

Hodgkin-lymphoma, Graves–Basedow-kór és myasthenia gravis ritka társulása

Ress Zsuzsa, Mekkel Gabriella, Illés Árpád

RARE ASSOCIATION OF HODGKIN'S LYMPHOMA, GRAVES' DISEASE AND MYASTHENIA GRAVIS

BEVEZETÉS – A Hodgkin-lymphoma felismerésekor, relapsusakor ritkán más betegségek is jelentkezhetnek vagy társulhatnak. Hodgkin-lymphoma, Graves–Basedow-kór és myasthenia gravis társulását az irodalomban még nem közölték.

ESETISMERTETÉS – A szerzők fiatal nőbetegük esetét ismertetik, akinél 1996-ban Hodgkin-lymphoma igazolódott, emiatt kombinált polikemoterápiában és köpenybesugárzásban részesült. Ezt követően bizonytalan komplett remissziót vélelmeztek, de a későbbiek folyamán progressziót vagy relapsust nem tudtak kimutatni. 2000-től Graves–Basedow-kór miatt kezelték. 2001-ben beszéd- és nyelészavar, ptosis, diplopia alakult ki, az elvégzett vizsgálatok myasthenia gravist igazoltak. A progresszió miatt a gyógyszeres terápia mellett több alkalommal végeztek plazmaferézist, és cyclophosphamidot, intravenás immunglobulint alkalmaztak. Jelenleg a lymphoma remisszióban van, a beteg euthyreoid, enyhe myastheniás tünetei vannak.

KÖVETKEZTETÉS – Az eset különlegessége nemcsak a fenti betegségek társulása, hanem az is, hogy komplett remisszióban lévő Hodgkin-lymphomához társult a Graves–Basedow-kór és myasthenia gravis. A társulásban a Hodgkin-lymphomában gyakran észlelhető immunregulációs zavar, illetve a betegen alkalmazott nyaki irradiáció szerepet játszhatott, de egyértelmű ok-okozati összefüggés nem bizonyítható. A véletlen egybeesés lehetősége azonban nagyon kicsi, milliárdnyi ember közül egy a betegség-társulás valószínűsége.

INTRODUCTION – In some cases other diseases associate with Hodgkin's lymphoma, when it is diagnosed or relapses. Association of Hodgkin's lymphoma with Graves' disease and myasthenia gravis in one patient has not yet been reported in the literature.

CASE REPORT – We report on a young female patient who had suffered from Hodgkin's lymphoma since 1996. He had received polychemotherapy and mantle field irradiation previously. After treatment, complete remission was stated in 2000. Then she was treated because of Graves' disease. In 2001 she complained of dysarthria, dysphagia, ptosis and diplopia. Thorough examinations proved myasthenia gravis. Considering the progression plasmapheresis was administered several times with cyclophosphamide and intravenous immunoglobulin, besides conservative therapy. Recently she is euthyroid state, Hodgkin's disease is in remission and her only complaint is dysarthria.

CONCLUSION – The importance of this case on one hand is the rare association of these diseases, on the other is that Graves' disease and myasthenia gravis occurred during in the remission of Hodgkin's disease. Causal relation is not unambiguous but the role of disturbed immunoregulation caused by Hodgkin's lymphoma or the irradiation of the neck region can also contribute to it. The pure coincidental occurrence of Hodgkin lymphoma, Graves' disease and myasthenia gravis is highly unlikely.

Hodgkin-lymphoma, Graves–Basedow-kór, myasthenia gravis

Hodgkin's lymphoma, Graves' disease, myasthenia gravis

dr. Ress Zsuzsa (levelező szerző/correspondent), dr. Mekkel Gabriella, dr. Illés Árpád:
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet,
III. Sz. Belgyógyászati Klinika/Debrecen University, Centre of Medical and Health Sciences,
Institute for Internal Medicine, 3rd Department of Internal Medicine;
4004 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: zsuress@iiiibel.dote.hu

Érkezett: 2004. december 14. Elfogadva: 2005. február 22.

A rovat szervezéséhez nyújtott segítségért a szerkesztőség köszönetet mond dr. Zeher Margit professzornak.

