

Paweł Rogoziński¹, Krzysztof Bruliński¹, Eugeniusz Malinowski¹, Piotr Wandzel², Marek Kucharzewski³

¹Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej, Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej

Kierownik: dr n. med. K. Bruliński

²Zakład Patomorfologii, Beskidzkie Centrum Onkologii im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej

Kierownik: dr n. med. P. Wandzel

³Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze-Rokitnica

Kierownik: dr hab. n. med. M. Kucharzewski

Guzkowy rozrost limfoidalny — rzadki przypadek choroby limfoproliferacyjnej w płucach

Nodular lymphoid hyperplasia — a rare case of lymphoproliferative disorder of the lungs

Praca nie była finansowana.

Abstract

Nodular lymphoid hyperplasia (NLH) belongs to a very rare, mild, lymphoproliferative disease of unestablished aetiology historically included in the group of pseudolymphomas. Its existence was controversial for many years, until modern techniques of pathomorphological diagnosis approved it as a separate entity of lung disease. It manifests in the form of well limited nodules localized in the lungs, which are mostly identified accidentally. Clinical symptoms are rare and nonspecific; the disease usually occupies only one lung. Pathomorphological diagnosis requires immunohistochemical designation of expressions of numerous antigens in order to exclude malignant lymphoma of the lungs. Surgical resection is used in cases of larger nodules; the smaller ones require periodic observation, and the prognosis is good. The authors describe the case of 65-year-old woman with pulmonary nodules which were detected accidentally in the right lung. The patient was qualified for right-sided videothoracoscopy and removal of the lung nodule. In classic HE staining of the histological material, the presence of lymphoid infiltration of the lungs was revealed, which formed lymph follicles with reactive germinal centres. In order to differentiate from the malignant lymphatic expansion, immunohistochemical designations were made, which showed positive expression of CD20 antigen in the B cell zone, positive expression of the CD3 antigen in the T cells zone, positive expression of CD23 antigen in the lymph follicles, negative expression of bcl-2 in the lymph follicles, and positive expression of MIB-1 in the germinal centres of lymph follicles. Such a histopathological and immunohistochemical picture provided the basis for diagnosis of nodular lymphoid hyperplasia of the lung.

Key words: lung, nodular lymphoid hyperplasia (NLH), pseudolymphoma

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81, 1: 68–72

Streszczenie

Guzkowy rozrost limfoidalny to bardzo rzadka, łagodna choroba limfoproliferacyjna o nieustalonej etiologii, historycznie zaliczana do grupy pseudochłoniaków. Przez wiele lat jej istnienie budziło kontrowersje, dopiero nowoczesne techniki diagnostyki patomorfologicznej pozwoliły na usankcjonowanie jej jako osobnej jednostki chorobowej płuc. Manifestuje się w postaci dobrze ograniczonych zmian guzkowych zlokalizowanych w płucach, które najczęściej są wykrywane przypadkowo. Objawy kliniczne występują rzadko i są niespecyficzne, choroba najczęściej zajmuje tylko jedno płuco. Diagnostyka patomorfologiczna wymaga immunohistochemicznego oznaczenia ekspresji wielu antygenów w celu wykluczenia złośliwego chłoniaka płuc. Resekcję chirurgiczną stosuje się w przypadku dużych zmian, mniejsze wymagają okresowej obserwacji, rokowanie jest dobre. Autorzy opisują przypadek 65-letniej kobiety, u której przypadkowo wykryto zmiany guzkowe w prawym

Adres do korespondencji: lek. med. Paweł Rogoziński, Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej, Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej ul. J. Falata 2, 43–360 Bystra, tel.: 691 400 518, faks: (33) 8143586, e-mail: progoszinski81@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.04.2012 r.

