

## Συνύπαρξη πρωτοπαθούς μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου τύπου RARS με T-λεμφοβλαστικό μη-Hodgkin λέμφωμα

Μ. Νταθαμάγκα, Κ. Καρμανιώλης,  
Α. Βήαχοπούηου, Π. Ιωαννίδης,  
Χ. Χαβέλης, Θ. Παπαλιάμπρος, Α. Περάκη

.....  
Α΄ Παθολογική Κλινική, ΝΙΜΤΣ, Αθήνα

Coexistence of primary  
myelodysplastic syndrome-RARS  
with T-lymphoblastic  
non-Hodgkin lymphoma

*Abstract at the end of the article*

**Λέξεις ευρετηρίου:** Μη-Hodgkin λέμφωμα, Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, Συνύπαρξη

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα μυελοπαθειών, με προσβολή ενός πολυδύναμου προγονικού κυττάρου (stem cell), που οδηγεί σε μη αποδοτική αιμοποίηση και συχνή εξαλλαγή σε οξεία λευχαιμία.<sup>1,2</sup> Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα εμφανίζονται

πρωτοπαθώς.<sup>3</sup> Σπανιότερα, αναπτύσσονται δευτεροπαθώς σε ασθενείς με λεμφώματα Hodgkin, λεμφώματα μη-Hodgkin και άλλες κακοήθειες, μετά από χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία.<sup>4</sup>

Περιγράφεται περίπτωση T-λεμφοβλαστικού μη-Hodgkin λεμφώματος σε ασθενή με πρωτοπαθές μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο τύπου RARS (ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες). Στη διεθνή βιβλιογραφία, έχουν ανακοινωθεί 27 περιπτώσεις συνύπαρξης MDS με μη-Hodgkin λέμφωμα τα τελευταία 18 χρόνια, ενώ μία μόνο περίπτωση συνύπαρξης με T-λεμφοβλαστικό λέμφωμα έχει περιγραφεί.<sup>5-8</sup> Η απουσία προγενέστερης χημειοθεραπείας στον ασθενή, η σειρά ανάπτυξης των δύο νοσημάτων (MDS→μη-Hodgkin λέμφωμα), καθώς και η κυτταρογενετική τεκμηρίωση, συνηγορούν στην επιβεβαίωση της πραγματικής συνύπαρξης των δύο αιματολογικών διαταραχών. Τέλος, γίνεται συζήτηση των πιθανών παθογενετικών μηχανισμών που συνδέουν την αιτιολογία των δύο νοσημάτων.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Άνδρας 73 ετών, με γνωστό ιστορικό μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου τύπου RARS, που διαγνώστηκε το 1994 με μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία, νοσηλεύτηκε στην Παθολογική Κλινική λόγω παρατεϊνόμενου πυρετού, αναιμίας (Hct 20%), θρομβοπενίας (αιμοπετάλια 110.000/mm<sup>3</sup>) και λευκοπενίας (λευκά 1960/mm<sup>3</sup>). Ένα μήνα πριν από την εισαγωγή του στην Κλινική, ο ασθενής εμφάνισε απογευματινό πυρετό (38,5 °C) συνοδευόμενο από φρίκια, έντονες εφιδρώσεις, φαρυγγαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες, ανορεξία και καταβολή, ενώ την τελευταία εβδομάδα παρουσίασε υπίκτερο και σκοτεινόχρωμα ούρα.

Από το κληρονομικό αναμνηστικό σημειώθηκε η παρουσία νεοπλασιών (καρκίνος πνεύμονα και στομάχου) σε συγγενείς πρώτου βαθμού, ενώ από το ατομικό αναμνηστικό, αμυγδα-

