



# Deri lezyonları ile prezente olan fatal anaplastik lenfoma kinaz pozitif anaplastik büyük hücreli lenfoma: Bir olgu sunumu

*Fatal anaplastic lymphoma kinase positive anaplastic large cell lymphoma presenting with cutaneous lesions: A case report*

Funda Bapur Erduran, Esra Adışen, Nalan Akyürek\*, Mehmet Ali Gürer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, \*Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Öz

Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), T hücre kökenli CD30 pozitif bir non-Hodgkin lenfomadır. Non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %3'ünü oluşturur. ABHL'de deri primer tutulum yeri olabileceği gibi (primer kutanöz ABHL), sistemik ABHL'nin deri metastazı şeklinde de deri tutulumu görülebilir. Sistemik ABHL'de olguların %80-85'i anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitifliği göstermektedir. Primer kutanöz ABHL ise tipik olarak ALK negatiftir. Sistemik ABHL'nin en önemli prognostik belirteci ALK pozitifliğidir. ALK pozitifliği sistemik ABHL'de iyi prognozu gösterir. Burada gövde, inguinal bölge ve kolda 3-4 haftadır gelişen kahverengi-viyolase nodüler lezyonlar nedeniyle kliniğimizde değerlendirilerek ABHL tanısı koyulan ve günler içerisinde ABHL'ye bağlı geliştiği düşünülen sepsis nedeniyle kaybedilen çok agresif klinik seyirli ALK pozitif bir ABHL olgusu sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Anaplastik, büyük hücreli lenfoma, CD30, anaplastik lenfoma kinaz, primer kutanöz

## Abstract

Anaplastic large-cell lymphoma (ALCL) is a CD30-positive non-Hodgkin lymphoma of T-cell origin. It comprises approximately 3% of all non-Hodgkin lymphomas. The skin may be the primary involvement site (primary cutaneous) or systemic ALCL may affect the skin as cutaneous metastasis. In systemic ALCL, 80-85% of cases exhibit anaplastic lymphoma kinase-1 (ALK). However, primary cutaneous ALCL is typically ALK-negative. The most important prognostic marker in systemic ALCL is the expression of ALK. Positive ALK is associated with a favourable prognosis in systemic ALCL. Here, we report a case of ALK-positive ALCL with a very aggressive clinical course. Our case was evaluated for brown-violaceous nodules appearing on the trunk, groin and arm for about 3-4 weeks. In a few days after the diagnosis of ALCL, the patient died because of sepsis which was thought to be associated with ALCL.

**Keywords:** Anaplastic, large cell lymphoma, CD30, anaplastic lymphoma kinase, primary cutaneous

## Giriş

Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), T hücre kökenli CD30 pozitif bir non-Hodgkin lenfomadır<sup>1,2</sup>. Non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %3'ünü oluşturur<sup>3</sup>. ABHL'de deri primer tutulum yeri olabileceği gibi (primer kutanöz ABHL), sistemik ABHL sekonder olarak da deriyi etkileyebilir (primer nodal ABHL)<sup>1,2</sup>. Sistemik ABHL'de olguların %80-85'i anaplastik lenfoma kinaz-1 (ALK) pozitifliği göstermektedir<sup>4</sup>. Primer kutanöz ABHL ise tipik olarak ALK negatiftir<sup>1,2</sup>. Burada deri

lezyonlarıyla prezente olan çok agresif klinik seyirli ALK pozitif bir ABHL olgusu sunulmaktadır.

## Olgu Sunumu

Altmış dört yaşında erkek hasta kliniğimize son 3-4 haftadır deri üzerinde oluşan morumsu kitleler nedeniyle başvurdu. Hastanın dermatolojik muayenesinde sağ inguinal bölgede, gövde sağ ve sol lateralinde, sol kol proksimalinde, üzerleri deskuame, kahverengi-viyolase, sert nodüler lezyonlar

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Funda Bapur Erduran, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 312 202 61 01 E-posta: fbapur@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 02.11.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.09.2016

