

Perforacja jelita czczego z niedrożnością w przebiegu chłoniaka enteropatycznego z komórek T podtypu II

Jejunal perforation with obstruction due to enteropathy-associated T-cell lymphoma subtype II

Mateusz Majewski, Zbigniew Lorenc, Bartosz Pułtorak, Sławomir Kozieł

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. Św. Barbary, Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej, Kolorektalnej i Urazów Wielonarządowych w Sosnowcu (Department of General, Colorectal and Trauma Surgery, St. Barbara Hospital, Sosnowiec, Poland)

Streszczenie

Chłoniaki z komórek T stanowią grupę rzadkich chorób o niezwykle ciężkim przebiegu. Jedną z postaci jest enteropatyczny chłoniak T-komórkowy (EATL), występujący z częstością 0,5–1/mln populacji. Zna-ne są dwie postaci tego chłoniaka: EATL 1 — pleomorficzny, który jest ściśle związany z celiakią oraz EATL 2 — monomorficzny, rzadko lub wcale niezwiązany z chorobą trzewną. Enteropatyczny chłoniak T-komórkowy umiejscawia się głównie w jelicie czczym lub krętym, a znacznie rzadziej w żołądku czy też dwunastnicy. Rozpoznanie przedoperacyjne jest trudne, a przyczyną laparotomii u większości chorych są objawy niedrożności, badalnego guza, krwawienie itp. W niniejszym artykule przedstawiono jeden z przypadków EATL podtypu 2 u 36-letniej kobiety. Chłoniak enteropatyczny z komórek T umiejscowiony był w jelicie czczym, a zdiagnozowany został dopiero po operacji. Mimo ogromnego postępu diagnostyki chorób jamy brzusznej nie jesteśmy w stanie bez pobrania materiału do badania histopatologicznego postawić rozpoznania. Brakuje też jednoznacznych zaleceń co do metody leczenia. Wydaje się, że standardem pozostaje chemioterapia CHOP, której skuteczność nie jest zadawalająca. Mimo to leczenie operacyjne powinno ograniczać się do przypadków powikłań EATL (krwawienia z przewodu pokarmowego lub do jamy otrzewnej, niedrożności jelit, perforacji czy też dużych rozmiarów guza). Rokowanie u pacjentów z wykrytym chłoniakiem enteropatycznym z komórek T jest złe, dużo gorsze niż w przypadku chłoniaków z komórek B. Przeżycie całkowite w tego typu przypadkach szacuje się na około 7 miesięcy.

Słowa kluczowe: enteropatia, chłoniak z komórek T, EATL, celiakia

Chirurgia Polska 2013, 15, 2, 146–150

Abstract

T-cell lymphomas are a group of rare diseases with extremely severe course. One of the forms is enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL), occurring with a frequency of about 0.5 to 1 per million population. Two forms of lymphoma are known: EATL 1 — pleomorphic, which is closely associated with celiac disease, and EATL 2 — monomorphic rarely or not at all associated with intestinal disorder. The most common complication is perforation and intestinal obstruction. EATL occurs in the jejunum or ileum (much less frequently is located in the stomach or duodenum) and this leads to difficulties in correct diagnosis of the disease. Present article shows one of the cases of EATL subtype II in a 36-year-old woman. Enteropathy-associated T-cell lymphoma was located in the jejunum, and was diagnosed after surgery. There is still no effective treatment despite a lot of research. It seems that the CHOP chemotherapy remains the standard of care, which however often does not provide desired effects. Surgical treatment should be confined to patients in whom haemorrhage, obstruction, perforation or extreme discomfort caused by tumour mass occurred. The prognosis of patients with detected enteropathy-associated T-cell lymphoma is poor — much worse than in the case of B-cell lymphomas. Overall survival in these cases is estimated at 7 months.

Key words: enteropathy, T-cell lymphoma, EATL, celiac disease

Wstęp

Postać enteropatyczna chłoniaka T-komórkowego (EATL, *enteropathy-associated T-cell lymphoma*) występuje bardzo rzadko. Stanowi mniej niż 5% wszystkich chłoniaków przewodu pokarmowego [1], a jej wskaźnik zachorowalności wynosi około 0,5–1/młn w całej populacji [2]. Wskaźnik zachorowalności mężczyzn do kobiet wynosi 1,52–1, a mediana wieku to 41,7 roku [3].

Na podstawie kryteriów (WHO, *World Health Organization*) postać enteropatyczna chłoniaka T-komórkowego została podzielona na dwa podtypy: EATL typu 1 — pleomorficzny, który jest zwykle związany z oporną na leczenie chorobą trzewną (RCD, *refractory celiac disease*) i obejmuje 80–90% wszystkich przypadków EATL. Ten typ chłoniaka występuje z większą częstotliwością, czyli około 80% w krajach wysoko uprzemysłowionych, gdzie zarówno celiakia (CD, *coeliac disease*) oraz jej postać oporna (RCD) występują częściej [3, 4]. Enteropatyczny chłoniak T-komórkowy typu 2 — monomorficzny — jest dużo rzadziej związany CD i obejmuje 10–20% wszystkich przypadków EATL [5]. Ten typ ma znacznie szerszy zasięg: występuje on o wiele częściej w krajach, w których CD oraz RCD spotyka się rzadko, jak to ma miejsce na przykład w Azji [3, 4].

Postać enteropatyczna chłoniaka T-komórkowego najczęściej występuje w jelicie cienkim i grubym [6], chociaż może występować w każdym odcinku przewodu pokarmowego na przykład w żołądku lub dwunastnicy [5]. Objawy choroby nie są specyficzne i obejmują między innymi biegunkę, gorączkę, ból brzucha, spadek masy ciała, niedożywienie spowodowane gorszym wchłanianiem jelitowym, niedokrwistość z niedoboru żelaza, krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego [2, 3, 5, 6]. Enteropatyczny chłoniak T-komórkowy ma zazwyczaj postać guzków, wielogniskowych zmian wrzodziejących lub znacznie rzadziej guzów dużych rozmiarów. Może być to również postać zwężenia przewodu pokarmowego. Okazuje się, że bardzo często nacieka węzły chłonne okołokrezkowe oraz samą krezkę [6, 7]. W tym miejscu warto podkreślić, że EATL jest chłoniakiem bardzo agresywnym, w którym rokowanie jest bardzo złe. Mediana przeżycia dla trzech grup: przeżycie 6-miesięczne, roczne, 5-letnie wynosiła odpowiednio 33,4%, 23,8% oraz 11,9% [2].

Opis przypadku

Do szpitala zgłosiła się 36-letnia pacjentka z powodu stałego bólu w okolicy nadbrzusza i śródbrzusza środkowego, trwającego od około 2 miesięcy. Ponadto, od około miesiąca pojawiały się nocna gorączka z temperaturą do 38°C, dreszcze oraz nasilenie dolegliwości bólowych. Od tego czasu pacjentka ograniczyła jedzenie, w związku z czym nastąpiła utrata masy ciała o 5 kg. Wywiad z pacjentką przyniósł informację, że około 2 miesiące wcześniej przeprowadzono u niej eradykację *H. pylori* (pantoprazol, amoksycylina, klarytromycyna) przez 7 dni, co przyniosło krótkotrwałą (3-dniową) poprawę stanu zdrowia. Z powodu nawrotu dolegliwości (po

Introduction

Enteropathy-associated form of T-cell lymphoma (EATL) is very rare. Represents less than 5% of all gastrointestinal lymphomas [1], its incidence rate is about 0.5 to 1 per million in the general population [2]. Incidence rate of men to women is 1.52 to 1 and the median age is 41.7 years [3].

Based on the criteria of the World Health Organization (WHO), enteropathy-associated form of T-cell lymphoma has been divided into two subtypes: type I EATL — pleomorphic, which is usually associated with refractory celiac disease (RCD) and covers 80–90% of all cases of EATL. This type of lymphoma occurs at a higher frequency that is about 80% in Western countries where both celiac disease (CD) and its resistant form (RCD) are more frequent [3, 4]. Type II EATL — monomorphic is much less associated with celiac disease and covers 10–20% of all cases EATL [5]. This type has a much wider scope. It occurs more often in countries where CD and RCD are rare, as it is for example in Asia [3, 4].

Enteropathy-associated form of T-cell lymphoma is most common in the small and large intestine [6], although it can occur in any part of digestive tract — for example in the stomach or duodenum [5]. Symptoms of the disease are not specific and include: diarrhoea, fever, abdominal pain, weight loss, malnutrition caused by worse intestinal absorption, iron-deficiency anaemia, and haemorrhage from the lower gastrointestinal tract [2, 3, 5, 6]. EATL is usually in the form of nodules, multifocal ulcerations much less frequently tumours of great sizes. It may also be in the form of stenosis of the gastrointestinal tract. It turns out that very often invades the paramesenteric lymph nodes and mesentery itself [6, 7]. It should be emphasized that the EATL is very aggressive lymphoma, in which the prognosis is mostly bad. Median survival for the three groups of 6-month, 1-year, 5-year survival was 33.4%, 23.8% and 11.9% [2].

Case study

A 36-year-old female patient was admitted to hospital due to the constant pain in the upper abdomen and middle mesogastric, lasting about two months. Additionally, since approximately one month a night fever with temperatures up to 38°C, the shivers and an intensification of pain were present. Since then the patient has reduced ingestion, and therefore there was a weight loss of 5 kg. The patient interview revealed that about two months earlier an eradication of *H. pylori* (pantoprazol, Amoxicillin, clarithromycin — treatment lasted 7 days) was carried out, which brought relief to the patient for a period of 3 days. Then after 2 weeks a re-eradication (pantoprazol, amoxicillin, metronidazole) was performed, which lasted 10 days. Due to the lack of health improvement, the patient was admitted to the local hospital where tests were performed: CT of the abdomen, which unveiled abdominal abscess, fistulas between the small and large intestine, and increased wall thickness of the sigmoid colon. Panendoscopy and abdominal ultrasonography showed no pathological changes.

2 tyg.) wdrożono powtórne leczenie przeciw *Helicobacter* (pantoprazol, amoksycyлина, metronidazol), które trwało 10 dni. W związku z brakiem poprawy stanu zdrowia pacjentka została hospitalizowana w rejonowym szpitalu, gdzie poszerzono diagnostykę o USG jamy brzusznej i panendoskopię, w których nie wykazano istotnych zmian. Wobec tego wykonano tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy małej, w której stwierdzono ropień jamy brzusznej, przetoki między jelitem cienkim i grubym oraz pogrubienie ściany esicy.

Pacjentkę przekazano na oddział gastroenterologii, gdzie po intensywnym leczeniu farmakologicznym, w tym antybiotykoterapią (metronidazol 3 × 500 mg oraz ciprofloksacyna 2 × 500 mg), uzyskano ustąpienie gorączki. W badaniach laboratoryjnych obserwowano podwyższenie CRP do 45,9 mg/l (WBC 7,66 10³/μl, RBC 4,58 mln/μl), HGB 8,9 g/dl, HCT 30,0%, MCV 65,5 fl, MCH 19,4 pg, MCHC 29,7 g/dl, RDW-CV 16,9%, PLT 558 tys./μl, PCT 0,52%, Fe 9 μg/dl. Oprócz tego, w pomiarze stężeń elektrolitów, kreatyniny, przeciciał anti-Hbs, układu krzepnięcia, antygenu karcinoembrionalnego oraz antygenu CA 19-9 nie wykazano zmian patologicznych.

W podbrzuszu środkowym i prawym dole biodrowym pojawił się jednak bolesny guz. W wykonanym USG jamy brzusznej na pograniczu śród- i podbrzusza uwidoczono zbiornik płynowy o pogrubiałej ścianie, średnicy 80 × 90 mm oraz pogrubiałe, poszerzone, niedrożne przylegające do zbiornika pętle jelita cienkiego. Z uwagi na obraz USG wykonano rezonans magnetyczny (NMR) miednicy małej, w którym potwierdzono zmianę guzową śródbrzusza z patologicznym pogrubieniem ścian jelita i poszerzeniem pętli jelita czczego. W związku z pojawiającymi się objawami podniedrożnościowymi zlecono konsultację chirurgiczną, po której przekazano chorą na kliniczny oddział chirurgii ogólnej i zakwalifikowano do leczenia operacyjnego.

Pacjentka została przyjęta na oddział chirurgii w stanie ogólnym dobrym z bolesną, wyczuwalną palpacyjnie zmianą guzową w okolicy podbrzusza środkowego oraz hektyczną gorączką. Zdecydowano o wykonaniu zwiadowczej laparoskopii i chorą przekazano na blok operacyjny. Z uwagi na duże rozmiary wykrytej zmiany w badaniu palpacyjnym podjęto decyzję o laparotomii zwiadowczej. Po otwarciu powłok zlokalizowano dużą zmianę (ryc. 1), która okazała się olbrzymią, pogrubiałą, poszerzoną, licznie perforowaną pętlą jelita czczego, zrosniętą z okolicznymi pętlami jelita czczego oraz martwiczo zmienioną siecią większą (ryc. 2, 3). Zresekowano jelito wraz ze zmianą, a następnie zespolono kikuty jelita sposobem „koniec do końca”. Po zabiegu pacjentka czuła się dobrze. W 7. dobie po operacji w stanie ogólnym i miejscowym dobrym pacjentka opuściła szpital. Badanie histopatologiczne wykazało EATL typu 2. Chorą skierowano na oddział chemioterapii onkologicznej.

Dyskusja

Ze względu na brak specyficznych objawów oraz trudno dostępne badaniu miejsce występowania, jakim w omawianym przypadku było jelito czcze, występują

The patient was referred to the gastroenterology department in good general condition after 4-day antibiotic treatment (metronidazole 3 × 500 mg and Ciprofloxacin 2 × 500 mg), after which the night temperature rises subsided. During physical examination there was a palpable resistance with point tenderness at hypogastric, right and left iliac region, without any other deviation from the norm. The study revealed the following abnormalities: CRP 45.9 mg/l (WBC 7.66 thousand/μl, RBC 4.58 million/μl), HGB 8.9 g/dl, HCT 30.0%, MCV 65.5 fl, MCH 19.4 pg, MCHC 29.7 g/dl, RDW-CV 16.9%, PLT 558 thousand/μl, PCT 0.52%, Fe 9 g/dl. In addition to this — examination of the level of electrolytes, creatinine, antibodies anti-Hbs, coagulation factors, carcinoembryonic antigen and CA 19-9 antigen showed no pathological changes.

There was a decision made to perform a magnetic resonance imaging of the abdomen and the lesser pelvis, which revealed partial pathological thickening and widening of the ileum in the umbilical region on the border of abdomen and pelvis. An ultrasound examination was also performed bringing the presence of wide intestinal loop and large reservoir with a thick wall and a diameter of 80–90 mm in the hypogastric region. In consideration of the recurrent signs of partial ileus a surgical consultation was commissioned, after which the patient was transferred to the clinical department of general surgery and qualified for surgery.

The patient was admitted into a surgical ward in good general condition with painful, palpable change in the area of the hypogastric region. The fever has occurred in evening to about 38°C with no other ailment. It was decided to execute the exploratory laparoscopy and the patient was transferred to the operating theatre. Due to the large size of the detected malformation in the palpation it was decided to make an exploratory laparotomy. After opening the abdomen a large lesion was found (Fig. 1), which proved to be a huge, extended, jejunal loop with numerous perforations, connate with other sections of the intestine and necrotic changed greater omentum (Fig. 2, 3). A resection was made to pathologically changed intestine, followed by an anastomosis “end to end” mode. After surgery, the patient felt well. On the seventh day after surgery in good general condition the patient left the hospital. Histopathological examination revealed Enteropathy-associated form of T-cell lymphoma subtype II. The patient was referred to the oncological chemotherapy department.

Discussion

Due to the lack of specific symptoms and a position hardly accessible for examination, which in this case was the jejunum, there are limited diagnostic capabilities in those situations. Patients with EATL may have made the following tests: capsule endoscopy, double balloon enteroscopy, computer tomography, 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning (it is not recommended as the primary procedure, but it is useful in the evaluation of residual disease after chemotherapy), magnetic resonance enteroclysis [2].



Rycina 1. Rozdęte pętle jelita czczego zrosnięte z siecią większą
Figure 1. Distended loops of jejunum, connate with a greater omentum



Rycina 3. Usunięta zmiana oklejona martwiczo zmienioną siecią większą
Figure 3. Resected lesion adhered with necrotic grater omentum



Rycina 2. Usunięta, przecięta wzdłuż zmiana, z widocznymi perforacjami
Figure 2. Resected and cut longwise lesion with visible perforations

ograniczone możliwości diagnostyczne. U pacjentów z EATL można wykonać następujące badania: endoskopię kapsułkową, enteroskopię dwubalonową, tomografię komputerową, pozytronową tomografię emisyjną z wykorzystaniem 18F-fluorodeoksyglukozy (nie jest ono rekomendowane jako postępowanie podstawowe, ale jest pomocne w ocenie choroby resztkowej po chemioterapii), a także enteroklizę rezonansu magnetycznego [2].

Rozpoznanie chłoniaka powinno pociągać za sobą uzupełnienie diagnostyki o stopień zaawansowania choroby w skali Lunago i Manchester opracowanej dla pierwotnych chłoniaków przewodu pokarmowego, morfologię z rozmazem, badania biochemiczne: stężenie cholesterolu frakcji LDH, β_2 -mikroglobulin, kreatyniny, Aspat, Alat. W przypadkach możliwości zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), wskazane jest również wykonanie badań obrazowych [6]. Jak wielokrotnie podkreślano, rokowanie u pacjentów jest bardzo złe. Dodatkowo wyniki pogarsza wyjściowo zły stan zdrowia pacjentów (najczęściej w związku z przebytą perforacją przewodu

The diagnosis of lymphoma should involve complement diagnosis of disease severity on a scale Lunago and Manchester developed for primary lymphoma of the gastrointestinal tract, complete blood cell count, biochemical tests: LDH, β_2 -microglobulin, creatinine, AST, ALT. In cases where there is the possibility of central nervous system involvement, an imaging of the CNS is indicated [6]. As repeatedly noted, the prognosis for patients is very bad. In addition, the results are worsened by initially poor health condition of patients (usually in conjunction with a history of gastrointestinal perforation). It is impossible to clearly determine the prognosis of the patient — the international prognostic factor in this case does not matter, because most patients despite being at low risk have very bad prognosis [6].

There are currently no standardised treatment regimens. It should be noted that surgical treatment is only relevant in the case of perforation, obstruction, haemorrhage or large tumours. The treatment of choice is the use of CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone), group SNLG recommends more aggressive treatment with 1 × CHOP, followed by 3 cycles of IVE and HD + MTX auto HSCT (conditioning using BEAM chemotherapy with melphalan or TBI) [6].

pokarmowego). Nie da się jednoznacznie określić rokowania pacjenta — międzynarodowy wskaźnik rokowniczy w tym przypadku nie ma znaczenia, gdyż większość pacjentów, mimo że jest w grupie niskiego ryzyka, rokuje bardzo źle [6].

Nie ma obecnie ustandaryzowanych schematów leczenia. Warto zauważyć, że leczenie chirurgiczne ma znaczenie tylko w przypadku perforacji, niedrożności, krwawienia lub dużych guzów. Leczeniem z wyboru pozostaje zastosowanie chemioterapii CHOP (Cyklofosfamid, doksorubicyna — nazwa chemiczna Hydroxydaunomycy-

na, winkrystyna — początkowa nazwa Oncovin, Prednizolon — steroid), grupa *Scotland and the Northern Region of England* (SNLG) zaleca bardziej intensywne leczenie z zastosowaniem 1 × CHOP, następnie 3 cykle IVE oraz HD MTX + auto HSCT (kondycjonowanie z zastosowaniem chemioterapii BEAM lub melfalanu z TBI) [5].

Piśmiennictwo (References)

1. Bae JY, Ko BM, Min SK *et al.* A case of enteropathy-type T-cell lymphoma diagnosed by small bowel enteroscopy: a perspective on imaging-enhanced endoscopy. *Gut Liver*. 2012; 6: 516–519.
2. Kinaci E, Gunes ME, Huq GE. An unusual presentation of EATL type 1: emergency surgery due to life-threatening gastrointestinal bleeding. *Int J Surg Case Rep*. 2013; 4: 961–964.
3. Sun ZH, Zhou HM, Song GX, Zhou ZX, Bai L. Intestinal T-cell lymphomas: a retrospective analysis of 68 cases in China. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 296–302.
4. Kim JB, Kim SH, Cho YK *et al.* A case of colon perforation due to enteropathy-associated T-cell lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 1841–1844.
5. Wang L, Liu Y, Lin XY *et al.* A case of enteropathy-associated T-cell lymphoma (type I) arising in stomach without refractory celiac disease. *Diagn Pathol*. 2012; 7: 172.
6. Świerkowska-Czeneszew M, Szymczyk M, Romejko-Jarosińska J, Paszkiewicz-Kozik E, Dąbrowska-Iwanicka A, Walewski J. Diagnostyka i leczenie chłoniaków z obwodowych limfocytów T ze szczególnym uwzględnieniem postaci enteropatycznej (EATL). *Postępy Nauk Medycznych* 2012; 9: 720–724.
7. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, *et al.* Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood* 2010; 115: 3664–3670.

Adres do korespondencji (Address for Correspondence):

Dr hab. n. med. Zbigniew Lorenc
Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej i Urazów Wielonarządowych wraz z Zakładem Pielęgniarstwa Chirurgicznego
tel.: (032) 368–21–41, (032) 368–25–41
e-mail: chirurgiaogolna@wss5.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.04.2014 r.