

Akciğerde Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma-Nadir Olgu

Pulmonary Anaplastic Large Cell Lymphoma - a Rare Case

Züleyha Bingöl¹, Aylin Pıhtılı¹, Gülfer Okumuş¹, Esen Kıyan¹, Öner Doğan², Levent Tabak¹

¹İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL) lenfomaların %2-3'ünü oluşturan NHL alt grubudur. Akciğer tutulumu nadirdir (%5-15). Burada akciğer ve mediasten tutulumunun eşlik ettiği evre IV nötrofilden zengin tipte ABHL olgusu sunulmuştur. Otuz bir yaşında kadın, boyun ve aksillalarda fistülize, pürülan akıntılı şişlikler, memelerde büyüme ve gerginlik şikayetleriyle bir merkeze başvurmuş. Antibiyoterapiyle lezyonlar gerilememiş, ateş ortaya çıkmış. Aksiller bölge ve memeden alınan yumuşak doku biyopsilerinde; piyojenik granülasyon dokusu saptanmış. Spesifik ve nonspesifik kültürlerde üreme olmamış. Klinik-radyolojik tüberküloz düşünülerek üç ay antitüberküloz tedavi verilmiş. Lezyonlarda progresyon olması üzerine servismize yatırıldığında; boyun ve aksillalarda ağrılı akıntılı lezyonlar, memelerde gerginlik ve hassasiyet, yüksek ateş mevcuttu. Laboratuvarında; anemi, trombositoz, nötrofilik lökositoz, düşük demir düzeyi ve demir bağlama kapasitesi, yüksek CRP saptandı. Periferik yaymada atipik hücre izlenmedi. Lezyonlardan alınan anaerob, aktinomiçes, mikobakteri, nokardia, tularemi ve nonspesifik kültürlerde üreme olmadı. Ampirik ampisilin-sulbaktam başlandı. Toraks BT'de mediastende konglomere LN'ları ve sol üst lob apikoposteriorda 2cm kalın duvarlı kavite, milimetrik nodüller izlendi. Batın BT normaldi. Boyun BT'de; yağlı planı silen kitle lezyonlar, submandibular LN'ları saptandı. Boyun ve aksiller lezyonların biyopsisi ile CD30 (+) ABHL'nın nötrofilden zengin varyantı tanısı kondu. Pulmoner parankim, mediasten, boyun, aksiller bölge ve meme tutulumu nedeniyle evre IV ABHL tanısı kondu. Beş kür kemoterapi sonrasında lezyonlarda belirgin gerileme sağlandı. (*Tur Toraks Der 2009;10:44-6*)

Anahtar sözcükler: Anaplastik lenfoma, lenfoma akciğer tutulumu, büyük hücreli lenfoma

Geliş Tarihi: 21. 02. 2007 Kabul Tarihi: 07. 06. 2007

GİRİŞ

Lenfoid neoplazmaların %34-40'ı ektranodaldır ancak akciğer başlangıçlı ektranodal tutulum %4 görülür [1,2]. Anaplastik büyük hücreli lenfoma, NHL'nın bir alt grubudur. Tüm lenfomaların %2-3'ünü oluşturur [3-5]. Çoğunlukla çocuklarda ve genç erişkinlerde rastlanılır. Yaklaşık %40-65'i ektranodal tutulumla seyredir. En sık görülen ektranodal tutulum deridir [6]. Akciğer tutulumu nadirdir (%5-15). Akciğer tutulumu olanlarda hastalığın evrelemesi Ann Arbor sınıflaması ile yapılır [7,8]. Buna göre; evre 1: yalnızca akciğer tutulumu (bilateral de olabi-

ABSTRACT

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a rare NHL, representing only 2-3% of all lymphomas. Pulmonary involvement is rare (5-15%). A thirty one year old female was admitted to a center with purulent fistulized lesions on the neck and axilla and enlargement of the breasts. There was no improvement with antibiotics and she had a fever. Pyogenic granulation was detected in the soft tissue biopsy of the axillary and breast. All the cultures were negative. Antituberculosis therapy was given for three months. This patient was admitted to our clinic due to clinical progression. Bilaterally painful, purulent flowing lesions on the neck and axilla, tension and sensitive breasts and high fever were found. Anemia, thrombocytosis, neutrophilic leukocytosis, low iron level and iron binding capacity and high CRP levels were detected in the laboratory tests. Anaerobic, actinomycosis, mycobacteria, nocardia and tularemia cultures were negative. Thorax CT showed a mediastinal conglomerate LN, left upper apicoposterior cavitory lesion and millimetric nodules. Abdominal CT was normal. Neck CT showed masses which erased the fat plain and submandibular LN. LN biopsy diagnosed an inflammatory variant of CD30(+) ALCL. It was considered to be stage IV due to pulmonary parenchyma, mediastinum, neck, axilla and breast involvement. After five chemotherapy sessions, there was a significant improvement in the lesions. (*Tur Toraks Der 2009;10:44-6*)

