

Pseudolymfomy

MUDr. Jan Hudeček, CSc.

Klinika hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty UK a Martinskej univerzitnej nemocnice, Martin

Jako pseudolymfomy jsou označovaná onemocnění nebo stavy, které svými klinickými projevy napodobňují maligní lymfomy a mohou komplikovat diferenciální diagnostiku těchto malignit. Typickým projevem maligních lymfomů je zvětšení lymfatických uzlin, které provází jakékoliv afekce těchto orgánů. Proto je lymfadenomegalie synonymem lymfadenopatie. Příčiny lymfadenopatií jsou pestré, ale dominují reaktivní stavy. Ve většině případů již anamnéza a fyzikální vyšetření mohou určit příčinu lymfadenopatie. Komplikovanější je diagnostika atypických a raritních lymfoproliferativních onemocnění (např. Castlemanova, Kikuchiho nebo Rosaiova-Dorfmanova choroba), které mohou provázet i systémové příznaky (tzv. B-symptomy). V článku je diskutována etiologie lymfadenopatií.

Klíčová slova: pseudolymfomy, lymfadenopatie, etiologie

Pseudolymphomas

As pseudolymphomas are designated disorders or states which their clinical manifestations simulate the malignant lymphomas and may complicate the differential diagnostics of these malignities. The typical manifestation of the malignant lymphomas is the enlargement of the lymph node which accompanied of any affections of these organs. Because is lymphadenomegaly a synonymus of the lymphadenopathy. The causes of the lymphadenopathies are different but dominate the reactive states. In the most cases even an anamnesis and the physical examination may determine the cause of the lymphadenopathy. The more complicated is the diagnostics of the atypical and rare lymphoproliferative disorders (par example Castleman's, Kikuchi's or Rosai-Dorfman disease) which may be accompanied with the systemic symptoms (so named B-symptoms). In the article is the etiology of the lymphadenopathy discussed.

Key words: pseudolymphomas, lymphadenopathies, etiology

Onkológia (Bratisl.), 2019;14(3):156-159

Úvod

Jako pseudolymfomy jsou označovaná onemocnění, která svými projevy napodobňují maligní lymfomy a mají proto význam v diferenciální diagnostice těchto stavů. Maligní lymfomy (ML) jsou nádorová onemocnění lymfatického systému a jeho prekursorových buněk. Je to značně heterogenní skupina onemocnění s pestrými klinickými projevy. Zatímco sporadicky se vyskytující Hodgkinovy lymfomy vznikají v lymfatických uzlinách, odkud se šíří do ostatních orgánů, frekventní neHodgkinské lymfomy až ve 40 % případů vznikají primárně extranodálně. Etiologii tumorózních útvarů a infiltrátů, které v postižených orgánech vytvářejí, může jednoznačně identifikovat až jejich histologické vyšetření. Typickým projevem většiny ML je zvětšení lymfatických uzlin (LU). Protože všechny chorobné i reaktivní změny v LU jsou provázené jejich zvětšením, je lymfadenomegalie synonymem lymfadenopatie (LAP).

Lymfadenopatie

LU jsou součástí sekundární (periferní) lymfatické tkáně. Její objem se během života mění. Po narození se

zvětšuje, kolem 6. roku života dosahuje objem dospělého organismu a kulminuje na začátku adolescence. Následně začíná atrofovat a absolutní počet B i T lymfocytů se snižuje. V lidském těle se nachází přibližně 600 LU, které vytvářejí skupiny drénující jeho jednotlivé oblasti (tabulka). U novorozenců jsou LU nehmátné. Ve věku kolem 12. let je velikost uzlin do 3 mm v průměru, v oblasti krku a třísel do 10 mm. V dospělosti jsou LU opět nehmátné s výjimkou ojedinělých drobných, tuhých a nefixovaných LU na krku a v inguinách v důsledku jejich fibrotizace při chronické antigenní stimulaci z drénovaných oblastí. Nemalý vliv na dostupnost vyšetření LU má konstituce pacienta. Zatímco u astenika či kachektické osoby je možné palpatovat i drobné LU téměř ve všech lokalizacích dostupných vyšetření, u obézních jedinců může být problém identifikovat i signifikantně zvětšené LU.

