

Induction of autoimmune phenomena in lymphoproliferative disease

Balkova L, Sakalova A, Gazdik F

Indukcia autoimúnnych fenoménov lymfoproliferatívnym ochorením

Abstract

Balkova L, Sakalova A, Gazdik F:
Induction of autoimmune phenomena in lymphoproliferative disease
Bratisl Lek Listy 2000; 101 (11): 611–613

The association of lymphoma with the positivity of antinuclear antibodies is unclear. The predisposition to neoplasma in the group of patients with systemic autoimmune diseases is known. Our case report contains steps of the differential diagnostic procedure leading from the diagnosis of systemic lupus erythematosus to the final assessment of non-Hodgkin lymphoma. (Ref. 11.)
Key words: systemic lupus erythematosus, non-Hodgkin lymphoma, antinuclear antibodies.

Asociácia malígneho lymfómu s nálezom pozitívnych antinukleárných protilátok v sére nie je bežná a ich vzájomný vzťah nie je zatiaľ bližšie objasnený (Hsu a spol., 1994). Vieme, že systémové autoimunitné ochorenie u pacienta je vysokou predispozíciou pre vznik malignity (Henriksson a spol., 1999). V 10-ročnom prospektívnom sledovaní zaznamenali signifikantne vyšší výskyt nádorových ochorení u pacientov so systémovým lupusom (SLE). Najvyššia súvislosť sa zistila so sarkómom mäkkých tkanív (približne 50-krát) a s non-hodgkinovským lymfómom (NHL) (približne 40-krát) (Pettersson a spol., 1992). U pacientov so Sjögrenovým syndrómom (SS) sa vývoj malignity typu NHL opisuje so 44-násobne vyššou frekvenciou.

Kazuistika

72-ročná pacientka bola prvýkrát hospitalizovaná v apríli 1994 na Klinike geriatrickej Nemocnice s poliklinikou akademika L. Dérrera v Bratislave pre dyspeptický syndróm, splenomegáliu a pan-

Department of Clinical Immunology and Pharmacotherapy, Institute of Preventive and Clinical Medicine, Bratislava. bl@fmed.uniba.sk

Clinic of Hematology and Transfusiology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava

Address for correspondence: F. Gazdik, MD, PhD, Dpt of Clinical Immunology and Pharmacotherapy, UPKM, Limbova 14, SK-833 01 Bratislava 37, Slovakia.

Fax: +421.7.5477 3968

Abstrakt

Balková, L., Sakalová A., Gazdik F.:
Indukcia autoimúnnych fenoménov lymfoproliferatívnym ochorením
Bratisl. lek. Listy, 2000, č. 1, s. 611–613

Asociácia malígneho lymfómu s nálezom pozitívnych antinukleárných protilátok nie je v súčasnosti bližšie objasnená. Je známa predispozícia k malignitám u pacientov so systémovým autoimunitným ochorením. V našej práci predkladáme diferenciálno-diagnostický postup vedúci od diagnózy systémového lupusu až k non-hodgkinovskému lymfómu. (Lit. 11.)
Kľúčové slová: systémový lupus erythematosus, non-hodgkinovský lymfóm, antinukleárne autoprotilátky.

cytopeniu (s trombocytopeniou do $30 \cdot 10^9/\text{ml}$), bez klinických prejavov krvácania.

Z rodinnej anamnézy pacientka uvádzala úmrtia troch súrodencov vo veku 19, 55 a 73 rokov na cievne príhody (raz CNS, 2-krát srdce), matka zomrela na rakovinu prsníka vo veku 65, otec na rakovinu pečene vo veku 67 rokov.

Osobná, alergologická, gynekologická, sociálna a pracovná anamnéza boli bez pozoruhodností.

Klinický stav pacientky sme postupne konzultovali s imunológom, hematológom, reumatológom.

