

Katarzyna Lewandowska<sup>1</sup>, Karina Oniszh<sup>2</sup>, Ewa Augustynowicz-Kopec<sup>3</sup>, Piotr Radwan-Röhrenscheff<sup>1</sup>, Jan Kuś<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Kuś

<sup>2</sup>Zakład Radiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa  
Kierownik: lek. Iwona Bestry

<sup>3</sup>Zakład Mikrobiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa  
Kierownik: dr hab. n. med. prof. nadzw. n. biol. Ewa Augustynowicz-Kopec

## Gruźlica płuc potwierdzona bakteriologicznie u chorej na limfangioleiomiomatozę w przebiegu stwardnienia guzowatego

Bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis in a patient with lymphangioleiomyomatosis accompanying tuberous sclerosis syndrome

### Abstract

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare disease of unknown origin, that may be sporadic or develop in the course of tuberous sclerosis (TS). Patients do not present immune deficiency, but structural changes in the lung parenchyma (cysts) may encourage various infections, for example tuberculosis. Radiologic findings are often difficult to interpret, because of changes related to LAM itself. We present a young women with a history of TS and LAM, in whom protracting respiratory tract infection was finally diagnosed as tuberculosis. Initial diagnosis was based primarily on clinical signs and symptoms and treatment was started despite the negative result of the sputum microscopy for acid fast bacilli. In the course of treatment the diagnosis was supported by positive tuberculin skin test, interferon-gamma release assay and genetic test for *M. tuberculosis* in bronchoalveolar lavage fluid, and finally, positive sputum culture in liquid medium.

**Key words:** lymphangioleiomyomatosis, tuberous sclerosis, tuberculosis, diagnostics

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 4: 309–314**

### Streszczenie

Limfangioleiomiomatoza (LAM) jest rzadką chorobą o nieznanym etiologii, która może współistnieć ze stwardnieniem guzowatym. U chorych nie stwierdza się zaburzeń odporności, jednak zmiany w strukturze miąższu płuc (torbiele) mogą stanowić czynnik ryzyka infekcji, między innymi gruźlicy. Obraz radiologiczny jest niekiedy trudny do interpretacji ze względu na zmiany związane z chorobą podstawową. W artykule przedstawiono przypadek młodej chorej na LAM w przebiegu stwardnienia guzowatego, u której długotrwała infekcja układu oddechowego okazała się gruźlicą płuc. Rozpoznanie wstępne postawiono przede wszystkim na podstawie obrazu klinicznego i rozpoczęto leczenie mimo ujemnego wyniku rozmazu płwociny. W trakcie dalszej diagnostyki otrzymano kolejno wyniki badań wspierające diagnozę (badanie genetyczne wydzieliny oskrzelowej, odczyn tuberkulinowy, test wydzielania interferonu gamma), a wreszcie dodatni wynik posiewu na pożywkach płynnych, który ostatecznie potwierdził rozpoznanie.

**Słowa kluczowe:** limfangioleiomiomatoza, stwardnienie guzowate, gruźlica, diagnostyka

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 4: 309–314**

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Katarzyna Lewandowska, I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, e-mail: k.lewandowska@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.04.2010 r.  
Copyright © 2011 Via Medica  
ISSN 0867–7077

## Wstęp

Limfangioleiomiomatoza (LAM, *lymphangioleiomyomatosis*) jest rzadką chorobą płuc o nieustalonej etiologii występującą samodzielnie (LAM sporadyczna, wyłącznie u kobiet w wieku rozrodczym, częstość występowania 1:1 000 000) lub jako jednostka towarzysząca stwardnieniu guzowatemu (TS, *tuberous sclerosis*) [1]. W amerykańskim rejestrze chorych na LAM w latach 1998–2001 znajdowało się 243 chorych [2], rejestr japoński obejmuje 173 przypadki [3], natomiast hiszpański — 72 [4]. W Polsce nie ma rejestru LAM.

