermatol* 1997; 36: 419–27.
2. Thorp MA, Langman G, Sellars SL. Angiocentric T-cell lymphoma: an extensive lesion involving the posterior tongue, hypopharynx and supraglottis. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 263–5.
3. Aviles A, Diaz NR, Neri N et al. Angiocentric nasal T/natural killer cell lymphoma: a single centre study of prognostic factors in 108 patients. *Clin Lab Haem* 2000; 22: 215–20.
4. Isoda K, Mizutani H, Nishiguci T et al. EB virus - related angiocentric T-cell lymphoma. *Int J Derma* 1998; 37: 37–51.
5. Wenig BM. Atlas of head and neck pathology. Philadelphia: Saunders 1993: 72–4.
6. Murata K, Yamada Y, Kamihira S et al. Frequency of eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer* 1992; 69: 966–71.
7. Monsuez JJ, Kerviler E, Barbotou M et al. Non-Hodgkin's lymphoma related eosinophilic endomyocardial disease. *Euro Heart J* 1994; 15: 1423–7.
8. Dargent JL, Jacobovitz D, Pradier O et al. A case of pleomorphic T-cell lymphoma with high content of reactive histiocytes presented with hyper-eosinophilia. *Path Res Pract* 1995; 191: 463–8.
9. Zenone T, Feldman P, Malcus C et al. Indolent course of a patient with hyper-eosinophilic syndrome associated with clonal T-cell proliferation. *Am J Med* 1999; 107: 509–11.
10. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS et al. Williams Haematology. Sixth edition. New York: The McGraw-Hill Companies, 2001: 844–50.
11. Mosqueda-Taylor A, Meneses-Garcia A, Zarate-Osorno A et al. Angiocentric lymphomas of the palate: clinico-pathological consideration in 12 cases. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 93–7.
12. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1592–600.
13. Bain BJ. Eosinophilia – Idiopathic or not? *N Engl J Med* 1999; 341: 1141–3.
14. Schleimer RP, Bocher BS. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1202–13.
15. Greer JP, York JC, Cousar JB et al. Peripheral T-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 42 cases. *J Clin Oncol* 1984; 2: 788–98.
16. Chan JKC, Jaffe ES, Ralfkiaer E. Extranodal NU/T-cell lymphoma, nasal type. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW eds. Geneva: World Health Organisation, 2001.
17. Bain BJ. Hypereosinophilia. *Curr Opin Hematology* 2000; 7: 21–5.
18. Davidson SP, Haberman TM, Strickler JG, DeRemee RA, Earle JD, McDonald TJ. Nasal and nasopharyngeal angiocentric T-cell lymphomas. *Laryngoscope* 1996; 106: 139–43.
19. O'Leary G, Kennedy SM. Association of Epstein-Barr virus with sinonasal angiocentric T cell lymphoma. *J Clin Pathol* 1995; 48: 946–9.