

Kronik Lenfositik Lösemili Bir Olguda Pulmoner Lenfositik İnfiltrasyon

Pulmonary Leukaemic Infiltration in Patient with Chronic Lymphocytic Leukaemia

Figen Deveci¹, Gamze Kırkıl¹, Mutlu Kuluöztürk², İlknur Çalık³, Önsel Öner¹

Özet

Bir aydır nefes darlığı olan 70 yaşındaki bayan olgu, nefes darlığında artma yakınması ile acil servise başvurdu. Fizik muayenesinde bilateral aksiller lenfadenopati saptanan olgunun bir önceki yıl Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) nedeniyle kemoterapi aldığı belirlendi. Bilgisayarlı toraks tomografisinde hipodens lezyon tespit edildi. Yapılan inceleme sonucunda KLL'nin akciğer tutulumu (Lenfositik infiltrasyon) saptanan olgu, az görülmesi nedeniyle literatür tartışması eşliğinde sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Kronik lenfositik lösemi, bronkopulmoner lösemik infiltrasyon, akciğer tutulumu.

Abstract

A 70-year-old woman who had experienced progressive dyspnea for 1 month was admitted to the emergency department. A physical examination revealed bilateral axillary lymphadenopathy and it was determined that she had undergone chemotherapy due to chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the previous year. A hypodense lesion was observed on a thorax computed tomography image. The result of the investigation was a determination of pulmonary involvement (lymphocytic infiltration) of CLL. The case is presented in the context of a literature discussion due to the low incidence.

Key words: Chronic Lymphocytic Leukaemia, bronchopulmonary leukemic infiltration, pulmonary involvement.

RESPIRATORY CASE REPORTS

Yetişkinlerde en sık görülen lösemi olan kronik lenfositik lösemi (KLL), olgun görünen malign monoklonal B hücrelerin kemik iliği, periferik kan ya da lenf nodunda akümülyasyonu ile oluşur (1). KLL'nin klinik spektrumu ve seyri çok değişken olup olguların 1/3 kadarı 20 yıldan fazla yaşar ve tedavi gerektirmeyen %3-10 kadarında agresif seyirli 'Richter transformasyonu' gelişmektedir.

Tanı için çevresel kandaki monoklonal B-lenfosit sayısının mm^3 'te 5000'in üzerinde olması ve akım sitometrisinde bu lenfositlerin KLL için özgün immünofenotipik özellik taşıması gerekmektedir.

Karakteristik immünofenotip, CD5, CD19, CD23 bulundururken, CD20, yüzey immunoglobulin, CD79b ve FMC7'yi çok az bulundurlar (2). Diğer lösemilerden farklı olarak, KLL ile açıklanamayan sitopeniler olmadıkça kemik iliği incelemesi gerekli değildir. Diğer lenfoproliferatif hastalıklardan farklı olarak hızlı tümör büyümesi ve klinik ağırlaşma bulgusu gibi 'Richter transformasyonu'nu düşündürecek gelişme olmadıkça lenf nodu biyopsisi de önerilmemektedir (3).

Hastalar tanı anında asemptomatik olabileceği gibi; B semptomları (kilo kaybı, ateş, gece

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

²Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Elazığ

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Elazığ

¹Department of Chest Disease, Fırat University Faculty of Medicine, Elazığ, Turkey

²Elazığ Training and Research Hospital, Elazığ, Turkey

³Department of Pathology, Fırat University Faculty of Medicine, Elazığ, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 07.02.2018 **Kabul tarihi (Accepted):** 30.03.2018

İletişim (Correspondence): Figen Deveci, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ
e-mail: fgndeveci@yahoo.com



terlemesi), anemiye bağlı solukluk, trombositopeniye bağlı kanama, lenf nodu veya organ tutulumuna bağlı semptomlar, hipogamaglobulinemiye bağlı sık enfeksiyon öyküsü ile de başvurabilir. Fizik muayenede en sık saptanan bulgu lenfadenopati (LAP) olup splenomegali ve hepatomegali de görülebilir (4). KLL birçok lenfoid olmayan organı tutabilir. Hastanede yatan KLL'li hastalarda torasik komplikasyonlar nadir değildir ancak bu komplikasyonların spesifik etyolojileri ve insidansa ilişkin veriler sınırlıdır (5). KLL'nin kendi tutulumu nedeniyle plevral, parankimal ve hava yolu hastalığı oluşabilir ayrıca terapötik ajanlara bağlı yan etkiler, tipik veya fırsatçı organizmalardan veya mevcut komorbiditelerden gelen enfeksiyonlar izlenebilir.

