PRACE KAZUISTYCZNE

Ewa Lewczuk
Anna Affelska-Jercha

PRZYPADEK KRZEMICY PŁUC WSPÓŁISTNIEJĄCY ZE SZPICZAKIEM - TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE I ORZECZNICZE

A CASE OF LUNG SILICOSIS ASSOCIATED WITH PLASMOCYTOMA: THE DIAGNOSIS AND CERTIFICATION DIFFICULTIES

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego
Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik katedry: prof. dr hab. med. *R. Andrzejak*

Streszczenie Krzemica płuc jest przewlekłą, postępującą chorobą układu oddechowego. Celem pracy było przedstawienie przypadku krzemicy płuc, współistniejącej z nietypową postacią szpiczaka. U 62 letniej kobiety, z zawodu szlifierza, rozpoznano po 8 latach pracy pylicę krzemową płuc. Od 2 lat chora zaczęła odczuwać narastające osłabienie, zwiększoną męczliwość, duszność. W badaniach stwierdzono: podwyższoną leukocytozę od 18 do 20 tysięcy z umiarkowaną limfocytozą. Chora została przyjęta do szpitala w ciężkim stanie ogólnym, z wysoką gorączką i narastającą niewydolnością oddechowo-krążeniową. W Klinice Chorób Wewnętrznych i Zawodowych, sugerując się obrazem TK płuc rozpoznano pylicę guzowatą. Po upływie trzech miesięcy po raz pierwszy stwierdzono podwyższony poziom białka całkowitego do wartości 90g/l. W RTG czaszki ujawniono pojedyncze ubytki osteolityczne. W badaniu pośmiertnym w płucach stwierdzono nacieki plazmocytowe. Omawiany przypadek przedstawiono jako interesujący ze względu na możliwość indukowania przez krzemicę monoklonalnej gammapatii. Med. Pr. 2003; 54 (3): 263—266

Słowa kluczowe: krzemica płuc, szpiczak, monoklonalna gammapatia, niewydolność oddechowa.

Abstract Silicosis is a chronic, progressing disease of the respiratory system. The aim of this paper was to describe a case of silicosis coexisting with not typical plasmocytoma. Silicosis was diagnosed in a 62-year old woman, after an 8-year employment as a grinder. The patient has suffered from progressing weakness, fatigue, and dyspnea for 2 years. The increased leucocytosis (18-20 000) and moderate lymphocytosis were found in laboratory tests. The patient was admitted to the hospital in a very serious condition, with fever and progressing insufficiency of the respiratory and circulatory systems. Following computed tomography (CT), tumorous silicosis was diagnosed in the Department of Internal and Occupational Diseases. After three months, the increased level of the whole number of serum proteins (until 90 g/l) was found for the first time together with few places of osteolisis in the x-ray cranium picture. The plasmocytoma infiltrations were found in the post-morten lung examination. The described case seems to be interesting in view of a possible induction of monoclonal gammopathy by silicosis. Med Pr 2003; 54 (3): 263—266

Key words: lung silicosis, plasmocytoma, monoclonal gammopathy, respiratory insufficiency

Nadesłano: 16.12.2002
Zatwierdzono: 5.05.2003
Adres autorów: Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: ryszard@chzaw.wm.wroc.pl

WSTĘP

Krzemica płuc jest przewlekłą, postępującą chorobą układu oddechowego, o podłożu immunologicznym, rozwijającą się w następstwie wdychania do płuc krystalicznej krzemionki. Mechanizm choroby nie jest dokładnie poznany, lecz wiadomo, że przebiega z udziałem makrofagów, rozpadających się pod wpływem cytotoksycznego działania pyłu krzemowego i wtórnym gromadzeniem komórek zapalnych – granulocytów, limfocytów, plazmocytów i fibroblastów, które dają początek fazy zwłóknieniowej. Powoli postępujące zwłóknienie ma charakter ogniskowy, a koncentrycznie układające się włókna kolagenu tworzą guzek o coraz większej średnicy. Pomimo przerwanego narażenia na krzemionkę proces postępuje, doprowadzając po wielu latach do nieodwracalnej niewydolności oddechowej, a następnie prawokomorowej serca. Zastosowane przed wielu laty działania profilaktyczne, wynikające z obserwacji, że wczesne wykrycie choroby i przerwanie narażenia spowolnia proces włóknienia, zaowocowały rzadko obecnie spotykanymi w praktyce lekarskiej zaawansowanymi postaciami guzowatej pylicy krzemowej (1).

