

Hodgkin-lymphomához társult eltűnőepeút-szindróma

Boldizsár Szandra dr. ■ Rottek János dr. ■ Schneider Tamás dr.
Varga Fatima dr. ■ Szaleczky Erika dr.

Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia A Osztály, Budapest

Az eltűnőepeút-szindróma ritka, rossz prognózisú kórkép. Az epeutak progresszív destrukciójával, az intrahepaticus epeutak eltűnésével jár, epepangáshoz, biliaris cirrhosishoz, végül májelégtelenséghez vezet. A háttérben álló kiváltó okok között infekciók, ischaemia, gyógyszermellékhatások, illetve daganatos megbetegedések szerepelhetnek. A malignitások közül a leggyakrabban a Hodgkin-lymphomához társult formájával találkozhatunk. Cikkünkben egy fiatal, Hodgkin-lymphomás betegünk esetét szeretnénk bemutatni, akinél az icterus háttérében eltűnőepeút-szindróma igazolódott, melyet egyéb okok kizárását követően szövettani mintavétellel igazoltunk. A két ciklus ABVD-protokoll szerinti kezelést követő PET/CT az alapbetegség tekintetében komplett metabolikus remissziót igazolt. A klinikai javuláshoz azonban hosszú hónapokra volt szükség. Végül az epeúteltűnés esetünkben reverzibilis folyamatnak bizonyult, az alapbetegség tekintetében a komplett metabolikus remisszió elérésével az epeút-károsodás megállítható volt. *Orv Hetil.* 2021; 162(22): 884–888.

Kulcsszavak: Hodgkin-lymphoma, eltűnőepeút-szindróma, epeúteltűnés, májelégtelenség

Hodgkin's lymphoma-related vanishing bile duct syndrome

Vanishing bile duct syndrome is a rare form of liver injury with poor prognosis. It is a condition characterized by progressive destruction and loss of the intrahepatic bile ducts leading to cholestasis, biliar cirrhosis and finally liver failure. It has been described in different pathologic conditions including infections, ischemia, adverse drug reactions and malignancies. The Hodgkin's lymphoma-associated type occurs most frequently among the forms of the disease of malignant origin. In this report, we introduce the case of a 32-year-old male patient with Hodgkin's lymphoma, diagnosed with vanishing bile duct syndrome upon liver biopsy as a root cause behind his icterus. The PET/CT has proven complete metabolic remission after 2 cycles of ABVD chemotherapy. Clinical improvement, however, occurred only after several months. Finally the loss of bile ducts proved to be a reversible process, the complete metabolic remission of Hodgkin's lymphoma resulted in the regeneration of the bile ducts.

Keywords: Hodgkin's disease, vanishing bile duct syndrome, loss of bile ducts, liver failure

Boldizsár Sz, Rottek J, Schneider T, Varga F, Szaleczky E. [Hodgkin's lymphoma-related vanishing bile duct syndrome]. *Orv Hetil.* 2021; 162(22): 884–888.

(Beérkezett: 2020. október 22.; elfogadva: 2020. november 21.)

Rövidítések

ABVD = Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; ALP = (alkaline phosphatase) alkalikus foszfatáz; AMA = antimitokondriális antitest; ANA = antinukleáris antitest; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; CK7 = citokeratin-7; CMV = cytomegalovirus; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; FDG = fluoro-dezoxi-glükóz; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; HIV = humán immundeficiencia-vírus; KMR = komplett metaboli-

kus remisszió; LKM1 = (liver-kidney microsome type 1) 1-es típusú máj-vese mikroszóma elleni antitest; MR = mágneses rezonancia; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; PET/CT = (positron-emission tomography/computer tomography) pozitronemissziós tomográfiával kombinált számítógépes tomográfia; SLA = (soluble liver antigen) szolubilizáló májantigén; SMA = (anti-smooth muscle antibody) simaizom-ellenes antitest; TARC = thymus and activation-regulated chemokine; U/l = (unit per liter) egység per liter

Az eltűnőepeút-szindróma ritka, rossz prognózisú kórkép. Az epeutak progresszív destrukciójával, az intrahepaticus epeutak eltűnésével jár, epepangáshoz, biliaris cirrhosishoz, végül májelégtelenséghez vezet. Kialakulását számos tényező kiválthatja, például infekciók, ischaemia,

