

# ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΜΗ-HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΣΠΑΝΙΑΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Θ. Λούφα, Π. Καγμάκης, Α. Φόρτης, Ελ. Μπιελάγεβα-Καρατζά,  
Α. Μιλέτης, Μ.Ι. Χατζηγιαννάκης  
Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αναφέρεται σπανιωτάτη περίπτωση μη-Hodgkin λεμφώματος, η οποία πιθανόν να είναι η 9η παγκοσμίως ως προκύπτει από την αναδιφήθείσα από από εμας βιβλιογραφία. Εις αυτήν την περίπτωση υπήρξε αύξηση της παραπρωτείνης IgM χωρίς διήθηση του μυελού των οστών, η οποία εμειώθη κατά την ύφεση της νόσου. Η ασθενής υπεβλήθη σε χημειοθεραπεία και είναι σε καλή γενική κατάσταση πέντε έτη μετά την διάγνωση.

**Λέξεις Ευρετηρίου.** Πρωτοπαθές μη-Hodgkin λεμφώμα, πνεύμονας, αύξηση IgM ορού.

Τα κακοήθη λεμφώματα αποτελούν μια μεγάλη ομάδα νεοπλασματικών παθήσεων του λεμφοποιητικού ιστού, οι οποίες αναπτύσσονται σε οποιοδήποτε στάδιο διαφοροποίησεως της B ή T λεμφοκυτταρικής σειράς. Διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τα Hodgkin και τα μη-Hodgkin λεμφώματα, οι οποίες διαφέρουν κλινικά, παθολογοανατομικά αλλά και ανοσοφαινοτυπικά. (Πίνακας 1-1, 1-2, 1-3)<sup>12</sup>.

**Πίνακας 1-1**  
**Διαφορές Hodgkin – μη Hodgkin κακοθών λεμφωμάτων (Κ.Λ.)**

Κλινική σημειολογία	Hodgkin	Μη-Hodgkin
Ηλικία	15-35 > 50	Αύξηση με την ηλικία (μ.ο. 50 έτη)
Φύλο	Ανδρες/Γυναίκες: 1,5:1 (Οζώδης σκλήρυνση 1:1)	1,5:1 (μεσογειακό ενδοκοιλιακό
Μορφή διασποράς	Κατά λεμφαδενική συνέχεια	Τυχαία
Συνοδά συμπτώματα με την εμφάνιση	40%	15%
Στάδιο νόσου με την εμφάνιση	I ή II (εντοπισμένη νόσος)	III ή IV (σε 20% των περιπτώσεων εντοπισμένη νόσος)
Θέση εμφανίσεως	Λεμφαδένες (>90%) σπάνια αλλού	Λεμφαδένες (80%), εξωλεμφαδενική εντόπιση (20%)
Προσβολή		
Σπληνός	Συνήθης	Συνήθης
Δέρματος	Σπάνια	Συνήθης
Ήπατος	Ασυνήθης	Συνήθης στα Κ.Λ. από μικρά κύτταρα Ασυνήθης στα Κ.Λ. από μεγάλα κύτταρα
Ορχέων	Σπάνια από μεγάλα κύτταρα	Συνήθης στα λεμφοβλαστικά και στα Κ.Λ.
Μυελού των οστών	<10%	Εξαρτάται (Κ.Λ. από μικρά με εντομή: 50-70% και από μεγάλα κύτταρα: 5-10%)
ΔΕΣ	Σπάνια	Διάχυτο Κ.Λ. (20%) Οζώδες Κ.Λ. (<10%)
Μεσεντέριοι λεμφαδένες	Σπάνια	Συνήθης
Λευχαιμική μετατροπή	Ουδέποτε	Ποικίλει, εξαρτώμενη από τον κυτταρικό τύπο του Κ.Λ.

