

Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (*splenic marginal zone lymphoma* – SMZL) jest chorobą limfoproliferacyjną, którą zalicza się do grupy chłoniaków nieziarnicznych (*non Hodgkin lymphoma* – NHL) o wysokim stopniu zróżnicowania komórek. Chłoniak ten wywodzi się z limfocytów typu B (wg najnowszej klasyfikacji chorób hematologicznych) oraz stanowi ok. 1% wszystkich chłoniaków. Największa zachorowalność dotyczy grupy starszych chorych, opisywana choroba jest natomiast niezwykle rzadka u osób poniżej 30. roku życia. Charakterystyczną cechą SMZL jest splenomegalia, a we krwi obecność atypowych limfocytów z wypustkami cytoplazmy w kształcie kosmków. Obraz histologiczny śledziony w SMZL cechuje obecność komórek chłoniakowych w pasie strefy brzeżnej grudek chłonnych oraz miazdze czerwonej śledziony. Węzły chłonne śledzionowe oraz szpik kostny są zazwyczaj również objęte naciekami komórek chłoniakowych. W niniejszej pracy opisano przypadek 53-letniej pacjentki, u której jednocześnie zdiagnozowano SMZL oraz sarkoidozę. Współwystępowanie sarkoidozy oraz chorób limfoproliferacyjnych (zespół sarkoidoza–chłoniak) było już wcześniej kilkakrotnie opisywane w piśmiennictwie, jednakże wg wiedzy autorów niniejszego opracowania jest to pierwszy tego typu przypadek opisujący występowanie sarkoidozy z SMZL.

**Słowa kluczowe:** zespół sarkoidoza–chłoniak, SMZL, sarkoidoza, choroby limfoproliferacyjne.

## Współwystępowanie śledzionowego chłoniaka nieziarnicznego strefy brzeżnej (typ SMZL) oraz sarkoidozy. Opis przypadku oraz przegląd piśmiennictwa

*The concomitance of splenic marginal zone lymphoma and sarcoidosis. A case description and review of the literature*

Katarzyna Wiśniewska, Krzysztof Lewandowski, Tomasz Olijarczyk, Mieczysław Komarnicki

Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Wstęp

Chłoniak z komórek B typu *splenic marginal zone* (SMZL) jest chorobą limfoproliferacyjną, stanowiącą 1% wszystkich chłoniaków [1]. Występuje przeważnie u osób starszych (mediana wieku 60 lat), a głównym objawem klinicznym jest splenomegalia [2]. W niniejszym opracowaniu przedstawiono przypadek chorej, u której w okresie remisji SMZL rozpoznano sarkoidozę. Doniesienia o współwystępowaniu sarkoidozy z chorobami limfoproliferacyjnymi już wcześniej pojawiały się w piśmiennictwie. Ostatnio asocjację tę określa się mianem zespołu sarkoidoza–chłoniak [3].

Niedawno przedstawiono dane dotyczące częstości występowania chłoniaków w grupie osób ze schorzeniami autoimmunologicznymi. Analiza wyników 6 badań oceniających grupę 7607 osób z różnymi chorobami autoimmunizacyjnymi nie potwierdziła istotnego statystycznie związku pomiędzy sarkoidozą a wystąpieniem chłoniaków nieziarnicznych (OR 0,73, 95% CI 0,40–1,32) [4]. Przedstawiony poniżej przypadek może stanowić istotny wkład do dalszych poszukiwań takiej zależności.

