

# Burkittův lymfom žaludku jako příčina sideropenické anémie u 14letého chlapce

MUDr. Anna Baštan, MUDr. Barbora Ludíková, Ph.D., MUDr. Zbyněk Novák, MUDr. Eva Karásková, Ph.D.

Dětská klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého Olomouc

Burkittův lymfom je agresivní non-Hodgkinský lymfom, který je tvořen zralými B buňkami. U dětí představuje 30 až 50 % všech nehodgkinských lymfomů. Léčebné výsledky jsou u dětských pacientů, oproti dospělé populaci, výborné. Základní léčebnou modalitu představuje chemoterapie zahrnující také CNS profylaxi spolu s biologickou léčbou. V naší kazuistice popisujeme případ 14letého chlapce s těžkou sideropenickou anémií jako prvním příznakem Burkittova lymfomu žaludku.

**Klíčová slova:** anémie, sideropenie, Burkittův lymfom.

## Gastric Burkitt's lymphoma as the cause of sideropenic anemia in a 14 years old boy

Burkitt lymphoma is aggressive non-Hodgkin lymphoma. It is formed by mature B cells. It represents 30–50% of all non-Hodgkin lymphoma among pediatric population. Therapeutic outcome is great compared to adult population. Treatment constitutes of chemotherapy including also central nervous system prophylaxis together with biological treatment. In our case report we describe 14 years old boy with severe sideropenic anemia as the first symptom of gastric Burkitt's lymphoma.

**Key words:** anemia, sideropenia, Burkitt's lymphoma.

## Úvod

Sideropenická anémie je nejčastější anémie dětského věku. Vzniká poruchou syntézy hemoglobinu v důsledku nedostatečných zásob železa v organismu. Podle příčiny lze tento typ anémie rozdělit do čtyř kategorií:

- Snížený přísun železa ve stravě.
- Zvýšené požadavky na přísun železa (růst, nezralost, cyanotické srdeční vady).
- Krevní ztráty: Perinatální (abruptce placenty, placenta previa, předčasný podvaz pupečníku). Postnatální (ztráty krve z GIT, urogenitálního traktu, plíc).
- Snížená absorpce železa (malabsorbní sy, IBD).

Jedná se o anémii mikrocytární, hypochromní. Typické laboratorní nálezy jsou uvedeny v tabulce č. 1 (1).

## Popis klinického případu

14letý chlapec byl přeložen na naše pracoviště k došetření těžké anémie nejasné etiologie. Poslední měsíc rodiče pozorovali zadýchávání, zvýšenou únavnost, chlapec si stěžoval na pozátěžovou bolest nohou a byl nápadně bledý. Bolesti břicha negoval, stolice byla pravidelně 1x za dva dny, bez krve či hlenu. B symptomy chlapec negoval (úbytek váhy, noční pocení, sub/febrilie).

Osobní anamnéza chlapce byla bez pozoruhodností. Byl narozen z fyziologické gravidity, řádně očkován, neštovice prodělal. Matka je zdravá. Otec abuzér alkoholu, je po operaci prasklého žaludečního vředu, s rodinou nežije. Chlapec má čtyři zdravé sourozence. Sociální situace v rodině byla a je velmi špatná.

Při přijetí byl chlapci naměřen vyšší krevní tlak (130/75 mm Hg) a tachykardie (116/min). Byl oběhově a dechově stabilní. V klinickém obraze dominovala výrazná bledost, kůže a sliznice byly bez známek krvácení, byl anikterický, bez cyanózy. Auskultační nález na srdci byl bez zásadní

**Tab. 1.** Laboratorní nálezy u sideropenické anémie

Hb	↓
Htk	↓
MCV	↓
MCH	↓
Fe	↓
ferritin	↓
TIBC	↑
transferin	↑
hepcidin	↓
TIBC – total iron binding capacity/celková vazebná kapacita pro železo	



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Anna Baštan, anna.bastan@fnol.cz  
Dětská klinika FN Olomouc  
I. P. Pavlova 185/6 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2020; 21(2): 113–116  
Článek přijat redakcí: 22. 11. 2019  
Článek přijat k publikaci: 4. 12. 2019

patologie, byl popsán pouze systolický šelest 1/6 – při anémii. Submandibulární lymfatické uzliny byly reaktivní, v jiných lokalitách lymfatické uzliny hmatné nebyly. Dýchání bylo poslechově čisté. Břicho bylo klinicky klidné, v nivau, bylo měkké a bez hmatné organomegalie.

### Vstupní laboratorní vyšetření

Ve vstupních odběrech dominovala těžká sideropenická anémie (Tab. 2). Biochemismus byl bez zásadnější patologie, zánětlivé parametry byly mírně elevovány (Tab. 3). Mikrobiologické vyšetření stolice prokázalo pozitivitu antigenu *Helicobacter pylori*, negativní bylo parazitologické vyšetření i antigen a toxin *Clostridium difficile*. Sérologické vyšetření krve neprokázalo protilátky proti *Listeria sp.*, proti vybraným antigenům salmonel, ani proti *Yersinia sp.*

Pro progredující anemizaci a pozitivitu *Helicobacter pylori* ve stolici bylo u chlapce indikováno gastroscopické vyšetření. Při endoskopii byla nalezena rozsáhlá ulcerace antra a angulární řasy žaludku Forrest III (Obr. 1).

Pro pozitivitu *Helicobacter pylori* byla zahájena jeho eradikace – i.v. koamoxicilin a klarithromycin.

Z biotického vzorku odebraném při gastrokopii byl při histologickém vyšetření, k našemu překvapení, popsán Burkittův lymfom (Obr. 2). Metodou molekulárního cytogenetického vyšetření typu FISH (= fluorescenční in situ hybridizace) bylo hodnoceno 311 jader interfázních buněk, z toho ve 14 % hodnocených buněk byla prokázána t(8;14)(q24;q32) vedoucí k fúzi genů MYC a IGH. Při imunofenotypizaci se ve vzorku nacházelo přibližně 25 % velkých B-lymfocytů, které nesly dobře exprimované znaky CD20, CD22 a kappa. Znak CD19 byl negativní. Tato vyšetření potvrdila histologickou diagnózu.

Zahájení léčby předcházelo zjištění rozsahu onemocnění dle St. Jude stážovacího systému. (2). V rámci protokolu chlapec podstoupil aspiraci a vyšetření kostní dřeně ze dvou odlišných míst. V kostní dřeni L3 blasty nalezeny nebyly.

CNS status byl u chlapce stanoven jako negativní a to na základě klinického vyšetření dětským neurologem, popisu magnetické rezonance mozku a provedení lumbální punkce se zhodnocením mozkomíšního moku – mozkomíšní mok byl bez přítomnosti blastů. Ke kompletizaci stagingu byla nutná další zobrazovací vyšetření. U chlapce byl proveden rentgenový

snímek hrudníku – nález na plicích a na srdci byl bez patologie, mediastinum bylo normální šíře. Patologie nebyla popsána ani na ultrazvukovém vyšetření břicha. Poslední zobrazovací vyšetření před zahájením léčby bylo PET CT trupu (147 MBq 2-deoxy-2-[18 F]fluoro-D-glukóza 18 F-FDG), kde byl popsán hypermetabolismus glukózy v zesílené stěně antra žaludku svědčící pro přítomnost viabilní nádorové tkáně (Obr. 3).

Na základě výše zmíněných vyšetření bylo u chlapce stanoveno lokalizované extranodální stadium (IE), tedy jedna nádorová masa (extranodálně).

Pro stanovení diagnózy a provedení stagingu byla zahájena léčba dle protokolu NHL Registry BFM 2012, skupina B-NHL, rameno R2. Chlapec léčbu toleroval dobře, bez tumor lysis syndromu, sekundární hypertenze byla kompenzována antihypertenzivy. Nyní je chlapec 32 měsíců po stanovení diagnózy. Má se do-

