

CASO CLINICO

CASE REPORT

Sezione di Geriatria Clinica

## Grave colestasi di origine paraneoplastica in donna ultraottantenne con linfoma B-cellulare anaplastico misconosciuto

### Severe paraneoplastic cholestasis in a octogenarian woman with unrecognized anaplastic B-cell lymphoma

C. SOAVI, F. SIOULIS, M. PEDRIALI\*, G.M. RIGOLIN\*\*, G. ZULIANI

Dipartimento di Scienze Mediche; Sezione di Medicina CardioPolmonare, Università di Ferrara; \* Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Medicina di Laboratorio; Sezione di Anatomia Patologica ed Istologia, Università di Ferrara; \*\* Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Arcispedale S. Anna, Ferrara

**We describe a rare case of paraneoplastic jaundice in a octogenarian woman admitted to hospital because of fever jaundice and lethargy. Laboratory analysis showed increased indices of cholestasis and inflammation without evidence of infection. Imaging documented multiple mesenteric lymphadenomegalies, identified at autopsy as anaplastic B-cell lymphoma, not involving liver or biliary tract.**

**Key words:** Cholestasis, Anaplastic B-cell lymphoma, Para neoplastic syndrome

## INTRODUZIONE

Le sindromi paraneoplastiche (SPN) sono manifestazioni cliniche di neoplasie che producono sintomi in sedi dell'organismo lontane dal tumore o dalle metastasi; non sono causate da effetti locali di compressione o infiltrazione tissutale, ma da produzione ormonale ectopica, fenomeni di autoimmunità o eccessiva produzione di citochine<sup>1</sup>. Poiché i linfociti hanno un ruolo cruciale nella risposta immunitaria, non è sorprendente che le SPN siano comunemente il sintomo di esordio di patologie linfoproliferative. Manifestazioni ematologiche, neurologiche e dermatologiche sono le SPN più comuni nelle patologie linfoproliferative, ma sono state riportate anche endocardite marantica, ipercalcemia, manifestazioni renali, reumatologiche ed ittero colestatico<sup>1</sup>.

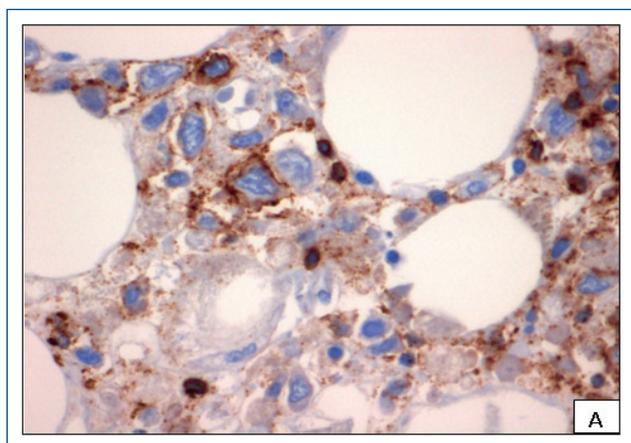
## CASO CLINICO

Una donna ultraottantenne veniva ricoverata presso il nostro Istituto per la comparsa febbre associata ad ittero e letargia. La paziente viveva al proprio domicilio in discreta autonomia funzionale (BADL:5/6, IADL: 16/19). L'anamnesi era positiva per: ipertensione, obesità, cardiopatia ischemica, ipertrigliceridemia (trattata con fenofibrato), encefalopatia vascolare, ipotiroidismo (trattato con levotiroxina) e sindrome depressiva. Veniva segnalata una recente infezione urinaria trattata con ciprofloxacina. L'obiettività all'ingresso rivelava obesità (BMI: 30.1), ittero cutaneo e lieve dolorabilità all'ipocondrio destro. Gli esami ematochimici mostravano un aumento di proteina C reattiva (PCR: 14 mg/dl), bilirubina totale (6.4 mg/dl; diretta: 4.8 mg/dl), PT-INR (3.8), ALP (379 U/L) e AST (37 U/L). Gli indici di funzionalità renale e l'emogasanalisi erano normali; uno striscio di sangue periferico rivelava una reazione

■ Arrivato in Redazione il 31/1/2014. Accettato il 4/3/2014.

■ Corrispondenza: Giovanni Zuliani, Università di Ferrara, via Savonarola 9, 44100 Ferrara, Italy - Tel. +39 0532 247409 - Fax +39 0532 210884 - E-mail: gzuliani@hotmail.com

