

LENFOSİTTEN FAKİR TİP HODGKİN LENFOMA YA DA GERÇEKTEN ÖYLE Mİ?

Murat SEZER¹, Taflan SALEPÇİ², Ali YAYLA²

Kırk bir yaşında, bayan hasta. Plörezi tetkik amacıyla Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne yatırıldı. Öyküsünde 5-6 ay önce boyun, koltukaltı ve kasıklarında şişlik olduğu ve ilaçlarla gerilediği, yaklaşık 1 ay önce bu şişliklerin tekrarladığı öğrenildi. Fizik muayenesinde servikal, supraklavikular, aksiller ve inguinal lenfadenopatiler, sağ hemitoraksta orta ve alt alanlarda solunum seslerinde azalma ve epigastrik bölgede 10 cm. çaplı kitle tespit edildi. Servikal lenfadenopati eksizyonel biyopsi sonucunun lenfositten fakir tip Hodgkin lenfoma gelmesi üzerine ABVD protokolüne göre kemoterapi başlandı. İki kür kemoterapi almasına rağmen plevral efüzyonda ve şişliklerinde gerileme olmaması üzerine biyopsi preparatları tekrar incelendi, immünohistokimyasal analiz yapıldı. Sonuçta T-hücreli anaplastik büyük hücreli lenfoma olarak tanısı değişen hastanın tedavisi CEOP protokolüne göre yeniden düzenlendi. İkinci kürden itibaren plevral sıvısı kaybolan ve şişlikleri inen hastanın tedavisi devam ediyor. Bizim olgumuzda olduğu gibi lenfositten fakir tip Hodgkin lenfoma tanısı alan olguların bir çoğunun immünohistokimya ile tekrar değerlendirildiğinde aslında non-Hodgkin lenfoma oldukları anlaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin, lenfoma, immünohistokimya

LYMPHOCYTE DEPLETED HODGKIN LYMPHOMA OR IS IT?

A 41 years old female patient is hospitalized in order to investigate for pleural effusion. She had a history of swellings located to her neck, axillary and inguinal regions which recovered with some medication about 5-6 months ago. In her physical examination cervical, supraclavicular, axillary and inguinal lymphadenopathies, diminished breathing sounds in the right hemithorax and a 10 cm. palpable mass in the epigastric region are found. A cervical lymphadenopathy is excized and the biopsy result was lymphocyte depleted Hodgkin's lymphoma. Chemotherapy according to ABVD regimen is started. She had 2 cycles of chemotherapy but neither the pleural effusion nor the lymphadenopathies recovered. So the biopsy specimen was reanalyzed with immunohistochemistry and the diagnosis was changed to T-cell anaplastic large cell lymphoma. Her chemotherapy regimen is replaced with CEOP. After the second cycle of the therapy she had neither pleural effusion nor lymphadenopathies. As in our case, most of the patients diagnosed as lymphocyte depleted Hodgkin's lymphoma are rediagnosed as non-Hodgkin's lymphoma when immunohistochemical analysis is performed.

Keywords: Hodgkin disease, non-Hodgkin, lymphoma, immunohistochemistry

Hodgkin lenfoma, diğer adıyla Hodgkin hastalığı, lenforetiküler sistemden köken alan ve primer olarak lenf nodlarını tutan, tümör hücrelerinin lokalize ya da dissemine proliferasyonudur¹. Genellikle asemptomatik lenfadenopati ya da lenfadenopatiye eşlik eden kilo kaybı, ateş, gece terlemesi gibi sistemik semptomlarla kendini gösterir. Tanı, uygun hücre ortamında patognomonik Reed Sternberg (RS) dev hücrelerinin gösterilmesi ile konur.

Hodgkin lenfoma inflamatuvar hücrelerin kompleks bir karışımı içinde dağınık olarak yerleşmiş, geniş atipik hücrelerle karakterizedir^{2,3}. Bu neoplastik hücrelerin büyük çoğunluğu klonal B hücre popülasyonları olmakla birlikte küçük bir kısmının da T-hücre kökenli olduğu ispat edilmiştir⁴.