Celem pracy jest przedstawienie interesującego przypadku krzemicy płuc o wieloletnim przebiegu współistniejącej z nietypową postacią szpiczaka, co doprowadziło do ciężkiej niewydolności oddechowo-krążeniowej i mylnego początkowo rozpoznania guzowatej pylicy płuc.

OPIS PRZYPADKU

62 letnia kobieta, z zawodu szlifierz, w przeszłości była zatrudniona w odlewni żelaza i pracowała w narażeniu na pył krzemowy. W 1969 r., po 8 latach pracy, rozpoznano u niej punkcikowatą pylicę krzemową płuc, bez upośledzenia funkcji wentylacyjnej i niewydolności oddechowej. Przeniesiona na inne stanowisko pracy, bez narażenia na pyły zwłókniające, pracowała jako kucharka przez kolejne 22 lata, podlegając regularnym badaniom kontrolnym układu oddechowego. Na podstawie systematycznie wykonywanych badań radiolo-

gicznych nie stwierdzono do czasu przejścia na emeryturę istotnego postępu choroby. W 1991r. zmiany radiologiczne określono jako drobnoguzkową pylicę 2q, nadal bez zaburzeń spirometrycznych i gazometrycznych. Wydolność fizyczna chorej, także w jej subiektywnym odczuciu, była w tym czasie, jak i w pierwszych latach emerytury, dobra. Kilka lat wcześniej ujawniła się łagodna cukrzyca leczona początkowo środkami doustnymi, a w ostatnich dwóch latach insuliną, a następnie wykryto u chorej umiarkowane nadciśnienie tętnicze. Po przejściu, w wieku 52 lat, na emeryturę zaprzestała regularnych badań radiologicznych i spirometrycznych. Przez kolejnych 8 lat czuła się dobrze, odczuwając duszność tylko przy większych wysiłkach fizycznych. Przed dwoma laty przebyła cholecystektomię z uwagi na ostry stan zapalny pęcherzyka żółciowego na tle kamicy, wcześniej bezobjawowej, a następnie w kilka miesięcy później usunięcie wyrostka robaczkowego z powodu ostrego stanu zapalnego. Od czasu tych zabiegów operacyjnych nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia. Chora zaczęła odczuwać narastające osłabienie, zwiększoną męczliwość, duszność przy coraz mniejszych wysiłkach. Kilka razy w roku miewała ostrą infekcję układu oddechowego, zaczynającą się od zapalenia górnych dróg oddechowych i przechodzącą w zapalenie oskrzeli i płuc, z utrzymującymi się przez następne kilka tygodni stanami podgorączkowymi, osłabieniem ogólnym i wilgotnym śluzowo-ropnym kaszlem. Wykonane w tym okresie badania ujawniły stale podwyższoną leukocytozę od 18 do 20 tysięcy, z umiarkowaną limfocytozą, co stało się podstawą do rozpoznania przewlekłej białaczki limfatycznej. Chora pozostawała w kontroli hematologa, lecz nie wdrożono specyficznego leczenia. W okresie półtorarocznej obserwacji leukocytoza wahała się od 20–25 tysięcy bez zdecydowanej przewagi jakiejkolwiek linii komórkowej. W trakcie kolejnej infekcji układu oddechowego chora została przyjęta na oddział szpitala rejonowego w ciężkim stanie ogólnym, z wysoką gorączką, nasiloną dusznością i narastającą niewydolnością oddechowo-krążeniową. W wykonanym badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono wzmożony rysunek podścieliskowy płuc z licznymi drobnoguzkowymi zagęszczeniami, a ponadto obecność w dolnym polu płuca prawego oraz w polu górnym i dolnym płuca lewego guzowate zacienienia o średnicy 2–3 cm, których nie było w zdjęciu wykonanym przed rokiem. Pomimo wdrożonego leczenia przeciwzapalnego i innego objawowego stan chorej nie ulegał poprawie. W związku z czym, wiążąc objawy kliniczne z dekompensacją oddechowo-krążeniową na tle progresji pylicy płuc, przekazano chorą do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Zawodowych. Wykonane