

Primer Pulmoner Lenfoma (Balt Lenfoma): Olgu Sunumu

Primary Pulmonary Lymphoma (BALT Lymphoma): A Case report

İpek Ünsal¹, Ceyda Anar¹, Ufuk Yılmaz¹, Hüseyin Halilçolar¹, Aydanur Kargı², Özden Pişkin³

¹Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) genellikle hiler, mediastinal lenf nodlarını ve dalağı tutan malign bir lenfoproliferatif hastalıktır. NHL olgularının %24-40'ında ektranodal tutulum saptanmakta iken primer pulmoner lenfoma (PPL) ender olarak görülmektedir. PPL tanı sırasında ve tanıyı takip eden 3 ayda başka bir organ tutulumu olmaksızın, bir veya iki akciğerin parankim ve/veya bronşlarında görülen klonal lenfoid proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır. Bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) lenfoma, en sık olarak görülmekte olup PPP'lerin üçte ikisinden fazlasını oluşturur. Genellikle, sessiz ve yavaş seyirli bir hastalık olan PPL, tesadüfi olarak çekilen radyografilerde saptanmaktadır. Radyolojik olarak pnömoniye, akciğerin kanserlerini taklit edebilen, özellikle rezolüsyonu geciken pnömonilerin ayırıcı tanısında yer alması gereken, prognozu iyi olan malign bir hastalıktır.

(*Tur Toraks Der 2010; 11: 80-3*)

Anahtar sözcükler: Primer pulmoner lenfoma, bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) lenfoma

Geliş Tarihi: 24. 06. 2007 Kabul Tarihi: 11. 01. 2008

ABSTRACT

Extranodal involvement of NHL is detected in 25-40% of patients, while primary lung involvement is very rare. Primary pulmonary lymphoma (PPL) is defined as clonal lymphoid proliferation involving one or both lungs in a patient with no detectable extrapulmonary involvement at diagnosis, or following 3 months. Bronchus associated lymphoid tissue (BALT) lymphoma comprises more than two-thirds of all primary pulmonary lymphomas. PPL generally follow an indolent and slow clinical course and is detected incidentally on radiograms. It may masquerade as pneumonia and lung tumors, and this disease should be kept in mind, especially in the differential diagnosis of nonresolving pneumonias.

(*Tur Toraks Der 2010; 11: 80-3*)

Key words: Primary pulmonary lymphoma, bronchus associated lymphoid tissue (BALT) lymphoma

Received: 24. 06. 2007 Accepted: 11. 01. 2008

GİRİŞ

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) lenf nodlarının malign bir hastalığıdır. Lenf sisteminin malignitelerinde akciğerler genellikle hematogen yayılım ya da hiler veya mediastinal bezlerden direkt yayılım ile sekonder olarak etkilenirken, lenfomalar, ender olarak akciğerin primer hastalığı şeklinde de karşımıza çıkabilmektedirler. Primer pulmoner lenfoma (PPL) tanı sırasında ve tanıyı takip eden 3 ayda başka bir organ tutulumu olmaksızın, bir veya iki akciğerin parankim ve/veya bronşlarında görülen klonal lenfoid proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır [1,2]. PPL tanımı düşük evreli B-hücreli lenfoma, yüksek evreli B-hücreli lenfoma ve lenfomatoid granülamatozis histolojik tiplerini kapsamaktadır [1,3].

NHL'da genellikle mediastinal, hiler lenf nodları ve dalak tutulumu saptanır. Ektranodal tutulum NHL olgularının %24-50'sinde görülmekte olup lenf nodları dışında en sık tutulan organlar; gastrointestinal sistem, nazofarinks, beyin,