Erken evre asemptomatik hastalarda hemen tedavi başlamak yerine gözlem ve 3 aylık periyodlarla takip önerilmektedir (2). Orta riskli (Rai Evre I ve II) hastalar ve yüksek riskli hastalar (Rai Evre III ve IV) veya Binet Evre B ve C hastalar ise tedaviden fayda görmektedir (2).

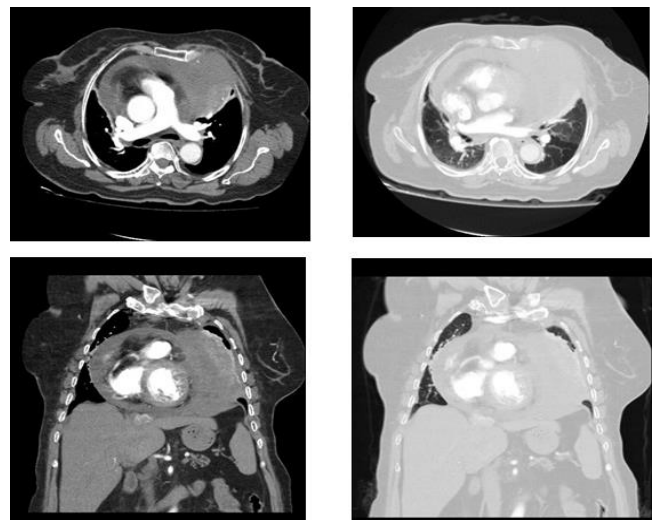
OLGU

Bir aydır nefes darlığı yakınması olan 70 yaşındaki bayan olgu, nefes darlığı yakınmasının artması nedeniyle hastanemiz acil servisine başvurdu. Soy geçmişinde herhangi bir özellik saptanmayan olgunun öz geçmişinde KLL ve hipertansiyon tanısı olduğu ve 2016 yılında 6 kür kemoterapi aldığı belirlendi. Genel durumu orta olan hastanın fizik muayenesinde sağ ve sol aksiller bölgede LAP saptandı diğer sistem muayene bulguları olağandı. Solunum sistemi muayenesinde sol hemitoraks alt zonda matite alındı ve oskültasyonda solunum sesleri azalmıştı. Arteriyel oksijen satürasyonu %80 olarak bulundu. WBC: $0,13 \times 10^3/\mu\text{L}$, RBC: $2,9 \times 10^6/\mu\text{L}$, HGB: 9,1 g/dL, HCT: %27,7, Plt: $18 \times 10^3/\mu\text{L}$, LY: $0,04 \times 10^3/\mu\text{L}$ (%28,8), NE: $0,05 \times 10^3/\mu\text{L}$ (% 39,6), sedimentasyon: 60 mm/saat, albümin: 3 gr/dL, kreatinin: 1,45 mg/dL olarak saptandı. Çekilen PA akciğer grafisinde belirgin mediastinal genişleme izlendi (Şekil 1). PA akciğer grafisindeki mediastinal genişleme nedeniyle hastaya kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) istendi. Olgunun toraks BT'sinde kardiyomegali ve perikardiyal mayi izlendi. Ayrıca akciğerde bilateral yer yer buzlu cam görünümleri ve hava hapis alanları (Mozaik atenüasyon) ile sol akciğerde KLL'nin akciğer tutulumunu düşündürülecek kalp ile ara planları oblitere, kot anterioruna taşan ortalama 25 HU dansitede ve yaklaşık 9,4x7,3 cm boyutunda hipodens lezyon olduğu belirlendi (Şekil 2). Olgunun bilgisayar sistemindeki kayıtlı eski toraks BT görüntüleri incelendiğinde 1 yıl önceki toraks BT'de tanımlanan hipodens lezyonun olmadığı

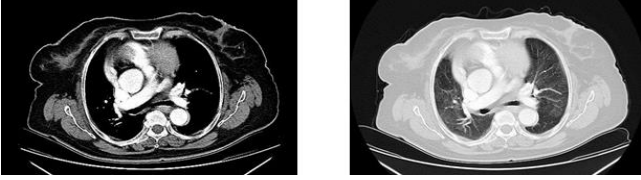
görüldü (Şekil 3). Olguya görüntüleme eşliğinde transtorasik biyopsi yapıldı. Patoloji raporunda malignite pozitif yaymalarda KLL tanılı hastada nüks ya da agrevasyonu düşündürülecek özellikle sitomorfolojik bulguların varlığı saptandı (Şekil 4). Takiplerinde bilinç değişikliği olan hastaya Nöroloji konsültasyonu istenerek Difüzyon MR, BT anjiyografi istendi. Sonuç "Sol frontoparietal subkortikal beyaz cevherde akut enfarkt alanı izlendi" olarak gelen hasta Nöroloji kliniğine Hematoloji ve Kardiyoloji konsültasyonu istenmesi önerilerek devir edildi.