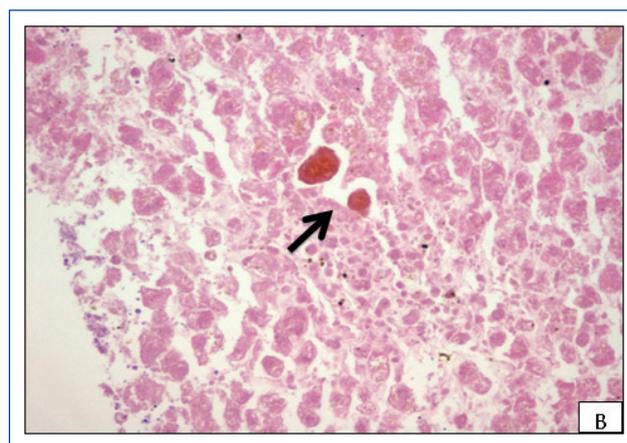
leucemoide. Nel sospetto di un quadro settico, veniva impostata terapia antibiotica ad ampio spettro. Due ecografie dell'addome rivelavano moderata epato-splenomegalia e ingrandimento di numerose stazioni linfonodali addominali; non venivano riscontrate alterazioni nel calibro delle vie biliari, né la presenza di coledoliti. Una TC addominale escludeva la presenza di coledoliti, dilatazione delle vie biliari ed alterazioni pancreatiche, mentre mostrava la confluenza dei linfonodi mesenterici a formare una massa di 8 cm di diametro in regione sotto-renale. Nei giorni seguenti si assisteva ad un progressivo aumento di ALP, AST e bilirubina diretta. Ripetute emocolture ed urocolture risultavano negative, così come il test di Widal e la sierologia per i virus epatite A, B e C, Legionella, Mycoplasma, Chlamydia, Cytomegalovirus, virus di Epstein-Barr, Herpesvirus 1 e 2, Parvovirus B19, Bartonella, Leptospira e Borrellia. Sulla base dell'Algoritmo di Naranjo (punteggio: 0) veniva esclusa la possibilità di una epatite jatrogena (ciprofloxacina o fibrati). Le condizioni cliniche della paziente peggiorarono rapidamente con incremento della bilirubinemica (19 mg/dl, diretta: 18 mg/dl) ed insufficienza epatica. In dodicesima giornata di degenza la paziente decedeva. Lo studio autoptico consentiva di identificare la massa sottorenale come linfoma B-cellulare anaplastico - LBCA (Fig. 1A). La struttura del fegato appariva normale (Fig. 1B), in assenza di alcuna evidenza di infiltrazione epatica da parte del linfoma o di ostruzione delle vie biliari intra/extraepatiche.



**Fig. 1A.** Linfoma a grandi cellule B (zoom 40x). L'indagine immunohistochimica ha dimostrato l'origine B-cellulare (CD20+) della neoplasia mesenterica. L'immagine mostra caratteristiche grandi cellule B pleomorfe con nuclei irregolari, eccentrici, talvolta reniformi.

## DISCUSSIONE

L'ittero è spesso associato a patologie linfoproliferative, come a neoplasie solide, in particolare quelle con localizzazione primaria a livello addominale. Nella maggior parte dei casi è causato da ostruzione diretta delle vie biliari ad opera del tumore, compressione da parte di linfoadenomegalie, diffusa infiltrazione epatica o tossicità da farmaci <sup>2 3</sup>. In una piccola percentuale di pazienti, in cui queste condizioni sono state escluse, la colestasi è attribuita all'effetto remoto della neoplasia, configurando una SPN <sup>4</sup>. Tra i tumori solidi, quelli associati a colestasi da SPN sono il carcinoma renale (che può causare sia disfunzione epatica non metastatica - Sindrome di Stauffer - che ittero colestatico da SPN) <sup>3 5</sup>, il carcinoma prostatico <sup>1</sup>, il feocromocitoma <sup>6</sup> e il sarcoma dei tessuti molli <sup>7</sup>. Per quanto riguarda le malattie linfoproliferative, l'ittero colestatico è un riscontro piuttosto frequente; anche in questo caso è stato associato a tipi diversi di linfoma, come conseguenza di ostruzione primaria / secondaria delle vie biliari, infiltrazione epatica o tossicità dei farmaci <sup>8 9</sup>; tuttavia, anche l'ittero secondario a SPN è stato riportato. Questa condizione è ben documentata in pazienti con malattia di Hodgkin (MH), che è stata associata alla cosiddetta "Vanishing bile duct syndrome" <sup>10</sup>, ma può anche comparire un ittero colestatico da SPN, in assenza di alterazioni istologiche del parenchima epatico <sup>11</sup>. Anche il linfoma Non-Hodgkin T-cellulare è stato associato con l'ittero secondario a SPN <sup>12</sup>, ma essendo questa associazione molto rara, non sono disponibili dati



**Fig. 1B.** Tessuto epatico (zoom 20x). Si può osservare la congestione dei sinusoidi e la colestasi centro-lobulare con presenza di tappi canalicolari (freccia).