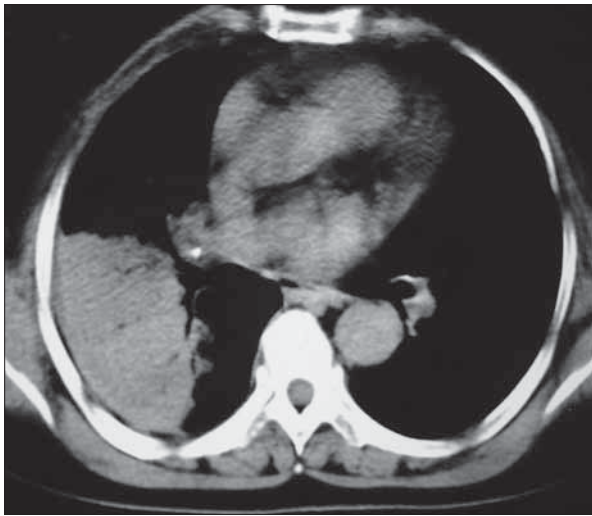
deri, kemikler, tiroid, tükürük bezi ve testislerdir. Ender olarak da akciğer ve kalp tutulumu saptanmaktadır. Ektranodal tutulum gösterenlerin %3-4'ünde akciğer primer odak olarak tutulmakta iken, tüm NHL olguları göz önüne alındığında ise PPL %0.5-1 oranında bulunmaktadır [4]. Az görülen bir hastalık olması nedeniyle tanı ve tedavi aşamasında zorluklar yaşanabilmektedir.

Burada, NHL'nin çok az görülen bir alt tipi alan primer pulmoner lenfomanın, klinik, histopatolojik, radyolojik bulguları literatür eşliğinde sunulmaktadır.

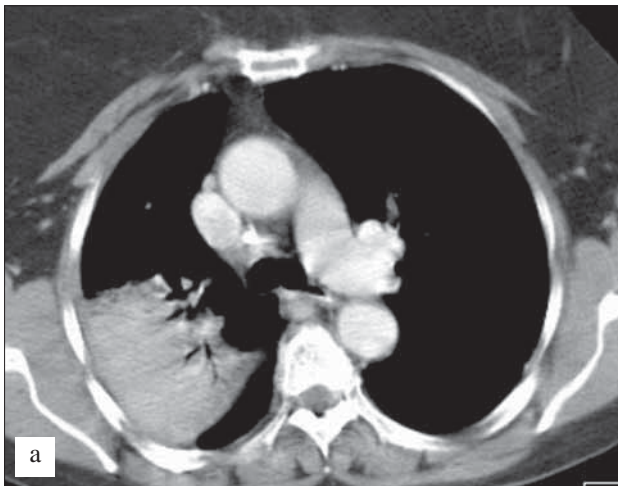
OLGU

65 yaşında kadın hasta 1 yıldır aralıklı ateş yüksekliği ve sırtının sağ tarafında ağrı yakınmasıyla başvurdu. Özgeçmişinde diyabetes mellitus ve hipertansiyonu mevcuttu. Rutin laboratuvar testlerinde sedimentasyon yüksekliği (99 mm/saat) ve lökositoz (12500/mm³) saptandı. Fizik muayenesinde solunum ve diğer sistemler doğaldı.

Akciğer grafisinde sağ akciğer orta ve alt zonda 6 santim çapında düzgün sınırlı homojen dansite artışı saptandı. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT), sağ üst lob posterior segmentte kostal plevraya ve major fissüre komşu olarak uzanan yaklaşık 6 cm çapında yumuşak doku kitlesi ve kitleye komşu olup içinde hava bronkogramları izlenen atelektazi alanları , ayrıca sol üst lob posterior ve alt lob süperior ile sağ alt lob posterior bazal segmentlerde metastaz kuşkusu olan milimetrik nodüller izlendi (Şekil 1). Bronkoskobik incelemesinde, endobronşial lezyon izlenmedi, ancak sağ orta lob bronşunda dıştan bası mevcuttu. Transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ve fırçalamayla elde edilen materyalin histopatolojik incelemesinde malignite bulgusuna rastlanmadı, çok sayıda yangı elemanları izlendi. Pnömoni ön tanısı ile ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Kontrole gelmesi önerilerek taburcu edilen hastanın üç hafta sonra çekilen radyogramında regresyon saptanmadı. Bronş primer malignitesi ayırıcı tanısının yapılabilmesi amacıyla hastaya toraks BT eşliğinde transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİİAB) yapıldı. Histopatolojik inceleme sonucunda hemorajik zeminde çok sayıda yangı elemanları izlenmesi, malign hücre saptanmaması nedeniyle olguda