Imunologické vyšetrenie potvrdilo u pacientky deficit špecifickej imunity a poruchu komplementového systému. Biopsia kostnej drene preukázala len proporcionálnu hyperpláziu kostnej drene. Pre hypersplenizmus a postupný vývoj extrémnej splenomegálie s mechanickým syndrómom sa v októbri 1994 zrealizovala splenektómia s histologickým nálezom pokročilej hyperplázie červej pulpy s difúznou fibrózou. O dva mesiace sa stav pacientky skomplikoval melénou a enterorágiou pri krvácajúcom ulkuse,

Oddelenie klinickej imunológie a farmakoterapie Ústavu preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave a Klinika hematológie a transfuziológie Fakultnej nemocnice v Bratislave

Adresa: MUDr. F. Gazdik, CSc., Oddelenie klinickej imunológie a farmakoterapie ÚKPM, Limbová 14, 833 01 Bratislava 37.

preto sa vykonala operácia Billroth II. Pre súčasný únavový syndróm a výrazný úbytok hmotnosti sme konzultovali s hematológom, ktorý na základe pozitivity antikardiolipínových protilátok (ACLA) stav uzavrel ako suspektný antikardiolipínový syndróm.

Na Oddelení klinickej imunológie bola pacientka prvýkrát hospitalizovaná v januári 1995 a prvýkrát sa zistila pozitivita ďalších autoprotilátok (ANA, a-DNP a ASMA).

Po konzultácii s Výskumným ústavom reumatických chorôb v Piešťanoch sme u pacientky supponovali SLE. Pre túto diagnózu boli splnené nasledovné kritériá — pozitivita autoprotilátok, extrémna splenomegália (s nevyhnutnosťou splenektómie), hepatomegália, pancytopenia, sérozitída — ascites, artralgie, alopecia, amyotrofia. Pacientku sme nastavili na imunosupresívnu liečbu prednizónom 0,4 mg/kg/d v kombinácii s cyklosporínom A v dávke 2,5 mg/kg/d. Odtedy sa začali u pacientky vyskytovať febrilné epizódy, bola opakovane hospitalizovaná a preliečovaná antibiotikami. Diferenciálnodiagnosticky sme zvažovali infekčnú etiológiu (vzhľadom na opakované podozrenie na intraabdominálne abscesy v lôžku po splenektómii), prípadne relaps základného ochorenia. Pretrvávajúcu leukocytózu s neutrofiliou sme považovali za vedľajší účinok kortikoterapie. Prítomnosť myelocytov (0,06 %) a metamyelocytov (0,18 %) v diferenciálnom rozpočte leukocytov sa potvrdila prvýkrát lete 1995. Imunoelektroforéza séra bola v norme, imunoelektroforéza moču bola bez paraproteinémie. Terapeuticky sme zintenzívnili, za súčasného antibiotického krytia, imunosupresívnu liečbu. Nasledujúceho jeden a pol roka bola pacientka opakovane hospitalizovaná pre febrilitu a bolesti brucha, bez bližšieho diagnostického záveru. Klinická a laboratórna odpoveď na imunosupresívnu liečbu nepotvrdila pôvodnú diagnózu SLE. V novembri 1996 sme zistili deficit imunoglobulínu triedy G (na 1,0 g/l), a preto sme začali substitučnú liečbu intravenóznymi imunoglobulínmi (IVIg) v dávke 10 g IVEG-y v trojtýždňových intervaloch. Uzlinový syndróm aj pri opakovanom CT-vyšetrení sa nezistil. Pri imunoelektroforetickom vyšetrení séra sa objavil paraproteín IgM typ kappa a potvrdil sa aj výrazne pozitívny onkomarker B2M (14 mg/l, NH do 2,4 mg/l). Kvôli uvedeným nálezom sme opakovane konzultovali s hematológom, ktorý indikoval biopsiu kostnej drene a vyšetrili sme fenotypizáciu buniek periférnej krvi. Vyšetrením sa zistili normálne hodnoty pre B-bunkovú líniu, dokázala sa však zvýšená expresivita markera pre sekretorické plazmatické bunky CD38 (84 %) a pre lymfoplazmocytoidné bunky CD1aDR (56 %) + CD71 (21 %). Expresivita CD znakov pre T-bunky bola v norme, znak CD 5 nebol exprimovaný ani na T-populácii ani na B-populácii. Na základe uvedených vyšetrení sa stav uzavrel ako suspektný morbus Waldenstrom, resp. B-non-hodgkinovský lymfoplazmocytoidný lymfóm. Histologickým vyšetrením kostnej drene sa zistila 50 % infiltrácia kostnej drene lymfoidnými bunkami, bez blastickej transformácie, ktorá podporila klinickú diagnózu imunocytómu. Po skompletizovaní všetkých dostupných vyšetrení sa roku 1997 stav uzavrel ako NHL s nízkym stupňom malignity, lymfoplazmocytoidný imunocytóm a odporučila sa kombinovaná chemoterapeutická liečba Leukeran s prednizónom v 5-dňových kúrach každé 4 týždne. Terapeutická schéma spočívala v podávaní 50–60 mg prednizónu (1–1,2 mg/kg/d) prvý až piaty deň a 8 mg Leukeranu (0,16 mg/kg/d) druhý až piaty deň kúry, s udržiavacou dávkou 5–10 mg prednizónu medzi kúrami. Spolu s parenterálnou liečbou erytropoetínom pre sekundárnu anémiu pri základnom ochorení

