

Obrovskobuněčná intersticiální pneumonie bez souvislosti s expozicí tvrdokovům

Barbora Krajsová, Tomáš Tichý

Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FN Olomouc

SOUHRN

Demonstrujeme případ 58-leté ženy s obrovskobuněčnou intersticiální pneumonií bez prokázané expozice tvrdokovům. Obrovskobuněčná pneumonie (GIP) je vzácné intersticiální plicní onemocnění, které je charakterizováno přítomností četných vícejaderných buněk v plicních alveolech. V současnosti převažuje názor, že GIP je sekundární intersticiální pneumonie a stala se téměř synonymem nemoci z tvrdokovů (kobaltová plicnice, hard metal lung disease). Zároveň se však v literatuře uvádějí případy GIP, u nichž se nepodařilo expozici prokázat, takže se o synonymickém vztahu GIP – nemoc z tvrdokovů pochybuje. Poškození plicní tkáně je imunitně zprostředkováno. V našem případě jsme našli klasický obraz GIP s výraznou lymfoidní hyperplazií. Pacientka se v době diagnózy léčila s Hashimotovou thyreoiditidou, posléze se u ní vyvinula autoimunitní hemolytická anémie a astma bronchiale. Domníváme se, že náš případ podporuje domněnku o autoimunitní etiologii tzv. idiopatických GIP.

Klíčová slova: obrovskobuněčná pneumonie – tvrdokovy – autoimunita

Giant cell interstitial pneumonia without exposure to hard metals

SUMMARY

We describe the case of a 58-year-old woman with giant cell interstitial pneumonia without any history of exposure to hard metals. Giant cell interstitial pneumonia (GIP) is a rare interstitial lung disease characterized by the presence of numerous multinucleated giant cells in the alveolar spaces. Currently GIP is regarded as secondary interstitial pneumonia. While it has become almost synonymous with hard metal lung disease (cobalt pneumonitis), the literature has also included sporadic cases of GIP without exposure to hard metals. This fact undermines the synonymical relationship between GIP and hard metal lung disease. The alteration of lung tissue in GIP is immunologically mediated. In our patient we found a classical histological picture of GIP with lymphoid hyperplasia. At the time of diagnosis she was being treated for Hashimoto's thyroiditis. Later, autoimmune hemolytic anemia and bronchial asthma developed. We suggest that our case supports the hypothesis of the autoimmune etiology of idiopathic GIPs.

Keywords: giant cell interstitial pneumonia – hard metals – autoimmunity

Cesk Patol 2013; 49(3): 141–143

Obrovskobuněčná intersticiální pneumonie (GIP) je vzácné onemocnění, jehož hlavním morfologickým rysem je přítomnost velkých mnohojaderných buněk uvnitř alveolů. Jde o buňky histiocytárního původu, často monstrózního vzhledu. Vyznačují se čilou fagocytózou a v jejich cytoplazmě lze nalézt pohlcené makrofágy (1,2). Mezi další morfologické projevy patří centrilobulární lymfocytární infiltrát s fokální lymfoidní hyperplazií a novotvorbou lymfatických folikulů. Intersticiální fibróza je přítomná v různém rozsahu. Pravidelným nálezem jsou epitelová syncytia v alveolární výstelce (2,3). Tyto histopatologické znaky byly poprvé popsány Liebowem a Caringtonem v roce 1968, kdy byla GIP klasifikována jako jedna z idiopatických intersticiálních pneumonií (4,5). Později byla Katzensteinovou a Myersem z klasifikace idiopatických onemocnění vyčleněna, protože u ní byla prokázána souvislost s expozicí tvrdokovům, především wolframkarbidu a kobaltu (4,6). Patogeneze onemocnění však dosud není zcela objasněna.

MATERIÁL A METODIKA

Pro morfologické vyšetření jsme měli k dispozici vzorky odebrané při videoasistované thorakoskopii, které byly zpracovány klasickou parafínovou technikou. Histologické řezy byly barveny hematoxylinem a eozinem, metodou PAS, modrým trichromem, podle Perlse a barvením van Gieson-elastika.