Şekil 1. Olgunun ilk başvurusundaki toraks bilgisayarlı tomografi bulguları



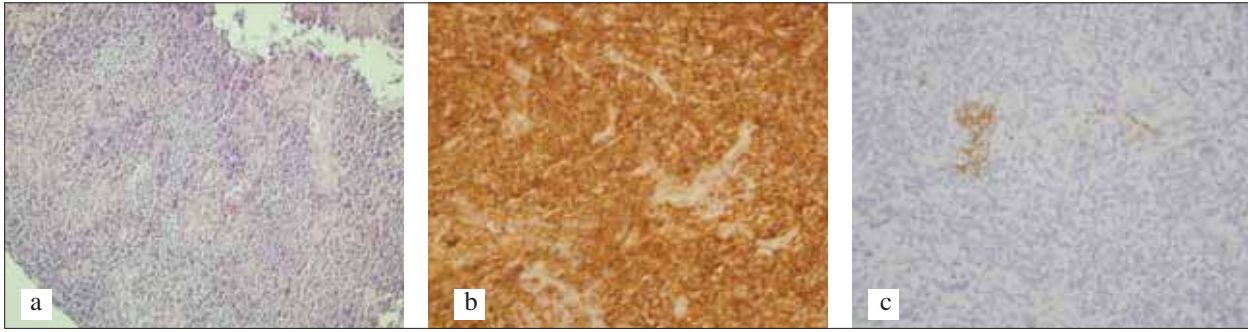
Şekil 2a-b. Olgunun iki yıl sonrasında çekilen toraks BT bulguları

geç rezolüsyon gösteren pnömoni olduğu düşünülerek izleme alındı. Belirgin bir yakınması olmaması nedeniyle önerilen tarihte kontrole gelmeyen olgu iki yıl sonra yine sırtının sağ tarafında ağrıyla hastanemize başvurdu. Rutin laboratuvar testlerinde sedimentasyon yüksekliği (80 mm/saat) dışında patolojiye rastlanmadı. Akciğer grafisinde, iki yıl önceki çekilen grafide görülen lezyonda minimal progresyon olduğu izlendi. Toraks BT'sinde de mediastende en büyüğü 1 cm boyuta ulaşan multiple lenf nodları, sağ akciğer orta lobda lobun tamamını tutan alveolar konsolidasyon ile uyumlu, içinde hava bronkogramlarının da izlendiği dansite artımı, her iki akciğer parankiminde en büyüğü sağ akciğer alt lobda olmak üzere 1,5 cm boyuta ulaşan nodüler çok sayıda dansite artımları saptandı (Şekil 2a,b). Tanısal amaçlı yapılan trucut doku biyopsisi materyali düşük dereceli malign lenfoma ile reaktif süreç arasında kesin bir ayırım yapamadı. Biyopsi materyalinin immünohistokimyasal incelemesinde CD-20 pozitifliği, CD3, CD5, CD10 negatifliği saptandı. Keratin ile bir iki odakta, lenfositlerle infiltrate, yıkıma uğramış epitelial hücreler izlendi (Şekil 3a,b,c). Bu bulgularla hasta düşük dereceli MALT lenfoma olarak kabul edildi. Hematoloji bölümüne yönlendirilen hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı ve patoloji sonucu "normosellüler kemik iliği" olarak rapor edildi. Başka bir lenfoma odağı taraması için çekilen tüm abdomen BT'de patolojiye rastlanmadı. Primer pulmoner lenfoma kabul edilen hastaya birinci sıra tedavi olarak 3 kür siklofosamid, vinkristin, prednizon (CVP) uygulandı, yanıt alınamaması üzerine 4 kür Rituximab+Klorambusil tedavisi uygulandı. Bu tedaviye de parsiyel yanıt alınması üzerine 2 kür daha Rituximab+Siklofosamid, etoposid, vinkristin, prednizon (CEOP) tedavisi verilen hastada düzelme sağlanamaması üzerine 2 kür daha Rituximab+CEOP tedavisi verilmesi planlandı.