### Opis przypadku

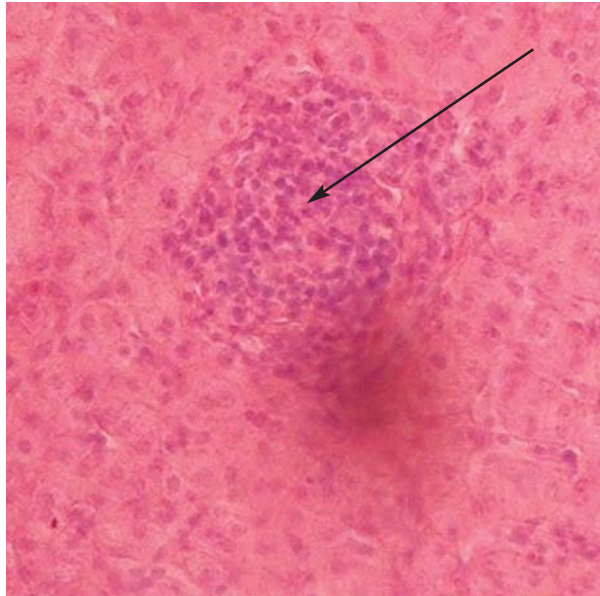
Pięćdziesięcioletnia chora została przyjęta do Kliniki w sierpniu 2007 r. celem diagnostyki limfadenopatii obwodowej oraz podjęcia decyzji terapeutycznej. W sierpniu 2003 r. chora była hospitalizowana na Oddziale Chorób Wewnętrznych szpitala terenowego z powodu splenomegalii (w badaniu USG brzucha: śledzioną była znacznie powiększona, o prawidłowej echogeniczności, bez zmian ogniskowych, o wymiarach ok. 22 cm × 16 cm × 11 cm). Po konsultacji hematologicznej wysunięto podejrzenie chłoniaka i zalecono wykonanie splenektomii diagnostycznej. W trakcie zabiegu usunięto śledzionę, a dodatkowo pobrano wycinek wątroby oraz powiększone węzły chłonne. Na podstawie wyniku badań histopatologicznych śledziony (śledzioną z zaznaczonym rozplemem limfocytów, bez wyraźnej transformacji blastycznej, z zachowaną strukturą grudek oraz z nielicznymi ziarninami gruczkopodobnymi), węzłów chłonnych (liczne struktury gruzełkowate, gruczkopodobne, lecz bez martwicy – *lymphonodulitis granulomatosa*), fragmentu wątroby (nieliczne nacieki limfocytów oraz pojedyncze ziarninaki – ryc. 1.), badania immunohistochemicznego (ocenił markery MPO, CD3, CD10, CD20 i Ki67),

Splenic marginal zone lymphoma (SMZL) is an indolent lymphoproliferative disease, considered as a subtype of B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in the recent classification of haematological diseases, accounting for approximately 1% of all lymphomas. SMZL typically affects older patients and is extremely rare in patients younger than 30 years. The characteristic feature of SMZL is splenomegaly, often accompanied by circulating atypical "villous lymphocytes". Histologically, the spleen in SMZL is characterised by a nodular infiltrate based on pre-existing white pulp but also involving the red pulp. Usually the splenic lymph nodes and bone marrow are also involved by a vaguely nodular infiltrate of similar nature. This case report concerns a 53-year-old patient suffering from SMZL, who was diagnosed with sarcoidosis simultaneously. An association between sarcoidosis and lymphoproliferative diseases, the sarcoidosis-lymphoma syndrome, has been previously described, but to our knowledge this is the first publication concerning coexistence of sarcoidosis with SMZL.

**Key words:** sarcoidosis-lymphoma syndrome, SMZL, sarcoidosis, lymphoproliferative diseases.

a także analizy wyników całości obrazu klinicznego ustalono rozpoznanie chłoniaka śledzionowego strefy brzeżnej z komórek B (*splenic marginal zone lymphoma*). Na tym etapie diagnostyki zasugerowano także możliwość współwystępowania sarkoidozy. Na podstawie powyższych danych podjęto decyzję o leczeniu kładrybiną w dawce 5 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w 3-godzinny wlewie przez 7 dni w miesiącu. Terapię przeprowadzono od marca 2004 r. do września 2004 r. W ocenie hematologicznej po 6 kuracjach potwierdzono uzyskanie remisji całkowitej.

