

EWA RYMARZ, ANDRZEJ PRYSTUPA,
ANNA GRZYWA-CELIŃSKA, JERZY MOSIEWICZ

STAN ZAPALNY SKÓRY I GORĄCZKA NIEWIADOMEGO
POCHODZENIA JAKO MASKI POCZĄTKOWEGO STADIUM
ZIARNICY ZŁOŚLIWEJ – OPIS PRZYPADKU

*DERMATITIS AND FEVER OF UNKNOWN ORIGIN AS MASKS OF THE
INITIAL STAGE OF HODGKIN'S DISEASE*

*ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ, ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ПОВЫШЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ
БЕЗ ВИДИМЫХ ПРИЧИН, КАК ПЕРВИЧНАЯ СТАДИЯ ПАХОВОГО
ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА – ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ*

*УРАЖЕННЯ ШКІРИ, ЗНАЧНЕ ПІДВИЩЕННЯ ТЕМПЕРАТУРИ БЕЗ
ВИДИМОЇ ПРИЧИНИ, ЯК ПЕРВИННА СТАДІЯ ПАХОВОГО
ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗУ – ОПИС ВИПАДКУ*

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Publicznego Szpitala Klinicznego Nr. 1 w Lublinie
p.o. Kierownika Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. n. med. J. Mosiewicz

W artykule przedstawiono przypadek pacjentki, u której pierwszymi objawami ziarnicy złośliwej były zmiany zapalne skóry i gorączka. Badanie histopatologiczne pachowego węzła chłonnego pozwoliło na postawienie diagnozy ziarnicy złośliwej.

SŁOWA KLUCZOWE: gorączka niewiadomego pochodzenia, zapalenie skóry, ziarnica złośliwa.

KEY WORDS: fever of unknown origin, dermatitis, Hodgkin's disease.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: повышение температуры без видимых причин, поражение кожи, лимфогранулематоз.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: підвищення температури без видимої причини, запалення шкіри, лімфогранулематоз.

Gorączkę nieznanego pochodzenia (fever of unknown origin) definiuje się jako temperaturę ciała przekraczającą 38,3⁰C, utrzymującą się co najmniej przez 3 tygodnie, której pochodzenie nie zostało wyjaśnione, pomimo co najmniej tygodniowej hospitalizacji [1]. Przyczynami takiej gorączki mogą być następujące czynniki: zakażenia pochodzenia wirusowego, bakteryjnego, pasożytniczego i grzybiczego, kolagenozy, nowotwory złośliwe, choroby krwi, ośrodkowego układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego i przyjmowane leki. W opisywanym przypadku przyczyną gorączki i zmian skórnych była choroba

Hodgkina. Trudności diagnostyczne polegały na braku powiększenia węzłów chłonnych w początkowej fazie choroby.

OPIS PRZYPADKU

61-letnia chora zgłosiła się do Oddziału Obserwacyjno - Zakaźnego Szpitala z powodu utrzymującej się od kilku dni gorączki (39°C), nudności, wymiotów treścią pokarmową, złego samopoczucia oraz ogólnego osłabienia. W wykonanym badaniu elektrokardiograficznym obserwowano uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach V1-V3, a w badaniach dodatkowych niedokrwistość (poziom hemoglobiny – 8,8 g%) oraz małopłytkowość (82 tys.), a także podwyższone wartości CRP (62,8 mg/l).

Pacjentkę przeniesiono do Oddziału Chorób Wewnętrznych miejscowego szpitala z podejrzeniem ostrej niewydolności wieńcowej. Wykonane badania dodatkowe (echokardiografia serca, kontrolne poziomy troponiny) pozwoliły na wykluczenie świeżej martwicy mięśnia serca. Obserwowano natomiast zażółcenie powłok skórnych (stężenie bilirubiny całkowitej - 3,2 mg%), podwyższone wartości transaminaz (ASPAT-64,4 IU/l, ALAT-104,4 U/l), fosfatazy zasadowej (240 IU/l), LDH (1309 IU/l), zmiany skórne o charakterze erytrodermii (fot.1) oraz nadal utrzymującą się niedokrwistość. W trakcie hospitalizacji wykonano także biopsję szpiku, w którym obserwowano pobudzenie granulopoezy. Biorąc pod uwagę wyżej wymienione biochemiczne cechy uszkodzenia wątroby, chorą skonsultowano w Poradni Gastrologicznej gdzie oznaczono przeciwciała (przeciw-mitochondrialne, przeciwjądrowe, przeciwciała przeciwko rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu - anty-SLA). Wyniki badania nie potwierdziły obecności w/w przeciwciał w surowicy krwi.

