Adam Bubel¹, Paweł Rogoziński¹, Piotr Wandzel², Krzysztof Bruliński¹

¹Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej

Kierownik: dr n. med. K. Bruliński

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

Kierownik: dr n. med. P. Wandzel

Trudności diagnostyczne w rozpoznaniu ziarnicy złośliwej śródpiersia u młodego mężczyzny — opis przypadku

Diagnostic difficulties in diagnosis of Hodgkin's disease in a young man — a case report

Praca nie była finansowana

Abstract

Lymphomas are neoplasms of lymphocytes and their precursor cells. This disease develops from lymph nodes or extranodal lymphoid tissue. A common site for such a tumour is the chest. The authors describe the case of a young man, who was admitted to the thoracic surgery department with a mediastinal tumour and an induration of the base of the neck. Initial diagnostic tests gave the wrong diagnosis of actinomycosis. A lack of progress in the therapy and the occurrence of a life-threatening condition led to the implementation of more aggressive diagnostic methods. In biopsies taken during thoracotomy, the patient was finally diagnosed with Hodgkin's lymphoma of nodular sclerosis type. Conclusions: Mediastinal tumours may cause diagnostic difficulties and, to avoid mistakes, typical histological studies should be complemented by targeted immunohistochemical tests.

Key words: Hodgkin's lymphoma, differential diagnosis of mediastinal, immunohistochemistry, actinomycosis

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 150–155

Streszczenie

Chłoniaki to nowotwory z limfocytów i ich komórek prekursorowych. Rozwijają się w węzłach chłonnych lub w tkance limfatycznej pozawęzłowej, często lokalizując się w klatce piersiowej. Autorzy opisują przypadek młodego mężczyzny, którego przyjęto na oddział torakochirurgii z powodu guza śródpiersia przedniego z naciekiem podstawy szyi. Przeprowadzone wstępne badania diagnostyczne dały mylne rozpoznanie promienicy. Brak postępu w leczeniu oraz wystąpienie stanu zagrożenia życia spowodowały wdrożenie agresywniejszych metod diagnostycznych. W pobranych podczas torakotomii wycinkach rozpoznano ostatecznie chłoniaka Hodgkina o typie *nodular sclerosis*. Guzy śródpiersia mogą powodować trudności diagnostyczne, dlatego w celu uniknięcia pomyłki klasyczne badania histologiczne preparatów należy uzupełnić o celowane testy immunohistochemiczne.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, diagnostyka różnicowa śródpiersia, immunohistochemia, promienica

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 150–155

Wstęp

Chłoniaki to nowotwory wywodzące się z limfocytów i ich komórek prekursorowych. Do

rozwoju choroby dochodzi w węzłach chłonnych oraz tkance limfatycznej pozawęzłowej w różnych okolicach ciała, w tym również w klatce piersiowej.

Adres do korespondencji: lek. med. Adam Bubel, ul. Kościelna 84, 43 -360 Bystra, tel.: 608 509 202, e-mail: muzykantjan@op.pl

DOI: 10.5603/PiAP.2014.0020

Praca wpłynęła do Redakcji: 23.09.2013 r.

Copyright © 2014 PTChP

ISSN 0867-7077

Każdy podtyp chłoniaka potencjalnie może zajmować płuca lub śródpiersie. W przypadku śródpiersia punkt wyjścia stanowią węzły chłonne śródpiersia albo grasicca.

Najczęściej spotykanymi odmianami chłoniaka w śródpiersiu są: chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*), pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B, tak zwany grasiczy (*primary mediastinal/thymic large B-cell lymphoma*) oraz chłoniaki limfoblastyczne (*lymphoblastic lymphoma*), w tym chłoniak limfoblastyczny z komórek T (T-LBL, *T-cell lymphoblastic lymphoma*).

Z miększu płuc może wywodzić się chłoniak związany z tkanką limfatyczną śluzówki dróg oddechowych (MALT, *mucosa associated lymphoid tissue lymphoma*). Szczyt zachorowań na te nowotwory przypada na 25. rż. i powyżej 50. rż.