λεκτομή, σκωληκοειδεκτομή, λοιμώδης μονοπυρήνωση σε ηλικία 40 ετών, αρτηριακή υπέρταση υπό αγωγή με λασιδιπίνη και σακχαρώδης διαβήτης τύπου II υπό δίαιτα. Ο ασθενής ήταν καπνιστής (20 τσιγάρα/ημέρα από ηλικίας 20 ετών), ενώ έκανε μέτρια χρήση αιθυλικής αλκοόλης σε καθημερινή βάση. Δεν ελάμβανε άλλα φάρμακα πλην εκείνου για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο ασθενής ήταν ερασιτέχνης αγρότης και χρησιμοποιούσε για αρκετά χρόνια στις καλλιέργειές του ζιζανιοκτόνα, για τα οποία υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία ενδείξεις συμμετοχής τους στην ανάπτυξη τόσο του MDS όσο και των μη-Hodgkin λεμφωμάτων.<sup>9</sup>

Στη φυσική εξέταση, κατά την εισαγωγή του διαπιστώθηκαν αρτηριακή πίεση 130/70 mmHg, σφύξεις 90/min, θερμοκρασία 38,5 °C, ρυθμός αναπνοών 28/min, υπίκετος και ψηλαφητό ήπαρ 4 cm κάτω από το δεξιό πλευρικό τόξο. Δέκα ημέρες αργότερα, ο ασθενής παρουσίασε αιφνίδια διόγκωση τραχηλικών, μασχαλιαίων και βουβωνικών λεμφαδένων, που είχαν σκληρή σύσταση και συμφύονταν μεταξύ τους.

Στον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν τα ακόλουθα: Hct 20%, Hb 6,7 g/dL, MCV 81,8 fL, MCH 25,5 pg, MCHC 33,5 g/dL, RDW 17%, ΔΕΚ 0,13% με δείκτη ωρίμανσης των ΔΕΚ (IRF) 0,88 (φυσιολογικές τιμές 0,25–0,50), λευκά αιμοσφαίρια 1.690/mm<sup>3</sup> (πολυμορφοπύρρηνα 40%, λεμφοκύτταρα 51%, μονοπύρρηνα 8%, βλάστες 1%), αιμοπετάλια 100.000/mm<sup>3</sup>, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, βασεόφιλη στίξη, συγκόλληση ερυθρών, ουδετερόφιλα χωρίς κοκκία, ΤΚΕ 103 mm/1n ώρα, γλυκόζη 112 mg/dL, ουρία 59 mg/dL, κρεατινίνη 0,9 mg/dL, χοληστερόλη 141 mg/dL, τριγλυκερίδια 292 mg/dL, χοληρυθρίνη 2,2 mg/dL, άμεση 1,25 mg/dL, λευκώματα 6,68 g/dL, λευκωματίνη 3,29 g/dL, σφαιρίνες 3,39 g/dL, λευκωματικό πηλίκο 0,97, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: λευκωματίνη 56,1%, α<sub>1</sub>-σφαιρίνη 4%, α<sub>2</sub> 7,7%, β 11,3%, γ 20,9%, AST 131 U/L, ALT 114 U/L, γ-GT 247 U/L, ALP 536 U/L, LDH 477 U/L, ουρικό οξύ 5,5 mg/dL, Na 138 mmol/L, K 4,5 mmol/L, Ca 5,1 mmol/L, P 4,8 mg/dL, Mg 2,1 mg/dL, χρόνος προθρομβίνης 16,1 sec, INR 1,5, αποσφαιρίνες 2,02 g/L (κ.φ.). Νεοπλασματικοί δείκτες κ.φ. Γενική ούρων: ειδικό βάρος 1010, πυοσφαίρια 2–4 κ.ο.π., ερυθρά 2–3 κ.ο.π., pH 6, ουροχολινογόνο 8 EU/dL, χολοχρωστικές (++)). Ο έλεγχος για ηπατίτιδα A, B, C ήταν αρνητικός. Τα αντισώματα IgM έναντι του ιού Epstein-Barr, του μεγαλοκυτταροϊού, του τοξοπλάσματος και της λεπτόσπειρας ήταν αρνητικά. Widal (-), Wright (-), VDRL (-). Ο έλεγχος για HIV-λοίμωξη ήταν αρνητικός. Ο ανοσοβιολογικός έλεγχος (αντισώματα αντιπυρηνικά, αντιμυοχονδριακά, έναντι των λείων μυϊκών ινών, δοκιμασία ρευματοειδούς παράγοντα, ολικό συμπλήρωμα, C3, C4, ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών) απέβη αρνητικός, πλην της άμεσης Coombs, που ήταν θετική (IgG<sup>++</sup>).