LAP je častá a může se objevit v každém věku. Při lokalizované LAP je postižena jen jedna oblast LU, generalizovaná LAP je definovaná zvětšením LU ve dvou a více oblastech, které spolu nesousedí. V obecné populaci je roční

incidence LAP nejasného původu 0,6 % (1). V klinické praxi se manifestují asi 3/4 případů takové LAP jako lokalizované onemocnění a 1/4 jako onemocnění generalizované. Za abnormální jsou považované LU větší jak 1 cm v průměru. V supraklavikulární, epitrochleární a popliteální oblasti pak LU větší jak 0,5 cm (2). V souboru 423 pacientů s LAP s mediánem věku 40 let (14 – 90) byly maligní nádory diagnostikované u 95 nemocných (22,4 %), benigní u 21 nemocných (5,0 %), 168 pacientů (39,7 %) mělo benigní reaktivní LAP a u 139 nemocných (32,9 %) byly nalezeny rozmanité nenádorové choroby (obrázek 1) (3). Reaktivní lymfoidní hyperplazie je nejčastější příčina LAP. Odpovídá za cca 75 % LAP u dětí a za 20 – 30 % případů v dospělosti. Chronický nebo recidivující průběh není typický pro reaktivní LAP. Jako mnemotechnická pomůcka pro postup při diferenciální diagnostice LAP může sloužit MIAMI: Malignity, Infekce, Autoimunní nemoci, Mix (směs) různých a sporadicky se vyskytujících onemocnění a Iatrogenní příčiny (4). Ve většině případů samotná anamnéza a fyzikální vyšetření naznačují etiologii LAP.

Tabulka. Skupiny lymfatických uzlin (LU) – lokalizace, drénované oblasti a příčiny LAP (2).

Lokalizace LU	Drénované oblasti	Příčiny LAP
Submandibulární	spojivky, jazyk, rty a dutina ústní, submaxilární žlázy	infekce hlavy, krku, sinusů, uší, očí, kůže hlavy, hltanu
Submentální	dolní ret, spodní část dutiny ústní, špička jazyka, kůže tváře	infekce EBV, cytomegaloviry, toxoplazmóza
Jugulární	jazyk, mandle, ušní boltec, příušní žláza	zánět hltanu, rubeola
Zadní krční	kůže hlavy, krku a prsou, hrudník, krční a axilární LU	tuberkulóza, ML, malignity hlavy a krku
Subokcipitální	kůže hlavy, hlava	lokální infekce
Postaurikulární	zevní zvukovod, ušní boltec, kůže hlavy	lokální infekce
Preaurikulární	temporální oblast, oční víčka, spojivka, ušní boltec	afekce zevního zvukovodu
Supraklavikulární vpravo	mediastinum, plíce, jícen	plicní, retroperitoneální nebo gastrointestinální karcinom
Supraklavikulární vlevo	hrudník, břicho cestou ductus thoracicus	ML, karcinom hrudníku nebo retroperitonea
Axilární	paže, hrudní stěna, prsa	infekce, ML, karcinom prsu, silikonové implantáty, melanom
Epitrochleární	ulnářní část předloktí	infekce, ML, sarkoidóza, sek. syfilis
Inguinální	penis, skrotum, vulva, vagína, perineum, gluteální oblast, dolní stěna břicha, dolní anální kanál	infekce nohy a chodidla, sexuálně přenosná onemocnění, ML, malignity pánve, bubonické plaky

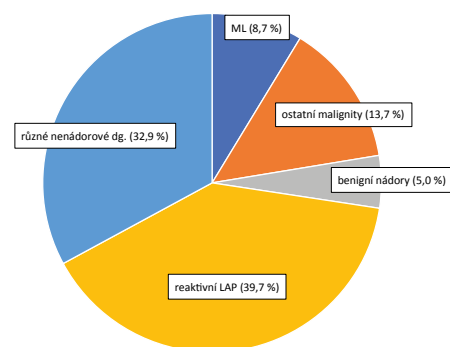
Malignity a lymfadenopatie

LAP při malignitách je podmíněná infiltrací LU nádorovými buňkami. I když se traduje, že elastické („gumové“) a nebolestivé LU jsou typické pro ML a tvrdé („kamenné“) LU suponují jejich postižení metastazujícím solidním nádorem, nemusí být kvalitativní kritérium směrodatné pro predikaci nádorového procesu. Rychle se zvětšující objem LU napíná její pouzdro a vyvolává bolest. Konzistence LU se mění při její nekróze nebo zakrvácení do LU. Podobně ani velikost LU není specifická pro nádorový proces, i když LAP menší jak 1 cm v průměru jsou zřídka postižené malignitou. Supraklavikulární LAP u dospělých i dětí je sdružená s vysokým rizikem intraabdominální malignity (5). Rizikovými faktory pro nádorový proces jsou věk nad 40 let, mužské pohlaví, supraklavikulární lokalizace LAP a přítomnost systémových příznaků (tzv. B-symptomů – váhový úbytek, febrilie, noční poty).

