

A bronchialis nyálkahártyához kapcsolódó nyirokszövet lymphomája

Hertel Katalin, Zsiray Miklós, Soltész Ibolya

BEVEZETÉS – A tüdőben elsődleges lymphoma igen ritkán fordul elő.

ESETISMERTETÉS – A szerzők egy 61 éves, panaszmentes férfi beteg esetét mutatják be, akit mellkasröntgenen észlelt, antibiotikum-kezelésre nem reagáló, jobb felső lebenyi csikárnyék miatt vizsgáltak. A bronchoszkópia során vett anyag szövettani vizsgálatokor a patológus BALT- (bronchusasszociált nyirokszövet) lymphomát valószínűsített. Mivel a stádiummeghatározó vizsgálatok során a betegség lokalizáltnak bizonyult, lobectomia történt. A műtét után 16 hónappal a beteg panaszmentes, relapsus nem észlelhető.

KÖVETKEZTETÉS – Bár a BALT-lymphoma az esetek nagy részében alacsony malignitású, figyelembe kell vennünk, hogy a teljes remisszió után évekkal később recidíva alakulhat ki az eredeti kiindulási szervben vagy más extranodális lokalizációban, illetve fennáll az agresszívabb, nagysejtes lymphoma irányába történő transzformáció lehetősége is.

**bronchusasszociált nyirokszövet,
pulmonalis, non-Hodgkin, B-sejtes,
malignus lymphoma, bronchoszkópia**

BRONCHUS ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE LYMPHOMA

INTRODUCTION – Primary lymphomas rarely occur in the lung.

CASE REPORT – The authors present the case of an asymptomatic 61-year-old man. The patient was identified on routine chest X-ray having a streak infiltrate in the upper lobe of the right lung, which did not respond to antibiotics. On histological examination of the bronchoscopic specimen BALT- (bronchus associated lymphoid tissue) lymphoma was presumed. Since staging showed the disease to be localized, lobectomy was performed. The patient is symptom-free 16 months after surgery and there is no relapse.

CONCLUSION – Although BALT-lymphomas are of low-grade malignancy in most of the cases, relapses can develop in the original organ or in other extra-nodal locations years later and BALT-lymphomas may also transform into large-cell lymphomas of more aggressive behaviour.

**bronchus associated lymphoid tissue,
pulmonary, non-Hodgkin, B-cells,
malignant lymphoma, bronchoscopy**

dr. Hertel Katalin (levelező szerző/correspondent), dr. Zsiray Miklós, dr. Soltész Ibolya:

Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet/
National Institute for Tuberculosis and Pulmonology;
H-1529 Budapest, Pihenő út 1. E-mail: hertelk@freemail.hu

Érkezett: 2005. július 7. Elfogadva: 2006. május 30.

A tüdőben meglehetősen ritkán fordul elő elsődleges lymphoma; ez a lokalizáció az összes lymphoma kevesebb mint 1%-át teszi ki. A kórfolyamat a bronchusnyálkahártyához kapcsolódó nyirokszövetből (BALT) indul ki. A jelenleg is érvényben lévő REAL-klasszifikáció (Revised European-American Lymphoma Classification) a BALT-lymphomákat a B-sejt eredetű marginális zóna malignus non-Hodgkin-lymphomái közé sorolja (1, 2).