W limfangioleiomiomatozie dochodzi do rozplemu komórek mięśni gładkich w ścianie oskrzeli oraz naczyń krwionośnych i limfatycznych płuc, śródpiersia i przestrzeni pozaotrzewnowej z następującą destrukcją mięszu płuc i powstawaniem torbielek [5]. Stwardnienie guzowate jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Częstość jej występowania wynosi 1:6000. Przyczyną choroby jest mutacja genów *TSC1* i *TSC2* kodujących białka supresorowe dla rozwoju guzów: tuberynę i hamartynę. Mutacja powoduje defekt produkcji tych białek, a przez to rozwój mnogich, głównie łagodnych guzów (odpryskowiaki — *hamartoma*, naczyniakomięśniakotłuszczaki — *angiomylipoma*, gwiaździki — *astrocytoma*, naczyniakowłókniki — *angiofibroma*, mięśniaki prążkowano-komórkowe — *rhabdomyoma*, naczyniakomięśniaki limfatyczne — *lymphangiomyoma*) w różnych narządach. Szczególnie istotne dla rozpoznania są naczyniakomięśniakotłuszczaki nerek. Zmiany występujące w ośrodkowym układzie nerwowym mogą powodować padaczkę i upośledzenie umysłowe [6]. U około 40% kobiet chorujących na TS można stwierdzić zmiany płucne odpowiadające morfologicznie LAM [7, 8]. Leczenie LAM jest głównie objawowe. Obecnie nie zaleca się podawania progesteronu i innych hormonów płciowych. W ramach badań klinicznych stosuje się sirolimus. W przypadku zaawansowanych zaburzeń czynnościowych układu oddechowego należy kwalifikować chore do przeszczepienia płuc [8].

Gruźlica jest chorobą zakaźną, na którą co roku zapada w Polsce ponad 8000 osób [9]. Część zachorowań jest spowodowana świeżą transmisją od osób chorych wydalających prątki w płwocinie, część natomiast reaktywacją zakażenia z przeszłości w warunkach pogorszenia sprawności immunologicznej organizmu. Według najnowszych badań epidemiologicznych około 20% polskiego społeczeństwa jest zakażonych prątkiem gruźlicy. Częstość zakażenia wzrasta z wiekiem i w grupie wiekowej 25–45 lat wynosi nieco powyżej 12% (Kuś, dane niepublikowane).

Strukturalne zaburzenia układu oddechowego sprzyjają rozwojowi gruźlicy. W pracy opisano

przypadek chorej na LAM w przebiegu TS, u której w 30. roku życia rozpoznano gruźlicę płuc potwierdzoną bakteriologicznie.

## Opis przypadku

Trzydziestoletnia chora na LAM w przebiegu stwardnienia guzowatego pozostaje pod opieką lekarzy Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiChP) od 1997 roku. Stwardnienie guzowate rozpoznano w 2. roku życia na podstawie charakterystycznych cech somatycznych (znamię Pringla na skórze czoła) oraz obecności zwapnień w strukturach głębokich mózgu widocznych w badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*). Od 1997 roku kilkakrotnie nawracały odmy opłucnowe. W 1999 roku wykonano u chorej pleurodezę prawostronną, pobrano wówczas fragment płuca do badania histopatologicznego, którego wynik wykazał zmiany charakterystyczne dla LAM. W tym samym roku zdiagnozowano guz nerki lewej, który usunięto z oszczędzeniem nerki. W badaniu histopatologicznym stwierdzono utkanie naczyniakomięśniakotłuszczaka, z dominującym komponentem mięśniowym, przemieszonym ogniskowo z tkanką tłuszczową oraz dość liczne naczynia. W trakcie obserwacji stan chorej był dobry, parametry czynnościowe układu oddechowego, zarówno objętościowe, jak i pojemność dyfuzyjna płuc, pozostawały w normie. Rozwój umysłowy nie był upośledzony w sposób istotny, pacjentka ukończyła technikum ekonomiczne i przez kilka lat pracowała jako ekonomistka. W 22. roku życia u chorej po raz pierwszy stwierdzono obniżenie pojemności dyfuzyjnej płuc (do 60% wartości należącej) i od tego czasu nastąpiło stopniowe pogorszenie w zakresie parametrów czynnościowych. W ostatnich badaniach z 2010 roku widoczna była umiarkowana obturacja z cechami rozdęcia płuc (objętość zalegająca [RV, *residual volume*] — 2,49 l — 176% wartości należącej) oraz ciężkie upośledzenie pojemności dyfuzyjnej płuc (30% wartości należącej). Obraz radiologiczny klatki piersiowej (radiogram przeglądowy i badanie CT wysokiej rozdzielczości [HRCT, *high resolution CT*]) przedstawiały bardzo liczne torbiełki i przestrzenie powietrzne różnej wielkości w miąższu płuc oraz zgrubienia opłucnowe po stronie prawej, obraz śródpiersia i wnęk był prawidłowy (ryc. 1, ryc. 2 A–D). Zmiany nie wykazywały istotnych różnic w czasie obserwacji od 2002 roku.