**Πίνακας 1-2**  
**Συγκριτική ταξινόμηση μη Hodgkin λεμφωμάτων.**

Rappaport 1966 (τροποποιημένος 1976)	Lukes-Collins 1974 (τροποποιημένος 1979)	International Working Formulation (WF) 1981
<b>Μορφολογική κυτταρικό μέγεθος</b>	<b>Μορφολογική ανοσολογική</b>	<b>Επιβίωση</b>
Διάχυτο, καλά διαφοροποιημένο λεμφοκυτταρικό	Διάχυτο από μικρά λεμφοκύτταρα.	Από μικρά λεμφοκύτταρα (ΧΛΛ)
Καλά διαφοροποιημένο λεμφοκυτταρικό με πλασματοκυτταροειδή διαφοροποίηση	Πλασματοκυτταροειδές λεμφοκυτταρικό	Πλασματοκυτταροειδές
Οζώδες, φτωχά διαφοροποιημένο λεμφοκυτταρικό	Οζώδες από μικρά λεμφοκύτταρα με εντομή	Οζώδες από μικρά λεμφοκύτταρα με εντομή
Οζώδες και διάχυτο φτωχά διαφοροποιημένο λεμφοκυτταρικό	Οζώδες και διάχυτο από μικρά λεμφοκύτταρα με εντομή	Διάχυτες περιοχές σκληρύνσεως
Οζώδες μικτό λεμφοκυτταρικό – ιστιοκυτταρικό	Οζώδες από μικρά κύτταρα με εντομή και μεγάλα κύτταρα	Οζώδες, μικτό από μικρά κύτταρα με εντομή και μεγάλα κύτταρα
Οζώδες και διάχυτο μικρό λεμφοκυτταρικό ιστιοκυτταρικό	Οζώδες και διάχυτο από λεμφοκύτταρα με εντομή μικρά και μεγάλα κύτταρα	Διάχυτες περιοχές σκληρύνσεως
		Ενδιαφέσου κακοηθείας
Οζώδες ιστιοκυτταρικό	Οζώδες από μεγάλα κύτταρα	Οζώδες κυρίως από μεγάλα κύτταρα
Οζώδες και διάχυτο ιστιοκυτταρικό	Οζώδες και διάχυτο από μεγάλα κύτταρα	Διάχυτες περιοχές σκληρύνσεως
Διάχυτο φτωχά διαφοροποιημένο λεμφοκυτταρικό	Διάχυτο από μικρά λεμφοκύτταρα με εντομή	Διάχυτο από μικρά κύτταρα με εντομή, σκλήρυνση
Διάχυτο, φτωχά διαφοροποιημένο λεμφοκυτταρικό-ιστιοκυτταρικό	Διάχυτο μικτό από μικρά λεμφοκύτταρα με εντομή και μεγάλα κύτταρα	Διάχυτο μικτό από μικρά και μεγάλα κύτταρα, σκλήρυνση, επιθηλιοειδή στοιχεία.
Διάχυτο μικτό λεμφοκυτταρικό – ιστιοκυτταρικό ή ιστιοκυτταρικό	Διάχυτο από μεγάλα κύτταρα με εντομή	Διάχυτο από μεγάλα κύτταρα με εντομή
		Υψηλής κακοηθείας
Διάχυτο ιστιοκυτταρικό	Ανοσοβλαστικό σάρκωμα Β-λεμφοκυτταρικής σειράς Τ- λεμφοκυτταρικής σειράς Β ή Τ λεμφοκυτταρικής σειράς	Από μεγάλα κύτταρα, ανοσοβλαστικό. Πλασματοκυτταροειδές Εκ διαυγών κυττάρων Πολύμορφο Με επιθηλιοειδή στοιχεία
Διάχυτο λεμφοβλαστικό	T- λεμφοκυτταρικής σειράς	Λεμφοβλαστικό με εντομή ή χωρίς εντομή κυττάρων
Διάχυτο αδιαφοροποίητο Burkitt	Από μικρά κύτταρα χωρίς εντομή Burkitt	Από μικρά κύτταρα χωρίς εντομή των κυττάρων Burkitt
		Οζώδεις περιοχές
Μη Burkitt	Τύπος Burkitt	

