

Bartosz Kubisa¹, Anna Bocheńska², Maria Piotrowska¹, Paweł Dec², Anna Lesińska², Anna Kubisa³, Janusz Wójcik¹, Jarosław Pieróg¹, Tomasz Grodzki¹

¹Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji PUM w Szczecinie

²Specjalistyczny Szpital im. A. Sokołowskiego w Szczecinie-Zdunowie

³Oddział Chorób Wewnętrznych, Specjalistyczny Szpital im. A. Sokołowskiego w Szczecinie-Zdunowie

Chłoniak typu MALT o lokalizacji płucnej — opis przypadku

Primary pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a case report

Praca nie była finansowana

Abstract

Primary pulmonary lymphoma accounts only 0,5% of all primary lung neoplasms. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma is a low grade B-cell extranodal lymphoma. It is a quite infrequent entity, however it constitutes from 72% to 90% of all pulmonary lung lymphomas. Long-term stimulation of bronchus-associated lymphoid tissue by antigens, smoking, inflammatory disorders or autoimmune diseases are thought to be leading to the development of MALT lymphoma. We present the case of primary pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. A 76-year-old man with a history of heavy smoking (22.5 pack years) was admitted to the hospital for a further diagnostics of an abnormal finding in the right lung visualized on the chest X-ray. The diagnostic process, including imagining studies did not reveal the etiology of a lesion in the right lung. The patient was qualified for surgical diagnostics. The histological finding confirmed extranodal marginal low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue.

Key words: lung, mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, histological diagnostics

Pneumonol. Alergol. Pol. 2015; 83: 45–49

Streszczenie

Pierwotne chłoniaki płuc stanowią zaledwie 0,5% wszystkich nowotworów o lokalizacji płucnej. Chłoniak typu MALT jest pozawęzłowym, B-komórkowym chłoniakiem płuc o niskim stopniu złośliwości. Jest to jednostka chorobowa występująca sporadycznie, jednakże stanowi 72–90% wszystkich pierwotnych chłoniaków płuc. Przewlekła antygenowa stymulacja tkanki limfatycznej błony śluzowej drzewa oskrzelowego, palenie papierosów, stany zapalne czy choroby autoimmunologiczne wydają się być przyczyną chłoniaka typu MALT. Przedstawiamy przypadek chłoniaka typu MALT o lokalizacji płucnej. 76-letni chory palący papierosy od lat (22,5 paczkolet), został przyjęty do szpitala w celu dalszej diagnostyki zmiany w prawym płucu wykrytej w RTG klatki piersiowej. Diagnostyka nieinwazyjna nie pomogła ustalić etiologii zmiany. Po konsultacji torako chirurgicznej chory został zakwalifikowany do diagnostyki inwazyjnej. Badanie histologiczne potwierdziło chłoniaka typu MALT.

Słowa kluczowe: płuco, chłoniak typu MALT, diagnostyka histologiczna

Pneumonol. Alergol. Pol. 2015; 83: 45–49

Address for correspondence: dr hab. med. Bartosz Kubisa, Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji PUM w Szczecinie, Specjalistyczny Szpital im. A. Sokołowskiego, ul. Sokołowskiego 11, 70–891 Szczecin, tel. 607 590 891, e-mail: abkubisa@hotmail.com

DOI: 10.5603/PIAP.2015.0006

Received 18.12.2013

Copyright © 2015 PTChP

ISSN 0867–7077

Wstęp

Chłoniak typu MALT należy do przewlekłych rozrostów limfoidalnych wywodzących się z limfocytów B, z niskim stopniem złośliwości, który po raz pierwszy został opisany w 1983 roku przez Isaacsona i Wrighta [1]. W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) nowotworów układu chłonnego z 2008 roku zaliczany jest do chłoniaków strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphomas*) o podtypie chłoniaka pozawęzłowego (*extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue*) [2].