W chłoniaku Hodgkina dochodzi do rozrostu nowotworowego komórek Hodgkina i Reed-Sternberga (HRS, *Hodgkin and Reed/Sternberg*). Komórki HRS w większości przypadków reprezentują populację klonalną przekształconych komórek limfoidalnych B (pre-apoptotycznych) [1–3]. Zasadniczo wyróżnia się cztery odrębne typy schorzeń określane jako klasyczny HL:

- stwardnienie guzkowe (*nodular sclerosis HL*) — najczęstszy,
- typ bogaty w limfocyty (*lymphocyte rich classic HL*),
- typ mieszanokomórkowy (*mixed cellularity HL*),
- typ ubogi w limfocyty (*lymphocyte depleted HL*).

Typ węzłowy z przewagą limfocytów (*nodular lymphocyte predominant HL*) uważany jest za odmianę nieklasyczną, gdzie komórki HRS są nieobecne.

W HL węzły chłonne ulegają niebolesnemu powiększeniu, czasem zrastają się w guzowate pakiety. Najczęściej zajmują obszary nad przeponą (szyja, pacha, śródpiersie), rzadziej pod przeponą (pachwiny, przestrzeń zaotrzewnowa). Postacie pozawęzłowe nowotworu są najrzadsze [4].

Przy obecnie stosowanych schematach leczenia prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia w klasycznej postaci wynosi powyżej 90%, a 10-letniego — powyżej 80%. Nawet w zaawansowanej postaci HL całkowite remisje uzyskuje się w 78% przypadków [1]. Oczywiście, warunkiem uzyskania takich wyników leczenia jest postawienie właściwej diagnozy.

W pracy opisano przypadek młodego mężczyzny chorego na HL o typie stwardnienia guzkowego. W początkowej fazie diagnostyki rozpoznano u niego promienicę, dopiero brak postępu w leczeniu doprowadził do wdrożenia agresywnego postępowania torakochirurgicznego, które pozwoliło na ustalenie właściwego rozpoznania.

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 30, został przyjęty na oddział chirurgii klatki piersiowej w czerwcu 2012 roku w celu diagnostyki guza śródpiersia przedniego, naciekającego dolną część szyi. Wykonane przed przyjęciem badania w innych ośrodkach wskazywały na patologiczną masę w obrębie śródpiersia górnego i przedniego z modelowaniem dużych naczyń, bez cech ich naciekania, interpretowaną w opisie tomografii komputerowej (TK), jako konglomerat powiększonych węzłów chłonnych (ryc. 1). Wynik wykonywanej dwukrotnie biopsji pod kontrolą USG wykazywał w rozmazach cytologicznych wysięk ropny.

Główną dolegliwością chorego było utrudnienie w oddychaniu przy unoszeniu kończyn górnych oraz dyskomfort u podstawy szyi związany z narastaniem obrzmienia, które obserwował od marca 2012 roku. Jesienią 2011 roku przeszedł leczenie korzenia zęba trzonowego, co było jedyną chorobą, którą umiał sobie przypomnieć. Na oddziale, z odchył w badaniach, zanotowano wyższą leukocytozę z obniżonym odsetkiem limfocytów (odpowiednio 12 000 i 15,4%) i podwyższenie stężenia białka CRP (*C-reactive protein*) do 90 mg/l (norma 0–6 mg/l). W badaniu przedmiotowym u podstawy szyi stwierdzono guzowaty naciek, który uniemożliwiał wycucie wcięcia szyjnego rękojeści mostka. Rozprzestrzenił się on ku górze wzdłuż prawego mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego i nad mostkowym przyczepem obojczyka prawego zdawał się przebijać przez skórę, która w tym miejscu była nad nim nieprzesuwalna i zaczerwieniona.