TARTIŞMA

Mukoza lenf dokusunda gelişen lenfomalar MALT (mucosa-associated lymphoid) lenfoma olarak adlandırılmaktadır. Bu lenfomalar en sık olarak midede görülmektedir [4] Akciğerlerin ektranodal MALT lenfoması, histolojik olarak intrapulmoner lenf nodlarından farklı olan,





Şekil 3 a. Hemotoksilen Eozin boyalı preparatta monositoid görünümde neoplastik lenfositik infiltrat (HEX20) **b.** Neoplastik lenfositik infiltratta CD 20 pozitifliği (CD20x40) **c.** Sitokeratin boyalı preparatta lenfo-epitelyal lezyon

bronş ilişkili mukozal lenf folliküllerin marjinal zon B hücre kompartmanından kaynaklanmaktadır. Bu hastalık öncesinde sıklıkla, lenfoid doku oluşumu ile sonuçlanan kronik iltihabi bir süreç olduğu düşünülmektedir. Bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) lenfoma, düşük dereceli B-hücreli ektranodal NHL'nin ayrı bir alt grubunu oluşturmaktadır ve marjinal zon lenfoma olarak sınıflandırılmaktadır [5]. Patolojik serilerde, düşük dereceli B-hücreli lenfoma PPL'nin %58 ila %87'sinde saptanmaktadır. Primer pulmoner NHL'ların üçte ikisinden fazlasını oluşturan BALT lenfomalar genellikle 5. ve 7. dekatlar arasında daha sık olarak görülmekte, 6. dekatta pik yapmaktadır [4,6]. Otuz yaş altında nadiren görülmektedir [7]. Her iki cins eşit olarak etkilenmektedir. Olgumuzda tanı yaşının literatür ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.

PPL genellikle sessiz ve yavaş seyirli bir hastalık olup, radyolojik tetkiklerde tesadüfi olarak saptanabilmektedir. Olguların yaklaşık yarısının tanı sırasında herhangi bir yakınması olmadığı belirtilmektedir [7,8]. Bazı olgularda öksürük, hafif nefes darlığı, göğüs ağrısı, ender olarak da hemoptizi gibi pulmoner semptomlar görülürken, olguların %25'inden azı da ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi B semptomları ile sağlık merkezlerine başvurabilmektedirler [6,8]. Bu olgularda yakınmaların haftalar ya da aylar önce başladığı dikkat çekmektedir [7,8]. Olgumuzun ilk başvurusundaki öyküsünde bir yıl gibi uzun süreden beri devam eden aralıklı ateş yüksekliği ve sırtta ağrı yakınması olduğu, bu süre içinde bu yakınmaları nedeniyle herhangi bir sağlık birimine başvurmadığı izlenmektedir. PPL'de olgumuzda da olduğu gibi fizik muayene bulguları genellikle olağan olmakla birlikte ender olarak oskültasyonda solunum seslerinde azalma, perküsyonda matite, raller saptanabilmektedir [8]. Biyokimyasal tetkiklerde lökosit sayısı ve dağılımının normal olduğu, lenfomanın lösemik fazının bulunmadığı bildirilmektedir [9].

Radyolojik görünüm olarak olguların %50-90'ında 5 santimden daha küçük, bazen iyi sınırlı olabilen, lokalize alveolar opasiteler saptanırken, bu lezyonlara olguların %50'sinde hava bronkogramları eşlik etmektedir [10-13]. Lezyonlar genellikle 2-8 cm arasında olup alt loblarda yerleşme eğilimindedirler. Toraks BT'de lezyonların bilateral (%60-70) ve çok sayıda (%70-77) olduğu, bronş lümenlerinin etkilenmediği belirtilmektedir [14,15]. Nedeni bilinmemekle birlikte lezyon içerisinde genişleyen bronş lümenlerinin tanıda yardımcı bir işaret olduğu öne sürülmektedir [15]. BT'de hilar ve mediastinal lenfadenopatiler de saptanabilmektedir. Olguların ancak % 10'unda

bilateral yaygın retikülonoduler opasiteler, atelektazi veya plevral efüzyon izlenmektedir [10-13]. Plevral efüzyonu olan olgularda sistemik lupus eritematosus, Sjögren sendromu ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarla olan birlikteliği bildirilmiştir [9]. Olgumuzda da kitlenin 6 santim çapında olması, alt lob yerleşimli olması ile PPL'nin tanımlanan radyolojik bulgularına uyduğu düşünülmekle beraber akciğerin birçok yerinde milimetrik boyutlarda da olsa metastaz kuşkusu uyandıran nodüllerin bulunması bronş karsinomunu ön planda akla getirmektedir.