©Telif Hakkı 2017 Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği  
Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

izlendi (Resim 1, 2). Hastanın inguinal lenf nodları lastik kıvamında palpe edilmekteydi. Lezyonlar asemptomatikti. Öyküsünden daha önce topikal antibiyotik kullandığı ve faydalanmadığı öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde nefrolitiazis ve kolelitiazis dışında bir özellik bulunmamaktaydı. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde son birkaç aydır planlı olmayan kilo kaybı, gece terlemesi şikayetlerinin de bulunduğu öğrenildi. Nodüler lezyonlarından alınan biyopsinin incelenmesinde üst dermisten başlayarak derin dermise kadar uzanan, geniş eozinofilik sitoplazmalı büyük irregüler, bazıları oval şekilli nükleuslu, mitoz gösteren atipik lenfoid hücrelerden oluşan infiltrasyon gözlemlendi (Resim 3). İmmünohistokimyasal çalışmada neoplastik lenfoid hücreler CD30, CD2, CD4, CD43, granzim-B ve ALK pozitif, CD3 ve MUM-1 negatifti (Resim 4, 5). ABHL tanısı konulan hastanın yaygın ALK pozitifliği de bulunması nedeniyle sistemik tutulum açısından da araştırılması planlandı.

Yapılan tetkiklerinde; hemoglobin değeri 10,74 g/dL (n=14-18), monosit yüzdesi 12,4 (n=%3-8), eritrosit sedimentasyon hızı 78 mm/St (n=0-15), laktat dehidrogenaz (LDH) değeri 343 U/L (n=0-248), viral belirteçler negatif, tümör belirteçleri normal sınırlarda, ferritin değeri ise 956,9 ng/mL (n=30-400) olarak saptandı.

Tetkikleri devam ederken, birkaç gün içerisinde akut ve şiddetli sağ yan ağrısı nedeniyle başvuran hasta lenfoma ile ilişkili olduğu düşünülen, hızla gelişen sepsis ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi.



