

Olgu Sunumu

Periferik T Hücreli Lenfoma ve İmmün Trombositopeni Birlikteliği; Bir Olgu Sunumu

Senar Ebinç^{*}, Aysel Sünnetçioğlu^{**}, Cengiz Demir^{***}, İsmail Acar^{*}, Ramazan Esen^{***}

Özet

Hodgkin dışı lenfomaların seyrinde otoimmün trombositopeni karşılaşılan bir durumdur. Ancak remisyonda olan olgularda trombositopeni beklenen bir durum değildir. Biz remisyonda olan ve tedavisi sürmekte olan periferik T hücreli lenfomalı bir olgumuzda tedavi ve/veya trombosit transfüzyonu sonrası gelişen ve intravenöz immünglobulin tedavisine yanıt veren immün trombositopeni olgumuzu sizlerle paylaşmak istedik.

Anahtar kelimeler: Hodgkin dışı lenfoma, immün trombositopeni

Periferik T-hücreli lenfoma (PTHL) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından heterojen bir grup tümörler olarak, spesifik olan ve spesifik olmayanlar olarak sınıflandırılmaktadır (1). Batı ülkelerinde, PTHL agresif Non-Hodgkin lenfomaların % 15-20'sini oluşturmaktadır (2). PTHL genellikle orta yaşlı hastalarda nodal ve/veya ekstra nodal yerleşimli olarak ve genellikle ileri evre hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Erişkin T-hücreli lösemi/lenfoma (ETL) hastaları, değişik organ tutulumuna bağlı komplikasyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar ve hatta hiperkalsemi gibi değişik durumlarla karşımıza çıkabilmektedir (4). Hastalarda lenfadenopati, hepatosplenomegali ve deri lezyonları sıklıkla gözlenir. Daha az sıklıkla olsa, sindirim sistemi, akciğer, merkezi sinir sistemi, kemik ve/veya diğer organlar tutulabilmektedir. Deri lezyonları nodül, plak, ülser ve eritrodermi şeklinde olabilir (5). İmmün trombositopeni (ITP), kısmen trombosit membran antijenlerine

yönelik oluşan otoantikörlerin varlığı ile ilişkili artmış trombosit yıkımı ve bozulmuş trombosit üretim nedeniyle düşük trombosit sayısı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (6). ITP klinikte, kendini kutanöz ve/veya mukozal purpura ile göstermektedir. Erişkin hastalarda yaşamı tehdit eden kanamalar % 5'ten daha az görülür (7). ITP genellikle sinsi başlangıçlıdır ve hastalarda son altı ayı geçen sürede varolan trombositopeni vardır (8). Yetişkinlerde ITP insidansı yaklaşık 3.3/100.000 kişi/yıl'dır (9).

Olgu Sunumu

Kliniğimizde periferik T hücreli lenfoma tanısı ile takip edilmekte olan 22 yaşında erkek hastaya son olarak başvurudan bir ay önce beşinci kür HİPER-CVAD (Siklofosamid, Vinkristin, adriamisin ve dakarbazin) kemoterapi protokolü uygulanmıştı. Hasta tedavi sonrası iki hafta takip edilmiş nötropeni ve trombositopenisinin olmaması üzerine eksterne edilmişti (Tablo 1). Bir ay sonra kliniğimize tedavinin devamı amacıyla başvuran hastanın yapılan poliklinik değerlendirmesinde periferik yaymada ve tam kan sayımında trombositopenisi (trombosit sayısı 15.000/mm³) tespit edildi. Hastanın kliniğine yönelik yapılan laboratuvar tetkiklerinde trombositopeniyi açıklayacak bulgu yoktu (Tablo 2). Yakın zamanda geçirilmiş viral enfeksiyon, ilaç veya bitki kullanımı öyküsü yoktu. Hastanın trombositopeni etyolojisine yönelik kılavuzların önerdiği tetkikler açısından HIV, Hepatit B, C serolojisi ve gaytada helicobacter pylori antijen testleri negatifti. Hastanın trombositopenisi,