W lutym 2007 r. ponownie stwierdzono obecność limfadenopatii obwodowej. Wysunięto podejrzenie wznowy procesu nowotworowego. Z odchyłań w badaniu przedmiotowym w tym okresie odnotowano: powiększenie węzłów chłonnych podżuchwowych lewych (ok. 1 cm), nadobojczykowych prawych (ok. 1,5 cm), nadobojczykowych lewych (ok. 2 cm), pachwinowych prawych (ok. 1,5 cm). Badania serologiczne wykluczyły toksoplazmozę, zakażenie wirusem cytomegalii (*cytomegalovirus* – CMV) oraz wirusem Epsteina-Barr (EBV). W badaniu cytologicznym szpiku stwierdzono bogatokomórkowy szpik (E : G = 1 : 3,6); układ czerwonekrwinkowy reprezentowany w 15%, o odnowie normoblastycznej z zaznaczonymi zmianami jakościowymi; układ granulocytarny reprezentowany w 54%, o zachowanym dojrzewaniu bez istotnych zmian jakościowych; megakariocyty obecne, a w układzie chłonnym 29% małych limfocytów. W ocenie histologicznej szpiku metodą trepanobiopsji wykazano: szpik w ok. 20% ubogokomórkowy z cechami stłuszczenia, na pozostałym obszarze średniokomórkowy, wszystkie linie reprezentowane, zwraca uwagę obecność różnej wielkości ziarniaków, bez cech nacieczenia. Wykonane badanie ultrasonograficzne potwierdziło obecność limfadenopatii w obrębie jamy brzusznej (drobne, do 12 mm węzły chłonne przy naczyniach trzewnych i wokół aorty), pachwin (pojedyncze węzły chłonne w obu pachwinach – do 16 mm po stronie prawej oraz do 17 mm po stronie lewej), jam pachowych (liczne powiększone węzły chłonne – do 18 mm po stronie prawej oraz do 20 mm po stronie lewej), tkanek miękkich (szyja bez powiększonych węzłów chłonnych po stronie prawej, na wysokości kąta żuchwy kilka węzłów do 12 mm po stronie lewej, w dole nadobojczykowym prawym liczne powiększone węzły chłonne – do 12 mm, w dole nadobojczykowym lewym liczne powiększone węzły chłonne – do 23 mm). W badaniu tomograficznym po dożylnym podaniu środka cieniującego stwierdzono: w płucu prawym – kilka rozszanych, drobnych zagęszczeń – największe o średnicy ok. 0,8 cm w segmencie I z obecnym zwapnieniem; w płucu lewym – resztkowe pasmowate zagęszczenia w języczku oraz pojedyncze plamiste zagęszczenia o średnicy ok. 0,5 cm w segmencie I + II; w śródpiersiu – po stronie lewej łuku aorty i dolnego odcinka tchawicy oraz w obu wnękach słabo zdefiniowane, zlewające się ze sobą hipodensyjne obszary (najprawdopodobniej odpowiadające masom węzłowym). W badaniu fiberoskopowym zaobserwowano cechy gładkiego nieżyty śluzówki całego drzewa oskrzelowego, śluzówka znacznie obrzęknięta, przekrwiona, z wąskimi ujściami oskrzeli segmentowych. Wydzielina oskrzelowa średnio obfita. Posiew z popłuczyn oskrzelowych: leukocyty (powiększenie 100×) – 20–25 w polu widzenia, komórki nabłonka płaskiego (powiększenie 1000×) – 10–15. Wynik badania spirometrycznego (VC – 101%, FVC – 105%, FEV1 – 94,7% FEV1%VC – 95,8%, PEF – 53,5%, MEF50 – 58,2%, MEF25 – 53,4%, MMEF 25/75 – 56,6). Badanie immunofenotypu leukocytów popłuczyn oskrzelowych (CD4 – 35%, CD8 – 48%, CD3 – 80,6%, CD3+HLA DR + 50,9%, komórki NK – 12,7%, CD19 – 6,5%, CD10 – 0,1%, CD20 – 11,2%, CD 22 – 7,9%, CD25 – 13,5%, CD11c – 12,3%). Na podstawie całości badań laboratoryjnych i zmian w badaniu przedmiotowym wykluczono wznowę procesu nowotworowego jako przyczynę limfadenopatii. Wysunięto podejrzenie sarkoidozy. Jej obecność potwierdziła kolejna ocena histopatologiczna węzła chłonnego obwodowego oraz retrospektywna, ponowna analiza preparatów z pierwszego badania histopatologicznego. Z powodu sarkoidozy chora przez 18 mies. otrzymywała metyloprednizolon w dawce początkowej 40 mg doustnie, ze stopniową reduk-



**Ryc. 1.** Badanie histopatologiczne fragmentu wątroby. Strzałką zaznaczono obecność nielicznych nacieków limfocytarnych oraz pojedyncze ziarniniaki. Zdjęcie wykonane dzięki uprzejmości prof. dr. hab. Jana Bręborowicza, kierownika Zakładu Patologii Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Onkologii

