

Fimmtíu og fimm ára kona með sögu um risafrumuæðabólgu í átta mánuði og nú vaxandi kyngingarörðugleika og heilataugalömun

Kynning sjúkratilfellis

Brynjar Viðarsson,

Kjartan B. Örvar,

Eyþór
Björgvinsson,

Bjarni A.
Agnarsson,

Friðbjörn
Sigurðsson

Fundur á Hótel
Loftleiðum 6. janúar
2001 á vegum
Fræðslustofnunar
lækna.

GlaxoSmithKline
eru færðar þakkir
fyrir að gera þennan
fund mögulegan.

Umsjón
Arnór Víkingsson,
Ásbjörn Sigfússon,
Jón Gunnlaugur
Jónasson,
Kjartan B. Örvar,
Óskar Einarsson

Kjartan B. Örvar St. Jóseppspítala Hafnarfirði:

Fimmtíu og fimm ára kona með þekktu risafrumuæðabólgu (temporal arteritis, TA) er lögð inn. Konan hefur 10 daga sögu um hálsærinði, hita, hósta með slímuppgangi, hæsi og vaxandi kyngingarerfiðleika. Átta mánuðum fyrr var hún lögð inn á annað sjúkrahús með tveggja mánaða sögu um almenna vanlíðan, lystarleysi, ógleði, kviðverki og niðurgang. Hún hafði þá lést á stuttum tíma um 5 kg og kennt nætursvita í tvær til þrjár vikur. Hún fann fyrir verk í mjóbaki, hægri mjöðm og herðum og var með slæman höfuðverk hægra megin. Hún hafði fyrri sögu um höfuðkúpu- og kinnbeinsbrot eftir bílslys 1969 og brjósklosaðgerð 1982. Hún var nýhætt að reykja eftir 40 ára reykingar. Lyf við komu: Spasmerin og Estrofem Forte.

Skoðun þá: Blóðþrýstingur 120/70, puls 90 og hiti 38° C. Engar eitlastækkningar, kviður mjúkur og án líffærastækkana, en dreifð eymsli. Vöðvar á hálsi og við hrygg aumir við þreifingu. Niðurstaða helstu blóðrannsóknna sjást í töflu I. Blóðsökk var gríðarlega hátt, 125 mm/klukkustund. Rafdráttur prótína sýndi fjölstofna (policlonal) IgA hækkun. Aðrar blóðrannsóknir, (blóðsölt, blóðsykur, lifrarpróf, ANCA (Anti Neutrophilic Cytoplasmic antigen Antibody)), hjarta- og lungnamynd, beinaskann og tölvusneiðmynd af kviði sýndu ekkert óeðlilegt nema blóðrur í lifur 0,5-1,5 cm í þvermál. Sýni frá gagnaugaslagæð var dæmigert fyrir risafrumuæðabólgu með bólgufrumufærð, bólgahnúðum (granuloma) og fjölda margkjarna risafrumna.

Sjúklingur var því talinn hafa risafrumuæðabólgu sem gæti útskýrt öll einkennin væga lifrabólgu og nýrnagauklabólgu og hafin var meðferð með prednisólóni.

Einum mánuði síðar er líðan sjúklings mun betri og blóðrannsóknir hafa lagast, en þremur mánuðum síðar, þá á 10 mg af prednisólóni, kennir sjúklingur aukins nætursvita og versnandi höfuðverks. Blóðsökk, sem hafði lækkað verulega, var nú 44 mm/klukkustund og prednisólónskammturinn því aukinn í 20

mg á dag. Mánuði fyrir núverandi innlögn höfðu ógleði, kviðverkir og niðurgangur byrjað aftur. Þá kom sjúklingur á göngudeild þar sem skoðun var eðlileg utan dreifðra eymsla um allt kviðarhol. Lyf þá, prednisólón 20 mg á dag, Losec 20 mg á dag og Estrofem Forte auk HUSK trefjadufts. Niðurstaða helstu blóðrannsóknna þá sjást í töflu I.

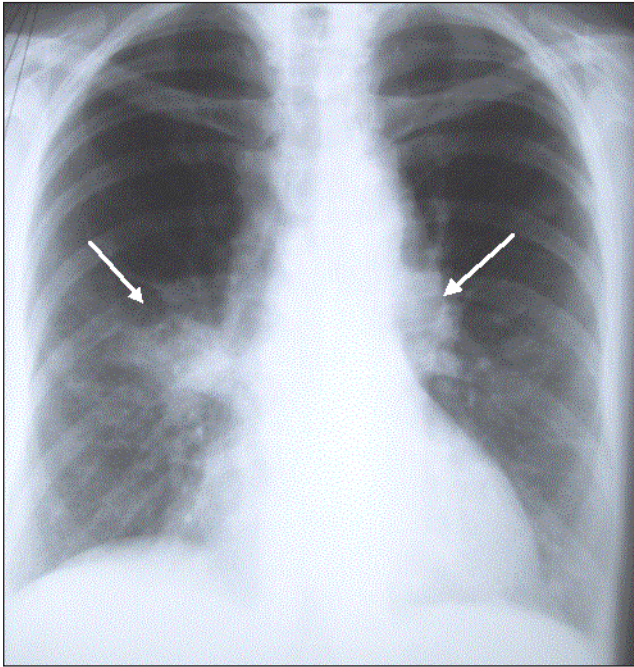
Speglun af efri hluta meltingarveggar sýndi þindarslit og væga vélindabólgu og við ristilspeglun voru ofvaxtar- (hyperplastic) separ fjarlægðir. Við útskrift var sjúklingur talinn hafa, auk risafrumuæðabólgu, iðraólgu og ef til vill vægan bakflæðissjúkdóm.

Tíu dögum fyrir núverandi innlögn fékk sjúklingur hálsærinði, hæsi og hósta með slímuppgangi og hita. Í fyrstu greint sem hálsbólga en síðar lungnabólga þegar lungamynd sýndi íferð. Sjúklingur fékk amoxicillín, en þrátt fyrir þá meðferð var konan með viðvarandi hálsbólgu einkenni. Rétt fyrir innlögn fór að bera á kyngingarerfiðleikum, fyrst á fasta fæðu en síðar átti sjúklingur einnig erfit með að kyngja vökva.