Od 25. roku życia u chorej obserwowano pogorszenie neurologiczne początkowo w postaci zaburzeń widzenia, zawrotów głowy, a od 2009 roku postępujących zaburzeń czucia lewej połowy ciała i niedowładów mięśni. Stwierdzano również

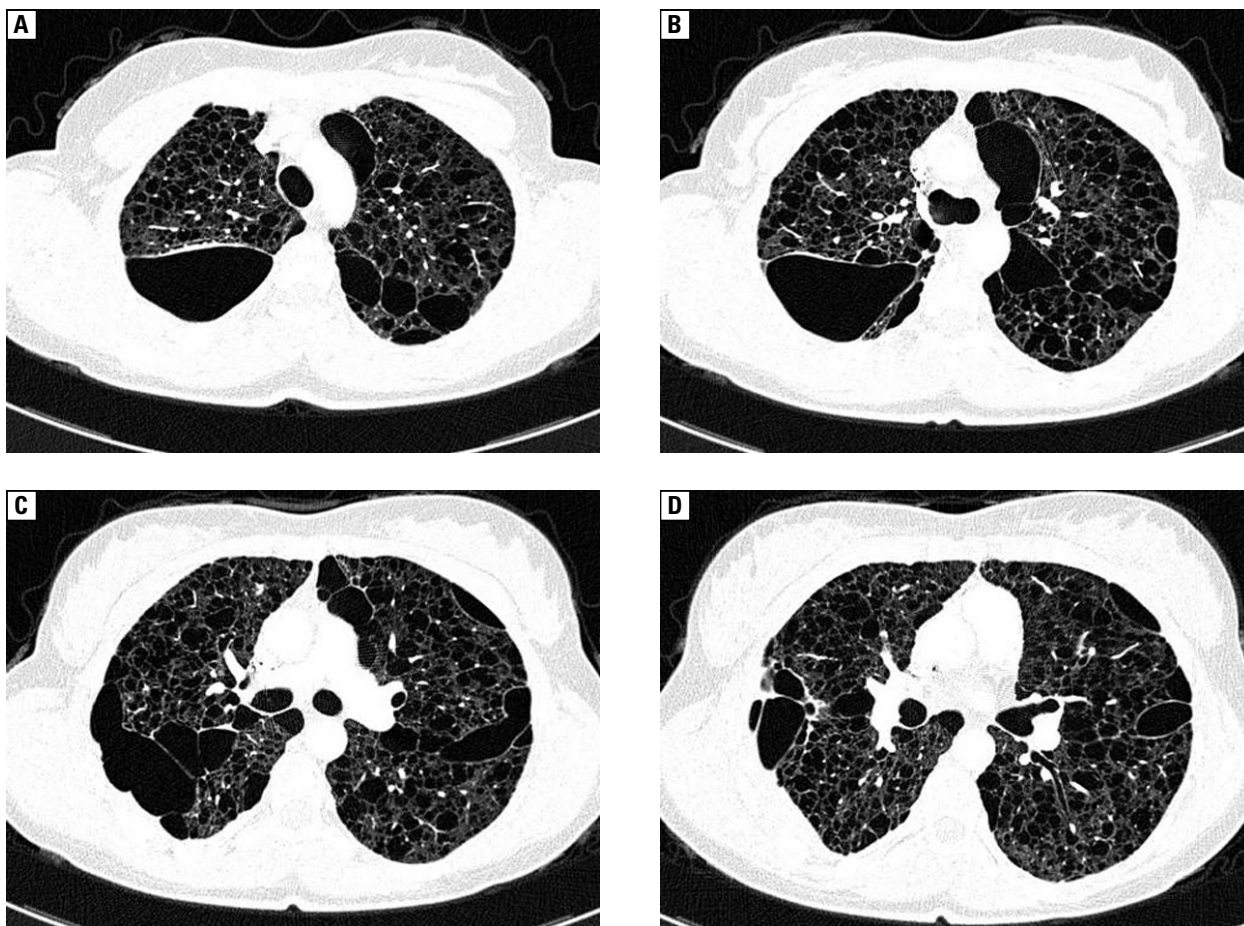


**Rycina 1.** Radiogram klatki piersiowej w projekcji PA — 2010 rok. Obustronnie widoczne zmiany rozsiane — drobne przestrzenie powietrzne. Zarys wnęk i śródpiersia nieposzerzony