Rycina 1. Patologiczna masa śródpiersia uciska tchawicę i modeluje duże naczynia

Figure 1. Pathological mediastinal mass compresses the trachea and large vessels models

Rycina 2. Fragment bogatokolagenowej tkanki włóknistej bez widocznego utkania chłonnego

Figure 2. Fragment of fibrous tissue rich in collagen with no visible lymphatic tissue

Guz miał twardą strukturę i był nieprzesuwalny względem podłoża.

Diagnostykę inwazyjną rozpoczęto od wykonania biopsji chirurgicznej zmiany. Z twardego, litego guza o chrząstkowej strukturze pobrano wycinek do badania śródoperacyjnego. Doraźne badanie histopatologiczne wykazało obfity limfocytarny naciek zapalny i martwe, nitkowate komórki (ryc. 2) W związku z brakiem jednoznacznego rozpoznania naciek rozcięto szerzej, co spowodowało otwarcie jamy z żółtą, kaszową treścią. Ściana jamy inkrustowana była złogami podobnymi do kryształków siarki. Z wnętrza jamy pobrano wyskrobiny do badania mikrobiologicznego oraz dodatkowe wycinki. Obraz makroskopowy zmiany nasuwał podejrzenie promienicy. Otwartą jamę przepłukano roztworem antyseptycznym i do jej wnętrza założono dren. Po zabiegu pacjent zgłosił ustąpienie dyskomfortu w oddychaniu. Unoszenie kończyn górnych nie powodowało już zaburzeń. Empirycznie wdrożono podawanie dożylnie penicyliny krystalicznej. W pobranym śródoperacyjnie materiale stwierdzono wzrost saprofityczny *Propionibacterium acnes*. Ostateczny wynik histopatologiczny wycinków z guza wykazał obecność szklawiejącej tkanki łącznej, przewlekły naciek zapalny, fragment nieswoistej ziarniny, nacieki limfocytarne i strzępki martwiczo zmienionych tkanek. Utrzymywał się dobry stan ogólny pacjenta. W 9. dobie po zabiegu zaobserwowano chęlboczący, niewielki zbiornik u podstawy szyi po stronie prawej. Zbiornik nacięto i pobrano z jego wnętrza płyn do badań mikrobiologicznych, między innymi w kierunku gruźlicy. Nie stwierdzono wzrostu patogenów. Nie wykaza-

Rycina 3 A, B. Obrazy progresji zmiany, zwężenie tchawicy staje się krytyczne

Figure 3 A, B. Tumor progression, narrowing of the trachea becomes critical

no także obecności prątków kwasoodpornych ani metodami tradycyjnymi, ani za pomocą sondy genetycznej. Całość obrazu klinicznego wskazywała na promienicę. Chorego z takim rozpoznaniem, w dobrym stanie ogólnym, wypisano do domu w 42. dobie pobytu z zaleceniem zażywania *phenoxymethylpenicillinum* (Ospen) 1,5 Mjm. co 8 godz. przez 6 tygodni.

Po trzech tygodniach od wypisu chory zgłosił się do poradni torakochirurgicznej z powodu duszności zwłaszcza w godzinach rannych oraz pojawienia się świstu przy unoszeniu kończyn górnych. Badaniem przedmiotowym stwierdzono zmniejszenie nacieku szyi. Doraźnie wykonana tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała wzmożenie impresji guza na górne drogi oddechowe z krytycznym zwężeniem światła tchawicy (ryc. 3 A, B).

Chorego ponownie przyjęto na oddział torakochirurgii. Wynik gazometrycznego badania krwi nie wykazał odchyśleń od normy. Próba bronchofiberoskopii nie powiodła się z uwagi na silne

odruchy połknięcia z zaciskaniem krtani. Chorego zakwalifikowano do torakotomii prawostronnej. Podczas zabiegu w górnym piętrze klatki piersiowej zastano twardy naciek, który obejmował naczynia wychodzące z łuku aorty, pakiety węzłowe wtopione były też w ścianę żyły głównej górnej. Nie zdecydowano się na zmniejszenie ucisku guza na tchawicę z uwagi na duże ryzyko krwotoku. Pobrano natomiast węzły chłonne śródpiersiowe do badania histopatologicznego.

