

Asma Iftikhar¹, Albert Magh¹, Muhammed Azaz Cheema², Sarah Thappa³, Sonu Sahni^{2,3}, Stephen Karbowitz¹

¹New York Presbyterian Hospital Queens, Department of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine New York, Stany Zjednoczone

²Northwell Health System New Hyde Park, New York, Stany Zjednoczone

³Touro College of Osteopathic Medicine, Department of Primary Care, New York, Stany Zjednoczone

Pierwotny chłoniak płuc typu MALT z objawami zapalenia płuc opornego na leczenie

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną: Iftikhar A, Magh A, Cheema MA, Thappa S, Sahni S, Karbowitz S. Primary pulmonary MALT lymphoma presenting as non-resolving pneumonia. *Adv. Respir. Med.* 2017; 85: 202–205. doi: 10.5603/ARM.2017.0033

Streszczenie

Pierwotny chłoniak płuc (PLL) jest rzadką chorobą obejmującą jedno lub dwa płuca, trudną do rozpoznania na podstawie samych badań klinicznych i radiologicznych. Z powodu braku swoistych objawów, PLL może być rozpoznany niewłaściwie jako zapalenie płuc lub rak. Jest najczęściej spotykanym chłoniakiem typu MALT będącym pozawęzłowym chłoniakiem B-komórkowym o niskiej złośliwości, najczęściej umiejscowionym w przewodzie pokarmowym. Pierwotny chłoniak płuc powinien być brany pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym zapalenia płuc niepoddającego się leczeniu. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 84-letniego pacjenta, u którego wystąpił pierwotny chłoniak płuc typu MALT z objawami opornego na leczenie zapalenia płuc, co okazało się prawdziwym wyzwaniem klinicznym.

Słowa kluczowe: pierwotny chłoniak płuc, chłoniak typu MALT, zapalenie płuc nie poddające się leczeniu, rak płuc

Wstęp

Pierwotny chłoniak płuc (PLL, *primary lung lymphoma*) jest rzadką chorobą obejmującą wiele typów histologicznych chłoniaków. Stanowi mniej niż 1% wszystkich nowotworów płuc i tylko 3–4% wszystkich pozawęzłowych chłoniaków nieziarnicznych (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*). Mediana wieku rozpoznania choroby to szósta dekada życia [1, 2]. Najpowszechniej spotykanym typem PLL są chłoniaki powstające w tkance limfatycznej błony śluzowej (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*), opisane po raz pierwszy przez Isaacsona i Wrighta w 1983 roku [2, 3]. Chłoniak typu MALT najczęściej dotyczy przewodu pokarmowego, może też powstać w gruczołach ślinowych, oczodole i płucach. Chłoniak typu MALT może być zwią-

zany z przewlekłymi chorobami zapalnymi oraz przewlekłymi zakażeniami, a także chorobami autoimmunologicznymi, na przykład z zespołem Sjögrena [2]. Pierwotny chłoniak płuc jest często bezobjawowy, mogą jednak wystąpić objawy nieswoiste, takie jak kaszel, duszności lub objawy ogólnoustrojowe. W niniejszej pracy opisano przypadek pierwotnego chłoniaka płuc typu MALT dającego objawy zapalenia płuc, które nie poddawało się leczeniu.

Opis przypadku

Pacjent 84-letni, Afroamerykanin, niepalący, z nadciśnieniem i łagodnym rozrostem prostaty zgłosił się do lekarza pierwszego kontaktu z powodu trwającego od dwóch tygodni nieproduktywnego kaszlu. Nie skarżył się na ból

Adres do korespondencji: Asma Iftikhar, New York Presbyterian Hospital Queens Department of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine 56-45 Main Street. Flushing, NY 11355, e-mail: doctorasmi@gmail.com

Wpłynęło do Redakcji: 8.01.2017 r.

