

Elżbieta MARCISZEWSKA<sup>1</sup>  
 Anna SZAFLARSKA<sup>2</sup>  
 Anna PITUCH-NOWOROLSKA<sup>5</sup>

## Granulocytarno-limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc (GLILD) jako manifestacja zmian płucnych w przebiegu pospolitego zmiennego niedoboru odporności (CVID) - opis przypadku klinicznego

Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) as a manifestation of pulmonary changes in common variable immunodeficiency (CVID) – case report

<sup>1</sup>Małopolskie Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji, Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie  
 Ordynator: Dr med. *Bogdan Batko*

<sup>2</sup>Zakład Immunologii Klinicznej Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków  
 Kierownik: Prof. dr hab. *Maciej Siedlar*

### Dodatkowe słowa kluczowe:

CVID

pospolity zmienny niedobór odporności  
 granulocytarno-limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc  
 limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc

### Additional key words:

CVID  
 common variable immunodeficiency  
 granulomatous interstitial lung disease  
 interstitial lymphocytic pneumonia

**Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID) obejmuje różne rodzaje pierwotnej hipogammaglobulinemii o niejasnej etiologii. Początek choroby i objawy kliniczne mogą wystąpić w każdym wieku. W obrazie klinicznym CVID, poza skłonnością do zakażeń bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych i grzybiczych, często obserwuje się inne dodatkowe schorzenia: choroby autoimmunizacyjne, alergiczne oraz nowotwory. Innymi bardzo częstymi powikłaniami w CVID są granulocytarno-limfocytarne zmiany płucne (GLILD), które stwierdza się u około 58% pacjentów. Ich wystąpienie jest niekorzystnym objawem rokowniczym.**

### Wstęp

Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID) występuje u obojga płci z częstością 1: 10 000-1:50 000. Ze względu na heterogenność obrazu klinicznego tego zespołu, sugeruje się wieloczynnikowy patomechanizm tego niedoboru. Większość objawów klinicznych wynika z dysfunkcji limfocytów B, dotyczącej bądź ich niedoboru ilościowego, bądź defektu czynnościowego. W obrazie klinicznym CVID poza skłonnością do zakażeń bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych i grzybiczych, często obserwuje się schorzenia autoimmunizacyjne, które występują u 40-60% pacjentów z niewielką przewagą płci żeńskiej [1-6]. Najczęściej są to cytopenie (małopłytkowość, anemia, leukopenia). W połowie przypadków wymienione zaburzenia hematologiczne, a w szczególności małopłytkowość, wyprzedzają na wiele lat diagnozę CVID [7]. Nieswoiste zapalenie jelit (IBD) występuje u 30% osób z CVID i najczęściej dotyczy jelita grubego; u dzieci najczęściej obserwuje się chorobę trzewną, a u starszych dzieci chorobę Leśniowskiego-Crohna [8]. Innymi bardzo częstymi powikłaniami w CVID są nieinfekcyjne zmiany płucne, które stwierdza się u około 58% pacjentów [9]. Obraz kliniczny CVID obejmuje nawracające zakażenia układu oddechowego (zapalenia uszu, zatok obocznych nosa, oskrzeli oraz

**Common variable immunodeficiency (CVID) comprise different kinds of primary hypogammaglobulinemias of mostly unknown etiology. The onset of the disease and its clinical symptoms may appear as well in children as in adults. Apart from susceptibility to bacterial, viral and fungal infections, other clinical signs (autoimmunization, non-infectious lung and gastrointestinal diseases, neoplasm) are frequently observed. About 58% of patients with CVID develops granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) associated with early mortality.**

płuc). Nawracające i przewlekające się infekcje bakteryjne są przyczyną rozstrzeni oskrzeli. Natomiast śródmiąższowe stany zapalne płuc mogą prowadzić do zwłóknień, bardzo trudnych do leczenia [10-12]. Bates et al. (2004) wyróżnił wśród pacjentów z CVID grupę osób z przewlekłymi objawami ze strony układu oddechowego z rozszianymi zmianami w obrazie radiologicznym płuc. Na podstawie obrazu histopatologicznego zmian płucnych wyróżniono: ziarniniakową chorobę płuc, follicular bronchiolitis, limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc (lymphocytic interstitial pneumonia, LIP), granulocytarno-limfocytań śródmiąższową chorobę płuc (GLILD) jako formę pulmonary lymphoid hyperplasia (PLH) [13].