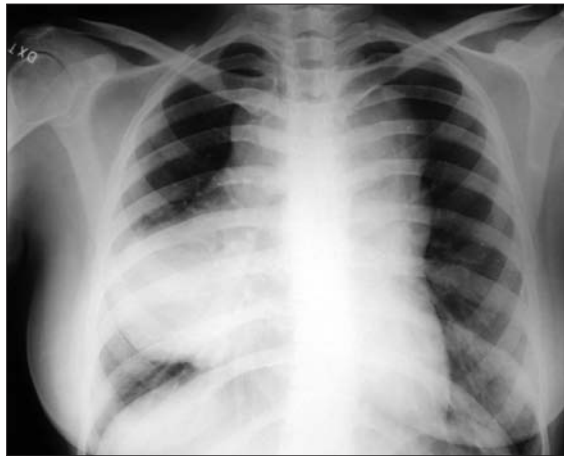
A Hodgkin-lymphoma döntően monoklonális, B-lymphocytá eredetű, malignus lymphoproliferatív betegség. Viszonylag ritka, incidenciája Magyarországon 2/100 000. A stádiumnak és a prognosztikai tényezőknek megfelelően megválasztott kezelés mellett ma már a betegek döntő többsége tartósan komplett remisszióba kerül és meggyógyul (1, 2). Tapasztalataink és az irodalmi adatok alapján a Hodgkin-lymphoma megjelenésekor vagy relapsusa esetén más betegségek is jelentkezhetnek, társulhatnak, például autoimmun haemolyticus anaemia, immunthrombocytopenia (ITP), nephrosisszindróma, Guillain-Barré-szindróma, myasthenia gravis stb. (3–6). A pajzsmirigybetegségek (például a hypothyreosis, a Graves-Basedow-kór, a thyreoiditis) szintén nem ritkák a nyaki radioterápiában is részesülő Hodgkin-lymphomás betegek között (7–10). A hazai és nemzetközi irodalom áttekintése során Hodgkin-lymphoma, Graves-Basedow-kór és myasthenia gravis társulásáról szóló közleményt azonban nem találtunk, így betegünk esetét ritkasága miatt is ismertetésre érdemesnek tartjuk.

Esetismertetés

Nőbetegünk 1975-ben született, korábban nem volt jelentősebb betegsége. Családi anamnézisében egy nagyszülőnél myasthenia gravis szerepel. Ezt fizikális vizsgálat alapján 2003-ban diagnosztizálták, három évvel betegünk myasthenia gravis diagnózisa után. A beteg 1996 januárjában (21 éves korában) bal oldalon, supraclavicularisan megnagyobbodott, diónyi nyirokcsomót tapintott, B tünetek (láz, éjszakai izzadás) kíséretében. Lymphoma gyanúja miatt ekkor került klinikánkra. A kétirányú mellkas-röntgenfelvétel (1. ábra) és a mellkasi CT-vizsgálat (2. ábra) mediastinalis tömeges daganatot (mediastinalis „bulky” tumor) mutatott, amelynek legnagyobb átmérője 16 cm volt. A hasi ultrahangvizsgálat, a hasi CT és a bipedal hasi lymphangiographia negatív volt. Laboratóriumi vizsgálataiból kiemelendő: vörösvértest-süllyedés 92 mm/h, fehérvérsejtszám 21,6 G/l, hemoglobinszint 88 G/l, hematokrit 0,28, thrombocytaszám 690 G/l; kvalitatív vérkép: szegment 0,65, eozinofil sejt 0,06, bazofil sejt 0,02, monocytá 0,06, lymphocytá 0,21. A supraclavicularis nyirokcsomó biopsziája Hodgkin-lymphomát igazolt, mivel a szövettani vizsgálat során atípusos reticulumsejtre hasonlító, immunhisztokémiailag CD₃₀-pozitív sejtek voltak észlelhetők, az altípus azonban nem volt meghatározható. A csontvelővizsgálat az alapbetegség manifesztációját igazolta, Hodgkin-sejtre jellemző alakok mellett jelentős lymphocytá- és eozinofilsejt-szaporulat is látható volt. Rosszabb prognosztikai tényezőként kiemelhető a mediastinalis tömeges daganat, az anaemia, a leukocytosis, a B tünetek és a jelentős hiperszedimentáció. Mindezek alapján a betegség cotswoldsi IV/BX (mediastinalis „bulky”) klinikai stádiumba volt sorolható, ennek megfelelően kombinált kemo- és radioterápiát tartottunk indokolt-