Key words: Anaplastic lymphoma, pulmonary lymphoma, large-cell lymphoma

Received: 21. 02. 2007 Accepted: 07. 06. 2007

li), evre 2a: akciğer tutulumu ve hiler lenfadenopati, evre 2b: akciğer tutulumu ve mediastinal lenfadenopati, evre 3: akciğer ve diyafragma altındaki lenf bezlerinin tutulumu, evre 4: ekstralatenfatik organ veya dokuların bir veya fazlasının difüz olarak tutulumu [7].

Burada evre 4 nötrofilden zengin tipte anaplastik lenfoma olgusu sunulmuştur

OLGU

Otuz bir yaşında kadın hasta boyun ve her iki koltuk altında cilde fistülize, pürülan akıntılı şişlikler, her iki

meme de büyüme ve gerginlik şikayetleri ile bir merkeze başvurmuş. İki hafta amoksilin-klavulonik asit kullanmış; ancak lezyonlar gerilememiş ve ateş ortaya çıkmış. Bunun üzerine sol koltuk altı ve sol memedeki yumuşak dokudan biyopsi yapılmış. Dokuların incelemesinde piyojenik granülasyon dokusu ve normal meme dokusu saptanmış. Spesifik ve nonspesifik kültürlerde üreme olmamış. Klinik ve radyolojik olarak tüberküloz düşünülerek üç ay boyunca antitüberküloz tedavi uygulanmış. Tedavi altında lezyonlarda ilerleme olması üzerine polikliniğimize başvuran hasta yatırıldı. Fizik muayenesinde; bilateral boyun ve aksillar bölgede ağrılı akıntılı lezyonlar (Şekil 1), her iki memede gerginlik ve hassasiyet mevcuttu. Ateşi 38 derece idi. Laboratuvar tetkiklerinde anemi (HCT:%26.8), trombositoz ($501 \times 10^3/\mu\text{l}$), nötrofilik lökositoz ($27 \times 10^3/\mu\text{l}$), düşük demir düzeyi (13 mcg/dl) ve demir bağlama kapasitesi (225 mcg/dl), yüksek CRP düzeyi (123 mg/dl) saptandı. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, poikilositoz, anizositoz ve toksik granülasyon mevcuttu. Atipik hücre izlenmedi. Ampirik ampisilin-sulbaktam (4x1gr iv) tedavisi başlandı. Sol aksiller lezyondan alınan materyalin direkt yaymasında aktinomiçese özgü sülfür granülleri ve dallanma gösteren filamentöz yapıya rastlanmadı. Erlich-Ziehl-Neelsen boyamada aside rezistan bakteri saptanmadı. Anaerob, aktinomiçese, mikobakteri, nokardia, tularemi ve nonspesifik kültürlerde üreme olmadı. Meme USG'de; lobüle konturlu, septalı kistik lezyon izlendi ve pü aspirasyonu edildi. Kültürlerde üreme olmadı. Biyopsinin histopatolojik incelemesinde fibrin kitleleri, yaygın sitolitik değişiklikler gösteren abse alanları saptandı. Toraks BT'de mediastende konglomere lenf nodları ve sol akciğer üst lob apikoposterior segmentte 2cm çaplı kalın duvarlı kaviter lezyon, birkaç adet milimetrik nodül izlendi (Şekil 2). Batın BT normaldi. Boyun BT'de; bilateral kaslar arası yağlı planı silen kitle lezyonlar, submandibular bölgede lenfadenopatiler saptandı. Boyun ön yüzde 1x1.5 cm iki adet santrali hipodens, cildi infiltre eden kitle saptandı. Meme ve aksillar bölgeden yapılan biyopsi preparatları yeniden değerlendirildiğinde; deri, deri ekleri, deri altı yumuşak dokuda yer yer abseleşen nekrotik alanlar gösteren infiltrasyon saptandı. İnfiltrasyon içinde yer yer topluluklar oluşturmuş, serpinti halinde dağılmış geniş vakuoler sitoplazmalı iri, yer yer multilobule anaplastik şekilli nüvelere sahip atipik hücreler görüldü. Bu hücrelerde CD30 yaygın kuvvetli (+), CD15(-), CD20(-), CD45RO (-), ALK - 1 (-), Fascin zayıf şüpheli (+), LCA (-), CD1a (-), S-100p (-) saptandı. Bu bulgular anaplastik büyük hücreli lenfomanın nötrofilden zengin varyantı olarak yorumlandı. Pulmoner parankim, mediasten, boyun, aksiller lenf nodları ve meme tutulumu olan olguya evre IV anaplastik büyük hücreli lenfoma