Copyright © 2013 Via Medica

ISSN 0867–7077

płuca. Pacjentka została zakwalifikowana do prawostronnej wideotorakoskopii i resekcji zmiany guzkowej płuca. W klasycznym barwieniu H+E preparatu histopatologicznego stwierdzono obecność nacieku limfoidalnego płuca, który tworzył grudki chłonne z odczynowymi centrami rozrodczymi. W celu różnicowania ze złośliwym rozrostem chłonnym wykonano oznaczenia immunohistochemiczne, które wykazały dodatnią ekspresję antygenu CD20 w strefie komórek B, dodatnią ekspresję antygenu CD3 w strefie komórek T, dodatnią ekspresję antygenu CD23 w grudkach chłonnych, ujemną ekspresję bcl-2 w grudkach chłonnych oraz dodatnią ekspresję MIB-1 w centrach rozrodczych grudek chłonnych. Taki obraz histopatologiczny oraz immunohistochemiczny dał podstawy do rozpoznania guzkowego rozrostu limfoidalnego płuca.

Słowa kluczowe: płuca, guzkowy rozrost limfoidalny (NLH), pseudochłoniak

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81, 1: 68–72

Wstęp

Guzkowy rozrost limfoidalny (NLH, *nodular lymphoid hyperplasia*) to bardzo rzadka, łagodna choroba limfoproliferacyjna płuc o niewyjaśnionej jak dotąd etiologii. Po raz pierwszy sformułowania „guzkowy rozrost limfoidalny” użyli Kradin i Mark w 1983 roku na określenie pojedynczych lub mnogich guzków, które były zlokalizowane w płucach, a zbudowane z pobudzonych grudek chłonnych [1]. Sugerowali oni, że rozrost limfoidalny był związany z odczynem zapalnym pojawiającym się w mięszu płucnym.

Do manifestacji zmian o charakterze NLH może dochodzić również w innych umiejscowieniach, głównie w jelitach [2, 3]. Dotychczas opisano także pojedyncze przypadki łagodnych rozrostów limfoidalnych w tkankach miękkich kończyny dolnej [4] oraz w zatoce klinowej [5].

Pierwszą retrospektywną analizę guzów limfocytarnych płuc, które klinicznie i histologiczne były podobne do złośliwego chłoniaka płuc, a jednocześnie cechowały się łagodnym przebiegiem i dobrym rokowaniem, dokonał Saltzstein w 1963 roku. Określił on tę grupę chorób „pseudochłoniakami” oraz opisał cechy histopatologiczne pomocne w różnicowaniu z chłoniakami złośliwymi [6]. Obecnie podstawowym badaniem różnicującym te jednostki chorobowe jest diagnostyka immunohistochemiczna i genetyczna [1, 7]. W 1999 roku Światowa Organizacja Zdrowia oraz Międzynarodowa Organizacja Badań nad Rakiem Płuca uznała NLH za odrębną jednostkę chorobową płuc i zaleciła zrezygnowanie z dotychczas używanego określenia „pseudochłoniak” [8, 9]. W 2000 roku Abbondanzo dokonał szczegółowej analizy immunohistochemicznej i genetycznej 14 przypadków, u których rozpoznano NLH. Stwierdził uderzające podobieństwo histopatologiczne i immunohistochemiczne analizowanych przypadków. Na uwagę zasługuje także fakt, że żaden pacjent nie zmarł z powodu NLH i u żadnego nie stwierdzono wznowy choroby. Jedynym leczeniem była resekcja chirurgiczna. Te dane pozwoliły ostatecznie usankcjonować istnienie opisywanej jednostki chorobowej [7].

Opis przypadku

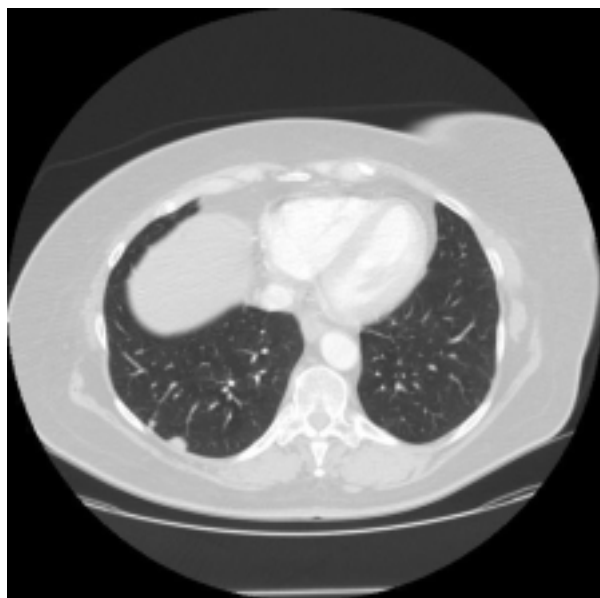
W lutym 2012 roku na Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej została przyjęta 65-letnia kobieta w celu poszerzenia diagnostyki zmian guzkowych w prawym płucu.

