

Primer Pulmoner Lenfoma: İki Olgu Sunumu

Primary Pulmonary Lymphoma: A Report of two Cases

Naciye DEMİREL YILDIRIM¹, Tuğrul ELVERDİ¹, Ercan BIÇAKCI¹, Gökhan GÖKÇEN²,
Mustafa Nuri YENEREL¹, Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA¹, Meliha NALÇACI¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul;

²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Başvuru tarihi / Submitted: 25.06.2007 **Kabul tarihi / Accepted:** 26.07.2007

Tüm Hodgkin dışı lenfomaların %1'inden azını akciğer kökenli lenfomalar oluşturur. Bunların büyük bir kısmı bronş mukozasıyla ilişkili lenfoid dokudan kaynaklanan MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lenfomalardır. Bu yazıda primer akciğer MALT lenfoması saptanan iki olgu sunuldu. Tanı iki olguda da bronkoskopik inceleme ve biyopsi ile kondu. Bir olguda antibiyoterapiye rağmen düzelmeyen postobstrüktif pnömoni, diğerinde ise geçmeyen öksürük nedeniyle akciğer tümörü düşünülmekteydi.

Anahtar Sözcükler: Akciğer neoplazileri; lenfoma, B-hücreli, marjinal zon/tanı; lenfoma, non-Hodgkin/tanı.

Primary lung lymphomas represent less than 1% of all non-Hodgkin's lymphomas, and most of these are MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphomas that originate from bronchial mucosa-associated lymphoid tissue. In this report, we presented two cases of primary lung MALT lymphoma whose diagnoses were made by bronchoscopy and histopathological examination. Initial diagnoses were postobstructive pneumonia unresponsive to antibiotherapy in one patient, and lung carcinoma with persistent cough in the other.

Key Words: Lung neoplasms; lymphoma, B-cell, marginal zone/diagnosis; lymphoma, non-Hodgkin/diagnosis.

Primer pulmoner B-hücreli Hodgkin dışı lenfomalar; agresif (diffüz büyük B-hücreli) lenfomalardan, indolent (marjinal zone, ektranodal, lenfoplazmositik, küçük lenfositik) lenfomalara kadar heterojen bir dağılım gösterir.^[1] Primer pulmoner lenfomaların (PPL) en yaygın histolojik tipi ektranodal marjinal zone B-hücreli lenfomalardır (nongastrik MALT -mucosa-associated lymphoid tissue- lenfoma).^[1,2] Tüm Hodgkin dışı lenfomaların %24-50'si ektranodal tutulum

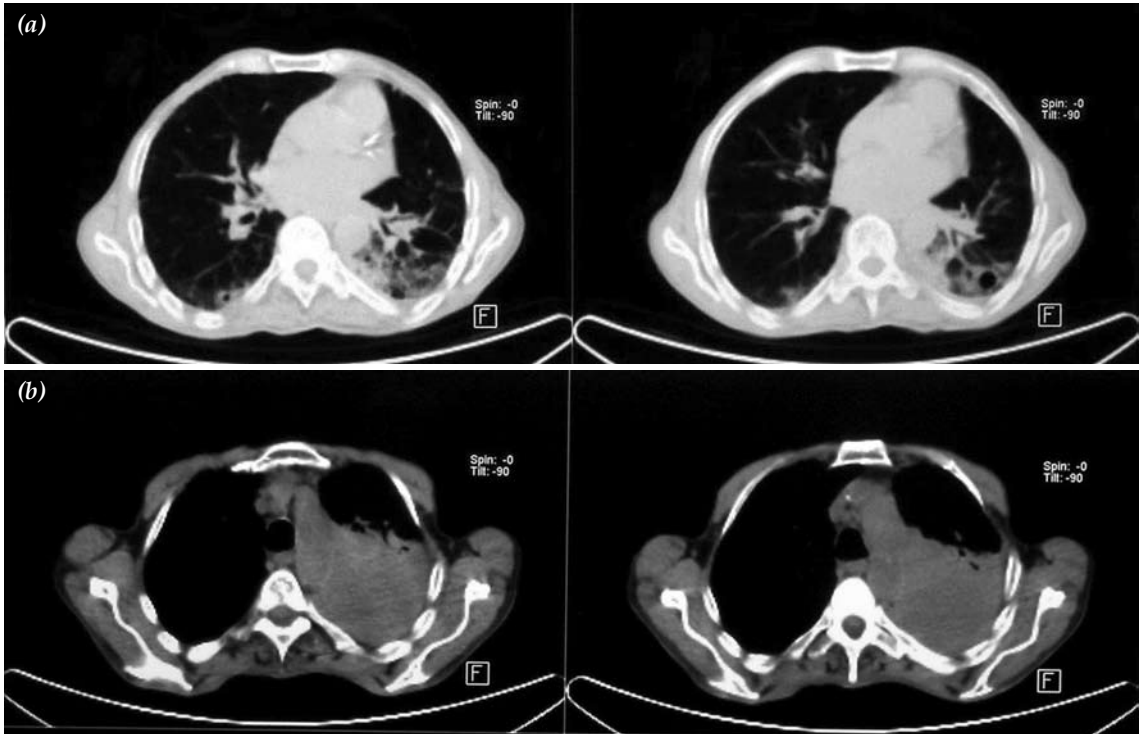
gösterir.^[2] Primer pulmoner lenfomalar tüm ektranodal başlayan lenfomaların %3-4'ünü oluştururken, tüm Hodgkin dışı lenfomaların %1'inden azını, tüm primer akciğer malignitelerinin de %0.5-1'den azını oluştururlar.^[2] Bu yazıda, farklı semptomlarla kliniğimize başvuran, ilk incelemelerinde akciğer tümörü tanısı düşünülen, yapılan ileri incelemeler sonucunda primer pulmoner MALT tipi lenfoma tanısı konan iki farklı olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Olgu 1- Aralık 2006 tarihinde kuru öksürük, ateş, halsizlik, kas-eklem ağrıları, iştahsızlık ve kilo kaybı yakınmaları ile başka bir merkeze başvuran 79 yaşında erkek hastanın fizik muayenesinde; sol alt zonda minimal raller dışında özellik bulunmamış. Akciğer grafisinde sol akciğer üst lobda infiltrasyon saptanması üzerine pnömoni düşünülerek antibiyotik tedavisi başlanmış. Ateş ve öksürük şikayetleri kısmen gerileyen hastanın, kontrol akciğer grafisinde sol akciğer üst lobdaki infiltrasyon alanında azalma görülmemesi üzerine akciğer tümörü ön tanısıyla yapılan ileri incelemelerinde Hb: 11.6 g/dl, Hct: %34, lökosit: 7600/mm³, trombosit: 192.000/mm³, BUN, kreatinin, AST, ALT, LDH, ALP değerleri normal sınırlarda bulunmuş. Arter kan gazı ve solunum fonksiyon testleri yaşıyla uyumlu olarak değerlendirilmiş. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) medias-tinel yapılar sola deviyeye; sol akciğer üst lob apikal ve posterior segmentleri tamamen dolduran, düzgün sınırlı, yumuşak doku yoğunluğunda kitle lezyon izlenmiş. Lezyonun ön bölümü hava bronkogramları içeren, arka kesimlerdeki geniş

