

Malignus solid tumorhoz társuló hypereosinophil szindróma

Lontai Livia dr.¹ ■ Angyal Dorottya² ■ Folhoffer Anikó dr.¹
Istenes Ildikó dr.¹ ■ Szirtes Ildikó dr.³ ■ Iliás Ákos dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, Budapest

A hypereosinophil szindróma tartós eosinophil-túltermeléssel járó, a következményes eosinophilinfiltráció és mediátorfelszabadulás miatt többszervi károsodást okozó kórkép. Etiológia szerint megkülönböztetünk myeloproliferatív eredetű, parazitafertőzéshez, solid tumorhoz és T-sejtes lymphomához társuló, valamint idiopathiás formát. Esetismertetésünkben a 49 éves férfit fogyás, alszári oedema, tachycardia miatt vettük fel osztályunkra. Laborjából jelentősen emelkedett epeúti obstrukciós paraméterek, valamint extrém leukocytosis, eosinophilia volt kiemelhető. Hematológiai malignus betegség erős gyanújával kezdtük vizsgálni. Az elvégzett mellkasi, hasi és kismedencei CT hepatosplenomegaliát, multiplex intrahepaticus laesiókat és egy bizonytalan solitaer cystosus képletet írt le a pancreas farki részében, kóros nyirokcsomókkal és pleuralis folyadékgyülemmel. A leírt CT-kép a klinikum ismeretében elsősorban krónikus myeloid leukaemia manifesztációjának volt megfeleltethető, de a diagnózist a perifériás kenet, az áramlási citometria, a csontvelő-biopszia és a genetikai vizsgálat sem igazolta. Mindezek fényében solid tumorhoz társuló leukaemoid reakció irányába folytattuk a kivizsgálást, a májlaesiók pontos verifikálása érdekében vastagtű-biopszia történt. A szövettani eredmény pancreatobiliaris carcinoma áttétének megfeleltethető, alacsony differenciált hámtumor infiltrációját mutatta. A diagnózis felállításának másnapján kezelésünk ellenére a beteg exaltált. A gastrointestinalis solid tumorokhoz kapcsolódó hypereosinophil szindróma rendkívül ritka kórkép. Tudomásunk szerint ez a magyar orvosi irodalomban közölt első ilyen eset, mely felhívja a figyelmet a magas fehérvérsejtszám és eosinophilarány differenciáldiagnosztikai kérdéseire, valamint arra, hogy nem korreláló hematológiai leletek esetén nem késlekedhetünk a solid eltérések szövettani mintavételével.

Orv Hetil. 2022; 163(44): 1758–1762.

Kulcsszavak: paraneoplasia, leukaemoid reakció, hypereosinophil szindróma, pancreasdaganat

Malignant solid tumor associated with hypereosinophilic syndrome

Hypereosinophilic syndrome is characterized by chronic eosinophil overproduction, resulting in multiple organ damages due to eosinophil infiltration and mediator release. According to the etiology, we distinguish between myeloproliferative disorders, parasitic infections, solid tumors, T-cell lymphomas and idiopathic forms. In our case report, the 49-year-old man was hospitalized with weight loss, leg edema and tachycardia. In his laboratory tests increased biliary obstructive parameters as well as extreme leukocytosis and eosinophilia had been highlighted. We started our evaluation with a strong suspicion of hematologic malignancy. The CT scan of the thorax, abdomen and pelvis described hepatosplenomegaly, multiple intrahepatic lesions and an uncertain solitary cystic lesion in the tail of the pancreas with abnormal lymph nodes and pleural fluid. The described CT image and the other clinical parameters were primarily consistent with the manifestation of chronic myeloid leukemia. However, the diagnosis was not confirmed by peripheral blood smear, flow cytometry, bone marrow biopsy or genetic tests. After these results, we continued the assessment towards solid tumor associated leukemoid reaction, core biopsy was performed to verify the liver lesions. The biopsy confirmed the infiltration of a poorly differentiated epithelial tumor as a metastasis of pancreatobiliary carcinoma. To the best of our knowledge, this is the first case report on hypereosinophilic syndrome associated with gastrointestinal solid tumors in the Hungarian medical literature. It draws attention to the differential diagnosis of extreme leukocytosis and eosinophil ratios and by the absence of confirmed hematological disease the importance of early biopsy sampling of solid lesions.