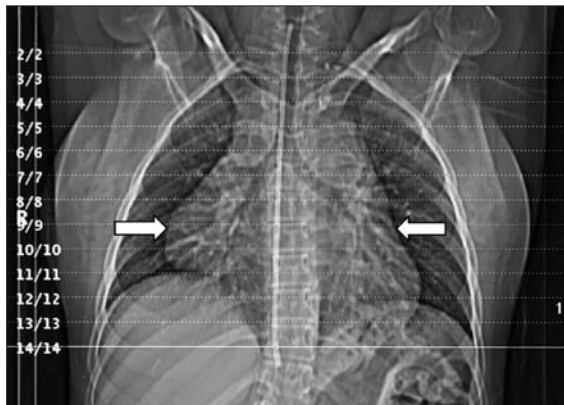
1. ÁBRA

Posteroanterior kétirányú mellkasfelvétel. A felső-középső mediastinumban és jobbra paracardialisan igen nagy kiterjedésű nyirokcsomó-konglomerátum helyezkedik el



2. ÁBRA

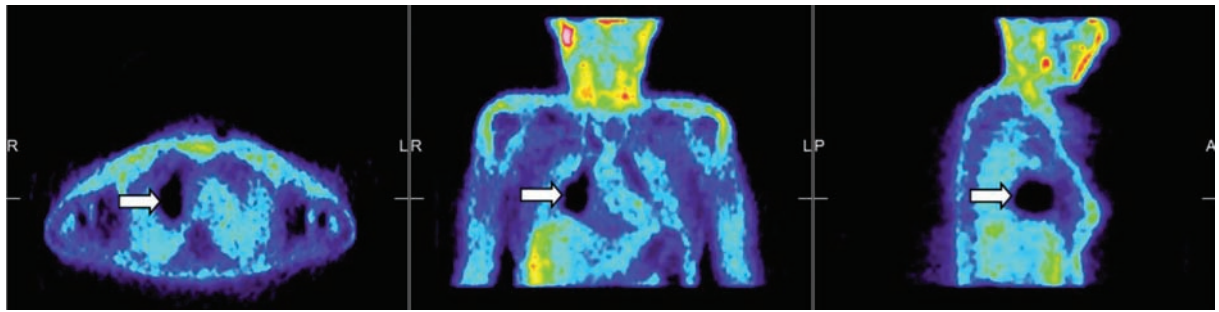
Mellkasi CT-felvétel. A mediastinum területén, paracardialisan jobb oldalon nagy kiterjedésű (legnagyobb átmérőjében 16 cm-es) mediastinalis „bulky” tumor látható



nak. 1996. februártól novemberig összesen hét ciklus COPP/ABV (cyclophosphamid, vincristin, procarbazine, prednizolon, adriamycin, bleomycin, vinblastin) polikemoterápiát és köpeny (mantle) típusú telekobalt-irradiációt kapott, 40 Gy összdózisban. A kezelés utáni állapotfelmérés során jó regressziót észleltünk, de mellkas-CT-vizsgálattal paracardialisan több, 2–5 cm átmérőjű, konglomerátumot képező reziduum maradt vissza. Mivel klinikailag, laboratóriumiilag és egyéb képalkotó vizsgálatokkal eltérés nem volt és már negatív volt a csontvelő-biopszia szövettana is, ennek alapján bizonytalan komplett remisszió (KRu) volt véleményezhető. Ezt követően havonta ellenőriztük, progresszió, relapsus nem jelentkezett. Az 1997 áprilisában készített kontroll mellkas-CT-felvétel is változatlan képet mutatott. 1997 júliusában mellkasi FDG-

3. ÁBRA

A kombinált kemo- és radioterápia után készült mellkasi FDG-PET-vizsgálattal viabilis tumorszövet nem észlelhető. Nyíllal jelölve a reziduális tumor



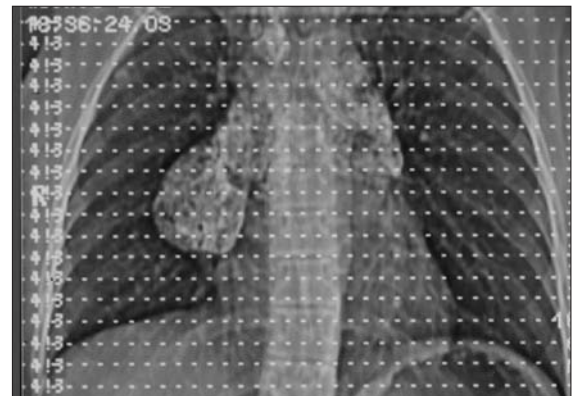
PET (18-fluoro-dezoxi-glükóz pozitronemissziós tomográfia) vizsgálat történt, amely viabilis tumorszövetet nem igazolt, így komplett remissziót állapítottunk meg (3. ábra). 2000. augusztusig a beteg panaszmentes volt, évente mellkas-CT-vizsgálat is történt, ezeken változás nem volt az előzőekhez képest.

