

**Dariusz Gawryluk, Janina Słodkowska\*, Piotr Dobkowski\*\*, Elżbieta Wiatr**

Z III Kliniki Gruźlicy i Chorób Płuc.

Kierownik: Prof. dr hab. K. Roszkowski-Śliż

\*Z Samodzielnej Pracowni Morfometrii

Kierownik: Prof. dr hab. J. Słodkowska

\*\* Z Zakładu Radiologii

p.o. kierownika: dr I. Bestry

Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

## ROZLANY CHŁONIAK Z DUŻYCH KOMÓREK B IMITUJĄCY ZIARNINIAKOWATOŚĆ WEGENERA

DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA MIMICKING WEGENER'S GRANULOMATOSIS.

**Summary:** We report 39 years old man with the history of chronic sinusitis and rhinitis. After tooth extraction he gradually developed unilateral proptosis with ophthalmoplegia and visual loss caused by retroorbital mass which was related to destruction of the adjacent orbital walls, sinuses and base of the skull. During the following month the progresing lung nodules with mediastinal and hilar lymphadenopathy, macular skin lesions, renal insufficiency with proteinuria and anaemia appeared. The diagnosis of Wegener's Granulomatosis (WG) was formed on the base of clinical features and result of pathologic examination of surgical specimen from the paranasal sinuses. The progressive course under the standard immunosuppressive therapy required reevaluation of histologic slides, which resulted with the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma confirmed by the immunohistochemical staining. Administration of CHOP regimen resulted in spectacular regression of all of lesions.

**Key words:** Wegener's Granulomatosis, non-Hodgkin lymphoma, retroorbital mass, sinonasal tract, lung.

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2002, 70, 3-4, 210-215

**Wprowadzenie** Ziarniniakowatość Wegenera (ZW) jest formą martwiczego ziarniniakowego zapalenia naczyń, które może dotyczyć wielu narządów, co determinuje zróżnicowany obraz kliniczny. Spośród najczęściej zajętych w przebiegu ZW narządów wymienia się triadę: górne drogi oddechowe ( do 92% ogółu przypadków), płuca (ok. 90%), oraz nerki (do 85%); rzadziej choroba dotyczy narządu wzroku, skóry, stawów, układu nerwowego i in. (3,10,13,15).

Choroba może przebiegać podstępnie lub gwałtownie z objawami ze strony wielu narządów i obecnością objawów ogólnych przypominając ciężką infekcję lub rozsiany proces nowotworowy. Średni okres przeżycia w przypadkach nieleczonej ZW wynosi ok. 5 miesięcy (21,24).

Prawdopodobieństwo rozpoznania zapalenia naczyń w oparciu o obraz kliniczny jest niewielkie w przypadkach zmian ograniczonych do jednego organu (układu) i wzrasta proporcjonalnie do liczby zajętych narządów. Jednoczesne wystąpienie zapalenia zatok, zmian w radiologicznym obrazie płuc o typie nacieków lub guzków oraz cech zapalenia kłębuszków nerkowych z krwinkomoczem wiąże się w ok. 80-85% z zapaleniem naczyń. Stwierdzenie podwyż-

szego miana przeciwciał p-cytoplazmie neutrofilów (ANCA), a zwłaszcza c-ANCA znacznie ułatwia rozpoznanie ZW (8,14,21).

Badanie histologiczne wykonuje się w celu weryfikacji rozpoznania. Niekiedy jednak, co ma miejsce zwłaszcza w ocenie materiału z błony śluzowej nosa i zatok, obraz mikroskopowy jest niecharakterystyczny i nie daje podstaw do rozpoznania ZW (3,10 17, 24). Niektórzy autorzy zwracają uwagę na podobieństwa obrazu klinicznego i patologicznego ZW i niektórych nieziarnicznych chłoniaków zlokalizowanych w obrębie nosa i zatok (1,24).

Chłoniaki nieziarnicze- zwłaszcza zlokalizowane pozawęzłowo mogą do złudzenia przypominać obraz kliniczny ZW- co ilustruje przedstawiony poniżej przypadek.