Esetismertetés

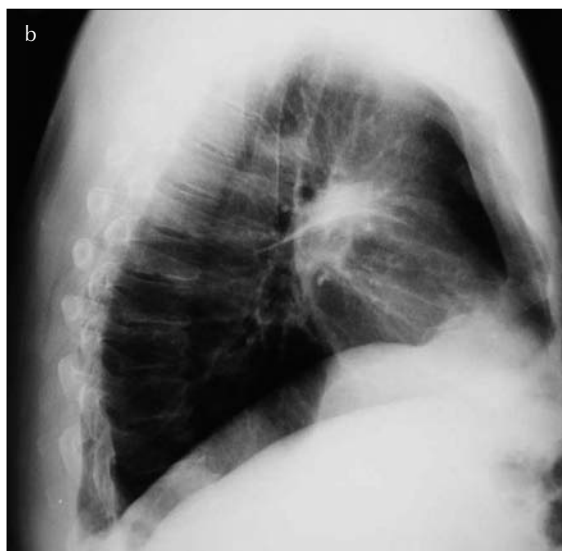
A 61 éves, nem dohányzó férfi beteg korábbi anamnézisében említésre méltó megbetegedés nem szerepelt. 2003 áprilisában derék- és hátfájdalom, láz miatt kezdtek el vizsgálni egy tüdőgondozóban, ahol mellkas-

röntgenfelvételen jobb oldali csikárnyékot észleltek. Antibiotikum-kezelés mellett a beteg lázталanná vált. Négy hónapig tartó obszerváció után, nem megfelelő radiológiai regresszió miatt a beteget osztályunkra utalták.

Felvételekor, 2003 augusztusában a beteg már panaszmentes volt. CT- és mellkas-röntgenfelvételen a kistrésben csíkszerű, infiltratív elváltozás volt látható (1., 2. ábra). Kóros méretű nyirokcsomó sem a hilusokban, sem a mediastinumban nem ábrázolódt. A beteg fizikális státusában és laboratóriumi eredményeiben nem volt lényeges eltérés. Köpetének citológiai vizsgálatával nem sikerült verifikálni az elváltozást. A köpet saválló festése és Koch-tenyésztése negatív volt. Bronchoszkópos vizsgálat során kóros endobronchialis eltérést nem észleltünk. Hörgőmosást végeztünk a jobb felső lebeny területén; a mosófolyadék általános

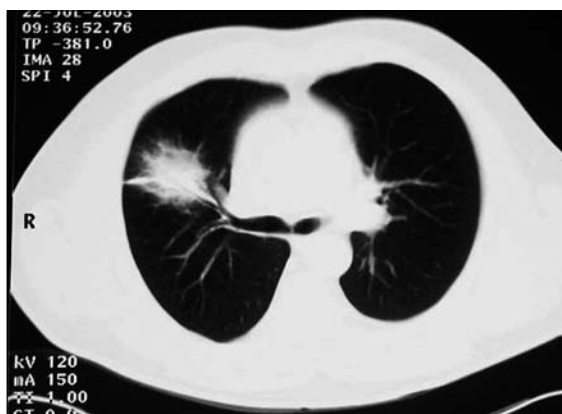
1. ÁBRA

A beteg első kórházi felvételekor készült mellkas-röntgenfelvételen a jobb felső lebenyben csikárnyék volt látható. a) Posteroanterior, b) oldalirányú felvétel



2. ÁBRA

Mellkas-CT-felvétel. A tüdőablakban, a jobb 3-as szegmentumban szabálytalan árnyék látható



bakteriológiai és mikroszkópos Koch-vizsgálata negatív eredményt adott.

Perfúziós izotópvizsgálat során a jobb oldali röntgenelváltozásnak megfelelően aktivitáscsökkenés ábrázolóódott, de szegmentális jellegű eltérést nem észleltek. Az ultrahangvizsgálat a hasi szerveken nem mutatott kóros eltérést. Echokardiográfiával a szokásosnál tágabb bal pitvart és jobb kamrát, továbbá normális méretű bal kamrát láttak. Emboliaforrás nem volt kimutatható, a mellkasröntgenen látható elváltozást nem tartották cardialis eredetűnek.