došlo k úprave klinického stavu i krvného obrazu. Pacientka postupne absolvovala 14 chemoterapeutických kúr, za súčasnej substitúcie IVIg. Od februára 1999 dostala chemoterapiu len raz, pre zhoršenie laboratórnych parametrov. V novembri 1999 hematológ indikoval kontrolné biopsické vyšetrenie kostnej drene, s nálezom difúznej infiltrácie drene lymfoplazmocytoidnými a zreými plazmatickými bunkami s cytoplazmatickou pozitivitou kappa, obrazom lymfoplazmocytového lymfómu IgM/kappa. Autoprotilátky až na hraničnú pozitivitu ANA vymizli. Toho času je klinický stav na udržiavacej liečbe 5 mg prednizónu denne stabilizovaný a pri pravidelnej substitučnej liečbe IVIg v 3–4-týždňových intervaloch je pacientka bez febrilit a klinických prejavov infekcie.

Diskusia

V anglosaskej literatúre za obdobie posledných desiatich rokov je viacero protichodných údajov o vzťahu medzi systémovými autoimunitnými ochoreniami spojiva a malignitou.

Uvádza sa, že ANA protilátky (SSA/Ro a SSB/la) sú asociované s extraglandulárnymi lymfoidnými léziami pri primárnom SS a môžu byť užitočnou pomôckou pri odlišení sicca-syndrómu pri NHL (Longhi a spol., 1987). K tomuto záveru dospeli autori v štúdií s 11 pacientmi so sicca-syndrómom a s extraglandulárnym posilnutím lymfatického tkaniva (pečeň, slezina, lymfatické uzliny a kosti). V siedmich prípadoch diagnostikovali SS, v troch prípadoch NHL a v jednom prípade Castlemanovu chorobu. ANA protilátky boli pozitívne u všetkých pacientov so SS. U žiadneho pacienta s NHL alebo Castlemanovou chorobou sa ANA protilátky nedokázali.

Vo Francúzsku sledovali 4 pacientov s lymfoplazmocytovým maligným lymfómom sleziny, s výraznou splenomegáliou, monoklonálnym imunoglobulínom IgM a s ANA-pozitivitou. U všetkých potvrdili diagnózu lupus anticoagulans. Zvláštnosťou tejto asociácie bola odlišná povaha ochorenia v zmysle „absencie“ trombotických komplikácií, aj počas splenektómie. Prognóza tohto ochorenia po splenektómii bola dobrá, všetci pacienti pri chemoterapii prežili viac ako 7 rokov (Ciaudo a spol., 1991).

Frekvenciu a klinickú významnosť ANA retrospektívne sledovali americkí dermatológovia u pacientov s kožným T-lymfómom. Záverom tejto práce udávajú, že pozitivitu ANA možno považovať za použiteľný skríning pri diferenciácii medzi kožným lymfómom a chorobami spojiva (Peterson a spol., 1998).

V ďalšej štúdií u 32 žien s diagnózou SS v biopsii príušnej slinnej žľazy, sa u dvoch pacientok potvrdila maligná transformácia na lymfóm. Autori odporúčajú biopsiu príušnej slinnej žľazy u pacientov so SS ako bezpečnú a prospešnú metódu na určenie definitívnej diagnózy (Biasi a spol., 1996).

Newkirk a spol. (1996) poukázali na vystupňovanie imunitnú odpoveď proti Epsteinovmu—Barrovej vírusu (EBV) pri reumatických ochoreniach ako možnú reaktiváciu vírusu, ktorý sa cestou inhibície apoptózy môže spoluzúčastňovať na lymfoproliferačii. U pacientov so samým reumatickým ochorením a u pacientov s reumatickým ochorením so súčasne prebiehajúcim lymfómovým ochorením zistili výskyt pozitivity IgG-protilátok proti skorému antigénu EBV dvojnásobne vyšší ako u pacientov so samotným lymfómom.

