

## Gruźlica węzłów chłonnych rozpoznana na podstawie badania materiału z biopsji cienkoigłowej

### Diagnosis of tuberculous lymphadenitis based on the fine needle aspiration samples analysis

Adam Fangrat, Joanna Domagała – Kulawik, Rafał Krenke, Aleksandra Safianowska, Renata Walkiewicz, Ryszarda Chazan

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, AM w Warszawie.  
Kierownik: prof. dr hab. med. R. Chazan

**Summary:** Tuberculous lymphadenitis is one of the most common extrapulmonary manifestations of tuberculosis. The most common lymph nodes involved are in the cervical region. Lymphadenitis due to *M. tuberculosis* generally presents with enlarging neck lymph nodes over weeks or months associated with fever, weight loss and fatigue. Fine needle aspiration (FNA) of affected lymph nodes has been shown to yield a high sensitivity and specificity in the diagnosis of tuberculous lymphadenitis. Specimens should be examined cytologically, as well as by AFB smear and cultures. The time between the onset of symptoms, clinical presentation and final diagnosis is often too long. We present a case of 60 years old man with tuberculous lymphadenitis, initially suspected of lymphoproliferative disease.

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 126:128**

**Key words:** tuberculous lymphadenitis, differential diagnosis, fine needle aspiration, polymerase chain reaction.

#### Wstęp

Gruźlica węzłów chłonnych stanowi w Polsce drugą co do częstości lokalizację gruźlicy pozapłucnej. Zapadalność na tę postać wynosi 150 przypadków rocznie. Z zajęcie węzłów chłonnych przez proces gruźliczy powinno być brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej limfadenopatii. Badanie cytologiczne powiększonych węzłów chłonnych metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) jest obecnie metodą uznaną i szczególnie przydatną w rozpoznawaniu chorób nowotworowych. W diagnostyce gruźlicy węzłów chłonnych badanie cytologiczne BAC nie jest wystarczające do ustalenia rozpoznania – obraz zapalenia w gruźlicy nie jest charakterystyczny i nie może stanowić podstawy rozpoznania. Dodatkowo należy wykonać badanie mikrobiologiczne. Ilość materiału uzyskanego z BAC może być zbyt skąpa dla klasycznych badań mikrobiologicznych, co może prowadzić do wydłużenia czasu hodowli, natomiast wystarczająca do stwierdzenia obecności materiału genetycznego prątką metodą (PCR) – polimerazowej reakcji łańcuchowej. Celem pracy jest przedstawienie przypadku gruźlicy węzłów chłonnych rozpoznanej na podstawie badania PCR i hodowli materiału z BAC.

#### Opis przypadku

60 letni mężczyzna został przyjęty do Kliniki z powodu powiększenia węzłów chłonnych szyi i nadobojczykowych po stronie prawej, stanów podgorączkowych, nocnych potów, osłabienia oraz nieznacznej utraty masy ciała o około 1,5 kg. Dolegliwości wystąpiły 5 miesięcy przed przyjęciem do Kliniki. W dzieciństwie chory był leczony z powodu gruźlicy płuc, jednak dokumentacja potwierdzająca rozpoznanie i leczenie nie była dostępna.

W ciągu 2 miesięcy poprzedzających hospitalizację chory był hospitalizowany w Oddziale Chorób Wewnętrznych, gdzie pobrano w całości węzeł chłonny nadobojczykowy po stronie prawej oraz wykonywano trepanobiopsję szpiku podejrzewając chłoniaka limfocytarnego. W badaniu histopatologicznym węzła stwierdzono zatartą budowę węzła, liczne komórki nabłonkowe wnikające do centrów namnażania. Badający patolog wykluczył obecność nacieków chłoniaka w węźle i zaproponował wykluczenie toksoplazmozy. Wyniki badania serologicznego w kierunku *Toksoplasma gondii* były negatywne IgM: 0,148 (n. < 0,499) oraz IgG; 2,1 (n. < 2,0 IU/ml). Chory był konsultowany przez specjalistę chorób zakaźnych, który wykluczył toksoplazmozę jako możliwą przyczynę stanu klinicznego chorego, z uwagi na to, że nieznacznie podwyższony poziom przeciwciał może utrzymywać się przez wiele lat po