A fentiek alapján a betegséget lezajlott, lassan regrediáló pneumóniának tartottuk, és a beteget jó általános állapotban bocsátottuk el. A lezajlott tüdőgyulladás mellett carcinoma, lymphoma, pulmonalis embolia, specifikus folyamat lehetősége is felmerült. A beteget egy hónap elteltével kontrollvizsgálatra rendeltük vissza, ennek kapcsán a mellkas-röntgenfelvételen radiológiai regresszió nem volt látható, ezért a beteg bronchoszkópos vizsgálatát megismételtük. Endoszkópos eltérés most sem volt, röntgenerősítő alatt bronchoszkópos tüdőbiopsziát végeztünk a jobb 3-as szegmentumból. A szövettani lelet kórjelző volt, lymphoproliferatív betegséget igazolt, az immunohisztokémiai vizsgálat (CD20-pozitivitás) alapján BALT-lymphoma diagnózisát állapítottuk meg.

A lymphoma kiterjedésének meghatározásakor a hasi CT-vizsgálat során a normális nagyság felső határán lévő lépet, valamint a lép alsó pólusa alatt egy 5 mm átmérőjű járulékos lépet írtak le. Kóros méretű nyirokcsomó a hasban nem volt kimutatható. A sternumpunktátum vizsgálat normális csontvelői képet mutatott. A szérumelektroforézis nem jelzett eltérést.

Mivel a fenti diagnosztikus és stádiummeghatározó vizsgálatok lokalizált kórformát igazoltak, onkohematológiai konzultációt követően sebészi megoldás mellett döntöttünk.

A jobb felső lebeny szövődéymenyes eltávolítására 2004 januárjában került sor. A részletes szövettani feldolgozás megerősítette diagnózist (3., 4. ábra).

A beteg a műtét óta rendszeresen jár kontrollvizsgálatokra, panaszmentes, recidívát nem észleltünk. Bár a primer BALT-lymphoma az esetek nagy részében alacsony malignitású, figyelembe kell vennünk, hogy a teljes remisszió után évekkel recidíva alakulhat ki az eredeti kiindulási szervben vagy más extranodalis lokalizációban, illetve az agresszívebb nagysejtes lymphoma irányába történő transzformáció lehetősége is fennáll, ezért a továbbiakban a beteg rendszeres, hosszú távú követését tervezzük.

Megbeszélés

A lymphoproliferatív betegségek csoportosítására az elmúlt évtizedekben számtalan – hosszabb vagy rövidebb ideig érvényben lévő – kísérlet született (1, 2).

A malignus lymphomák osztályozásának célja, hogy a klinikus és a patológus számára egyaránt jól követhető, logikus rendszerbe foglalja mindazon entitáso-

kat, amelyek a patomorfológia, a terápiás válasz és prognózis szempontjából hasonló sajátosságúak.

A Rappaport-féle klasszifikáció (1966) széles körben elfogadott és alkalmazott volt, számos, ma is érvényes megállapítást tartalmazott, de egyes sejtek eredetét illetően tévesnek bizonyult, így az újabb ismeretek birtokában elavulttá vált. Az 1974-ben ismertetett Kiehl- és Lukes–Collins-féle klasszifikációk már az új immunológiai felfedezések tükrében születtek. A WHO (1976) szerinti felosztást 1982-ben a Working Formulation követte, amelyet létrehozói nem új osztályozásnak, inkább a különböző, már meglévő rendszerek összeegyeztetését elősegítő eszköznek tekintettek. A Working Formulation az Amerikai Egyesült Államokban, a Kiehl inkább Európában terjedt el. A jelenleg is érvényben lévő REAL-klasszifikáció (Revised European-American Lymphoma Classification) 1994-ben jelent meg a Bloodban, 19, tapasztalt hematopatológus munkájának eredményeképpen. A rendszerben emellett, hogy egységbe foglalták a malignus lymphoproliferatív betegségek átláthatatlan halmazát, a diagnózishoz elsőként használták fel a modern vizsgálómódszerek kiegészítő adatait (citogenetika, immunfenotípus, molekuláris genetika) a hagyományos citológiai és hisztológiai kép mellett. Hiányossága, hogy mellőzték a malignitás alapján történő csoportosítást, és nem sorolnak fel klinikai szempontból mérvadó, más adatokat sem (gyakoriság, életkor, lefolyás, prognózis). Az osztályozás B, valamint T/NK sejt non-Hodgkin-lymphomákat és Hodgkint-kórt különít el (1, 2).