Keywords: paraneoplasia, leukemoid reaction, hypereosinophilic syndrome, pancreas cancer

Lontai L, Angyal D, Folhoffer A, Istenes I, Szirtes I, Iliás Á. [Malignant solid tumor associated with hypereosinophilic syndrome]. Orv Hetil. 2022; 163(44): 1758–1762.

(Beérkezett: 2022. június 30.; elfogadva: 2022. augusztus 15.)

Rövidítések

BCR-ABL = (breakpoint cluster region-Abelson) a töréspont-klaszter-régió génje és az Abelson-protoonkogén fúziójával létrejött génmutáció; CA = (cancer antigen) tumorantigén; CK7 = citokeratin-7; CT = (computed tomography) komputertomográfia; FIP1L1-CHIC2-PDGFR = (FIP1-like 1-cystein-rich hydrophobic domain 2-platelet derived growth factor receptor alpha) Fip1-szerű-ciszteinben gazdag hidrofób domén-2-vérlemezké-eredetű növekedési faktor receptor-alfa fúziós gén; IgE = immunglobulin-E

Paraneoplasticus szindrómának nevezzük azt a tünetegyüttest, amely a daganatos folyamat következtében alakul ki, de független a daganat helyétől vagy méretétől. Hematológiai jellegű paraneoplasziás eltérések előfordulására az általános tünetnek is tekinthető anaemiát leszámítva leginkább lymphomák esetén számíthatunk. Gastrointestinalis daganatoknál a legtöbbször anaemia vagy thrombosis fordulhat elő. Extrém magas fehérvérsejtszám megjelenésekor leginkább leukaemia fennállása valószínű. A leukaemoid reakció olyan hematológiai zavar, melyet az érett leukocyták számának a perifériás vérben tapasztalt emelkedése jellemez malignus hematológiai betegség fennállása nélkül. Paraneoplasziás leukaemoid reakció esetén a fenti eltérést tapasztaljuk solid tumor jelenléte mellett, a csontvelő malignus infiltrációja nélkül. Bár nincs teljesen elfogadott határérték, 40–50 G/l feletti fehérvérsejtszám már nem leukocytosisként, hanem leukaemoid reakcióként értelmezendő [1]. Paraneoplasziás leukaemoid reakció kialakulására solid tumorok esetén a leginkább tüdődaganatoknál lehet számítani, az első irodalmi közlés is ilyen esetet ismertetett 1977-ben [2]. Hypereosinophiliáról beszélünk, ha a perifériás vérben két különböző időben egy hónapos különbséggel $-1,5 \times 10^9/l$ feletti abszolút eosinophilszámot mérünk, és/vagy a csontvelőben megjelenő szöveti hypereosinophilia jelenléte esetén, amikor a csontvelőmetszetben az eosinophilek aránya meghaladja az összes magos sejt 20%-át. A hypereosinophil szindrómák olyan rendellenességek csoportját alkotják, amelyeket tartós eosinophil-túltermelés jellemez, az eosinophilinfiltráció és a mediátorfelszabadulás pedig több szerv károsodását okozza. Korábban az eltérést idiopathiásnak tekintették, a betegség egyes formáinak etiológiája mára azonban már ismertté vált.

Esetismertetés

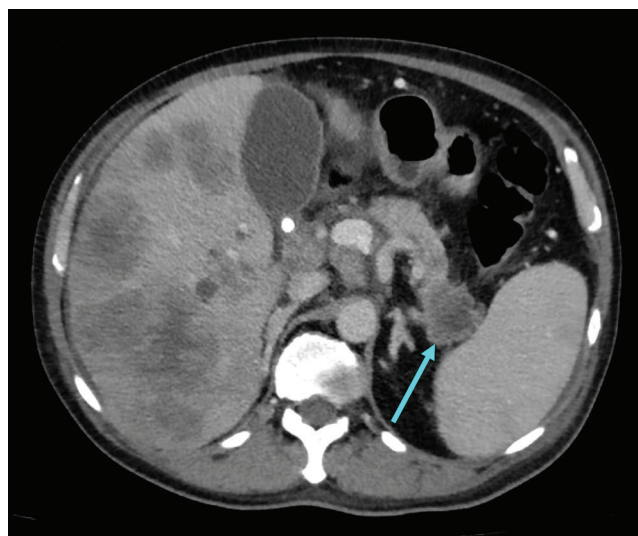
Egy 49 éves, korábban appendectomián átesett férfi szív-dobogásérzés, sinustachycardia (170/min) és pár napja tartó lábdagadás miatt került sürgősségi osztályra, ahol fizikális vizsgálata során megnagyobbodott, érzékeny májat észleltek. A beteg kikérdezésre fáradékonyt, terhelési nehézlégzést, éjszakai izzadást, étvágytalanságot és jelentős testsúlyvesztést (2 hónap alatt 9 kg) is panaszt. Laboreredményéből emelkedett obstrukciós