Hodgkin hastalığında tutulan lenf nodları lenfositler, histiositler, eozinofiller, plazma hücreleri, fibroblastlar ve diğer hücrelerin bir karışımını içerir. Hastalığın malign hücreleri olan mononükleer Hodgkin hücreleri ile onların polinükleer karşılığı olan Reed Sternberg hücreleri tüm hücre gruplarının sadece %0,1-1'ini oluşturmaktadır¹. Bu Hodgkin ve RS hücreleri yüzeylerinde B-hücre yüzey antijeni olan CD19, CD20 ile birlikte, çoğunlukla birer aktivasyon "marker"ı olan Ki-1 (CD30), Leu-M1 antijeni

(CD15), interlökin-2 (IL-2) reseptörü (CD25), transferin reseptörü (CD71) ve HLA Class II molekülleri (HLA-DR) bulundurulur⁵.

Hodgkin Lenfoma 1966'da Rye konferansında:

- 1) Lenfosit predominant,
- 2) Nodüler sklerozan,
- 3) Mixed selüler,
- 4) Lenfositten fakir

tip olmak üzere dört grupta sınıflandırılmıştır⁶. Bu sınıflama günümüze kadar standart sınıflama olarak kabul edilmiştir. 1994'te Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu yeni immünojenik ve moleküler verileri de değerlendirerek bu sınıflamayı güncelleştirmiş ve REAL (Revised European-American Lymphoma Classification) sınıflamasının bir parçası olarak sunmuştur³. Yine bu bilgiler ışığında WHO sınıflaması geliştirilmiştir⁴. REAL sınıflamasında:

- 1) Nodüler lenfosit predominant klasik Hodgkin hastalığı,
- 2) Lenfositten zengin klasik Hodgkin hastalığı,
- 3) Nodüler sklerozan tip,
- 4) Mixed selüler tip,
- 5) Lenfositten fakir tip

olarak gruplandırılırken WHO sınıflamasında bu beş gruba ek olarak klasifiye edilemeyen klasik Hodgkin hastalığı alt grubu mevcuttur.

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
¹Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, ²1. Dahiliye Kliniği



Son yıllarda tanısal girişimlerdeki gelişmeler sonucu lenfositten fakir tip Hodgkin hastalığı tanısı almış olan hastaların tanılarının doğruluğu konusunda tartışmalar olmaktadır. İmmüfenotipleme çalışmaları öncesi lenfositten fakir tip Hodgkin hastalığı tanısı alan olguların aslında büyük B-hücreli lenfoma ya da T-hücreli lenfoma, özellikle de anaplastik büyük hücreli lenfoma olduğu saptanmıştır⁷⁻⁹.

Biz de kliniğimizde lenfositten fakir tip Hodgkin hastalığı tanısı almış ancak verilen standart tedaviye yanısızlığı nedeniyle tekrar değerlendirilerek T-hücreli lenfoma tanısı alan ve buna göre yeniden düzenlenen tedavi ile yüz güldürücü bir sonuç alınan hastamızı sunmayı uygun bulduk.

OLGU

Hasta 41 yaşında, bayan, ev hanımı idi. Nefes darlığı, sağ yan ağrısı, öksürük, ciltte sararma şikayetleri ile Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran hastanın anamnezinden 5-6 ay önce boynunda, koltuk altlarında, kasıklarında iki taraflı ağrısız şişlikler olduğu, başvurduğu bir doktor tarafından verilen ilaçlarla bu şişliklerin indiği; aynı süredir sırt ağrısı şikayeti olduğu, yaklaşık 1 ay önce bu şişliklerin tekrar çıktığı, sırt ağrısının arttığı ve öksürük şikayetinin başladığı öğrenildi. Cildinde sarılık olduğunu fark etmesi üzerine bulunduğu ilin devlet hastanesine başvuran ve burada hepatit açısından tetkik amacıyla yatırılan hasta tetkikleri sırasında plörezi saptanması üzerine ileri tetkik amacıyla Göğüs Hastalıkları'na sevk edilmiş.