Imunohistochemické vyšetření bylo provedeno standardizovanou dvoustupňovou metodou za použití peroxidázy a diaminobenzidinu jako chromogenního substrátu. Byly použity tyto protilátky: cytokeratin 7 (OV-TL12/30, 1:100, Dako), CD20 Cy (klon L26, 1:100, Dako), CD3 (polyklonální, 1:100, Dako), CD4 (klon 1F6, 1:25, Novocastra), CD8 (NCL-CD8-295, 1:20, Novocastra), Bcl-2 (klon 124, 1:100, Dako).

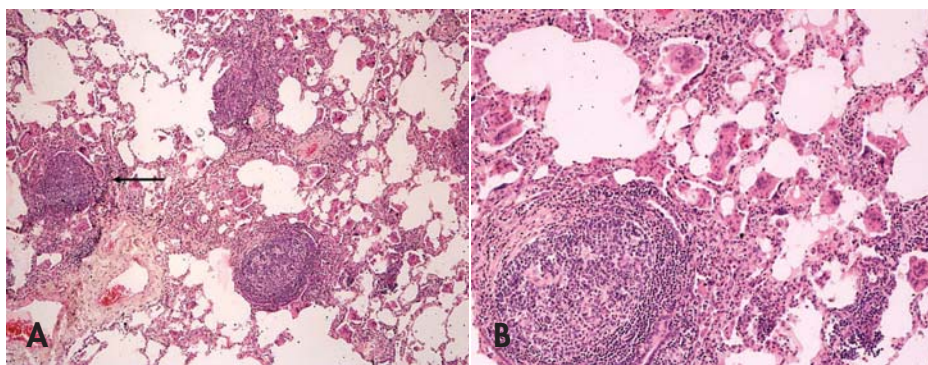
K mikroanalýze kovů byla použita část materiálu z parafínového bloku, nektrastované ultratenké řezy byly vyšetřeny na transmisním elektronovém mikroskopu JEM 2010 fy Jeol metodou X ray spektroskopie přístrojem EDAX.

POPIS PŘÍPADU

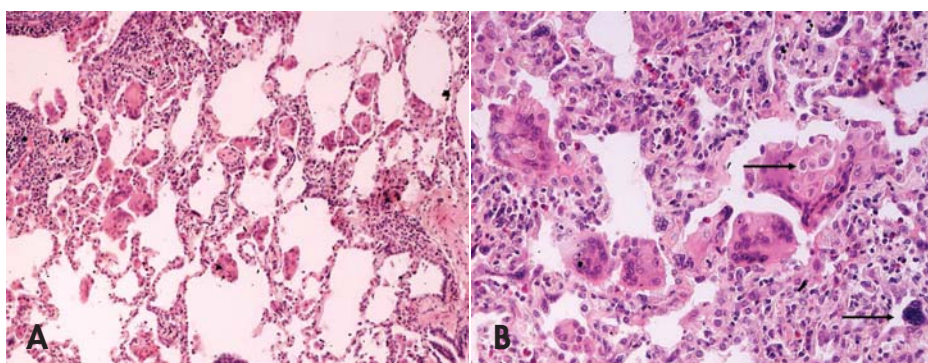
58-letá žena byla přijata k hospitalizaci pro diseminovaný plicní proces nejasné etiologie. Pacientka byla léčena pro autoimunitní thyreoiditidu, později u ní byla verifikována autoimunitní hemo-

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Barbora Krajsová
Ústav klinické a molekulární patologie LF a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
tel.: 585 639 548
e-mail: krajsovab@tiscali.cz



Obr. 1. A. Hyperplazie lymfatických foliklů, některé folikly vázány na průběh bronchiolů (šipka). Ložisková fibróza s bronchiolární metaplazií v centru snímku. V alveolech vícejaderné buňky. Barvení hematoxylin-eozinem, zvětšení 40x. **B.** Detail hyperplastického foliklu s prominujícím germinálním centrem a vícejaderné buňky v alveolech. Barvení hematoxylin-eozinem, zvětšení 100x.



Obr. 2. A. Intersticiální pneumonie a vícejaderné buňky. V některých buňkách fagocytované makrofágy. Barvení hematoxylin-eozinem, zvětšení 100x. **B.** Detail monstrózních vícejaderných buněk s fagocytovanými makrofágy (horní šipka). Dolní šipka míří na epitelové syncytium ve výstelce alveolu. Barvení hematoxylin-eozinem, zvětšení 200x.

lytická anémie s tvorbou tepelných protilátek a astma bronchiale. V době hospitalizace byla zaměstnána jako šička kůží. V této profesi pracovala již 12 let, předtím byla zaměstnána více let (počet neudán) jako dělnice ve výrobě šamotových cihel. Kromě substituční hormonální léčby thyreoiditidy pravidelně užívala antidepresiva.

Vyšetřený bioptický materiál obsahoval části plicní tkáně s nodulárními lymfoidními infiltráty a prominujícími reakčními centry. Infiltráty byly ostře ohraničené a nacházely se v peribronchiální, perivaskulární a paraseptální lokalizaci (obr. 1A, 1B). Alveolární septa byla infiltrována drobnými lymfocyty a jednotlivými eosinofily. Ložiskově byl patrný edém septa s mírnou fibrózou s hyperplazií pneumocytů a bronchiolární metaplazií. Intraalveolárně se nacházely četné vícejaderné až monstrózní buňky, které hojně fagocytovaly okolní makrofágy (obr. 2A, 2B). V alveolárním epitelu jsme našli tvorbu buněčných syncytií (obr. 3A, 3B). Nebyly zjištěny virové inkluze či granulomy. Bakterioskopie byla negativní. Cizorodý materiál ve vícejaderných buňkách nebyl prokázán, cévy nevykazovaly známky zánětu. V imunohistochemickém vyšetření byly lymfoidní folikuly CD20 pozitivní, Bcl-2 negativní. Lymfocyty v alveolárních septech představovaly CD3 a CD8 pozitivní T lymfocyty. Poměr CD4/CD8 nebylo možné stanovit. Mikroanalýza kovů provedená metodou X-ray spektroskopie neprokázala přítomnost wolframu ani kobaltu.

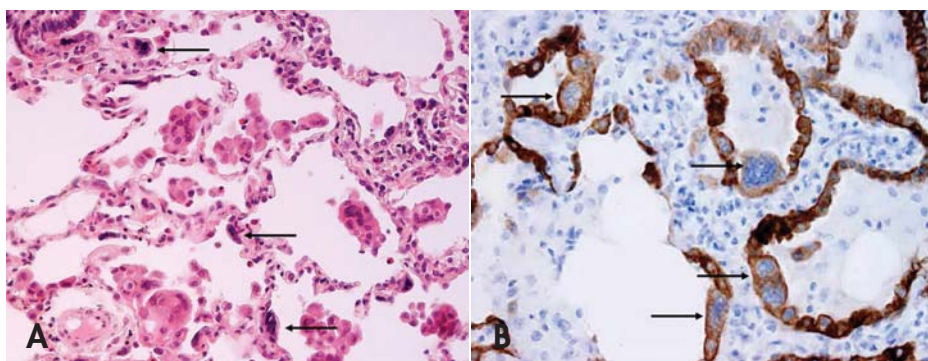
Nález byl uzavřen jako obrovskobuněčná pneumonie s výraznou lymfoidní hyperplazií.

V diferenciální diagnóze jsme zvažovali lymfoproliferativní onemocnění (lymfoidní hyperplazie, LIP), u nichž se mohou vyskytovat vícejaderné buňky, ty jsou však u lymfoproliferací vždy součástí lymfoidního infiltrátu a nacházejí se intersticiálně. Obvykle jsou málo početné, bez bizarní morfologie a „kanibalistických“ rysů, což je však méně podstatné než uvedená lokalizace. V našem případě se vícejaderné buňky nacházely výhradně v lumen alveolů a v alveolární výstelce.

Na základě stanovené diagnózy byla zahájena kombinovaná imunosupresivní léčba, během níž došlo ke zlepšení plicních funkcí (před léčbou stav hodnocen jako středně těžká, po léčbě jako lehká obstrukční ventilační porucha).

Po šesti letech od stanovení diagnózy GIP byla pacientka vyšetřována s podezřením na maligní T lymfom s infiltrací mening, následně byl nález pro necharakteristický klinický obraz a absenci klonality TCR klasifikován jako projev nediferencovaného autoimunitního onemocnění. Dva roky poté byl u pacientky z inguinální uzliny diagnostikován maligní velkobuněčný B lymfom. Další plicní biopsie provedena nebyla.

Nyní je pacientka po prodělané chemoterapii pro maligní lymfom. Dochází na pravidelné kontroly na plicní oddělení, její stav



Obr. 3. A. Tvorba epitelových syncytií ve výstelce alveolů (šipky). Barvení hematoxylin-eozinem, zvětšení 200x. **B.** Epitelová syncytia zvýrazněná v imunohistochemickém vyšetření. Protilátka proti cytokeratinu 7, zvětšení 400x.

je klinicky hodnocen jako přetrvávající lehká obstrukční ventilační porucha se sníženou vitální kapacitou.

DISKUZE

Obrovskobuněčná pneumonie je vzácná intersticiální plicní fibróza se specifickým histologickým obrazem, jejíž vznik je obecně spojován s expozicí tvrdokovům, tj. syntetickým směsím wolframu a kobaltu, obsahujícím v menší míře i další příměsi kovů, např. titan, tantal, nikl a chrom (1,4). Wolfram a kobalt patří chemicky do skupiny těžkých kovů spolu s více než 30 dalšími prvky. K profesionální expozici však dochází výhradně při práci s tvrdokovy (sli nuté karbidy). Proto se v literatuře pro GIP užívá označení nemoc z tvrdokovů (hard metal lung disease). Toto onemocnění bylo při umělé expozici vyvoláno a popsáno rovněž u laboratorních zvířat. Rozvoj pneumonie je téměř nezávislý na době expozice a dávce, což je připisováno blíže neurčené specifické individuální vnímavosti (1,7). Dle literatury se onemocnění vyvine u 1 % exponovaných (3). Klinicky se GIP projevuje podobně jako hypersenzitivní pneumonie epizodami subakutního intersticiálního zánětu s alveolitidou, která může u některých pacientů vyústit až do stadia „end-stage“ plicní fibrózy (8). Onemocnění většinou progreduje i po skončení expozice a terapie kortikoidy je málo účinná (7).

U naší pacientky nebyla prokázána expozice tvrdokovům ani jejich přítomnost v plicní tkáni, histologicky jsme však našli charakteristický obraz GIP. V době diagnózy pacientka pracovala jako šička kůží, předtím pracovala více let ve výrobě šamotových cihel. Z literatury je známo široké rozpětí mezi počátkem expozice a vznikem onemocnění, rozmezí doby latence je udáváno od 2 do 25 let (2). Zaměřili jsme se tedy i na složení šamotu, což je žáruvzdorná hmota používaná především pro vyzdívky kamen a pecí. Šamot neobsahuje kobalt ani sloučeniny wolframu. Z větší části je tvořen oxidem křemičitým a oxidem hlinitým, zbytek tvoří příměsi jako železo, titan, zirkon, vápník a hořčík. Pokud byla u exponovaných pacientů s GIP prováděna mikroanalýza prvků, byl v plicní tkáni nalezen především wolfram. Kobalt je prokazován

méně často, což lze vysvětlit jeho rychlejším obratem v tkáni (viz dále) (7,8). Zatím největší soubor pacientů s GIP, u nichž byla mikroanalýza kovů provedena, byl publikován v roce 2007 autory Moriyama a spol. Tito autoři provedli kvalitativní a kvantitativní mikroanalýzu u 17 pacientů s GIP a u všech byl v plicní tkáni prokázán wolfram. Ve čtyřech případech byl současně prokázán i kobalt, ten však, jak jsme již zmínili, nemusí být v tkáni průkazný díky jeho vysoké rozpustnosti v bílkovinných roztocích. Rozpustnost kobaltu je také usnadněna jeho přítomností na povrchu částic tvrdokovu. Téměř ve všech vzorcích byly dále prokázány hliník, titan, křemík a železo. Tyto prvky však byly přítomné i u kontrolní skupiny ve stejném množství. Naopak wolfram či kobalt nebyly prokázány v žádném vzorku z kontrolní skupiny. Zajímavé bylo i porovnání distribuce wolframu a složení zánětlivého infiltrátu. Některé případy totiž nasvědčují tomu, že GIP se u exponovaných a vnímavých jedinců může vyvíjet jako hypersenzitivní reakce. Přítomnost wolframu a kobaltu byla zjištěna v oblastech centrilobulární fibrózy spolu s dominantní distribucí CD8+ lymfocytů. Z toho lze soudit, že tvrdokovy iniciálně spouští zánětlivou reakci v bronchiolech obdobně jako u akutní fáze hypersenzitivní pneumonie (8).

Jsou však publikovány i jednotlivé případy GIP, u kterých přímá expozice tvrdokovům ani jejich přítomnost v plicní tkáni prokázána nebyla a které odkazují na možnost alternativních mechanismů v patogenezi tohoto onemocnění (9,10). Tyto případy lze označit jako idiopatické GIP, ačkoli autoři sami toto označení neužívají. Přívlastek idiopatický není oblíben, má se za to, že svým způsobem konzervuje neznalost příčiny. Vezmeme-li pak v úvahu širokou dobu latence, krátkou dobu expozice (i několik měsíců), neexistenci kumulativní dávky, individuální vnímavost a solubilitu kobaltu, vždy se můžeme domnívat, že někdy v minulosti k tzv. minimální expozici došlo. Tuto úvahu však nemůžeme aplikovat na případ rekurence obrovskobuněčné pneumonie v transplantované plíci, který svědčí o roli autoimunity (9). V našem případě se onemocnění rozvinulo v jasně imunopatologickém terénu, pacientka trpěla od počátku sledování různými autoimunními projevy. Můžeme tedy náš případ považovat za jeden z nečetných příkladů idiopatické GIP, u níž je autoimunní etiologie nejpravděpodobnější.

LITERATURA

1. **Nemery B, Abraham JL.** Hard metal lung disease. Still hard to understand. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(1): 2–3.
2. **Travis WD, Colby TV, Koss MN, et al.** AFIP Atlas of Nontumor Pathology. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. First Series, Fascicle 2. AFIP 2002: 840–842.
3. **Leslie KO, Wick MR.** Practical pulmonary pathology. A diagnostic approach, 2nd edition, Elsevier Saunders; 2011: 329–332.
4. **Naqvi AH, Hunt A, Burnett BR, Abraham JL.** Pathologic spectrum and lung dust burden in giant cell interstitial pneumonia (hard metal disease/cobalt pneumonitis): Review of 100 cases. *Arch Environ Occup Health* 2008; 63(2): 53–70.
5. **Keiko O, Kazuaki K, Yoshikazu K, et al.** A case of hard metal lung disease resembling a hypersensitive pneumonia in radiological images. *Inter Med* 2010; 49(12): 1185–1189.
6. **Katzenstein AL, Myers JL.** Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathological classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(4): 1301–1315.
7. **Reudiger HW.** Hard metal particles and lung disease: Coincidence or causality? *Respiration* 2000; 67(2): 137.
8. **Moriyama H, Kobayashi M, Takada T, et al.** Two-dimensional analysis of elements and mononuclear cells in hard metal lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(1): 70–77.
9. **Frost AE, Keller CA, Brown RW, et al.** Giant cell interstitial pneumonitis. Disease recurrence in the transplanted lung. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(5): 1401–1404.
10. **Menon B, Sharma A, Kripalani J, Jain S.** Giant cell interstitial pneumonia in a 60-year-old female without hard metal exposure. *Respiration* 2006; 73(6): 833–835.