Z klinicznego punktu widzenia pozawęzłowe chłoniaki typu MALT dzieli się na chłoniaki MALT żołądka i chłoniaki MALT o pozostałej lokalizacji, takiej jak skóra, przydatki oka, płuca, ślinianki, tarczycy i gruczoł piersiowy. Mogą rozwijać się także w innych narządach [3]. Wyróżnia się jeszcze pozawęzłowe chłoniaki typu BALT (*bronchus-associated lymphoid tissue*), wywodzące się z tkanki limfoidalnej drzewa oskrzelowego i mogące przebiegać z zajęciem szpiku kostnego i nieznaczną hepatosplenomegalią.

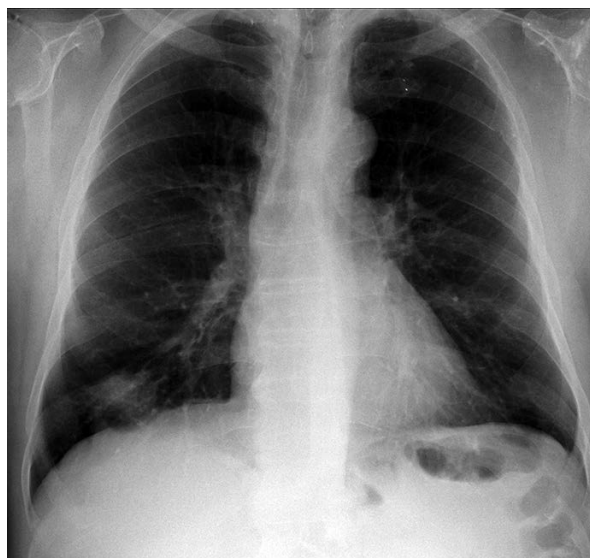
Pierwotne chłoniaki płuc stanowią zaledwie 0,5% wszystkich nowotworów o lokalizacji płucnej. Chłoniak typu MALT jest ich najczęstszym typem i występuje w 72–90% przypadków [4]. W tym typie chłoniaków transformacja nowotworowa zachodzi w strefie brzeżnej grudek chłonnych, najbardziej rozwiniętej w utkaniu chłonnym, poddanej stałej stymulacji antygenowej. Stąd ich etiologia może mieć szczególnie związek z ekspozycją na dym tytoniowy, z przewlekłym procesem zapalnym czy chorobami autoimmunologicznymi [5]. W 50% przypadków przebieg może być bezobjawowy bądź objawy są niespecyficzne, dotyczące układu oddechowego i są to najczęściej kaszel, duszność i ból w klatce piersiowej [6]. Celem pracy jest przedstawienie przypadku 76-letniego chorego, u którego rozpoznano chłoniaka typu MALT o lokalizacji płucnej.

Opis przypadku

W styczniu 2013 roku 76-letni chory, palacz tytoniu (22,5 paczkiolat) zgłosił się do lekarza POZ z powodu złego samopoczucia, osłabienia i temperatury sięgającej do 41°C. Został skierowany na zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej, które wykazało obecność zmiany naciekowej w płucu prawym. Pacjent został przyjęty na oddział Pulmonologiczny w celu dalszej diagnostyki. W badaniu bronchofiberoskopowym drzewo oskrzelowe w zakresie widoczności było drożne. Tomografia

komputerowa klatki piersiowej uwidoczniła odmę opłucnową opłaszczającą prawe płuco oraz nadprzeponowe niejednolite ognisko o wielkości 40 × 32 mm w segmencie 4 płuca prawego z obecnością bronchogramu powietrznego. Po konsultacji torakochirurgicznej chory został zakwalifikowany do diagnostyki i leczenia w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

W marcu 2013 roku, w chwili przyjęcia pacjent był w stanie ogólnym dobrym, wydolny krążeniowo i oddechowo, nie podawał żadnych istotnych dolegliwości, negował krwioplucie, nie chudł. W wywiadzie pacjent podał, że przebył plastykę przepukliny pachwinowej lewej w 1958 roku, amputację urazową paliczków III i IV ręki prawej w 1959 roku, operację usunięcia pęcherzyka żółciowego w 2008 roku i endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW, *endoscopic cholangiopancreatography*) z powodu żółtaczki mechanicznej w 2011 roku. Wśród chorób towarzyszących pacjent podał przerost prostaty. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego. W wykonanym radiogramie klatki piersiowej stwierdzono: płuca rozprężone, w polu dolnym prawym nadprzeponowo wykazano słabo wysyczone zacinienie o średnicy około 3 cm (ryc. 1). Morfologia krwi obwodowej, biochemia, układ hemostazy i antygen rakowo-płodowy (CEA) były w granicach przyjętych norm, a opadanie krwinek było przyspieszone do 44 mm/h.