Infekce a lymfadenopatie

Také řada infekčních onemocnění je provázená reaktivní LAP, která může imitovat ML. Zatímco diagnóza zanícených LU při pyogenních infekcích (stafylokoky, streptokoky) nebývá složitá (bolestivá, rychle flukující LAP drénující zánětem postiženou oblast; ulceroglan-

dulární syndrom), problematické může být určení etiologie multifokální nebo generalizované LAP provázející toxoplazmózu, tuberkulózu, infekci CMV, EBV nebo HIV. V časném stadiu HIV infekce se může vyskytovat perzistující generalizovaná LAP definovaná trváním delším jak 3 měsíce alespoň ve 2 extrainguinálních místech. Stanovit diagnózu pomáhají serologická vyšetření. Histologické vyšetření významně zvětšené nebo tuhé LU je zvažováno i v případě dokázané infekce EBV nebo HIV vzhledem k jejich asociaci s ML či Kaposiho sarkomem (6). LAP může provázet široké spektrum dalších infekcí (adenovirozy, infekce HHV-6, rubeola, histoplazmóza, kokcidiomykóza, sporotrichóza, chlamydióza, brucelóza, tularemie, listerióza, borelióza, bartonelóza – cat-scratch disease atd.). U malých dětí vyvolávají virózy generalizované LAP častěji než u dospělých. Jako tzv. „shotty“ LAP je označována vícečetná, drobná reaktivní LAP (jako broky pod kůží) obvykle provázející virovou infekci. Dermatopatická LAP/lymfadenitida (lipomelanotická retikulóza, Pautrierova-Woringerova nemoc) je sporadicky se vyskytující typ benigní lymfatické hyperplazie LU drénující různé exfoliativní a ekzematoidní zánětlivé erythrodermie. Často jsou postižené axilární a inguinální LU (7).

Obrázek 1. Etiologie lymfadenopatií (3)

Autoimunní nemoci a lymfadenopatie

Téměř každé autoimunní onemocnění může být provázené LAP. Nejčastěji se vyskytuje při revmatoidní artritidě (u 75 % nemocných), systémovém lupusu erythematos (25 – 67 % pacientů) a Sjögrenově syndromu. LAP zpravidla provází aktivní onemocnění (8). Pacienti se Sjögrenovým syndromem mají až 44-krát vyšší riziko vzniku NHL (6).

Mix různých a sporadicky se vyskytujících onemocnění provážených lymfadenopatií

Skupinu těchto pseudolymfomů tvoří onemocnění, která se manifestují LAP. V průběhu let byla některá z nich zařazena mezi ML (např. lymfomatoidní granulomatóza mezi B-NHL, lymfomatoidní papulóza a angioimunoblastická LAP s dysproteinemií mezi T-NHL). Pro stanovení jejich diagnózy jsou potřebná komplexní vyšetření a její jednoznačné potvrzení přináší až histologické a imunohistochemické vyšetření vyňatých LU.

Sarkoidóza je zánětlivé onemocnění neznámé etiologie postihující nejčastěji osoby ve věku 20 – 40 let s vyšší incidencí u žen. Nekaseifikující granulomy se mohou vyskytovat v kterémkoliv orgánu, dominantně v plicích a lymfatickém systému. Příznaky onemocnění vyplývají z porušené funkce postiženého orgánu, ale choroba může být i asymptomatická. Spontánní vyléčení je možné, především u lokalizovaného onemocnění. LAP při amyloidóze je podmíněná ukládáním atypického proteinu (amyloidu) do LU. Zpravidla jsou přítomné další charakteristické komplikace onemocnění (nefrotický syndrom, kongestivní srdeční selhávání a neuropatie). Postižení plic ML mohou imitovat i pneumokoniózy, větší-

Obrázek 2. Castlemanova nemoc (RTG, MR)**Obrázek 3.** Lipomatózy

nou profesionální poškození způsobená inhalací anorganického prachu (silikóza – oxid křemičitý, azbestóza – azbest). Onemocnění bývají dlouho bezpříznaková. LAP může provázet i Gaucherovu nemoc.