**Opis przypadku** 39-letni mężczyzna , z zawodu ślusarz, został przyjęty do III Kliniki Gruźlicy i Chorób Płuc 27.07.1998r z rozpoznaniem ZW. Przed 20 laty z powodu przewlekłego zapalenia zatok oraz polipów przeżył obustronne operacje zatok metodą Caldwell.. Obecna choroba rozpoczęła się pod koniec lutego 1998r. gorączką i silnymi bólami lewej połowy klatki piersiowej, które ustąpiły po leczeniu antybiotykami. Pod koniec maja 1998r. po ekstrakcji zęba rozpoczęły się bóle w okolicy prawej zatoki szczękowej, które leczono gentamycyną. W tym czasie wystąpiło pogorszenie widzenia prawym okiem. 15.06.1998r. stwierdzono całkowitą prawostronna oftalmoplegię z opadnięciem powieki, co spowodowało hospitalizację w trybie pilnym . Badanie TK głowy wykazało jedynie pogrubienie błon śluzowych nosa i zatok sitowych. 17.06.1998r. wykonano radykalną operację zatok po stronie prawej, po czym obserwowano krótkotrwałą poprawę. Po 2 tygodniach od operacji stwierdzono ponowne narastanie oftalmoplegii prawostronnej oraz pogłębiającą się niedokrwistość, hipoproteinemię i cechy narastającej niewydolności nerek z białkomoczem. Ponowne badanie TK głowy wykazało, poza zmianami pooperacyjnymi, obecność nieprawidłowej masy w prawym oczodole. W badaniach USG j.brzusznej i biopsji szpiku nie wykazano zmian. Z uwagi na obraz histologiczny materiału z operacji zatok, w którym stwierdzono: „ utkanie ziarniny z licznymi naczyniami krwionośnymi z obecnością martwicy z naciekami leukocytarnymi, z ogniskową martwicą włóknikową i ziarninę złożoną z komórek jednojądrowych, komórek olbrzymich i nacieków granulocytarnych z niewielkim odczynem fibroblastycznym” wysunięto podejrzenie ZW i skierowano chorego do IGiChP.

Przy przyjęciu chory był w średnim stanie ogólnym . Skarżył się na silne bóle głowy oraz zaburzenia widzenia uniemożliwiające normalne funkcjonowanie. W badaniu przedmiotowym obserwowano wytrzeszcz oka prawego ze sztywną źrenicą i brakiem poczucia światła w tym oku oraz znacznie obniżoną ostrością wzroku lewego oka, bez wyraźnych zmian w obrębie dna oczu. Ponadto stwierdzono zniekształcone, przerośnięte dziąsła (Ryc.1), przebarwienia na skórze policzków i podudzi i 2 różowe guzki o średnicy 2 cm w skórze brzucha. Nie obserwowano powiększonych obwodowych węzłów chłonnych. W badaniach wykazano niedokrwistość (hemoglobina 7,9g%), hipoproteinemię (4,9g/l, albuminy 2,6 g/l) oraz niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny 4,8mg% bez zmian

w badaniu ogólnym moczu. Nie wykryto ANCA. W RTG klatki piersiowej stwierdzono liczne plamiste zagęszczenia w płucu lewym z cechami zwężenia oskrzeli do płata górnego lewego, obecność powiększonych węzłów chłonnych lewej wnęki i śródpiersia oraz spłylenie kątów przeponowo-żebrowych (Ryc.2 i 3). Badanie głowy przy zastosowaniu rezonansu magnetycznego uwidocznilo nieprawidłową masę zajmującą obie zatoki szczękowe, klinowe, sitowie oraz częściowo prawy oczodół z naciekiem również na podstawie czaszki otaczającym obie tętnice szyjne wewnętrzne i zajmującym siodło tureckie (ryc. 4 i 5). Ze względu na pogarszający się stan chorego, niewydolność nerek i wynik badania histologicznego sugerujący ZW od 24.07.98 rozpoczęto standardowe leczenie immunosupresyjne: metylprednizolon 0,5g przez 3 dni i.v., a następnie wdrożono cyklofosfamid (CTX) 2mg/kg p.o. i prednizon 1mg/kg doustnie uzyskując w ciągu kilku dni zmniejszenie stężenia kreatyniny do 1,5mg% i przejściową poprawę stanu ogólnego. Po 5 dniach zaczęła narastać gorączka do 38st C, nasiliły się zaburzenia widzenia i pojawiły się nowe zmiany skórne. Wystąpił dalszy spadek stężenia hemoglobiny oraz nietrzymanie stolca. W tym czasie, w wyniku ponownej oceny mikroskopowej materiału z operacji zatok i wykonania barwień immunohistochemicznych, rozpoznano rozrost złośliwego rozlanego chłoniaka z dużych komórek B o immunofenotypie LCA (+), CD 20(+), z towarzyszącym ropnym zapaleniem i nieswoistą ziarniną (Ryc.6, 7). Diagnozę tę potwierdzono z wycinków zmian skórnych (Ryc. 8, 9). Przerwano dotychczasowe leczenie i od 31.07.98r. podano I kurs chemioterapii w schemacie CHOP (CTX, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). W ciągu kilku dni uzyskano znaczną poprawę stanu ogólnego, prawie