**Πίνακας 1-3**  
**Κακοήθη μη – Hodgkin λεμφώματα**

Ταξινόμηση Κιέλου	Ταξινόμηση WF
<b>Χαρηλής Κακοηθείας Κ.Λ.</b>	
Λεμφοκυτταρικό	
T-ΧΛΛ	Κ.Λ. από μικρά λεμφοκύτταρα, συμβατό με ΧΛΛ
B-ΧΛΛ	Κ.Λ. από μικρά λεμφοκύτταρα, συμβατό με ΧΛΛ
Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων	-
Σπογγοειδής μυκητίαση/σ.Sezary	Σπογγοειδής μυκητίαση / -
Λέμφωμα T - ζώνης	Κ.Λ. από μεγάλα κύτταρα, ανοσοβλαστικό πολύμορφο (υψηλής κακοηθείας)
Λεμφοπλασματοκυτταρικό/κυτταροειδές	
Λεμφοπλασματοκυτταρικό	Κ.Λ. από μικρά λεμφοκύτταρα, πλασματοκυτταροειδές
Λεμφοπλασματοκυτταροειδές	Κ.Λ. από μικρά λεμφοκύτταρα, πλασματοκυτταροειδές
Πολύμορφο	Διάχυτο, μικτό μικρά και μεγάλα κύτταρα (ενδιάμεσης κακοήθειας)
Πλασματοκυτταρικό	Εξωμυελικό πλασματοκύττωμα
Κεντροκυτταρικό	Διάχυτο, από μικρά κύτταρα με εντομή (ενδιάμεσης κακοήθειας) Διάχυτο, από μεγάλα κύτταρα με εντομή (ενδιάμεσης κακοήθειας)
Κεντροβλαστικό – Κεντροκυτταρικό	Οζώδες κυρίως από μικρά κύτταρα με εντομή
Οζώδες ή θυλακιώδες	Οζώδες μικτό από μικρά κύτταρα με εντομή και μεγάλα κύτταρα
Οζώδες και διάχυτο	Οζώδες κυρίως από μεγάλα κύτταρα (ενδιάμεσης κακοήθειας)
Διάχυτο	Διάχυτο, μικτό από μικρά και μεγάλα κύτταρα (ενδιάμεσης κακοήθειας) Διάχυτο, από μεγάλα κύτταρα με εντομή (ενδιάμεσης κακοήθειας)
<b>Υψηλής Κακοηθείας Κ.Λ.</b>	
Κεντροβλαστικό	Διάχυτο, από μεγάλα κύτταρα χωρίς εντομή (ενδιάμεσης κακοήθειας)
Λεμφοβλαστικό	
T-Λεμφοβλαστικό	Λεμφοβλαστικό, από κύτταρα με εντομή και από κύτταρα χωρίς εντομή
B-Λεμφοβλαστικό τύπου Burkitt	Από μικρά κύτταρα χωρίς εντομή
Τύπου Burkitt	Από μικρά κύτταρα χωρίς εντομή, τύπου Burkitt
Τύπος με εντομή κυττάρων	Λεμφοβλαστικό, κύτταρα με εντομή
Αταξινόμητο	Λεμφοβλαστικό, κύτταρα χωρίς εντομή
Ανοσοβλαστικό	Από μεγάλα κύτταρα, ανοσοβλαστικό
Από Histopathology of Non-Hodgkin's lymphomas, Karlenerg. Based on the Kiel Classification. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981	

Τόσο στα Hodgkin όσο και στα μη Hodgkin λεμφώματα, η αιτιολογία παραμένει άγνωστη. Για τα μη Hodgkin πιθανολογούνται τα κάτωθι 2, (πιν.4).

## Πίνακας 4

Κληρονομικές νόσοι με ανοσοανεπάρκεια
Σύνδρομο Klinefelter
Σύνδρομο Cheldiek – Higashi
Σύνδρομο αταξικής τηλαγγειεκτασίας
Σύνδρομο Wiscott – Aldrich
Κοινή μεταβλητή νόσος ανοσοανεπάρκειας
<b>Νόσος επίκτητης ανοσοανεπάρκειας</b>
Ιατρογενής ανοσοκαταστολή
Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας
Επίκτητη υπογαμασφαιριναιμία
<b>Αυτοάνοσες νόσοι</b>
Σύνδρομο Sjogren
Μη – τροπική κοιλιοκάρη
Ρευματοειδής αρθρίτιδα και συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
<b>Έκθεση σε χημικές ουσίες και φάρμακα</b>
Φαινυντοϊνή
Ακτινοβολία
Συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας
Συνύπαρξη ιών (άλλων από τον HIV)
Ιός Epstein – Barr
Ιός της λευχαιμίας των Τ-κυττάρων του ανθρώπου
Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Τα μη-Hodgkin λεμφώματα διαιρούνται ανάλογα με την εντοπισή τους σε αδενικά (80%) και εξωαδενικά (20%). Η πλέον συνήθης εντόπιση του εξωαδενικού λεμφώματος είναι του γαστρεντερικού σωλήνα (30-50%), ακολουθούν του δέρματος του ανωτέρου αναπνευστικού, της οφθαλμικής συκευής (8%) και οφθαλμών σπανίως (1%) και πνεύμονα (0,14%).<sup>4</sup>

Η μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom είναι νεοπλασία των β-κυττάρων όπου παράγεται μονοκλωνική παραπρωτεΐνη IgM στον ορό χωρίς διήθηση του μυελού των οστών και είναι εξαιρετικώς σπάνια.<sup>5</sup>