^{*}Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

^{**}İpekyolu Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Van

^{***}Yüzüncü yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, Van

Yazışma Adresi: Yrd. Doç.Dr. Ramazan Esen

Yüzüncü yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, 65080 Kampüs, Van

Tel: 05432073530

E-mail: resen73@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 12.03.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 20.03.2013

Tablo 1. Hastanın 5. kür kemoterapi sonrası tam kan sayımı bulguları

Test Adı	Bulgular	Referans aralığı
HEMOGLOBİN (gr/dl)	11	11,5-16,5
HCT(%)	35	35-55
MCV(fL)	83	75-100
WBC(10^3 /ml)	3,3	3,5-10
NEU(10^3 /ml)	3000	1,2-8
LY(10^3 /ml)	300	0,5-5
PLT($\times 10^3$ /ml)	135.000	100-400

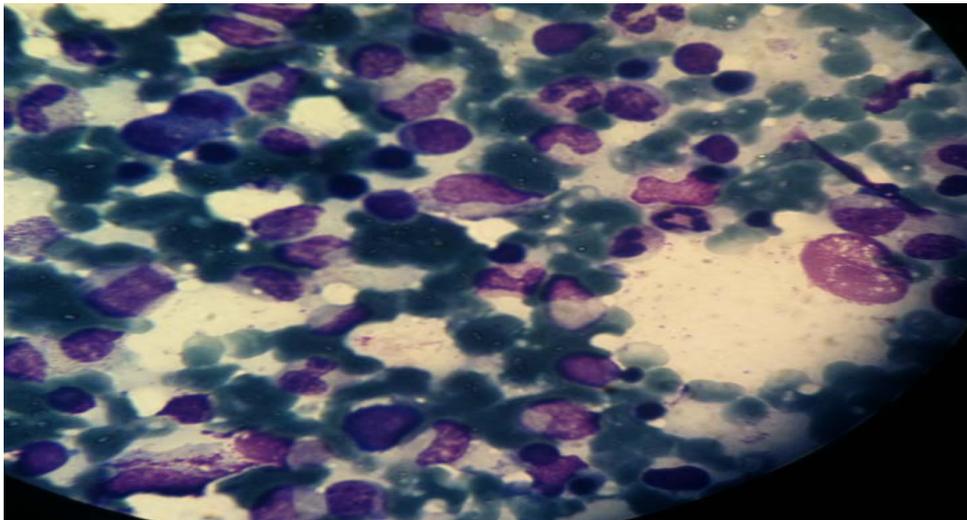
Tablo 2. Hastanın başvuru anındaki laboratuvar bulguları

Test Adı	Bulgular	Referans aralığı
HEMOGLOBİN (g/dl)	11	11,5-16,5
HCT(%)	35	%35-55
MCV(fL)	83	75-100
WBC(10^3 /ml)	1×10^3	3,5-10
NEU(10^3 /ml)	0,3	1,2-8
LY(10^3 /ml)	0,6	0,5-5
PLT(10^3 /ml)	23	100-400
SEDİMENTASYON (mm/saat)	5	1-20
CRP(mg/L)	3,3	0-5
LDH(U/L)	462	240-480
DEMİR (ug/dl)	149	59-158
DBK(ug/dl)	288	112-346
FERRİTİN(ng/ml)	88	21-274
VİTAMİN B12(pg/ml)	200	193-982
FOLAT(ng/ml)	12	3-17

periferik yaymada dev trombositlerin izlenmesi ve ayrıca kemik iliği biyopsisinde megakaryosit seride artış olması (Resim 1) nedeniyle immün trombositopeni olarak değerlendirildi. Hastaya trombositopeni tedavisi için yüksek doz (pulse) metil prednizolon 500 mg/gün (3 gün) verildi. Daha sonra metil prednizolon 1mg /kg/gün olacak şekilde idame tedavisine geçildi. Steroid tedavisine yanıt alınamayan hastaya yatışının onuncu gününde intravenöz immünglobulin (IVIG) 1gr/kg/gün (2 gün) tedavisi verildi. Tedavi sonrasındaki takiplerinde trombosit sayısı yükselen (Şekil 1) hastaya ertelenen kemoterapisi başlandı.