Zmiany w płucu zostały wykryte przypadkowo podczas badań przeprowadzanych z powodu zapalenia i kamicy lewej ślinianki podżuchwowej. Ponadto pacjentka była pod stałą kontrolą otolaryngologa i foniatri z uwagi na porażenie lewej struny głosowej po dwukrotnej operacji tarczycy.

W chwili przyjęcia na oddział kobieta nie podawała żadnych istotnych dolegliwości. Z chorób towarzyszących u chorej rozpoznano nadciśnienie tętnicze oraz cukrzycę typu 2. Pacjentka była po dwukrotnej operacji tarczycy z powodu wola guzowatego nawrotowego obojętnego (1986 r., 2001 r.) oraz po usunięciu macicy z przydatkami z powodu mięśniaków (1992 r.). Paliła około 70 paczolat. Ojciec chorował na gruźlicę płuc.

W badaniu przedmiotowym zwracała uwagę znaczna otyłość, żylaki podudzi oraz chrypka. Poza tym nie stwierdzono istotnych odchyłań od normy.

W tomografii komputerowej klatki piersiowej, którą wykonano 4 listopada 2011 roku, wykryto obecność zagęszczeń mięszu płuca prawego o charakterze guzkowym. Zmiany guzkowe były zlokalizowane: o średnicy 14 mm w segmencie 3. oraz o średnicy 12 mm w segmencie 6. przykręgosłupowo. W tym samym segmencie stwierdzono drugi guzek o średnicy 15 mm umiejscowiony nieco niżej od poprzedniego, budzący podejrzenie powiększonego węzła chłonnego, gdyż pozostawał w łączności z dolnym biegunem wnęki. Odkryto także kolejny guzek o średnicy 14 mm w segmencie 6. umiejscowiony obwodowo w łączności z opłucną (ryc. 1). Wynik kontrolnego badania tomograficznego przeprowadzonego 8 tygodni później nie wykazał progresji zmian patologicznych. W badaniu bronchofiberoskopowym nie wykryto zmian wewnątrzskrzelowych, a w ba-

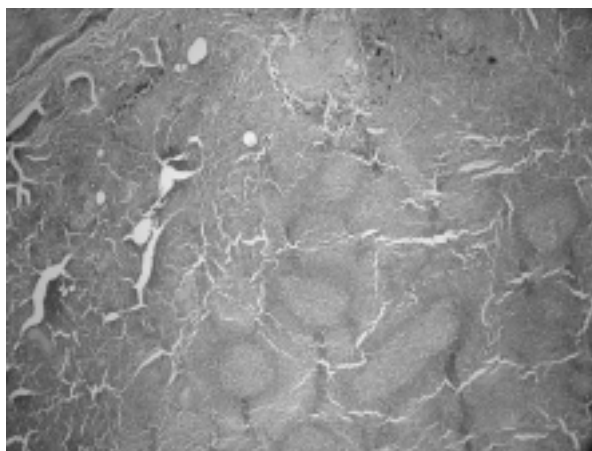


Rycina 1. Tomografia komputerowa klatki piersiowej (przekrój osiowy). Podopłucnowy guzek w segmencie 6. płuca prawego (średnicy 14 mm)

Figure 1. Computed tomography of the chest (axial section). Subpleural nodule in the sixth right segment (14 mm diameter)

