

**Karolina Kita-Milczarska¹, Lucyna Górska¹, Krzysztof Kuziemski¹, Aleksandra Sejda², Ewa Jassem¹
Wojciech Biernat²**

¹Klinika Alergologii i Pneumonologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. E. Jassem

²Katedra i Zakład Patomorfologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. med. W. Biernat

Współistnienie sarkoidozy i nasieniaka jądra — opis przypadku

Coexistence of sarcoidosis with seminoma — a case report

Praca nie była finansowana.

Abstract

A 30-year-old patient, with diagnosis of seminoma (T1 Nx Mx) was treated radically with orchidectomy. In chest CT performed postoperatively numerous diffuse nodules were revealed in both lungs. Lesions were situated particularly in the upper and middle pulmonary zones. In order to verify the nature of pulmonary abnormalities videothoracoscopy of the right pleural cavity was performed with specimen collection. Histopathological examination excluded the possibility of cancer metastases to pulmonary parenchyma and revealed the presence of sarcoid-like granulomas.

Coexistence of seminoma and diffuse sarcoid-like abnormalities is only sporadically described. Up till now it has not been unequivocally explained whether the pulmonary abnormalities develop in the course of idiopathic sarcoidosis or only reflect a sarcoid-like reaction to cancer antigens.

Key words: sarcoid-like reaction, sarcoidosis, germ-cell cancer, noncaseating granulomas, diagnostic procedures

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 145–148

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie przypadku 30-letniego chorego na nasieniaka jądra (T1 Nx Mx) leczonego operacyjnie, u którego w przebiegu choroby wystąpiły zmiany rozsiane w płucach. W badaniu tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej wykonanym po zabiegu orchidektomii stwierdzono obecność licznych, rozsianych zmian drobnoguzkowych w obu płucach. W celu diagnostyki zmian płucnych wykonano wideotorakoskopię prawej jamy opłucnej. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego pobranych wycinków wykluczono rozsiew nowotworu do mięszu płuc. Stwierdzono natomiast ziarniniaki nabłonkowato-komórkowe typu sarkoidalnego.

Jednoczesne współistnienie raka jądra oraz zmian rozsianych o typie sarkoidalnym jest opisywane sporadycznie. Rozpoznanie nie jest jednoznaczne. Nie w pełni wyjaśniono, czy tego typu zmiany w mięszu płuc powstały w przebiegu sarkoidozy, czy odzwierciedlają jedynie odczyn sarkoidalny przeciwko antygenom nowotworowym.

Słowa kluczowe: odczyn sarkoidalny, sarkoidoza, guzy germinalne jądra, ziarniniaki nieserowaciejące, procedury diagnostyczne

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 145–148

Wstęp

Sarkoidoza jest wielonarządową chorobą charakteryzującą się występowaniem nieserowaciejących ziarniniaków. Rozpoznaje się ją przede

wszystkim u osób młodych, natomiast stosunkowo rzadziej dotyczy osób po 50. roku życia. Pomimo wysunięcia wielu przypuszczeń dotyczących etiologii (czynniki infekcyjne, inhalacje pyłów, tło genetyczne), przyczyna choroby nadal pozostaje

Adres do korespondencji: lek. Karolina Kita-Milczarska, ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk, tel.: 58 349 16 25, faks: 58 349 16 25, e-mail: kitoos@o2.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 22.02.2012 r.

Copyright © 2013 Via Medica

ISSN 0867–7077

nieustalona [1, 2]. Ziarniniaki nieserowaciejące są cechą charakterystyczną dla sarkoidozy, ale nie patognomiczną. Mogą występować w innych jednostkach chorobowych oraz w przebiegu tak zwanego odczynu sarkoidalnego, który jest odpowiedzią na nieznane antygeny. Odczyn sarkoidalny może towarzyszyć wielu chorobom zapalnym i nowotworowym.

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na trudności diagnostyczne w różnicowaniu sarkoidozy i odczynu sarkoidalnego. Obraz kliniczny i patomorfologiczny w tych przypadkach jest podobny, jednak pochodzenie i rokowanie znacznie się różnią.