Przez kolejne 3 doby po zabiegu chorego wentylowano mechanicznie, utrzymując intubację rurką zbrojoną, co przeciwdziałało uciskowi guza od strony światła tchawicy. Wynik histopatologiczny otrzymany z pobranych węzłów chłonnych sugerował HL. W 4. dobie po torakotomii dokonano ekstubacji i choremu założono do tchawicy samorozprężalny, powlekany stent. Parametry hemodynamiczne i oddechowe u chorego nie odbiegały od normy (ryc. 4, 5).

W testach immunohistochemicznych potwierdzono podejrzenie HL, wykazując fenotyp CD 30(+), CD15(+), LCA(–) i EMA(–) (ryc. 6–8). Choremu włączono steroidy drogą dożylną i przekazano do Kliniki Hematologii i Transplantologii Szpiku w Katowicach. Przeprowadzone tam badania dodatkowe (trepanobiopsja — bez puli patologicznej, TK jamy brzusznej i miednicy małej — bez limfadenopatii) pozwoliły na rozpoznanie chłoniaka o typie *nodular sclerosis* o izolowanej lokalizacji w śródpiersiu. Wdrożono leczenie chemioterapeutykami według programu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna). Po pierwszym cyklu chemioterapii chory wrócił na oddział torakochirurgii, gdzie usunięto stent z tchawicy w 21. dniu jego funkcjonowania. Między kolejnymi cyklami chemioterapii u chorego pojawił się wyciek posokowatej treści ze strzępami martwiczych tkanek z blizny u podstawy szyi. Toaleta rany z zastosowaniem tamponady otwartej i płukanie płynem antyseptycznym doprowadziły do jej całkowitego zagojenia. Jednocześnie chory podawał całkowite ustąpienie duszności.

Omówienie

W pracy przedstawiono opis przypadku młodego mężczyzny z guzem śródpiersia, u którego w początkowej fazie diagnostyki mylnie rozpoznano promienicę zamiast ziarnicy złośliwej. Zaistniała pomyłka skłoniła autorów do opisanie tego przypadku i przeanalizowania diagnostyki różnicowej obu chorób.

Promienica jest rzadką chorobą zakaźną u ludzi, wywołaną bakteriami Gram(+) z rodzaju *Ac-*

Rycina 4. Rurka intubacyjna utrzymuje drożność tchawicy przez 3 dni po torakotomii eksploratywnej

Figure 4. Endotracheal tube maintains the patency of the trachea, three days after the explorative thoracotomy

Rycina 5. Pacjent rozintubowany, rurkę intubacyjną zastąpiono stentem

Figure 5. Patient extubated, endotracheal tube was replaced by stent

tinomyces lub florą mieszaną. Szczyt zachorowań występuje pomiędzy 25. a 50. rż. — podobnie jak w przypadku HL. Często punktem wyjścia zakażenia bywa próchnica zębów. Infekcja może toczyć

Rycina 6. Naciek limfoidalny, w obrębie którego widoczne są duże, atypowe komórki typu Hodgkina

Figure 6. Lymphoid infiltration within which reveal large, atypical type of Hodgkin's cells

Rycina 8. Reakcja immunohistochemiczna z przeciwciałem przeciwko CD15 uwidoczniła komórki Hodgkina (ciemne)

Figure 8. Immunohistochemical reaction with an antibody against CD15 showed the Hodgkin's neoplastic cells (dark)

Rycina 7. Reakcja immunohistochemiczna z przeciwciałem przeciwko CD30 uwidoczniła komórki Hodgkina (ciemne)

Figure 7. Immunohistochemical reaction with an antibody against CD30 showed the Hodgkin's neoplastic cells (dark)

się w każdym narządzie, ale najczęstsza jest postać szczyjno-twarzowa i brzuszno-miedniczna. W 15% przypadków w proces chorobowy wciągnięte są narządy klatki piersiowej, gdzie pojawiają się twarde nacieki zapalne wykazujące skłonność do tworzenia przetok [5, 6]. Od lokalizacji choroby zależą jej objawy — obok dyskretnych objawów ogólnych (nie wielkie zwwyżki temperatury, potliwość, osłabienie, spadek masy ciała) chory skarży się na lokalne bóle, na przykład w klatce piersiowej i dysfunkcje zajętego narządu, na przykład kaszel w przypadku płuca lub ból albo ograniczenie ruchomości przy zajętej szyi.