badanie tomograficzne płuc potwierdziło obecność mnogich rozsianych zmian drobnoguzkowych, zwłóknienia podścieliskowego w obu płucach oraz w płacie środkowym prawego płuca i w segmentach 3, 4 i 5 płuca lewego, guzowate zmiany z towarzyszącą niewielką ilością płynu w jamach opłucnowych. Ponadto wykazano obecność powiększonych węzłów chłonnych okołooskrzelowych i oskrzelowo-płucnych. Po włączeniu intensywnego leczenia przeciwzapalnego i krążeniowego stan chorej poprawił się, ale wciąż utrzymywał się kaszel z obfitą ilością ropnej wydzieliny. Nie uległa też obniżeniu leukocytoza, która wynosiła powyżej 20 tysięcy, i którą w tym czasie wiązano z infekcją, gdyż na drodze immunotypowania limfocytów wykluczono białaczkę limfatyczną. W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono 4% granulocytów pałeczkowatych, 58% podzielonych, 36% limfocytów z cechami nieznacznego pobudzenia. Miernie podwyższone było białko ostrej fazy, fibrynogen był w normie, podobnie jak poziom białka całkowitego, który wynosił 74–77 g/l, bez istotnych nieprawidłowości w elektroforezie. W badaniu echograficznym serca potwierdzono przerost i przeciążenie prawej komory, typowe dla przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. W stanie poprawy i z rozpoznaniem pylicy guzowatej współistniejącej z przewlekłym nieżytem oskrzeli oraz sugestią rozstrzeni oskrzeli, z uwagi na olbrzymią ilość odpluwanej ropnej wydzieliny zwłaszcza w godzinach rannych, chorą czasowo wypisano do domu w oczekiwaniu na ponowną tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości. Chora zgłosiła się do Kliniki po upływie trzech miesięcy. Była krańcowo wyniszczona, nie była zdolna poruszać się o własnych siłach, odczuwała znaczną duszność spoczynkową, była zdekompensowana krążeniowo, gorączkowała. W badaniach dodatkowych oprócz wcześniej obserwowanej leukocytozy, tym razem przebiegającej z granulocytozą, stwierdzono po raz pierwszy podwyższony poziom białka całkowitego do wartości 90 g/l. Na podstawie badania cytologicznego szpiku oraz fenotypowania leukocytów odrzucono wstępną hipotezę towarzyszącej pylicy, tym razem, białaczki szpikowej. Podwyższony poziom białka sugerował szpiczaka, czego jednak nie potwierdzała ani elektroforeza, w której nie wykazano obecności białka monoklonalnego, ani biopsja szpiku kostnego, wykazująca plazmocyty w ilości tylko 1%. Dopiero wykonanie trepanobiopsji połączonej z badaniem immunohistochemicznym oraz immunofiksacji surowicy i moczu ujawniło obecność białka monoklonalnego klasy IgM, łańcucha kappa wędrującego z frakcją gamma-globulin. W badaniach radiologicznych stwierdzono pojedyncze ubytki osteolityczne w kościach pokrywy czaszki.Stan chorej systematycznie się pogarszał mimo intensywnego leczenia objawowego. Powtarzające się incydenty obrzęku płuc, dołączająca się niewydolność nerek, oporność na leczenie krążeniowe i moczopędne oraz w końcowej fazie zapalenie płuc stały się przyczyną zgonu chorej w krótkim czasie. W toku badania anatomohistologicznego ustalono, że w płucach oprócz rozsianych, licznych zmian charakterystycznych dla drobnoguzkowej pylicy krzemowej, w dolnym płacie płuca stwierdzono nacieki plazmocytowe, co było widoczne na zdjęciach radiologicznych, jako guzowate zacienienia pierwotnie odnoszone do zmian pyliczych. Podobne nacieki stwierdzono w innych narządach: wątrobie, nerkach, śledzionie, szpiku kostnym.

OMÓWIENIE PRZYPADKU

Krzemica płuc jest nieodwracalnym, postępującym zwłóknieniem ogniskowym płuc, prowadzącym nieuchronnie do