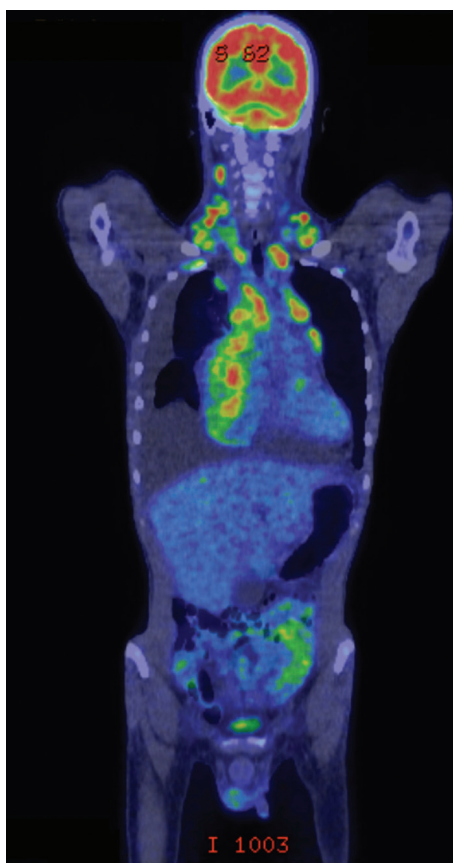
gyógyszerek, allograftrejekció, illetve – humorális faktorok révén – különböző malignitások (1. táblázat) [1].

A daganatos okok közül a leggyakoribb a Hodgkin-lymphomához társult forma. Patomechanizmusa nem teljesen tisztázott. Egyes feltételezések szerint a háttérben celluláris immunmechanizmus, citotoxikus T-sejtek okozta epeút-destrukció áll, míg más teóriák a Hodgkin-sejtek által termelt toxikus citokineket teszik felelőssé a ductopeniáért [2–4].

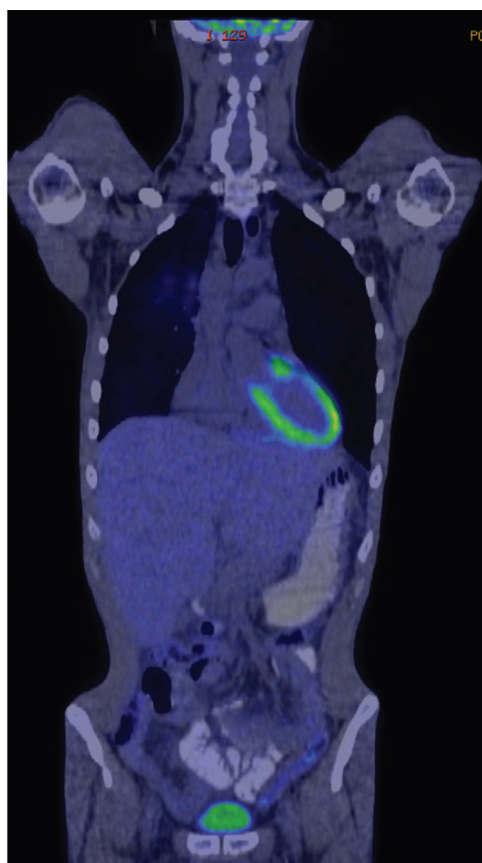
A károsodás a leginkább a 15 mikrométernél kisebb ductulusokat érinti [5], így a hepatobiliaris képalkotó vizsgálatok általában nem elegendőek a kórisme felállításához. A definitív diagnózis az egyéb okok kizárását követően májbiopsziával támasztható alá. A szövettani mintának legalább 10 portalis triaszt kell tartalmaznia, melyek több mint 50%-ából hiányzik az epeút [6]. A folyamat potenciálisan reverzibilisnek tekinthető; a cél az alapbetegség tekintetében a mielőbbi komplett metabolikus remisszió (KMR) elérése, mely által a további epeút-károsodás megállítható [7]. Reverzibilis esetben a klinikai javuláshoz hónapok vagy akár évek is szükségesek lehetnek. Irreverzibilis károsodás esetén a májtranszplantáció jelenthet terápiás lehetőséget [8].