**Figure 1.** Postero-anterior X-ray of the chest (2010): disseminated changes in both lungs - small air spaces. Normal picture of both hili and mediastinum

narastającą liczbę drobnych zmian o charakterze najprawdopodobniej odpryskowiaków w wątrobie oraz *angiomyolipoma* w obu nerkach. Z dolegliwości ze strony układu oddechowego chora zgłaszała uporczywy kaszel ze skąpym wykrztuszaniem. Wielokrotnie pobierano płwocinę do badań bakteriologicznych, w tym również w kierunku prątków gruźlicy (MTB, *Mycobacterium tuberculosis*) — wyniki posiewów były negatywne.

W lutym 2011 roku chora zgłosiła się do IGiChP z powodu utrzymującej się od około 2 miesięcy infekcji dróg oddechowych z nasileniem kaszlu, gorączką do 39°C, potami i utratą masy ciała (ok. 5 kg w ciągu miesiąca). Przyjmowała antybiotyki (amoksycylinę z kwasem klawulanowym i klarytromycynę) bez istotnej poprawy. Osluchowo stwierdzano ściszenie szmeru oddechowego nad całymi polami przylegania płuc do klatki piersiowej, dodatkowo nad środkowym polem lewego płuca dość liczne ciche trzeszczenia, nieobecne w poprzednich badaniach. Utrzymywała się gorącz-



**Rycina 2 A–D.** Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości — 2010 rok. W płucach bardzo liczne przestrzenie powietrzne o różnej wielkości. Większe przestrzenie powietrzne położone obwodowo mogą odpowiadać resztkowym odmom opłucnowym. Nie wykazano powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia ani wnęk

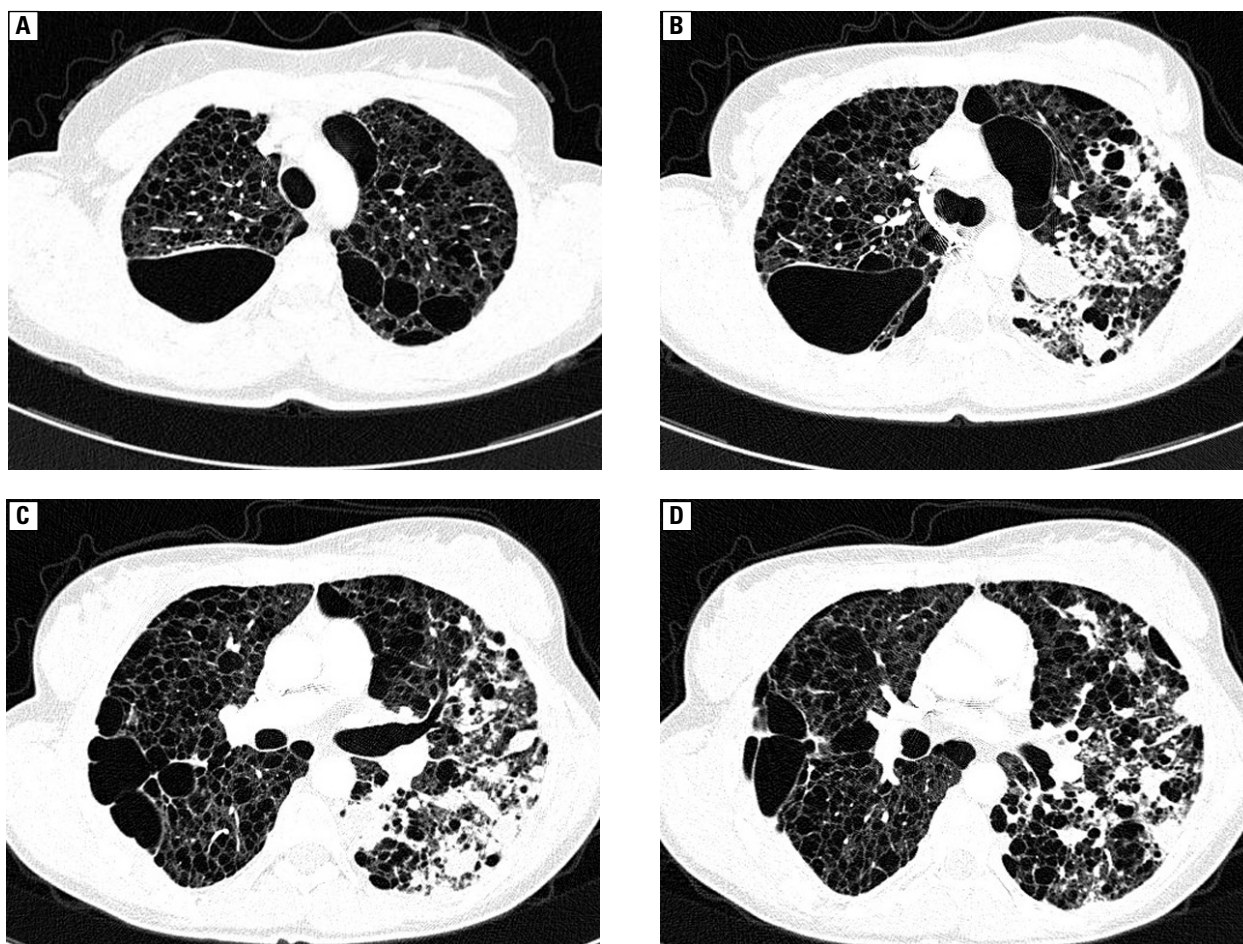
**Figure 2 A–D.** High resolution computed tomography of the lungs (2010). In both lungs numerous air spaces of different size. Bigger, subpleural air spaces may correspond with residual pneumothorax. No enlarged lymph nodes of hili nor mediastinum visible