zakażeniu. Badania w kierunku zakażenia wirusem HIV również były negatywne. W badaniu szpiku stwierdzono odmłodzenie układu granulocytarnego do linii promielocytów (20%), co zostało zinterpretowane jako reakcja odczynowa na możliwe zakażenie oraz zwiększenie odsetka limfocytów do 33% (w tym 3% prolimfocytów) i skłoniło patologa do wysunięcia podejrzenia chłoniaka limfocytarnego. Chory został wypisany z Oddziału i skierowany do Poradni Hematologicznej w celu dalszej diagnostyki. W Poradni Hematologicznej chory miał jeszcze dwukrotnie pobrane węzły chłonne szyjne prawe. W pierwszym pobraniu stwierdzono obecność drobnych węzłów odczynowo zmienionych. W drugim badaniu stwierdzono w całości martwiczo zmieniony węzeł chłonny (martwica skrzepowa). W barwieniu auraminą nie stwierdzono obecności prątków. Badający patolog zasugerował wykonanie badań w kierunku zakażenia prątkami gruźlicy. Ponownie wykluczono obecność nacieków chłoniaka. Z powodu utrzymywania się dolegliwości ogólnych chory został skierowany do naszej Kliniki w celu dalszej diagnostyki.

Przy przyjęciu chory był w dobrym stanie ogólnym, na szyi widoczny był obrzęk i naciek tkanek miękkich oraz sącząca rana w miejscu pobrania węzłów chłonnych. Obraz przypominał przetoki węzłowe. Palpacyjnie wyczuwalne były powiększone węzły chłonne po stronie prawej. Zanik prawego mięśnia naramiennego, prawdopodobnie wtórny do porażenia nerwów dodatkowych po pobraniach węzłów chłonnych. Poza tym bez innych istotnych odchyleń w badaniu przedmiotowym.

W badaniach krwi: OB. 12mm/1godz., CRP 9,8 mg/l (n.< 10 mg/l), morfologia: Ht 35,8 %, Hb 11,3 g/dl; Erytrocyty 3,58 mln/mm<sup>3</sup>, MCHC 31,7 g/dl, MCV 100,0 fl; leukocyty 4,73 tyś/mm<sup>3</sup>. Rozmaz: pałki 1%, granulocyty obojętnochłonne 48%; limfocyty 38%; granulocyty kwasochłonne 7%; monocyty 6%. W rentgenogramie klatki piersiowej w szczycie prawym stwierdzono obecność zgrubień opłucnej, zwapniały zespół pierwotny w środkowym polu płuca prawego. Poza tym miąższ płucny bez zagęszczeń. W badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej i szyi, uwidoczniło na szyi po stronie prawej powiększone węzły chłonne o średnicy do 23 mm. W segmencie 6 płuca prawego zwapniały zespół pierwotny, zmiany bliznowate w prawym szczycie oraz kilka pasm zwłóknień przy tylnej ścianie płuca prawego.

W badaniu USG jamy brzusznej z odchyleń stwierdzono dodatkową śledzionę w okolicy wnetki o śr. ok. 10mm, pojedyncze torbiele centralne nerek oraz w przestrzeni okołoaortalnej dwa obszary

hipoechogenicznych odcień o śr. ok. 7-8mm, mogące odpowiadać węzłom chłonnym.