májenzimértékek (gamma-glutamil-transzferáz: 985 U/l, alkalikus foszfatáz: 893 U/l) és bilirubinszintek (szérumbilirubin: 36 $\mu\text{mol/l}$, direktbilirubin: 18 $\mu\text{mol/l}$), valamint extrém leukocytosis (82,8 G/l), domináló eosinophilia (30,3 G/l) és anaemia (hemoglobin: 109 g/l) volt kiemelhető.

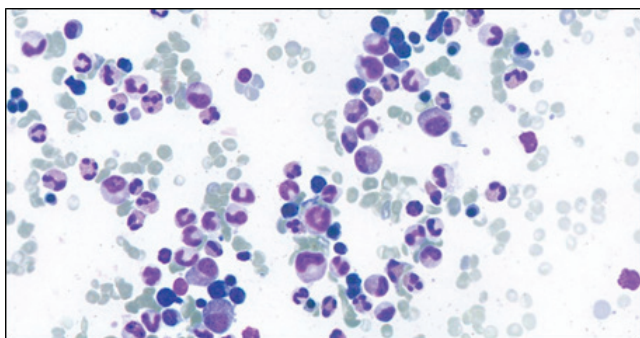
További kivizsgálás céljából került felvételre belgyógyászati osztályunkra. Kórtörténetében érdemi nem volt, de a családi anamnézisben krónikus lymphoid leukaemia szerepelt.

A tünetek, a laboratóriumi eredmények és az anamnézis alapján a hematológiai malignitás, leginkább a krónikus myeloid leukaemia gyanúja merült fel. További kivizsgálás céljából mellkasi, hasi, kismedencei CT-felvétel készült, melyen kifejezett hepatosplenomegalia, multiplex intrahepaticus laesiók, közepes mennyiségű ascites, retroperitonealisan, valamint a mesenteriumban számos kórosan megnagyobbodott nyirokcsomó, a pancreasfarkokban egy 33×38 mm-es inhomogén, széli kontraszthalmozású, hypodens képlet, kevés pleuralis folyadékgyülem ábrázolódott (1. ábra). A radiológus megítélése alapján a máj és a pancreas eltérései megfelleltethetőek voltak a krónikus myeloid leukaemia manifesztációjának, morfológiailag azonban egyéb malignus folyamat sem volt kizárható. A krónikus myeloid leukaemia diagnózisának felállítására érdekében perifériás kenet, áramlási citometria és csontvelő-biopszia készült, de malignus hematológiai betegségre utaló nem igazolódott, mindössze kifejezett eosinophilia volt itt is tetten érhető (2. ábra). BCR-ABL és FIP1L1-CHIC2-PDGFR mutációkra molekuláris patológiai vizsgálatot indítottunk.

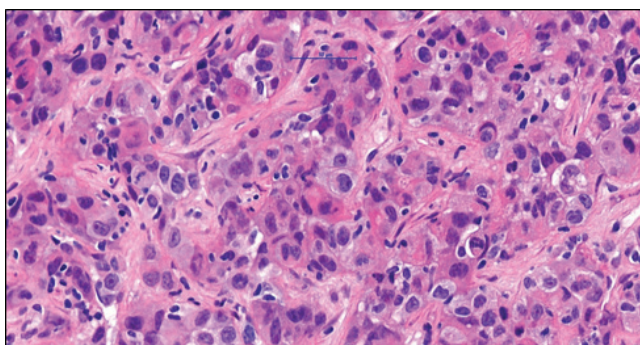
Az eredmények fényében solid tumorhoz társuló leukaemoid reakció irányába folytattuk a további kivizsgálást, a májlaesiók pontos verifikálása érdekében vastagtű-biopszia történt.