Existuje množstvo prác poukazujúcich na priamu súvislosť medzi vznikom lymfómových ochorení a imunosupresívnou lieč-

bou. Jednoznačne je potvrdená vyššia frekvencia B-NHL a Hodgkinovského lymfómu u pacientov s reumatoidnou artritídou liečených metotrexátom (Sukenik a spol., 1997). Medzi rizikové faktory patrí vysoká aktivita reumatického ochorenia vyžadujúca intenzívnu imunosupresiu cytostatikami, genetická predispozícia a latentná infekcia EBV-vírusom. Na priamy kauzálny vzťah poukazuje aj častá spontánna remisia lymfómov po vysadení metotrexátu (Georgescu a spol., 1997). Aj u pacientov po transplantáciách, nastavených na agresívnu kombinovanú imunosupresiu najčastejšie na cyklosporín a azatioprin alebo monoterapiu vysokými dávkami cyklosporínu, dochádza častejšie k vývoju hematologických malignít (Opelz a Henderson, 1993).

Vzhľadom na relatívne nízke dávky imunosupresív, potrebu chemoterapeutickej liečby aj po vysadení imunosupresívnej liečby a následne na jej dobrý efekt, nepredpokladáme u našej pacientky liečbu kortikoidmi a cyklosporínom za dôvod vývoja lymfomového ochorenia.

Záver

Na základe analýzy údajov z literatúry možno konštatovať, že pri náleze nevysvetliteľných vysokých titrov jadrových autoprotilátok, po vylúčení systémového ochorenia spojiva, treba pátrať u pacienta po malignite a naopak, pri známom malignom ochorení a súčasnej pozitívite autoprotilátok musíme myslieť aj na možnosť manifestácie zápalového reumatického ochorenia.

Literatúra

- Biasi D., Mocella S., Caramaschi P., Carletto A., Baracchino F., Coletti V., Bambara L.M.:** Utility and safety of parotid gland biopsy in Sjögren's syndrome. *Acta Otolaryngol.*, 116, 1996, č. 6, s. 896—899.
- Ciaudo M., Horellou M.H., Audouin J., De Carbonnieres C., Conard J., Samama M.:** Lupus anticoagulant associated with primary malignant lymphoplasmacytic lymphoma of the spleen: a report of four patients. *Amer. J. Hematol.*, 38, 1991, č. 4, s. 271—276.
- Georgescu L., Quinn G.C., Schwartzmann S., Paget S.A.:** Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin. Arthritis Rheum.*, 26, 1997, č. 6, s. 794—804.
- Henriksson G., Brant M., Sandor Z., Manthorpe R., Bredberg A.:** Sjögren's syndrome: lymphoma predisposition coupled with a reduced frequency of t(14;18) translocations in blood lymphocytes. *Mol. Carcinog.*, 24, 1999, č. 3, s. 226—231.
- Hsu C.M., Kuo S.Y., Chu S.J., Sheu L.F., Chang D.M.:** Positive antinuclear antibody in peripheral T cell lymphoma: a case report. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*, 54, 1994, č. 5, s. 359—362.
- Longhi M., Caporali R., Carnevale R., Montecucco C.M.:** Sicca syndrome associated with systemic lymphoproliferative disease. Clinico-pathologic and serologic profile of 11 cases. *Boll. Ist Sieroter Milan*, 66, 1987, č. 4, s. 297—302.
- Newkirk M.M., Shiroky J.B., Johnson N., Danoff D., Isenberg D.A., Shustik C., Pearson G.R.:** Rheumatic disease patients, prone to Sjögren's syndrome and/or lymphoma, mount an antibody response to BHRF1, the Epstein-Barr viral homologue of BCL-2. *Brit. J. Rheumatol.*, 35, 1996, č. 11, s. 1075—1081.
- Opelz G., Henderson R.:** Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet*, 342, 1993, č. 12, s. 1514—1516.
- Peterson S.R., Talpur R., Duvic M.:** Antinuclear antibody seropositivity in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.*, 39, 1998, č. 3, s. 434—438.
- Pettersson T., Pukkala E., Teppo L., Friman C.:** Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 51, 1992, č. 4, s. 437—439.
- Sukenik S., Ariad S., Flusser D.:** Malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J. Rheumatol.*, 24, 1997, č. 4, s. 806—807.

Received October 11, 2000.

Accepted November 17, 2000.