ka do 38°C. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono mierne podwyższenie leukocytozy ze zwiększonym odsetkiem granulocytów obojętnochłonnych, znaczne przyspieszenie OB oraz niewielkie podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*). Na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej uwidoczniono plamiste zacinienia miąższowe z przejaśnieniami w płacie górnym płuca lewego (ryc. 3). Wykonano HRCT, która potwierdziła obecność gruboplamistych zagęszczeń w płacie górnym płuca lewego nakładających się na zmiany w przebiegu choroby podstawowej (ryc. 4 A–D). Zmiany radiologiczne były opisywane najprawdopodobniej jako zapalne i nie sugerowały etiologii gruźliczej. Pobrano płwocinę do badania w kierunku MTB — w preparatach bezpośrednich nie stwierdzono obecności prątków kwasoopornych. Wykonano badanie bronchoskopowe, w którym z odchyłń uwidoczniono liczne inkrustacje antrakotyczne śluzówki oskrzeli. Na podstawie obrazu klinicznego (przedłużająca się



**Rycina 3.** Radiogram klatki piersiowej w projekcji PA — 2011 rok. W płacie górnym płuca lewego rozległy obszar plamistych zacinień miąższowych z przejaśnieniami

**Figure 3.** Postero-anterior X-ray of the chest (2011): In the left upper lobe large area of patchy opacities



**Rycina 4 A–D.** Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości — rok 2011. W górze płuca lewego masywne, gruboplamiste zagęszczenia nakładające się na wcześniej obserwowane w płucach zmiany w przebiegu choroby podstawowej

**Figure 4 A–D.** High resolution computed tomography of the lungs (2011). In the left upper lobe massive, patchy opacities, accompanying prior radiologic changes related to lymphangioleiomyomatosis