W tym nieswoistym zakażeniu ziarninującym wyniki badań laboratoryjnych nie odbiegają od normy, z wyjątkiem nieco podwyższonej leukocytozy.

Charakterystyczne jest tworzenie nacieków zapalnych z tendencją do rozmiękania, z jamkami ropni z żółtawymi ziarnami i inkrustacjami zwany druzami, które uważa się za patognomiczne [6]. Rozpoznanie opiera się na ocenie preparatu bezpośredniego barwionego metodą Gramma, badaniu histologicznym, w którym można znaleźć charakterystyczne kolonie promieniowca, oraz na obecności koloni bakterii *Actinomyces* w posiewach prowadzonych przez 14 dni w ściśle beztlenowych warunkach.

W opisywanym przypadku obraz mikroskopowy guza o typie chłoniaka zbliżony był do obrazu promienicy, co stało się głównym powodem pomyłki diagnostycznej. Zasugerowaliśmy się głównie opisem preparatu przez histopatologa, który wspomniał o komórkach nitkowatego kształtu, co, naszym zdaniem, wskazywało na promienicę. W laboratorium bakteriologicznym nie uzyskaliśmy potwierdzenia promienicy. Należy jednak nadmienić, że hodowla promieniowca jest bardzo trudna, dlatego często w praktyce przyjmuje się, że brak wzrostu *Actinomyces* nie może przesądzać o wykluczeniu rozpoznania tej choroby. Uzyskanie potwierdzenia mikrobiologicznego choroby jest utrudnione, między innymi ze względu na fakt częstego występowania infekcji mieszanych. Według piśmiennictwa uzyskanie potwierdzenia mikrobiologicznego promienicy w posiewach jest możliwe w 7–50% przypadków [7].

Chłoniak, w postaci ograniczonego nacieku śródpiersia z zajęciem węzłów chłonnych nadobojczykowych, w początkowym stadium może objawiać się kaszlem i bólem w klatce piersiowej, a także utratą masy ciała i zlewnymi potami. Na późniejszym etapie dołączają się objawy ze-

społu żyły głównej górnej oraz świąd skóry [4]. W badaniach laboratoryjnych krwi notuje się trombocytozę, monocytozę i eozynofilię. Wymieniane w piśmiennictwie zmiany w obrazie krwi nie wystąpiły w omawianym przypadku. Obraz mikroskopowy pobranych tkanek mógł nasuwać podejrzenie obu chorób (nacieki limfocytarne, włóknienie). W żadnym z opisów histopatologicznych nie wymieniono obecności komórek HRS. Zgodnie z danymi statystycznymi, znajdowane są one zaledwie w 0,1–1% całej populacji komórek chłoniaka Hodgkina. Często otoczone są one komórkami odczynowymi (limfocytami, histiocytami, eozynofilami, neutrofilami, plazmocytami i fibroblastami), które z kolei w promienicy są istotą schorzenia. Dodatkowo, powszechne dla klasycznej HD rozległe zwłóknienie, często opisywane jest też w promienicy. Dopiero zastosowanie przeciwciał monoklonalnych wykazało ekspresję antygenów powierzchniowych CD30 i CD15, charakterystyczną dla fenotypu immunologicznego klasycznej postaci HL. Pozwoliło to na potwierdzenie rozpoznania chłoniaka z materiału pobranego podczas torakotomii. Trzeba tu zaznaczyć, że fenotyp immunologiczny atypowych komórek HRS przejawia wspólne cechy z aktywowanymi limfocytami, co jest spowodowane rearanżacją genów dla immunoglobulin i genów receptora T. Ich cechą charakterystyczną jest obecność antygenów CD30, CD25, CD15 i CD71. W przypadku nieklasycznej formy HL, obserwowana jest ekspresja antygenów CD20 i CD45 [4].