rozwoju niewydolności oddechowej. Obecnie, w związku z ogólną poprawą warunków środowiska pracy, odpowiedniego nadzoru lekarskiego, w tym wykonywania regularnych badań radiologicznym w populacjach narażonych, zmierzających do jak najwcześniejszego wykrycia choroby, a następnie przerwania narażenia, co zwalnia postęp choroby, sporadycznie widywane są zaawansowane, guzowate postacie pylicy. Jeśli pylica została wykryta w stadium początkowym i przerwano narażenie, to w obserwacji autorów, nawet po wielu latach, 20–30, nie osiąga ona nawet fazy pylicy guzkowej. Dlatego duże zainteresowanie wywołał opisywany przypadek krzemicy płuc, skierowany do kliniki ze szpitala rejonowego, w stadium zaawansowanego niewyrównanego serca płucnego, z objawami radiologicznymi pylicy guzowatej. Pewne wątpliwości budziło nietypowe dla krzemicy zlokalizowanie guzów w dolnych płatach płuc, lecz w początkowym okresie nie stwierdzono innych przyczyn, wyjaśniających kliniczny stan chorej i obraz radiologiczny płuc. W tym czasie manifestacja szpiczaka była nikła i mało swoista. Przede wszystkim, poziom białka całkowitego w surowicy był prawidłowy, elektroforeza nie wskazywała na obecność białka monoklonalnego, a umiarkowanie podwyższony odczyn opadania nie wzbudzał podejrzeń szpiczaka. W obrazie klinicznym chorej dominowała niewydolność oddechowo-krążeniowa i postępujące wyniszczenie. Po wykluczeniu białaczki limfatycznej leukocytozę wiązano z utrzymującą się infekcją oskrzelowo-płucną. Z uwagi na dużą ilość ropnej plwociny sugerowano obecność rozstrzeni oskrzeli, także przyczynowo związanych z pylicą. Spadek odporności, manifestujący się skłonnością do infekcji, chociaż był niewątpliwie oznaką szpiczaka, tłumaczono wieloletnią cukrzycą. W rezultacie, w okresie pierwszej hospitalizacji, gdy nie miano również możliwości porównania obecnych zdjęć radiologicznych z wykonanymi rok wcześniej, wszystko skłaniało się ku rozpoznaniu zaawansowanej pylicy guzowatej.

W literaturze istnieje stosunkowo mało doniesień na temat współistnienia krzemicy płuc z innymi chorobami. W przeszłości typowym powikłaniem krzemicy była gruźlica, co obecnie widuje się rzadziej, prawdopodobnie z uwagi na większe możliwości skutecznej chemoterapii (2,3,4). U podłoża częstszego występowania gruźlicy płuc u osób z krzemicą leżały nie tylko gorsze przed laty społeczne warunki życia górników, sprzyjające zakażeniu gruźlicą, ale także zaburzenia metabolizmu, powodowane przez wolną krzemionkę, manifestujące się niedoborem immunoglobulin (3,4).

Niejasne są powiązania krzemicy ze sklerodermią, która o wiele częściej występuje w tej grupie osób, jak również pylicy górników węglowych z inną chorobą autoimmunologiczną z kręgu kolagenoz – reumatolidalnym seropozytywnym zapaleniem stawów, zwaną zespołem Caplana (1,2).

Istnieją dowody, że krystaliczna wolna krzemionka, wdychana i magazynowana w płucach, drogami chłonnymi dociera do innych narządów takich jak: wątroba, węzły chłonne, szpik kostny, wywołując także ogólnoustrojowe reakcje w postaci zaburzeń odporności, wzrostu ryzyka chorób autoimmunologicznych, jak: reumatoidalne zapalenie stawów, sklerodermia, polymyositis, niedokrwistość autoimmunologiczna, leukopenia, choroba Raynauda (6–9).

U osób z krzemicą choroby autoimmunologiczne występowały kilkakrotnie częściej niż w populacji osób zdrowych, podobnie jak leukopenia z limfopenią, dotycząca zarówno limfocytów typu B, T i naturalnych killerów, przebiegająca jednocześnie z cechami znacznego pobudzenia limfocytów T (5). Być może te zjawiska mają związek z predyspozycją do częstszego występowania chorób autoimmunologicznych u osób z krzemicą.

Istnieją także doniesienia autorów japońskich o współistnieniu krzemicy płuc z mnonoklonalną gammapatią, w których sugeruje się stymulujący wpływ wolnej krystalicznej krzemionki na rozwój tego zaburzenia (10,11,12).

Zaburzenia w składzie białek osocza krwi i właściwości reologiczne krwi opisali w krzemicy także autorzy polscy (13).

Szpiczak mnogi jest chorobą nowotworową, wywodzącą się ze zróżnicowanych limfocytów B, czyli plazmocytów, wydzielających monoklonalne immunoglobuliny lub ich fragmenty. Etiologia schorzenia nie jest znana. U podstaw leżą najprawdopodobniej zmiany genetyczno-molekularne, o czym świadczy dość częste rodzinne występowanie makroglobulinemii Waldenstroma, szpiczaka plazmocytowego i (lub) gammapatii monoklonalnej. Za udziałem czynników środowiskowych w rozwoju rozrostu plazmocytowego może świadczyć występowanie szpiczaka u małżonków. Udział czynników infekcyjnych i stymulacji antygenowej potwierdza obecność cząstek wirusopodobnych znajdowanych w komórkach szpiczakowych u ludzi (14,15).