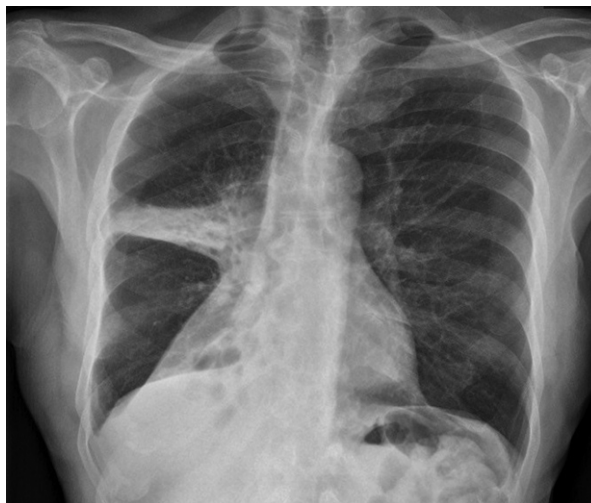
Copyright © 2017 PTChP

w klatce piersiowej ani duszność. Pacjenta leczono ambulatoryjnie doksycyliną, podejrzewając atypowe zapalenie płuc, jednak objawy nie ustąpiły. Następnie mężczyzna został skierowany do pulmonologa w celu konsultacji. Tym razem był leczony lewofloksacyną, lecz po raz kolejny bez spodziewanych efektów. Następnie mężczyźnie zalecono ambulatoryjne wykonanie bronchoskopii w celu wykluczenia innych zakaźnych lub reumatologicznych chorób, które mogły być przyczyną obecnych u chorego objawów, lecz pacjent odmówił wykonania badania. Tymczasem objawy choroby utrzymywały się, a nawet pogłębiały — w ciągu półtora roku mężczyzna stracił na wadze 9 kg. Z powodu pogarszającego się kaszlu został skierowany na oddział ratunkowy w celu szybkiego wykonania badań. Uzupelniony wywiad ujawnił dodatkowo, że około 18 miesięcy wcześniej mężczyzna chorował na zapalenie płuc, które zostało skutecznie wyleczone antybiotykami. Pacjent poinformował, że jest farmaceutą i że nie stosował środków zakazanych ani alkoholu, nie był też nigdy narażony na substancje trujące. Nie miał również kontaktu z osobami zakażonymi prątkiem gruźlicy lub innymi chorobami zakaźnymi. W trakcie badania mężczyzna nie miał gorączki, stan jego zdrowia był stabilny, ciśnienie krwi wynosiło 137/77 mm Hg, tętno 66/min, wysycenie hemoglobiny tlenem (Sat O₂) 93%, liczba oddechów na minutę wynosiła 16, temperatura ciała 36,5° C. Pierwsze wyniki badań laboratoryjnych i badania czynności wątroby przedstawiono w tabeli 1. Dehydrogenaza mleczanowa nie była oceniana. W badaniu przedmiotowym nie wykazano innych nieprawidłowości, poza obustronnymi frczeniami podczas osłuchiwania. W badaniu RTG klatki piersiowej (ryc. 1) ujawniono zmiany bliznowate, niedodmę i zmiany torbielowate w prawym płucu mogące sugerować obecność rozstrzeni oskrzeli. W TK klatki piersiowej bez kontrastu (ryc. 2) ujawniono płyn w prawej jamie opłucnej oraz konsolidację sugerującą zapalenie płuc.

Przeprowadzono badanie plwociny oraz badanie serologiczne, których wyniki nie wykazały obecności bakterii i grzybów. Testy w kierunku atypowych drobnoustrojów wywołujących zapalenie płuc przyniosły wynik ujemny. Bezpośrednie badanie plwociny w kierunku prątków kwasoodpornych oraz test QuantiFERON-TB Gold także dały wynik ujemny. Z powodu opornego na leczenie zapalenia płuc i utraty wagi wykonano bronchoskopię. Biopsje pobrane z górnego i środkowego płata prawego płuca ujawniły chłoniaka pozawęzłowego strefy brzeżnej (*marginal*

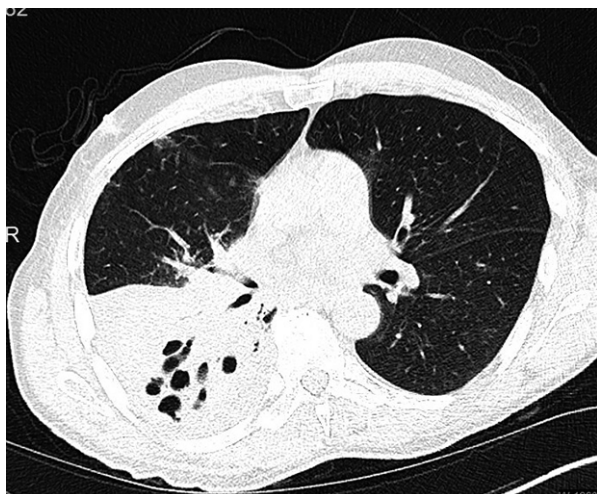
Tabela 1. Wstępne wyniki laboratoryjne

WBC	7,35 (4,80–10,80 K/ul)
RBC	4,46 (4,50–5,90M/ul)
HGB	12,5(13,5–17,5 g/dL)
HCT	38,2(42–52%)
PLT	398 (150–400 K/ul)
MCV	85,7 (80–100 fL)
OB	61 (0–25 mm)
Glukoza	82 (74–99 mg/dL)
Mocznik	29,0 (8,0–23,0 mg/dL)
Kreatynina	2,14 (0,70–1,20 mg/dL)
Sód	134 (136–145 mmol/L)
Potas	4,9 (3,5–5,1 mmol/L)
Chlorki	98 (98–107 mmol/l)
Wodorowęglany	24 (22–29 mmol/l)
Wapń	10,0 (8,6–10,4 mg/dL)
Próby wątrobowe	
Białko całkowite	6,6 (6,4–8,3g/dl)
Albuminy	3,8 (3,5 5,2 g/dl)
AST	17 (5–40 U/L)
ALT	16 (5–41 U/L)
Fosfataza alkaliczna	81 (40–130 U/L)
Bilirubina całkowita	0,5 (0,0–1,2 mg/dl)
Bilirubina bezpośrednia	0,1 (0,0–0,9 mg/dl)
Bilirubina pośrednia	0,4 (0,0–0,9 mg/dl)

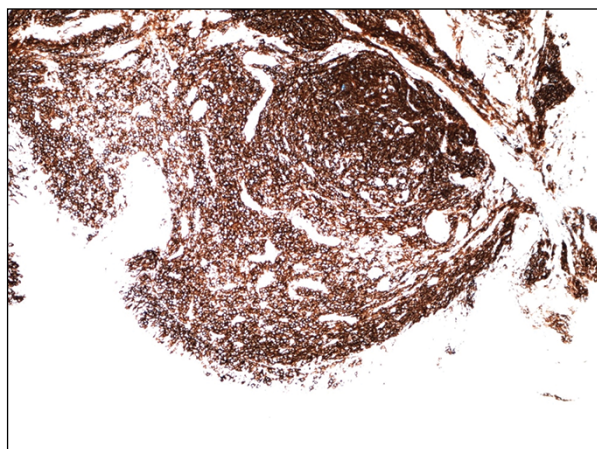


Rycina 1. Zdjęcie RTG klatki piersiowej. Włóknienie górnego i środkowego płata płuca prawego z niedodmą i zmianami torbielowatymi. Możliwe uniesienie prawej kopuły przepony

zone lymphoma) typu MALT błony podśluzowej oskrzeli z naciekami małej do średniej wielkości komórek limfatycznych zawierającymi okrągłe



Rycina 2. Badanie TK klatki piersiowej bez kontrastu. Widoczny rozległy obszar konsolidacji z licznymi torbielami. Nie stwierdza się bronchogramu powietrznego



Rycina 3. Badanie immunohistochemiczne CD20+, marker komórek B

lub owalne jądra z rozproszoną chromatyną, niewyraźne jąderka i umiarkowaną ilość cytoplazmy. Stwierdzono ogniska typu LEL (*lymphoepithelial lesion*), często występujące w przebiegu chłoniaka typu MALT.

Wynik badania immunohistochemicznego w kierunku antygenu CD20 (markera limfocytów B) (ryc. 3) i Bcl-2 (markera chłoniaka strefy brzeżnej) (ryc. 4) był dodatni. Natomiast wyniki w kierunku Bcl-1 (marker chłoniaka z komórek płaszczka), CD3 i CD5 (markery limfocytów typu T), CD10 (marker ostrej białaczki limfoblastycznej), CD23 (receptor przeciwciał IgE), CD43 (marker aktywacji limfocytów T) i CD 56 (marker naturalnych komórek cytotoksycznych) były ujemne. Wskazywały one na chłoniaka B-komórkowego, co było zgodne z rozpoznaniem chłoniaka typu MALT w prawym płucu. Ki-67 — wskaźnik pro-



Rycina 4. Badanie immunohistochemiczne Bcl-2+, marker chłoniaka z komórek B strefy brzeżnej

liferacji wynosił 10–15%. Fluorofor w dodatnim wyniku na cytokeratynę AE1/AE3 wzmacniał zmianę ogniskową w nabłonku limfoidalnym.

Po rozpoznaniu pierwotnego chłoniaka płuc pacjent był dalej badany w kierunku ewentualnych innych zmian typu MALT, jednak wyniki USG oraz TK jamy brzusznej nie wykazały żadnych nieprawidłowości. Mężczyzna został skierowany na oddział onkologiczny, gdzie z powodu rozległych zmian wykluczono zabieg chirurgiczny. Pacjent został poddany chemioterapii cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną, prednizonem (CHOP) oraz rytuksymabem. Po 6 cyklach chemioterapii, w badaniu PET nie wykazano żadnych zmian chorobowych, mężczyzna został więc skierowany na kontynuację leczenia w warunkach ambulatoryjnych.

Omówienie

Pierwotny chłoniak płuc jest rzadko spotykaną chorobą jednego lub obu płuc, zdefiniowaną jako klonalny rozrost komórek limfocytowych. Może zająć mięsz i/lub oskrzela, przy czym podczas rozpoznania lub w ciągu kolejnych 3 miesięcy nie wykrywa się poza płucami innych miejsc dotkniętych chorobą [4]. Najbardziej powszechnym pierwotnym chłoniakiem płuc jest MALT, rodzaj pozawęzłowego chłoniaka B-komórkowego o niskim stopniu złośliwości, charakteryzujący się klonalnym rozrostem limfocytów strefy brzeżnej, co tradycyjnie jest związane z *Helicobacter Pylori* bytującym w przewodzie pokarmowym, szczególnie w żołądku [5]. Chłoniaki typu MALT mogą się także rozwijać z powodu przewlekłych stanów zapalnych lub przewlekłych chorób autoimmunologicznych, na przykład zespołu Sjögrena [2, 6]. Pierwotny

chłoniak płuc stanowi prawdziwe wyzwanie kliniczne, ponieważ objawy choroby oraz wyniki badań obrazowych często nie wskazują na tę rzadką chorobę. Z powodu objawów nieswoistych pierwotny chłoniak płuc może być niewłaściwie rozpoznany jako zapalenie płuc lub guz płuca. W niniejszej pracy opisano przypadek chłoniaka typu MALT rozwijającego się pierwotnie w płucach, który był trudny do rozpoznania, ponieważ dawał objawy zapalenia płuc niepoddającego się leczeniu.

Chłoniaki typu MALT najczęściej wywołują nieswoiste objawy, a u 36–50% osób w momencie rozpoznania choroby, nie występują żadne symptomy [7, 8]. Na suchy kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej i krwioplucie skarżyło się 58% chorych, u których występowały objawy choroby, zaś 22% na objawy „typu B”, tj. utratę wagi, gorączkę i poty nocne [7, 9]. Objawy „typu B” pokrywają się z symptomami chorób układu oddechowego, co prowadzi do trudności w rozpoznaniu chłoniaka. Jeśli podejrzewa się tło zakaźne, często najpierw wykonuje się badania laboratoryjne i obrazowe. Jednak nieswoiste nieregularne nacieki są widoczne w wynikach badań radiologicznych u 68% chorych [10].

Typowy sposób postępowania przy pierwotnym chłoniaku płuc wiąże się z odkryciem zmiany i wykonaniem badania standardowego, jakim jest biopsja podejrzanej masy. Techniki pobierania materiału obejmują biopsję przezskórną, przezoskrzelową biopsję płuca, otwartą torakotomię i resekcję klinową podczas torakotomii [11]. W opisanym przez nas przypadku zastosowano przezoskrzelową biopsję płuca, metodą mniej inwazyjną w porównaniu z wymienionymi metodami. Właściwe rozpoznanie choroby często wymaga zastosowania bardziej inwazyjnych metod — jak donoszą Cordier i wsp. oraz Ferraro i wsp. [9, 12], według których odpowiednio 89% i 90% pacjentów do postawienia ostatecznego rozpoznania PLL wymagało otwartej torakotomii.

Dodatkowe techniki diagnostyczne, takie jak płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL, *bronchoalveolar lavage*) także mogą być wykorzystywane, jednak czułość BAL w rozpoznaniu chłoniaka typu MALT wynosi jedynie 66% [13]. W różnicowaniu chłoniaka typu MALT od innych chłoniaków nieziarnicznych, tak jak to miało miejsce w opisywanym przypadku, pomocne może być badanie immunohistochemiczne. Ekspresja antygenów związanych z limfocytami B, takich jak CD19, CD20, CD22 i CD79a może ulegać zwiększeniu w przypadku chłoniaka typu MALT.

Opcje terapeutyczne pierwotnego chłoniaka płuc typu MALT obejmują albo chirurgiczne wycięcie, albo cykl chemioterapii CHOP z rytuksymabem. W celu zachowania dobrej czynności płuc, preferuje się interwencję chirurgiczną wraz z chemioterapią [14]. Pierwotny chłoniak płuc jest jednak chorobą postępującą powoli i nie zawsze wymaga natychmiastowej interwencji. U większości pacjentów nie dochodzi do wzrostu lub rozprzestrzenienia się chłoniaka przez 12 miesięcy po rozpoznaniu i średni czas do progresji wynosi 5,6 roku [15]. Nawet bez stosowanego leczenia rokowanie jest korzystne. Dziesięcioletni okres przeżycia w przypadku chłoniaka B-komórkowego strefy brzeżnej wynosi 53% [12], przy czym wskaźnik przeżycia nie zmienia się bez względu na to, czy choroba dotyczy jednego czy obu płuc [10].