**Resim 1.** Gövdede kahverengi-viyolase nodüler lezyon

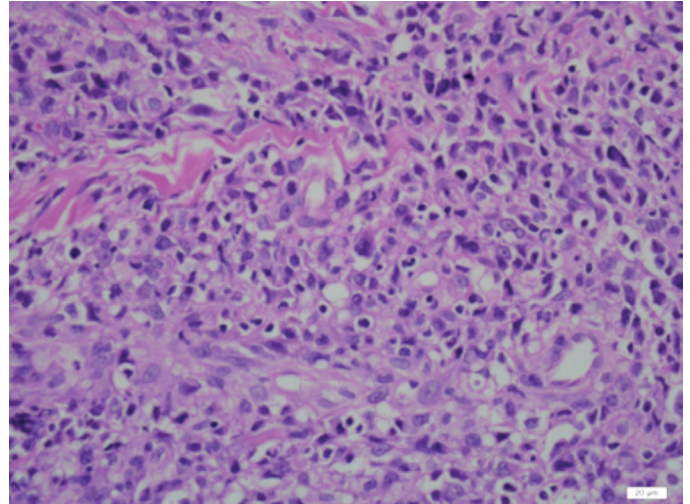


**Resim 2.** Gövde sağ lateralinde üzeri deskuame kahverengi-viyolase nodüler lezyon

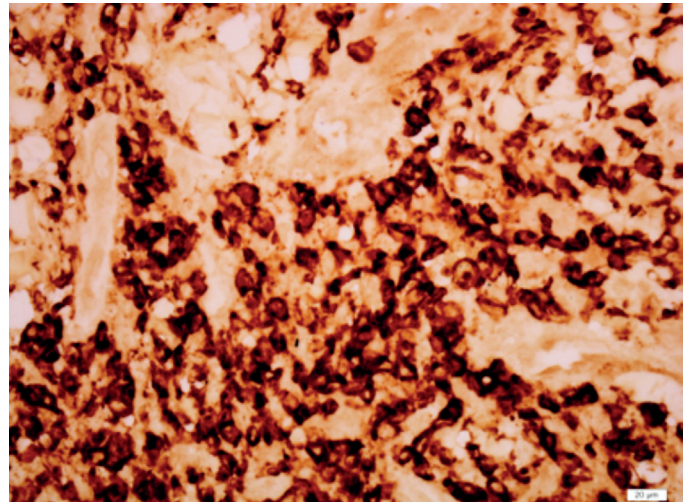
## Tartışma

ABHL histopatolojik olarak anaplastik morfolojideki, yani geniş sitoplazmalı, belirgin eozinofilik nükleuslu, yuvarlak ya da oval irregüler nükleuslu büyük boyutlu T lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. "Belirleyici hücreler" (hallmark cells) adı verilen eksantrik at nalı veya böbrek şeklinde nükleusu bulunan bu hücreler tüm ABHL varyantlarında görülür<sup>5,6</sup>. Hastalığın kliniği, seyri, prognozu ise ABHL varyantlarında farklı şekillerde olabilir<sup>1,2</sup>.

Primer kutanöz ABHL tanısı anında veya sonraki 6 ay boyunca sistemik tutulumun saptanmadığı CD30 pozitif lenfoproliferatif kutanöz hastalıklardandır<sup>2</sup>. Primer kutanöz ABHL'nin diğer periferik T hücreli non-Hodgkin lenfomalar arasında görülme sıklığı %1,7'dir<sup>7</sup>. Hastalığın görülme sıklığı 6. dekatta pik yapar<sup>6</sup> ve olguların yarısında tanı yaşı 61'dir<sup>2</sup>. Klinik olarak genellikle lokalize nodül, papül ve plaklar şeklinde görülürken, olguların %20'sinde multipl lezyon gelişebilir. Ülseryasyon bazen görülebilir. Lezyonlar genellikle asemptomatikdir. Gövde, yüz, ekstremitelere ve kalçalarda görülebilir<sup>2</sup>.

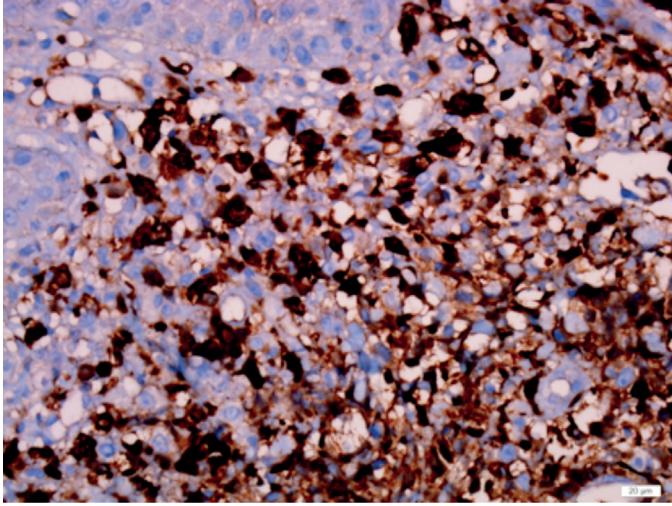


**Resim 3.** Geniş sitoplazmalı, eozinofilik nükleol içeren büyük irregüler nükleuslu, bir kısmı anaplastik morfolojide lenfoid hücre infiltrasyonu (hematoksilen&eoziin x200)