Rycina 1. Zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej w projekcji tyłno-przedniej uzyskane dzień przed operacją

Figure 1. Posteroanterior chest radiograph obtained the day before operation

W marcu 2013 roku wykonano lobektomię środkową z limfadenektomią. Pobrano materiał do badań bakteriologicznych. W badaniu doraźnym nie wykryto komórek nowotworowych, natomiast obfity naciek z komórek zapalnych był diagnostycznie niejednoznaczny. Pobrano węzły chłonne z wnęki płuca prawego wzdłuż oskrzela płata środkowego — gr. 12 oraz spod rozwidlenia tchawicy — gr. 7.

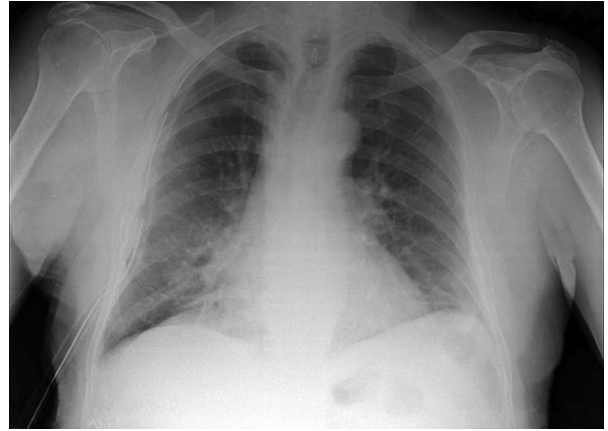
Posiew materiału operacyjnego był ujemny. W badaniu histopatologicznym pooperacyjnym guza rozpoznano chłoniaka typu MALT (*Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue*). W materiale pobranym z płuca poza guzem stwierdzono przewlekłe zapalenie i zwłóknienie płuc. Węzły chłonne węzkowe i śródpiersiowe były wolne od przerzutów nowotworowych. W wykonanych reakcjach immunohistochemicznych wykazano CD3 (+), CD20 (+), MIB-1 (+) w 10%, PHH-3 (+) 3%.

W radiogramie klatki piersiowej w pierwszej dobie po leczeniu operacyjnym wykazano rozprężenie płuc oraz obecność niewielkiego obszaru zagęszczeń miąższowych w rzucie wnęki płuca prawego średnicy około 4 cm. W prawej opłucnej tkwił dren (ryc. 2).

Okres pooperacyjny przebiegł bez powikłań. Po rehabilitacji pacjent w stanie ogólnym dobrym został wypisany do domu z zaleceniem zaprzestania palenia tytoniu i zgłoszenia się do poradni chirurgii klatki piersiowej, w celu kontrolnej bronchofiberoskopii po trzech miesiącach od zabiegu. W wykonanym badaniu kontrolnym w czerwcu 2013 roku krtań i tchawica wizualnie nie wykazywały zmian, ostroga główna ostra, śluzówki o podłużnym pofałdowaniu bez zmian. Kikut oskrzela płatowego środkowego wyglądał prawidłowo. Pozostałe oskrzela płatowe i segmentarne były prawidłowo drożne. Pobrano materiał na posiew, bakterie kwasooporne (*AFB, acid fast bacilli*) i cytologię. W aspiracie z oskrzeli wyhodowano florę fizjologiczną. Zdjęcie kontrolne klatki piersiowej wykazało prawidłowy obraz pooperacyjny (ryc. 3).