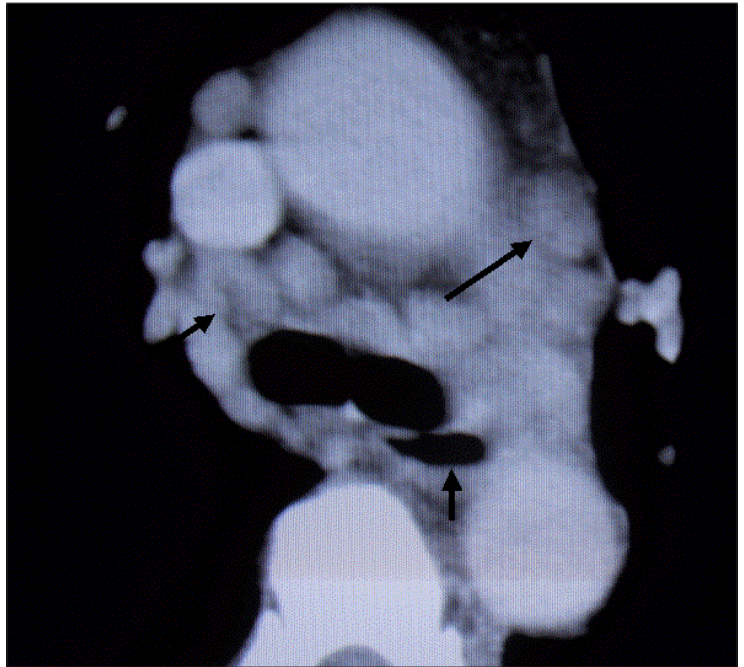
Þegar konan leggst inn nú er hún hitalaus, blóðþrýstingur 150/70, puls 90. Rödd mjög hás en ekki þurr. Það þreifast engar eitlastækkningar. Sjúklingur er með greinilega lömun hægra megin í koki og lamað hægra raddband. Þegar sjúklingur kyngir vatni kemur það samstundis út um nef. Skoðun að öðru leyti eðlileg nema áfram eymsli í kviði. Niðurstaða helstu blóðrannsóknna má sjá á töflu I. Auk þess er afbrigðilegum (atypical) eitilfrumum lýst í blóðstroki og prótínrafdráttur sýnir hækkun á IgA, 21,6 gr/L. Vélindaþrýstingsmæling sýnir lækkaðan efri hringvöðvaþrýsting og minnkaðan vöðvasamdrátt í þverrákötta hluta vélinda. Á hjarta- og lungnamynd

Tafla I. Niðurstöður helstu blóðrannsóknna frá upphafi veikinda (átta mánuðum frá núverandi innlögn).

	Átta mánuðum fyrir innlögn	Sjö mánuðum fyrir innlögn	Einum mánuði fyrir innlögn	Núverandi innlögn
Blóðrauði	99	145	155	148
Hvít blóðkorn	12300	10600	11400	9700
Sökk	125	8	35	56
Alkalískur fosfatasi	616	196	135	114
GGT	236	58	34	49
LDH			440	768
Albúmin		28		36
Haptóglóbín		6,85		0,92
CRP	268			<6
IgA	5,64			21,6
Þvagskoðun	25-50 rbk.	2-5 rbk		



Mynd 1. Lungnamynd. Örvanar benda á eitlastækkarnir í báðum lungnahliðum (hili). Einnig sjáum við eitlastækkarnir í miðmæti, það er þykkun meðfram barka báðum megin, meira vinstra megin.



Mynd 2. Þetta er sneið úr TS-rannsókn af lungum og miðmæti. Sneiðin er í hæð við berkjuskíptingu (carina). Löngu örvanar benda á stækkaða eitla. Stuttu örin sýnir okkur loft í vélinda aftan við berkjuskíptingu.

sést íferð í efri- og miðlappa hægra lunga og smáar þéttingar neðarlega í vinstra lunga. Vélindamynd sýnir 3 cm svæði í miðju vélinda sem er samandregið og hangir skuggaefni í vélinda fyrir ofan þetta svæði eftir kyngingu. Þetta svæði nær þó að víkka að hluta og þá er slímhúðarmynstrið eðlilegt. Við kyngingu fer örlítið af skuggaefni niður í efsta hluta barka. Tölvusneiðmynd af brjóstholi leiðir í ljós eitlastækkarnir í miðmæti og hnútlaga þéttingar í báðum lungum. Segulómun af höfði sýndi töluverða slímhúðarbólgu í fleygbeinsholu (sinus sphenoidalis). Auk þess beinbreytingar í hnakkabeinskli (clivus) og fleygbeinsvængnum. En við munum fá nánari lýsingu á myndgreiningarannsóknunum síðar.

Konan var lögð inn á sjúkrahús og rannsókn gerð til greiningar á sjúkdómnum.

Samantekt

Brynjar Viðarsson blóðfræðideild Landspítala:

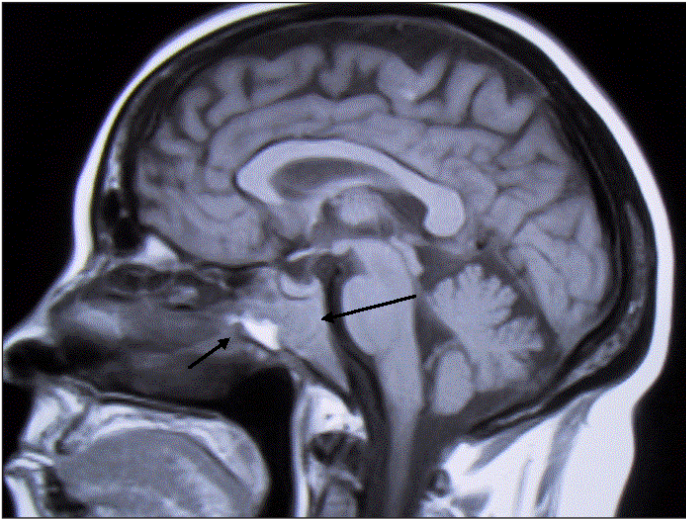
Áður hraust 55 ára gömul reykingakona, með átta mánaða sögu um risafrumuæðabólgu, sem svaraði hefðbundinni sterameðferð, en er nú aftur komin með almenn einkenni, slappleika og þyngdartap og einkenni frá meltingarvegi sem virðast reyndar aldrei hafa horfið. Aðalvandamálið nú eru vaxandi kyngingarerfiðleikar og nýtilkomið hæsi sem reynist stafa af lömum í koki og raddbandi hægra megin. Sjúklingur er með hátt einstofna (monoclonal) IgA og afbrigðilegar eitilfrumur á blóðstroki. Má ég sjá röntgenmyndirnar.

Myndgreining

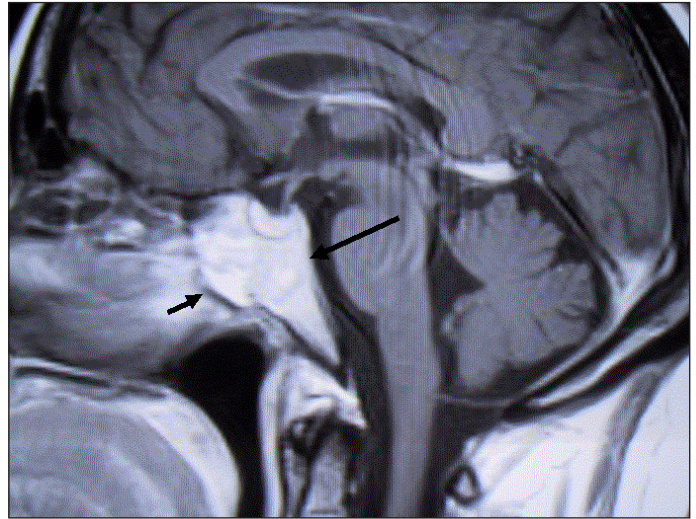
Eyþór Björgvinsson Röntgen Domus Medica:

Á lungnamynd (mynd 1), sem tekin er við komu sést fyrirferð í báðum lungnahliðum (hili) og tvöfaldur skuggi við ósæðarbogann ásamt þykkun á mjúkvef meðfram barkanum. Þetta útlit bendir eindregið til eitlastækkana í miðmæti og við lungnahlið. Síðan er fyrirferð út frá hægra lungnahliði, gæti verið æxli. Auk þessa sjást litlar hnökróttar þéttingar í neðri hluta lungna. Á hliðarmyndinni sést, eins og venjulega, loft í barkanum, en einnig önnur loftsúla þar fyrir aftan. Þetta er loft í vélinda sem getur tengst kyngingarörðugleikunum sem talað var um. Skuggaefnisrannsókn af vélinda sýnir ásvelgingu (aspiration) yfir í barka við kyngingu og þrengingu á vélinda í hæð við berkjuskíptingu (carina). Í þessari þrengingu er órofin slímhúð og ekki yfirhangandi brúnir eins oft sést þegar æxlisvöxtur er í slímhúð. Tölvusneiðmynd af brjóstholi (mynd 2) sýnir stækkaða eitla í miðmæti. Í hæð við ósæðarbogann er töluvert loft í vélindanu en neðar, í hæð við berkjuskíptingu, fellur vélindað saman í miðju eitlabeirði. Á sneiðunum fyrir neðan sést þrenging á berkju til hægra lunga. Það eru því eitlastækkarnir í fram- og miðhluta miðmætis. Í báðum lungunum eru dreifðir litlir hnútar sem ganga bæði út frá fleiðru og í lungnavef.

Segulómun af heila (mynd 3) sýnir slímhúðarbólgu í sáldbeins- (ethmoidal) og fleygbeinsholum. Fleygbeinsholan er alveg þétt og í henni stutt vökvaborð. Það er aukið segulskin í beininu (T2



Mynd 3. Þetta er T1 mynd úr segulómrannsókn af heila. Þessi rannsókn er án skuggaefnis og í miðlínu. Heilastofn sést vel. Langa örin bendir á hnakkabeinsklið (clivus), þar er bein með auknu segulskini. Stuttu örin bendir á vökva í fleygbeinsholu (sphenoidal sinus).



Mynd 4. Þetta er einnig segulóm-miðlínusneið. Hér hefur verið gefið gadólíneum-skuggaefni og verður hnakkabeinsklið (clivus) mjög segulskært og einnig eykst segulskinið í fleygbeinsholu (sphenoidal sinus). Þetta bendir til bólgubreytinga.

mynd) aðlægt fleygbeinsholu, sem vekur spurningu um bjúg (aukið vökvainihald). Þetta aukna segulskin neðst í fleygbeinsholunni sést einnig á T1 myndum. Það er fátt sem er segulskært bæði á T1 og T2 myndum, helst blæðing eða prótínútfelling. Eftir gadólínum-skuggaefnisgjöf í æð (mynd 4) eru beinin í hnakkabeinskliði, í kringum fleygbeinsholu ásamt íferðinni hvít. Þetta eru merki um aukið blóðflæði, bólgu eða ífarandi vöxt. (Til fróðleiks má geta þess að segulómrannsókn er nokkuð tímafrek og reynir á úthald sjúklingsins. Ein rannsókn af heila tekur um það bil 25-40 mínútur, sjúklingurinn er inni í seglinum allan þann tíma!)