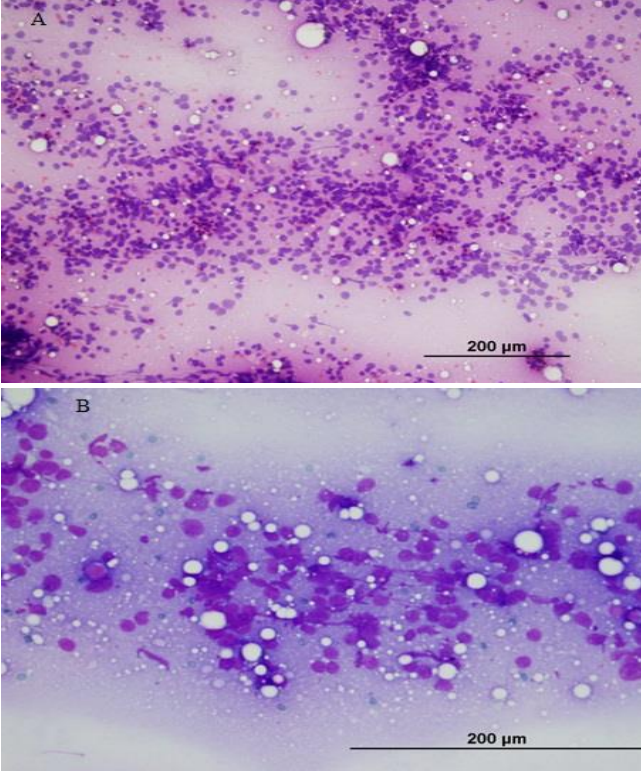
Şekil 1: PA akciğer grafide belirgin mediastinal genişleme.



Şekil 2: Toraks BT'de Perikardiyal sıvı ve sol akciğerde kalp ile ara planları oblitere, kot anterioruna taşan ortalama 25 HU dansitede hipodens lezyon.



Şekil 3: Bir yıl önceki toraks BT'de tanımlanan hipodens lezyon yok.



Şekil 4: (A). Sol akciğer iğne aspirasyon biyopsi sitolojisinde lenfoid hücrelerin monoton görünümü (H&E stain X 100), (B). Yoğunlaşmış nükleer kromatin ve az soluk sitoplazma ile küçük hücreler, nadiren izlenen küçük nukleoluslar (MGG stain X 100).

TARTIŞMA

KLL'de torasik komplikasyonlar 3 başlık altında incelenebilir: 1) Doğrudan lösemi şiddetiyle veya tedaviye sekonder immün yetmezlik ile ilişkili olan enfeksiyöz komplikasyonlar, 2) KLL'nin lokalizasyonu ile ilgili olarak bir kitle veya lenf düğümünün neden olduğu venöz veya lenfatik kompresyona bağlı plevral efüzyonlar ve 3) Lenfositik infiltrasyona sekonder bronkopulmoner tutulum (6). KLL nedeniyle spesifik bronkopulmoner tutulum [Patolojik bronkopulmoner lösemik infiltrasyon (BPLI)] nadirdir ve çok az sayıda olgu literatürde bildirilmiştir.

KLL'li hastalarda torasik komplikasyonlar arasında en sık görülen tutulum pnömoniler olsa da enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar da oldukça sık görülmektedir. KLL'li olguların yaklaşık 3/4'ünde hastalığın seyri sırasında belirgin nötropeni, hücrel immünite defektleri ve/veya immünsupresif tedaviye bağlı olarak enfeksiyöz komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (7). Rezolüsyonu geciken

pnömonik infiltrasyon varlığında enfeksiyöz olmayan parankim tutulumlarının diğer şekillerini açığa çıkarmak için akciğer biyopsisi gereklidir. Lösemik plevral efüzyon ile 'Richter sendromu' pnömonilerden sonra sık görülen diğer torasik tutulumlardır. KLL'nin progresyonu BPLI şeklinde oluşabilmektedir. 2602 KLL'li olgunun değerlendirildiği bir seride 409 olguda torasik komplikasyon saptanmış ve pnömoni %62,8, plevral efüzyon %31,8, akciğer kanseri %6,9 sıklıkta izlenirken BPLI'nin %5,9 olguda izlendiği bildirilmiştir (5). Bir diğer çalışmada, lösemik hücrelerle direkt akciğer veya plevral tutulum (%9) pnömonilerden sonra en sık görülen 2. komplikasyon olarak saptanmıştır (8). Otopsi çalışmaları ise KLL'li hastalarda lösemik hücrelerle akciğer tutulumunu %40'a varan oranda bildirmektedir (9-11). Bununla birlikte, çoğu hastada lösemik hücre infiltratları klinik olarak anlamsızdır (12).

