



Παρουσίαση περιστατικού

*Άνδρας 64 ετών με γενικευμένη
λεμφαδενοπάθεια*

- Κουτσουνβέλης Ιωάννης
- Δόβας Δημήτριος
- Ε Παθολογική κλινική
- ΓΝΑ Ευαγγελισμός

Παρούσα νόσος

- Ο ασθενής παραπέμφθηκε στη κλινική μας κατόπιν συστάσεως του θεράποντος ιατρού του για περαιτέρω διερεύνηση.
- Το ιστορικό του άρχεται από 6μήνου (Σεπτέμβριος 2012) από όταν και αναφέρονται
 - απώλεια βάρους 15κιλών ,
 - επεισόδια κοιλιακού άλγους ιδίως στο αριστερό πλάγιο και υπογάστριο με επίταση το τελευταίο δίμηνο,
 - διαλείπουσα πυρετική κίνηση μέχρι 38oC και
 - εφιδρώσεις.
- Στο ίδιο διάστημα αναφέρεται πτώση του αιματοκρίτη από 44% σε 34%.

Από το ατομικό αναμνηστικό σημειώνονται

- Χειρουργηθείσα ομφαλοκήλη το 2009
 - Δεν αναφέρεται φαρμακευτική αγωγή για κάποιο χρόνιο νόσημα
 - Δεν αναφέρονται αλλεργίες
 - Κοινωνικός πότης
-
- Έγγαμος με δύο παιδιά
-
- Επάγγελμα: κτηνοτρόφος
 - Χώρα διαμονής: Ελλάδα
 - Δεν αναφέρονται ταξίδια στο Εξωτερικό



Ενάμιση μήνα πριν την εισαγωγή του έχει προβεί σε εξωτερικό εργαστηριακό έλεγχο τα σημαντικότερα σημεία του οποίου περιλαμβάνουν τα εξής:

- **U/S και CT κοιλίας :**
πολλαπλοί διογκωμένοι μεσεντέριοι λεμφαδένες (δεν προσδιορίζεται διάμετρος) και εκκολπωμάτωση κατιόντος-σιγμοειδούς,
- **CT θώρακος:**
Πολλαπλές οζώδεις αλλοιώσεις μερικώς αποτιτανωμένες στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία άμφω και μικρές λεμφαδενικές διογκώσεις σε ορισμένες από τις ομάδες του μεσοθωρακίου, επίσης μερικώς αποτιτανωμένες.
- **Γαστροσκόπηση:**
- **Στόμαχος : θόλος, σώμα, γωνία, πυλωρικό άντρο εξέρυθρα και οιδηματώδη κατά τόπους χωρίς ενεργό έλκος ή άλλη βλάβη.**
- **Κολονοσκόπηση:**
- **Εκκολπωμάτωση κόλου**

... εξωτερικός εργαστηριακός έλεγχος....

- Αιματολογικός έλεγχος όπου αναδείχθηκαν
- **Γενική αίματος:** WBC = 4500 (**Mono 23%**), **Hct 34%**, PLT = 198.000/μL,
- **TKE = 102mm/h**
- HBV, HCV, HIV ήταν αρνητικός
- Mantoux (-)
- Wright (-) και
- VDRL (-),
- Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών και ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών:
TP = 9,4gr/dl με GLOB = 6,6gr/dl και IgA = 1807mg/dl, IgG = 2777 mg/dl.
- ANA : 1/640.
- **LDH = 504 mg/dl ,**
- **φερριτίνη 1273ng/ml,**
- **SACE = 52 IU/L,**
- Αρνητικοί καρκινικοί δείκτες (CEA, Ca19-9, PSA).

...εξωτερικός εργαστηριακός έλεγχος...

- **Οστεομυελική βιοψία:**

Ιστολογικά πρόκειται για μυελό με κυτταροβρίθεια της τάξης του 70-80%.