Umræða um sjúkratilfelli

Brynjar Viðarsson:

Við skulum fyrst ræða upphafsgreininguna, risafrumuæðabólgu. Þau mörgu og margvíslegu einkenni sem sjúklingurinn hefur á þeim tíma eiga mjög vel við þá greiningu. Risafrumuæðabólga er æðabólga í stórum slagæðum frá hálsslagæð og fylgja gjarnan almenn einkenni eins og hiti, nætursviti og megrun. Hækkun á alkalískum fosfatasa er einnig algeng í risafrumuæðabólgu og hækkad sökk passar vel, en í læknaeildinni var okkur kennt að það væru aðallega þrjár sjúkdómar sem hækkðu sökk yfir 100; risafrumuæðabólga, myeloma multiplex og krabbamein í nýra. Í blóðhag er að sjá bólgusvarsblóðleysi (normochromic normocyte anemia, anemia of chronic inflammation). Þá halda átfrumur fast í járníð og það nýtist ekki við myndun nýrra blóðkorna. Þetta er dæmigert fyrir risafrumuæðabólgu. Þá eru afmynduð rauð blóðkorn og rauðblóðkornaafsteypur í þvagi, sem þýðir að blóðið kemur frá nýrunum. Þetta getur sést í risafrumuæðabólgu. Svar

við steramedferð er einnig gott sem er dæmigert fyrir risafrumuæðabólgu.

Það eru samt ákveðnir hlutir sem passa ekki alveg við risafrumuæðabólgu svo sem kviðverkir og kyngingarörðugleikar, þótt tyggingarverkir (claudication) sjáist í risafrumuæðabólgu. Mismunagreiningar eru aðrar æðabólgur, sem þó eru ólíklegar: Takayasu er sjaldgæfur sjúkdómur og í slagæðum frá ósæð, aðallega hjá ungum konum; Wegeners granulomatosis sést í öndunarvegi (lungum, affholum nefs) og nýrum, en neikvætt ANCA útilokar nánast þá greiningu; Churg-Strauss sjúkdómur veldur lungnaiferðum með astmalíkum einkennum og eósínófil blóðkornum (eosinophilia). Aðra sjúkdóma, er gætu komið fram sem æðabólga (vasculitis) (hluti af sjúkdómsmynd), ber einnig að hafa í huga, og má þar nefna iktsýki, herslismein (scleroderma), heilkenni Sjögrens og rauða úlfa. Þessir sjúkdómar valda samt frekar leukocytoclastic æðabólgu í arteriolum (slagæðlingum) og venulum (bláæðlingum). Ég er því sáttur við **upphafsgreininguna risafrumuæðabólgu**. Meðferðin er samkvæmt bókinni, prednisólón 1 mg/kg, og er mikilvægt að hefjast handa þegar í stað, jafnvel áður en greining liggur fyrir, þar sem annars getur verið hættu á blindu.

Góð en aðeins tímabundin meðferðarsvörun er áhyggjuefni. Sökk fer aftur hækkandi og á sama tíma aukast einkenni frá kviði, sem hurfu reyndar aldrei alveg. Sjúklingur er því lagður inn á ný til rannsókna á þessum kviðareinkennum og reynist einnig hafa kyngingarerfiðleika samrýmanlega oro-pharyngeal dysphagia (gúlpast út um nef strax aftur) og lömum í koki og á raddbandi hægra megin. Blóðhagur er eðlilegur, (jafnvel hækkun á Hb þar sem vanalega sést vægt blóðleysi samfara langvinnri bólgu). Á

blóðstroki sjást afbrigðilegar eitilfrumur (27%). Það er hækkun á einstofna IgA-mótefni í blóði og LD (lactic dehydrogenase) mælist hátt (mikilvægt ef grunur er um sjúkdóma með tíðum frumskiptingum). Það sjást íferðir á lungnamynd og eitlastækkningar í miðmæti, þeir stærstu allt að 2 cm í þvermál. Ífarandi vöxtur í fleygbeinsholu er áhyggjuefni.

Mín nálgun hér er að búa til vandamálalista eða lista yfir einkenni og/eða óeðlilegar rannsóknarniðurstöður. Síðan má gera lista yfir mismunagreiningar fyrir hvert einstakt einkenni, en þeir listar yrðu bæði margir og langir. Reyni ég því að sameina einkenni á einn eða fáa lista og finna þær fáu mismunagreiningar sem tengja þau saman. Mikilvægt er samt að hafa í huga að „**óalgeng einkenni algengra sjúkdóma eru algengari en algeng einkenni óalgengra sjúkdóma**“. Þetta á kannski ekki við á þessum fundi, þar sem líkast til er ekki verið að fjalla um einfalda pneumókokkalungnabólgu og skútubólgu, heldur sjaldgjæfan sjúkdóm með undarlega sjúkdómsmynd!

Orsakir tauga- og vöðvakýngingarferfiðleika (neuromuscular dysphagia) væri dæmi um langan lista. Það má stytta hann talsvert ef við gerum annan um orsakir koklömunar og bræðum þá saman. Þá væri kominn viðráðanlegri listi mismunagreininga. Einnig getum við hugsað um taugun (innervation) í kokinu. Flakktaugin (n. vagus), sem er lengsta taug líkamans, sér um þetta svæði að mestu, þótt tungu- og koktaug (n. glossopharyngeus) komi þar eitthvað að. Heilastofnsskaði hjá upptökum þessara tauga gæti skýrt einkenni, en engin merki eru um breytingar í heilastofni á segulómun. Þessar tvær taugar, ásamt aukataug (n. accessorius), fara síðan út um kúpubotninn í gegnum hóstargat (foramen jugularis). Ef einhver þrengsli eru á þeim stað, eru yfirleitt allar þrjár taugarnar skaddaðar (heilkenni Vernets) en engin merki fundust um lömum á tungu- og koktaug eða aukataug. Við megum samt ekki gleyma því að þessar taugar koma út um kúpubotninn nálægt hnakkabeinssklifi, þar sem beinbreytingar sjást á segulómun. Ef við höldum áfram niður eftir flakktauginni, þá fara frá henni þræðir ofarlega á hálssvæðinu, sem sjá um taugun koksins. Það gerist áður en taugin kemur niður í miðmætið og til þess að fá lömum í kokið þarf hún því að skaddast áður en þessir þræðir fara út frá henni. Skaði á afturhverfri taug barkakýlis (n. laryngeus recurrence) (kemur frá flakktaug í miðmæti) veldur hæsi vegna lömunar á raddbandi en ekki vegna lömunar í koki. Líklegast er að hér sé um skaða á flakktauginni að ræða, einhvers staðar milli kúpubotns og miðmætis.