**Fig 1.** Histopathological picture of liver specimen. A few lymphocytic infiltrates and granulomas were indicated by arrow. Picture was kindly supported by prof. dr hab. Jan Bręborowicz, Head of Pathology Department, Great Poland Cancer Centre

cją dawki leku w zależności od uzyskanej odpowiedzi klinicznej. Lek odstawiono po ustąpieniu objawów choroby w marcu 2009 r. Od tego czasu chora pozostaje bez objawów chłoniaka i sarkoidozy w ambulatoryjnej kontroli lekarskiej.

## Dyskusja

Sarkoidoza jest schorzeniem o niejasnej etiologii, mogącym już w początkowej fazie objawić się zmianami wielonarządowymi [5]. Co ciekawe, potwierdzono także możliwość współwystępowania sarkoidozy z guzami litymi, przede wszystkim z rakiem piersi, jajnika oraz z szeregiem chorób limfoproliferacyjnych, takich jak chłoniaki nieziarnicze oraz ziarnica złośliwa [6, 7]. Na podstawie jednej z retrospektywnych analiz obejmującej 131 pacjentów, sformułowano wniosek sugerujący nieprzypadkową koincydencję sarkoidozy oraz chorób limfoproliferacyjnych, a grupę towarzyszących objawów chorobowych nazwano zespołem sarkoidoza–chłoniak [8]. Wykazano, że choroby limfoproliferacyjne występują 5,5 razy częściej w grupie osób z wcześniej zdiagnozowaną sarkoidozą w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych w podobnym przedziale wiekowym [3].

Mimo znaczącej przewagi doniesień o współwystępowaniu sarkoidozy z chłoniakami opisano również jej występowanie u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną oraz u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym [9]. Spośród chłoniaków najczęściej występowanie sarkoidozy potwierdzono u chorych na ziarnicę złośliwą, chłoniaka wielkomórkowego rozlanego z dużych komórek B oraz chłoniaka grudkowego. Prezentowany przypadek dotyczy współwy-

stępowania sarkoidozy z chłoniakiem nieziarniczym typu SMZL. Według wiedzy autorów niniejszej pracy jest to pierwsze doniesienie opisujące tego typu koincydencję.

Jak dotąd nie określono jednoznacznie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy sarkoidozą a chłoniakami (w przedstawianym przypadku SMZL). Zauważono jednak, że u pacjentów cierpiących z powodu sarkoidozy dochodzi do zmniejszenia liczby limfocytów T CD<sub>4+</sub> we krwi, zwiększenia ich liczby w miejscach formowania ziarniniaków oraz zwiększenia aktywności mitotycznej limfocytów CD<sub>4+</sub> po ekspozycji na niektóre antygeny. Dodatkowo zauważono, że u chorych na sarkoidozę występuje zwiększona aktywacja limfocytów B oraz często dochodzi do zwiększenia stężenia immunoglobulin we krwi [10, 11]. Zwiększona aktywność mitotyczna limfocytów T, aktywacja innych komórek układu odpornościowego, takich jak makrofagi, mastocyty czy komórki NK prowadzi do zwiększenia ilości wydzielanych cytokin, a w szczególności interferonu  $\gamma$  oraz interleukiny 12 (IL-12) [11, 12]. Cytokiny te są w centrum zainteresowania badaczy zajmujących się problemem sarkoidozy. Sugeruje się bowiem, że ocena aktywności IL-12 może być przydatna w ocenie aktywności choroby [13]. W badaniach na modelu mysim wykazano, że IL-12 hamująco wpływa na rozwój guzów litych u myszy [14]. Potwierdzono także stymulujący wpływ IL-12 na wzrost komórek krwi po jej podaniu myszom eksponowanym na letalne dawki chemioterapii lub radioterapii [15]. W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych potwierdzających bezpośredni wpływ wymienionych cytokin na rozwój chorób limfoproliferacyjnych. Wydaje się jednak, że różnorodność zmian w układzie immunologicznym zachodzących u chorych na sarkoidozę może predysponować tę grupę pacjentów do rozwoju chorób limfoproliferacyjnych, szczególnie wywodzących się z limfocytów B. Można jednak znaleźć w nim opisy przypadków współwystępowania sarkoidozy z chłoniakami T-komórkowymi. Może to nasuwać przypuszczenie, że u podłoża zespołu sarkoidoza–chłoniak leży nie tylko stymulacja limfocytów B przez bliżej nieokreślone antygeny, ale także zaburzenie kooperacji limfocytów B i T. Na korzyść tej ostatniej hipotezy przemawia fakt wystąpienia sarkoidozy po zastosowaniu alemtuzumabu u pacjentki z ziarniniakiem grzybiastym [16]. W większości dostępnych publikacji wystąpienie chorób limfoproliferacyjnych było poprzedzone obecnością objawów sarkoidozy. Istnieją jednak także doniesienia sugerujące wpływ stosowanego leczenia cytostatyicznego u chorych na chłoniaki nieziarnicze na ryzyko wystąpienia rozwoju sarkoidozy w tych przypadkach [17]. U prezentowanej pacjentki rozpoznanie sarkoidozy ustalono po zakończeniu chemioterapii z powodu SMZL. Trudno jednak jednoznacznie stwierdzić, czy zastosowana chemioterapia przyczyniła się bezpośrednio do rozwoju sarkoidozy, gdyż retrospektywna analiza obrazu histopatologicznego węzła chłonnego oraz fragmentu śledziony (ukazującego liczne struktury gruzetkowe) pobranych przed rozpoczęciem terapii, potwierdziła możliwość występowania sarkoidozy już w chwili rozpoznania SMZL.