### Opis przypadku

Omawiany pacjent ma prawidłowy wywiad okolicyrodowy oraz zdrowych, niespokrewnionych rodziców. U dziecka w 4-tym roku życia pojawiła się małopłytkowość. Chłopiec otrzymywał steroidy (pulsy deksametazonu) i immunoglobuliny (1,5 g/kg wagi ciała/3 dni) bez trwałego efektu. Epizody małopłytkowości wystąpiły 4 krotnie w ciągu roku. Przez rok stosowano azatioprynę - bez trwałego efektu (płytki około 100 000/ $\mu$ l).

Badania laboratoryjne w wieku 7 lat i 9 miesięcy: IgG – 2,58 g/l (norma: 6,06 – 16,16g/l), IgA - 0,15 g/l (norma: 0,47 – 2,26

Adres do korespondencji:  
 Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla  
 Małopolskie Centrum Reumatologii,  
 Immunologii i Rehabilitacji  
 Elżbieta Marciszewska  
 ul. Skarbowa 1, 31-121 Kraków  
 e-mail: elamar36@vp.pl

g/l), IgM – 0,25 g/l (norma: 0,40 – 1,93 g/l). W badaniu fizykalnym znacznie powiększona śledziona, nieco powiększona wątroba. Powyższe wyniki i dotychczasowy przebieg choroby stanowiły podstawę rozpoznania pospolitego zmiennego niedoboru odporności (CVID). Rozpoczęto leczenie substytucyjne immunoglobulinami w wieku 7 lat i 10 miesięcy – dożylnie w dawce 0,5-0,6 g/kg co 4 tygodnie. W trakcie substytucji uzyskano wzrost poziomu IgG do 4,95 g/l. Poziom IgA obniżył się poniżej progu detekcji. W morfologii krwi stwierdzano nieznaczną leukopenię (WBC-3600/μl) i trombocytopenię (Plt-141000/μl).

W wieku 8 lat i 7 miesięcy u dziecka wystąpiło powiększenie obwodowych węzłów chłonnych. W badaniu fizykalnym nad polami płucnymi stwierdzano przypadkowe trzeszczenia. Wykonano badanie tomografii komputerowej płuc, w którym, po dożylnym wzmocnieniu kontrastem, uwidoczniono powiększone, układające się w pakiety węzły chłonne śródpiersia (wielkość 22x22 mm, 44 x 17 mm, 43x 14 mm). W okienku płucnym były obecne liczne, zlewne zmiany guzkowe z obszarami konsolidacji tkanki płucnej. Nie stwierdzono płynu w jamach opłucnowych (Ryc. 1-5).

Badanie histopatologiczne wycinka płu-

ca wykazało w całym badanym fragmencie obfite śródmiąższowe nacieki z komórek wśród których dominowały limfocyty. Około połowa komórek wykazywała ekspresję CD3, pozostałe CD20. Te ostatnie komórki tworzyły ciasne skupiska-grudki. Obecność CD5 stwierdzano na około 50% komórek, a ich dystrybucja pokrywała się z lokalizacją CD3. Obecne były też ziarniaki zbudowane głównie z makrofagów. Nacieki zapalne były bardzo obfite i w badanym fragmencie pozostawiały około 10% tkanki płuca o powietrznych pęcherzykach. Całość obrazu w kontekście danych klinicznych odpowiadała tzw. lymphoid interstitial pneumonia (LIP). W badaniu cytometrycznym wycinka płuca stwierdzono przewagę limfocytów T aktywowanych, niski odsetek limfocytów B, brak plazmacytów, a więc obraz typowy dla CVID.

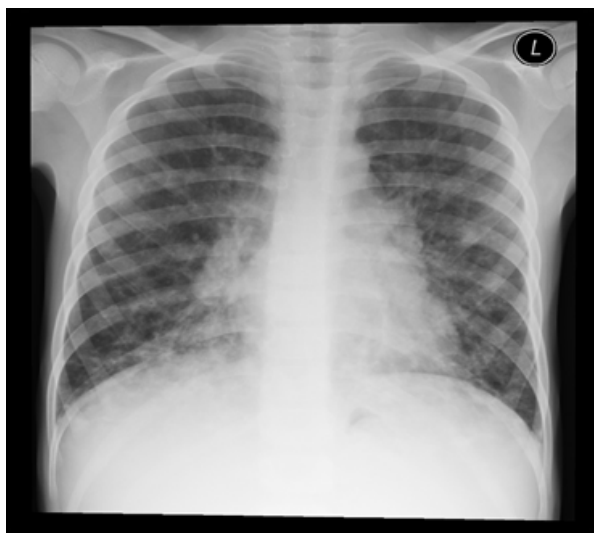
U chłopca zastosowano leczenie: deksametazonem 1 mg/kg masy ciała i.v. przez 10 dni a następnie doustnie prednizonem w dawce 1 mg/kg masy ciała do 18 dni i stopniowo zmniejszono dawkę do 0,5 mg/kg masy ciała. W leczeniu wspomagającym stosowano antybiotyki, KKCz, prazole, potas, probiotyki, asparaginian ornityny, kwas ursodeoksycholowy.

Ponadto podawano dożylnie preparaty

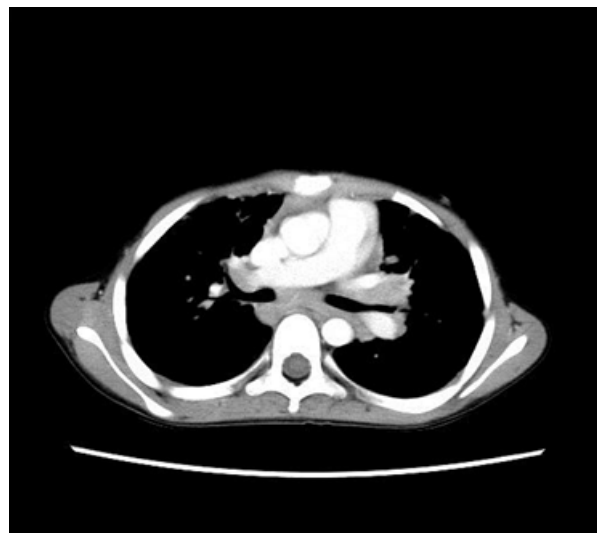
immunoglobulin – w dawce 0,5 g/kg masy ciała w odstępie 14 dni, następnie powrócono do regularnej comiesięcznej substytucji. W badaniu morfologii krwi wykonanym po 4 miesiącach leczenia nadal utrzymywała się niewielka leukopenia, płytki krwi uległy normalizacji (Ht–39.3%, Hgb–115 g/l, Erytrocyty–6,05 mln/μl, Leukocyty–3,39 tys/μl, Płytki– 173 tys/μl).

Ze względu na objawy niepożądane sterydów – zmniejszono dawkę prednizonu do 0,2 mg/kg masy ciała oraz wprowadzono azatioprynę w dawce 50 mg/ dobę. Lek jest stosowany nadal, dobrze tolerowany, cofnęły się objawy posterydowe. Obecnie stan kliniczny pacjenta jest dobry, cofnęły się zmiany osłuchowe. Nadal znacznie powiększone pozostają węzły chłonne i śledziona. Badania obrazowe wykonane po 4 miesiącach leczenia przedstawiają Ryc. 6, 7.

Rokowanie u omawianego pacjenta jest poważne: istnieje zagrożenie włóknieniem płuc, utrzymywaniem się i rozrostem ziarniniaków. Obecne są zmiany w tkance płucnej mimo dobrego stanu ogólnego i braku cech niewydolności oddechowej. Utrzymująca się leukopenia oraz niski poziom IgG mimo regularnej substytucji



Rycina 1  
Rtg klatki piersiowej omawianego pacjenta w momencie rozpoznania GLILD.  
Chest X –ray of our patient at the time of GLILD diagnosis.

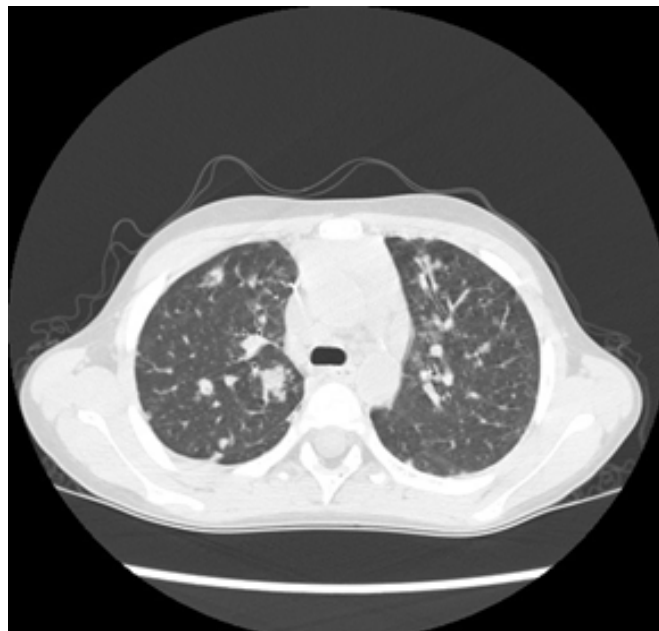
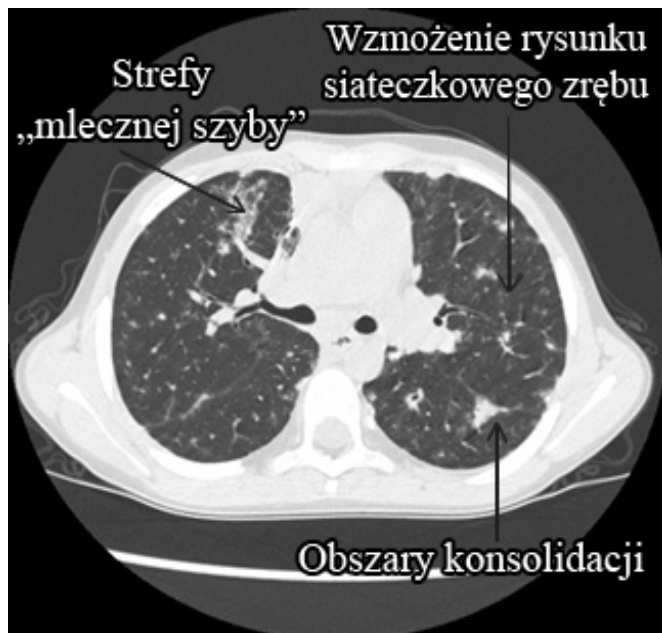


Rycina 2  
Tomografia klatki piersiowej z podaniem dożylnego środka kontrastowego u omawianego pacjenta w momencie rozpoznania GLILD.  
Chest computer tomography after contrast infusion in our patient at the time of GLILD diagnosis.



Rycina 3-5  
Tomografia klatki piersiowej (okienko płucne) u omawianego pacjenta w momencie rozpoznania GLILD.  
Chest computer tomography (lung window) in our patient at the time of GLILD diagnosis.





Rycina 6,7  
Tomografia klatki piersiowej o wysokiej rozdzielczości po 4 miesiącach leczenia GLILD u omawianego pacjenta .  
Chest high resolution computer tomography in our patient after 4 month of GLILD treatment.

Tabela I  
Wyniki badań laboratoryjnych u dziecka z CVID powikłanym wystąpieniem GLILD.  
Laboratory parameters in patient with CVID complicated by GLILD.

Parametr	Przed rozwinięciem GLILD	Po 4 miesiącach leczenia GLILD
Poziom immunoglobulin w surowicy		
IgG (g/L)	2,58 (N: 6,06-16,16)	3,7 (N: 6,16-16,48)
IgA (g/L)	<0,15 (N: 0,47-2,26)	<0,06 (N: 0,51-2,8)
IgM (g/L)	0,25 (N: 0,40-1,93)	0,18 (N: 0,40-1,93)
Limfocyty i ich subpopulacje we krwi obwodowej		
	Ilość(kom/μl)	Ilość (kom/μl)
Limfocyty T: CD3	997 (N:1200-2600)	593 (N: 1200-2600)
CD4	739 (N: 650-1500)	473 (N: 650-1500)
CD8	224 (N: 370-1100)	101 (N: 370-1100)
CD3/HLA-DR	258 (N: 100-480)	256 (N:100-480)
Limfocyty B: CD19	67 (N: 270-860)	39 (N: 270-860)
Kom. NK: CD16/CD56	56 (N: 100-480)	140 (N: 100-480)

drogą dożylną wskazuje na aktywny proces toczący się w tkance płucnej mimo leczenia immunosupresyjnego. Ze względu na zagrażające poważne powikłania, została podjęta decyzja o przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych. Procedura zostanie przeprowadzona jak najszybciej, by wykorzystać dobry ogólny stan chłopca i brak cech niewydolności oddechowej.

### Dyskusja

GLILD występuje u około 10% pacjentów z CVID (dane z badań u dorosłych), częściej u pacjentów z powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony (cechy tzw. lymphoid hyperplasia). Patogeneza jest nieznana, jako hipotezę wysuwa się proliferacyjną odpowiedź limfocytów T na przewlekłą stymulację antygenową w tkance płucnej. Typowe objawy kliniczne to kaszel i cechy niewydolności oddechowej, bez objawów zakażenia. Nacieki tkanki płucnej zawierają głównie limfocyty T, subpopulacje CD4+ o cechach aktywacji, nieliczne limfocyty B,

granulocyty i to w znacznym odsetku, makrofagi, często brak plazmacytów (typowe dla nacieków w CVID). Powiększone węzły chłonne wykazują przerost grudkowy, aktywowane centra rozrodcze, przerost warstwy korowej [14-16].

Limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP) jest rozpoznaniem histopatologicznym, odnoszącym się do zmian naciekowych w miąższu płucnym, składających się w przeważającej mierze z limfocytów T, komórek plazmatycznych i histiocytów, z widocznymi niekiedy centrami rozrodczymi. Nacieki limfocytarne są zawsze poliklonalne [13,17]. W nacieku mogą dominować limfocyty T (CD3) lub B (CD20), zwłaszcza w formach grudkowych. W tej jednostce nie tworzą się struktury guzowate charakterystyczne dla chłoniaków. LIP obserwowano w nabytych i wrodzonych niedoborach odporności oraz w chorobach z autoimmunizacji (zespół Sjögrena, tocznia rumieniowatą układową). Może przypominać w obrazie histologicznym zarówno alergiczne zapalenie

pęcherzyków płucnych, jak i niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, stąd istotny w rozpoznaniu jest obraz kliniczny i badania obrazowe [18-21]. Niestety LIP może być nie do odróżnienia od guzkowej hiperplazji limfoidalnej i chłoniaka MALT [22], stąd ważne są także badania immunohistochemiczne oraz badania rearanżacji genów receptora TCR i immunoglobulin.

Podstawowymi objawami subiektywnymi zarówno LIP jak i GLILD są: duszność, szybkie męczenie się i kaszel. Badaniem fizykalnym stwierdza się trzeszczenia nad dolnymi polami płuc. Badania czynnościowe wykazują zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego, hipoksemię w spoczynku lub tylko po wysiłku i obniżenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO). W badaniu radiologicznym widoczne są obustronne, rozsiane zmiany typu siateczki i guzków. W HRCT stwierdza się zaciemnienia typu matowej szyby i na ich tle cysty, rzadziej słabo odgraniczone guzki [22,24,25]. Rozpoznanie wstępne jest ustalane na podstawie obrazu klinicznego, badań obrazowych; rozpoznanie ostateczne - na podstawie biopsji płuca. W badaniu mikroskopowym wycinka płuca stwierdza się nacieki, w których dominują małe, dojrzałe limfocyty T, ale widoczne są również komórki plazmatyczne, ołbrzymie i nabłonkowe, które mogą tworzyć nieliczne, słabo uformowane ziarniaki oraz granulocyty. Przy pomocy barwień immunohistochemicznych należy potwierdzić, że rozrost limfocytów jest poliklonalny. W płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego zwiększony jest odsetek limfocytów [26-28]. Niestety, terapia substytucyjna immunoglobulinami nie zawsze zapobiega procesom autoimmunizacyjnym u chorych z pierwotnymi niedoborami odporności (w tym z CVID), stąd powikłania te stanowią częsty i poważny problem u tych pacjentów. Rutynowym postępowaniem w chorobach śródmiąższowych płuc jest zastosowanie kuracji kortykosteroidami stosowanymi

systemowo [17]. Najczęściej stosuje się prednizon (Encorton) w dawce początkowej 1-2 mg/kg na dobę. Po 4 tygodniach wykonuje się badania czynnościowe w połączeniu z obrazem klinicznym. Ustępowanie zmian jest podstawą redukcji dawki, w każdym przypadku indywidualnie, do dawki 0,25 mg-0,5 mg/kg/dobę. Dawki podtrzymujące stosuje się do 12 miesięcy. W przypadku braku poprawy i/lub kumulacji objawów niepożądanych steroidów stosuje się immunosupresję: azatiopryna w dawce 1,0-2,0 mg/kg/dobę przez 18 miesięcy lub 6-merkaptopuryny(6-MP) (1,0-1,5 mg/kg/dobę), lub mykofenolan mofetilu (MF) (1,0 g/dobę – u osób dorosłych). Efekt kliniczny obserwowano również po terapii z zastosowaniem rytuximabu (375 mg/m<sup>2</sup>/infuzję) co tydzień przez miesiąc, powtórzenie cyklu co 4-6 miesięcy [14,29,30]. Wystąpienie LIP/GLILD prowadzące do zwióknienia płuc u osób dorosłych z CVID, zwiększa ryzyko rozwoju schorzeń limfoproliferacyjnych i niewydolności oddechowej skutkując skróceniem czasu przeżycia [10,31].

#### Piśmiennictwo

- Kowalczyk D, Zembala M:** Zespoły niedoboru odporności. W: Zembala M, Górski A: Zarys Immunologii Klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001: 25-27.
- Siwińska-Golebiowska H, Wawrzyniak M:** Pierwotne niedobory odporności przebiegające z przewagą zaburzeń biosyntezy przeciwciał. W: Zeman K: Zaburzenia odporności u dzieci. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002: 95-97.
- Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ:** Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood* 2002; 99: 2694-2702.
- Etzioni A:** Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2003; 2: 364-369.
- Giannouli S, Anagnostou D, Soliotis F, Voulgaris M:** Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 449-452.
- Brandt D, Gershwin ME:** Common variable immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2006; 5: 465-470.
- Cunningham-Rundles C:** Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev*. 2002; 16: 61-64.
- Kalra I, Sellin JH:** Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004; 6: 377-383.
- Jasiewicz-Worsztynowicz B, Karnas-Kalemba W, Jankowski A:** The pulmonary complications during the course of CVID. *Central Europ J Immunol*. 2007; 32: 27-33.
- Kus J, Maziarka D:** Common variable immunodeficiency in an adult respiratory clinic. *Polish J Immunol*. 1993; 18: 329-333.
- Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C:** Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med*. 1997; 127: 613-617.
- Kenneth YT, Augustine LS, James UP:** A case of common variable immunodeficiency disease presenting as a sarcoidosis mimic. *Chest* 2002; 122 (Suppl.): 247-248.
- Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool D, Brown KK, Routes JM:** Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 415-421.
- Park JH, Levison AI:** Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID) *Clinical Immunol*. 2010; 134: 97-103.
- Lewandowicz-Uszyńska A, Świerkot J, Jargulińska E, Jankowski A:** Common variable immunodeficiency. *Central Europ J Immunol*. 2007; 32: 27-33.
- Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, Gérard L, Oksenhendler E. et al:** Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 116-126.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society:** American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the ATS and ERS was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 165: 277-304.
- van Zyl-Smit RN, Naidoo J, Wainwright H:** HIV associated Lymphocytic Interstitial Pneumonia: a clinical, histological and radiographic study from an HIV endemic resource-poor setting. *BMC Pulm Med*. 2015; 22: 15-38.
- Saunders AE, Shim YA, Johnson P:** Innate immune cell CD45 regulates lymphopenia-induced T cell proliferation. *J Immunol*. 2014; 15: 2831-2842.
- Garcia D, Young L:** Ly7mpocytic interstitial pneumonia as a manifestation of SLE and secondary Sjogren's syndrome. *BMJ Case Rep*. 2013; 2: 1-4.
- Reina D, Roig Vilaseca D, Torrente-Segarra V, Cerda D, Castellvi I. et al:** Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: A multicenter study. *Reumatol Clin*. 2016; 12: 201-205.
- Harti D, Griese M:** Interstitial lung disease in children-genetic background and associated phenotypes. *Respir Res*. 2005; 6: 32.
- Reichenberger F, Wyser C, Gonon M, Cathomas G, Tamm M:** Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in a patient with common variable immunodeficiency syndrome. *Respiration* 2001; 68: 109-112.
- Hermaszewski RA, Webster AD:** Primary hypogammaglobulinemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med*. 1993; 86: 31-42.
- Notarangelo LD, Durandy A:** Common variable immunodeficiency In: Stiem ER, editor. *Immunologic disorders in infants and children 5th Ed.* Philadelphia: Saunders WB, 2004: 427-446.
- Hashisako M, Fukuoka J:** Pathology of idiopathic intestinal pneumonias. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2016; 29: 123-133.
- Mannina A, Chung JH, Swigris JJ, Solomon JJ, Huie TJ. et al:** Clinical predictors of a diagnosis of common variable immunodeficiency-related granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13: 1042-1049.
- Tashtoush B, Memarpour R, Ramirez J:** Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease as the First Manifestation of Common Variable Immunodeficiency. *Clin Respir J*. 2016; 31.
- Chase NM, Verbsky JW., Hintermeyer MK, Waukau JK, Tomita Michell A. et al:** Use the combination therapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol*. 2013; 33, 30-39.
- Maglione PJ, Ko HM, Beasley MB, Strauchen JA, Cunningham-Rundles C:** Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133, 535-542.
- Sander CA, Medeiros LJ, Weiss LM, Yano T, Sneller MC, Jaffe ES:** Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol*. 1992; 16: 1170-1182.