Nie można też wykluczyć, że w omawianym przypadku zakażenie promieniowcem towarzyszył chłoniak Hodgkina. Często promienica rozwija się z powodu spadku odporności, a dla chłoniaka Hodgkina spadek odporności jest charakterystyczny. Opisywane są też przypadki współistnienia chłoniaka Hodgkina na przykład z gruźlicą [8].

W piśmiennictwie opisuje się także pomyłki diagnostyczne odwrotne do naszej. Zmiany początkowo rozpoznawane jako rozrost nowotworowy okazywały się chorobami zakaźnymi, na przykład toksoplazmozą czy promienicą [9, 10].

Wnioski

Po przeanalizowaniu przypadku opisywanego pacjenta nasuwa się wniosek, że obecnie do prawidłowej diagnostyki histopatologicznej nie wystarczy tylko klasyczne badanie mikro-

skopowe, ale zgodnie z piśmiennictwem [1] koniecznym staje się jego uzupełnienie o testy immunohistochemiczne. Jest to szczególnie istotne w odniesieniu do guzów/nacieków narządów klatki piersiowej o niejasnej etiologii, gdzie „maska zapalna” często odwraca uwagę od nowotworu. Dobra współpraca między patologiem i chirurgiem owocuje pobraniem reprezentatywnego materiału tkankowego. W przypadku HL będzie to węzeł chłonny w całości lub gruby wycinek guza śródpiersia, co daje podstawę do ustalenia właściwego rozpoznania.

Warto podkreślić, że protezowanie czasowe dróg oddechowych pozwala w wybranych przypadkach utrzymać chorego przy życiu w okresie nasilenia objawów choroby, do czasu wdrożenia efektywnego leczenia [11].

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Nogova L., Reineke T., Brillant C. i wsp. Chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów i klasyczny chłoniak Hodgkina: kompleksowa analiza German Hodgkin Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 3: 216–222.
2. Marafigi T., Hummel M., Anagnostopoulos I. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 453–458.
3. Kiipers R., Schwering J., Brauninger A., Rajewsky K., Hausmann M-L. Biology of Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (supl. 1): 11–18.
4. Meder J., Chłoniak Hodgkina. W: Krzakowski M., Jędrzejczak W.W., Kowalczyk J.R. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. tom II, Via Medica, Gdańsk 2012; 2: 704–716.
5. Garbicz S., Kuziemski K., Słomiński J. M., Iżycka-Śmieszewska E. Promienica płuc — opis przypadku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80: 349–359.
6. Zyzak K., Kuchar E., Rzemion J., Szenborn L. Promienica szyjna u 16-letniego chłopca. *Przegl. Pediatr.* 2011; 4: 94–96.
7. Son J., Park H., Jeon K., Um S., Kwor O., Koh W. Treatment of thoracic actinomycosis: a retrospective analysis of 40 patients. *Ann. Thorac. Med.* 2010; 5: 80–85.
8. Centkowski P., Sawczuk-Chabin J., Prochorec M., Wanocha K. Współistnienie ziarnicy złośliwej i gruźlicy w szyjnych węzłach chłonnych. *Onkol. Prakt. Klin.* 2005; 1: 54–58.
9. Kaszuba M., Tomaszewska R., Pityński K., Grzanka P., Bazan-Socha S., Musiał J., Promienica imitująca zaawansowaną chorobę nowotworową. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 581–584.
10. Gutkowski K., Lukas W., Bury A., Gutkowska M., Pluta A. Limfadenopatia szyjna; toksoplazmoza w przebiegu ziarnicy złośliwej — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Przew. Lek.* 2005; 7: 81–87.
11. Witt C., Dinges S., Schmidt B., Ewert R., Budach V., Baumann G. Temporary tracheobronchial stenting in malignant stenoses. *Eur. J. Cancer.* 1997; 33: 204–208.