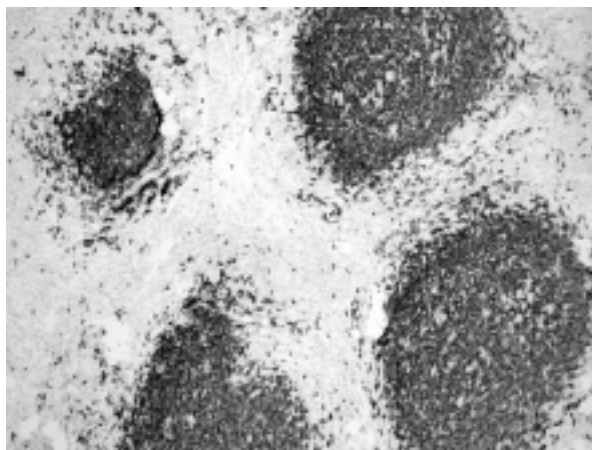
daniu cytologicznym aspiratu oskrzelowego nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych. Podjęto próbę wykonania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej podopłucnowego guzka płuca pod kontrolą tomografii komputerowej, która nie powiodła się ze względu na dużą ruchomość oddechową zmiany.

Pacjentka została zakwalifikowana do wideotorakoskopowego usunięcia jednego z guzków w płucu prawym. Po wprowadzeniu toru optycznego do prawej jamy opłucnowej stwierdzono obecność podopłucnowego guzka średnicy około 1,5 cm zlokalizowanego w segmencie 6. Zgodnie z planem wykonano resekcję brzezną fragmentu płuca wraz z guzkiem. Guzek w dotyku był spoisty, na przekroju szarawy. W badaniu histopatologicznym stwierdzono podopłucnowy guzek zbudowany z układu limfoidalnego, który tworzył grudki chłonne z odczynowymi centrami rozrodczymi (ryc. 2). Wynik badania immunoistochemicznego wykazał dodatnią ekspresję antygenu CD20 (ryc. 3) w strefie komórek B, dodatnią ekspresję antygenu CD3 (ryc. 4) w strefie komórek T, dodatnią ekspresję antygenu CD23 w grudkach chłonnych, ujemną ekspresję bcl-2 (ryc. 5) w grudkach chłonnych oraz dodatnią ekspresję MIB-1 (ryc. 6) w centrach rozrodczych grudek chłonnych. Na podstawie obrazu histopatologicznego oraz wykonanych reakcji immunohistochemicznych rozpoznano guzkowy rozrost limfoidalny płuca.



Rycina 2. Badanie mikroskopowe. Preparat HE, pow. 40 ×. Obfity limfoidalny naciek płuca tworzący grudki chłonne

Figure 2. Microscopic examination. H.E. stain, original magnification 40 ×. Abundant lymphoid infiltration of the lungs forming lymph follicles



Rycina 3. Badanie mikroskopowe. Odczyn CD20, pow. 100 ×. Odczyn CD20 uwidocznił limfocyty B tworzące grudki chłonne

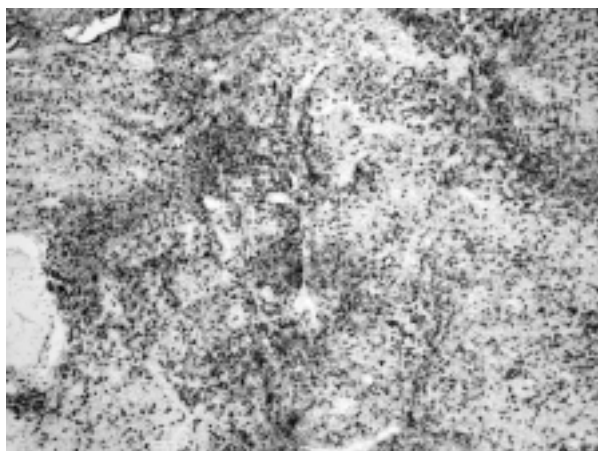
Figure 3. Microscopic examination. CD20 antigen expression, original magnification 100 ×. CD20 expression highlighted the B cells forming lymph follicles

Przebieg po zabiegu był niepowikłany. Pacjentkę w 7. dobie pooperacyjnej w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu z zaleceniem dalszej kontroli ambulatoryjnej.