Rycina 5. Badanie MR. Obraz T1 zależny w przekroju czołowym. Widoczny naciek zajmujący obustronnie zatoki szczękowe, klinową, sitowie oraz częściowo prawy oczodół.

Figure 5. T1 weighted coronal image of the head demonstrates extension into maxillary, sphenoid and ethmoid sinuses and right orbit.



Rycina 1. Przerost i obrzęk dziąseł spowodowany naciekiem chłoniaka (DLBL)  
Figure 1. Oedemated , hypertrophic gingiva caused by infiltration of DLBL



Rycina 2. Zdjęcie klatki piersiowej w projekcji PA Widoczne okrągławe, nieostro ograniczone zagęszczenia w płucu lewym mogące odpowiadać naciekom. Niewielka ilość płynu w obu jamach opłucnowych.  
Figure 2. Posteroanterior chest radiograph demonstrates left lung round-shaped, ill defined consolidations presumably due to interstitial infiltrates . Small bilateral pleural effusion.



Rycina 3. Zdjęcie tomograficzne w płaszczyźnie rozwidlenia tchawicy. Powiększone węzły chłonne śródpiersia i lewej wnęki z wyraźnym zwężeniem oskrzeli segmentarnych płata lewego górnego.

Figure 3. Conventional tomograph through the carina. Mediastinal and left hilar lymph node enlargement. Distinct narrowing of the upper lobe segmental bronchi.



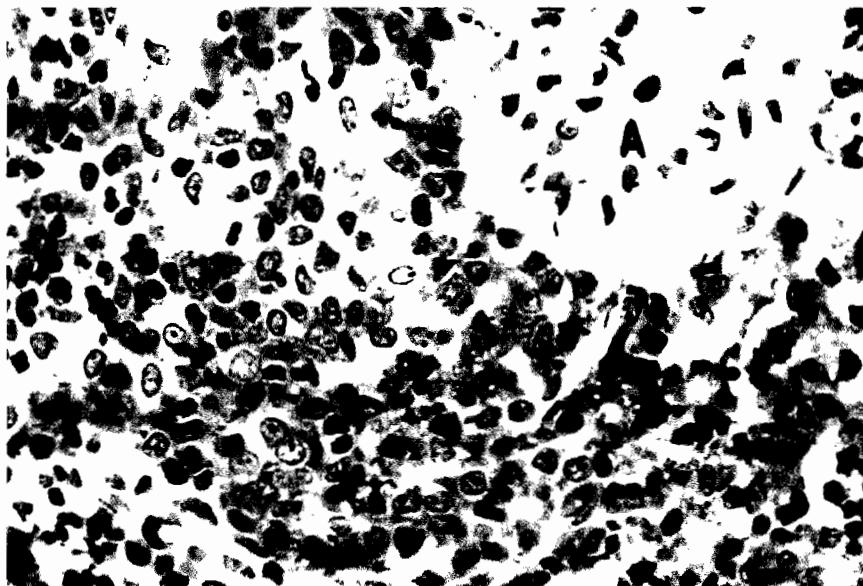
Rycina 4. Badanie MR. Obraz T1 zależny w przekroju poprzecznym. Nieprawidłowa masa nacieku zajmującego podstawę czaszki i częściowo nosogardło, otaczającego obie tętnice szyjne wewnętrzne.