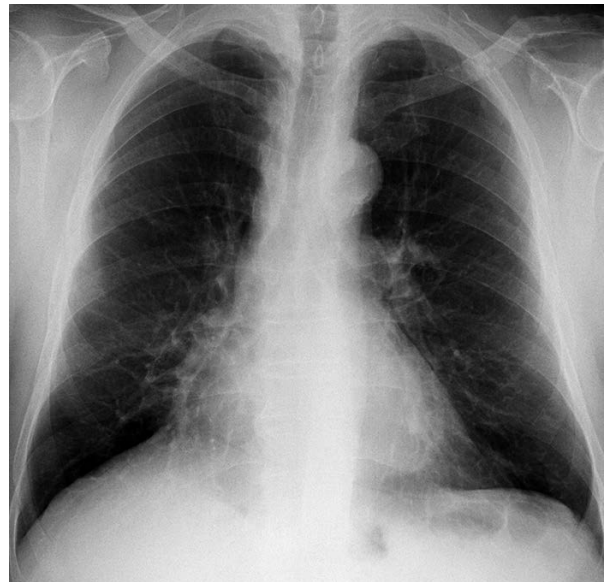
Omówienie

MALT w omawianym przypadku odnosi się do tkanki limfoidalnej umiejscowionej w ścianie dróg oddechowych. Tkanka ta zwykle występuje w postaci rozlanych nacieków lub małych ogniskowych skupień i umożliwia obronę immunologiczną przed różnymi czynnikami zakaźnymi [7]. Pozawęzłowe chłoniaki strefy brzeżnej typu MALT występują najczęściej w żołądku, ale mogą



Rycina 2. Zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej uzyskane w pierwszej dobie po operacji

Figure 2. Posteroanterior chest radiograph obtained on the first postoperative day



Rycina 3. Zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej uzyskane 14 tygodni po operacji

Figure 3. Posteroanterior chest radiograph obtained 14 weeks after operation

rozwinąć się także w płucach, gruczołach ślinowych i tarczycy. Lokalizacja płucna jest rzadka i występuje w mniej niż 0,5% przypadków pierwotnych guzów płuc i mniej niż w 1% spośród wszystkich chłoniaków.

Patogeneza pozawęzłowych chłoniaków strefy brzeżnej może być związana z przewlekłą stymulacją immunologiczną powodowaną przez infekcje czy choroby autoimmunologiczne. Związek pomiędzy infekcją *Helicobacter pylori* i wystąpieniem chłoniaka typu MALT w żołądku

jest znany. Natomiast etiologia chłoniaka typu MALT o lokalizacji płucnej jest wciąż niejasna [8]. Uważa się, że palenie tytoniu oraz przewlekły stan zapalny płuc mogą stanowić czynnik wywołujący. Według danych z piśmiennictwa analiza retrospektywna opisanych dotychczas przypadków z lat 1991–2008 wykazała, że 63,2% pacjentów paliło tytoń, a 11,5% przebyło gruźlicę [6]. Opisano również, że choroby autoimmunologiczne, takie jak zespół Sjögrena czy reumatoidalne zapalenie stawów, stanowią czynniki ryzyka wystąpienia chłoniaka typu MALT [1]. W opisanym w niniejszej pracy przypadku wykluczono występowanie chorób autoimmunologicznych i gruźlicy, a jedynym czynnikiem mogącym wywołać chłoniaka typu MALT było długotrwałe palenie tytoniu.

Najczęściej na pierwotne chłoniaki płuca typu MALT chorują osoby w wieku około 60 lat, bez względu na płeć. Około połowa pacjentów nie podaje objawów, a choroba jest wykrywana przypadkowo po wykonaniu zdjęcia radiologicznego. Jeśli już występują objawy, to dotyczą układu oddechowego i najczęściej (w ok. 40%) jest to kaszel, rzadziej duszność wysiłkowa i spoczynkowa oraz krwioplucie. U mniej niż połowy chorych stwierdza się objawy ogólne typu B (przede wszystkim gorączkę i utratę masy ciała) oraz osłabienie. Bardzo rzadko pierwotny chłoniak płuca ma postać guza wewnątrzoskrzelowego zwężającego drogi oddechowe. Dominującym objawem może być w takim przypadku duszność [7]. Niespecyficzne objawy kliniczne opisanego w niniejszej pracy przypadku wymagały wdrożenia diagnostyki obrazowej, bez której nie dostrzeżono by rozwijającej się choroby o lokalizacji płucnej.