Annan langan lista má gera um orsakir eitlastækkana. Þar eru stórir flokkar sjúkdóma, sýkingar, sjálfsofnæmissjúkdómar, sarklíki (sarcoidosis) og illkynja sjúkdómar. Erfitt er að nálgast greininguna frá slíkum lista. En ef við setjum saman þann lista og annan álfka langan lista yfir ástæður einstofna mót-

efnamyndunar (monoclonal gammopathy), er hægt að þrengja hringinn talsvert. Líkurnar á að hér sé um að ræða eitilfrumuæxlissjúkdóm, myeloma eða aðra plasmafrumusjúkdóma aukast mikið. Tengslum myeloma og risafrumuæðabólgu hefur verið lýst (1). Eitilfrumuæxli og hæggennt eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukemia) valda hækkun á paraprótíni í innan við 10% tilfella. Hækkun á paraprótíni sem finnst fyrir tilviljun (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance, MGUS) er samt langalgengasta ástæða einstofna mótefna-hækkunar (2), en ólíkleg hér, þar sem paraprótín-hækkunin fylgir einkennunum. Afbrigðilegar eitilfrumur á blóðstroki auka líkurnar á eitilfrumusjúkdómi enn frekar. Myeloma veldur yfirleitt aldrei eitlastækkunum eins og í þessu tilfelli, og því líklegra að um eitilfrumuæxli eða hugsanlega afbrigði plasmafrumusjúkdóms væri að ræða.

Sýkingar væru efst á lista um orsakir „bólgu“ í afholum nefs. Beinbreytingarnar eru hins vegar áhyggjuefni og geta bent til ífarandi vaxtar. Líklegast er að um illkynja vöxt sé að ræða, þar sem langvinnar bakteríusýkingar valda yfirleitt ekki svona breytingum. Sveppasýkingar (3), til dæmis *Aspergillosis*, sem einstaklingar með ónæmisbælingu fá (oftast vegna langvinnrar neutropenia), gætu valdið slíkum breytingum, en þessi kona virðist ekki sérstaklega ónæmisbæld. Þá ætti maður einnig von á meiri hita og höfuðverk, ásamt sárum í nefi með slímútferð. *Mucormycosis* væri enn ólíklegri ástæða.

Íferðir í afholur nefs og fjölgun afbrigðilegra eitilfrumna leiðir hugann að fremur sjaldgjæfum eitilfrumusjúkdómum, þótt ólíklegir séu. Einn þessara sjúkdóma er AILD (Angio-Immunoblastic Lymphadenopathy with Dysproteinemia) (4), þar sem fástofna (oligoclonal) aukning verður á mótefnum og telst hann því ekki illkynja. Þessi sjúkdómur getur samt orðið einstofna í allt að 20-30% tilfella og þá oftast af T- eða NK- (natural killer)frumu eitilfrumumeini. Það sjást oft mjög miklar eitlastækkningar í AILD, og þrátt fyrir að flokkast ekki sem illkynja sjúkdómur nema í minnihluta tilfella, deyr helmingur sjúklinganna vegna sýkinga á fyrstu þremur árunum eftir greiningu.

Castelmans sjúkdómur (CD), eða angiofollicular lymph node hyperplasia, er annað sjaldgjæft eitilmei (5), sem hefur svipaða sjúkdómsmynd þegar það er dreift um líkamann. Yfirleitt er samt um fjölstofna mótefnaaukningu að ræða ásamt blóðleysi en sjúkdómurinn getur orðið einstofna og umbreytist þá í eitilfrumuæxli í allt að 40% tilfella og í Kaposi-sarkmei í 13% tilfella. Castelmans sjúkdómur hefur verið tengdur human herpes vírus 8 (HHV-8), öðru nafni Kaposi sarcoma related herpes virus sem drífur áfram fjölgun eitilfrumna með framleiðslu interleukín-6. Castelmans sjúkdómur og risafrumu-

æðabólga hafa einnig greinst saman (6), þó óvíst sé um orsakatengsl.