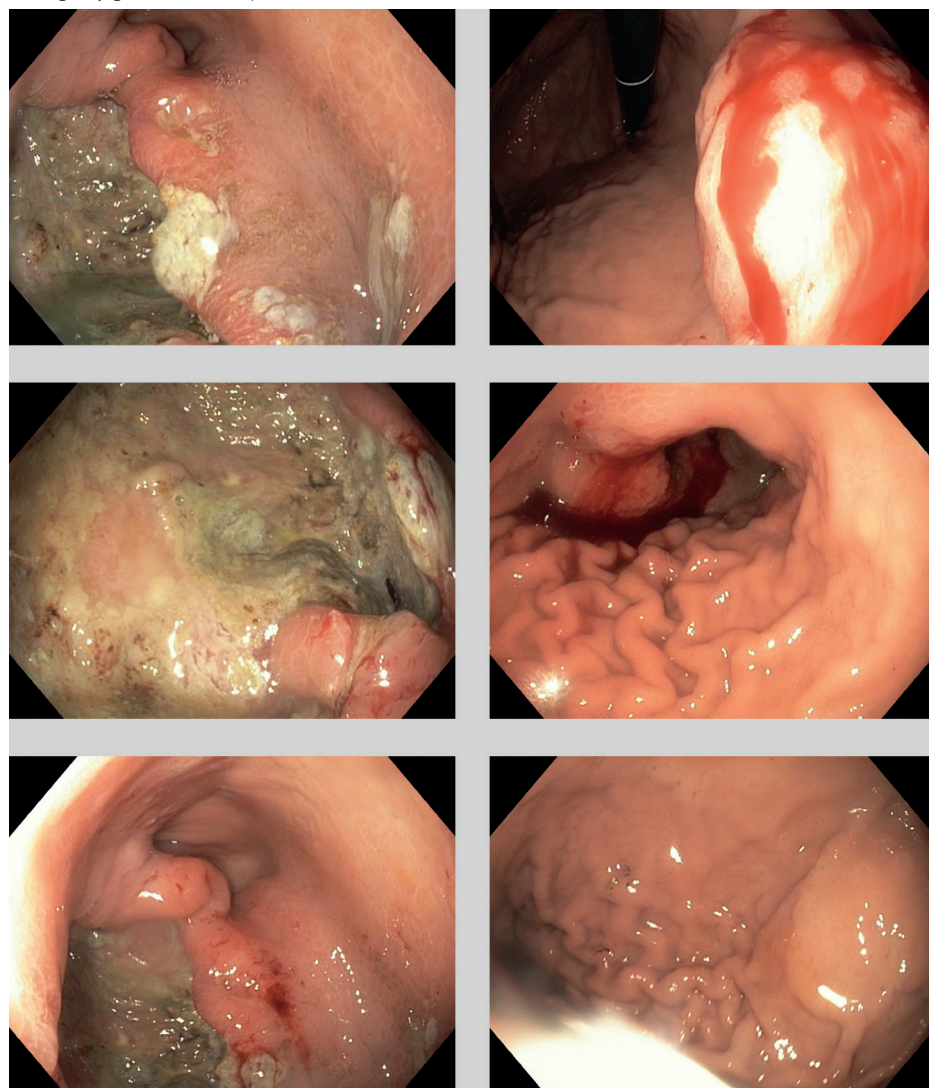
ře, je zapojen do běžného života, trvá remise onemocnění. Při kontrolním gastroscopickém

**Tab. 2.** Vstupní krevní obraz a železový soubor

WBC	9,29 × 10 <sup>9</sup> /l
RBC	2,34 × 10 <sup>12</sup> /l
Hgb	50 g/l
HCT	0,17 ratio
MCV	73,5 fl
MCH	21,4 pg
MCHC	29,1 g/dl
RWD	20,00%
PLT	457 10 <sup>9</sup> /l
RET	0,046 ratio
Fe	2,3 μmol/l
FeCVK	68,7 μmol/l
FeVK	66,4 μmol/l
FER	8 μg/l
vitB12	193 ng/l
STR	21,4 mg/l
qSTR/Fer	23,7

legenda: STR – solubilní transferinový receptor, qSTR/Fer – volné transferinové receptory

**Obr. 1.** Rozsáhlá ulcerace antra a angulární řasy žaludku Forrest III s naválými okraji. Deformace lumen antra žaludku, hyperemie sliznice bulbu duodena, hyperemie a nodulace sliznice žaludku, obraz erozivní ezofagitidy gr. A dle LA, v.s. porucha evakuace žaludku





**Tab. 3.** Vstupní biochemie

Na	134 mmol/l
K	4,56 mmol/l
Cl	95 mmol/l
Ca	2,35 mmol/l
Mg	0,98 mmol/l
P	1,71 mmol/l
U	3,7 mmol/l
Kr	45 μmol/l
KM	190 μmol/l
Bi	3 μmol/l
ALT	0,22 μkat/l
AST	0,27 μkat/l
ALP	2,39 μkat/l
GGT	0,26 μkat/l
LDH	4,13 μkat/l
AMS	0,79 μkat/l
LIP	0,21 μkat/l
CB	70,4 g/l
ALB	39,8 g/l
CRP	17,5 mg/l
IL-6	16,2 ng/l

vyšetření byla nalezena stacionární jizva po ulceraci angulární řasy a antra žaludku, trvající hyperemie a nodulace sliznice žaludku.