Όπως αναφέρθηκε το πρωτοπαθές λέμφωμα πνεύμονα αφορά σε ποσοστό λιγότερο από 1% εξ όλων των λεμφώματων. Ο ιατολογικός τύπος στις περισσότερες περιπτώσεις ανήκει στα χαμηλής κακοήθειας εκ β-κυττάρων.<sup>5,6</sup> Οι ασθενείς με πρωτοπαθές λέμφωμα πνεύμονα εμφανίζουν συνήθως πυρετικά επεισόδια. Από την ακτινογραφία και την αξονική τομογραφία θώρακα παρατηρούνται διηθήσεις εντοπισμένες ή διάχυτες. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει λοιμώξεις, νεοπλασίες, ή μη ειδικές φλεγμονώδεις καταστάσεις όπου αναπτύσσονται διηθήσεις του βρογχικού βλεννογόνου από λεμφικό ιστό.<sup>5,6,7,8</sup>

#### ΗΜΕΤΕΡΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Γυναίκα ηλικίας 68 ετών με συμπτώματα διαταραχών στην όραση και πυρετό, παραπέμφθηκε από στους οφθαλ-

μίατρους σε Ρευματολογική Κλινική για περαιτέρω διερεύνηση (1998).

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διεπιστώθη τριψήφια T.K.E., ημένη γαλακτική δευδρογονάση και μονοκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία τύπου IgM με και λ ελαφρές αλύσεις.

Στην ακτινογραφία θώρακα βρέθηκε πυκνωτική βλάβη στο πρόσθιο τμήμα του δεξιού άνω πνευμονικού λοβού καθώς και στο μέσο πνευμονικού λοβού.

Δεν απεικονίζοντα διογκωμένοι λεμφαδένες. Στην βροχοσκόπιση που ακολούθησε παρατηρήθηκε υποβλενογόνια διήθηση στην έκφυση του διαμέσου λοβού στο πρόσθιο και έσω πλάγιο τοίχωμά του, η οποία εξετείνετο μέχρι το στόμιο του μέσου λοβού, το οποίο ήτο εστενωμένο κατά 80% λόγω υποβλεννογόνιας διήθησης.

Στην ιατολογική εξέταση που ακολούθησε βρέθηκε διήθηση των βροχικών ιστοτεμαχιδίων από χαμηλής κακοήθειας μη Hodgkin λέμφωμα πιθανώτατα προερχόμενο από τον λεμφικό ιστό του βρογχικού βλεννογόνου. Το μυελόγραμμα δεν κατέδειξε ύπαρξη παθολογικών κύτταρων.

Μετά την διάγνωση η ασθενής υπεβλήθη κατά τακτά χρονικά διαστήματα σε χημειοθεραπεία με συνδυασμό φαρμάκων. Μετά την 4η χημειοθεραπεία η βελτίωσή της επλησίαζε το 50% σύμφωνα με τα κλινικά και παρακλινικά ευρήματα (ακτινογραφία και αξονική τομογραφία θώρακα, μέτρηση ανοσοσφαιρίνης IgM και LDH).

Η ασθενής παρακολουθείται μέχρι σήμερα στενά και αντιμετωπίζονται οι τυχόν εμφανιζόμενες λοιμώξεις του αναπνευστικού. Μέχρι τώρα έχει υποβληθεί σε δύο κύκλους εκ των οποίων ο καθένας περιλαμβάνει 6 σχήματα.

Από την προσιτή σε εμάς βιβλιογραφία ανευρέθησαν 8 παρόμοιες περιπτώσεις καθώς και μερικές ακόμη σε μεγάλες σειρές ασθενών με πρωτοπαθές μη Hodgkin λέμφωμα.<sup>5,8,9,10,11</sup>

Σε όλους τους ασθενείς τα συμπτώματα δεν ήταν ειδικά και περιελάμβαναν βήχα, δύσπνοια, πυρετικά επεισόδια που έμοιαζαν με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού. Δύο ασθενείς εμφάνισαν αναιμία (αιμολυστικού ή μη τύπου) και αιμορραγική διάθεση. Σε όλες τις περιπτώσεις υπήρχε στην ακτινογραφία και αξονική θώρακα διήθηση ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη με ή χωρίς πλευριτική συλλογή.<sup>5,6,8</sup>

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πάντα σε περίπτωση με αυξημένη υπεργαμασφαιριναίμια IgM όπου συμμετέχει ο πνεύμονας καθώς αποκαλύπτεται με ακτινογραφία και αξονική θώρακα πρέπει να τίθεται η υπόνοια πρωτοπαθούς λεμφώματος πνεύμονα.