Podczas badania bronchoskopowego uwidoczniło po stronie prawej zniekształcenie ostrogi płata górnego powodujące zwężenie ujścia RB3, dalej oskrzele prawidłowo drożne. Pozostałe oskrzela bez zmian. Pobrano popłuczyny z oskrzeli płatów górnego prawego i górnego lewego w celu badania w kierunku obecności prątków kwasoopornych. Wyniki badań bakterioskopowych, PCR oraz hodowli były ujemne. Dwukrotnie pobrano płwocinę, w żadnej z próbek nie stwierdzono wzrostu prątków. Z rany po pobraniu węzła pobrano wymaz, dodatkowo wykonano BAC węzłów chłonnych szyi, w uzyskanych aspiratach stwierdzono obraz zapalenia z obecnością histiocytów. W badaniu bezpośrednim materiału z wymazu z rany i z BAC nie stwierdzono obecności prątków kwasoopornych, badanie PCR wymazu dało wynik ujemny. Natomiast badanie PCR aspiratu z węzłów chłonnych pobranego podczas biopsji cienkoigłowej dało wynik dodatni. Na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego oraz dodatniego wyniku badania PCR ustalono rozpoznanie gruźlicy węzłów chłonnych. Później z wymazu z rany oraz z biopatów uzyskano wzrost na podłożu Loewensteina – Jensena prątków kwasopornych, które na podstawie badania HPLC opisano jako *M. tuberculosis complex*.

Włączono leczenie trzema lekami: izoniazyd 600mg, rfampicyna 300 mg oraz pyrazynamid 1500 mg, które chory dobrze tolerował. Leczenie prowadzono zgodnie z zaleconym schematem leczenia gruźlicy pozapłucnej czyli przez 2 miesiące 3 leki oraz przez 4 miesiące leczenie podtrzymujące (5). W czasie leczenia ustąpiły stany podgorączkowe, nocne poty i osłabienie. Zagojeniu uległa również rana po pobraniu węzła oraz ustąpił naciek tkanek miękkich szyi. Leczenie było dobrze tolerowane przez chorego.

## Omówienie

Przedstawiona powyżej historia chorego z gruźlicą węzłów chłonnych obrazuje przydatność prostego do wykonania badania, jakim jest biopsja aspiracyjna cienkoigłowa połączona z szybkimi metodami biologii molekularnej w diagnostyce zakażeń drobnoustrojami wolnorosnącymi. Dodatni wynik badania PCR uzyskano w ciągu 3 dni od pobrania materiału, co pozwoliło uniknąć dalszych inwazyjnych badań diagnostycznych oraz szybko włączyć adekwatne leczenie.

Pomimo faktu, że gruźlica obwodowych węzłów chłonnych stanowi drugą pod względem częstości

występowania pozapłucną postać gruźlicy, to jej rozpoznanie może nadal sprawiać pewne trudności, a od wystąpienia pierwszych objawów do postawienia ostatecznego rozpoznania mija często wiele miesięcy (9). Gruźlica węzłów chłonnych manifestuje się w 60–90% jak niebolesne powiększenie jednego lub kilku węzłów chłonnych szyi, przy czym najczęściej dochodzi do powiększenia węzłów nadobojczykowych (8, 9). U około 2/3 chorych stwierdza się nieprawidłowości w rentgenogramach klatki piersiowej.

W momencie pobierania materiału do badania histopatologicznego, należy pamiętać o tym, aby nie poprzestawać tylko na badaniu mikroskopowym, ponieważ bardzo często w preparatach bezpośrednich barwionych met. Ziehl – Nielsen’a nie stwierdza się obecności prątków kwasoopornych. Wyniki dodatnie uzyskuje się u 22% – 46% przypadków i dlatego ujemny wynik nie wyklucza gruźlicy lub mykobakteriozy (2, 4). W przypadku gruźlicy bardzo często stwierdza się ogniska martwicy serowatej, z obecnością komórek nabłonkowatych i olbrzymich komórek Langhans’a. Badanie cytologiczne BAC może nie być diagnostyczne, ponieważ nie zawsze wszystkie wymienione elementy udaje się uwidocznnić na jednym preparacie. Wskazane jest pobranie przynajmniej dwóch lub trzech aspiratów ze zmienionego węzła chłonnego i wykonanie kilku rozmazów (5). Należy pamiętać również o tym, że obraz ziarniniaków z komórek nabłonkowatych nie jest charakterystyczny tylko dla gruźlicy. Opisywano tragiczne przypadki chorych podejrzewanych o sarkoidozę, którzy zmarli z powodu gruźlicy (8). Należy również pamiętać, że modyfikacja standardowego protokołu obróbki materiałów pozwala zwiększyć czułość i swoistość

bakterioskopii, hodowli i metod molekularnych (3). W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę również zakażenia wywołane prątkami atypowymi, zakażenia grzybicze, zakażenia wirusami i bakteryjnymi, choroby nowotworowe, choroby zapalne naczyń.