PPL'nin pnömoniye taklit edebilmesi nedeniyle olgularda ampirik antibiyotik tedavisi başlanabilmektedir. Uygulanan tedaviye yanıt alınamayan olgularda, ileri tetkiklere gereksinim duyulmaktadır. Tanıya ulaşmada bronkoskopi yapılması yararlı olabilmektedir. Bronkoskopide genelde endobronşiyal lezyon izlenmekle beraber mukozal inflamasyon, bronşiyal stenoz gibi nonspesifik bulgular da görülebilmektedir. Transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi ile endobronşiyal lezyonlarda ve bronşa dıştan bası yapan lezyonlarda tanı olasılığı artmaktadır. Bronkoalveolar lavaj sıvısı (BAL) kronik alveolar opasitelerin ayırıcı tanısında özellikle yararlı olmaktadır. Geniş serilerde olmamakla birlikte olguların üçte ikisinde BAL'da lenfosit sayısının tüm hücrelerin %20'sini aştığı lenfositik alveolit saptandığı bildirilmektedir [12]. Ayrıca serum proteinin elektroforezinde saptanan monoklonal protein de tanıya ulaşmada yardımcı olabilmektedir [22]. Ancak birçok olguda kesin tanının konulabilmesi için video eşliğinde toraks cerrahisi (VATS) veya açık akciğer biyopsisi yapılması gerekmektedir [16]. Olgumuzda toraks BT'de hava bronkogramlarının izlenmesi nedeniyle ampirik antibiyotik tedavisi başlanmış, ancak malignite kuşkusu nedeniyle yapılan bronkoskopi ve TBİİAB ile tanıya varılamamış, üç hafta sonra lezyonda regresyon olmaması nedeniyle yapılan trans-toraksik ince iğne aspirasyon biyopsisinde de (TTİİAB) kesin tanı elde edilememiştir. İlk klinik başvuru veya radyolojik bulgu ile tanı konması arasındaki sürenin beş ay ile sekiz yıl arasında olduğu bildirilmektedir [6,7,11,12,17]. Bu gecikmede yavaş seyirli bir hastalık olan PPL'deki sessiz klinik tablo nedeniyle olguların sağlık kurumlarındaki kontrollerine gelmemeleri veya aksatmalarının da rolü olduğu kanısındayız. Olgumuz da rezolüsyonu geciken pnömoni olarak değerlendirilmiş ve izleme alınmasına karar verilmesine rağmen yakınmalarının az olması nedeniyle ancak iki yıl gibi uzun bir süre sonra hastanemize tekrar başvurmuştur. Literatürde de belirtildiği gibi tanıya doku biyopsisi ile ulaşılabilmektedir.

PPL'nin histopatolojik incelemesinde immuno-histokimyasal yöntemler tanıda yararlı olmaktadır. Bu yöntem B-hücre fenotipini gösteren CD19 ve CD20 pozitifliğinin [7,10,11,17] yanı sıra folliküler yapıları ve bronş epitelini invaze eden klonal lenfoid hücrelerin görülmesini sağlamaktadır [17,18]. Küçük hücreli T lenfomada pozitif olan CD3 negatifliği, sentrifoliküler, mantel lenfoma gibi düşük dereceli lenfomalarda ise CD5 ve CD10 pozitifliği saptanmaktadır. Olgumuz CD20 pozitifliği olması, ayrıca diğer subtiplerden ayıran CD5, CD10 negatifliği saptanmasıyla MALT lenfoma olarak kabul edilmiştir [19,22]. Nodal lenfoma olasılığı batın ve toraks bilgisayarlı tomografisinde tutulum olmaması ile dışlanarak primer pulmoner lenfoma tanısı desteklenmiştir. MALT lenfoma olgularında %20-30 oranında kemik iliği tutulumu olması nedeniyle yapılan kemik iliği biyopsisinde tutulum saptanmıştır.