tanısı konularak 6-8 kür kemoterapi (CHOPP tedavisi) planlandı. Beş kür kemoterapi sonrasında klinik, laboratuvar (Lökosit $12.4 \times 10^3/\mu\text{l}$, sedimentasyon 26 mm/sa ve CRP 11.5 mg/dl) ve radyolojik bulgularında belirgin gerileme sağlandı (Şekil 3).

TARTIŞMA

Burada pulmoner ve extrapulmoner tutulumlu nadir bir anaplastik büyük hücreli NHL lenfoma olgusu sunulmuştur.

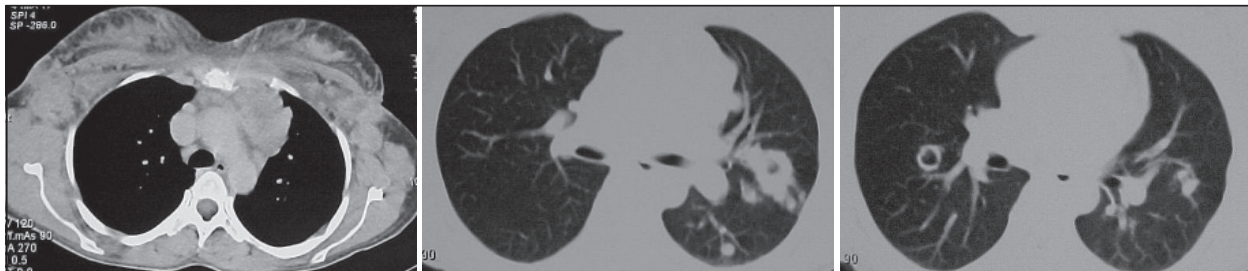
Anaplastik büyük hücreli lenfoma (KI-1 lenfoma) Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubunun sınıflamasına göre NHL'nın T hücreli bir alt grubudur [3,4,9]. CD30 antijeni ekspresye eden pleomorfik büyük neoplastik lenfoid hücrelerin proliferasyonu ile karakterizedir. Özellikle deri olmak üzere ektranodal tutulumla birlikte dir. Olguların %15'inde deri tutulumu bildirilmiş olup bizim olgumuzdaki deri lezyonlarının da etkilenmiş boyun lenf nodlarının deriye fistüleze olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür [10].

İlk tanı anında lenfomaların intratorasik tutulumları çok düşüktür [1,3]. Bir çalışmada; intratorasik lenfoma tanısı olan 18 kişinin retrospektif değerlendirilmesinde; 18 (%100) hastada mediastinal lenf nodu büyümesi, 8 (%44.4) hastada bilateral ve 6 (%33.3) hastada unilateral hilar dolgunluk, 3 hastada (%16.6) kitle, 1 (%5.5) hastada konsolidasyon görünümü, 2 (%11.1) hastada ateletazi ve 3 (%16.6) plevral sıvı ile uyumlu radyolojik görünüm saptanmış [9]. NHL'de mediastinal tutulum olmadan izole pulmoner tutulum daha sıktır. Parankim tutulumunun ayırıcı tanısına infeksiyöz, non-infeksiyöz çok sayıda hastalık girebileceğinden tanıda esas histopatolojik verifikasyondur. Bizim olgumuzda da mediastinal lenf nodlarına her iki akciğer parankiminde kaviteleşmiş nodüller eşlik etmekteydi. Tanı meme ve aksilladan alınan doku biyopsisi ile konulmuştur.