Laboratóriumi rutinvizsgálat során 2000. augusztusban hyperthyreosis igazolódott a következő értékek alapján: sTSH: 0,001 mU/l (normáltartomány 0,3–3,6 mU/l), fT4 21,6 pmol/l (normáltartomány 10,3–21,9 pmol/l), fT3 6,2 pmol/l (normáltartomány 3,4–6,5 pmol/l) értékű volt. A pajzsmirigyreceptor ellenes antitestek szintje emelkedett volt (TRAK 121 U/l, normáltartomány 9 U/l alatt), egyéb laboratóriumi paramétereiben nem találtunk eltérést, klinikailag mérsékelt tachycardia volt kiemelhető. A pajzsmirigy finomtű-biopsziás és citológiai vizsgálata alapján is Graves–Basedow-kört véleményeztünk. Kezdeti terápiként 2×10 mg, majd 3×10 mg methimazol-(Metothyryn) kezelés indult, később levothyroxin-(L-Thyroxin) kiegészítéssel. 2001. júniustól euthyreoid volt, 12,5 µg levothyroxin mellett.

2000 novemberében átmenetileg diplopia alakult ki, amelyet akkor még nem kísért izomgyengeség, nyelészavar. Ekkor koponya- és orbita-MR-vizsgálat történt negatív eredménnyel. A klinikum alapján myasthenia gravis lehetősége merült fel, ezért pyridostigmint (Mestinon) javasoltak, amelyet a beteg nem szedett, mivel panaszai spontán megszűntek. 2001. májusban hirtelen kifejezett diplopia, ptosis, beszéd- és nyelészavar, proximalis izomgyengeség jelentkezett. A neurológiai vizsgálat myasthenia gravist valószínűsített. Elektromiográfiás (EMG) vizsgálatra került sor, amelynek során a plexus brachialis repetitív ingerlésével végzett teszt nem volt jellegzetes myastheniára, az egyesrost-EMG-vizsgálat (single fiber-EMG, SF-EMG) azonban egyértelműen igazolta a neuromuscularis transzmisszió myastheniának megfelelő zavarát. A Tensilon-próba pozitivitása generalizált myasthenia gravist igazolt, bár acetil-kolin-receptor (AChR) ellenes antitest nem volt kimutatható a szérumban. Egyéb képző és laboratóriumi vizsgálatok nem mutattak eltérést. A myasthenia gravis hátterében thymoma lehetősége felme-

4. ÁBRA

Mellkasi CT-felvétel. Lymphangiographiás kontrasztanyag-maradékot is tartalmazó, az incisura jugularis magasságától a szív jobb oldaláig terjedő, legnagyobb átmérőjében 6 cm-es mellkasi reziduuum látható