Figure 4. T1 weighted axial image of the head shows a mass involving skull base and nasopharynx and surrounding both internal carotid arteries.



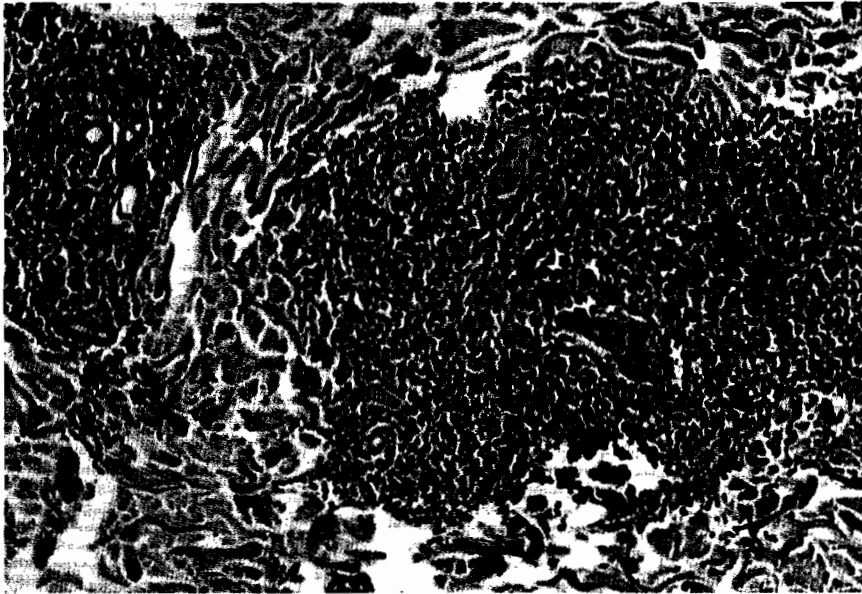
Rycina 6. DLBL. Błona śluzowa zatoki przynosowej (A- małe gruczoły) z rozlanym naciekiem z komórek limfoidalnych. (H&E, oryginalne powiększenie: 4x, 10x)

Figure 6. DLBL. The mucosa of the paranasal sinus (A- small glands) with diffuse infiltration of lymphoid cells. (H&E, original magnification: 4x,10x)

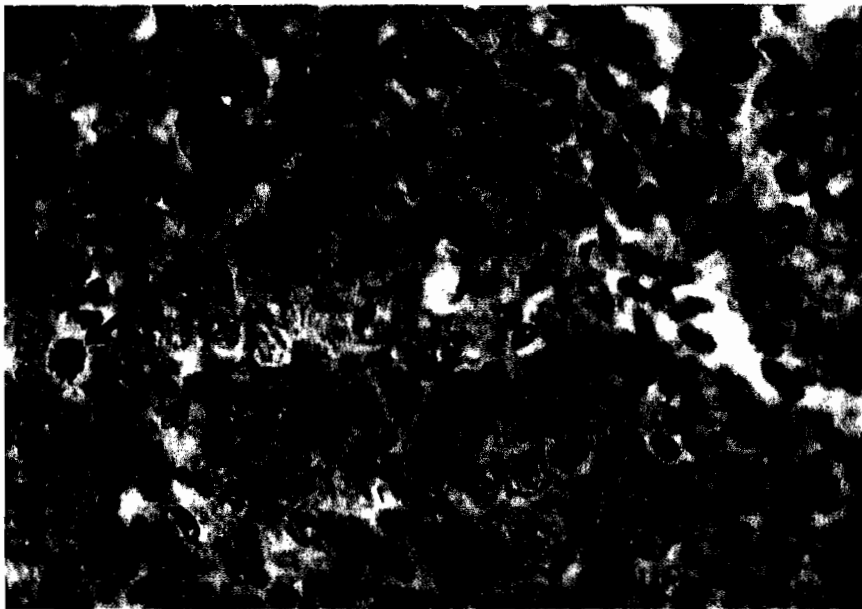


Rycina 7. DLBL. Ekspresja antygenu CD 20 (brązowe strąty) w polimorficznej populacji komórek B, w błonie śluzowej zatoki. (A- niezabarwiona struktura gruczołu). (Barwienie immunohistochemiczne z markerem dla komórek B, oryginalne powiększenie: 20x, 10x)