1. táblázat | Kiváltó tényezők

Gyógyszerek	Szulfametoxazol-trimetoprim, meropenem, allopurinol, levofloxacin, ibuprofén, szertralin, temozolomid, oxkarbazepin, lamotrigin, valproát, azitromicin, moxifloxacin, klórpromazin, karbamazepin, interferon, mikofenolát-mofetil, anabolikus szteroidok
Infekciók	Humán immundeficiencia-vírus (HIV), cytomegalovírus (CMV), Epstein-Barr-vírus, <i>Cryptosporidium</i> , reovírus (3-as típus)
Malignitások	Lymphomák (B-sejtes, T-sejt-gazdag B-sejtes, Hodgkin-lymphoma, anaplasztikus nagysejtes lymphoma)
Immunológiai okok	Primer biliaris cholangitis, primer szklerotizáló cholangitis, sarcoidosis, krónikus graft versus host betegség



2018. 06. 26.

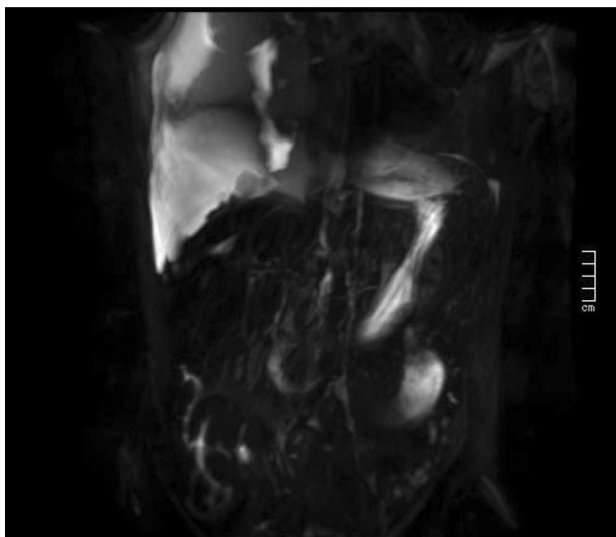


2018. 08. 31.

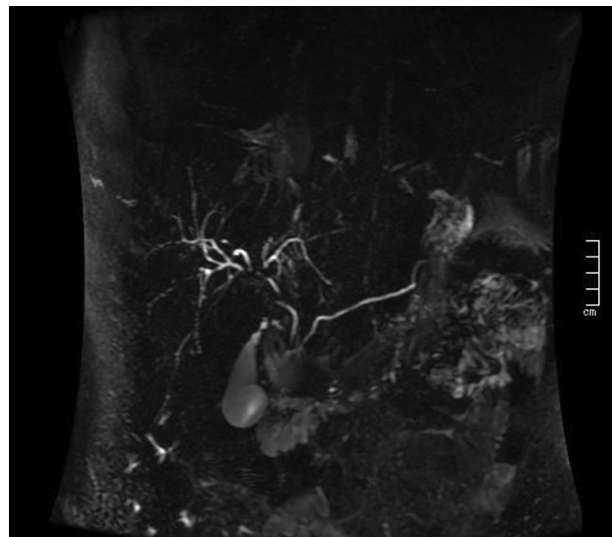
1. ábra

Kezelés előtti és utáni PET/CT vizsgálat. A két ciklus ABVD-kezelést követő PET/CT kontrollvizsgálaton a lymphoma aktív jelenlétére utaló FDG-halmozás nem mutatható ki

ABVD = Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; FDG = fluoro-dezoxi-glükóz; PET/CT = pozitronemissziós tomográfiával kombinált számítógépes tomográfia



2018. 07. 05.