gorączka bez reakcji na antybiotykoterapię, poty, utrata masy ciała), mimo mało charakterystycznego obrazu radiologicznego wysunięto podejrzenie gruźlicy płuc i natychmiast rozpoczęto leczenie przeciwprątkowe. W badaniu bezpośrednim popłuczyn oskrzelowych nie stwierdzono obecności prątków kwasoopornych, natomiast po 3 dniach otrzymano dodatni wynik badania genetycznego w kierunku MTB (BD ProbeTec™). Jednocześnie wykonano odczyn tuberkulinowy, którego średnica wynosiła 16 mm. Test wydzielania interferonu gamma (IGRA, *interferon gamma release assay*, QuantiFERON® — TB Gold *In Tube*) początkowo był ujemny, powtórzony po tygodniu stał się dodatni. Po 9 dniach uzyskano wzrost MTB na pożywkach płynnych z plwociny, a następnie z popłuczyn oskrzelowych. Szczep był wrażliwy na podstawowe leki przeciwprątkowe. Ze względu na przeciwwskazania okulistyczne do podawania etambutolu (zmiany w narządzie wzroku w przebiegu choroby podstawowej) zastosowano rifampicynę, izoniazyd, streptomycynę i pirazynamid. Tolerancja pierwszych trzech leków była dobra, nie obserwowano klinicznych ani laboratoryjnych objawów toksyczności. Po włączeniu do leczenia pirazynamidu wystąpiły objawy dyspeptyczne i wzdęcie brzucha, niechęć do jedzenia, wymioty i luźne stolce. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono znaczne podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT 12 × powyżej górnej granicy normy, AspAT 20 × powyżej górnej granicy normy) i hiperbilirubinemię. Odstawiono wszystkie leki przeciwprątkowe. Objawy kliniczne ustąpiły, ale parametry laboratoryjne nadal pozostały nieprawidłowe. Chorą zgodnie z wcześniejszymi ustaleniami przeniesiono do Mazowieckiego Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy w celu kontynuacji leczenia. Po kilkunastu dniach parametry czynności wątroby powróciły do normy, stopniowo ponownie włączono leczenie przeciwprątkowe, zastępując pirazynamid ofloksacyną.

### Omówienie

Polska należy do krajów o średniej zapadalności na gruźlicę, ale wskaźniki epidemiologiczne zmniejszają się systematycznie, zbliżając się do wartości stwierdzanych w krajach o niskiej zapadalności (według WHO — poniżej 20/100 000/rok) [9, 10]. Rzadsze występowanie gruźlicy powoduje narastanie trudności diagnostycznych i pomijanie tej choroby w diagnostyce różnicowej zakażeń układu oddechowego. Czynna gruźlica jest najczęściej wynikiem aktywacji utajonego zakażenia. W ciągu całego życia zachoruje 5–10% zakażonych [11].

Ryzyko wystąpienia gruźlicy zwiększa się u osób z zaburzeniami odporności typu komórkowego. Najistotniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju choroby jest zakażenie wirusem HIV, ale znaczenie mają również inne choroby powodujące upośledzenie odporności komórkowej, jak niewydolność nerek, cukrzyca, nowotwory głowy i szyi [12]. Leczenie immunosupresyjne, na przykład po przeszczepieniach narządów, u osób z chorobami autoimmunologicznymi (zwłaszcza leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ ) także stanowi czynnik ryzyka zachorowania [13]. W badaniach koreańskich wykazano zwiększoną częstość zachorowań na gruźlicę u chorych na śródmiąższowe włóknienie płuc [14].

Dotychczas nie stwierdzono występowania zaburzeń odporności typu komórkowego u chorych na LAM i stwardnienie guzowate [15]. Nie ma doniesień świadczących o zwiększonej częstości zachorowań tych chorych na infekcje układu oddechowego, w tym gruźlicę. Wiadomo jednak, że zmiany w strukturze miąższu płuc, na przykład obecność rozstrzeni oskrzeli lub torbieli, sprzyja kolonizacji przez mykobakterie. U opisywanej pacjentki stwierdzano obecność licznych przestrzeni powietrznych w płucach, co mogło być podłożem zakażenia mykobakteriami. Przebieg kliniczny początkowo wskazywał na infekcję bakteryjną, na przykład o etiologii pneumokokowej, najczęściej występującej w pozaszpitalnym zapaleniu płuc. Jednak brak reakcji na leczenie amoksycyliną, utrata masy ciała, narastające osłabienie i nocne poty sugerowały inną przyczynę. Ponadto u pacjentki z przewlekłą chorobą układu oddechowego utrzymujące się objawy infekcji powinny skłonić lekarza do zlecenia zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej — niestety, badanie to zostało wykonane dopiero podczas konsultacji w IGiChP, gdzie uwidoczniono plamiste zagęszczenia w płacie górnym płuca lewego, opis nie sugerował jednak infekcji swoistej. Dokładniejszą ocenę uzyskano dzięki HRCT, w której uwidoczniono konsolidacje i zmiany guzkowe, nie było natomiast charakterystycznych zagęszczeń typu „pączkującego drzewa” [16]. Istotna rola HRCT w połączeniu z danymi klinicznymi w rozpoznawaniu aktywnej gruźlicy i różnicowaniu zmian nieaktywnych od aktywnych jest podkreślana od dawna [17, 18]. Niewielkie podwyższenie parametrów stanu zapalnego również przemawiało przeciwko ostrej infekcji bakteryjnej [19]. Dodatni wynik testu IGRA oraz odczynu tuberkulinowego świadczy o zakażeniu prątkiem gruźlicy i w połączeniu z objawami klinicznymi oraz radiologicznymi może przybliżyć rozpoznanie [20]. U chorej uzyskano dodatni wynik badania genetycznego w kierunku MTB mimo nieobecności prątków kwasoopor-