Ακτινογραφία θώρακος κ.φ. Υπολογιστική τομογραφία θώρακα, άνω και κάτω κοιλίας: λεμφαδενικές διογκώσεις μεσοθωρακικού, μασχαλιαίων και υπερκλειδίων βόθρων και

αυξημένες διαστάσεις ήπατος και σπληνός χωρίς ανάδειξη εσιακής βλάβης.

Το μυελόγραμμα έδειξε μυελό με αυξημένη κυτταροβρίθεια. Η ερυθρά σειρά υπολειπόταν, ενώ οι ερυθροβλάστες ήταν σπάνιοι. Η κοκκιώδης σειρά υπολειπόταν σε αναλογία και ωρίμανση. Υπήρχε αύξηση των βλαστικών κυττάρων, με μικρά κενोटόπια στο πρωτόπλασμα και μεγάλα πυρήνια. Τα μεγακαρυοκύτταρα ήταν σπάνια και μη παραγωγικά. Σημειώθηκε λεμφοκυτταρική διήθηση σε ποσοστό 52%. Η χρώση σιδήρου ανέδειξε μεγάλο αριθμό δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών (>20%).

Η βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα καθώς επίσης και η οστεομελική βιοψία έδειξαν διήθηση από μεγάλα άωρα κυτταρικά στοιχεία, τα οποία, με συναξιολόγηση των δεικτών λεμφικής, μυελικής και μονοκυτταρικής σειράς σε ανοσοφαινοτυπικό επίπεδο (θετικοί οι δείκτες CD3+, CD7+ καθώς και το ένζυμο TdT), έθεσαν τη διάγνωση T-λεμφοβλαστικού μη-Hodgkin λεμφώματος.

Από την κυτταρογενετική μελέτη των αδιέγεγτων και διεγερμένων με TPA κυττάρων του μυελού προέκυψαν κυτταρικοί κλώνοι με έλλειψη στο μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος 20, καθώς και 3 αλλοιωμένες μεταφάσεις με αλλοίωση στο 3q χρωμόσωμα.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε μεταγγίσεις, χημειοθεραπεία (4 κύκλοι με κυκλοφωσφαμίδη 1000 mg, μιτοξανθρόνη 10 mg, βινκριστίνη 2 mg και πρεδνιζόνη 100 mg) και παρουσίασε σημαντική κλινική βελτίωση. Η θεραπεία βρισκόταν σε εξέλιξη κατά το χρόνο υποβολής της εργασίας.

## ΣΧΟΛΙΟ

Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά FAB, η ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS) κατατάσσεται στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.<sup>10</sup> Εξ ορισμού, ο αριθμός βλαστών στο περιφερικό αίμα είναι κάτω του 1%, ενώ ο αριθμός βλαστών και δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών στο μυελό των οστών είναι κάτω του 5% και άνω του 15%, αντίστοιχα. Το γεγονός ότι ο ασθενής δεν έλαβε θεραπεία για την αρχική νόσο (MDS) ενισχύει την άποψη της συνύπαρξης πρωτοπαθούς μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου με μη-Hodgkin λέμφωμα. Η καρυοτυπική μελέτη επιβεβαίωσε την άποψη αυτή, αφού η παρουσία κυτταρικών κλώνων στο μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος 20 αποτελεί ειδική αλλοίωση σε περιπτώσεις μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, ενώ η αλλοίωση στο 3q χρωμόσωμα παρατηρείται σε περιπτώσεις μη-Hodgkin λεμφώματος.<sup>2</sup> Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί ελάχιστες περιπτώσεις παρόμοιας συνύπαρξης,<sup>5-8,11</sup> χωρίς ουσιαστική κυτταρο-