Hastanın 60 paket-yılı sigara öyküsü mevcuttu ve halen aktif içici idi. Başvurusundaki fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açık, koopere idi. TA: 120/70 mmHg, Nb: 100/dk, DSS: 30/dk. idi. Baş-boyun muayenesinde ön ve arka servikal zincirlerde, supraklavikular LAP'ler mevcuttu. Solunum sistemi muayenesinde sağ orta ve alt zonlarda solunum sesleri alınmıyordu. Kardiovasküler sistem muayenesi doğaldı. Batın muayenesinde epigastrik bölgede 10 cm. çaplı sert kitle palpe ediliyordu. Ekstremitelerinde bilaterale aksiller ve inguinal LAP'leri mevcuttu.

Geliş hemogramında Hb:6,1g/dl, Hct:%19,5, WBC: 45000/mm³, Plt:339000/mm³, biyokimyasında üre: 62, kreatinin: 1,06, ürik asit:8,6, AST:45, GGT:221, ALP:590, LDH:1564, total bilirubin:1,25, albumin:2,2, kolesterol:166, diğer biyokimyasal parametreleri normal idi. Periferik yaymasında toksik granülasyon ve sola kayma mevcuttu.

PA akciğer grafisinde sağda 1. ön kota kadar uzanan, Damoiseau hattı veren homojen dansite artışı ve mediastende sağa itilme mevcuttu. Hastaya torasentez yapıldı, plevral mayi biyokimyası eksuda ile uyumlu geldi. Hastanın yapılan batın USG'de hepatomegali, karaciğer sağ ve sol loblarda en büyükleri 20 mm. hipoekoik metastaz

ile uyumlu nodüller, sağ plevral, perihepatik, perisplenik, pelvik mayi, sol böbrekte grade 1 hidronefroz mevcuttu. Meme USG'de bilaterale aksiller multiple LAP'ler saptandı.

Hastaya semptomatik rahatlık sağlamak için torasentezle 1500cc. plevral mayi boşaltıldı. Sağ servikal zincirde bulunan LAP'lerden yapılan eksizyonel biyopsi sonucu lenfositten fakir tip Hodgkin lenfoma olarak rapor edildi. Hasta bu tablo ile Evre IV-A kabul edildi, kemoterapi almak üzere Onkoloji Kliniği'ne sevk edildi. Boy: 149 cm, ağırlık: 49 kg. ve buna göre hesaplanan VYA: 1.4 m² olan hasta, standart ABVD protokolüne göre Doksorubisin 40 mg, Bleomisin 15 mg, Vinblastin 10 mg, Dakarbazin 550 mg dozlarında iki kür KT aldı. Buna rağmen hastanın kliniğinde bir düzelme olmadı. Plevral sıvısı azalmadı ve şişliklerinde inme olmadı.

Bunun üzerine tanıda yanlışlık olabileceği düşünülerek daha önce alınan servikal LAP biyopsi preparatları İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD'na gönderildi. Burada preparatlar yeniden değerlendirildi. İmmüfenotipik analizde CD30(+); LCA, CD15, CD20, CD3, CD7 ve ALK-1 negatif bulundu. CD2 ile pozitif reaksiyon alındı. Bu bulgular Hodgkin hastalığından ziyade T-hücre kökenli ALK-1 (-) anaplastik büyük hücreli lenfoma ile uyumlu bulundu (REAL, WHO).

Bu bilgiler ışığında hastanın kemoterapi protokolü değiştirilerek CEOP 100 protokolüne geçildi. Siklofosamid 1000 mg, Epirubisin 140 mg, Vinkristin 2 mg, Metilprednizolon 80 mg dozlarında dört kür KT alan hastanın 2. kürden itibaren genel durumu düzeldi, sıvısı kayboldu, şişlikleri indi. Hasta halen kemoterapi tedavisine devam ediyor.

TARTIŞMA

Hodgkin lenfomada erken evre hastalıkta 10 yıllık sağkalım %75-85 arasında bildirilmektedir¹⁰. İleri evre hastalıkta da kombine tedavi modaliteleri ile benzer sağkalım oranları sağlanabilmektedir¹¹. Hodgkin hastalığı için kötü prognoz kriterleri multiple ektranodal tutulum olması, sistemik B semptomlarının bulunması, ileri yaş (>60), erkek cinsiyet, bulky hastalık, KT altında progresyon ve lenfositten fakir histolojidir^{12,13}.