Wykonano kontrolną tomografię komputerową klatki piersiowej 7 miesięcy po rozpoznaniu zmian guzkowych w płucu. W miejscu usuniętego guzka stwierdzono pasmo tkanki bliznowatej, obraz pozostałych zmian nie wykazywał cech progresji.

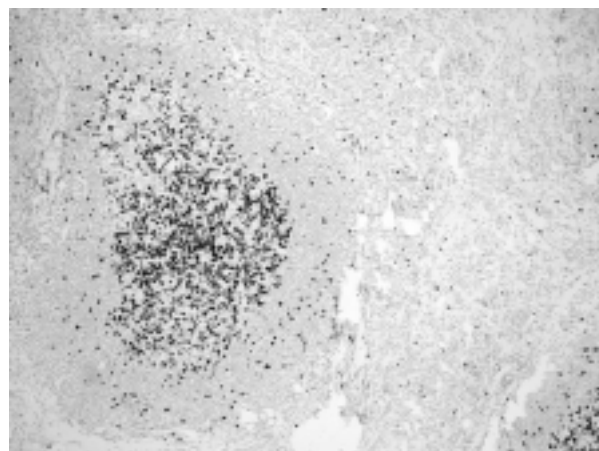
Omówienie

W dostępnym piśmiennictwie światowym w latach 1996–2010 znaleziono 10 publikacji opisu-



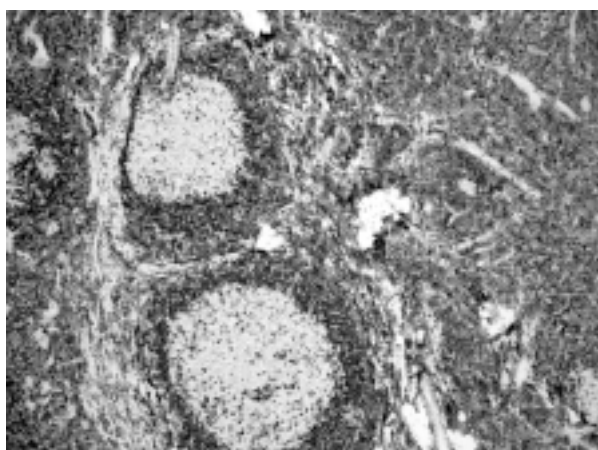
Rycina 4. Badanie mikroskopowe. Odczyn CD3, pow.100 ×. Odczyn CD3 uwidocznił limfocyty T w nacieku międzygrudkowym

Figure 4. Microscopic examination. CD3 antigen expression, original magnification 100 ×. CD3 expression highlighted the T cells in the interfollicular infiltration



Rycina 6. Badanie mikroskopowe. Odczyn MIB-1, pow.100 ×. Odczyn MIB-1 wykazał wysoką ekspresję w odczynowych grudkach chłonnych, w nacieku międzygrudkowym ekspresja w pojedynczych limfocytach

Figure 6. Microscopic examination. MIB-1 expression, original magnification 100 ×. MIB-1 reaction showed high expression in reactive lymph follicles, there is an expression in the single lymphocytes in interfollicular infiltration



Rycina 5. Badanie mikroskopowe. Odczyn bcl-2, pow. 100 ×. Odczyn bcl-2 uwidocznił ekspresję na limfocytach T w nacieku międzygrudkowym, w nienowotworowych grudkach chłonnych brak ekspresji