γενετική τεκμηρίωση, οι οποίες περιλαμβάνουν όλα τα είδη μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (RA, RARS, RAEB, RAEB-t, CMML) με μη-Hodgkin λεμφώματα B ή T-κυτταρικού τύπου, ενώ έχουν ανακοινωθεί αρκετές περιπτώσεις συνύπαρξης μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων με πολλαπλούν μυέλωμα<sup>12,13</sup> και κακοήθη νεοπλασμάτα συμπαγών οργάνων.<sup>14</sup> Ο χρόνος εμφάνισης μη-Hodgkin λεμφώματος κυμαίνεται από την ταυτόχρονη εμφάνιση των δύο νοσημάτων τις περισσότερες φορές, μέχρι και πέντε χρόνια αργότερα από τη διάγνωση του MDS.<sup>5</sup> Πάντως, σε όλες τις περιπτώσεις, η ύπαρξη MDS επηρεάζει την πρόγνωση του λεμφώματος, αφενός λόγω της επιπρόσθετης ανοσοανεπάρκειας που προκαλεί και αφετέρου λόγω της δυσκολίας εφαρμογής επιθετικής χημειοθεραπείας.<sup>6</sup>

Έχουν διατυπωθεί αρκετές επιστημονικές υποθέσεις, που προσπαθούν να εξηγήσουν τη συνύπαρξη των δύο νοσημάτων. Σύμφωνα με την πρώτη υπόθεση, η συνύπαρξη δύο αιματολογικών νοσημάτων, τα οποία είναι σχετικά συχνά στην τρίτη ηλικία, μπορεί να αποτελεί ένα τυχαίο γεγονός, αν και η πιθανότητα αυτή είναι μικρή.<sup>5</sup>

Δεύτερον, τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα θεωρούνται κλωνικές διαταραχές των πολυδύναμων προγονικών κυττάρων, τα οποία είναι σε θέση να διαφοροποιηθούν περαιτέρω σε κύτταρα της λεμφικής, καθώς επίσης και της μυελικής σειράς. Με αυτόν τον τρόπο θα μπορούσε να εξηγηθεί η συνύπαρξη των δύο νοσημάτων, δοθέντος ότι τα πολυδύναμα προγονικά κύτταρα είναι κοινά τόσο στη λεμφική όσο και στη μυελική σειρά.<sup>2</sup> Θα είχε ενδιαφέρον να εξεταστεί η πιθανότητα ανεύρεσης μοριακών ανωμαλιών και στις δύο σειρές με τη χρήση υβριδοποίησης *in situ*, καθώς και PCR ανάλυσης για τον έλεγχο σημειακής μεταλλαγής του N-ras ογκογονιδίου.<sup>5</sup>

Η τρίτη υπόθεση θεωρεί ότι η παρουσία μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου προδιαθέτει στην ανάπτυξη ανοσοανεπάρκειας, η οποία, με τη σειρά της, πυροδοτεί τη δημιουργία κακοήθων νεοπλασμάτων, όπως λεμφωμάτων.<sup>14</sup> Είναι γνωστό ότι τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα χαρακτηρίζονται από απόλυτη ελάττωση του αριθμού των T-λεμφοκυττάρων, με παράλληλη μείωση των CD4+ βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων.<sup>15</sup> Η σύγχρονη πενία των NK-κυττάρων οδηγεί στη δυσλειτουργία του μηχανισμού ανοσοεπιτήρησης, με συνέπεια την ανάπτυξη νεοπλασιών.<sup>15</sup>

Τέλος, τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα μπορούν να θεωρηθούν ως παρανεοπλασματικά σύνδρομα, που συνοδεύουν, προηγούνται ή ακολουθούν κακοήθη νεοπλασμάτα. Πράγματι, σε αρκετές μελέτες έχει επισημανθεί ότι ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση ανάπτυξης κακοήθους νεοπλασίας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.<sup>14</sup>

Συμπερασματικά, δεν θα πρέπει να αγνοείται το ενδεχόμενο ανάπτυξης μη-Hodgkin λεμφώματος σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, παρά τη σπάνια συνύπαρξη των δύο αυτών αιματολογικών διαταραχών.