Benigní lymfoproliferativní onemocnění provázená LAP představují 3 nemoci: Castlemanova, Kikuchiho a Rosai-Dorfmanova. Castlemanova choroba (CD) je vzácné heterogenní neklonální lymfoproliferativní onemocnění. Má čtyři histologické typy (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární, smíšený a plazmablastický) (9) a dvě klinické formy. Unicentrická forma CD se vyskytuje u cca 90 % nemocných s mediánem věku ve 3. a 4. dekádě (obrázek 2). Asociace s infekcí HHV-8 je vzácná. Solitární LAP se vyskytuje především v mediastinu a břicho (obrázek 2). Onemocnění je zpravidla asymptomatické s benigním klinickým průběhem. Multicentrická

forma CD je sdružená s infekcí HHV-8 v 50 % případů (u HIV pozitivních osob až ve 100 %). U HIV negativních pacientů je etiologie neznámá (idiopatická multicentrická CD). Multicentrická CD je provázená projevy systémového zánětu, cytopeniemi a život ohrožující dysfunkcí orgánů (hepatopatie, renální poruchy) při cytokinové dysbalanci podmíněné interleukinem 6 (IL-6). Průběh choroby je často chronický, relabující a možná je i transformace do nádorového onemocnění (ML, Kaposiho sarkom) (10, 11). Kikuchiho nemoc (Kikuchiho-Fujimotova nemoc) je benigní nekrotizující histiocytární lymfadenitida nejasné etiologie, která se častěji vyskytuje u žen středního věku asijského původu. Častým nálezem je krční LAP a hepatosplenomegalie provázená systémovými příznaky (B-symptomy) a změnami laboratorních parametrů (cytopenie, zvýšená hladina LD) (12). Rosaiova-Dorfmanova nemoc

je sinusová histiocytóza s masivní LAP nejasného původu. Častá je bilaterální krční LAP provázená B-symptomy. Až ve 43 % případů se onemocnění může manifestovat i extranodálně (včetně CNS). Choroba se nejčastěji vyskytuje u adolescentů a mladých dospělých (13). Výše uvedená onemocnění mohou ustoupit spontánně, při těžším postižení se v léčbě uplatňují především kortikoidy. V případě multicentrické CD se recentně zkouší anti-IL-6 terapie (monoklonální protilátky siltuximab a tocilizumab).

latrogenní příčiny lymfadenopatie

Hypersenzitivní reakce na některé léky může způsobit generalizovanou LAP. Její patogenese je spekulativní (lékem vyvolané poruchy imunity se sníženou humorální a celulární imunitou). Mezi takové léky patří antikonvulziva (fenytoin, karbamazepin), penicilíny, erytromycin, kotrimoxazol, hydralazin, alopurinol, zlato, aspirin a další. LAP se objevuje během několika měsíců po zahájení léčby a ustupuje v průběhu několika týdnů po vysazení léku. Postvakcinační lymfadenitida se obvykle objevuje za 1–2 týdny po očkování a spontánně ustupuje. Tato reaktivní LAP se objevuje po vakcinaci proti variole, chřipce, planým neštovicím, pneumokokům a očkování BCG vakcínou (8). Silikonové prsní implantáty mohou způsobovat regionální LAP (supraklavikulární, axilární) v důsledku zánětlivé reakce na silikonové částice unikající z implantátů (14).

Lipomatózy imitující lymfadenopatie

Benigní lipomatózní nemoci charakterizuje abnormální růst a ukládání tukové tkáně. I když konzistence lipómů pomáhá k jejich odlišení od LU, při fyzikálním vyšetření může být jejich určení problematické, zvláště když se nacházejí v lokalizacích typických pro periferní LU nebo mají tužší konzistenci (fibrolipómy) (obrázek 3). Madelungova choroba (benigní symetrická lipomatóza, Launoisův-Bensaudoův syndrom) je vzácné onemocnění charakterizované nebolestivými, subkutánními, neopouzdřenými a symetrickými depozity tuku v různých místech těla (krk, horní polo-

Obrázek 4. Madelungova nemoc

vina trupu, končetiny). Jeho etiologie je neznámá. Zdá se, že chronická konzumace alkoholu může přispívat k hyperplazii adipocytů u geneticky predisponovaných osob. Onemocnění je častější u mužů a alkoholiků (obrázek 4) (15).