Figure 7. DLBL. Expression of CD 20 antigen (brown) by the polymorphous population of B-cells in the sinus mucosa. (A- unstained small gland). (Immunostaining with B-cell marker, original magnification: 20x,10x)



Rycina 8. DLBL. Warstwa siateczkowa skóry z naciekami nowotworowych komórek limfoidalnych (L). (H&E, oryginalne powiększenie: 4x, 10x)  
Figure 8. DLBL. Reticular layer of dermis with infiltrates of neoplastic lymphoid cells (L). (H&E, original magnification: 4x, 10x)



Rycina 9. DLBL. Populacja nowotworowych komórek B (w skórze) wykazująca duże, pleomorficzne jądra (niebieskie) i atypowe mitozy (strzałka). Ekspresja antygenu CD 20 w komórkach B, widoczna jako brązowe strąty. (Barwienie immunohistochemiczne, oryginalne powiększenie: 20x, 10x)  
Figure 9. DLBL. Neoplastic population of B-cells (in dermis) showing large pleomorphic nuclei (blue)

całkowite ustąpienie zmian w jamie ustnej, skórze i płucach oraz zdecydowaną obuoczną poprawę widzenia i ustąpienie gorączki. W celu dalszej opieki i kontynuacji leczenia chory został przeniesiony do Oddziału Chemioterapii w miejscu zamieszkania.

### **Omówienie**

Stwierdzony w opisanym przypadku rozlany chłoniak zbudowany z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma-DLBL) należy do grupy najczęściej występujących chłoniaków nieziarnicznych (non-Hodgkin lymphoma –NHL) stanowiących około 30% ogółu NHL. Stosunkowo duży odsetek, bo aż do 40% DLBL to chłoniaki o pierwotnej lokalizacji pozawęzłowej. Cechuje je agresywny przebieg kliniczny. Chłoniaki te mogą wzrastać de novo lub rozwijać się wtórnie w obrębie mniej agresywnych chłoniaków (2,16). Opisano także przypadki tego typu rozrostów w okolicach wcześniejszych zabiegów chirurgicznych, co obserwowano również w naszym przypadku (19).

Z histopatologicznego punktu widzenia określenie DLBL obejmuje rozrosty z obwodowych komórek B, większych od prawidłowego limfocyta. W klasyfikacji chłoniaków wg WHO, w tej grupie znalazły się następujące odmiany chłoniaków: centroblastyczna, immunoblastyczna, podobna do chłoniaka Burkitta, chłoniak B bogaty w limfocyty T lub histiocyty, anaplastyczny z dużych komórek B CD30 (+), chłoniaki typu ziarniniakowatości limfoidalnej (11,18). Histopatolog może według własnego uznania albo ustalić szczegółowe rozpoznanie wg wymienionych typów, albo zastosować sformułowanie ogólniejsze- chłoniak rozlany z dużych komórek B (18,23). Wg opinii autorów REAL i innych (11,23), łączne traktowanie wymienionych form chłoniaków jest uzasadnione zbliżonymi wynikami leczenia chorych, a także trudnościami diagnostycznymi i niedostateczną powtarzalnością rozpoznań. DLBL stanowiące największy odsetek chłoniaków u dorosłych- mają fenotyp komórek B, przeważnie reagują dodatnio z odpowiednimi przeciwciałami. Prezentowany w naszej pracy chłoniak charakteryzował się rozlaną, bogatokomórkową strukturą złożoną z dużych komórek B CD20+, ze współistnieniem licznych nienowotworowych limfocytów T (pozytywna reakcja z przeciwciałem CD3). Według obserwacji klinicznych chłoniaki z komórek B z licznymi limfocytami T występują rzadziej (1-8%) w porównaniu do całej grupy rozlanych chłoniaków B (25%) (18,20). Zwykle chorują dorośli w różnym wieku, przeważnie mężczyźni. Chłoniaki te wykrywa się zazwyczaj w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji AnnArbor. Cechuje je agresywny przebieg, ale także podatność na leczenie cytoredukcyjne. Pięć lat przeżywa około 40% chorych. Przypadki chłoniaka B komórkowego z obfitym komponentem limfocytów T roją podobnie jak i inne podtypy DLBL (18,23).