Ze względu na podejrzenie toksyczno–alergicznego zapalenia skóry chorą przeniesiono do Kliniki Dermatologii gdzie nadal obserwowano stany gorączkowe oraz pogarszające się parametry układu czerwokrwinkowego (Hb-7,68 g%), leukocytozę (22,7 tys.), a także hipokaliemię (stężenie potasu w surowicy krwi - 2,5 mEq/l).

Powtarzające się zaszabnięcia pacjentki połączone z utratą przytomności powodowały, że po trzech tygodniach przeniesiono ją do Kliniki Chorób Wewnętrznych celem dalszej diagnostyki.

W chwili przyjęcia w badaniu fizykalnym zwracała uwagę powiększona wątroba (dolna granica w linii pachowej między X a XI żebrem, w linii środkowo-obojęzycznej wystawała około 3 cm poniżej łuku żebrowego, natomiast w linii środkowej w połowie między wyrostkiem mieczykowatym a pępkiem), nieznacznie powiększone węzły chłonne (szyjne, pachowe, pachwinowe) wielkości 3-5mm, niebolesne oraz zmiany na skórze o typie erytrodermii. Wykonane badania radiologiczne płuc i zatok obocznych nosa nie wykazały zmian patologicznych. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej potwierdziło powiększenie wątroby bez innych zmian patologicznych. Badaniem ginekologicznym nie wykazano odchyień od stanu prawidłowego. Natomiast gastroscopia uwidoczniła liczne ogniska moniliazy w przełyku. Obraz kolonoskopowy jelita grubego był prawidłowy.

W tomografii komputerowej jamy brzusznej wykazano obecność torbieli w segmencie 7 powiększonej wątroby. Wynik tomografii komputerowej głowy był prawidłowy. Badanie echokardiograficzne nie wykazało istotnych zmian patologicznych. Natomiast w badaniu elektrokardiograficznym poza tachykardią 100/min. nie stwierdzono wcześniej opisywanych zmian odcinka ST-T. W celu znalezienia przyczyny gorączki chorej wykonano pantomogram, w którym widoczne były próchniczo zmienione zęby.

Ze względu na niedokrwistość (Hb-6,1 g%) przetoczono 2 j. masy erytrocytarnej bez powikłań poprzetoczeniowych. Stwierdzono dodatni odczyn bezpośredni *Coombsa*. W wykonanym badaniu układu krzepnięcia obserwowano podwyższony poziom fibrynogenu w surowicy krwi obwodowej, którego stężenie wynosiło 900 mg%. Stężenie dimeru D znacznie przekraczało normę i wynosiło 4054,37 ng/ml.

W trepanobiopsji stwierdzono w komórkach układu granulocytarnego obecność ziarnistości toksycznych, a w badaniu histopatologicznym prawidłowy tor dojrzewania wszystkich układów. Oznaczono także stężenie fosfatazy zasadowej granulocytów (FAG SCORE) które wynosiło 270 pkt.

Nie wykazano ponownie obecności przeciwciał przeciwwądrowych, w tym przeciwciał przeciwko dwuniciowemu (natywnemu) DNA. Oznaczano także w surowicy krwi stężenie prokalcytoniny (PCT), które odpowiadało niskiemu poziomowi ryzyka wystąpienia sepsy. Wykonano wielokrotne posiewy krwi, w których nie stwierdzono wzrostu hodowli bakterii. Nie obserwowano podwyższonego poziomu markerów nowotworowych (Ca 19-9, Ca 19-3, Ca 125, CEA). Stwierdzono podwyższone stężenie immunoglobulin klasy IgG. Pobrano do badania wycinek skórno-mięśniowy - wynik badania sugerował rozpoznanie zapalenia skórno-mięśniowego.

W trakcie dalszej obserwacji klinicznej stwierdzono znaczne nasilenie zmian skórnych o charakterze erythrodermii oraz powiększanie się węzłów chłonnych. Pobrano do badania węzeł chłonny pachowy uzyskując w badaniu histopatologicznym wynik potwierdzający chorobę *Hodgkina* (typu MC-„mixed cellularity”). Chora została przeniesiona do Centrum Onkologii celem dalszego leczenia. W leczeniu zastosowano chemioterapię wg schematu ABVD (Adriamycyna, Bleomycyna, Winblastyna, Dakarbazyna) po której obserwowano ustąpienie gorączki i zmian skórnych.

OMÓWIENIE PRZYPADKU

Ziarnica złośliwa (choroba *Hodgkina*) jest chorobą nowotworową, w przebiegu której dochodzi do rozrostu swoistej, pleomorficznej tkanki ziarnicznej, początkowo w węzłach chłonnych i śledzionie, a następnie w różnych narządach pozalimfatycznych. Dla nacieków ziarnicznych charakterystyczne jest to, że dominują w nich prawidłowe komórki, wśród których w niewielkiej liczbie występują nowotworowe, olbrzymie, o wielopłatowym jądrze komórki *Reed-Sternberga* oraz duże, jednojądrowe komórki *Hodgkina*.

Objawy ziarnicy złośliwej zależą od umiejscowienia i rozległości zmian

nowotworowych. Początek choroby może być różny. Najczęściej pierwszym objawem jest powiększenie węzłów chłonnych, zwykle szyjnych, nadobojczykowych, rzadziej pachowych [4]. Powiększeniu węzłów chłonnych mogą nie towarzyszyć żadne objawy dodatkowe. U części chorych występują jednak stany podgorączkowe lub gorączka. Zwykle towarzyszy jej uczucie osłabienia i zmęczenia oraz nocne poty [6]. Wczesnym objawem choroby może być również utrata masy ciała oraz świąd skóry.

W opisanym przypadku pierwszymi objawami wyprzedzającymi powiększenie węzłów chłonnych pachowych były stany gorączkowe do 39 °C trwające od miesiąca i zmiany na skórze pod postacią uogólnionych zmian rumieniowych (Fot. 1, 2).



Fot. 1. Zmiany zapalne skóry u chorej w przebiegu ziarnicy złośliwej.

Photo 1. Dermatitis in the course of Hodgkin's disease.

Фот. 1. Поражение кожи в течение лимфогранулематоза.

Фот. 1. Запалення шкіри протягом лімфогранулематозу.



Fot. 2. Zmiany zapalne skóry prawej stopy u chorej w przebiegu ziarnicy złośliwej.

Photo 2. Inflammatory changes concerning the skin of the patient's foot in the course of Hodgkin's disease.

Фот. 2. Поражение кожи на правой стопе в течение лимфогранулематоза.

Фот. 2. Запалення шкіри на правій стопі протягом лімфогранулематозу.

Wycinek skórno-mięśniowy wykazał obecność zapalenia skórno-mięśniowego. Ponadto u chorej obserwowano łysienie plackowate. Postać skórna choroby *Hodgkina* występuje bardzo rzadko w 0,5 – 0,7% przypadków [2]. Do najczęstszych zmian skórnych zespołu paranowotworowego w przebiegu ziarnicy złośliwej należą świąd skóry, pokrzywka, erythrodermia i rumień guzowaty [7]. Świąd skóry wraz z erythrodermią mogą wyprzedzać rozpoznanie ziarnicy złośliwej nawet o miesiąc [3]. U naszej pacjentki po zastosowanej chemioterapii świąd skóry i zmiany rumieniowate zniknęły. W badaniach dodatkowych w opisanym przypadku zwracała uwagę pogłębiająca się niedokrwistość z narastającą leukocytozą i trombocytopenią. Niedokrwistość w przebiegu ziarnicy występuje zwykle w zaawansowanym stadium choroby i ma najczęściej charakter normocytowo-normobarwliwy, niekiedy jest to niedokrwistość autoimmunohemolityczna z dodatnim odczynem *Coombsa*. U naszej chorej na powierzchni krwinek wykryto obecność autoprzeciwciał klasy IgG. Liczba krwinek białych w ziarnicy jest najczęściej zwiększona, czasami z nieznacznym odmłodzeniem w obrazie układu granulocytowego. Liczba płytek zwykle jest prawidłowa, tylko w rozległym zajęciu szpiku lub jako powikłanie leczenia występuje małopłytkowość. W przypadku opisywanej pacjentki badanie szpiku nie wykazało obecności nacieczenia przez komórki nowotworowe.

W przebiegu ziarnicy złośliwej może dochodzić do uszkodzenia wątroby z cechami cholestazy [5]. Zajęcie procesem ziarnicznym wątroby prowadzi do powiększenia wątroby, co stwierdzono u opisywanej chorej. Przy rozległym zajęciu dochodzi do uszkodzenia miąższu wątroby i pojawienia się objawów niewydolności komórki wątrobowej ze zwiększeniem w surowicy stężenia transaminaz, fosfatazy zasadowej i bilirubiny. W badaniach dodatkowych obserwowano u chorej cechy uszkodzenia wątroby: stężenie bilirubiny, aktywność

ASPAT, ALAT, GGTP i fosfatazy zasadowej we krwi były podwyższone. Poziom LDH był wysoki i przekraczał wartości referencyjne trzykrotnie. Opadanie krwinek czerwonych (OB) w miarę postępu choroby ulega znacznemu przyspieszeniu. Podobnie w naszym przypadku obserwowany był wzrost OB w ciągu 4 tygodni od wartości 16 do 96 mm/godzinę.