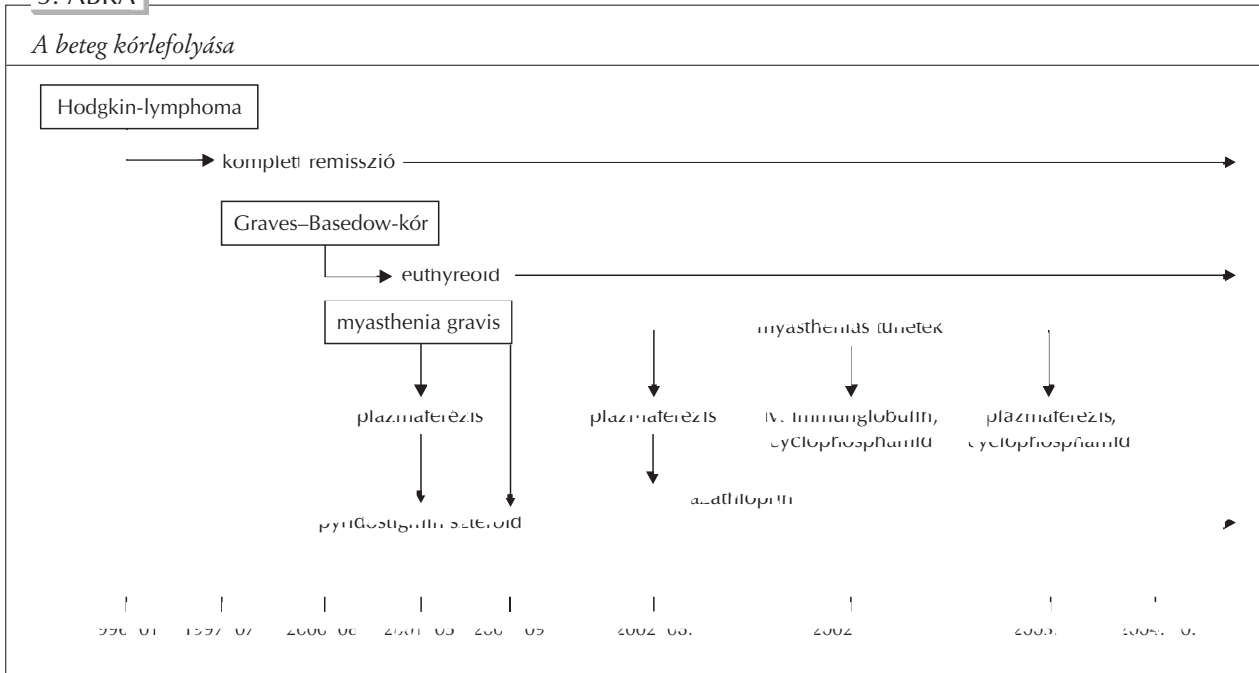


rült, de ez a mellkas-CT-vizsgálattal nem volt kimutatható, a mellkasi Hodgkin-lymphomás reziduuum nagysága továbbra sem változott. Tekintettel a progrediáló neurológiai tünetekre a szteroid- és pyridostigminkezelés mellett hat alkalommal plazmaferézis is történt (összesen 160 ml/ttkg dózisban). Tartósan akkor 4×30 mg pyridostigmint, 32 mg methylprednisolont kapott. Javult az állapota, ezért neurológussal történt konzultáció után fokozatosan csökkentettük a gyógyszer adagját, jól volt.

Három hónap elteltével, 2001. szeptemberben újra izomgyengeség, diplopia alakult ki, a pyridostigmin adagjának emelésére (4×60 mg) tünetei enyhültek. 2002. augusztusban myastheniás tünetei ismét erősödtek, ekkor öt alkalommal plazmaferézisre került sor (összesen 100 ml/ttkg mennyiségben), és az addigi terápia mellé tartósan azathioprin- (napi 25 mg Imuran) kezelést is kapott. Az újabb mellkas-CT-felvételen (2002. augusztus) (4. ábra) a korábban is leírt mediastinalis reziduuum változatlanul látható volt, majd 2002. novemberben teljestest-FDG-PET-vizsgálat történt. Ez sehol sem igazolt aktív lymphomára – vagy

5. ÁBRA

A beteg kórlefolyása



más tumorra – jellemző dúsulást, és a tumormarkervizsgálatok is negatívak voltak. 2002. novemberben ismét beszéd- és enyhe nyelészavar miatt kezeltük, emelt adagú szteroid- és pyridostigmin-, intravénás immunoglobulin- (10 g IvIG) és cyclophosphamidinfúziót (600 mg) alkalmaztunk, amelyre tünetei jelentősen javultak, így a plazmaferézis elkerülhető volt.

Egészen 2003 novemberéig kielégítő állapotban volt, ám akkor újabb myastheniás krízis következett be. Progresszív légzési elégtelenség alakult ki, ami miatt átmenetileg gépi lélegeztetés is történt. Újra plazmaferézist végeztünk (összesen 120 ml/ttkg mennyiségben), és kiegészítésképpen 1000 mg cyclophosphamidinfúziót kapott.

A kezelés mellett állapota javult, a lymphoma továbbra is remisszióban van, pajzsmirigyfunkció tekintetében euthyreoid. Beszéde „elkent”, de egyéb myastheniás tünete nincs. Betegünk kórlefolyását az 5. ábrán foglaltuk össze.