epidemiologici. I meccanismi patogenetici alla base dell'ittero secondario a SPN non sono stati chiariti. Studi ormai datati hanno dimostrato che le citochine infiammatorie sono importanti regolatori dell'espressione e funzione dei trasportatori epatobiliari; il loro incremento in corso di infiammazione può portare ad una colestasi flogosi-indotta<sup>13</sup>. A supporto di questa ipotesi, analisi immunoistochimiche di campioni di carcinoma prostatico ottenuti da un paziente con ittero da SPN hanno mostrato una produzione locale di IL-1 $\beta$ <sup>6</sup>. È stato pertanto ipotizzato che la neoplasia produca citochine infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) e che queste agiscano sugli epatociti e colangiociti alterando la funzione di recettori necessari alla secrezione biliare<sup>14,15</sup>. Il LBCA, variante rara del Linfoma B-cellulare diffuso a grandi cellule (LBCDGC) ha un andamento aggressivo<sup>16</sup>. È stato riportato che il LBCDGC può causare ittero tramite coinvolgimento del

parenchima epatico o tramite la compressione delle vie biliari da parte di grandi masse periampullari<sup>17</sup>. In un singolo caso è stata riportata l'associazione tra LBCA ed ittero ostruttivo causato da infiltrazione diretta del dotto cistico<sup>18</sup>. Ad oggi, né il LBCDGC né il LBCA sono stati mai associati con l'ittero da SPN. Nel nostro caso clinico, l'imaging e l'esame autoptico hanno escluso una infiltrazione/compressione del fegato o delle vie biliari da parte della neoplasia; inoltre, l'ipotesi infettiva e quella di danno iatrogeno sono state escluse. Avendo escluso tutte le possibili cause di ittero colestatico, solo una SPN indotta dal LBCA può spiegare l'ittero progressivo con incremento di bilirubina diretta nella nostra anziana paziente. Mentre l'ittero da SPN è stato precedentemente associato alla MH ed a linfomi non-Hodgkin T-cellulari, questo è il primo caso descritto in letteratura di associazione tra ittero paraneoplastico e linfoma a cellule B.

**Descriviamo un raro caso di ittero di origine paraneoplastica in una paziente ultraottantenne ricoverata per febbre, ittero e letargia. Gli esami ematochimici mostravano incremento degli indici di colestasi e flogosi, senza evidenza d'infezione. L'imaging documentava linfadenomegalie mesenteriche multiple, identificate all'esame autoptico come linfoma B-cellulare anaplastico, non coinvolgente fegato o vie biliari.**

**Parole chiave:** Colestasi, Linfoma B cellulare anaplastico, Sindrome paraneoplastica

## BIBLIOGRAFIA

- Hagler KT, Lynch JW. *Paraneoplastic manifestations of lymphoma*. Clin Lymphoma 2004;5:29-36.
- Karakolios A, Kasapis C, Kallinikidis T, et al. *Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation of prostate adenocarcinoma*. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:480-3.
- Dourakis SP, Sinani C, Deutsch M, et al. *Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:311-4.
- Moris de la Tassa J, Claros Gonzalez I, Garcia-Alcalde Fernandez ML, et al. *Cholestasis and prostatic carcinoma. Description of a case and review of paraneoplastic cholestasis*. Med Clin 1991;96:22-5.
- Giannakos G. *Stauffer's syndrome variant associated with renal cell carcinoma*. Int J Urol 2005;12:757-9.
- Chung CH. *Intrahepatic cholestasis as a paraneoplastic syndrome associated with pheochromocytoma*. J Endocrinol Invest 2005;28:175-9.
- Sharara AI, Panella TJ, Fitz JG. *Paraneoplastic hepatopathy associated with soft tissue sarcoma*. Gastroenterology 1992;103:330-2.
- Sugimoto M, Mizukami H, Mao K, et al. *Severe jaundice in Malignant Lymphoma*. Jpn J Med 1986;25:69-72.
- Friedman MS, Subbiah IM, Arora G, et al. *Diffuse Large B-cell Lymphoma presenting with Obstructive Jaundice from a biliary stricture: A case report and review of literature*. Prac Gastroenterol 2011:43-8.
- 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;47:962-70. Review.
- Barta SK. *Idiopathic cholestasis as a paraneoplastic phenomenon in Hodgkin's lymphoma*. Clin Lymphoma Myeloma 2006;7:77-82.
- Watterson J, Priest JR. *Jaundice as a paraneoplastic phenomenon in a T-cell lymphoma*. Gastroenterology 1989;97:1319-22.
- Trauner M, Fickert P, Stauber RE. *Inflammation-induced cholestasis*. J Gastroenterol Hepatol 1999;14:946-59. Review.
- Hillaire S. *Mechanisms of cytokine-induced cholestasis*. Rev Med Interne 2000;21:467-9.
- Kosters A. *The Role of Inflammation in Cholestasis: clinical and basic aspects*. Semin Liver Dis 2010;30:186-94.
- Cuneo A, Rigolin GM, Cavazzini F. *Anaplastic B-cell lymphoma*. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol July 2010.
- Kondo N, Furuya H, Yamamoto S, et al. *Diffuse large B-cell lymphoma in the ampulla of Vater causing obstructive jaundice: report of a case*. Surg Today 2008;38:76-80.
- Jho DH, Jho DJ, Chejfec G, et al. *Primary biliary B-cell lymphoma of the cystic duct causing obstructive jaundice*. Am Surg 2007;73:508-10.