

Ovanligt symtom med hög klinisk valör vid Hodgkins lymfom

PATIENT MED SMÄRTA VID INTAG AV ALKOHOL SOM ENDA DEBUTSYM TOM

Elsa Lanke, med dr, specialistläkare i allmänmedicin, St Lars vårdcentral, Lund
 ● elsa.lanke@skane.se

Thomas Relander, med dr, docent, överläkare, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus

Sjukdomen Hodgkins lymfom beskrevs år 1832 av dr Thomas Hodgkin. Det klassiska histologiska utseendet beskrevs av Dorothy Reed och Carl Sternberg vid tiden kring det förrföra sekelskiftet. De närmast patognomona jättecellerna (med så kallade uggleögon) vid Hodgkins lymfom kallas Reed-Sternberg-celler och består av B-celler med avvikande morfologi som utgör enbart cirka 1 procent av lymfomvävnaden, som för övrigt domineras av inflammatoriska celler såsom T-celler och eosinofiler (Figur 1).

I Sverige drabbas cirka 200 personer årligen av Hodgkins lymfom, med viss övervikt för män [1]. Incidenskurvan är bifasisk med en topp i åldern 15-34 år och ytterligare en topp över 50 år. Tidigare var mortaliteten upp mot 100 procent, men med modern behandling i form av cytostatika och/eller strålning är prognosen numera mycket god. De vanligaste symtomen vid diagnos är lymfkörtelförstoring och B-symtom såsom viktnedgång, nattliga svettningar och feber; därtill förekommer ofta trötthet, klåda och andfåddhet. Ett betydligt mer ovanligt debutsymtom är smärta vid alkoholintag, som tidigare har rapporterats i sällsynta fall.

I konsultationen, som är vårdcentralsläkarens viktigaste arbetsredskap, ingår att fånga upp patientens föreställningar och farhågor kring sina symtom och förväntningar på besöket. Hur detta presenteras av patienten kan vara mycket skiftande beroende på bland annat bakgrund, personlighet, önskemål och agenda. Inte sällan presenterar patienten värdefulla ledtrådar som missas av läkaren av olika skäl. Vi beskriver ett

»Inte sällan presenterar patienten värdefulla ledtrådar som läkaren av olika skäl missar.«

fall där en patient med Hodgkins lymfom uppgav viktig information som inte värderades korrekt initialt på grund av dess sällsynthet och den sparsamt spridda kunskapen om kopplingen till Hodgkins lymfom.

Fallbeskrivning

En 26-årig man, tidigare väsentligen frisk, kom till vårdcentralen med några månaders anamnes på bilateral käkledssmärta i samband med intag av alkohol, även små mängder; ju högre procenthalt, desto intensivare smärta. Smärtan satt i cirka ½ timme efter alko-

holintag. Då patienten hade tidigare konstaterad karies hade han änyo besökt tandläkaren och fått detta åtgärdat; tandläkaren tyckte att allting såg bra ut och bedömde att smärtan inte var tandrelaterad.

Allmäntillståndet var gott och opåverkat och öron-, näs- och halsstatus var utan anmärkning. Det förelåg inte någon palpationsömhet över käkpartiet eller käkleden bilateralt, och det fanns inga palpabla lymfkörtlar i huvud- och halsregionen. Orienterande provtagning omfattade SR, inte minst då det möjligen fanns hereditet för reumatisk sjukdom, som utföll på 36. B-fosfatidyletanol var <0,05 µmol/l. Patienten ombads lämna kompletterande prov, och serumelfores visade tecken på lätt till måttlig inflammation men ingen M-komponent. SR hade stigit till 59, även CRP hade stigit från 15 till 24 mg/l.