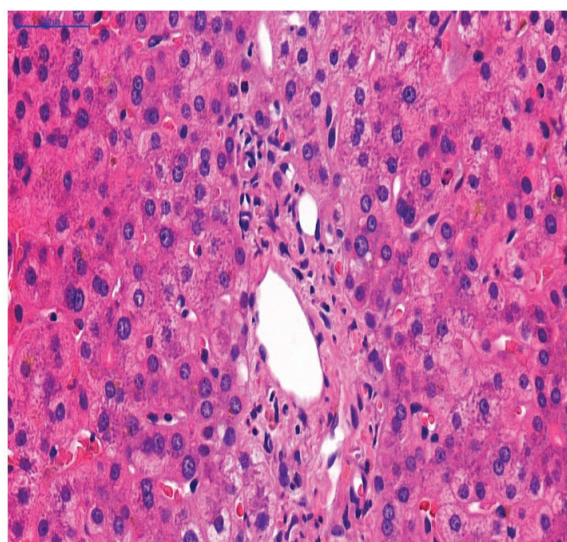
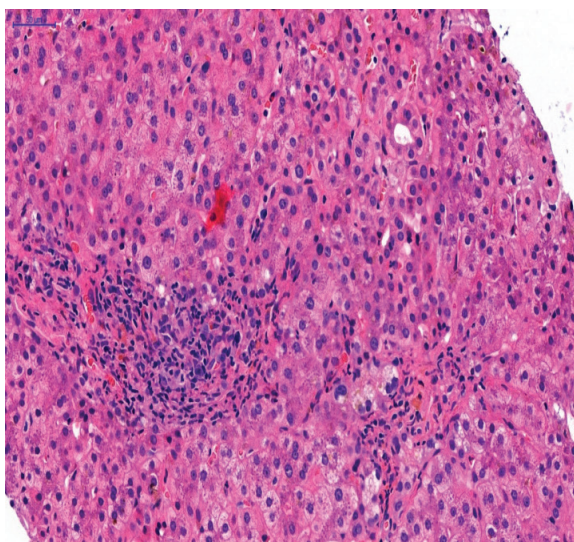


2019. 05. 03.

2. ábra

MR-kolangiográfia. Kezdetben jellemzőek a gracilis, vékony, alig ábrázolódó epeutak. A kontroll-MR-kolangiográfia során a ductus choledochus kissé egyértelműbben ábrázolódik, egy-egy intrahepaticus epeút is jobban elkülöníthető

MR = mágneses rezonancia



3. ábra

Hagyományos hematoxilin-eozin festés. A kisebb nagyításon látszik egy lobos portalis terület, nyilvánvaló epeút nélkül. A környező parenchymában cholestasisra utaló jelek, epepigment, acinarisan elrendezett hepatocyták. A nagyobb nagyítás egy szép, portalis területet mutat, nyilvánvaló portalis véna és hepaticus artéria átmetszettel, de hiányzik az interlobularis epeút