U naszego chorego proces rozrostowy był bardzo rozległy (IVB) i dotyczył węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki lewej, płuc, skóry, dziąseł, ale początkowe i dominujące objawy związane były z naciekiem nowotworowym prawych zatok przynosowych i szerzeniem się chłoniaka w obrębie oczodołu prawego i podstawy czaszki. Z uwagi na zaawansowanie choroby w chwili przyjęcia chorego do Instytutu nie można jednoznacznie przyjąć, iż naciek twarzoczaszki był pierwotnym ogniskiem pozawęzłowego chłoniaka cgociaż pierwotne chłoniaki pozawęzłowe zajmują



najczęściej nos i zatoki. Chłoniaki wtórnie zajmujące górne drogi oddechowe występują rzadziej niż pierwotne i umiejscawiają się głównie w nosogardzieli. Obraz kliniczny i częściowo morfologiczny pierwotnych chłoniaków okolicy nosa i zatok może wic przypominać ZW, zwłaszcza, kiedy dominują objawy przewlekłego zapalenia zatok z ropnym zapaleniem błony śluzowej nosa (1,8).

Zmiany oczne występujące u naszego chorego: jednostronny wytrzeszcz, porażenia nerwów gałkoruchowych – występują z podobną częstością w przebiegu NHL (do 36%) jak i ZW (do 22%) i związane są najczęściej z obecnością nieprawidłowych struktur w obrębie oczodołu. W ZW często jednak towarzyszą im objawy zapalenia spojówek, błony naczyniowej oka – nieobecne w opisanym przypadku (1,5,7,9,12).

Stosunkowo rzadkim objawem, lecz występującym zarówno w NHL, jak i ZW jest zajęcie dziąseł, co obserwowano u naszego chorego w postaci przerostu, rozpulchnienia i przekrwienia (1,17).

Istnieje również wiele podobieństw w przebiegu NHL i ZW dotyczących rozmieszczenia i charakteru zmian radiologicznych w płucach. Guzki różnej wielkości, często mnogie, są najczęstszym objawem zajęcia płuc w ZW, chociaż mogą być również obecne u 40% chorych na NHL z zajęciem układu oddechowego. W NHL są one z reguły mniej liczne, nieostro odgraniczone i bardzo rzadko wykazują obraz jamy – co stwierdza się z kolei nawet w połowie przypadków ZW. Nacieki mięszone obecne są równie często (od 25 do 50%) w obu chorobach. Zmiany o typie linijnych i siateczkowatych zagęszczeń w płucach występują przede wszystkim w rozrostach limfoidalnych, co wynika z szerzenia się nacieków odwnękowo wzdłuż dróg chłonnych. Najistotniejszą cechą wyróżniającą zmiany płucne w przebiegu chłoniaka jest jednak zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia lub wnek, co obserwowano w naszym przypadku, a który jedynie sporadycznie spotyka się w przypadkach ZW (3,6,10,13,15,22).

W opisanym przypadku wystąpiły cechy niewydolności nerek z niewielkim białkomoczem, które szybko ustąpiły po wysokich dawkach kortykosteroidów. Obraz ten mógłby odpowiadać kłębkowemu zapaleniu nerek (KZN) w przebiegu ZW, będąc jego charakterystyczną składową. Poprawa parametrów nerkowych pomimo narastania objawów ze strony innych narządów nie jest jednak typowa dla ZW. Zmiany nerkowe w przebiegu NHL wynikają głównie z nacieków nowotworowych (3,4,10,13).

Badaniem o dużym znaczeniu w diagnostyce różnicowej ZW i NHL jest oznaczenie obecności cANCA. Czulość pozytywnego wyniku w ostrej fazie ZW osiąga 88% (14). Przeciwciała te nie występują w przebiegu NHL i nie stwierdzono ich również w przedstawionym przypadku.