- Αναγνωρίζονται κύτταρα όλων των αιμοποιητικών σειρών.
- Η σχέση κοκκιώδους/ερυθράς είναι της τάξης του 2/1.
- Η κοκκιώδης ωριμάζει, η ερυθρά αναπτύσσεται σε νησίδια, με εστιακές δυσερυθροποιητικές αλλοιώσεις, τα μεγακαρυοκύτταρα είναι αυξημένα σε αριθμό, με εστιακούς δυσπλαστικούς χαρακτήρες με τη μορφή του μικρού μεγέθους, της υπολοβίωσης του πυρήνα και της άτυπης παραδοκιδώδους ενόπισης.
- Το ποσοστό των CD34(+) κυττάρων είναι της τάξης του 1%.
- Συνυπάρχει ποσοστό CD138(+)/CD56(-) πλάσματοκυττάρων της τάξης του 15-20% με πολυκλωνικούς, αντιδραστικούς χαρακτήρες καθώς και λεμφική άθροιση αποτελούμενη από CD3(+) μικρά T-λεμφοκύτταρα, **χωρίς να τεκμηριώνεται στο παρόν υλικό συμμετοχή του μυελού σε νεόπλασμα του λεμφικού ιστού.**



...εξωτερικός εργαστηριακός έλεγχος...

- **Βρογχοσκόπηση:**
- **Οίδημα-ερυθρότητα του βλεννογόνου στην είσοδο του δεξιού μέσου που προκαλεί στένωση περίπου 60-70% και καθιστά δύσκολη την περαιτέρω διερεύνηση .**
- Στην είσοδο του αριστερού άνω παρατηρείται μόρφωμα με λεία επιφάνεια σκουρόχρωμο περίπου διαμ. 1εκ και ευρεία βάση.
- **Από την κυτταρολογική μελέτη των βρογχικών εκκρίσεων στοιχεία κακοήθειας δεν ανευρέθησαν** στα αποσταλέντα δείγματα, πλην αρκετών ιστιοκυττάρων και φλεγμονωδών κυττάρων.

- 
- Εισαγωγή στην κλινική μας....

Κλινική εξέταση

- αιμοδυναμικά σταθερός
- **πυρετική κίνηση (μέχρι 38,50C)** η οποία δεν γινόταν πάντα αντιληπτή από τον ασθενή με **εφιδρώσεις τις απογευματινές-νυχτερινές ώρες.**
- Αναπνευστικό σύστημα
 - Φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα άμφω
- Καρδιοαγγειακό σύστημα
 - Καρδιακοί τόνοι ευκρινείς, ρυθμικοί, χωρίς πρόσθετους ήχους
 - Σφαγίτιδες χωρίς διάταση

Κλινική εξέταση

- Γαστρεντερικό σύστημα
 - κοιλία με φυσιολογική παρουσία εντερικών ήχων και **ευαισθησία κατά την εν τω βάθει ψηλάφηση ιδίως στο αριστερό πλάγιο και υπογάστρο όπου και γίνονταν ψηλαφητές οι εν λόγω λεμφαδενικές διογκώσεις**
 - Ήπαρ-σπληνας αψηλάφητα
- Δέρμα-βλεννογόνοι
 - Απουσία εμφανών βλαβών
- Περιφερικοί λεμφαδένες
Δεν κατέστη δυνατόν να ψηλαφηθεί περιφερικός λεμφαδένας, πλην **ενός εν τω βάθει ευμεγέθους βουβωνικού δεξιά**
- Νευρολογική εξέταση
χωρίς ευρήματα

Εργαστηριακός έλεγχος

Wbc	4790
Neu	49.5%
Lym	26,3%
Mono	19,2%
Hct	29,6%
Hb	9,5
MCV	81
MCH	26
MCHC	32,1
Plts	169000
ΔΕΚ	1,54

PT	13
INR	1,1
aPTT	34
FIB	320
D-dim	<0,35
TKE	103 mm/h

Εργαστηριακός έλεγχος

Glu	91		UA	4,4		ALB	33,8%
Ur	28		T Bil	1,26		A1	5,4%
Crea	0,74		D Bil	0,8		A2	7,7%
Na	135		Chol	234		BETA	23,7%
K	4,38		TG	146		GAMMA	29,4%
T Pr	8,26		HDL	50			
Alb	2,9		LDL	155		IgG	2710
Glob	5,36		LDH	693		IgA	1790
SGOT	25		Ca	8,5		IgM	72,1
SGPT	7		P	4,03			
ALP	84		Mg	2,12		fer	1360
γGT	17		CRP	5,8		SACE	48,9

- Γενική ούρων χωρίς παθολογικό ίζημα



Διενεργήθηκε περαιτέρω αιματολογικός έλεγχος από τον οποίον απεκλείσθησαν οι παρακάτω λοιμογόννοι παράγοντες:

- **Βρουκέλλα**(αντισώματα,καλλιέργεια αίματος και μυελού των οστών),
- **υερσίνια**(αντισώματα(-),
- **λεισμάνια**(-)
- **σύφιλη**(RPR,FTA(-),
- **Leptospeira** (αντισώματα),
- **Coxiella burnetti**(αντισώματα),
- **φυματίωση**(καλλιέργεια ούρων ->τρία πρωινά δείγματα), mantoux ,quantiferon(-)
- **κοινά παθογόνα** {αιμοκαλλιέργεια και καλλιέργεια μυελού (-) }.



Ο επαναληπτικός απεικονιστικός έλεγχος με στόχο την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου κατέδειξε τα εξής:

- **U/S άνω/κάτω κοιλίας:**
ελέγχονται πολυάριθμοι μεσεντέριοι λεμφαδένες με ποικίλη διάμετρο ,έως 5εκ οι μεγαλύτεροι εξ αυτών . Παρατηρούνται επίσης λεμφαδένες και πέριξ του παγκρέατος και παραορτικοί .
- **CT ανω/κάτω κοιλίας + ivc:**
Μεσεντέρια και περιπαγκρεατικά απεικονίζονται μάζες πυκνότητας μαλακών μορίων , πιθανώς μεγάλες λεμφαδενικές διογκώσεις-**block**. Παρουσία λεμφαδένων περιηπατικά, γύρω από τον τρίποδα και παραορτικών μέχρι 2 εκ.
- **Αξιοσημείωτη είναι η σταδιακή αύξηση του μεγεθους των λεμφαδενων, όπως αποδεικνυόταν κλινικά και απεικονιστικά**

... επαναληπτικός απεικονιστικός έλεγχος...

- **Γαστροσκόπηση:**

ατροφική γαστρίτις - ελήφθησαν βιοψίες από τη δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου, από όπου διαπιστώθηκε καλή αρχιτεκτονική των λαχνών και ήπια αύξηση των λεμφοπλασματοκυττάρων.

Ο αριθμός των CD3+T ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων ελέγχεται εντός φυσιολογικών ορίων.

- **Εντερόκλυση:**

- χωρίς ανάδειξη παθολογίας.

- **CT θώρακος +ivc:**

Παρουσία λεμφαδένων μεσοθωρακίου μέχρι 1,5 εκ (ορισμένων με τιτανώσεις, προαγγειακά, παρατραχειακά, προτροπιδικά και υποτροπιδικά). Χωρίς συλλογές.

Παρατηρούνται όζοι και οζίδια διάσπαρτα στο παρέγχυμα άμφω.

Πυκνοατελεκτατικά και ινώδη στοιχεία στο ΔΜΛ.



... επαναληπτικός απεικονιστικός έλεγχος...

- Επαναλήφθηκε **δεύτερη βρογχοσκόπηση** από την οποία προκύπτουν τα εξής:
- Αριστερό βρογχικό δένδρο: Στην είσοδο της lingua παρατηρείται πλάκα με έντονη φλεβική δικτύωση, από την οποία ελήφθη βιοψία (αρκετά αιμορραγική).
- **Δεξιό βρογχικό δένδρο: Μεγάλη συγκεντρική στένωση(δίκην καπνοσακούλας) περίπου 80% μετά την είσοδο του ΔΜΛ.**
- **Πιθανολογήθηκε μεταστατικός καρκίνος** και ελήφθησαν βιοψίες και κυτταρολογικές βρογχικών εκκρίσεων.



... επαναληπτικός έλεγχος...

- **Η καλλιέργεια βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος(BAL) ανέδειξε αρκετές αποικίες *Haemophilus influenza***
- **Η κυτταρολογική εξέταση των βρογχικών εκκρίσεων ήταν αρνητική για κακοήθεια.**
- **Από τη βιοψία βρόγχου προέκυψε βρογχικό επιθήλιο, χωρίς αλλοιώσεις.**
- Από τους μιτωτικούς δείκτες άνω των φυσιολογικών ορίων ήταν
 - NSE=62 ,
 - Ca 15-3=40,
 - β2 μικροσφαιρίνη=4113.



... επαναληπτικός έλεγχος...

- **Διενεργήθηκε 2^η οστεομυελική βιοψία και...**

εν αναμονή του αποτελέσματος αυτής και της αρνητικής απάντησης της 1ης για κακοήθεια του λεμφικού ιστού προχωρήσαμε...

**σε βιοψία του δεξιού βουβωνικού λεμφαδένα,
απο την οποία προέκυψε...**



...σαρκοειδικού τύπου κοκκίωμα...