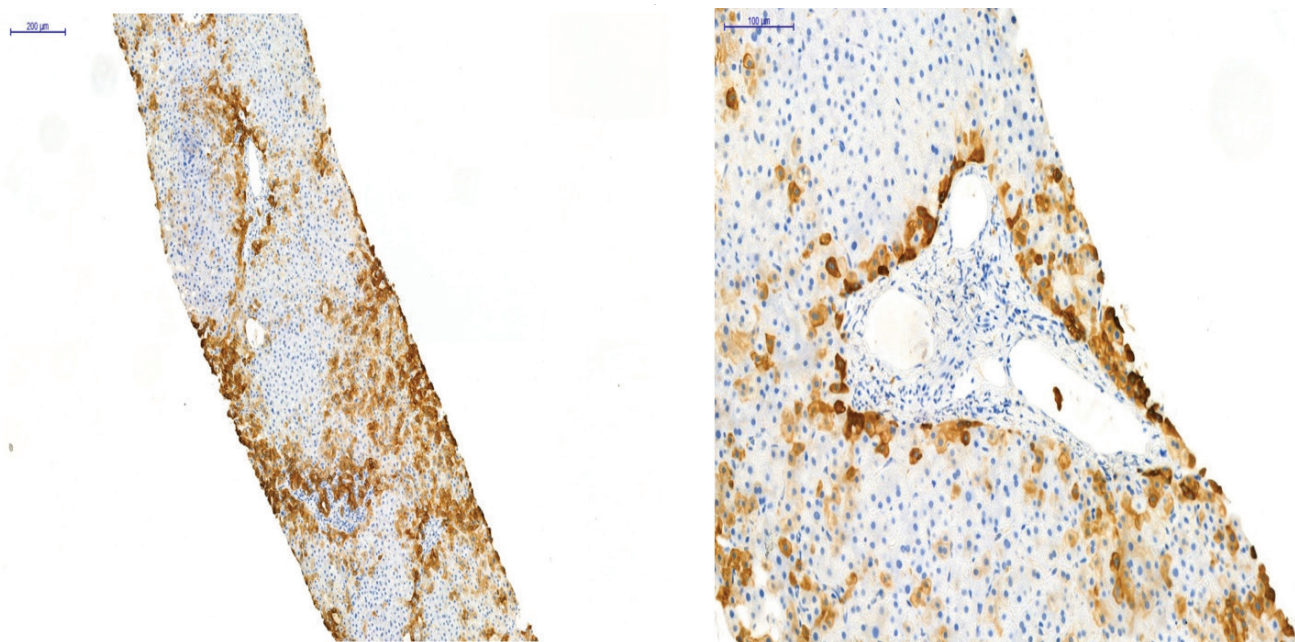
Esetismertetés

32 éves férfi betegünk anamnézisében érdemi megbetegedés, gyógyszeresedés vagy alkoholfogyasztás nem szerepel. 2018 májusában indult a kivizsgálása tartós köhögés, a jobb oldali hilusig érő pleurális folyadékgyülem miatt. A mellkasi folyadék citológiai vizsgálata, illetve egy subcarinalis nyirokcsomó transbronchialis vékonytű-aspirációs vizsgálata negatív eredményt hozott.

A mellkas-CT-n az elülső mediastinumban a jobb oldalon $6,3 \times 8 \times 18,7$ cm lágyrész-képlet ábrázolódott, mely a szívet kissé balra tolta; a nyakon, a mediastinumban, hilarisan és paraaorticusan patológiás méretű nyi-

rokcsomók kerültek leírásra; pericardialis és jobb oldali pleurális folyadék látszódtott. Egy nyaki nyirokcsomó core-biopsziás anyagának szövettani vizsgálata végül klasszikus, nodular sclerosis altípusú Hodgkin-lymphomát igazolt. 'Staging' PET/CT vizsgálat (1. ábra) alapján a betegség II/B klinikai stádiumúnak bizonyult.

A diagnózissal egyidejűleg betegünknel icterus jelentkezett. Laboratóriumi leleteiben obstrukciószenzimemelkedést, emelkedett összbilirubinszintet, direktbilirubinaemiát észleltünk (GGT: 81 U/l, ALP: 866 U/l, szérumbilirubin: 277 $\mu\text{mol/l}$, direktbilirubin: 194 $\mu\text{mol/l}$). Az emelkedett májfunkciós értékek mellett kiemelendő az enyhe CRP-emelkedés, a thrombocytosis,



4. ábra | Citokeratin-7 elleni antitesttel történő festéssel egy epeút nélküli portális mező, valamint a parenchymában kiterjedten CK7-pozitív hepatocyták láthatók. A hepatocytákra a CK7-negativitás jellemző, a CK7-pozitivitás megjelenése cholestasisra utal

a grade 3. lymphopenia, illetve a 2000 pg/ml fölötti TARC-érték.

Az icterus okának tisztázására hasi ultrahangvizsgálat történt, melyen a hepatomegálián kívül kóros eltérés nem ábrázolódott, májkapui nyirokcsomók, epeúttágulat nem került leírásra. A hasi CT a hepatomegálián kívül szintén nem mutatott egyéb kóros eltérést. A virológiai vizsgálatok – beleértve a hepatitis A-, B-, C- és E-vírus-, CMV-, Epstein–Barr-vírus-PCR-vizsgálatokat, a HIV szerológiai vizsgálatot – negatív eredményt hoztak. Az autoimmun hepatitis autoimmun panelvizsgálattal (ANA, SMA, LKM1, SLA, AMA) kizárásra került. A PET/CT vizsgálaton a májban sem gócos dúsítás, sem denzitásetérés nem ábrázolódott. Ezt követően MR-kolangiográfia történt, melyen a gracilis, vékony, alig ábrázolódó epeutak a klinikummal összefüggésben felvetették az eltűnőepeút-szindróma lehetőségét (2. ábra).