## Burkittův lymfom

Primární nádory žaludku jsou v pediatrické populaci velmi vzácné. Jeden z nejčastějších gastrointestinálních tumorů u dětí je Burkittův lymfom (3). Jeho nejčastější GIT lokalizací je tenké a tlusté střevo (4).

Burkittův lymfom je agresivní non-Hodgkinský lymfom, který je tvořen zralými B buňkami. U dětí představuje 30 až 50 % všech nehodgkinských lymfomů (5). Léčebné výsledky jsou u dětských pacientů, oproti dospělé populaci, výborné.

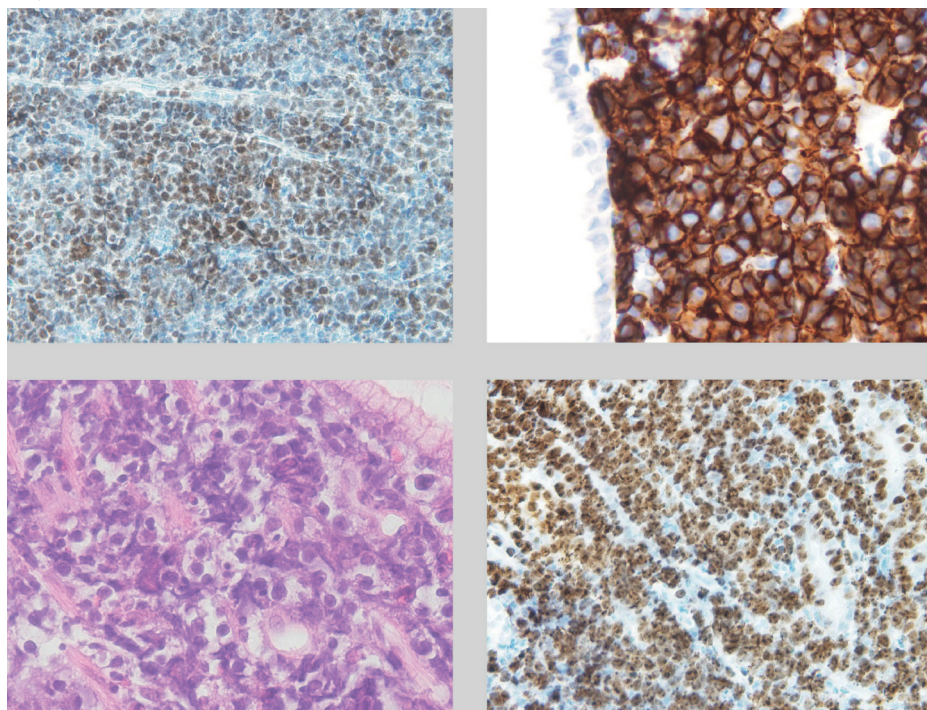
### Světová zdravotnická organizace

klasifikuje Burkittův lymfom do tří klinických skupin (6):