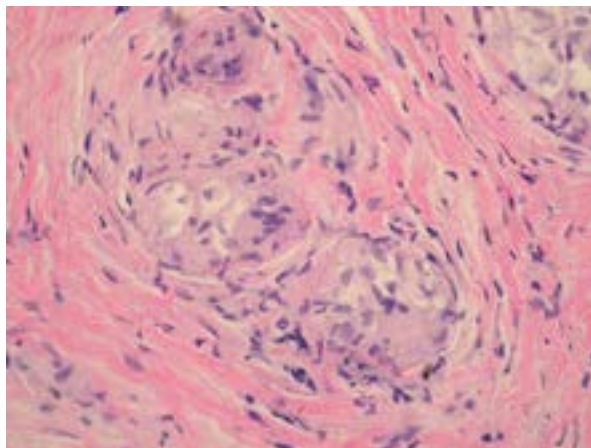
Opis przypadku

Trzydziestoletni chory, palacz tytoniu (10 paczolat), został skierowany do Kliniki Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w celu diagnostyki zmian rozsianych w płucach. Przed rokiem u chorego rozpoznano nasieniaka jądra (*seminoma*), leczono operacyjnie (orchidektomia 16.07.2009 r.). W badaniach laboratoryjnych w momencie diagnozy nie stwierdzono podwyższonego stężenia markerów nowotworowych (alfa-fetoproteina [AFP] 3,68 $\mu\text{g/ml}$, podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej [beta-HCG] < 1,2 U/l). W wykonanej po zabiegu orchidektomii tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*) klatki piersiowej (06.08.2009 r.) stwierdzono obecność licznych, rozsianych zmian drobnoguzkowych lokalizujących się na przebiegu naczyń, zajmujących głównie pola górne i środkowe, z największym nasileniem w okolicach okołowołnowych. W badaniu nie stwierdzono powiększenia węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk płuc. Badaniem CT objęto również jamę brzuszną, uwidaczniając niepowiększoną śledzionę, z licznymi rozsianymi hipodensyjnymi ogniskami. Przed zabiegiem chirurgicznym, w trakcie diagnostyki onkologicznej, chory miał wykonane RTG klatki piersiowej, w którym stwierdzono prawidłowy obraz narządów klatki piersiowej (15.07.2009 r.). Po konsultacji onkologicznej chorego zakwalifikowano do chemioterapii nasieniaka (cisplatyna, etopozyd, bleomycyna). Po trzech kursach leczenia przeciwnowotworowego w kontrolnym HRCT klatki piersiowej (15.10.2009 r.) uwidoczniło się częściową regresję zmian w płucach, obraz śledziony nie zmienił się.

W kolejnym kontrolnym HRCT klatki piersiowej (06.01.2010 r.) stwierdzono znaczną progresję zmian rozsianych. Obraz radiologiczny sugerował *lymphangitis carcinomatosa* lub atypowy czynnik zakaźny. Z powodu niejednoznacznego wyniku badania radiologicznego oraz przebiegu klinicznego nietypowego dla rozsianej choroby nowotworowej, brano pod uwagę inną

etiologię zmian. W celu dalszej diagnostyki skierowano chorego do Kliniki Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (25.01.2010 r.). Przy przyjęciu chory nie zgłaszał dolegliwości, w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego. W badaniach laboratoryjnych wykryto hiperkalcemię z hiperkalciurią (wydalanie wapnia całkowitego w moczu 531 mg/24 h , wapń w surowicy 10,16 mg/dl), pozostałe badania, w tym markery nowotworowe (AFP, beta-HCG), były w zakresie norm. Wynik badania spirometrycznego wykazał prawidłowe parametry objętościowe płuc (FEV_1 [*forced expiratory volume in 1 second*] 102% n, FVC [*forced vital capacity*] 107% n, wskaźnik Tiffenau 79% n). Również pojemność dyfuzyjna dla tlenku węgla była prawidłowa (DLCO [*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*] 96% n). W trakcie bronchofiberoskopii z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym (BAL, *bronchoalveolar lavage*), pobrano materiał do badań mikrobiologicznych (flora swoista i nieswoista), na immunofenotypizację, cytoospin oraz badanie cytologiczne. W uzyskanym materiale makrofagi stanowiły 71%, limfocyty 12%, monocyty 4%, eozynofile 3%, komórki żerne 7%, wskaźnik limfocytów CD4+/CD8+ wynosił 1,97.