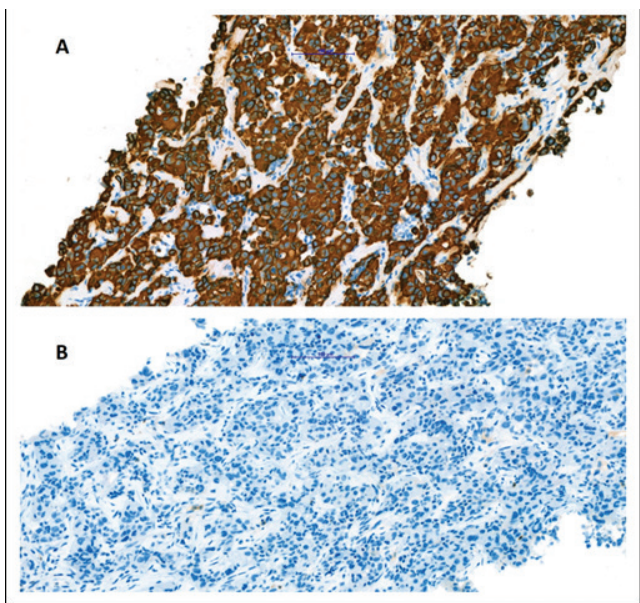
1. ábra | Hasi komputertomográfias felvétel: pancreasfej-térfoglalás (nyíl) multiplex májtájtékkal



2. ábra | Csontvelő-biopszia (May–Grünwald–Giemsa-festés): eosinophil hyperplasia



3. ábra | Máj-vastagtűbiopszia (hematoxylin-eozin festés): alacsonyán differenciált hámtumor



4. ábra | Máj-vastagtűbiopszia immunhisztokémiai feldolgoása. A) CK7-pozitivitás. B) LCA-negativitás – pancreatobiliaris carcinoma áttét
CK7 = citokeratin-7; LCA = közös leukocytantigén

Láz, emelkedett gyulladásos markerek miatt góckutatás céljából több alkalommal mikrobiológiai vizsgálatot kértünk (széklet-, vér- és vizelettenyésztések), melyek érdemi eredmény nélkül zárultak. Az empirikusan meg-

kezdett piperacillin/tazobaktám terápia mellett a lázmenet csökkent.

A beteg általános állapota folyamatosan hanyatlott, a bal felső végtagi flaccid bénulás kialakulása miatt készült koponya-CT-n többgócú, kétoldali friss ischaemiás eltérések kerültek leírásra. Az idő előrehaladtával és a beteg állapotának rapid romlásával, az ellenérveket is mérlegelve, 4 napig nagy dózisu parenterális szteroidkezelést alkalmaztunk, melyre bár az eosinophilszám jelentősen csökkent ($29,6 \rightarrow 7,1$ G/l), a többi laborparaméter stagnált, és érdemi klinikai javulás sem következett be.

Az időközben elkészült májbiopszia lelete alacsonyán differenciált hámtumor infiltrációját mutatta, mely mind szöveti megjelenése (3. ábra), mind immunhisztokémiai profilja (4. ábra) alapján elsősorban pancreatobiliaris carcinoma áttétének volt megfeleltethető. Ezt igazolta a CA 19-9 tumormarker jelentősen emelkedett szintje (>1200 NE/ml) is.

A 18 napos kórházi tartózkodást követően, a diagnózis felállításának másnapján a beteg alarm tünetek nélkül exitált. A boncolás során a pancreasfarokban jelentős méretű primer tumor és kiterjedt hepaticus metastasisok igazolódtak.

Megbeszélés

A hypereosinophil szindróma kialakulásáról és kezeléséről jelentősen bővültek ismereteink az elmúlt évtizedekben. Primer vagy neoplasticus hypereosinophil szindrómáról beszélünk összejt-, myeloid- vagy eosinophileredetű neoplasmák klonális expanziója esetén. A szekunder hypereosinophil szindróma reaktív eltérés, előfordulására elsősorban parazitaferőzések, bizonyos solid dagاناتok és T-sejtes lymphoma mellett számíthatunk. A harmadik csoportba a továbbra is ismeretlen kóreredetű idiopathiás hypereosinophil szindróma tartozik.

A hypereosinophil szindróma myeloproliferatív variánsaira jellemző, hogy általános hematológiai eltérések kísérik, mint a megnövekedett szérumb₁₂-vitamin-szint, kromoszóma-rendellenességek, vérszegénység és/vagy thrombocytopenia, hepatosplenomegalia és keringő leukocytaprekurzorok. T-sejtes lymphoma esetén gyakran magasabb immunglobulinszintet is észlelhetünk, kifejezett IgE-emelkedéssel [3]. Esetünkben a B₁₂-vitaminszint jelentősen emelkedett volt, ami erősítette a hematológiai alapbetegség gyanúját (B₁₂: >1476 pmol/l). Myeloproliferatív hypereosinophil szindróma erős gyanúja esetén, amennyiben a csontvelő-biopszia nem mutat jellemző eltérést, további elkülönítés céljából molekuláris vizsgálatok elvégzése javasolt a szövetmintából [4].