Závěr

Mimo reaktivních změn při zánětech jsou ostatní příčiny LAP ojedinělé až raritní. Anamnéza a fyzikální vyšetření pomáhají určit směr dalšího postupu. Definitivní diagnózu v řadě případů určí až histologické vyšetření postižené LU nebo tkáně. V této souvislosti je nutné mít na zřeteli, že již několika denní užívání vyšších dávek kortikoidů (např. $\geq 80 - 100$ mg prednisonu/den) mění strukturu LU a ztěžuje až vylučuje možnost stanovení histologické diagnózy lymfoproliferativních stavů. Pro-apoptotický účinek kortikoidů může přispívat k akutnímu syndromu lýzy tumoru, kolikvaci lymfomového infiltrátu a zmenšení LU (16). V případě, že nemocný již kortikoidy užívá (zpravidla dlouhodobě v nízkých dávkách, např. při aler-

giích nebo revmatologických chorobách) a vznikla potřeba exstirpace LU, uzlina se vyjme avšak je nutné informovat patologa (!) o této terapii. Aby se maximalizovala pravděpodobnost získání reprezentativního materiálu na histologické vyšetření, je nutné vyjmout největší a nejabnormálnější LU, která nemusí nezbytně být ta nejprístupnější. Je-li možný výběr LU na exstirpaci (generalizovaná LAP), nedoporučuje se vyjmout povrchové krční, axilární a inguinální LU, protože se v nich často nachází jen reaktivní hyperplazie. V tomto případě jsou vhodné hluboké krční a axilární LU. Pokud je příčina LAP nejasná a klinický nálezn s vysokou pravděpodobností předpokládá benigní onemocnění, je vhodná 3- až 4-týdenní observace stavu.

Literatura

1. Fijtjen GH, Blijham GH. Unexplained lymphadenopathy in family practice. An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians' workup. *J Fam Pract.* 1988;27(4):373-376.
2. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.* 1988;58(6):1313-1320.

3. Chan I, Kelleher MT, Cunningham D, et al. Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 patients. *Br J Cancer.* 2003;88(3):354-361.
4. Bazemore AW, Smucker DR. Lymphadenopathy and malignancy. *Am Fam Physician.* 2002;66(11):2103-2110.
5. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2016;94(11):896-903.
6. Brown JR, Skarin AT. Clinical mimics of lymphoma. *The Oncologist.* 2004;9(4):406-416.
7. Makis W, Hickeys M, Blumenkrantz M. Dermatopathic lymphadenitis. A pitfall for lymphoma evaluation by T-18FDG PET/CT. *Clin Nuclear Med.* 2010;35(11):872-874.
8. Segal GH, Clough JD, Tubbs RR. Autoimmune and iatrogenic causes of lymphadenopathy. *Semin Oncol.* 1993;20(6):611-626.
9. Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systemic literature review. *Lancet Haematol.* 2016;3(4):163-175.
10. Fajgenbaum CD, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 2017;129(12):1646-1657.
11. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol.* 2018;180(2):206-2016.
12. Kallam A, Bierman PJ, Bociek RG. Kikuchi's disease masquerading as refractory lymphoma. *J Oncol Practice.* 2016;12(1):94-96.
13. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol.* 1990;7(1):19-73.
14. Shipchandler TZ, Lorenz RR, McMahon J, Tubbs R. Supraclavicular lymphadenopathy due to silicone breast implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(8):830-832.
15. Rodrigues LP, Melo ELA. Madelung's disease: a case report and literature review. *Radiol Bras.* 2012;45(2):46-51.
16. Kan E, Levi I, Benharroch D. Alterations in the primary diagnosis of lymphomas pretreated with corticosteroid agents. *Leukemia Lymphoma.* 2011;52(3):425-428.

MUDr. Jan Hudeček, CSc.

KHaT JLF UK a UMN

Kollárova 2, 036 95 Martin

hudedekj@mail.telekom.sk