Figure 5. Microscopic examination. Bcl-2 expression, original magnification 100 ×. Bcl-2 reaction highlighted the T cells expression in the interfollicular infiltration, there is lack of expression in non-neoplastic lymph follicles

jących w sumie 23 przypadki guzkowego rozrostu limfoidalnego w płucach [7, 10–18]. Zachorowania na NLH pojawiały się w przedziale wiekowym 18–80 lat, z największą częstością pomiędzy 53. a 71. rokiem życia. U kobiet częściej niż u mężczyzn rozpoznawano guzkowy rozrost limfoidalny w płucach (K/M = 13/10). Choroba rzadko daje objawy, jeśli się pojawiają, są niespecyficzne, przeważnie występują: duszność, kaszel, ból opłucnowy, krwioplucie [10, 18]. Zmiany w płucach z reguły wykrywano przypadkowo. Naj-

częstszym znaleziskiem radiologicznym są pojedyncze, dobrze ograniczone guzki w płucach (ponad połowa przypadków) o średnicy od 2 do 4 cm zlokalizowane podopłucnowo, nieco rzadziej zmiany są wieloogniskowe [11], a najrzadziej występują obustronne. Może także występować reaktywna limfadenopatia w zakresie toższonej wnęki płucnej oraz śródpiersia [7]. Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa może być pomocna w różnicowaniu ze zmianami złośliwymi [12, 13, 15, 17], w tym przypadku nie została jednak wykonana.

Istotą opisywanej choroby jest guzkowa akumulacja limfocytów otaczających drogi oddechowe. Histologicznie przedstawia się jako limfoidalny rozrost guzkowy z międzygrudkową limfoplazmocytozą i możliwym włóknieniem.

Leczenie chirurgiczne jest ostateczne [15, 18]. W pewnych przypadkach trudno całkowicie wykluczyć chłoniaka typu MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) szczególnie jeśli zmiany są obustronne i powiększają się [7]. Chory wymaga wtedy obserwacji i w razie progresji radiologicznej konieczna jest powtórna weryfikacja histopatologiczna. Trudności diagnostyczne mogą wynikać z tego, że chłoniak typu MALT może przyjmować formę ograniczonego guzka, jednak posiada zdolność naciekania opłucnej oraz chrząstki oskrzelowej, co różnicuje go z guzkowym rozrostem limfoidalnym. Ponadto w obrazie histopatologicznym chłoniaka typu MALT

grudki chłonne mogą być nacieczone przez zmienne nowotworowo komórki B, a poza grudkami chłonnymi z odczynowymi centrami rozrodczymi dominuje rozrost (nowotworowy) strefy brzeżnej. Wynik badania immunohistochemicznego wykazuje rozrost monoklonalny w przypadku chłoniaka [8].

Diagnostyka różnicowa NLH obejmuje w dalszej kolejności limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc (*lymphocytic interstitial pneumonia*) oraz zapalenie oskrzelików z ogniskami rozrostu okołoskrzelowej tkanki limfatycznej BALT (*follicular bronchiolitis*). W obu przypadkach nacieki limfoidalne przyjmują postać rozlaną, szerzą się wzdłuż przegród międzypęcherzykowych, co jest cechą różnicującą z dobrze ograniczonymi formami NLH. Pseudoguzki zapalne płuc mogą występować pod postacią ziarniniaka z komórek plazmatycznych lub guza fibrohistiocytarnego. W obu przypadkach w obrazie histopatologicznym stwierdza się obecność komórek wrzecionowatych, które są nieobecne w NLH. Różnicowanie ze szpiczakiem mnogim wymaga zastosowania technik immunohistochemicznych, które potwierdzają obecność komórek plazmatycznych [8].

Song i wsp. oraz Kobayashi i wsp. donoszą o współistnieniu guzkowego rozrostu limfoidalnego w płucach z zespołem Sjögrena [12, 16]. W opisywanym przypadku zwracają uwagę przebyte przez pacjentkę zapalenie i kamica lewej ślinianki podżuchwowej. Występowanie kamicy ślinianek jest o wiele częstsze u osób z zespołem Sjögrena [19]. Pacjentka jednak nie zgłaszała żadnych objawów związanych z suchością błony śluzowej jamy ustnej, które mogły sugerować podejrzenie tej autoimmunologicznej choroby, a leczenie kamicy ślinianki ograniczyło się do chirurgicznego usunięcia złoju.