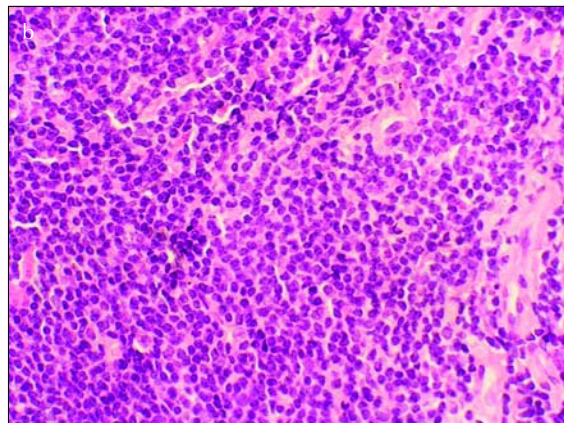
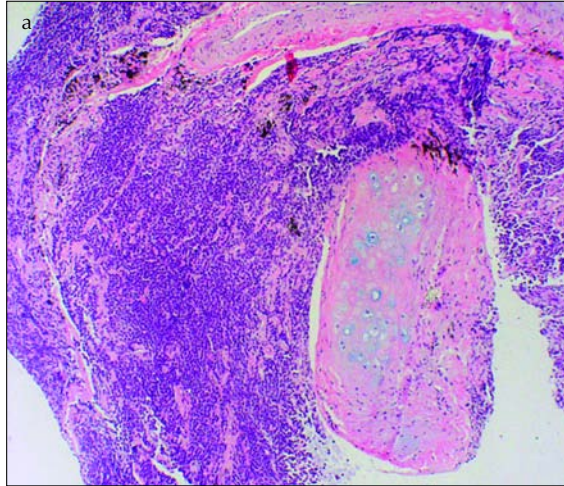
A REAL-klasszifikáció a bronchialis MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) -lymphomákat a B-sejt eredetű marginális zóna malignus lymphomái közé sorolja. A MALT-lymphomát *Isaacson* és *Wright* írták le először 1983-ban (3). A marginális zóna B-sejt lymphomái általában extranodalis lokalizációjúak, leggyakrabban a gastrointestinalis rendszerből, a gyomorból indulnak ki. Gyakorisági sorrendben ezt a pulmonalis MALT-lymphoma követi. Az orbita lágy részei, a bőr, a pajzsmirigy, a conjunctiva, a nyálmirigyek és az emlő hasonló megbetegedése már jóval ritkábban fordul elő.

A primer pulmonalis lymphomák az összes lymphoma kevesebb mint 1%-át teszik ki. A tüdő primer non-Hodgkin-lymphomái ritka extranodalis lymphomák, általában B-sejt eredetűek, alacsony malignitásúak és a bronchusasszociált lymphoid szövetből (BALT) indulnak ki (4). Régebben ezeket a daganatokat pseudolymphomáknak nevezték.

A BALT-lymphoma szöveti képére a marginális zóna malignus transzformációt mutató sejtjeinek proliferációja jellemző, a reaktív germinális centrumok kolonizációjával, plazmasejt differenciációval és lymphoepithelialis laesiókkal. Ritkán blastsejtek vagy amyloid depozitumok előfordulása is megfigyelhető. Immunhisztokémiai monoklonális, proliferáló (CD20-pozitív) B-lymphocyták jelenléte a jellemző. Molekuláris patológiával t(11.18)-átrendeződés fordul elő. [Ez a jelenlegi ismereteink szerint csak a BALT-lymphomára jellemző és nem található meg a nodalis, illetve a lépből kiinduló margináliszóna-lymphomákban. A fen-