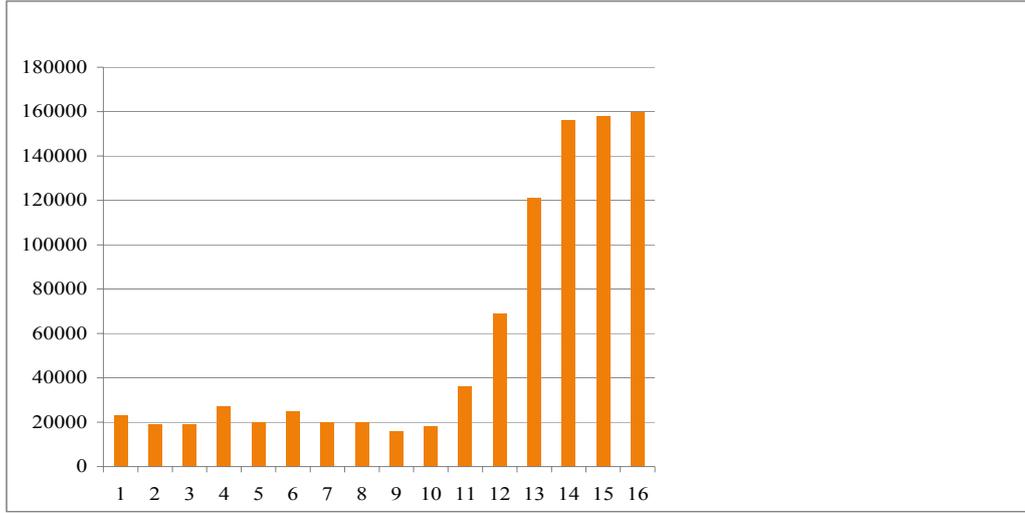
Tartışma

İdiyopatik immün trombositopeni, azalmış trombosit sayısı ve kanama riskinde artış ile karakterize immün aracılı heterojen bir hastalıktır (5). Hastalar farklı ağırlıktaki trombositopeni düzeyi ile gelmekte ve kortikosteroidlere farklı yanıtlar vermektedir. Bazı hastalar hiçbir belirti vermeden ve ya çok az bir morluk oluşumu ile gelebilirken, bir kısım hasta ise hayatı tehdit edici intrakranial, gastrointestinal ve yaygın cilt ve mukoza kanamaları ile başvurabilmektedirler (5). Trombositopeni şiddeti ile kanama riski bir dereceye kadar ilişkilidir (6). ITP'de trombositopeni mekanizmalarını açıklayan kavramlar, otoantikörlere bağlı artmış trombosit yıkımının rol oynadığı klasik görüşten, bozulmuş trombosit üretimi ve T hücre-aracılı etkilerin rol aldığı mekanizmalara doğru kaymıştır (10). Vakamızda immün trombositopeni olması ile beraber kanama, ekimoz ve purpura bulguları yoktu.



*Kemik iliği aspiratında megakaryositler artmış olarak tesbit edildi.

Resim 1. Hastanın kemik iliği aspiratı.