Wykluczono tło infekcyjne, w tym gruźlicę, a cytologicznie nie wykryto komórek nowotworowych. Dodatkowo u chorego wykluczono infekcję HIV. Wobec braku rozpoznania na podstawie wykonanych badań chorego przekazano do Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej w Gdańsku w celu dalszej inwazyjnej diagnostyki. Wykonano wideoskopię prawej jamy opłucnej, podczas której pobrano wycinki z opłucnej płucnej i ściennej. W ocenianym materiale stwierdzono nieserowaciejące ziarniniaki typu sarkoidalnego bez martwicy. W rutynowym badaniu histologicznym nie wykryto utkania nowotworowego (ryc. 1). Ponadto



Rycina 1. Ziarniniak nieserowaciejący

Figure 1. A noncaseating granuloma

nie wykonywano badań immunohistochemicznych uzyskanych wycinków. Na podstawie analizy obrazu klinicznego i badań dodatkowych rozpoznano sarkoidozę. W toku dalszej diagnostyki, poza zajęciem śledziony, nie uwidoczniiono innej pozapłucnej manifestacji choroby. W związku z bezobjawowym przebiegiem, prawidłowym wynikiem badań czynnościowych układu oddechowego oraz brakiem progresji radiologicznej odstąpiono od systemowego leczenia kortykosteroidami. Chory pozostaje pod stałą opieką Poradni Przyklinicznej. W odstępach trzymiesięcznych wykonywane są badania czynnościowe układu oddechowego oraz co pół roku badania obrazowe. W trakcie dotychczasowej obserwacji chory jest w stanie ogólnym dobrym, bez dolegliwości. W kolejnym HRCT klatki piersiowej (02.2011 r.) opisano całkowitą regresję zmian płucnych. W śledzeniu również wystąpiła regresja zmian i widoczne były jedynie pojedyncze, nieliczne, słabo wyodrębniające się hipodensyjne zmiany.

Dyskusja

Sarkoidoza jest chorobą wielonarządową. Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym, radiologicznym klatki piersiowej oraz badaniu histopatologicznym, w którym stwierdza się nieserowaciejące ziarniniaki z komórek nabłonkowatych. Ziarniniaki sarkoidalne mogą występować w każdym narządzie. Choroba manifestuje się limfadenopatią śródpiersiową i wnęk, zajęciem płuc, skóry, narządu wzroku, serca lub kombinacją tych zmian [1].

Obraz histopatologiczny ziarniniaków występujący w sarkoidozie nie ma charakterystycznych cech pozwalających na odróżnienie go od ziarniniaków nieserowaciejących o innej etiologii. Kluczowe jest ustalenie odpowiedniego rozpoznania, poprzez wykluczenie innych chorób przebiegających z wytwarzaniem ziarniniaków, ze względu na odmienne postępowanie lecznicze, jak również rokowanie.

W różnicowaniu należy brać pod uwagę zakażenia bakteryjne: mykobakteriozy, brucelozę, zakażenia grzybicze: (kryptokokoza, histoplazmoza), a także inne choroby przebiegające z wytworzeniem ziarniniaków nabłonkowato komórkowych: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (dawniej ziarniak Wegnera), zespół Churga-Strauss, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, pylice, nieswoiste zapalenia jelit, chłoniaki ziarniczne i niezarniczne. Sarkoidoza jest częstym tematem prac i doniesień naukowych. Odnoszą się one głównie do wciąż nieokreślonej etiologii, ale także nowych metod postępowania i leczenia [2]. Znacznie mniej uwagi poświęca się odczynowi sarkoidalnemu,