Tedavide ortak bir karar olmamasına rağmen günümüzde tedavi seçenekleri cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi olarak sıralanmaktadır [7,8,11,17,18,21]. Lokalize tümörlerde cerrahi ilk seçenek olarak önerilirken, bilateral lezyonu olanlar, akciğer dışı relapsı gelişen ve progresyon gösteren olgularda kemoterapi uygulanmaktadır. Kemoterapide siklofosamid, adriamisin, onkovin and prednizon (CHOP) gibi kombinasyon tedavilerinin tek ajan tedavilerine göre daha etkin olduğu gösterilmiştir [20,21]. Olgumuzda da siklofosamid, vinkristin, prednizon'dan oluşan kombinasyon tedavisi üç kür uygulanmış, ancak yanıt alınamaması üzerine normal ve malign B lenfositler yüzeyinde yerleşmiş olan CD20 antijenine bağlanan monoklonal antikör olan rituximab ve klorambusil tedavisi dört kür verilmiştir. Bu tedaviye de parsiyel yanıt alınması nedeniyle tedavi rituximab ve CEOP tedavisi ile iki kür uygulandı. Parsiyel yanıtın devam etmesi üzerine bu tedaviye iki kür daha devam edilmesine karar verildi. PPL MALT tipinde prognoz genellikle iyi olarak kabul edilmekte, 5 yıllık yaşam süresi %80'in üzerinde, ortalama sağ kalım süresi ise on yıldan fazla olarak bildirilmektedir [7,8,17,20].

Sonuç olarak; rezölasyonu geciken pnömoni olgularında, ayırıcı tanıda sessiz ve yavaş seyirli bir hastalık olan primer pulmoner lenfomanın akılda tutulması tanıdaki gecikmeleri engelleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Isaacson PG, Norton AJ. Extranodal lymphomas. New York, Churchill Livingstone, 1994.
2. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-60.
3. Jaffe ES, Travis WD. Lymphomatoid granulomatosis and lymphoproliferative disorders of the lung. In: Lynch JP, De Remee RA, ed. Immunologically mediated pulmonary diseases. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1991;274-301.
4. Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J*. 2002;20:750-62.
5. Ahmed S, Kussick SJ, Siddiqui AK, et al. Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinical study of a rare disease. *Eur J Cancer*. 2004;40:1320-6
6. Habermann TM, Ryu JH, Inwards DJ, et al. Primary pulmonary lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:307-15.
7. L'Hoste RJ, Flippa DA, Lieberman PH, et al. Primary pulmonary lymphomas: A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Cancer* 1984;54:1397-406.
8. 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.
9. Filly R, Bland N, Castellino RA. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Radiology*. 1976;120:277-81.
10. Herbert A, Wright DH, Isaacson PG, et al. Primary malignant lymphoma of the lung: histopathologic and immunologic evaluation of nine cases. *Hum Pathol* 1984;15:415-22.
11. Le Tourneau A, Audouin J, Garbe L, et al. Primary pulmonary malignant lymphoma, clinical and pathological findings, immunocytochemical and ultrastructural studies in 15 cases. *Hematol Oncol* 1983;1:49-60.
12. Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993;103:201-8.
13. Cardinale L, Allasia M, Cataldi A, et al. CT findings in primary pulmonary lymphomas. *Radiol Med* 2005;110:554-60. English, Italian.
14. Lee DK, Im JG, Lee KS, et al. B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT): CT features in 10 patients. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:30-4.
15. Wislez M, Cadranel J, Antoine M, et al. Lymphoma of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue: CT scan findings and pathological correlations. *Eur Respir J* 1999;14:423-9.
16. Kim JH, Lee SH, Park J, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:510-4.
17. Addis BJ, Hyjek E, Isaacson PG. Primary pulmonary lymphoma: a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988;13:1-17.
18. Li G, Hansmann ML, Zwingers T, et al. Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 1990;16:519-31.
19. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, et al. Pulmonary B-cell non-Hodgkin's lymphomas. The value of immunohistochemistry and gene analysis in diagnosis. *Histopathology* 1995;26:395-403.
20. Kennedy JL, Nathwani BN, Burke JS, et al. Pulmonary lymphomas and other pulmonary lymphoid lesions. A clinicopathologic and immunologic study of 64 patients. *Cancer* 1985;56:539-52.
21. Ali R, Özkalemkas F, Özçelik T, et al. Successful treatment of BALT lymphoma with combined chemotherapy. *Thorax* 2003;58:368-9.
22. Mu XD, Wang GF, Diao XL, et al. A case of marginal zone B-cell lymphoma of the pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue type. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2007;39:346-50.