Badanie radiologiczne klatki piersiowej u pacjentów z chłoniakiem o niskim stopniu złośliwości wykazuje różnej wielkości zagęszczenia, zazwyczaj o średnicy nie przekraczającej 5 cm, niekiedy łączące się z opłucną lub ostro odgraniczone i przypominające raka płuca; znacznie rzadziej obserwuje się zmiany rozsiane lub niedodmowe. Tomografia komputerowa klatki piersiowej ujawnia zazwyczaj, że zmiany są obustronne i mnogie. Często zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej występują na długo przed rozpoznaniem chłoniaka. Obraz bronchoskopowy z reguły jest prawidłowy [9].

Definitywne rozpoznanie chłoniaka typu MALT można uzyskać dzięki badaniu histopatologicznemu wycinka guza pobranego metodą przezoskrzelowej biopsji płuca, transtorakalnej biopsji gruboigłowej pod kontrolą rentgenoskopii lub drogą otwartej biopsji płuc. W opisywanym

przypadku zrezygnowano z opisanych wyżej metod diagnostycznych i zdecydowano o zastosowaniu resekcji zmiany płuca drogą torakotomii, co jednocześnie doprowadziło do usunięcia ogniska chorobowego. Ponadto, przedoperacyjnie stwierdzona odma opłucnowa przyspieszyła decyzję o leczeniu operacyjnym.

Rozpoznanie chłoniaka typu MALT daje szansę na wczesne wdrożenie leczenia i wyzdrowienie chorego, ponieważ jest to choroba o powolnym przebiegu z możliwością spontanicznej regresji, a także dobrze reaguje na leczenie metodą chirurgiczną oraz chemio- i radioterapię [10]. Dopuszczalne jest więc postępowanie wyczekujące (*wait and watch*) do czasu progresji w przypadku braku objawów klinicznych [6, 10]. W opisanym w niniejszej pracy przypadku, nie mając ustalonej etiologii zmiany zlokalizowanej w płucu, zakwalifikowano pacjenta do leczenia chirurgicznego i w badaniu histopatologicznym pobranego guza rozpoznano chłoniaka typu MALT. Wyjątkowo rzadko podstawą do ustalenia rozpoznania mogą być cytologiczne, immunocytochemiczne, cytofluorometryczne i ewentualnie genetyczne badania materiału pobranego w trakcie bronchofiberoskopii z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL, *bronchoalveolar lavage*). W każdym przypadku należy wykonać badania mające na celu wykluczenie ewentualnych innych lokalizacji chłoniaka, przede wszystkim zajęcia węzłów chłonnych (ultrasonografia i tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej) oraz szpiku kostnego (mielogram i trepanobiopsja) [9]. W opisanym przypadku wykonano te badania za wyjątkiem mielogramu i trepanobiopsji nie znajdując innych ognisk choroby.

Chłoniak typu MALT o lokalizacji płucnej jest chorobą o powolnym przebiegu, lecz posiada rozprzestrzeniającą się naturę. Optymalna terapia dla tej jednostki nie została jeszcze ustalona. Obecnymi opcjami są chirurgia i radioterapia dla zlokalizowanej zmiany oraz chemioterapia cytostatykami o działaniu alkilującym (chlorambucyl, cyklofosfamid) z prednizolonem lub analogiami puryn (fludarabina, kladrybina) z deksametazonem +/- przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20 (rytuxymab) dla zmian rozsianych [5, 6]. W celu zachowania czynności płuc i zmniejszenia ryzyka związanego z operacją, chemioterapia powinna być traktowana jako leczenie pierwszego rzutu [6]. Opisano także dwa przypadki wyleczenia chłoniaka typu MALT o lokalizacji płucnej za pomocą klarytromycyny. U pierwszej pacjentki nie osiągnięto sukcesu terapeutycznego chemio- i radioterapią chłoniaka typu MALT. Za-