3. ÁBRA

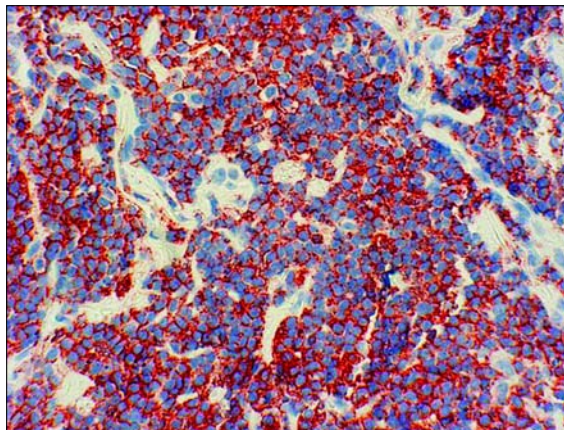
A vizsgált 3-as szegmentumból származó biopsziás minta. a) Hörgőporc részlete mellett a subepithelialis kötőszövetet diffúzan infiltráló, lymphocytáknál kissé nagyobb méretű lymphoid sejtek láthatók (HE 10×). b) A lymphoid sejt proliferáció nagyobb nagyítással (HE 40×)



HE: hematoxilín-eozin festés

4. ÁBRA

Immunhisztokémiai vizsgálattal a lymphoid sejtekben egyértelmű CD20-expresszáció látható



ti transzlokáció meglétének vagy hiányának az ismerete abból a szempontból is fontos, hogy ez csak az itt bemutatott, alacsony malignitású, kissejtes BALT-lymphomára jellemző, a nagysejtesre nem, tehát a tumor agresszivitásának mértékét jelezheti, és így recidíva esetén a terápia meghatározója lehet (5).]

MALT-lymphoma többnyire olyan szervekben jelenik meg, ahol a nyálkahártyához kapcsolt nyirokszövet kialakulása valamilyen betegség következménye. Gyakran társul infekciókhoz (felülfertőződött bronchiectasia, hepatitis C, HIV-pozitivitás vagy AIDS, *Helicobacter pylori*-fertőzés), autoimmun betegségekhez (Hashimoto-thyreoiditis, Sjögren-szindróma), de más stimuláló tényezők is ismertek (cigarettafüst, amyloidosis, kollagén vascularis betegség, dysgammaglobulinaemia) (6). Az ismertetett esetben provokáló tényezőre nem derült fény.

BALT-lymphoma bármely életkorban kialakulhat, bár a hatodik évtizedben nagyobb előfordulási gyakoriságot találtak. Nők és férfiak közt egyforma az arány. Az esetek felében panaszmentes betegen fedezik fel, szűrőre vagy rutinszerűen elvégzett mellkas-röntgenvizsgálat során. A tünetek nem specifikusak: láz, dyspnoe, improduktív köhögés, haemoptoe, mellkasi fájdalom, fogyás, éjszakai izzadás egyaránt előfordulhat.

A BALT-lymphomák radiológiai képe nem jellegzetes, a mellkas-röntgenfelvételeken az esetek nagy részében pneumóniára vagy tumorra jellemző képet láthatunk. Az elváltozások lehetnek perifériásak vagy centrálisak, szoliterek vagy multiplex megjelenésűek (4).

Megvizsgálva a betegség által okozott CT-eltéréseket, azt találták, hogy a leggyakoribbak a levegőbronchogramot tartalmazó infiltrátumok, illetve az apró nodulusok. A légutak érintettségét falmegvastagodás, bronchiectasia, dilatáció jelezheti. Lymphadenopathia, pleuralis folyadék, atelectasia, kavitáció, multiplex vékony falú ciszták vagy kétoldali diffúz interstitialis kép megjelenése ritkább (7–10).

Bronchoszkópos vizsgálat során az esetek több mint felében nem látható kóros endobronchialis elváltozás. Hasonlóan a radiológiai képhez, a pozitív esetekben gyulladásra vagy tumorra jellemző kép egyaránt előfordulhat. Bronchoalveolaris lavage során a lymphoid sejtek nagyobb arányban (20% felett) fordulnak elő.