Auðvitað þarf að hafa mögulegt krabbamein (carcinoma) í huga sem orsakavald (til dæmis frá brjósti eða lungum), þó eitilfrumuæxli séu mun ofar á lista mismunagreininga. Gróft má skipta eitilfrumuæxlum í tvo meginhópa, T- og B-frumu eitilmeín. B-frumu sjúkdómarnir eru mun algengari, en staðsetning utan eitla og í afholum nefs passar betur við T-/NK-frumu eitilmeín. T-frumur framleiða hins vegar ekki mótefni og eru þau eitilmeín því illsamrýmanleg sjúkdómsmyndinni. Væru afbrigðilegu frumurnar í blóði æxlisfrumur eru eitilfrumu-sjúkdómarnir sem ég nefndi áðan eða plasmafrumu-sjúkdómur þeir helstu sem gætu sameinað þetta allt. Af B-frumusjúkdómum má nefna að Mantel-eitilfrumuæxli getur komið fram sem separ í ristli. Konan sem hér um ræðir, reyndist hafa ofvaxtar- (hyperplastic) sepa við ristilspeglun en ekki Mantel-frumur. Þessar frumur sjást oft á blóðstroki og þarf að gera frumuflæðisrannsókn (flow-cytometry) til frekari greiningar. Stórfrumueitilfrumuæxli (LCL) sem er algengasta eitilfrumumeín á Íslandi, er ólíklegt í þessari mynd, en immunoblastic eitilfrumumeín, sem segja má að sé afbrigði af stórfrumueitilfrumuæxli, gæti hugsanlega komið svona fram. Listi eitilfrumumeína er hins vegar gríðarlega langur og er alltaf möguleiki að eitthvert þeirra væri orsök. Plasmafrumusjúkdómur fara efst á greiningarlistann. Samt er afar ólíklegt að um venjulegt myeloma sé að ræða, þar sjást yfirleitt hvorki eitlastækkarnir, herslis- (sclerotic) beinbreytingar né plasmafrumur í blóði. Plasmafrumuhvítblæði er einnig ólíklegt þar sem hvorki er um að ræða mergbilun né IgG-paraprótín og eitlastækkarnir eru óvenjulegar þar (8). Einungis afbrigðilegar frumur á blóðstroki og væg hækkun á LD passar við þá greiningu. Eitt heilkenni plasmafrumufjölgunar, POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin changes), og tengt afbrigði, osteosclerotic myeloma (7), passar betur við sjúkdómsmyndina. Það er reyndar ekki saga um húðbreytingar eða fjóltaugakvilla (polyneuropathia) en hinum þremur skilmerkjunum er fullnægt (liffærastækkun (eitlar), innkirtlavandi (hækkun á TSH) og M-prótín) og telst það nægilegt. Í osteosclerotic myeloma eru plasmafrumur í eitlum og í þéttum (sclerotic) beinum, á meðan beineyðing (osteolysis) fylgir myeloma (myndar holur). Fleira sem passar við POEMS/osteosclerotic myeloma er aukinn blóðrauði (polycythemia) (40% tilfella), blóðflagnafjölgun (thrombocytosis) (75%), M-prótín eru oftast IgA og ekki merki um mergbilun (beinmergur ekki fullur af plasmafrumum). Eins og áður sagði, þá hefur einnig verið lýst tengslum milli risafrumuæðabólgu og plasmafrumusjúkdóma (1).

Lokagreining mín er því sjúkdómur þar sem

fjölgun verður á eitilfrumum, líklegast plasmafrumum, og hallast ég helst að POEMS heilkenni/osteosclerotic myeloma. Mismunagreiningar eru eitilfrumuæxli, krabbamein (carcinoma) og sarklíki (sarcoidosis) (þarf að vera á öllum listum).

Til að nálgast greininguna þarf fyrst að líta á blóðstrokið. Afbrigðilegu eitilfrumurnar má síðan rannsaka með frumuflæðissjá og athuga hvaða frumur þetta eru (B- eða T-eitilfrumur, plasmafrumur og svo framvegis) og hvort þær eru einstofna. Við þurfum samt vefjasýni til frekari greiningar, og þá helst eitil eða sýni frá afholum nefs (einnig til að útiloka sýkingu). Þá er auðvelt að gera berkjuspeglun og fá vefjabita frá lungum (transbronchial biopsia). Best væri samt að fá heilan eitil til að sjá bygginguna, sérstaklega ef grunur er um eitilfrumuæxli. Beinmergssýni hjálpar lítið við greininguna, því að ef þetta er osteosclerotic myeloma þá er beinmergurinn oft með minna en 5% plasmafrumur. Hins vegar er auðvelt að taka beinmergssýni og ætti að gera ef einhver merki eru um leukoerythroblastic blóðmynd (kyrnd rauð blóðkorn, forstígr hvíttra blóðkorna og tárdröpafrumur), það er merki um ífarandi vöxt í merginn.

Blóðstrok

Brynjar:

Þetta eru frumur af eitlauppruna með bláleitt umfrymi með vacuolur og randstæðan kjarna (mynd 5). Þær hafa því plasmafrumulíkt útlit sem alltaf er áhyggjuefni. Lítið er hægt að segja um rauðu blóðmyndina eða blóðflögur á þessari mynd.

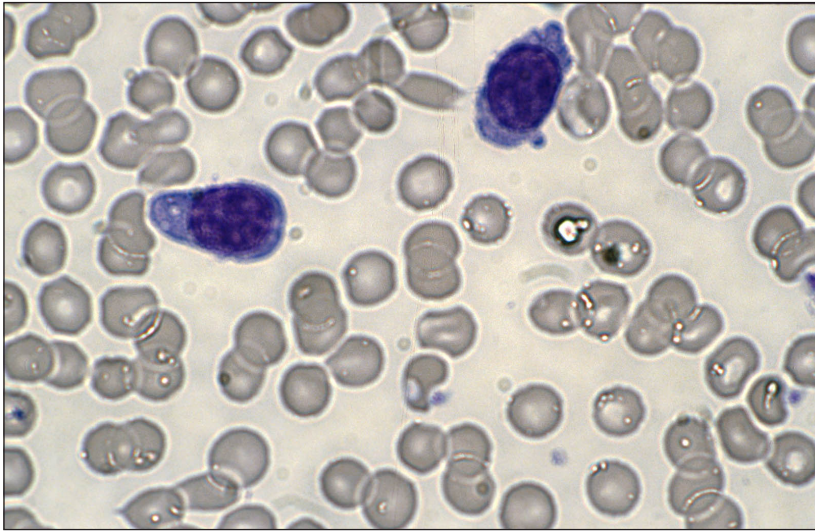
Sjúkdómsgreining

Brynjar:

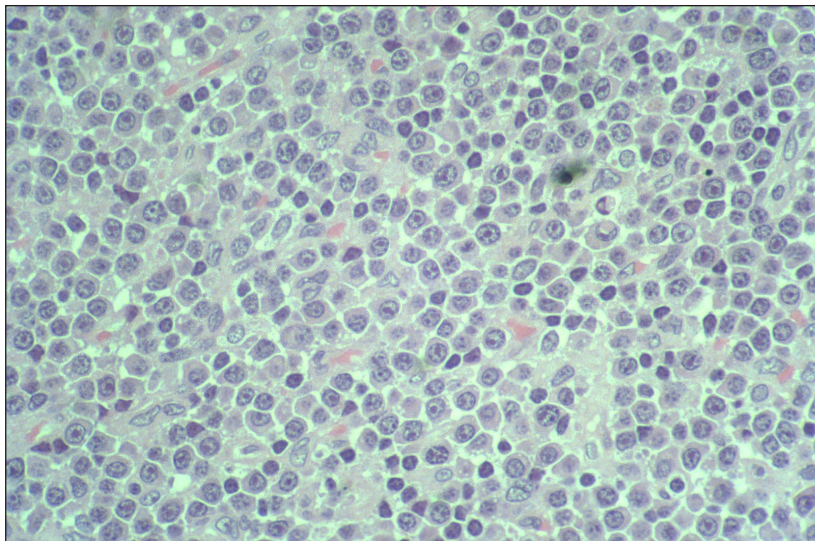
1. Plasmafrumusjúkdómur/POEMS heilkenni
2. Ásvelgingar- (aspiration's) lungnabólga
3. Risafrumuæðabólga í bata (temporal arteritis in remission)

Bjarni A. Agnarsson Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði:

Rannsóknin, sem gerð var í greiningarskygni, var miðmætisspeglun með sýnistöku úr eitli. Við smásjárskoðun (mynd 6) kom í ljós frumuríkur æxlisvöxtur allstórra frumna með dreifðu vaxtarmynstri. Flestar frumurnar höfðu vesicular kjarna, bláleitt plasmafrumulíkt umfrymi og í mörgum frumum sást stórt miðstætt kjarnakorn. Þetta útlit samrýmist B-immunoblöstum en sums staðar líktust frumurnar þó meira plasmafrumum en immunoblöstum. Mikill fjöldi af kjarnadeilingum var til staðar og athyglisvert var að sums staðar, þar sem immunoblastarnir voru ráðandi, sást fjöldi átfrumna í æxlinu með svokölluðu stjörnuhimins- (starry-sky) mynstri. Gerð var ónæmisrannsókn (immunoperoxidasarannsókn) á vefjasneiðum sem sýndi að



Mynd 5. Blóðstrok skömmu eftir að konan leggst inn.



Mynd 6. Eitill frá miðmæti. Dreifður æxlisvöxtur stórra frumna með plasmafrumulíkt útfrymi. Margar frumur hafa áberandi miðstætt kjarnakorn.

æxlisfrumur tjá einstofna IgA og lambda, en hvorki CD45 (leukocyte common antigen) né CD20 (pan B-frumu antigen). Flæðigreining gerð á blóðsýni á Rannsóknastofu Háskólans í ónæmisfræði staðfesti einstofnatjáningu lambda léttkeðja og neikvæði fyrir CD20 en sýndi auk þess jákvæði fyrir CD38 (plasmafrumu mótefnavaki) og CD56 (NK-frumu mótefnavaki sem sést einnig oft á illkynja plasmafrumum). Sams konar æxlisvöxtur fannst einnig í beinmergssýni.

Í samantekt er um að ræða æxli með mikinn vaxtarhraða, áberandi plasmafrumulík einkenni og liggur mismunagreiningin milli myeloma multiplex af svokallaðri anaplastic (villivaxtar) gerð með plasmafrumuhvítblæði annars vegar og eitilfrumuæxli af immunoblastic gerð (lymphoma immunoblasticum) með dreifingu í blóð (leukemic phase) hins vegar.

Það getur verið erfitt eða jafnvel ómögulegt, eins og í þessu tilviki að greina þessi æxli í sundur með

hefðbundinni smásjárskoðun (9-11), en um leið mikilvægt að greina þarna á milli því að bæði er meðferðin ekki hin sama auk þess sem horfur eru ólíkar. Klíníska myndin samrýmist betur eitilfrumuæxli en myeloma vegna þess að dreifing sjúkdómsins er fyrst og fremst í eitlum og vefjum og íferð í merg tiltölulega lítil. Varasamt er þó að treysta um of á dreifingu sjúkdómsins í þessu samhengi þar sem vel er þekkt að myeloma getur stöku sinnum dreifst frá beinmerg til annarra líffæra, þar á meðal eitla. Ónæmissvipgerð (immunophenotype) frumna er oft hjálpleg í tengslum við þessa mismunagreiningu (10,11). Eitt megineinkenni bæði B-eitilfrumna og plasmafrumna er tjáning ónæmisglóbúlína. Eitilfrumuæxli tjá fyrst og fremst IgM eða IgG en myeloma IgG eða IgA. Sú tjáning IgA sem fram kom í því æxli sem hér er til umfjöllunar samrýmist því betur myeloma en eitilfrumuæxli. Athugun á því hvaða aðrir mótefnavakar eru tjáðir á hinnum æxlisfrumnanna getur einnig verið mjög gagnleg. Í myeloma er sterk tjáning CD38 og CD56 dæmigerð en tjáning CD45 og CD20 finnst aftur á móti yfirleitt ekki, en þessu er öfugt farið ef um eitilfrumuæxli er að ræða. Ónæmisgerðin sem fannst í því æxli sem hér er til umfjöllunar var CD38+, CD56+, CD45-, CD20- og verður því að teljast dæmigerð fyrir myeloma þótt klíníska myndin passi ef til vill betur við eitilfrumuæxli. Þar sem talið er að ónæmissvipgerð skipti mestu máli hvað varðar mismunagreininguna verður því að álykta að sú greining sem hér eigi best við sé myeloma. Velta má því fyrir sér hvort að hér gæti verið um raunverulegt blandað æxli að ræða, það er nokkurs konar blöndu af eitilfrumuæxli og myeloma, og bæði niðurstaða flæðigreiningarinnar og vefjafræðilegt útlit gæti stutt það, en stjórnuhiminsmynstrið sem sást í æxlinu og lýst er að ofan verður að telja mjög óvenjulegt fyrir myeloma, en sést hins vegar oft í eitilfrumuæxlum. Möguleiki á blönduðu æxli af þessari gerð þarf alls ekki að koma á óvart þar sem immunoblastar og plasmafrumur liggja hlið við hlið í þroskunarferli B-frumna.