Ακτινογραφικώς δεν μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ λεμφώματος, άλλου νεοπλάσματος ή λοιμώξης. Η ιστολογική είναι επιβεβλημένη είτε με βροχοσκόπηση και αναρρόφηση βρογχοκυψελιδικού εκκρίματος, είτε με ανοικτή βιοψία πνεύμονα. Πρωταρχική φροντίδα του παθολογοανατόμου είναι να διαχωρίσει το χαμηλή κακοηθείας εκ βικττάρων λέμφωμα από το ψευδολέμφωμα (αντιδραστική λεμφοειδής υπερπλασία).<sup>12,13,14</sup>

Η παρουσία μονοκλωνικής σφαιρίνης IgM στον ορό ασθενών με πρωτοπαθές λέμφωμα πνεύμονα και φυσιολογικό μυελλόγραμμα, ενισχύει την υπόθεση ότι η IgM παράγεται από τα λεμφοκύτταρα που διηθούν τον πνεύμονα. Επίσης έχει παραπτηθεί ότι η ύφεση της νόσου συνδέεται με μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης, εύρημα που ενισχύει την ανωτέρω άποψη.<sup>5,8</sup>

Συμπερασματικά μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι στο πρωτοπαθές μη Hodgkin λέμφωμα του πνεύμονα πρέπει να γίνεται ανοσοηλεκτροφόρεση πρωτεινών προς αναζήτηση μονοκλωνικής γαμμαπάθειας. Ακόμα η μέτρηση των επιπέδων της παραπρωτεΐνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πιθανός δείκτης έξαρσης ή ύφεσης αυτού του λεμφώματος.

## ABSTRACT

**Primary non-Hodgkin lymphoma of the lung (a rare case report)**

T Loufa, P. Kagmakis, A.Fortis, Y. Byelayeva – Karatza, A. Miletis, M.J.Hadziyannakis.

1st Dpt. Of Int. Med. Asclepeion Gen. Hospital.

A rare case of non Hodgkin pulmonary lymphoma is reported which is, probably, the 9th prescribing out the revised English bibliography.

In our case an elevation of the IgM was noted reduced following the amelioration of the disease. The patient was treated with chemotherapy and is alive in good situation five years after the diagnosis.

**Key words:** Primary non-Hodgkin lymphoma, lung, elevation of serum IgM

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. M. I. Χατζηγιαννάκης. Κλινική Ανοσολογία. 1989 Τόμος Β Σελίς 140-152. Εκδ Π.Χ. Πασχαλίδης Αθήνα
2. Arnold S. Freeman, Lee M. Nadler. Malignancies of Lymphoid cells. Harrison's Principals of Internal Medicine 1998. PP 695-699
3. M. Χατζηγιαννάκης. Θεραπεία Νεοπλασμάτων 1996. Σελίς 78-86 Εκδ. Π.Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα.
4. I. Doussis – Anagnostopoulou, G.A Pangalis, C. Kittas. Extranodal Lymphomas a review, Hema 2001 4(4) 215-229
5. Maria Christina Kyrtsonis et al. Primary Lung Involvement in Waldenstrom's Macroglobulinemia. Acta Haematologica 105:2: 2001, 92-96
6. Habermann TM, et al. Primary pulmonary Lymphoma. Semin. Oncol. 1999. Jun: 26(3): 307-315.
7. Ferrraro P, et al. Primary non Hodgkin lymphoma of the lung . Annals of thoracic surgery 2000 Apr/69 (40) 993-997.
8. Hideka Kobayasi wt al. Two cases of pumonary Waldenstrom;s macroglobulinemia. Chest. 1993. 103 201-208
9. Ward AM et all. Lymphosarcoma of the lung with monoclonal (IgM) gammopathy. Cancer 1971: 27: 1009-1028
10. Essing LJ et al. Plasma cell interstitial Pneumonia and macroglobulinemia. Am. J. Med. 1974 56: 398-405.
11. Peterson H. et al. Primary Pulmoary Lymphomas : A clinical and imunohistochemical study of six cases. Cancer 1985: 56: 805-813.
12. Koss M.N. et al. Primary non Hodgkin Lymphoma nad pseudolymphoma of the Lung. A study of 161 patients. Hum. Path. 1983: 14: 1024-1038
13. Tkafumi Suda et al. Development of Bronchus - Associated – Lymphoid – Tissue in chronic Hypersensitivity Pneumonitis. Chest 1999: 115: 357-363
14. Bruno Phillipi et al. B-cell pulmonary Lymphoma. Gene Rearrangement Analysis of Bronchoalveolar Lymphocytes by polymerase chain reaction. Chest 1999, 115: 1242-1247.