## ABSTRACT

### Coexistence of primary myelodysplastic syndrome-RARS with T-lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma

M. DALAMAGA, K. KARMANIOLAS, A. VLACHOPOULOU, P. IOANNIDIS, C. CHAVELAS, T. PAPALAMBROS, A. PERAKI  
1st Department of Internal Medicine, NIMTS Hospital, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(4):407-410*

The development of myelodysplastic syndrome (MDS) secondary to treatment of non-Hodgkin lymphoma is a common phenomenon. This is a report of a case of T-lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma presenting five years after diagnosis of *de novo* MDS, refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS), an unusual finding. Absence of preceding chemotherapy and cytogenetic confirmation established the true coexistence of the two hematologic disorders. The mechanisms responsible for the appearance of non-Hodgkin lymphoma in a patient with primary MDS are diverse: the neoplastic transformation of a common progenitor, the immunodeficiency induced by MDS and the consideration that MDS could be a paraneoplastic syndrome preceding the development of lymphoproliferative disorder.

**Key words:** Coexistence, Myelodysplastic syndrome, Non-Hodgkin lymphoma

## Βιβλιογραφία

1. GREENBERG PL. The smoldering myeloid leukemic states: clinical and biologic features. *Blood* 1983, 61:1035-1044

2. LIST AF, DOLL DC. The myelodysplastic syndromes. In: Lee GR (ed) *Wintrobe's Clinical Hematology*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1999:2320-2333
3. KANTARJIAN HM, KEATING MJ, WALTERS RS. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 1986, 4:1748-1757
4. LEVINE EG, BLOOMFIELD CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation and environmental exposure. *Semin Oncol* 1992, 19:47-84
5. UEMATSU M, OCHI H, UEDA Y, HAKAMATA Y, YOKODE M, YOSHIDA Y ET AL. Coexistent myelodysplastic syndrome and non-Hodgkin lymphoma. Report of a case and review of the literature. *Int J Hematol* 1995, 62:45-51
6. SCHULZE R, SCHLIMOK G, RENNER D. Coincidence of primary myelodysplastic syndrome and non-Hodgkin lymphoma. *Clin Invest* 1992, 70:1082-1084
7. MUFTI GJ, HAMBLIN TJ, CLEIN GP, RACE C. Coexistent myelodysplasia and plasma cell neoplasia. *Br J Haematol* 1983, 54:91-96
8. ANZAI T, HIROSE W, NAKANE H, KAWAGOE M, KAWAI T, WATANABE K. Myelodysplastic syndrome associated with immunoblastic lymphadenopathy-like T-cell lymphoma. *Jp J Clin Oncol* 1994, 24:106-110
9. ΝΤΑΛΑΜΑΓΚΑ Μ. Οι επιπτώσεις των φυτοφαρμάκων-φυτοπροστατευτικών ουσιών στη Δημόσια Υγεία: Κακοήθεις νεοπλασίες του λεμφαιμοποιητικού συστήματος. Διπλωματική εργασία, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα, 1997:28-30
10. BENETT JM, CATOVSKY D, DANIEL MT. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982, 51:189-199
11. COPPLESTONE JA, MUFTI GJ, HAMBLIN TJ, OSCIER DG. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. Coexistent lymphoid or plasma cell neoplasms: a report of 20 cases unrelated to chemotherapy. *Br J Haematol* 1986, 63:149-159
12. ANDERSON CM, BUESO-RAMOS CE, WALLNER SA, ALBITAR M, ROSENWEIG TE, KOLLER CA. Primary myeloid leukemia presenting concomitantly with primary multiple myeloma: two cases and an update of the literature. *Leuk Lymphoma* 1999, 32:385-390
13. SHIBATA K, SHIMAMOTO Y, NAKAZATO S, MATSUZAKI M, TADANO J. Refractory anaemia with ringed sideroblasts concurrent with multiple myeloma—a brief review of the recent literature. *Haematology* 1997, 28:199-205
14. SANS-SABRAFEN J, BUXO-COSTA J, WOESSNER S, FLORENSA L, BESSES C, MALATS N ET AL. Myelodysplastic syndromes and malignant solid tumors: analysis of 21 cases. *Am J Hematol* 1992, 41:1-4
15. BYNOE AG, SCOTT CS, FORD P, ROBERTS BE. Decreased T helper cells in the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1983, 54:97-102

Corresponding author:

K. Karmaniolas, 69 Souidias street, GR-115 21 Athens, Greece