Występujące u naszego chorego objawy ze strony zatok, narządu wzroku, skóry, obecność zmian w obrazie radiologicznym płuc oraz objawy ze strony nerek mogły sugerować podejrzenie ZW. Również pierwsza ocena obrazów morfologicznych obejmujących bogatokomórkowy nacieki limfoidalny, bez zastosowania barwień immunohistochemicznych przyczyniła się do postawienia błędnej diagnozy ZW. Pogarszający się stan chorego i nietypowa odpowiedź na zastosowane standardowe leczenie ZW były motywem dla weryfikacji postępowania diagnostycznego. Ponowna analiza objawów klinicznych, ale przede

wszystkim poprawna ocena preparatów histologicznych materiału pooperacyjnego z zatok oraz materiału biopsyjnego z nacieku w skórze poparte wynikami barwień immunohistochemicznych miały istotne znaczenie w ustaleniu ostatecznego rozpoznania DLBL i włączeniu właściwego leczenia.

### Piśmiennictwo:

1. Abbondanzo J.L., Wenig B.: Non-Hodgkin lymphoma of the sinonasal tract. *Cancer*, 1995;75:1281-91
2. Anagnostopoulos I, Stein H: Large B-cell lymphomas: variants and entities. *Pathologie*, 2000;21:178-89
3. Anderson G.i wsp: Wegener's Granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a Sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *QJM*; 1992:427-438
4. Anderson T i wsp.: Malignant lymphoma. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer*, 1982;50:2699-2707
5. Bairey O I wsp.: Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*, 1994;73:2395-9
6. Berkman N, Breuer R.: Pulmonary involvement in lymphoma. *Respir Med*, 1993; 87: 85-92
7. Campo E i wsp: Non-Hodgkin's lymphomas of nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Clin Pathol*, 1991; 96: 184-190
8. Choi H K i wsp: Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol* 2001; 28:1584-90
9. Courcoutsakis N A i wsp: Orbital involvement in Wegener's granulomatosis: MR findings in 12 patients. *J Comp Assist Tomogr*. 1997;21:452-58
10. Fauci A S i wsp : Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. 1983;98:76-85
11. Harris N L: A practical approach to the pathology of lymphoid neoplasms Revised European-American Classification from the International Lymphoma Study Group. *Important Adv Oncol* 1995;111-140
12. Haynes B F, Fishman M L, Fauci A S, Wolff S M.: The ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. *Am J Med*. 1977;63:131-141
13. Hoffman G S i wsp: Wegener's Granulomatosis. An analysis of 158 patients. *Ann Int Med*. 1992; 116: 488-98
14. Hoffman G S, Specks U: Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arth Rheum*. 1998;41:1521-37
15. Mahr A, Girard T, Agher R, Guillevin L: Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow up. *Rheumatology*. 2001; 40:492-98
16. Mann R B: Are the site-specific differences among extranodal aggressive B-cell neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 1999;111(suppl 1):S144-S150
17. McDonald T J, Weiland L H, de Remeé R A: Head and neck involvement in Wegener's granulomatosis. *Sem Respir Med*. 1989;10:133-35
18. Mioduszewska O: Patologia chłoniaków i ziarnicy złośliwej. *Pol J Pathol*. 1998;49, suppl 4:48-53
19. Radhi J M, Ibrahim K, Al-Tweigeri T: Soft tissue malignant lymphoma at sites of previous surgery. *J Clin Pathol*. 1998;51:629-32
20. Ramsay A D, Smith W J, Isaacson P G: T-cell rich B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1988, 12:433-443
21. Rao J K, Allen N B, Pincus T: Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med*. 1998; 129:345-52
22. Ryu J H, Haberman T M: Pulmonary lymphoma: primary and systemic disease. *Sem Resp Crit Care Med*. 1997;18:341-352
23. Salar A i wsp: Diffuse large B-cell lymphoma: is morphologic subdivision useful in clinical management?. *Eur J Haemathol* 1998;60:202-208
24. Yi E. S, Colby T V: Wegener's granulomatosis. *Sem Diagn Pathol* 2001;18:34-46

Wpłynęła : 2.01.2002

Adres: III Klinika Chorób Płuc, Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa