

กรณีศึกษาผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อปอดอักเสบชนิดลิมโฟไซต์ ในโรงพยาบาลเจ้าพระยามรธา Lymphocytic Interstitial Pneumonia (LIP): A Case Report in Chaophrayayommarat Hospital

บุญญฤทธิ ศรีสมุทร พ.บ.,
ว. พยาธิวิทยากายวิภาค
กลุ่มงานพยาธิวิทยากายวิภาค
โรงพยาบาลเจ้าพระยามรธา
จังหวัดสุพรรณบุรี

Bunyarit Srisamut M.D.,
Dip., Thai Board of Anatomical Pathology
Division of Anatomical Pathology
Chaophrayayommarat Hospital
Suphan Buri

บทคัดย่อ

โรคเนื้อเยื่อปอดอักเสบชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocytic interstitial pneumonia; LIP) เป็นโรคที่พบน้อยมากในกลุ่ม interstitial lung disease โดยไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน อาการและอาการแสดงมักไม่จำเพาะ ผู้ป่วยอาจมาด้วยไอ หายใจเหนื่อย ฟังเสียงปอดพบความผิดปกติเล็กน้อย การวินิจฉัยอาศัยทั้งประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจภาพรังสีวินิจฉัย และการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ซึ่งจะพบเซลล์อักเสบชนิดลิมโฟไซต์แทรกในเนื้อเยื่อระหว่างถุงลมปอด โรคนี้สามารถรักษาโดยใช้ยาสเตียรอยด์ และบางรายอาจรักษาร่วมกับ cytotoxic drugs เบื้องต้นยังไม่ทราบการพยากรณ์ของโรคที่ชัดเจน ในบทความนี้ได้นำเสนอผู้ป่วย 1 ราย เป็นผู้ป่วยชายไทยอายุ 53 ปี โรคประจำตัวเป็นมะเร็งที่ไตชนิด papillary renal cell carcinoma และมีการกระจายไปที่สมอง หลังจากติดตามอาการตามนัดพบมีก้อนที่ปอดด้านซ้ายล่าง ร่วมกับมีอาการหายใจเหนื่อยเป็นบางครั้ง ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดตัดปอดกลีบซ้ายล่างและเลาะต่อมน้ำเหลืองที่ซั้วปอด และส่งตรวจทางพยาธิวิทยา เนื่องจากสงสัยมะเร็งลุกลามมาที่ปอด ผลชิ้นเนื้อในตอนแรกคิดถึงภาวะที่ไม่ใช่มะเร็งมากกว่ามะเร็ง ซึ่งไม่สัมพันธ์กับลักษณะอาการและภาพทางรังสีวินิจฉัย ในทางพยาธิวิทยาจึงไม่สามารถให้การวินิจฉัยยืนยัน (definite diagnosis) ได้ จึงส่งปรึกษาสถาบันพยาธิวิทยา ซึ่งผลการวินิจฉัยยืนยันเป็น lymphocytic interstitial pneumonia ไม่พบมะเร็ง ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการติดตามอาการและเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องปอดซ้ำ ไม่พบก้อนเพิ่มเติมในปอด ผู้ป่วยอาการปกติดี และได้รับการติดตามอาการต่อเนื่อง

คำสำคัญ: โรคเนื้อเยื่อปอดอักเสบชนิดลิมโฟไซต์ โรคเนื้อเยื่อปอด ปอดอักเสบ

วารสารแพทยเขต 4-5 2567 ; 43(4) : 625-633.

Abstract

Lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) is a very rare disease in the group of interstitial lung diseases with unknown definite cause. Symptoms are often nonspecific. Patients may present with cough, shortness of breath, and only minimal abnormalities might be heard upon lung auscultation. Diagnosis relies on the patient's history, physical examination, diagnostic imaging, and pathological examination of resection specimens, which reveals lymphocytic infiltration in the interstitial tissue of the alveoli. Treatment can include steroids and, in some cases, cytotoxic drugs. The prognosis is not well understood at this time. This article presents a case of 53-year-old Thai male patient with a medical history of papillary renal cell carcinoma and brain metastasis. During the follow-up appointment, a mass was found in the left lower lung along with occasional shortness of breath. The patient underwent left lower lobectomy with lymph node dissection, and the specimens were sent for pathological examination due to suspected metastatic cancer. Initial histopathological results favored a benign condition, which did not correlate with the clinical presentation and radiological findings. Therefore, a definitive diagnosis could not be made initially, and the specimens were sent to the Institute of Pathology for further consultation. The final diagnosis was lymphocytic interstitial pneumonia with no evidence of cancer. The patient was followed up with repeated chest CT scans, which showed no additional lung masses. The patient remained asymptomatic and continued with regular follow-ups.

Keywords: lymphocytic interstitial pneumonia, interstitial lung disease, pneumonia

Received: July 30, 2024; Revised: Aug 14, 2024; Accepted: Oct 15, 2024

Reg 4-5 Med J 2024 ; 43(4) : 625–633.

บทนำ

Interstitial lung disease เป็นกลุ่มโรคของความผิดปกติภายในปอด ที่เป็นผลมาจากการอักเสบจนเกิดเป็นแผลหรือพังผืดที่เนื้อเยื่อปอด ทำให้การแลกเปลี่ยนออกซิเจนในเลือดลดลง ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถหายใจได้ตามปกติ ลักษณะของปอดที่ผิดปกติ คือผนังเยื่อหุ้มปอดหนาตัวขึ้น มีการสะสมของ fibroblast, collagen, หรือ inflammatory cell ต่าง ๆ สามารถแบ่งประเภทของ interstitial lung disease ได้โดยใช้หลายลักษณะบ่งโรค (criteria) เช่น primary lung disease เปรียบเทียบกับ secondary to systemic

disease; acute เปรียบเทียบกับ chronic; granulomatous เปรียบเทียบกับ non-granulomatous; known cause เปรียบเทียบกับ unknown cause เป็นต้น โดยร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่เป็นโรค interstitial lung disease มักไม่มีสาเหตุที่ชัดเจน เรียกรวมว่า idiopathic interstitial pneumonia ซึ่งต้องอาศัย histologic feature ในการจำแนก¹ ในปัจจุบันได้จัดแบ่งตาม American Thoracic Society/ European Respiratory Society (ATS/ERS) โดยแบ่งออกเป็น 8 โรค ตามลักษณะ histopathology²⁻⁵ ดังที่แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตารางแสดงโรคและความชุกในกลุ่ม interstitial lung disease ตามลักษณะ histopathology

โรค	ความชุก (ร้อยละ)
Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)	47-64
Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)	14-36
Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD)	10-17 (รวมกับ DIP)
Desquamative interstitial pneumonia (DIP)	10-17 (รวมกับ RB-ILD)
Cryptogenic organizing pneumonia (COP)	4-12
Acute interstitial pneumonia (AIP)	<2
Lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)	<2
Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)	น้อยมาก

โรคเนื้อเยื่อปอดอักเสบชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocytic interstitial pneumonia; LIP) เป็นโรคที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ ในผู้ป่วยเด็กมักเกิดหลังจากการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* และมักมีโรคประจำตัวเป็น HIV infection ส่วนในผู้ใหญ่พบเพียงน้อยกว่าร้อยละ 2 อาจพบร่วมกับ autoimmune disease และไม่สัมพันธ์กับ HIV infection⁶ อาการและอาการแสดง ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการไอ หายใจเหนื่อย น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ มีไข้ เป็นมานานเป็นเดือน ตรวจร่างกายพบเสียงปอดผิดปกติแบบ crackle หรือตรวจไม่พบเสียงปอดผิดปกติเลย ผู้ป่วยบางรายอาจมาด้วยการตรวจพบก้อนในปอดโดยบังเอิญจากภาพตรวจทางรังสีวินิจฉัย ซึ่งจะเห็นได้ว่าอาการและการตรวจร่างกายไม่ได้จำเพาะกับตัวโรคโดยตรง⁷

การวินิจฉัยโรคนี้ทำได้โดยเอกซเรย์ พบได้ทั้ง linear reticular หรือ nodular opacity ซึ่งไม่ได้จำเพาะกับตัวโรคใด ๆ การใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ความละเอียดสูง (high-resolution CT) สามารถช่วยในการวินิจฉัยได้มากกว่า และยังช่วยบอกขอบเขตของตัวโรค โดยจะพบ centilobular หรือ subpleural nodule, thickened bronchovascular bundles, nodular ground glass opacity, และ cystic

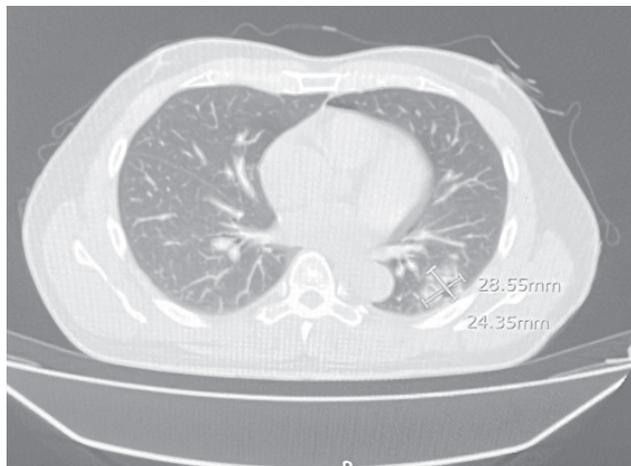
structure⁸ นอกจากนี้การทำ bronchoalveolar lavage จะสามารถช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคการอักเสบติดเชื้อ การทำ lung biopsy หรือ resection จะพบการขยายตัวของผนังถุงลมปอด โดยเซลล์อักเสบชนิด lymphocyte, plasma cell, histiocyte, และพบ germinal center หรือ multinucleated giant cell ร่วมกับ noncaseating granuloma ได้ ส่วนการทำ immunohistochemical staining และ flow cytometry สามารถใช้ช่วยแยก lymphocytic interstitial pneumonia กับ lymphoma โดย lymphocytic interstitial pneumonia จะพบ polyclonal (พบทั้ง B และ T cells) ส่วน lymphoma จะพบ monoclonal (พบเฉพาะ B หรือ T cells)

การรักษาทำได้โดย corticosteroid หรือ cytotoxic drugs แต่ประสิทธิภาพยังไม่ชัดเจน ในผู้ป่วยบางรายอาจหายได้เอง การดำเนินของโรคไปเป็น lymphoma, pulmonary fibrosis, หรือ respiratory insufficiency ยังไม่มีการศึกษาชัดเจน โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ห้าปี (five year survival) ประมาณร้อยละ 50-66 สาเหตุหลักของการเสียชีวิตคือ การติดเชื้อ⁹

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 53 ปี ปฏิเสธประวัติสูบบุหรี่และดื่มสุรา มีโรคประจำตัว คือ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคมะเร็งที่ไตชนิด papillary renal cell carcinoma ผู้ป่วยเคยได้รับการผ่าตัดไตซ้าย (radical left nephrectomy) เมื่อวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2563 หลังจากติดตามอาการมาประมาณ 1 ปี ผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องปวดหัวเรื้อรัง จึงทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบ left frontal lobe mass และได้รับการผ่าตัดตัดก้อนมะเร็งที่สมอง (craniotomy with tumor removal) ส่งตรวจทางพยาธิวิทยาพบเป็น metastatic poorly differentiated carcinoma ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยการฉายแสงจนครบ เมื่อเดือนธันวาคม พ.ศ. 2564 จากนั้นมีการนัดติดตามอาการมาเรื่อยๆ ผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ การตรวจร่างกายโดยรวมอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆอยู่ในเกณฑ์ปกติ

เมื่อวันที่ 8 มีนาคม พ.ศ. 2565 ผู้ป่วยได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทั้งช่องท้อง เพื่อ surveillance ผลตรวจพบก้อนที่ปอดกลีบซ้ายล่าง ขนาด 2.5 x 2.9 เซนติเมตร และมีความเป็นไปได้ที่จะเป็นมะเร็งปอดระยะก่อนลุกลาม (ภาพที่ 1) แพทย์อายุรกรรมโรคมะเร็งจึงได้ส่งปรึกษาแพทย์ศัลยกรรมทรวงอก และนัดทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก เมื่อวันที่ 5 พฤษภาคม พ.ศ. 2565 พบก้อนที่ปอดกลีบซ้ายล่าง ขนาดโตขึ้นกว่าเดิมเป็น 2.4 x 3.2 x 2.6 เซนติเมตร และยังคงพบบ่อน้ำเหลืองโตบริเวณหลอดลม หลอดเลือดแดงใหญ่ ขั้วปอด และไหปลาร้า (ภาพที่ 2) แพทย์ศัลยกรรมทรวงอกจึงได้พูดคุยแนวทางการรักษากับผู้ป่วยและญาติ ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดทรวงอกเพื่อตัดกลีบปอดและเลาะต่อมน้ำเหลืองโดยใช้กล้องช่วย (VATS left lower lobe lobectomy with lymph node dissection) และส่งตรวจทางพยาธิวิทยา เนื่องจากสงสัยเรื่องมะเร็งปอด หรือมะเร็งจากอวัยวะอื่นแพร่กระจายมาที่ปอด



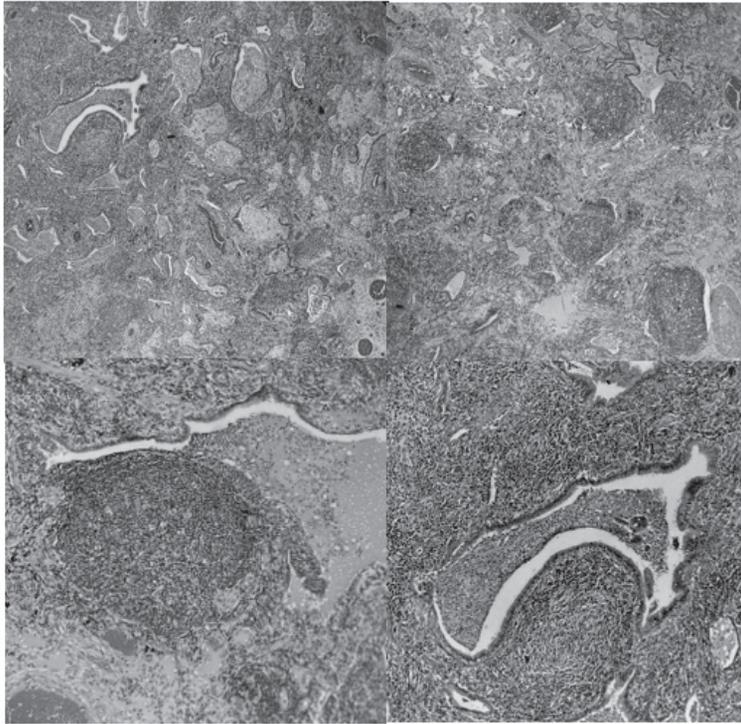
ภาพที่ 1 ภาพจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทั้งช่องท้อง (CT scan whole abdomen) (8/3/65) พบ A 2.5 x 2.9 cm ground-glass nodule with internal bubbly appearance at left lower lobe, possible pre-invasive lung cancer (follow-up with CT chest is recommended); Post left nephrectomy without local recurrence



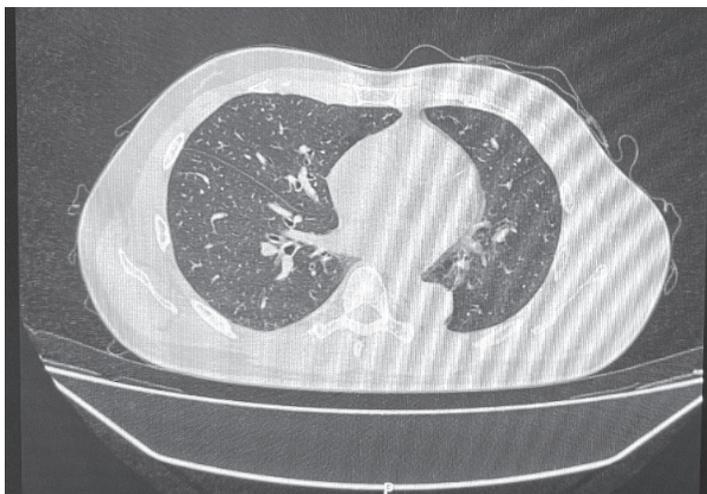
ภาพที่ 2 ภาพจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องปอด (CT chest) (5/5/65) พบ Slightly increased size of a 2.4 x 3.2 x 2.6 cm ground-glass pulmonary mass with internal bubble lucencies at left lower lobe (lung cancer is suspected until proven otherwise); Several small bilateral lower paratracheal, subaortic, right hilar and left supraclavicular nodes, up to 0.7 cm in short axis

จากการส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ชิ้นเนื้อที่ได้มาเป็นปอดกลีบซ้ายล่าง เมื่อดูด้วยตาเปล่าพบเป็นก้อนสีน้ำตาลอ่อน ลักษณะแน่นเล็กน้อย ขอบเขตไม่ชัดเจนขนาด 2.0 x 2.1 x 2.2 เซนติเมตร ก้อนอยู่ชิดเยื่อหุ้มปอดและห่างจาก bronchial resection 2 เซนติเมตร เมื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยาพบลักษณะรอยโรคที่ขอบเขตไม่ชัด ประกอบด้วย ciliated epithelial cells ที่มี mucinous cytoplasm เรียงตัวแบบ irregular glandular pattern ร่วมกับมี inflammatory cell ชนิด lymphocyte, plasma cell, และ macrophage ไม่พบ granuloma หรือ organism ที่ชัดเจน นอกจากนี้ยังพบหลอดลมขนาดเล็กที่ขยายตัว และมี macrophage, neutrophil อยู่ภายใน (ภาพที่ 3) และไม่พบรอยโรคหรือความผิดปกติในต่อมน้ำเหลือง

การวินิจฉัยเบื้องต้นจากโรงพยาบาลเจ้าพระยามรธา จึงออกผลเป็น presence of ciliated epithelial cells arranged in irregular glandular pattern, surrounded by lymphocyte aggregation และได้ให้ differential diagnosis 5 โรค¹⁰⁻¹³ ดังที่แสดงในตารางที่ 2 หลังจากนั้นจึงได้ส่งสไลด์จุลพยาธิวิทยาปรึกษาสถาบันพยาธิวิทยา และผลการวินิจฉัยยืนยัน (definite diagnosis) เป็น lymphocytic interstitial pneumonia ไม่พบ organism, granuloma, หรือ malignancy ผู้ป่วยได้รับการติดตามอาการและเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องปอดซ้ำ เมื่อวันที่ 28 มีนาคม พ.ศ. 2566 ไม่พบก้อนเพิ่มเติมในปอด (ภาพที่ 4) ผู้ป่วยอาการปกติดีและได้รับการติดตามอาการต่อเนื่อง



ภาพที่ 3 ซ้ายบน: Section shows ill-defined lesion, composed of ciliated epithelial cells, arranged in irregular glandular pattern. ขวาบน: Section shows thickening alveolar septa with scattered lymphocytic aggregation. ซ้ายล่าง: Section shows lymphoid aggregation with occasional germinal center. ขวาล่าง: Sections shows dilated bronchioles filled by macrophages and neutrophils.



ภาพที่ 4 ภาพจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องปอด (CT chest) (28/3/66) พบ No evidence of new significant pulmonary mass (S/P left lower lobectomy with post operative fibrosis adjacent at left hilum)

ตารางที่ 2 ตารางแสดงการวินิจฉัยแยกโรคตามลักษณะจุลพยาธิวิทยาในผู้ป่วยรายนี้

โรค	ลักษณะจุลพยาธิวิทยา
Lymphocytic Interstitial Pneumonia (LIP)	<ul style="list-style-type: none">- Dense lymphocytic and plasma cell infiltration in interstitial spaces- Thickened alveolar septa- Occasional germinal centers- Scattered lymphoid aggregates- Immunohistochemistry: polyclonal of CD3 and CD20
Bronchus Associated Lymphoid Tissue (BALT)	<ul style="list-style-type: none">- Prominent lymphoid follicles with germinal centers along the bronchi- Organized lymphoid tissue- Peribronchiolar involvement- Mixed inflammatory cells- Immunohistochemistry: polyclonal of CD3 and CD20
Lymphoma (Pulmonary)	<ul style="list-style-type: none">- Monomorphic lymphoid cells in sheets or nodules- Angioinvasion- Lymphoepithelial lesions (in some subtypes)- Variable cell size and morphology- Immunohistochemistry: monoclonal of CD3 or CD20 and other markers depending on subtype (e.g., CD5, CD10, etc.)
Peribronchiolar Metaplasia	<ul style="list-style-type: none">- Metaplasia of bronchiolar epithelium- Cuboidal or columnar epithelial cells lining the bronchioles- Mild chronic inflammation- Mild fibrosis
Mucinous Adenocarcinoma of the Lung	<ul style="list-style-type: none">- Abundant extracellular mucin production- Glandular structures lined by columnar epithelial cells- Variable nuclear atypia- Invasion into surrounding tissue- Special stains: mucicarmine, alcian blue- Immunohistochemistry: TTF-1, CK7, napsin A

สรุป

โรคเนื้อเยื่อปอดอักเสบชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocytic interstitial pneumonia; LIP) เป็นโรคที่พบได้น้อยมากในเวชปฏิบัติ ในผู้ใหญ่ยังไม่ทราบสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของโรคที่ชัดเจน ไม่มีอาการหรืออาการแสดงที่จำเพาะต่อโรค ทำให้ยากต่อการวินิจฉัย การตรวจเพิ่มเติมโดยการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาสามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ การรักษาสารสามารถทำได้ทั้งติดตามอาการและการใช้ยา corticosteroid หรือ cytotoxic drugs สาเหตุการเสียชีวิตมักเกิดจากการติดเชื้อ โรคนี้สามารถพัฒนาไปเป็น lymphoma หรือ progressive pulmonary fibrosis ได้ แต่จากการศึกษาพบว่าการดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคนี้อย่างไม่ชัดเจน ทำให้จำเป็นต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานและยังต้องมีการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับโรคนี้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc AM Thorac Soc* 2006;3(4):285–92. doi: 10.1513/pats.200601-005TK.
2. Dekan G. Histological classification of interstitial lung diseases. *Z Rheumatol* 2003;62(1):16–20. doi: 10.1007/s00393-003-0476-0.
3. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/ European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277–304. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
4. Larsen BT, Colby TV. Update for pathologists on idiopathic interstitial pneumonias. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(10):1234–41. doi: 10.5858/arpa.2012-0225-RA.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(6):733–48. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
6. Bayes HK, Chalmers GW. Castleman disease and lymphocytic interstitial pneumonia: a complex diagnostic and management challenge. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(4):665–8. doi: 10.1093/rheumatology/kew420.
7. Lucà S, Pagliuca F, Perrotta F, et al. Multidisciplinary approach to the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias: focus on the pathologist’s key role. *Int J Mol Sci* 2024;25(7):3618. doi: 10.3390/ijms25073618.
8. Johkoh T, Fukuoka J, Tanaka T. Rare idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) and histologic patterns in new ATS/ERS multidisciplinary classification of the IIPs. *Eur J Radiol* 2015;84(3):542–6. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.11.032.

9. Zhu C, Hu J, Wu J, et al. Transformation of lymphoid interstitial pneumonia (LIP) into malignant lymphoma in patients with Sjogren's syndrome: a case report and literature review. *J Cardiothorac Surg* 2022;17(1):79. doi: 10.1186/s13019-022-01826-6
10. Foo SY, Phipps S. Regulation of inducible BALT formation and contribution to immunity and pathology. *Mucosal Immunol* 2010;3(6):537–44. doi: 10.1038/mi.2010.52.
11. Plesch BEC. Histology and immunohistochemistry of bronchus associated lymphoid tissue (BALT) in the rat. In: Nieuwenhuis P, van den Broek AA, Hanna MG Jr, editors. *Vivo Immunology: Advances in experimental medicine and biology*, vol 149. Boston, MA: Springer; 1982. 369–77.
12. Fukuoka J, Franks TJ, Colby TV, et al. Peribronchiolar metaplasia: a common histologic lesion in diffuse lung disease and a rare cause of interstitial lung disease: clinicopathologic features of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2005;29(7):948–54. doi: 10.1097/01.pas.0000168177.71405.ac.
13. Boland JM, Maleszewski JJ, Wampfler JA, et al. Pulmonary invasive mucinous adenocarcinoma and mixed invasive mucinous/nonmucinous adenocarcinoma-a clinicopathological and molecular genetic study with survival analysis. *Hum Pathol* 2018;71:8–19. doi: 10.1016/j.humpath.2017.08.002.