Wnioski

Pierwotne chłoniaki płuc występują rzadko i są trudne do zdiagnozowania. Najczęściej nie wywołują żadnych objawów lub kliniczne objawy są nieswoiste, trudno też je rozpoznać na podstawie samych badań obrazowych. Objawy nieswoiste mogą utrudniać identyfikację choroby. Ostateczne rozpoznanie pierwotnego chłoniaka typu MALT opiera się na badaniu histologicznym pobranej podczas biopsji tkanki. Opcje terapeutyczne, tak jak w opisywanym przypadku, obejmują obserwację postępu choroby, zabieg chirurgiczny, chemioterapię lub radioterapię. Obecnie brakuje ustalonych reguł postępowania dotyczących leczenia. Decyzje terapeutyczne oparte są raczej na opinii specjalistów niż medycynie opartej na dowodach naukowych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych. W przypadku klinicznie uzasadnionych podejrzeń, aby możliwie najwcześniej postawić właściwą diagnozę, należy przeprowadzić wyczerpujące badania, włączając pobranie wycinka ze zmiany.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Miller DL, Allen MS. Rare pulmonary neoplasms. *Mayo Clin Proc.* 1993; 68(5): 492–498, indexed in Pubmed: [8386792](#).
2. Cadranet J, Wislez M, Antoine M, et al. AIDS-related primary pulmonary lymphoma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(4): 1221–1229, doi: [10.1164/ajrccm.158.4.9801057](#), indexed in Pubmed: [9769285](#).
3. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer.* 1983; 52(8): 1410–1416, indexed in Pubmed: [6193858](#).

4. Majid N, Kamal EIB, Oncology B, et al. Primary pulmonary lymphoma: About five cases and literature review. *Lung India*. 2014; 31(1): 53–55, doi: [10.4103/0970-2113.125909](https://doi.org/10.4103/0970-2113.125909), indexed in Pubmed: [24669084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24669084/).
5. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*. 1994; 330(18): 1267–1271, doi: [10.1056/NEJM199405053301803](https://doi.org/10.1056/NEJM199405053301803), indexed in Pubmed: [8145781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8145781/).
6. Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Hematol.* . 1999; 36(2): 139–147.
7. Borie R, Wislez M, Thabut G, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma. *Eur Respir J*. 2009; 34(6): 1408–1416, doi: [10.1183/09031936.00039309](https://doi.org/10.1183/09031936.00039309), indexed in Pubmed: [19541720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19541720/).
8. Kurtin PJ, Myers JL, Adlakha H, et al. Pathologic and clinical features of primary pulmonary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25(8): 997–1008, indexed in Pubmed: [11474283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11474283/).
9. Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest*. 1993; 103(1): 201–208, indexed in Pubmed: [8417879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8417879/).
10. Parissis H. Forty years literature review of primary lung lymphoma. *J Cardiothorac Surg*. 2011; 6: 23, doi: [10.1186/1749-8090-6-23](https://doi.org/10.1186/1749-8090-6-23), indexed in Pubmed: [21371331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21371331/).
11. Wannesson L, Cavalli F, Zucca E. Primary pulmonary lymphoma: current status. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2005; 6(3): 220–227, doi: [10.3816/CLM.2005.n.049](https://doi.org/10.3816/CLM.2005.n.049), indexed in Pubmed: [16354327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16354327/).
12. Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69(4): 993–997, indexed in Pubmed: [10800781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10800781/).
13. Poletti V, Romagna M, Gasponi A, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of low-grade, MALT type, B-cell lymphoma in the lung. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1995; 50(3): 191–194, indexed in Pubmed: [7663488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7663488/).
14. Lee S, Kim MJ, Kim JS, et al. Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study group. Phase II study of gemcitabine for treatment of patients with advanced stage marginal zone B-cell lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) trial. *Invest New Drugs*. 2010; 28(2): 171–177, doi: [10.1007/s10637-009-9260-6](https://doi.org/10.1007/s10637-009-9260-6), indexed in Pubmed: [19421710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19421710/).
15. Troch M, Streubel B, Petkov V, et al. Does MALT lymphoma of the lung require immediate treatment? An analysis of 11 untreated cases with long-term follow-up. *Anticancer Res*. 2007; 27(5B): 3633–3637, indexed in Pubmed: [17972528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17972528/).