Επόμενο βήμα ήταν η ανάδειξη
κοκκιωματώδους ιστού και σε δεύτερη
θέση

- Η βιοψία ελάσσονος σιελογόνου αδένου που διενεργήθηκε , ήταν **αρνητική** για παρουσία κοκκιωματώδους ιστού.

- 
- Λόγω των ευρημάτων που μας απομάκρυναν από τη διάγνωση της σαρκοείδωσης αναστείλαμε
 - τη διενέργεια σπινθηρογραφήματος με γάλιο καθώς και
 - την ακόμη πιο ειδική διερεύνηση με PET-CT



...ωστόσο και στη δεύτερη

- **Οστεομυελική βιοψία (2^η):**
Στο υλικό που ελήφθη **ανάπτυξη
κοκκιωματώδους φλεγμονής ή
διαγνωστικά στοιχεία
λεμφουπερπλαστικού νοσήματος δεν
τεκμηριώθηκαν.**
- **Ανοσοφαινότυπος του μυελού των οστών:**
δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα ενδεικτικά
κακοήθειας.

- 
- Λόγω των <<ανεπαρκών>> αποτελεσμάτων για την ταυτοποίηση της φύσης της ασθένειας

προχωρήσαμε σε μία διαγνωστική εξέταση



... διαφορική διάγνωση



➤ Η λαπαροσκοπική βιοψία των μεσεντέριων
λεμφαδένων ανέδειξε

λέμφωμα από B μεγάλα κύτταρα.

- 
- **Ο ασθενής νοσηλεύτηκε** για περαιτέρω αντιμετώπιση **στην αιματολογική κλινική**, όπου και του χορηγήθηκε το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα .
 - Πριν τη θεραπεία η **τρίτη οστεομυελική βιοψία** που διενεργήθηκε **δεν ανέδειξε νέα στοιχεία** συγκριτικά με τις δύο προηγούμενες.

Συζήτηση

- **Οι σαρκοειδικού τύπου αντιδράσεις συνίστανται στην ανάπτυξη μη τυροειδοποιημένων **κοκκιωμάτων** από επιθηλιοειδή κύτταρα σε ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για συστηματική σαρκοείδωση.**
- **Πιθανολογείται ότι** αναπτύσσονται δευτερογενώς σε μια T-κυτταρική αντίδραση ανοσίας του ξενιστή ενάντια διαλυτών καρκινικών αντιγόνων
- **Σε ογκολογικούς ασθενείς, οι σαρκοειδικού τύπου αντιδράσεις εμφανίζονται συχνότερα στους λεμφαδένες που αρδεύουν τον όγκο.**
- **Ακόμα** μπορούν να εμφανιστούν και **στο όργανο προέλευσης του καρκίνου αλλά και σε απομακρυσμένους ιστούς** όπως ο σπλήνας, ο μυελός των οστών και το δέρμα.

Συζήτηση

- Η αρχική ιστολογική **ανεύρεση σαρκοειδικού τύπου βλαβών** στη πρώτη βιοψία **δεν πρέπει να σταματά τη διαγνωστική μας σκέψη**.
- Είναι επιτακτικό να συνεχίζουμε τον έλεγχο, καθώς η απάντηση, όπως έγινε και στην περίπτωση μας, μπορεί να κρύβεται στην:
 - αναζήτηση της 2ης εστίας πιστοποίησης της νόσου
 - αναζήτηση πιθανής εξέλιξης της νόσου ή και
 - στη συνύπαρξη της σαρκοείδωσης με κακοήθεια
 -



Σαρκοείδωση και λέμφωμα

- Μπορεί να συνυπάρχουν;
- Κάποιο ακολουθεί;
- Το ένα μεταπίπτει στο άλλο;
- Είναι όλα αυτά πιθανά;
- Θέλουμε να τα διαχωρίζουμε ή όχι;



Σαρκοείδωση και κακοήθεια

Η ανάπτυξη του ενός νοσήματος σε έδαφος του άλλου αναλογεί σε τρεις διακριτές ομάδες.

Συζήτηση

- **Στην πρώτη ομάδα** περιλαμβάνονται το σύνδρομο σαρκοείδωσης –λεμφώματος, δηλαδή ασθενείς με σαρκοείδωση που αναπτύσσουν αιματολογικές κακοήθειες.
- **Η δεύτερη ομάδα** περιλαμβάνει ασθενείς με σαρκοείδωση που αναπτύσσουν συμπαγείς όγκους και το αντίστροφο.
- **Η τρίτη ομάδα** αφορά ασθενείς στους οποίους η σαρκοείδωση εμφανίζεται ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο.