BPLI'yi destekleyen semptom ve radyolojik bulgular pnömoniyi taklit etmekte ve çoğu olguda kesin tanıdan önce antibiyotik kullanım öyküsü bulunmaktadır. KLL ve bronkopulmoner lösemik infiltrat bulunan altı hastanın bildirildiği bir seride olguların 5'inde pnömoni öyküsünün olduğu ve sadece 1 olgunun daha önce spesifik KLL tedavisi olmadığı gözlenmiştir ve 6 olgunun tümünün median 6 aydır (1 ay - 3 yıl) remisyonunda olduğu saptanmıştır (6). Uygun poliantibiyotik tedaviye rağmen olgularda öksürük, ateş ve dispne semptomları gözlenebilir. Ahmed ve ark'nın (8) çalışmasında BPLI'ye ait solunum semptom sıklığının nadir olduğu (%2,1) bildirilmiştir. Bizim olgumuzda yaklaşık 1 aydır dispne yakınması mevcuttu.

BPLI'nin radyolojik görünümleri non-spesifiktir (9). Toraks BT'de multipl bilateral mediastinal LAP, mozaik perfüzyon, ekspiratuvar hava hapsi, sentrilobüler mikronodüller ile tomurcuklanmış ağaç manzarası, sentrilobüler buzlu cam opasiteleri veya homojen parankimal konsolidasyon izlenebilir (6,13-15). Bazen lenfositlerle bronşiyal infiltrasyon veya tekrarlayan enfeksiyonlar sonucunda santral bronşektaziler gelişebilir (16,17).

BPLI tanısı, birtakım testlere dayanmalıdır [Bronkoalveolar lavaj sıvısı (BAL), immunfenotip çalışmaları ve BT eşliğinde transbronşiyal veya cerrahi akciğer biyopsisi]. KLL'de akciğer tutulumu, öncelikle KLL için önceden tedavi öyküsü olan gelişmiş hastalığı olan hastalarda çeşitli yollarla oluşabilmektedir (8). Olgularda enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır. Pulmoner lösemik infiltratlar ile periferik kan mutlak lenfosit sayıları arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (9). Carmier ve ark'nın (6) serisinde tüm olgularda progresif lenfositoz (median $27,2 \times 10^9$ hücre-L-1) ve/veya bilateral aksiller, inguinal LAP ve mediastinal LAP, Hill ve ark'nın (18) verisinde de lenfositik pulmoner infiltrasyon

rasyonları olan olgularda yüksek lenfosit sayıları bildirilmiştir. Bizim olgumuzda ise periferik kanda lenfositöz izlenmemiş ancak bilateral aksiller LAP saptanmıştır. BAL, immünesupresif olan bu olgularda özellikle diğer olası tanıların dışlanmasını sağlar. BAL flow sitometri ile lenfositik alveoliti göstererek BPLI'yi destekleyebilir ancak BPLI'nin tanısında tek başına yeterli değildir (18-20). Yapılan çalışmalarda, açık akciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında transbronşiyal biyopsi ile de BPLI tanısının yeterli düzeyde konulabildiği belirlenmiştir (9,10,12,15,21). Genel olarak pulmoner biyopsilerde, sıklıkla peribronşiyal ve perivasküler dağılım gösteren yoğun bir B-KLL infiltrasyonu saptanır (9,10). KLL ile spesifik lösemik infiltrasyon, devam eden inflamasyon ve konakçı yanıtı nedeniyle artmış geçirgenliğe sekonder non-spesifik bir "geçici etkisi" değil, aslında gerçek ektranodal doku tutulumunu göstermektedir (18).

BPLI şiddetine göre KLL için kombine kemoterapi önerilir (6). Solunum semptomları varlığında periferik kan lenfosit sayısının ölçüsüne bakılmaksızın spesifik tedavi uygulanmalıdır. BPLI tanısı konulduğunda, özellikle enfeksiyon dışlandığında antineoplastik tedavi uygun bir tedavi yaklaşımıdır (18).