**Resim 4.** Atipik lenfoid hücrelerde yaygın CD30 pozitif boyanma (CD30, x200)





**Resim 5.** Atipik lenfoid hücrelerde yaygın anaplastik lenfoma kinaz pozitif boyanma (anaplastik lenfoma kinaz, x200)

Primer kutanöz ABHL'nin histolojik olarak önemli özelliklerinden birisi anaplastik morfolojideki T lenfositlerin yaygın dermal infiltrasyonuna rağmen en sık görülen kutanöz T hücreli lenfoma olan mikozis fungoidesten farklı olarak epidermotropizmin olmayışıdır<sup>1,2,5,8</sup>. Primer kutanöz ABHL tipik olarak ALK negatif ve anaplastik hücreler ALK negatif sistemik ABHL'deki gibi CD30 ile T hücre belirteçleri olan CD2 ve CD3 ekspres etmektedir<sup>1</sup>. Ancak hücreler T hücre ile ilişkili antijenlerini kaybetmiş hücre (null cell) fenotipinde de görülebilir<sup>3</sup>. Primer kutanöz ABHL ve lenfomatoid papüloza interferon regülatör faktör ailesinin bir üyesi olan MUM-1 ekspresyonu da görülür<sup>9</sup>. Primer kutanöz ABHL'de prognoz genellikle iyidir ve lenfatik tutulum prognozu etkilemez<sup>6</sup>. Beş yıllık sağkalım %83-100'dür<sup>8</sup>. Rekürrens sıktır. Sistemik tutulum nadiren görülür<sup>10</sup>. Bir çalışmada kutanöz ABHL'li olguların %12'sinde sistemik tutulumun eşlik ettiği bildirilmiştir<sup>8</sup>. Hastaların %25'inde spontan remisyon görülür<sup>6</sup>.

Sistemik ABHL erişkinlerdeki non-Hodgkin lenfomaların %30'unu oluşturur. Sıklıkla otuz beş yaşın altında genç erkeklerde, lenfadenopati varlığıyla birlikte evre 3 ve 4'te görülür. Hastaların %75'inde ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı ile karakterize B semptomları görülür. Hastalık lenf nodlarından sonra en sık deriyi tutmaktadır<sup>1,5,6</sup>. Sistemik ABHL'li olguların yaklaşık %20'sinde deri tutulumu görülür<sup>6,7</sup>. Sistemik ABHL'nin en önemli prognostik belirteci olguların %85'inde görülen ALK pozitifliği<sup>1</sup>. ALK-1, sistemik ABHL'de; 5. kromozomda bulunan *nucleophosmin* 'NPM' geninin 2. kromozomda bulunan ALK genine translokasyonu [t(2,5)] sonucunda ekspres edilmektedir<sup>11</sup>. ALK pozitifliği sistemik ABHL'de iyi prognozu gösterir. ALK pozitif sistemik ABHL'de 5 yıllık ortalama sağkalım %71-100 iken ALK negatif sistemik ABHL'de bu oran yalnızca %15-45'dir<sup>12</sup>. Deri veya periferik kan tutulumu da sistemik ABHL'de kötü prognozu gösteren diğer faktörlerdir<sup>5</sup>. Vurgulanması gereken bir nokta ALK negatif ABHL'de benzer klinik ve histopatolojik bulgularına rağmen prognozları çok farklı olan primer kutanöz ABHL ve ALK negatif sistemik ABHL arasında ayırım yapılması gerekliliğidir. Deri lezyonu olan her ABHL'de de sistemik tutulum araştırılmalıdır<sup>5,7</sup>.

Primer kutanöz ABHL'de lokalize lezyonlarda en sık tedavi seçenekleri cerrahi eksizyon ve lokal radyoterapidir<sup>6,8</sup>. İntralezyonel metotreksat ile de başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir<sup>13</sup>. Lokalize ABHL'de multiajan

sistemik kemoterapi ise lokal tedavilere benzer yanıt oranlarına rağmen daha fazla yan etkiye neden olduğu için önerilmemektedir<sup>8</sup>. Jeneralize primer kutanöz ABHL'de ise başlangıç tedavisi olarak interferon 2α ve oral beksaroten gibi sistemik biyolojik tedaviler tercih edilebilir<sup>8</sup>. Bu tedavilere yanıt alınmadığında veya sistemik ABHL'de sistemik multiajan kemoterapi uygulanmaktadır<sup>2</sup>.