Az eosinophilinfiltráció a csontvelőn kívül számos más szervet is érinthet. A szakirodalmi adatok szerint az esetek 37%-ában fordult elő bőrmanifesztáció (kiütés, microvascularis thrombosis), 25%-ban írtak le pulmonológiai eltérést (tüdőfibrosis vagy -embolia), 14%-nál jelentettek gastrointestinalis megjelenést (eosinophil

gastroenteritis – cholangitis, krónikus aktív hepatitis, Budd–Chiari-szindróma), 5%-nál észleltek kardiológiai (eosinophil myocarditis), míg 4% esetén neurológiai problémát (agyi thromboembolia, encephalopathia, perifériás neuropathia vagy sinusthrombosis) [5].

A hypereosinophil szindrómák farmakológiai terápiáját számos tényező határozza meg. Az adekvát kezelési módot többek között a tünetek és azok súlyossága, a klinikai megjelenés myeloid jellege és a molekuláris eredmények befolyásolják. A terápia célja az abszolút eosinophilszám csökkentése, a tünetek enyhítése, valamint a betegség progressziójának megelőzése vagy lassítása. A szervkárosodás mértéke nem korrelál az abszolút eosinophilszámmal, így a terápia mellett a szervi érintettség rendszeres ellenőrzése szükséges.

Azon ritka betegeknél, akik nagyon magas eosinophil-szinttel jelentkeznek leukostasis tüneteivel vagy a hypereosinophilia potenciálisan életveszélyes szövödményeivel (például akut szívelégtelenség, thromboemboliás események), azonnali kezelést kell kezdeni.

A leukocytaszám gyors csökkentésére nagy dózisu parenterális glükokortikoid alkalmazása javasolt. Amennyiben a féregfertőzés (*Strongyloides*) lehetősége is felmerül a páciensnél, ivermektinterápiát is meg kell kezdeni a diagnózis tisztázásáig. Agresszív betegséglefolyás esetén allogén haemopoeticus sejtek transzplantációja is szóba jöhet. FIP1L1–PDGFRA-mutációban szenvedő beteg esetében imatinibkezelés választandó [6].

A solid tumorhoz kapcsolódó hypereosinophil szindróma ritka kórkép, ismereteink a leginkább esettanulmányokon alapulnak. A kezelést – a fenti elveket is szem előtt tartva – itt mindenképpen a primer tumor lehetőség szerinti eltávolítása vagy onkológiai kezelése képezi.

A hasnyálmirigyrákhoz társult leukaemoid reakcióról alig találunk említést a szakirodalomban. Az első elérhető közlemény 1987-ből származik egy 71 éves férfi betegről, akinél a melaena és hasi fájdalom miatt végzett vizsgálatok hasnyálmirigy-adenocarcinómát igazoltak végbél-, tüdő- és agyi áttétekkel. Esetében a maximális fehérvérsejtszám 81,7 G/l volt, melynek 54%-át adta eosinophil granulocytá [7]. A második esetet 2008-ban *Ashdmir és mtsai* közölték. Egy 70 éves nőt jobb felhási fájdalom, jelentős fogyás és légszomj miatt vizsgáltak. Laboreredményében 99 G/l-es leukocytaszámot észleltek, melynek 56%-át eosinophilek tették ki. Mellkasi és hasi CT-vizsgálata kétoldali mérsékelt pleurális folyadékgyülemet mutatott a hasnyálmirigyfejen, illetve a májban hypodens elváltozásokkal és ascitisszel. A májélváltozásokból vett biopszia megerősítette a hasnyálmirigyeredetű metastaticus adenocarcinómát [8]. *Abukhiran és mtsai* egy 70 éves nő esetéről számoltak be, akinél 4 hetes hasmenés miatt végzett laborvizsgálatban derült fény 100 G/l feletti fehérvérsejtszámra. Kivizsgálása során a felszálló vastagbél obstrukciót okozó differenciálatlan tumorát találták. A haemorrhagia miatt végzett sürgős opus másnapjára a leukocytaszám drasztikus, 75%-os csökkenését, 1 nappal később további 50%-os redukció-