który wielokrotnie ze względu na bardzo podobny obraz kliniczny i histopatologiczny stwarza trudności diagnostyczne. Odczyn sarkoidalny tworzą ziarniniaki nieserowaciejące powstające w odpowiedzi na nieznane antygeny, najczęściej w przebiegu choroby nowotworowej, na przykład rak piersi, rak płuca, nowotwory jądra, ziarnica złośliwa [3–7] lub chorób zapalnych, a w szczególności w nieswoistych zapaleniach jelit. Patogeneza odczynu sarkoidalnego jest nieznana. Uważa się, że odczyn sarkoidalny u chorych na nowotwory jest immunologiczną odpowiedzią na antygeny nowotworowe. Pojawia się on w regionalnych węzłach chłonnych oraz w samym nowotworze bądź w jego sąsiedztwie. Jedną z hipotez powstania odległego odczynu sarkoidalnego zakłada udział czynników uwalnianych z limfocytów B i T, aktywujących makrofagi i prowadzącym do powstania ziarniniaków nabłonkowatokomórkowych. Prawdopodobne jest również powstanie odległych odczynów sarkoidalnych na skutek obecności mikroprzerzutów [8]. W pracy Tjan-Heijnen [4] opisano przypadek odczynu sarkoidalnego w węzłach chłonnych śródpiersiowych w przebiegu nasieniaka jądra ze współistniejącymi mikroprzerzutami seminoma. W tym przypadku obecności przerzutów nie potwierdził wynik typowego badania histopatologicznego, a przerzuty stwierdzono w badaniach immunohistochemicznych. Asakawa i O'Connell [9] opisali przypadki współistnienia odczynu sarkoidalnego z chłoniakiem żołądka z komórek T i chłoniakiem Hodgkina, co wiązało się w opisanej pracy z lepszym rokowaniem w przypadku tych nowotworów. Z uwagi na podobny obraz histopatologiczny ziarniniaków w sarkoidozie i odczynie sarkoidalnym, czynnikami różnicującym mogą być markery immunologiczne oraz obecność limfocytów B w ziarniniakach. Ziarniniaki bez limfocytów B stwierdzane były w sarkoidozie i mykobakteriozach, natomiast obecność limfocytów B w ziarninie stwierdzono w toksoplazmozie i odczynach sarkoidalnych w przebiegu nowotworu [10]. Z drugiej strony Kurata i wsp. wykazali, że limfocyty B obecne były zarówno w odczynie sarkoidalnym, jak i sarkoidozie, zatem nie są one odpowiednim markerem w różnicowaniu obu jednostek [11].

W 1974 roku Brincker i Wilbek zaobserwowali u 2544 chorych na sarkoidozę zarejestrowanych w Duńskim Instytucie Epidemiologii Klinicznej istotny wzrost częstości zachorowań na nowotwory. Wzrost liczby zachorowań był znamieny szczególnie dla chłoniaków (jedenastokrotnie) i raka płuca (trzykrotnie) w porównaniu z ogólną populacją [12]. Dwanaście lat później (1986 r.) ten sam zespół opublikował dane na temat współistnienia

odczynu sarkoidalnego z nowotworami złośliwymi. Odczyn sarkoidalny występował u 4,4% chorych na raka, 13,8% chorych na chłoniaki Hodgkina i 7,3% chorych na chłoniaki niezłośliwe [13]. W licznych pracach wykazano znaczący związek współwystępowania sarkoidozy lub ziarniniaków sarkoidalnych z nowotworami jądra [14, 15].

W opisanym przez autorów niniejszej pracy przypadku, trudno jest precyzyjnie odpowiedzieć na pytanie, czy mamy do czynienia ze współistnieniem idiopatycznej sarkoidozy, nasieniakiem czy też jest to odczyn sarkoidalny w odpowiedzi na antygeny nowotworowe.

Nowotwory jądra stanowią około 1% wszystkich nowotworów występujących u mężczyzn. Najczęstszym typem jest nowotwór zarodkowy. Nasieniak stanowi 36% nowotworów germinalnych jądra [16]. Jest to nowotwór złośliwy, szybko dający przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz innych narządów: płuc, wątroby, mózgu, kości. Z powodu wysokiej chemo- i promieniowrażliwości uzyskuje się duży odsetek wyleczeń. W celu oceny stopnia zaawansowania klinicznego rutynowo wykonuje się tomografię komputerową jamy brzusznej, miednicy oraz klatki piersiowej. W monitorowaniu zaawansowania chorób oraz leczenia oznacza się markery nowotworowe — beta-hCG, AFP oraz dehydrogenazę mleczanową (LDH, *lactate dehydrogenase*). U większości chorych w trakcie chemioterapii dochodzi do szybkiej regresji zmian przerzutowych [17]. Chorego poddano chemioterapii przed pogłębieniem diagnostyki zmian opisywanych w badaniu CT klatki piersiowej, uzyskując niewielką częściową remisję. Brak oczekiwanych efektów leczenia przeciwnowotworowego wzbudził podejrzenie innej przyczyny zmian rozsianych w płucach i konieczności jej poszukiwania.

Za rozpoznaniem sarkoidozy w opisywanym przypadku przemawia obecność zmian ziarniniakowych w płucach, jak również podejrzenie zajęcia śledziony. Ponadto obserwowano progresję zmian drobno-guzkowych po leczeniu przeciwnowotworowym. Odczyn sarkoidalny zazwyczaj powstaje w okolicy rozwijającego się nowotworu, w tym samym narządzie lub w okolicznych węzłach chłonnych i najczęściej zanika po wyleczeniu choroby zasadniczej [18, 19].