Öncesinde sistemik bir hastalığı olmadığı bilinen olgumuz deri bulguları nedeniyle kliniğimize başvuruyordu. ABHL tanısını koyduğumuz hastamızın deri biyopsisindeki yaygın ALK pozitifliği, MUM-1 negatifliği, LDH yüksekliği, anemisi, ferritin yüksekliği, B semptomlarının bulunması öncelikli olarak ALK pozitif sistemik ABHL ve deri metastazını düşündürmektedir. Hastanın yaşı primer kutanöz ABHL'nin sık görüldüğü yaş aralığında olsa da ALK pozitifliği ve bu denli kötü prognozla seyretmesi primer kutanöz ABHL'den uzaklaştırmaktadır. Hastanın kısa sürede sepsis ve çoklu organ yetmezliği ile seyreden kliniği de sistemik tutulumu işaret etmektedir. Literatürde ALK'nin sistemik ABHL'de iyi prognozla ilişkili olduğunun vurgulanmasına karşın, olgumuzun çok agresif klinik seyri de dikkat çekicidir. Hastanın sistemik tutulumu göstermek için planlanan lenf nodu biyopsisi, kemik iliği biyopsisi, torako abdominopelvik bilgisayarlı tomografi gibi tetkikleri yapılamamıştır. Bu yayında olgumuz ilk olarak deri lezyonları nedeniyle değerlendirilerek tanı alması ve fatal klinik seyri nedeniyle sunulmakta olup deri tutulumu seyrek görülen bir hastalık olan ABHL'nin tanısı ve sınıflaması da gözden geçirilmektedir.

#### Etik

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.B.E., E.A., N.A., M.A.G., Konsept: F.B.E., Dizayn: F.B.E., E.A., Veri Toplama veya İşleme: F.B.E., Analiz veya Yorumlama: F.B.E., E.A., N.A., M.A.G., Literatür Arama: F.B.E., Yazan: F.B.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

#### Kaynaklar

- Bird JE, Leitenberger JJ, Solomon A, Blauvelt A, Hopkins S: Fatal ALK-negative systemic anaplastic large cell lymphoma presenting with disseminated cutaneous dome-shaped papules and nodules. *Dermatol Online J* 2012;18:5.
- Oliveira LS, Nobrega MP, Monteiro MG, Almeida WL: Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma-case report. *An Bras Dermatol* 2013;88:132-5.
- Lu Y, Zhao X, Wang E, Chen W, Huang Q: ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with extensive peripheral blood and bone marrow involvements manifested as "leukemic phase". *Leuk Res* 2010;34:475-82.
- Pulford K, Lamant L, Morris SW, Butler LH, Wood KM, Stroud D, Delsol G, Mason DY: Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood* 1997;89:1394-404.
- Yang S, Khera P, Wahlgren C, Ho J, Jukic D, Geskin L, English JC: Cutaneous anaplastic large-cell lymphoma should be evaluated for systemic involvement regardless of ALK-1 status: case reports and review of literature. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:203-9.

6. Stein H, Foss HD, Dürkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, Pileri S, Falini B: CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000;96:3681-95.
7. Diamantidis MD, Papadopoulos A, Kaiafa G, Ntaios G, Karayannopoulou G, Kostopoulos I, Girtovitis F, Saouli Z, Kontoninas Z, Raptis ID, Savopoulos C, Hatzitolios A: Differential diagnosis and treatment of primary, cutaneous, anaplastic large cell lymphoma: not always an easy task. *Int J Hematol* 2009;90:226-9
8. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH: CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1049-58.
9. Ishida M, Hodochara K, Yoshii M, Okuno H, Horinouchi A, Shirakawa A, Harada A, Iwai M, Yoshida K, Kagotani A, Yoshida T, Okabe H: Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma occurring in an atopic dermatitis patient: a case report with review of the literature with emphasis on their association. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:1735-41.
10. Willemze R, Beljaards RC: Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:973-80.
11. DeCoteau JF, Butmarc JR, Kinney MC, Kadin ME: The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large-cell lymphoma of nodal origin. *Blood* 1996;87:3437-41.
12. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, Chhanabhai M, Skinnider BF, Greiner TC, Morris SW, Connors JM, Vose JM, Viswanatha DS, Coldman A, Weisenburger DD: Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999;93:3913-21.
13. Yokoi I, Ishikawa E, Koura A, Hosokawa Y, Tamai A, Nakai K, Moriue J, Moriue T, Yoneda K, Kubota Y: Successful Treatment of Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma with Intralesional Methotrexate Therapy. *Acta Derm Venereol* 2014;94:319-20.