ját tapasztalták. A paraneoplasziás leukaemoid reakcióval járó daganatok agresszív mivoltát erősíti meg, hogy a beteg 4 hónappal a tumorreszekciót követően elhunyt [9]. Az eset kapcsán szakirodalmi kutatást végeztek a solid tumor asszociálta leukaemoid reakciók 1977 és 2020 közötti előfordulásáról. Összesen 141 paraneoplasziás leukaemoid reakciós esetet írtak le konkrét laboratóriumi eredmények közlésével. Az átlagos fehérvérsejtszám 60,7 G/l volt, a betegek 17%-ában mértek 100 G/l feletti értéket. A leukocytosis a páciensek 96%-ában tisztán neutrophil, 3%-ban (5 esetben) neutrophil és eosinophil, 1%-ban (2 esetben) neutrophil és monocytás, 1 esetben pedig kombinált neutrophil, monocytás és eosinophil volt. Primer daganatot a leggyakrabban a nyelőcsőben, az epehólyagban, a tüdőben és a májban írtak le, hasnyálmirigy-térfoglalás az esetek 8,2%-ában állt a paraneoplasziás leukaemoid reakció kóroki hátterében. A négy leggyakrabban előforduló daganatszöveten az adenocarcinoma (25%), a laphámrák (20%), a sarcomatoid carcinoma (16%) és a differenciálatlan carcinoma (11%) volt. A páciensek nagy része (70,4%) a férfinemhez tartozott, az esetek 82,4%-ában fatális kimenetelről számoltak be.

Következtetés

Tudomásunk szerint ez a magyar orvosi irodalomban közölt első eset gastrointestinalis solid tumorhoz kapcsolódó hypereosinophil szindróma fennállásáról. Esetünk felhívja a figyelmet a magas fehérvérsejtszám és eosinophilárány differenciáldiagnosztikai kérdéseire. Mindenképpen kiemelendő, hogy nem korreláló hematológiai leletek esetén nem szabad késlekedni a solid eltérések szövettani mintavételével. Extrém magas sejtszámok és szövödmények kialakulása vagy azok fenyegető kialakulása esetén nagy dózisu parenterális glükokortikoid adása mindenképpen megkísérelhető, bár a terápiás haszon sajnos nem mindig egyértelmű. Hangsúlyozandó a jól ismert klinikai megfigyelés, hogy előrehaladott, át-tétet adó, gyakran paraneoplasticus szindrómákat is okozó hasnyálmirigy-daganatok esetén is tapasztalhatunk nem egyértelműen diagnosztikus CT morfológiai képet, mely lassíthatja a kivizsgálást.

Anyagi támogatás: A cikk megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Az irodalomkutatást L. L., A. D., F. A. végezte. A cikk megírásában részt vett L. L., A. D., F. A., Sz. I., I. I. és I. Á. Az esettanulmány szakmai véleményezését F. A., Sz. I., I. I. és I. Á. végezte. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Chakraborty S, Keenportz B, Woodward S, et al. Paraneoplastic leukemoid reaction in solid tumors. *Am J Clin Oncol*. 2015; 38: 326–330.
- [2] Asano S, Urabe A, Okabe T, et al. Demonstration of granulopoietic factor(s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood* 1977; 49: 845–852.
- [3] Roufosse F, Klion AD, Weller PF, et al. Hypereosinophilic syndromes: clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis. *UpToDate* 2020.
- [4] Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 45–49.
- [5] Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 1319–1325. e3.
- [6] Roufosse F. Management of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35: 561–575.
- [7] Hirata J, Koga T, Nishimura J, et al. Pancreatic carcinoma associated with marked eosinophilia: a case report. *Eur J Haematol*. 1987; 39: 462–466.
- [8] Ashdhir P, Jain P, Pokharna R, et al. Pancreatic cancer manifesting as liver metastases and eosinophilic leukemoid reaction: a case report and review of literature. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1052–1054.
- [9] Abukhiran I, Mott SL, Bellizzi AM, et al. Paraneoplastic leukemoid reaction: case report and review of the literature. *Pathol Res Pract*. 2021; 217: 153295.

(Iliás Ákos dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/a, 1083
e-mail: driliasakos@gmail.com)

„*Lucrum est dolorem posse damno extinguere.*”
(Nyereség, ha a veszteség árán meg tudod szüntetni fájdalmadat.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)