Megbeszélés

A Hodgkin-lymphoma megjelenésekor vagy relapsusakor más betegségek is jelentkezhetnek. Ezeknek a betegségeknek egy része paraneoplasziás jellegű, illetve valamilyen immunmechanizmusra vezethetők vissza. Jellemzőjük, hogy aktív lymphomás betegség mellett alakulnak ki (kivéve az immunthrombocytopenia), ritkán azonban a remisszióban lévő Hodgkin-lymphoma mellett fordulnak elő. Az immunthrombocytopeniához hasonlóan felvethető, hogy a Hodgkin-lymphomában tartósan – akár gyógyult állapotban is – kimutatható immunregulációs zavar alapja lehet immunpatogenezisű kórképek kialakulásának (Guillain-Barré-szindróma, autoimmun haemolyticus anaemia, myas-

thenia gravis). Myasthenia gravisban jellegzetes az acetil-kolin-receptor ellenes antitestek jelenléte, amely a neurotranszmisszió zavara révén a betegség fő tünetét, az izomgyengeséget okozza. Nem tisztázott pontosan, hogy mi az az első lépés a patomechanizmusban, amely kiváltja ezeknek az antitesteknek a termelődését. A myasthenia gravis az irodalom szerint gyakrabban alakul ki thymoma jelenléte mellett, illetve a thymus eltávolítása a legtöbb esetben javítja a tüneteket akkor is, ha thymoma nem volt igazolható (11, 12). Esetünkben a mellkas-CT-vizsgálatokon a thymus nem ábrázolódott, bár reziduális tumor a kezeléseket követően is kimutatható volt, de a mellkasi FDG-PET-vizsgálat ennek viabilitását nem igazolta. A progrediáló myastheniás tünetek miatt egyéb tumor (paraneoplasia) lehetőségét sem lehetett elvetni, de a teljestest-FDG-PET-vizsgálat ezt nem erősítette meg, illetve egyéb képalkotó és tumormarkervizsgálatok is negatív eredménnyel zárultak.

Irodalmi és saját adatok szerint a Hodgkin-lymphoma kezelése során nyaki irradiációban részesülő betegek között jelentős százalékban alakul ki pajzsmirigybetegség. Leggyakrabban, az esetek 20–40%-ában hypothyreosis jelentkezik, de nem ritka thyreoiditis, hyperthyreosis, illetve benignus göbök vagy malignus tumorok kialakulása sem. A nyaki radioterápiát követően megjelenő pajzsmirigybetegség etiológiájában autoimmun folyamat lehetőségét feltételezik oly módon, hogy az irradiáció által károsított pajzsmirigyből autoantigének szabadulhatnak fel, amelyek thyreoiditis kialakulásához vezetnek (7–10). Betegünknel ez a lehetőség mindenképpen felmerül, hiszen nyaki irradiációt kapott a köpenybesugárzás részeként.

Esetünkben myasthenia gravis, illetve Graves-Basedow-kór volt igazolható, egyidejűleg fennálló, remisszióban lévő Hodgkin-lymphoma mellett. Azonkívül,

hogy mindkét társuló kórkép autoimmun eredetű, közös vonásuk még, hogy receptorok ellen termelődik autoantitest. Felmerült, hogy ezen immunpatogenezisű kórképek kialakulásának alapjául a Hodgkin-lymphoma által okozott immunregulációs zavar szolgált, bár betegünk esetében humorális vagy celluláris immunitásbeli eltérés és egyéb autoantitestek nem voltak kimutathatók (1, 9, 13).

A három betegség társulása autoimmun poliendokrin III. szindróma lehetőségét is felvetette. Ez általában felnőttkorban alakul ki, és szemben az I., illetve II. típusal, soha nem érinti a mellékvesekérgyet (14). A diagnózist akkor mondhatjuk ki, ha a pajzsmirigy-érintettség, az inzulindependens diabetes mellitus, az anaemia perniciososa és a vitiligo vagy alopecia közül legalább kettő fennáll. Inzulindependens diabetes mellitusra és anaemia perniciososára utaló klinikai eltéréseket nem találtunk, és az AchR, a szigetsejt, a parietalis sejt ellenes antitest és egyéb autoantitest-vizsgálatok is negatívak voltak.