Na podstawie całości obrazu klinicznego i radiologicznego u chorego rozpoznano sarkoidozę. Generalnie w przebiegu choroby w stadium I obserwuje się samoistne remisje w ciągu 2 lat u około 80% chorych, wobec czego wskazania do leczenia są ograniczone. Obecnie uważa się, że leczenie należy włączyć w przypadku zajęcia ważnych dla życia narządów: mózgu, serca, narządu wzroku, jak również w przypadku pogarszania wskaźników czynnościowych

układu oddechowego, progresji zmian radiologicznych przy współistnieniu objawów chorobowych.

Za rozpoznaniem sarkoidozy przemawia obraz radiologiczny, bezobjawowy przebieg choroby, zajęcie wielonarządowe, typowy obraz histopatologiczny, sekwencyjna zmienność — niewielka regresja po cytostatykach i progresja po odstawieniu leczenia immunosupresyjnego oraz obserwowana samoistna remisja.

W przypadku chorego z nowotworem złośliwym oraz ze współistniejącymi zmianami drobno-guzkowymi w płucach, należy zachować ostrożność onkologiczną. Konieczne jest także wykluczenie innej, niezależnie współistniejącej choroby oraz dalsza wnikliwa obserwacja chorego [20].

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

- Dubaniewicz A. Sarkoidoza — choroba o wielu twarzach. Forum Medycyny Rodzinnej 2009; 3: 27–41.
- Iannuzzi M., Rybicki B., Teirstein A. Medical progress. Sarcoidosis. N. Engl. J. Med. 2007; 357: 2153–2165.
- Wiatr E. Rozpoznanie i leczenie sarkoidozy. Pneumonol. Alergol. Pol. 2000; 68: 588–602.
- Tjan-Heijnen V.C., Vlasveld L.T., Pernet F.P., De Mulder P.H.M. Coincidence of seminoma and sarcoidosis: A myth or fact? Ann. Onco. 1998; 9: 321–325.
- Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. Cancer Treat. Rev. 1986; 13: 147–156.
- Stępień J., Domagała-Kulawik J., Chądzyński R. i wsp. Reakcja sarkoidalna wokół gruczolakoraka płuca lewego u 50-letniego chorego. Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78: 302–305.
- Paparel J.P., Devonec M., Perrin P. i wsp. Association between sarcoidosis and testicular carcinoma: a diagnostic pitfall, Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2007; 24: 95–101.
- Tanizawa K., Tanaka E., Hashimoto S. i wsp. Paradoxical development of sarcoid-like reaction during successful chemotherapy for seminoma. Inter. Med. 2010; 49: 1423–1426.
- Asakawa H., Tsuji M., Teokumine Y. i wsp. Gastric T-cell lymphoma presenting with epithelioid granuloma mimicking tuberculosis in regional lymph nodes. J. Gastroenterol. 2001; 36: 190–194.
- Brincker H., Pedersen N.T. Immunological marker patterns in granulomatous lymph node lesions. Histopathology 1989; 15: 495–503.
- Kurata A., Terado Y., Schulz A. i wsp. Inflammatory cells in the formation of tumor-related sarcoid reactions. Hum. Pathol. 2005; 36: 546–554.
- Brincker H., Wilbek E. The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. Br. J. Cancer 1974; 29: 247–251.
- Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. Cancer Treat. Rev. 1986; 13: 147–156.
- Kaikani W., Boyle H., Chatte G. i wsp. Sarcoid-like granulomatosis and testicular germ cell tumor: The “Great Imitator” Oncology 2011; 81: 319–324.
- Rayson D., Burch P.A., Richardson R.L. Sarcoidosis and testicular carcinoma. Cancer 1998; 83: 337–343.
- Horwich A., Shipley J., Huddart R. Testicular germ-cell cancer. Lancet 2006; 367: 754–765.
- Schmoll H.J., Souchon R., Krege S. i wsp. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann. Oncol. 2004; 15: 1377–1399.
- Looijen R., Hoekstra H.J., Sleijs D.Th. i wsp. Sarcoid reaction mimicking intrathoracic dissemination of testicular cancer. Cancer 1990; 66: 2221–2223.
- Leatham E.W., Eeles R., Sheppard M. i wsp. The association of germ cell tumours of the testis with sarcoid-like processes. Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. 1992; 4: 89–95.
- Risbano M.G., Groshong S.D., Schwarz M.I. Lung nodules in a woman with a history of breast cancer. Chest 2007; 132: 1697–1701.