A legjellemzőbb laboratóriumi eltérés a monoklonális gammopathia (IgM, ritkábban IgG vagy IgA), ez az esetek körülbelül negyedében figyelhető meg. Anaemiát, emelkedett szérumbéta-2-mikroglobulin-értéket szintén leírtak.

A légzésfunkciós és vérgázvizsgálatok nem karakterisztikusak, az obstruktív eltérések a korábbi dohányos anamnézissel, a restriktív zavarok pedig a tüdőparenchyma érintettségével hozhatók kapcsolatba.

A pontos diagnózis alapja a szövettani vizsgálat. Az anyagvétele történhet bronchoszkópos vagy sebészi úton (nyílt tüdőbiopszia). A diagnózis sokszor a tumorgyanú miatt, terápiás céllal végzett műtét (lobectomy, pulmonectomy) reszekátumának részletes szövettani feldolgozása után születik meg.

MALT-lymphoma esetén nemcsak a diagnózis felállítása nehéz, hanem a kezelés megválasztása is gondos, egyéni mérlegelést igényel. A kezelést nem a szövettani diagnózis, hanem a daganat biológiai viselkedése alapján kell meghatározni.

A legtöbb esetben lokalizált kórformáról van szó, ilyenkor sebészi megoldás jön szóba. Inoperábilis esetekben kombinált kemo- és radioterápia szükséges. A citosztatikumok közül a CHOP (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon) vagy ezzel rokon protokollokkal értek el kedvező eredményeket. A radioterápia posztooperatív formában vagy a kemoterápia kiegészítéseként jön szóba.

A betegség az összes lymphoma közül a legkedvezőbb prognózisú: az átlagos öt éves túlélés 95% körüli (11). Kedvezőtlen kórlefozásra és kimenetelre utal az abdominalis és mellkasi nyirokcsomók egyidejű érintettsége, az anaemia, az alacsony szérumalbuminszint és az emelkedett béta-2-makroglobulin-érték.

A betegek rendszeres és hosszú távú követése javasolt, mivel a lymphoma kiújulhat az eredeti kiindulási szervben, de más lokalizációban is megjelenhet, illetve számítani kell nagy malignitású lymphoma irányába történő transzformációra is (12). A relapsusig a betegek hosszú ideig panasz- és tünetmentesek lehetnek.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki dr. Apáti Erzsébet radiológusnak.

IRODALOM

- Mason D, Gatter K. Lymphoma classification. *Glostrup: DAKO A/S*, 2000.
- Kelényi G. A malignus lymphomák „REAL”-osztályozásáról („revidált európai-amerikai lymphoma osztályozás”). *Orv Hetilap* 1995;136:2677-82.
- Isaacson P, Wright D. Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.
- Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, Reynaud-Gaubert M, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993;103:201-8.
- Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J* 2002;20:750-62.
- Studer SM, Emens LA, Zaas D, Wiener Ch. M, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue disease in the lung. *J Bronchol* 2003;10:34-7.
- Knisely BL, Mastey LA, Mergo PJ, Marta C, et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: CT and pathologic findings. *AJR* 1999;172:1321-6.
- Rivera CM, Vilaplana MB, Adiego CS, Forgué AP, et al. Primary pulmonary lymphoma presenting as a pulmonary mass with cavitation. *Arch Bronchopneumol* 2004;40:94-6.
- Ionachimescu OC, Sieber S, Walker MJ, Rella MJ, et al. A 35-year-old woman with asthma and polycystic lung disease. *Chest* 2002;121:256-60.
- Wislez MJ, Cadranel M, Antoine B, Milleron et al. Lymphoma of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue: CT scan findings and pathological correlations. *Eur Respir J* 1999;14:423-9.
- Bozóky G, Ruby É, Góhér I, Kovács K, et al. Primer pulmonális MALT lymphoma. *Med Thorac* 2001;54:178-80.
- Salhany KE, Pietra GG. Extranodal lymphoid disorders. *Hematopathology AJCP* 99:472-82.