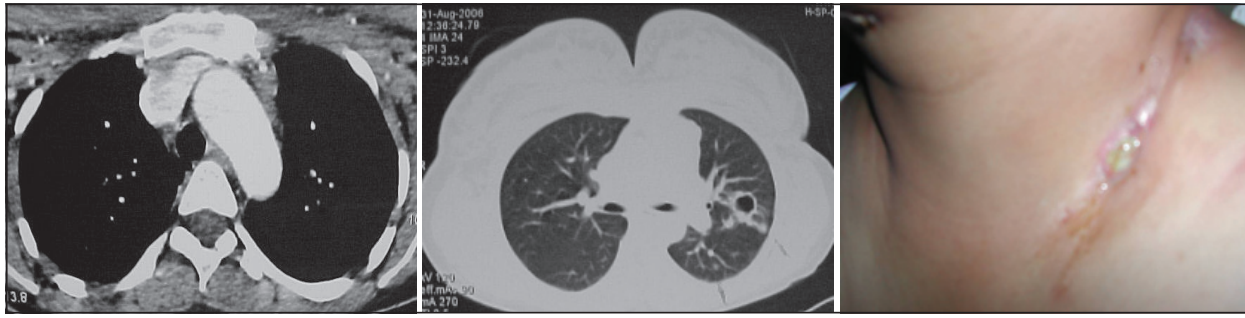
Laboratuvarında NHL ile uyumlu olarak anemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu mevcuttu.



Şekil 1a-b. Boyun ve koltuk altındaki fistüleze, akıntılı lezyonlar



Şekil 2a-b-c. Toraks BT'de mediastende arkus aorta düzeyinde sol tarafta konglomere birkaç adet lenf nodu ve sol akciğer üst lob apikoposterior segmentte kalın duvarlı 2 cm çaplı kaviter lezyon ve etrafında birkaç adet milimetrik nodül izlendi



Şekil 3a-b-c. KT sonrası LN'ları, kaviter lezyonlar ve cilt lezyonlarında gerileme sağlandı

Fistülize akıntılı lezyonlar, memelerde gerginlik, ateş ve başlangıçta olan öksürük, balgam intratorasik lenfomada da olabilecek semptomlardı [10]. Bu semptomlar nonspesifikti ve sekunder bakteriyel infeksiyon da olası bir nedendi. Ancak antibiyoterapiler ile iyileşme olmaması ve etken gösterilememesi bu ihtimalden uzaklaştırmaktaydı. Fistülize akıntılı lenfadenopatilerle seyredebilecek diğer infeksiyon etkenleri araştırıldı. Bu amaçla olgumuzda aktinomiçes, nokardiya, mantar, leptospira, tüberküloz ve atipik etkenlere yönelik kültürler yapıldı. Herhangi bir etken üretilmedi. Olgumuz başlangıçta nonspesifik antibiyoterapileri takiben üç ay ampirik antitüberküloz tedavi almıştı. Antitüberküloz tedavi altında klinik bulgularda veya intratorasik lezyonlarda progresyon saptanmıştı. Olgumuzda parankimdeki lezyonların histopatolojik tanısı olmamasına rağmen olası bütün diğer tanılar dışlanmıştır ve kemoterapi sonrası mevcut lezyonlarda iyileşme saptanmıştır. Lezyonların atipik olarak akıntılı ve fistülize olması lenfomanın nötrofilden zengin tipte olmasına bağlanmıştır.

Intratorasik lenfomaların tedavisinde; kemoterapi, radyoterapi, bunların kombinasyonları, kök hücre transplantasyonları ve büyüme faktörleri tedavileri uygulanmaktadır. NHL'de prognoz; yaş, evre, performans durumu, ektranodal tutulum, LDH düzeyi ve histopatolojik tanıya bağlıdır. Yaşın 60'ın üzerinde olması, yüksek LDH düzeyi, 'Eastern Cooperative Oncology' Grubu'nun performans skalası 2-4 arasında olması, evre 3/4 hastalık, ektranodal tutulum kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Bizim olgumuzda ektranodal tutulum ve evre 4 hastalık varlığı kötü prognostik faktörlerdi. Yaygın hastalıkta saptanan ve prognozla ilişkili bulunan LDH yüksekliği bizim olgumuzda yoktu. Anaplastik büyük hücreli tipin çoğunlukla orta ve yüksek grade lenfomalar gibi davrandığı, kemoterapiye yanıtın iyi olduğu, %60-90 arasında değiştiği bildirilmiştir. CD 30+'lığının erken yaş, sistemik tutulum ve iyi prognozla birlikteliği bildirilmiştir [6,10]. Olgumuzdaki iyi prognoz göstergeleri; erken yaş, normal LDH düzeyi ve CD 30+'lığıdır. Nitekim olgumuzda 5 kür kemoterapi sonrası mediastinal, parenkimal ve cilt lezyonlarında belirgin iyileşme sağlanmıştır (Şekil 3). Ancak bu erken yanıt hastalığın prognozu hakkında fikir edinmek için yeterli değildir.