W trakcie hospitalizacji zaobserwowano u chorej powiększanie się węzłów chłonnych pachowych. Rozpoznanie ziarnicy złośliwej jest ustalane wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego. W naszym przypadku rozpoznanie postawiono na podstawie badania węzła chłonnego pachowego.

Przebieg kliniczny ziarnicy złośliwej charakteryzuje się stopniowym narastaniem objawów ogólnych (utrata masy ciała, stanami podgorączkowymi), zajęciem kolejnych grup węzłów chłonnych, śledziona, wątroby i narządów pozalimfatycznych. Zaburzenia odporności typowe dla ziarnicy (przede wszystkim odporności komórkowej) usposabiają do nawracających zakażeń, zwłaszcza wirusowych, grzybiczych oraz gruźlicy. U wyżej opisanej chorej występowało zakażenie układu moczowego i grzybica przełyku. Zakażenia w przebiegu choroby są najczęstszą przyczyną zgonów w ziarnicy złośliwej.

W opisanym przypadku trudność diagnostyczna rozpoznania ziarnicy złośliwej polegała na braku powiększenia obwodowych węzłów chłonnych w pierwszym etapie choroby. U chorej występowały niecharakterystyczne zmiany skórne i gorączka. Ostateczne rozpoznanie postawiono na podstawie badania histopatologicznego pojedynczego powiększonego węzła chłonnego.

E. Rymarz, A. Prystupa, A. Grzywa-Celińska, J. Mosiewicz

DERMATITIS AND FEVER OF UNKNOWN ORIGIN AS MASKS OF THE INITIAL STAGE OF HODGKIN'S DISEASE – A CASE REPORT

Summary

Hodgkin's disease may be the cause of fever of unknown origin. The article describes the case of a patient with the first symptoms of Hodgkin's disease - fever and dermatitis. The disease was diagnosed based on histopathologic examination of the enlarged, axillary lymph nodes. Resolution of symptoms was obtained after chemotherapy.

Е. Рымаж, А. Приступа, А. Гжива-Целинска, Е. Мосевич

ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ, ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ПОВЫШЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ БЕЗ ВИДИМЫХ ПРИЧИН, КАК ПЕРВИЧНАЯ СТАДИЯ ПАХОВОГО ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА – ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Аннотация

Болезнь Ходжкина (Паховый лимфогранулематоз) может быть причиной высокой температуры неизвестного происхождения. В данной статье описана больная, у которой первичными симптомами лимфогранулематоза были высокая температура и воспаление кожи. Болезнь выявлено на основании расширенного гистологического исследования, пахового лимфатического узла. После применения химиотерапии состояние больной улучшилось.

Е. Римаж, А. Приступа, А. Гжива-Целінска, Е. Мосевич

УРАЖЕННЯ ШКІРИ, ЗНАЧНЕ ПІДВИЩЕННЯ ТЕМПЕРАТУРИ БЕЗ ВИДИМОЇ ПРИЧИНИ,
ЯК ПЕРВИННА СТАДІЯ ПАХОВОГО ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗУ – ОПИС ВИПАДКУ

А н о т а ц і я

Хвороба Ходжкина (Паховий лімфогранулематоз) може бути причиною високої температури невідомого походження. У даній статті описана хвора, в якій первинними симптомами лімфогранулематозу були висока температура і запалення шкіри. Хворобу виявлено на підставі розширеного гістологічного дослідження, пахового лімфатичного вузла. Після вживання хіміотерапії стан хворої поліпшився.

PIŚMIENNICTWO

1. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. Lancet. 1997, 350, 575-580.
2. Cole H. The cutaneous manifestations of Hodgkin's disease: lymphogranulomatosis. JAMA. 1917, 69, 341-348.
3. Hayes TG, Rabin VR, Rosen T, Zubler MA. Hodgkin's disease presenting in the skin: case report and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1990, 22, 207-210.
4. Kuratowska Z, Dwilewicz – Trojaczek J. Podstawy hematologii klinicznej. Wydawnictwo Medyczne, Warszawa, 1994.
5. Mazza JJ. Manual of clinical hematology. Lippincott & Wilkins, Philadelphia, 2002.
6. Readett DRJ, Gerrard MP. Lymphoma. Curr Pediatr. 1998, 8, 92-97.
7. Shelmire B. Hodgkin's disease of the skin. South Med J. 1925, 18, 511-519.

Data otrzymania: 25.07.2008.

Adres Autorów: 20-081, Lublin, ul. Staszica 16, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1.

E-mail: aprystup@mp.pl