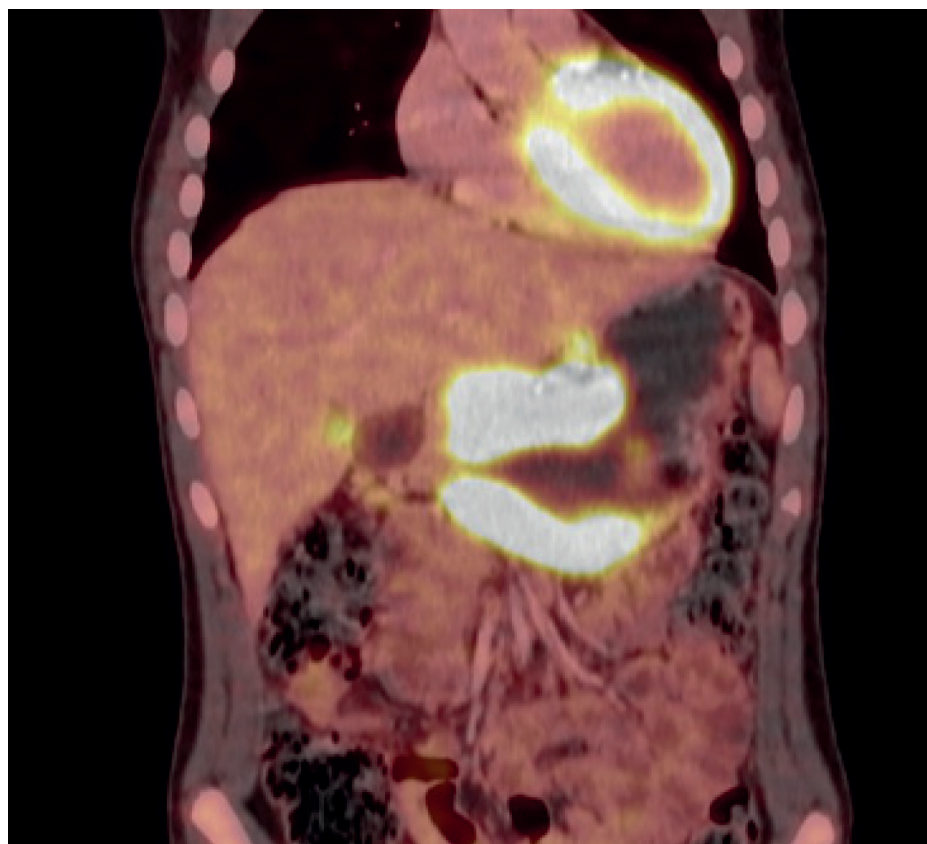
- Endemický BL – nejčastější malignita dětského věku v rovníkové Africe, spojena s infekcí virem Epstein-Barr (EBV).
- Sporadický BL – většina případů v USA a v Evropě. EBV negativní.
- Spojený s imunodeficitem – HIV, po transplantaci, vrozené imunodeficiency.

Sporadická forma se nejčastěji vyskytuje v extranodální lokalizaci (3). V patofyziologii tohoto onemocnění se uplatňuje a je pro něj typická translokace c-myc protoonkogenu z chromozómu 8 na 2, 14 nebo 22 do oblasti

**Obr. 2.** V jednom z fragmentů je zastižena infiltrace dominující středně velkou blastickou lymfoidní populací s paracentrálně lokalizovanými jádřky, bazofilní cytoplazmou, akcentovanou apoptotickou aktivitou a "starry sky" obrazem. Neoplastická populace vykazuje v hodnotitelných partiích pozitivitu CD20, jaderná pozitivita c-Myc je detekována ve více než 90 %, jaderná pozitivita Ki67 přesahuje 95 % neoplastické populace



**Obr. 3.** (147 MBq 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucosis (18F-FDG): Hypermetabolismus glukózy v zesílené stěně antra žaludku = viabilní nádorová tkáň



kódující imunoglobulinové řetězce. Změnou pozice c-myc dochází k jeho neregulované expresi a k nekontrolovanému množení buněk

(7). Ve většině případů se jedná o translokaci z chromozómu 8 na 14 (8) (Obr. 4). Efekt léčby a prognóza nezávisí na variantě translokace (9).

## Laboratorní diagnostika

### Imunofenotypizace potřebná ke

#### stanovení diagnózy (10):

- Imunohistochemie: CD45(LCA), CD20, CD3, BCL2, BCL6, Ki-67, TdT
- Cytoflowmetrie: kappa/lambda, CD45, CD20, CD3, CD5, CD19, CD10, TdT
- Fluorescenční in situ hybridizace (FISH) či cytogenetika: t(8;14), MYC.

#### Histopatologie (11):

Burkittův lymfom je tvořený zralými B buňkami střední velikosti. Cytoplazma je silně basofilní s přítomnými tukovými vakuolami. Typický je vysoký mitotický index a velký počet makrofágů jako následek četných apoptóz – tzv. „obraz hvězdného nebe“.

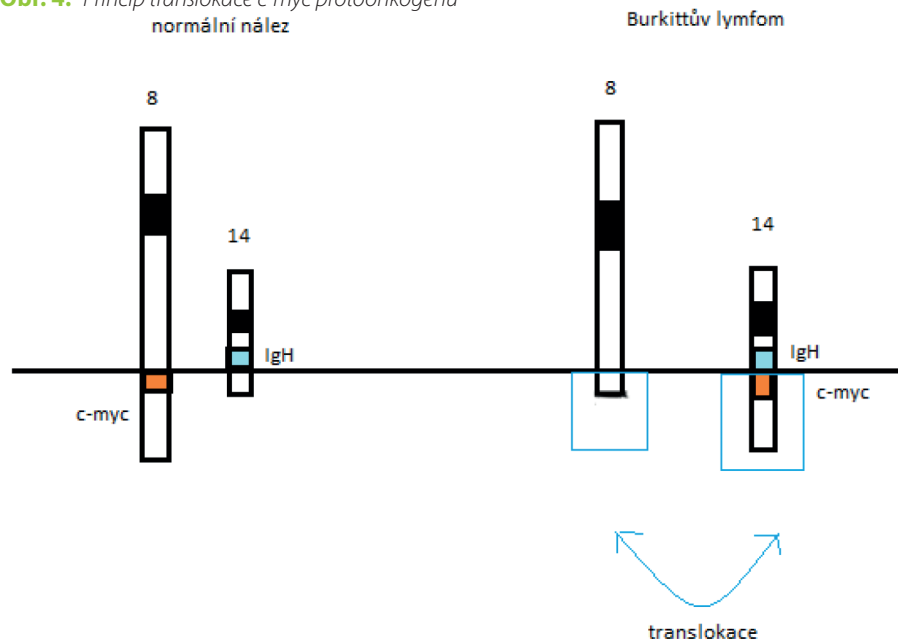
## Léčba

Dětsští pacienti jsou léčeni kombinovanou chemoterapií. V současné době dle protokolu NHL Registry BFM 2012.

## Závěr

Sideropenická anémie patří mezi nejčastější anémie dětského věku. V hledání příčiny

Obr. 4. Princip translokace c-myc protoonkogenu



se v první řadě zaměřujeme na nedostatečný příjem železa potravou. Pokud se tato nepotvrdí, musíme vždy myslet na poruchy GI traktu; ať už s následkem sníženého vstřebávání železa či zvýšených ztrát – krvácení. Burkittův

lymfom patří mezi vzácná onemocnění dětského věku, mezi tumory lokalizovanými v zažívacím traktu je však u dětí nejčastější.

Grantová podpora: IGA\_LF\_2019\_034

## LITERATURA

1. Lebl J, Janda J, Pohunek P, Starý J. Klinická pediatrie. Praha: Galén, 2014: 698 s.
2. Murphy S. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. Semin Oncol 7, 332339 (1980).
3. Kapitančuk M, Vaščiūnaitė A, Augustinienė R, Sakalinskienė J, Kleintienė G. Primary gastric Burkitt lymphoma-induced anaemia: a case report and a literature review. Acta medica Litua. 25, 23–30 (2018).
4. Ladd A, Grosfeld J. Gastrointestinal tumors in children and adolescents. Semin Pediatr Surg 15, 37–47 (2006).
5. Šmardová L. et al. Burkittův lymfom: přehled patofyziologie,

- diagnostiky a terapie. Transfuzie a Hematol. 2008; (14): 131–139.
6. Swerdlow S. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (2017).
7. Shustik J. et al. Follicular non-Hodgkin lymphoma grades 3 A and 3 B have a similar outcome and appear incurable with anthracycline-based therapy. Ann. Oncol. 22, 1164–1169 (2011).
8. Zhang Q, Foucar K. Bone marrow involvement by Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Hematol Oncol Clin North Am 23, 873–902 (2009).
9. Gualco G, Weiss L, Harrington JrW, Bacchi C. Nodal diffuse large b-cell lymphomas in children and adolescents: immu-

- nohistochemical expression patterns and c-myc translocation in relation to clinical outcome. Am J Surg Pathol. 2009; (33) 1815–1822.
10. Zelenetz A, Gordon L, Abramson J. et. al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell Lymphomas. National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas. Natl. Compr. Cancer Netw. 5, 79–84 (2019).
11. Chisti MM, Haresh K. How is Burkitt lymphoma characterized in the histologic findings of NHL/B-cell lymphoma? Medscape (2018). Available at: <https://www.medscape.com/answers/202677-89804/how-is-burkitt-lymphoma-characterized-in-the-histologic-findings-of-nhlb-cell-lymphoma>.