nych w preparatach mikroskopowych płwociny i popłuczyn oskrzelowych. Stanowiło to kolejny element potwierdzający diagnozę gruźlicy [21]. Ostateczne rozpoznanie potwierdziły dodatnie wyniki posiewów na pożywkach płynnych.

Przedstawiany przypadek pokazuje, że gruźlica pozostaje chorobą, o której należy pamiętać diagnozując chorych na długotrwałe infekcje układu oddechowego, szczególnie przy współistnieniu uszkodzenia mięszu płuc.

### Piśmiennictwo

- Hancock E., Tomkins S., Sampson J., Osborne J. Lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis. *Respir. Med.* 2002; 96: 7–13.
- Ryu J., Moss J., Beck G. i wsp. The NHLBI Lymphangiomyomatosis registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 105–111.
- Hayashida M., Seyama K., Inoue Y., Fujimoto K., Kubo K. The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 2007; 12: 523–530.
- Anton E., Casanova A., Xaubet A. i wsp. Lymphangiomyomatosis: a study of 72 patients from the Spanish Registry. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2009; 26: 85–91.
- Johnson S. Lymphangiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 1999; 54: 254–264.
- Goncharova E., Goncharov D., Lim P. i wsp. Modulation of cell migration and invasiveness by tumor suppressor TSC2 in lymphangiomyomatosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 34: 473–480.
- Sobiecka M., Korzeniewska-Koseła M., Kuś J. Zmiany płucne u chorych na stwardnienie guzowate. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005; 73: 48–56.
- Johnson S., Cordier J., Lazor R. i wsp. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 14–26.
- Korzeniewska-Koseła M. Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2009 roku. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc. Warszawa, 2010.
- WHO. Global tuberculosis control 2010: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf).
- Styblo K., Sutherland I. Epidemiological indices for planning, surveillance and evaluation of tuberculosis programmes. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* 1974; 49: 66–73.
- Schwander S.K., Ellner J.J. The human host: immunology and susceptibility. W: Reichman and Hershfield's tuberculosis. A comprehensive, international approach. Third edition. New York 2006: 117–154.
- Hernandez C., Cetner A., Jordan E., Puangsuvan S., Robinson J. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 59: 363–380.
- Chung M., Goo J., Im J. Pulmonary tuberculosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *E. J. Rad.* 2004; 52: 175–179.
- Ye L., Jin M., Bai C. Clinical analysis of patients with pulmonary lymphangiomyomatosis (PLAM) in mainland China. *Resp. Med.* 2010; 104: 1521–1526.
- Collins J. CT signs and patterns of lung disease. *Radiol. Clin. North Am.* 2001; 39: 1115–1135.
- Tozkoparan E., Deniz O., Ciftçi F. i wsp. The roles of HRCT and clinical parameters in assessing activity of suspected smear negative pulmonary tuberculosis. *Arch. Med. Res.* 2005; 36: 166–170.
- Worthy S., Kang E., Müller N. Acute lung disease in the immunocompromised host: differential diagnosis at high-resolution CT. *Semin Ultrasound, CT, MRI* 1995; 16: 353–360.
- Kandemir Ö., Uluba B., Polaz G., Sezer C., Çamdeviren H., Kaya A. Elevation of procalcitonin level in patients with pulmonary tuberculosis and in medical staff with close patient contact. *Arch. Med. Res.* 2003; 34: 311–314.
- Pai M., O'Brien R. New diagnostics for latent and active tuberculosis: state of the art and future prospects. *Sem. Resp. Crit. Care Med.* 2008; 5: 560–568.
- Cheng V., Yew W., Yuen K. Molecular diagnostics in tuberculosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 24: 711–720.