Az ok-okozati összefüggéseket feltételeesen elvetve a bemutatott eset kapcsán felmerül, hogy a Hodgkin-lymphoma, a Graves–Basedow-kór és a myasthenia gravis társulása talán csak véletlen egybeesés. Figyelembe véve azonban, hogy a Hodgkin-lymphoma prevalenciája 20/100 000, a myasthenia gravisé 20/100 000, a Graves–Basedow-kóré pedig 2000/100 000 (15–17), együttes véletlen előfordulásuk valószínűsége csekély, $8/10^{10}$. (Tízmilliárd ember közül mindössze nyolcnál találkozhatnánk elviekben együtt e három betegséggel, így a világon öt ilyen beteg fordulhatna elő.) E három kórkép patogenezise közötti kapcsolatra nem állnak rendelkezésre egyértelmű bizonyítékok (nincs irodalmi közlés együttes előfordulásukról), de a számadatok alapján a koincidencia lehetősége is kevésbé valószínű.

Köszönetnyilvánítás

A radiológiai diagnosztikában nyújtott segítségért köszönettel tartozunk dr. Dévényi Katalin klinikai főorvosnak.

IRODALOM

1. Connors JM, Noordijk EM, Horning SJ. Hodgkin's lymphoma: Basing the treatment on the evidence. *Hematology* 2001; 178-93.
2. Diehl V, Mauch P, Connors JM. Hodgkin's lymphoma. *Hematology* 1999;270-89.
3. Apjok E, Marosi A, Magyarosi E. Guillain-Barré-szindróma kialakulása Hodgkin-kór miatt kezelt betegben. *Orv Hetil* 2003;144 (21):1039-40.
4. Padua L, Palmisani MT, Di Trapani G, Evoli A, Larrocca LM, Tonal T. Myasthenia gravis and thymic Hodgkin's disease associated in patient with familial lymphoproliferative disorders. *Clin Neuropathol* 1994;13(5):292-4.
5. Lastowska MA. Myasthenic syndrome associated with relapse of Hodgkin's disease. *Acta Haematol Pol* 1994;25(1):55-8.
6. Null JA, Livolsi VA, Glenn WW. Hodgkin's disease of the thymus (granulomatous thymoma) and myasthenia gravis: a unique association. *Am J Clin Patol* 1977;67(6):521-5.
7. Grandour C, Le Prise PY, Hespel JP. Hodgkin's disease and hyperthyroidism. *Acta Haematol* 1985;74(3):137-43.
8. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325(9):599-605.
9. Illés A, Bíró E, Miltényi Z, Keresztes K, Varóczy L, András C, et al. Hypothyroidism and thyroiditis after for Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 2003;109(1):11-7.
10. Mortimer RH, Hill GE, Galligan JP, Bransden AI, Tyack SA, Roeser. Hypothyroidism and Graves' disease after mantle irradiation follow up study. *Aust N Z J Med* 1986;16(3):347-51.
11. Chen XJ, Qiao J, Xiao BG, Lu CZ. The significance of titin antibodies in myasthenia gravis. Correlation with thymoma and severity myasthenia gravis. *J Neurol* 2004; 251(8): 1006-11.
12. Potagas C, Dellatolas G, Tavernarakis A, Molari H, Mourtzouhou P, Koutra H, et al. Myasthenia gravis: changes observed in a 30-years retrospective clinical study of a hospital-based population. *J Neurol* 2004;251:116-7.
13. Marino M, Barbesino G, Pinchera A, Manetti L, Ricciardi R, Rossi B, et al. Increased frequency of euthyroid ophthalmopathy in patients with Graves' disease associated with myasthenia gravis. *Thyroid* 2000;10(9):199-802.
14. De Carlo E, Tamagno G, Martini C, Maffei P, Rubello D, Luca M, et al. Autoimmune diabetes mellitus, Hodgkin's disease and Graves ophthalmopathy in a patient with 8.1 ancestral haplotype. *Horm Metab Res* 2004;36(2):97-100.
15. Akamizu T, Nakamura Y, Tamoki A, Inaba Y, Amino N, Seino Y. Prevalence and clinico-epidemiology of famailial Graves' disease in Japan based on nationwide epidemiologic survey in 2001. *Endocr J* 2003;50(4):429-36.
16. Lutz JM, Francisci S, Magnó E, Usel M, Pompe-Kirn V, Coebergh JW. Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL study. *Ann Oncol* 2003;14(2):313-22.
17. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N J Acad Sci* 2003;998:407-12.