Również objawy ogólne, takie jak osłabienie, gorączka, utrata masy ciała zgłaszane przez chorych nie są charakterystyczne i z różnym nasileniem występują u różnych chorych.

Przydatność wykorzystania BAC w diagnostyce mykobakterioz, gruźlicy oraz w diagnostyce różnicowej w przypadku zajęcia węzłów chłonnych przez nacieki nowotworowe została potwierdzona w wielu pracach (1, 5, 6, 11). Badanie BAC charakteryzuje się prostotą wykonania, jest tanie, pozwala na szybkie ustalenie rozpoznania i co ważne jest mało inwazyjne. Dlatego wielu autorów uważa, że BAC węzłów chłonnych powinno być wstępnym badaniem wykonywanym u chorych diagnozowanych z powodu powiększenia węzłów chłonnych. Badanie BAC powiększonych węzłów chłonnych szyi powinno być również wykonane u chorych w stanie immunosupresji, szczególnie u chorych zakażonych HIV. U opisanego przez nas chorego wcześniej trzykrotnie pobierano węzły chłonne. W efekcie doszło do uszkodzenia nerwów dodatkowych, a wtórnie do porażenia i zaniku m. naramiennego prawego. Chory początkowo był bardzo negatywnie nastawiony do wszelkich badań inwazyjnych i po przedstawieniu możliwości diagnostycznych wyrażał zgodę jedynie na BAC węzłów chłonnych. Gdyby z części wcześniej z uzyskanego materiału wykonano posiewy wówczas szybciej można było postawić rozpoznanie i włączyć leczenie.

## Piśmiennictwo:

1. Aljafari A.S. i wsp.: Diagnosis of tuberculous lymphadenitis by FNAC, microbiological methods and PCR: a comparative study. *Cytopathology* 2004, 15, 44 – 48.
2. Bruijnesteijn van Coppenraet E.S.: Real – time PCR assay using fine – needle aspirates and tissue biopsy specimens for rapid diagnosis of Mycobacterial lymphadenitis in children. *J Clin Microbiol* 2004, 42, 2644 – 2650.
3. Chakravorty S. i wsp.: Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by smear, culture and PCR using universal sample processing technology. *J Clin Microbiol* 2005, 43, 4357 – 4362.
4. Ellison E. i wsp.: Fine needle aspiration diagnosis of mycobacterial lymphadenitis: Sensitivity and predictive value in the United States. *Acta Cytologica* 1999, 43, 153 – 157.
5. Ersoz C. i wsp.: Fine needle aspiration (FNA) cytology in tuberculous lymphadenitis. *Cytopathology* 1998, 9, 201 – 207.
6. Feldman P.S. i wsp.: Fine needle aspiration in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1983, 109, 735 – 742.
7. Jakubowiak W. i wsp. Podręcznik gruźlicy – zalecenia NPZG. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2001.
8. Lillebaek T., Thomsen V.O.: A patient with suspected sarcoidosis died from miliary tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 2002, 32, 219 – 220.
9. Penfold C.N., Revington P.J.: A review of 23 patients with tuberculosis of the head and neck. *Brit J Oral Maxillofacial Surg.* 1996, 34, 508-510.
10. Szczuka I. Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2003 roku. IGIChP, Warszawa, 2004.
11. Young J.E.M. i wsp.: Needle aspiration cytologic biopsy in head and neck masses. *Am J Surg*, 1981, 142, 484-489.

email: fangrat@amwaw.edu.pl