A feltételezett diagnózissal szteroid adását kezdtük, kezdetben 1 mg/tskg dózissal, majd terápiás válasz hiányában 2 mg/tskg-ra emelve a dózist, urzodeoxikólsavval és kolesztiraminnal kiegészítve. A kezdeti minimális javulást követően azonban a májenzimek értékei tovább romlottak, az obstrukciós enzimek mellett a parenchymás enzimek is érintetté váltak, a bilirubinszint 300 $\mu\text{mol/l}$ érték fölé nőtt, így végül a szövettani mintavétel mellett döntöttünk. Szúrható góc hiányában a májbiopszia vakon történt. A szövettani képeken látható, epeút nélküli portális triászok megerősítették az eltűnőepeút-szindróma diagnózisunkat. Hagyományos hematoxilín-eozin festéssel kisebb nagyításon egy lobos portális terület látszott, nyilvánvaló epeút nélkül (3. ábra). A környező parenchymában cholestasisra utaló jelek, epepigment, acinarisan elrendezett hepatocyták voltak meg-

figyelhetők. A nagyobb nagyítás egy szép, portális területet mutatott, nyilvánvaló portális véna és hepaticus artéria átmetszettel, de az interlobularis epeút hiányzott. Citokeratin-7 (CK7) elleni antitesttel történő festéssel egy epeút nélküli portális mező, valamint a parenchymában kiterjedten CK7-pozitív hepatocyták voltak láthatók (4. ábra). A hepatocytákra a CK7-negativitás jellemző, a CK7-pozitivitás megjelenése cholestasisra utal. A csekély irodalmi adat alapján az eltűnőepeút-szindróma javulása az alapbetegség mielőbbi komplett remisszióba hozatalától várható. Ezért a II/B stádiumú Hodgkin-lymphoma kezelését az ABVD-protokoll szerint kezdtük. Teljes dózisu kemoterápia mellett döntöttünk, a kifejezetten magas májenzimek ellenére dózisredukció nem történt ([A]driamycin 25 mg/m², [B]leomycin 10 IU/m², [V]inblastin 6 mg/m², [D]acarbazine 375 mg/m², 1. és 15. nap). A két ciklus ABVD-kezelést követő kontroll PET/CT vizsgálaton a lymphoma aktív jelenlétére utaló FDG-halmozás nem volt detektálható, KMR igazolódott (1. ábra). A harmadik ciklust már Bleomycin nélkül folytattuk, a kezelést további két ciklussal tettük teljessé.

Reményeinkkel ellentétben a májfunkciós értékek az egész kezelés alatt és a komplett remisszió elérését követő fél évben is rendkívül magas értéken stagnáltak, a bilirubinszint mindvégig 300 $\mu\text{mol/l}$ fölötti értéken mozgott. Mindehhez súlyos tünetek, kínzó viszketés, étvágytalanság, cachexia felé hajló állapot is társult. A májtranszplantáció csak két év KMR-t követően jelenthet terápiás lehetőséget, így áthidaló megoldásként, tüneti kontrollként szelektív bilirubinaferézist terveztünk.

Azonban az utolsó ciklus ABVD-t követően fél évvel a májfunkciós értékek lassú, de folyamatos javulásnak in-

dultak. A kontroll-MR-kolangiográfián is jól ábrázoló-dó, kevésbé gracilis epeutak kerültek leírásra (2. ábra). A kezelés befejeztét követően két évvel a májfunkciós értékek a normáltartományban vannak, betegünk panasz- és tünetmentes, a Hodgkin-lymphomát továbbra is komplett remisszióban tudjuk.

Megbeszélés

A Hodgkin-lymphomához társult eltűnőepeút-szindróma ritka, nehezen kezelhető kórkép. A nemzetközi szakirodalomban többségében csak esetismertetésekkel találkozhatunk; az első ilyen 1993-ból származik [2], és 2009-ig mindössze 29 esetleírást közöltek [1]. A Hodgkin-lymphomához társult eltűnőepeút-szindróma kezelése a tisztázatlan patomechanizmus és a csekély, egymásnak ellentmondó irodalmi adat miatt nehéz. Az egyetlen megoldást az alapbetegség mielőbbi kuratív célú kezelése jelenti, azonban nincs konszenzus azzal kapcsolatban, hogy teljes dózisz kemoterápia adandó-e, vagy a rossz májfunkció miatt dózisredukció szükséges [9]. Az antraciklinek és *Vinca*-alkaloidok a májban metabolizálódnak, így májfunkciós eltérések esetén a dózis módosítása szükséges (50 µmol/l bilirubinszint fölött 50% dóziscsökkenés). Egy esetleírás szerint ezért a májfunkció javulásáig áthidaló megoldásként a modern terápiák mellett kiszoruló, nitrogén-mustárok közé tartozó meklóretamin használható [10]. További lehetőséget jelenthet a ciklofoszfamid + dexametazon kombináció vagy I/II. stádium esetén a sugárterápia [7]. Az alapbetegség mielőbbi kemoterápiás kezelésén túl tüneti kontrollként urzodeoxikólsav, kolesztiramin adása, illetve az aferézis jelenthet előnyt, ám ezekről is limitált adatok állnak rendelkezésre [4, 6, 11]. Átmeneti bilirubinszint-csökkenést írtak le rifampicin alkalmazása mellett is [12]. A CD20-ellenes monoklonális antitesttel, rituximabbal való kiegészítés a CD20-negatív esetekben is terápiás lehetőséget jelenthet [10].