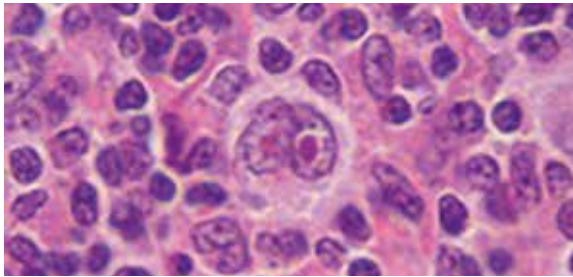
Då förhöjd SR kan ha ett stort antal förklaringar utöver infektion och inflammation, till exempel hyperkolesterolemi, övervägdes detta; eftersom det var sen vinter hade man också kunnat föreställa sig en pålagring av samtidig infektion. Kompletterande provtagning inklusive lipidstatus utfördes efter ytterligare några veckor. Då hade SR gått ned marginellt till 52, och övriga provsvar var normala bortsett från lätt leukocytos.

Det hade nu gått 2 månader sedan patienten besökt vårdcentralen, och då man inte kom vidare med orsaken till patientens symtom togs kontakt med Diagnostiskt centrum vid Skånes universitetssjukhus i Malmö för utredning enligt SVF-AOS (standardiserat vårdförlopp för allvarliga ospecifika symtom). I samband med detta togs telefonkontakt med patienten, som negerade nattliga svettningar och viktnedgång.

PET-DT visade hypermetabolism i lymfkörtlar i fossa supraclavicularis bilateralt och i främre mediastinum, inget infradiafragmalt eller i benmärg/skelett. Biopsi visade Hodgkins lymfom, nodulär skleros, den

HUVUDBUDSKAP

- Smärta vid intag av alkohol är ett ovanligt debutsymtom vid Hodgkins lymfom men är tämligen specifikt för sjukdomen.
- Det är därför viktigt att symtomet är känt även utanför den grupp av kollegor som behandlar sjukdomen, inte minst då det kan uppträda utan andra symtom.
- Analys av den prognostiska markören TARC görs i nuläget inte rutinmässigt, men kan vara värdefull för att följa behandlingseffekt eller vid recidivmisstanke.



Figur 1. Reed-Sternberg-celler med de så kallade uggleögonen i mitten av bilden. Foto: Överläkare Luis de la Cruz Merino, Universitetssjukhuset Virgen Macarena, Sevilla, Spanien.

vanligaste subtypen. Sjukdomen klassades som stadium IIA. Riskfaktorer vid låga stadier (I-II) är »bulkig« sjukdom >10 cm, engagemang av >2 lymfkörtelstationer och SR >50 [1]. Patienten uppvisade samtliga riskfaktorer. SR var vid behandlingsstart 68, leukocyto 10,7 med lymfopeni $0,9 \times 10^9/l$ vilket utgör en riskfaktor vid avancerat Hodgkins lymfom, men inte i detta fall av lågt stadium.

Fertilitetsbevarande åtgärd i form av spermienedfrysning föregick behandlingsstart, i enlighet med nationellt vårdprogram (NVP). Cytostatikakombinationen som valdes, ABVD, är standard vid behandling av Hodgkins lymfom och består av doxorubicin, bleomycin, vinblastin och dakarbazin givet intravenöst varannan vecka. Debutsymtomet med smärta vid intag av alkohol försvann efter kemoterapistart.

Kombinationsbehandling planerades i form av 4 cykler ABVD följt av strålbehandling med 29,7 Gray på 17 fraktioner. Patienten drabbades av biverkningar under behandlingen i form av neutropeni, mucositis och sedan bleomycin seponerats och man börjat ge understödande behandling med granulocytkolonistimulerande faktor, även skelettsmärto. Strålbehandlingen gavs vid den nationella protonstrålningsenheten i Uppsala. PET-DT efter avslutad behandling visade ett litet område i mediastinum med hypermetabolism (Deauville 4), men 2 månader senare sågs komplett metabol remission (Deauville 3). Patienten är fortsatt kontinuerligt recidivfri under uppföljning (hittills 4 år).

TARC (thymus and activation-related chemokine) i serum låg på 42 480 pg/ml vid tidpunkten för diagnos (referensvärde 71-848 pg/ml), gick ned till 1 610 pg/ml efter två cykler ABVD, till 1 000 pg/ml efter strålbehandling och kom ned till ett normalt värde på 830 pg/ml 3 månader efter strålbehandling.