Sonuç olarak KLL tanısı olan bir hastada solunum semptomları ve radyolojik patolojik görünümle varlığında sık görülen pnömoni komplikasyonunun yanında pulmoner lenfositik infiltrasyon akla gelmeli ve tanı için ileri tetkik yapılmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - F.D., G.K., M.K., İ.Ç., Ö.Ö.; Tasarım ve Dizayn - F.D., G.K., M.K., İ.Ç., Ö.Ö.; Denetleme - F.D., G.K., M.K., İ.Ç., Ö.Ö.; Kaynaklar -; Malzemeler - F.D., G.K.; Veri Toplama ve/veya İşleme - F.D., G.K.; Analiz ve/veya Yorum - F.D., G.K.; Literatür Taraması - F.D.; Yazıyı Yazan - F.D.; Eleştirel İnceleme - F.D., G.K., M.K., İ.Ç., Ö.Ö.

KAYNAKLAR

1. Paydaş S. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), Sağlı Hücreli Lösemi (SHL), Mantle Hücreli Lenfoma (MHL). http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/kronik_lenfositik.pdf.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446-56. [CrossRef]
3. Ulusal Kronik Lenfositik Lösemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. I. bölüm. Türk Hematoloji Derneği, 2012.
4. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46:219-34. [CrossRef]
5. Khanijo S, Tandon P, Sison CP, Koenig S. Thoracic Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17:220-4. [CrossRef]
6. Carmier D, Dartigeas C, Mankikian J, Rousselot-Denis C, Lissandre S, Diot P, et al. Serious bronchopulmonary involvement due to chronic lymphocytic leukaemia. *Eur Respir Rev* 2013; 22:416-9. [CrossRef]
7. Tsiodras S, Samonis G, Keating MJ, Kontoyiannis DP. Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:1039-54. [CrossRef]
8. Ahmed S, Siddiqui AK, Rossoff L, Sison CP, Rai KR. Pulmonary complications in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003; 98:1912-7. [CrossRef]
9. Berkman N, Polliack A, Breuer R, Okon E, Kramer M. Pulmonary involvement as the major manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1992; 8:495-9. [CrossRef]
10. Palosaari DE, Colby TV. Bronchiolocentric chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1986; 58:1695-8. [CrossRef]
11. Barcos M, Lane W, Gomez GA, Han T, Freeman A, Preisler H, et al. An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemia (1958 to 1982). *Cancer* 1987; 60:827-37. [CrossRef]
12. Dear A, Goldstein D, Salem HH. Pulmonary chronic lymphocytic leukemia: difficulty in establishing a tissue diagnosis. *Eur J Haematol* 1995; 54:130-3. [CrossRef]
13. Trisolini R, Lazzari Agli L, Poletti V. Bronchiolocentric pulmonary involvement due to chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2000; 85:1097.
14. Fretz G, Krause M, Thurnheer R. Chronic lymphocytic leukemia, dyspnoea and "tree-in-bud" sign on chest CT scan. *BMJ Case Rep* 2009; 2009: pii: bcr03.2009.1672. [CrossRef]
15. Moore W, Baram D, Hu Y. Pulmonary infiltration from chronic lymphocytic leukemia. *J Thorac Imaging* 2006; 21:172-5. [CrossRef]
16. Chernoff A, Rymuza J, Lippmann ML. Endobronchial lymphocytic infiltration: Unusual manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1984; 77:755-9.

17. Desjardins A, Ostiguy G, Cousineau S, Gyger M. Recurrent localized pneumonia due to bronchial infiltration in patient with chronic lymphocytic leukemia. *Thorax* 1990; 45:570.
18. Hill BT, Weil AC, Kalaycio M, Cook JR. Pulmonary involvement by chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma is a specific pathologic finding independent of inflammatory infiltration. *Leuk Lymphoma* 2012; 53:589–95. [\[CrossRef\]](#)
19. Cazzadori A, Di Perri G, Todeschini G, Luzzati R, Boschiero L, Perona G, et al. Transbronchial biopsy in the diagnosis of the pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 1995; 107:101–6. [\[CrossRef\]](#)
20. Mulabecirovic A, Gaulhofer P, Auner HW, Popper H, Krause R, Hesse C, et al. Pulmonary infiltrates in patients with haematologic malignancies: transbronchial lung biopsy increases the diagnostic yield with respect to neoplastic infiltrates and toxic pneumonitis. *Ann Hematol* 2004; 83:420–2. [\[CrossRef\]](#)
21. Rollins SD, Colby TV. Lung biopsy in chronic lymphocytic leukemia. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112:607–11.