Omawiany przypadek przedstawiono jako interesujący nie tylko z punktu widzenia możliwości wywoływania wielorakich zaburzeń w organizmie narażonych osób przez krzemionę krystaliczną i towarzyszących krzemicy płuc innych chorób, w tym możliwości indukowania monoklonalnej gammapatii. Przede wszystkim autorzy chcą podkreślić trudności diagnostyczne, a w konsekwencji orzecznicze, wynikające ze współistnienia innych chorób, w tym wypadku nietypowego szpiczaka. W przekonaniu autorów obecnie każda zaawansowana guzowata pylica płuc nakazuje przeprowadzenie dokładnej diagnostyki różnicowej pod kątem obecności chorób towarzyszących, co wymaga niekiedy dłuższej obserwacji w celu uniknięcia pomyłki, a co dobitnie pokazuje opisywany przypadek.

Coraz dłuższe przeżycie osób z krzemicą oraz postęp w dziedzinie diagnostyki biochemicznej, umożliwia głębsze poznanie zarówno zaburzeń immunologicznych w krzemicy, obserwację chorób współistniejących, jak i tworzenie hipotez wyjaśniających wspólne mechanizmy patogenetyczne tych chorób na poziomie molekularnym.

PIŚMIENNICTWO

1. Marek K.: Choroby zawodowe układu oddechowego. W: Marek K. [red.] Choroby zawodowe. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
2. Raviglione M.C., O'Brien R.J.: Gruźlica. W: Harrison T.R. [red.] Interna Harrisona. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2001.

3. Minetto E.: Disease associoated with tuberculosis. Minerva Med. 1984; 75 (17): 579–580.
4. Peeron R., Fernet M., Jagueux M., Kauffman JP.: Silico- tuberculosis with sub-diaphragmatic silicotic localization and lymphoid leukemoid reaction. Sem. Hop. 1974; 50 (36): 2661–2664.
5. Speizer F.E.: Choroby płuc wywołane działaniem środowiska. W: Harrison T.R. [red.]. Interna Harrisona. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2001.
6. Subra JF., Renier G., Reboul P., Tollis F., Boivinet R., Schwartz P. i wsp.: Lymphedia in occupational pulomonary silicosis with or without autoimmune disease. Clin. Exp. Imunol. 2001; 126: 540–544.
7. Sunami K., Kishimoto., Fujioka H., Ozaki S., Inagaki N., Ugaki.: Silicosis associated with autoimmune hemolytic anemia. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1995; 33: 1297–1301.
8. Haustein U., Scheel H, Siegmund A., Krusche U.: Vascular function parameters in diopathic and quartz-induced progressive scleroderma. Hautarzt 1993 44 717–722.
9. Slavin RE., Swedo JL., Brandes D., Gonzales-vitale JC., Osornio-Vergas A.: Extrapulmonary silicosis: a clinical, morphographic, and ultrastructural study. Hum. Pathol. 1985; 16: 393–412.
10. Fukata S., Tamai H., Matsubayashi S., Nagato H., Nagato H., Tashiro T. i wsp.: A patient with hereditary spherocytosis and silicosis who developed an IgA(lambda) monoclonal gammopathy. Jpn. J. Med. 1987; 26: 81–83.
11. Fukata S., Matsubayashi., Nagato H., Sakai K., Ohishi S., Yasunda M. i wsp.: Monoclonal gammopathies associated with silicosis. Rino Ketsueki 1983; 24: 9–17.
12. Aoki A., Sirai A., Sakomoto H., Igarashi., Matsunga K., Ishigatsubo Y.: A case of silicosis associated with polymyosis and bening monoclonal gammopathy. Ryumachi 1988; 28: 373–378.
13. Przybyłowski J., Turczyński B., Krupa G.: Effect of blood proteins on various rheological characteristic and viscosity of blood in silicosis. Pneunomol. Pol. 1981; 49: 283–286.
14. Kraj M.: Zespoły chorobowe przebiegające z gammapatią monoklonalną. W: Janicki K. [red.]. Hematologia kliniczna. PZWL, Warszawa 1992.
15. Hołowiecki J.: Choroby układu krwiotwórczego. W: Januszewicz W., Kokot F. [red.] Interna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.