Otopsilerde lenfomalı hastaların %30'unda plevral invazyon saptanırken, tüm malign plevral efüzyonların ancak %13'ünü lenfomalar oluşturur [1,11]. Sıvı oluşumu NHL'de plevral invazyona bağlıdır [1,11,12]. Ancak bu olguda plevra tutulum izlenmedi. Tanı anında veya takip eden hemoptizi sırasında bronkoskopik olarak endobronşial lezyon da saptanmadı.

Lenfomaların seyrek olarak difüz submukozal infiltratlar ya da nodüller şeklinde multipl, soliter endobronşiyal tutulumu da bildirilmiştir [13]. Nodüler form, yuvarlak ya da oval 0.2-3.5 cm çapında, spiküler uzanımları olan, hava bronkogramları içeren ve kavitasyon gösterebilen, tek yada multipl, unilaterale ya da bilaterale, daha çok alt loblarda yerleşen nodüllerle karakterizedir [13]. Multipl nodül %5-10 saptanır. NHL'da kaviter nodül çoğunlukla agresif hastalıkla birliktedir [14]. Bu olgu; nodal ve ektranodal olarak, farklı intratorasik yerleşim gösterebilmeleri nedeniyle lenfomaların, ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmaları gerektiğini göstermektedir. Elde edilen veriler, gelecekte aynı hastalığa sahip kişilere tanısalla yaklaşımında temel oluşturması amacıyla sunuldu.

KAYNAKLAR

1. Berkman N, Breuer R. Pulmonary involvement in lymphoma. *Respir Med* 1993;87:85-92.
2. Varona JF, Guerr JM, Grande C, et al. Primary pulmonary lymphoma: Diagnosis and follow-up of 6 cases and review of an uncommon entity. *Tumori* 2005;91:24-9.
3. Pietra GG, Salhany KE. Lymphoproliferative and hematologic disease involving the lung. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al (eds). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Philadelphia: McGraw-Hill, 1998;1861-79.
4. Rosai J. Lymph node. *Acherman's surgical Pathology*. 8th ed. St Louis: Mosby, 1996:1661-773.
5. Close PM, Macrae MB, Hammond JM, et al. Anaplastic large-cell Ki-1 lymphoma. Pulmonary presentation mimicking miliary tuberculosis. *Am J Clin Pathol* 1993;99:631-6.
6. Beltran S, de Tomas Labat ME, Ferreras Fernandez P. Primary Ki-1 positive anaplastic large cell non-Hodgkin's lymphoma of the lung. A case study and review of the literature. *An Med Interna* 2001;18:587-90.
7. Kim JH, Lee SH, Park J, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:510-4.
8. Lister TA, Crowter D. Staging for Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990;17:696-703.
9. Bosn J. A case of t/null anaplastic large cell lymphoma arising in lung. *Basic Med Sci* 2006;6:34-7.
10. Tilly H, Gaulard P, Lepage E, et al. Primary anaplastic large-cell lymphoma in adults: clinical presentation, immunophenotype, and outcome. *Blood* 1997;90:3727-34.
11. Özdemir Sezer C, Selçuk Sönmez Ö, Saka D, ve ark. İntratorasik lenfoma olgularımızın özellikleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003;51:183-9.
12. Bonomo L, Ciccotosto C, Guidotti A, et al. Staging of thoracic lymphoma by radiological imaging. *Eur Radiol* 1997;7:1179-89.
13. Koss MN, Hocholzer L, Nichols PW, et al. Primary non-Hodgkin lymphoma and pseudolymphoma of lung: a study of 161 patients. *Hum Pathol* 1983;14:1024-38.
14. Cartier Y, Johkoh T, Honda O, Müller NL. Primary pulmonary Hodgkin's disease: CT findings in three patients. *Clin Radiol* 1999;54:182-4.