Diskussion

Smärta vid intag av alkohol är ett ovanligt symtom vid debut av Hodgkins lymfom men förekommer i enstaka fall, i ovanliga fall som enda symtom, och rapporte-

rades första gången 1950 [2]. Incidensen av symtomet förefaller av oklar anledning några decennier därefter ha minskat; möjliga orsaker som har framförts är ändrat naturalförlopp av Hodgkins lymfom och tidigare diagnos [3]. Sannolikt är det själva lymfomvävnaden som ger upphov till smärtan, och lokaliseringen kan därför variera; mekanismen är oklar men det finns misstankar om att etanol inducerar vasodilatation i lymfomvävnaden, möjligen medierat av prostaglandiner [4]. Genomgående har noterats att små volymer alkohol räcker, ofta så lite som 1 ml. Ingenting talar för att symtomet skulle vara en prognostisk markör. Det har rapporterats vara vanligare hos kvinnor än hos män, trots att Hodgkins lymfom är vanligare hos män [5]. Symtomets koppling till Hodgkins lymfom är stark och även om detta är välkänt av till exempel många onkologer förefaller kunskapen inom andra specialiteter vara mindre spridd. Inte minst inom primärvården, dit många patienter söker sig initialt, hade det varit värdefullt med bättre kännedom om symtomet.

Standardutredning och provtagning enligt NVP inkluderar: anamnes och fysikalisk undersökning inklusive palpation av lymfkörtelstationer, kirurgisk biopsi (finnål räcker inte, och mellannål bör undvikas) av patologisk lymfkörtel/vävnad, provtagning i form av komplett blod-, elektrolyt- och leverstatus, urat, albumin och SR, serologi för hiv, hepatit B och C samt graviditetstest för fertila kvinnor, radiologisk utredning med FDG-PET och diagnostisk DT med kontrast omfattande hals, torax och buk.

Serumkoncentrationsbestämning av TARC, vilken utförs med enzymkopplad immunadsorberande analys (ELISA), kan användas vid utredning av Hodgkins lymfom och T-cellslymfom [6], men ingår inte i NVP. TARC uttrycks i hög grad i tymus och tros spela roll för T-cellsutmognaden. Vid Hodgkins lymfom producerar Reed-Sternberg-celler ofta höga nivåer av TARC vilka korrelerar med sjukdomsaktivitet och behandlingseffekt [7]. Som prognostisk markör vid Hodgkins lymfom analyseras TARC i nuläget vid Skånes universitetssjukhus men används betydligt mindre i resten av landet.

Konklusion

Vi har genom den här fallbeskrivningen velat kasta ljus över ett distinkt symtom som kan ses som en röd flagga för Hodgkins lymfom. Även om symtomet är mycket ovanligt har det hög klinisk valör, och förhoppningsvis kan kunskapen nu bli mer allmänt spridd bland fler specialiteter. Vi har även illustrerat hur TARC kan användas för att bedöma respons i oklara fall. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgjvna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2024;121:24002

REFERENSER

1. Regionala cancercentrum i samverkan. Hodgkins lymfom. Nationellt vårdprogram. Version 5.0. 30 jan 2024. <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/vardprogram/nationellt-vardprogram-hodgkins-lymfom.pdf>

2. Hoster HA. Hodgkin's disease. *Am J Roentgenol Radium Ther.* 1950;64(6):913-8.

3. Bobrove AM. Alcohol-related pain and Hodgkin's disease. *West J Med.* 1983;138(6):874-5.

4. Bryant AJ, Newman JH. Alcohol intolerance associated with Hodgkin lymphoma. *CMAJ.* 2013;185(8):E353.

5. Brewin TB. Alcohol intolerance in neoplastic disease. *BMJ.* 1966;2(5511):437-41.

6. Plattel WJ, Alsada ZND, van Imhoff GW, et al. Biomarkers for evaluation of treatment response in classical Hodgkin lymphoma: comparison of sGalectin-1, sCD163 and sCD30 with TARC. *Br J Haematol.* 2016;175(5):868-75.

7. Guidetti A, Mazzocchi A, Miceli R, et al. Early reduction of serum TARC levels may predict for success of ABVD as frontline treatment in patients with Hodgkin lymphoma. *Leuk Res.* 2017;62:91-7.