Συζήτηση

- Το σύνδρομο **λεμφώματος- σαρκοείδωσης** αναφέρεται σε ασθενείς με χρόνια ενεργό σαρκοείδωση που αναπτύσσουν στη συνέχεια λέμφωμα.
- Τα χαρακτηριστικά αυτού του συνδρόμου είναι τα εξής:
- Η διάγνωση της σαρκοείδωσης πρέπει να προηγείται της διάγνωσης του λεμφώματος κατά αρκετά χρόνια (τουλάχιστον 1-2 έτη)
- Η μέση ηλικία έναρξης της σαρκοείδωσης σε ασθενείς που αναπτύσσουν λέμφωμα είναι μεγαλύτερη από 40 ετών (δηλαδή περίπου 10 χρόνια αργότερα από την ηλικία εμφάνισης σαρκοείδωσης σε ασθενείς χωρίς καρκίνο)
- Το σχετιζόμενο λέμφωμα είναι συχνότερα Hodgkin και ακολουθούν τα non-H και άλλες λεμφοπερπλαστικές διαταραχές.

Συζήτηση

Στη δεύτερη ομάδα παρατηρείται

- αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συμπαγών όγκων σε ασθενείς με σαρκοείδωση, αλλά και το αντίστροφο.

Μπορεί να παρατηρηθεί συχνότερα σε νεοπλάσματα

- των πνευμόνων,
- του τραχήλου ,
- του ήπατος ,
- των όρχεων,
- της μήτρας και
- στο μελάνωμα

Συζήτηση

- **Στην τρίτη ομάδα** η ανάπτυξη παρανεοπλασματικής σαρκοείδωσης αφορά κυρίως αιματολογικές κακοήθειες όπως Hodgkin και non-HL λεμφώματα, μυέλωμα, λευχαιμία κλπ.
- Σημειώνεται ότι σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους αναπτύσσεται σπανιότερα.
- Τέλος έχει παρατηρηθεί αναζωπύρωση σαρκοείδωσης σε ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντινεοπλασματική αγωγή.
- Στο παρελθόν το συχνότερο εμπλεκόμενο φάρμακο ήταν η Inf-a, ενώ άλλα λιγότερα συχνά εμπλεκόμενα φάρμακα ήταν η cis-πλατίνη και IL2.

Συζήτηση

- Εξέλιξη της σαρκοείδωσης προς λέμφωμα ή πιθανή συνύπαρξη είναι γρίφος που κάθε φορά έχει και διαφορετική απάντηση...
- Η διαγνωστική πορεία και τα νοητά εμπόδια προς την επίλυση του αρχικού ερωτήματος καταδεικνύουν την αναζήτηση των κατάλληλων στοιχείων και συνεχή επαγρύπνηση ...
- που πρέπει να συνεχίζεται και να συνεχίζεται ... ακόμα και όταν καταλήξουμε στη διάγνωση-θεραπεία.

References

- Brincker H, Wilbek E. The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. Br J Cancer 1974
- Brincker H. The sarcoidosis–lymphoma syndrome. Br J Cancer 1986;
- Rømer FK, Hommelgaard P, Schou G. Sarcoidosis and cancer revisited: a long-term follow-up study of 555 Danish sarcoidosis patients. Eur Respir J 1998
- Askling J, Grunewald J, Eklund A, et al. Increased risk for cancer following sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999
- Boffetta P, Rabkin CS, Gridley G. A cohort study of cancer among sarcoidosis patients. Int J Cancer 2009
- The Sarcoid-lymphoma Syndrome Trishna Goswami; Shahzad Siddique; Phillip Cohen; Bruce D. Cheson Disclosures, Clin Lymphoma Myeloma. 2010
- The relationship between sarcoidosis and lymphoma I.C. Papanikolaou, O.P. Sharma European Respiratory Journal 2010
- Sarcoidosis Occurring After Lymphoma: Report of 14 Patients and Review of the Literature Medicine November 2014
- Grados A¹, Ebbo M, Sarcoidosis Occurring After Solid Cancer: A Nonfortuitous Association: Report of 12 Cases and Review of the Literature. Medicine Baltimore, 2015
- Adrian Kis, Noemi Eszes Sarcoidosis lymphoma syndrome - the value of PET-CT in the diagnosis *World Journal of Surgical Oncology* 2013



ευχαριστώ για την προσοχή σας...