stosowano długoterminowo leczenie klarytromy-
cyną w dawce 200 mg/d. w celu leczenia współ-
istniejącego zespołu zatokowo-oskrzelowego. Po
dwóch latach terapii doszło do znacznej regresji
schorzenia podstawowego. U drugiej pacjentki
z zespołem Sjögrena i limfocytowym śródmiąż-
szowym zapaleniem płuc wykryto chłoniaka typu
MALT o lokalizacji płucnej i zanikowe zapalenie
błony śluzowej żołądka związane z infekcją *He-
licobacter pylori*. Kierując się doświadczeniem
pierwszego przypadku wdrożono tylko leczenie
przeciwbakteryjne. Po dwóch tygodniach terapii
eradykacyjnej zauważono radiologiczną regresję
schorzenia podstawowego, a po dalszych 6 mie-
siącach leczenia zaobserwowano prawie całko-
wita remisję [10].

Rokowanie u chorych na pierwotne chłoniaki
płuc jest korzystne. Odsetek chorych żyjących
przynajmniej 10 lat od chwili rozpoznania przekracza 50% [7]. Pięcioletnie przeżycie sięga 90% [8].

Opisany przypadek oraz dane z piśmiennic-
twa ukazują, jak rzadką i nietypową jednostką
jest chłoniak typu MALT o lokalizacji płucnej.
Zarówno niespecyficzne objawy kliniczne, jak
i niejednoznaczne obrazowanie radiologiczne
utrudniają postawienie prawidłowej diagnozy,
która jest ostatecznie ustalana na podstawie
badania histopatologicznego. Niewielka liczba
opisanych do tej pory przypadków chłoniaka
typu MALT o lokalizacji płucnej nie pozwala
na określenie jednego standardu postępowania,
więc każde doniesienie kliniczne na temat tego
schorzenia jest cenne.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Noguchi S., Yatera K., Kido T. i wsp. Pulmonary Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma with Multiple Thin-Walled Pulmonary Cysts: A case Report and Review of the Literature. *Intern Med* 2013; 52: 2325–2329.
2. Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja WHO 2008 chłoniaków z komórek B — podstawy, ważne zmiany. *Hematologia* 2010; 1: 1–14.
3. Wróbel T. Chłoniaki niezziarnicze. W: Dmoszyńska A. (red.). *Wielka interna — hematologia*. Medical Tribune Polska Warszawa 2011; 510–531.
4. Kargi A., Gurel D., Akkoçlu A., Sanli A., Yilmaz E: Primary pulmonary extranodal marginal zone lymphoma/low grade B-cell lymphoma of MALT type combined with well-differentiated adenocarcinoma. *Tumori* 2010; 96: 168–171.
5. Park K.H., Kwon S.S., Chung M.H. i wsp. A case of Pulmonary MALT Lymphoma Arising from Lymphocytic Interstitial Pneumonitis. *Tuberc Respir Dis* 2012; 73: 115–121.
6. Oh S.Y., Kim W.S., Kim J.S. i wsp. Pulmonary marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. What is a prognostic factor and which is the optimal treatment, operation, or chemotherapy?: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) Study. *Ann Hematol* 2010; 89: 563–568.
7. Potemski P. Chłoniaki, choroby limfoproliferacyjne i inne nowotwory złośliwe płuc. W: Antczak A. (red.). *Wielka interna — Pulmonologia część 1*, Medical Tribune Polska, Warszawa 2010; 399–414.
8. Jung C.Y., Kwon K.Y. A case of synchronous lung adenocarcinoma and extranodal marginal zone b-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type. *Tuberc Respir Dis* 2012; 73: 61–66.
9. Weryńska B., Jankowska R., Brzecka A., Wołowicz D., Kuliczowski K. Pierwotny chłoniak niezziarniczny płuc i opłucnej. *Acta Haematologica Polonica* 2005; 36: 283–290.
10. Ishimatsu Y., Mukae H., Matsumoto K. i wsp. Two cases with pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma successfully treated with clarithromycin. *Chest* 2010; 138: 730–733.