Következtetés

A Hodgkin-lymphomához társult eltűnőepeút-szindróma korai felismerés esetén, az alapbetegség korai standard kezelésével, a cholestasis megfelelő terápiájával potenciálisan reverzibilis folyamat, az epeutak károsodása a komplett remisszió elérésével megállítható. Irreverzibilis esetben a Hodgkin-lymphoma remissziójában a májtranszplantáció terápiás lehetőséget jelenthet.

Anyagi támogatás: A közlemény anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. Sz.: Irodalomkutatás, a kézirat megírása. R. J., V. F.: Irodalomkutatás. S. T., Sz. E.: Szakmai irányítás, a kézirat áttekintése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük Nagy Péter professzor úrnak (Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet), hogy a szövettani ábrákat rendelkezésünkre bocsátotta.

Irodalom

- [1] Bakhit M, McCarty TR, Park S, et al. Vanishing bile duct syndrome in Hodgkin's lymphoma: a case report and literature review. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 366–372.
- [2] Hubscher SG, Lumley MA, Elias E. Vanishing bile duct syndrome: a possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin's lymphoma. *Hepatology* 1993; 17: 70–77.
- [3] De Medeiros BC, Lacerda MA, Telles JE, et al. Cholestasis secondary to Hodgkin's disease: report of 2 cases of vanishing bile duct syndrome. *Haematologica* 1998; 83: 1038–1040.
- [4] Amer S, Muqetadnan M, Rahman A, et al. Vanishing bile duct syndrome: a rare cause of jaundice in Hodgkin's lymphoma. *Turk J Gastroenterol.* 2013; 24: 444–446.
- [5] Anugwom C, Goetz G, Hassan M. Vanishing bile duct syndrome preceding the diagnosis of Hodgkin lymphoma. *ACG Case Rep J.* 2020; 7: e00336.
- [6] Ludwig J, Wiesner RH, LaRusso FN. Idiopathic adulthood ductopenia. A cause of chronic cholestatic liver disease and biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 1988; 7: 193–199.
- [7] Ballonoff A, Kavanagh B, Nash R, et al. Hodgkin lymphoma-related vanishing bile duct syndrome and idiopathic cholestasis: statistical analysis of all published cases and literature review. *Acta Oncol.* 2008; 47: 962–970.
- [8] Rios R, Herrero JI, Quiroga J, et al. Idiopathic adulthood ductopenia: long-term follow-up after liver transplantation. *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 1420–1423.
- [9] Greca DR, Cunha-Silva M, Costa LB, et al. Vanishing bile duct syndrome related to DILI and Hodgkin lymphoma overlap: a rare and severe case. *Ann Hepatol.* 2020; 19: 107–112.
- [10] Hallén K, Sangfelt P, Nilsson T, et al. Vanishing bile duct-like syndrome in a patient with Hodgkin lymphoma. Pathological development and restitution. *Acta Oncol.* 2014; 53: 1271–1275.
- [11] Tejedor-Tejada J, García-Pajares F, Madrigal Rubiales MB. Hepatobiliary and pancreatic: sertraline-induced vanishing bile duct syndrome treated with plasmapheresis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34: 488.
- [12] Bakhit M, McCarty TR, Park S, et al. Vanishing bile duct syndrome in Hodgkin's lymphoma: a single center experience and clinical pearls. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50: 688.

(Boldizsár Szandra dr.,
Budapest, Ráth György utca 7–9., 1122
e-mail: boldiszandra@gmail.com)