Fyrri saga sjúklings um risafrumuæðabólgu er athygliverð. Lengi hefur verið deilt um það hvort sjúklingar með risafrumuæðabólgu og/eða fjölvöðvagigt (polymyalgia rheumatica) séu í aukinni áhættu hvað krabbamein varðar. Í framskyggri rannsókn frá Noregi (12) þar sem slíkir sjúklingar voru athugaðir var aðeins unnt að sýna fram á áhættu samanborið við viðmiðunarhóp ef sjúklingar höfðu jákvætt æðasýni en þá var áhættan ríflega tvöföld og var meðaltími frá greiningu þar til að æxli fannst 6,5 ár. Flest þessara æxla voru af þekjuþpruna (carcinoma). Í nýlegri yfirlitsgrein (1) kemur fram að æðabólga samfara myeloma hafi aðeins verið lýst í 12 sjúklingum. Aðeins þrjú þeirra voru með æðabólgu af risafrumugerð þannig að þetta tilfelli telst samkvæmt því vera það fjórða.

Samantekt og aðdrif

Friðbjörn Sigurðsson krabbameinsdeild Landspítala:

Ég vil þakka Brynjari fyrir stórglæsilega nálgun á þessu tilfelli. Við sem önnuðumst þennan sjúkling höfðum nokkrar viðbótarupplýsingar. Við nálguðumst þetta tilfelli í upphafi þannig að hér væri líklega um eitilfrumukrabbamein að ræða. Í byrjun voru afbrigðilegu frumurnar í blóði eins og afbrigðilegar eitilfrumur en strokið sem sýnt var hér, var síðar í sjúkdómsferlinu og þá var klárlega um illkynja frumur að ræða. Til viðbótar þessum rannsóknum sem hér voru sýndar þá höfðum við beinaskann sem sýndi upptöku í höfuðkúpunni á þeim stað sem segulómun sýndi breytingu en ekki annars staðar og eins sýndu beinamyndir hvergi úrátbreytingar. Hér var því um að ræða plasmafrumsjúkdóm í merg, eitlum og blóði og sennilega í höfuðkúpu.

Klínísk greining var því plasmafrumuhvítblæði.

Er þetta þá sami sjúkdómur og myeloma? Ég get ekki svarað því, en hér er um að ræða plasmafrumsjúkdóm á mjög háu stigi. Hvort við köllum hann plasmafrumuhvítblæði eða myeloma skiptir ef til vill ekki öllu máli. Sumir hafa líkt þessu sjúkdómsástandi við langvinnt mýelógen hvítblæði (CML) en einstaka sinnum greinast sjúklingar með þann sjúkdóm í bráðafasa (blastic crisis).

Konan var með vélindalömun og gat því ekki nærst vegna ásvelginga (aspirations). Meðferð var hafin með sterum í háum skömmtum með skjótum árangri, endurtekin kyngingarmynd sýndi næstum því eðlilega kyngingu fjórum dögum síðar. Í framhaldi af því fékk hún krabbameinslyfjameðferð (CHOP) sem hún svaraði vel í byrjun, (LDH lækkaði hratt og líðan betri) og útskrifaðist. Næsta meðferð var fyrirhuguð þremur vikum síðar, en þá var sjúklingur orðinn mikið veikur með hratt vaxandi sjúkdóm, LDH rúmlega 5000, 40.000 hvít blóðkorn (verulegur hluti plasmafrumublastar) og lungnabólgu. Þá var ákveðið að reyna aðra krabbameinslyfjameðferð sem konan svaraði í fyrstu hratt (allir blastar hurfu í blóði og LDH varð nær eðlilegt). Hins vegar fékk hún einnig langvarandi neutropenia og *Candida tropicalis* blóðsýkingu sem hún síðar lést úr. Það er lærdómsríkt að á meðan á neutropenia stóð þá fundust ekki nein klínísk merki um sýkingu og lungnamynd var eðlileg. En um leið og hvítum blóðkornum fjölgaði þá fékk hún húðútbrot með graftarbólum (pustules) og lungnastarfsemi versnaði til muna. Hún lést skömmu síðar úr öndunar- og nýrnabilun, vegna *Candida* blóðsýkingu.

Sjúkdómsgreiningar (PAD)

Myeloma multiplex (anaplastic type) með plasmafrumuhvítblæði

Risafrumuæðabólga (temporal arteritis) í gagnaugslagæð

Heimildir

1. Keung YK, Yung C, Wong JW, Shah F, Cobos E. Association of temporal arteritis, retinal vasculitis, and xanthomatosis with multiple myeloma: case report and literature review. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 657-60.
2. Kyle RA. "Benign" monoclonal gammopathy-after 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 26-36.
3. DeShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal Sinusitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 254-9.
4. Freter CE, Cossman J. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Sem Oncol* 1993; 20: 627-35.
5. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behaviour of localized and multicentric Castelman's disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 657-62.
6. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Sem Oncol* 1993; 20: 636-47.
7. Miralles GD, O'Fallon JR, Talley NJ. Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1919-23.
8. Garcia-Sanz R, Orfao A, González M, Tabernero MD, Bladé J, Fernández-Calvo J, et al. Primary plasma cell leukaemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999; 93: 1032-7.
9. Strand WR, Banks PM, Kyle RA. Anaplastic plasma cell myeloma and immunoblastic lymphoma. Clinical, pathologic and immunologic comparison. *Am J Med* 1984; 76: 861-7.
10. Strickler JG, Audeh MW, Copenhaver CM, Warnke RA. Immunophenotypic differences between plasmacytoma/multiple myeloma and immunoblastic lymphoma. *Cancer* 1988; 61: 1782-6.
11. Warnke RA, Weiss LM, Chan JKC, Cleary ML, Dorfman RF. Tumors of the Lymph Nodes and Spleen. Bethesda: Armed Forces Institute of Pathology; 1995: 315-24.
12. Haga HJ, Eide GE, Brun J, Johansen A, Langmark F. Cancer in association with polymyalgia rehumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1335-9.