Lenfositten fakir tip daha çok yaşlılarda, HIV pozitif hastalarda ve endüstrileşmemiş ülkelerde görülmektedir¹⁴. Tanısal girişimlerin gelişmesi ve immüfenotiplemenin gündeme gelmesiyle daha önceden lenfositten fakir tip Hodgkin hastalığı tanısı konmuş hastaların birçoğunun aslında büyük B-hücreli lenfoma ya da T-hücreli lenfoma, özellikle de anaplastik büyük hücreli lenfoma olduğu anlaşılmıştır⁷⁻⁹. Bu hastalar daha önceleri Hodgkin lenfoma protokollerine göre tedavi ediliyor ve doğal olarak tedaviye diğer Hodgkin lenfoma subtiplerinden daha az cevap veriyorlardı.



Bizim hastamıza da önce lenfositten fakir tip Hodgkin lenfoma tanısı konmuş, bu tanı doğrultusunda uygulanan standart Hodgkin lenfoma kemoterapi protokolü ile beklenen yanıt alınamamıştı. Bunun üzerine patoloji preparatları yeniden değerlendirilerek immünofenotipleme yapıldı ve tanısı anaplastik büyük T-hücreli lenfoma olarak değişti. Bu yeni tanıya uygun olarak tedavisi düzenlendi ve yüz güldürücü cevap alındı.

Sonuç olarak lenfositten fakir tip Hodgkin lenfoma tanısı konan hastalara mutlaka immünofenotipleme yapılması ve bunun sonucunda Hodgkin lenfoma tanısı kesinleşenlere Hodgkin lenfoma protokolüne göre, tanısı non-Hodgkin lenfoma olarak değişenlere de uygun protokole göre tedavi verilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kaplan H. Hodgkin's disease, Vol 2. Cambridge, Harvard University Press, 1980: 245.
2. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835.

4. Seitz V, Hummel M, Marafioti T, et al. Detection of clonal T-cell receptor gamma-chain gene rearrangements in Reed-Sternberg cells of classic Hodgkin disease. *Blood* 2000; 95: 3020.
5. Haluksa FG, Brufsky AM, Canellos GP, et al. The cellular biology of the Reed-Sternberg cell. *Blood* 1994; 84: 1005.
6. Lukes R, Butler J, Hicks E. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological Picture. *Cancer* 1966; 19: 317.
7. Stein H, Herbst H, Anagnostopoulos I, et al. The nature of Hodgkin and Reed-Sternberg cells, their association with EBV and their relationship to anaplastic large-cell lymphoma. *Ann Oncol* 1991; 2[Sup]: 33.
8. Foss Abrahamsen A, Egeland T, Hansen S, et al. Hodgkin's disease in a national and hospital population: Trends over 20 years. *Eur J Cancer* 1997; 33(14): 2380-3.
9. Bernhards J, Fischer R, Werner M, et al. Borderline between Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas with unfavorable clinical course: A clinical, histological and immunochemical analysis of 33 cases within the German Hodgkin Lymphoma Study. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1992; 76: 159-63.
10. Hoppe RT, Coleman CN, Cox RS et al. The management of stage I-II Hodgkin's disease with irradiation alone or combined modality therapy: The Stanford experience. *Blood* 1982; 59: 455.
11. Klimo P, Connors JM. Updated clinical experience with MACOP-B. *Semin Hematol* 1987; 24(sup 1): 26.
12. Bonadonna G, Santoro A, Viviani S, et al. Treatment strategies for Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 1988; 25(Sup 2): 51-7.
13. Josting A, Wolf J, Diehl V. Hodgkin's disease: Prognostic factors and treatment strategies. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(5): 403-11.
14. Pelstring R, Zellmer R, Sulak L, et al. Hodgkin's disease in association with human immunodeficiency virus infection. Pathologic and immunologic features. *Cancer* 1991; 67: 1865.