Podsumowując, ze względu na rzadkość występowania guzkowego rozrostu limfoidalnego w płucach i podobieństwo histopatologiczne do występujących znacznie częściej złośliwych rozrostów chłonnych, konieczne jest wykonanie szczegółowej diagnostyki stwierdzonych zmian w płucach. W celu postawienia ostatecznego rozpoznania NLH nieodzowna jest biopsja chirurgiczna guzka, a następnie badanie histopatologiczne rozszerzone o ocenę wielu reakcji immunohistochemicznych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Kradin R.L., Mark E.J. Benign lymphoid disorders of the lung, with a theory regarding their development. *Hum. Pathol.* 1983; 14: 857–867.
2. Atwell J.D., Burge D., Wright D. Nodular lymphoid hyperplasia of the intestinal tract in infancy and childhood. *J. Pediatr. Surg.* 1985; 20: 25–29.
3. Mansueto P., Iacono G., Seidita A., D'Alcamo A., Sprini D., Carroccio A. Review article: intestinal lymphoid nodular hyperplasia in children — the relationship to food hypersensitivity. *Alimen. Pharmacol. Ther.* 2012; 35: 1000–1009.
4. McElroy M.K., Kulidjian A.A., Sumit R., Weidner N. Benign lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma) of soft tissue. *Hum. Pathol.* 2011; 42: 1813–1818.
5. Siemienowicz M., Simkin P., Straub A., House R. Locally invasive nodular lymphoid hyperplasia: Radiological findings in a case of pulmonary and sinus disease. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2009; 53: 554–557.
6. Saltstein S.L. Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: classification, therapy, and prognosis. *Cancer* 1963; 16: 928–955.
7. Abbondanzo S.L., Rush W., Bijwaard K.E., Koss M.N. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: a clinicopathologic study of 14 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24: 587–597.
8. Travis W.D., Galvin J.R. Non-neoplastic pulmonary lymphoid lesions. *Thorax* 2001; 56: 964–971.
9. Travis W.D., Colby T.V., Corrin B., Shimosato Y., Brambilla E., Sobin L.H. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization. International histological classification of tumours. 3rd edition. Springer, Berlin 1999.
10. Kawahara K., Shiraiishi T., Okabayashi K. i wsp. Nodular lymphoid hyperplasia in the lung. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 44: 210–212.
11. Kajiwara S., Sakai S., Soeda H. i wsp. Multifocal nodular lymphoid hyperplasia of the lung. *J. Thorac. Imaging* 2005; 20: 239–241.
12. Song M.K., Seol Y.M., Park Y.E. i wsp. Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia associated with Sjögren's syndrome. *Korean. J. Intern. Med.* 2007; 22: 192–196.
13. Yilmaz U., Unsal I., Halilçolar H. i wsp. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: the role of positron emission tomography in diagnosis. *Tuberk. Toraks.* 2009; 57: 417–421.
14. Sakurai H., Hada M., Oyama T. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: a very rare disease entity. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83: 2197–2199.
15. Karube Y., Chida M., Honma K., Araki O., Kobayashi S., Miyoshi S. Nodular lymphoid hyperplasia: rare case of lymphoproliferative disease in the lung. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 57: 324–327.
16. Kobayashi H., Ozeki Y., Aida S. Pulmonary and thymic lymphoid hyperplasia in primary Sjögren's syndrome. *Jpn. J. Radiol.* 2009; 27: 107–110.
17. Suga K., Yasuhiko K., Hiyama A., Hori K., Tanaka N., Ueda K. F-18 FDG PET/CT findings in a case of multifocal nodular lymphoid hyperplasia of the lung. *Clin. Nucl. Med.* 2009; 34: 374–376.
18. Miyoshi S., Hamada H., Katayama H. i wsp. A case of pulmonary nodular lymphoid hyperplasia with a resected cavity, followed by spontaneous regression of the remaining lesions. *Intern. Med.* 2010; 49: 1617–1621.
19. Konstantinidis I., Paschaloudi S., Triaridis S., Fyrmipas G., Sechlidis S., Constantinidis J. Bilateral multiple sialolithiasis of the parotid gland in a patient with Sjögren's syndrome. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2007; 27: 41–44.