Şekil 1. Günlere göre hastanın trombosit sayıları

Yapılan periferik kan yaymasının ve kemik iliği biyopsisinin immün trombositopeni ile uyumlu olması, trombosit düşüklüğünü açıklayacak başka klinik ve laboratuvar bulgunun olmaması üzerine hastaya steroid tedavisi başlandı. Birinci hafta sonunda steroide yeterli yanıt alınamaması üzerine takiplerinin onuncu gününde hastaya IVIG tedavisi verildi. Bu tedaviden sonraki iki üç günlük takiplerinde trombosit sayısında yükselme tespit edildi. Regülatuar T hücreler bağışıklık sisteminin önemli düzenleyici hücrelerindendir ve ITP oluşumunda önemli rolleri vardır (10). Vakamızda bozulmuş regülatör T hücre fonksiyonuna bağlı immün trombositopeni meydana gelmiş olabileceğini düşündük. Nitekim Liu ve ark. (12) sağlıklı donörlerden ve ITP hastaları arasındaki regülatör T hücre yüzdesi ve regülatör T aktivite baskılanmasını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada regülatör T hücre sayısında ve fonksiyonunda azalmanın ITP'deki immün disfonksiyonda rol alabileceğini bulmuşlardır (11). CD_4^+ Th hücre fonksiyonundaki defekler de ITP patogenezinde suçlanmıştır. Regülatör T hücreler immün toleransın sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca artmış Th17 inflamasyonda artışa sebep olarak otoimmün disfonksiyona sebep olur (13). Yine vakamızda immün trombositopeniyi açıklayacak laboratuvar ve serolojik testlerin olmaması nedeniyle bozulmuş T hücre fonksiyonu ve artmış olan IL-22 düzeyinin immün trombositopeniye yol açabileceğini düşündük. Hastamızın önceki tedavileri esnasında kemoterapiye bağlı oluşan trombositopeni nedeniyle uygulanan trombosit aferez konsantreleri T hücre fonksiyonlarını etkilemesi de olasıdır. Bununla ilgili literatürde

Cao ve ark. (14) yaptıkları çalışmada tedavi olmamış ITP hastalarında kontrol grubuna göre IL-22 düzeyinde anlamlı derecede yükseklik izlenmiş. Ayrıca Th_1 ve Th_{22} hücre yüzdeleri sağlıklı gruptan anlamlı derecede yüksek saptanmışlardır.

Sonuç olarak, immüntrombositopeni düşünülen ve kemoterapisi devam etme zorunluluğu olan hastalarda trombositopeni etyolojisinin erken tanı ve tedavisi için kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi geciktirilmeden yapılması hastalar için hayati öneme sahiptir.

The Coexistence of Peripheral T-Cell Lymphoma and Immune Thrombocytopenia; A Case Report

Abstract

Autoimmune thrombocytopenia is encountered in the course of Non-Hodgkin's lymphoma. But the situation thrombocytopenia is not expected in patients who are in remission. We reported a case of peripheral T-cell lymphoma in remission that developed responsive immune thrombocytopenia during ongoing treatment and/or platelet transfusions and intravenous immunoglobulin therapy.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma, immune thrombocytopenia

Kaynaklar

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H. Pathologyandgenetics: Tumours of haematopoieticandlymphoidtissues, in Kleihues P, Sobin LH (eds): WHO Classification of

- Tumours. Lyon, France, IARC Press, 2001, pp 227-229.
2. Zucca E, Zinzani PL. Understanding the group of peripheral T-cell lymphomas, unspecified. *Curr Hematol Rep* 2005; 4(1):23-30.
 3. López-Guillermo A, Cid J, Salar A, López A, Montalbán C, Castrillo JM, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1998; 9(8):849-855.
 4. Takatsuki K. *Adult T cell Leukemia*, Oxford University Press, New York, NY, USA, 1994.
 5. Bittencourt AL, da Graças Vieira M, Brites CR, Farre L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol* 2007; 128(5):875-882.
 6. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117(16):4190-4207.
 7. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88(1):3-40.
 8. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14(5):515-519.
 9. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94(3):909-913.
 10. Benkerrou M, Le Deist F, de Villartay JP, Caillat-Zucman S, Rieux-Laucat F, Jabado N, et al. Correction of Fas (CD95) deficiency by haploidentical bone marrow transplantation. *Eur J Immunol* 1997; 27(8):2043-2047.
 11. Bleesing JJ, Brown MR, Straus SE, Dale JK, Siegel RM, Johnson M, et al. Immunophenotypic profiles in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2001; 98(8):2466-2473.
 12. Liu B, Zhao H, Poon MC, Han Z, Gu D, Xu M, et al. Abnormality of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2007; 78(2):139-143.
 13. Pène J, Chevalier S, Preisser L, Vénéreau E, Guilleux MH, Ghannam S, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol* 2008; 180(11):7423-7430.
 14. Cao J, Li L, Chen C, Liu C, Meng FJ, Zeng LY, et al. Expression of interleukin-22 and relative CD4(+) T cell subsets in patients with immune thrombocytopenia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2012; 20(6):1432-1435.