## Piśmiennictwo

1. Dogan A, Isaacson PG. Splenic marginal zone lymphoma. *Semin Diagn Pathol* 2003; 20: 121-7.

2. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Tom 2. Kraków, Medycyna Praktyczna 2006: 1524-5.
3. Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986; 54: 467-73.
4. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008; 111: 4029-38.
5. Wu JJ, Schiff KR. Sarcoidosis. *Am Fam Physician* 2004; 70: 312-22.
6. Suen JS, Forse MS, Hyland RH, Chan CK. The malignancy-sarcoidosis syndrome. *Chest* 1990; 98: 1300-2.
7. Suvajdzic N, Milenkovic B, Perunicic M, Stojic J, Jankovic S. Two cases of sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Med Oncol* 2007; 24: 469-71.
8. Brincker H. Coexistence of sarcoidosis and malignant disease: causality or coincidence? *Sarcoidosis* 1989; 6: 31-43.
9. Tunkel AR, Sebastianelli KJ, Pandit N, Brody JI. Development of 5q-myelodysplasia in a patient with sarcoidosis. *Am J Hematol* 1990; 34: 225-7.
10. Daniele RP, Dauber JH, Rossman MD. Immunologic abnormalities in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 406-16.
11. Zissel G, Prasse A, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis – immunopathogenetic concepts. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 3-14.
12. Moller DR, Forman JD, Liu MC, et al. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 156: 4952-60.
13. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al. Increased circulating interleukin-12 (IL-12) p40 in pulmonary sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 152-7.
14. Brunda MJ, Luistro L, Warrier RR, Wright RB, Hubbard BR, Murphy M, Wolf SF, Gately MK. Antitumor and antimetastatic activity of interleukin 12 against murine tumors. *J Exp Med* 1993; 178: 1223-30.
15. Basile LA, Gallaher TK, Shibata D, Miller JD, Douer D. Multilineage hematopoietic recovery with concomitant antitumor effects using low dose Interleukin-12 in myelosuppressed tumor-bearing mice. *J Transl Med* 2008; 6: 26.
16. Thachil J, Jadhav V, Gautam M, et al. The development of sarcoidosis with the use of alemtuzumab – clues to T-cell immune reconstitution. *Br J Haematol* 2007; 138: 559-60.
17. Kornacker M, Kraemer A, Leo E, Ho AD. Occurrence of sarcoidosis subsequent to chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: report of two cases. *Ann Hematol* 2002; 81: 103-5.

**Adres do korespondencji**

**Katarzyna Wiśniewska**  
ul. Rataja 4/5  
61-504 Konin  
e-mail: sztefi@tlen.pl