bölümü ise homojen görünümde ve hava bronkogramları içermeyen biraz daha düşük yoğunluklu izlenen, sol akciğer alt lobda yoğun, subplevral alanları tutan ve en belirgin olarak posterior segmentte izlenen multifokal konsolidasyon ve parankimal infiltrasyonlar, parankimal bantlar ve yer yer bronşektazik değişiklikler saptandı (Şekil 1a, b). Yapılan fiberoptik bronkoskopide; sağ bronş sistemi tamamen açık izlenirken, sol üst lob apikoposterior segmentin bronşu konstrikt olarak tam tıkalı, mukozası infiltre görünümdeydi. Bu bölgeden alınan biyopsi materyalinin patolojik incelemesinde; lenfositten zengin proliferasyon gösteren, kronik spesifik olmayan bronşit olarak rapor edilmiş. Lavajda atipik lenfositler görülmüş. Kranial manyetik rezonans incelemesi ve kemik sintigrafisi normal bulunmuş. Pozitron emisyon tomografi (PET)/BT'de sol akciğer üst lob apikoposterior segmenti dolduran hipermetabolik kitlesel lezyon, sol hemitoraks'ta muhtelif plevral yüzeylerde yoğun hipermetabolik kalınlaşma ve nodülasyon saptanmış.

Kemik iliği normal bulunan hasta Mart 2007'de merkezimize gönderildi. Son üç ay içinde kilo



Şekil 1 (a, b) Birinci olgunun toraks bilgisayarlı tomografisinin parankim ve mediasten penceresinden, akciğer sol üst lobu dolduran, içinde hava bronkogramları izlenebilen kitle lezyonun görüntüsü (Olgu 1).

kaybı (10 kg) ve ateş yakınması olan hastanın fizik muayenesinde kaşektik görünüm, akciğer sol üst zonda solunum seslerinde azalma saptandı. Laboratuvar incelemelerinde; Hb: 10.2 g/dl, Hct: %30, MCV: 87 fL, lökosit: 17000/mm³, nötrofil: 9900/mm³, lenfosit: 6000/mm³, trombosit: 207000/mm³ idi. Periferik yaymasında %36 nötrofil, %56 lenfosit, %8 monosit görüldü. Rutin biyokimyasal incelemelerinde; eritrosit sedimentasyon hızı: 62 mm/saat, protein elektroforezinde; total protein: 8.6 gr/dl, albümin: 4.1 gr/dl, alfa-1 globulin: 0.35 gr/dl, alfa-2 globulin: 0.80 gr/dl, beta globulin: 0.90 gr/dl, gama globulin: 2.45 gr/dl, M-spike: 0.6 g/dl, serum immünfiksasyonda; IgA: 150 mg/dl (68-425), IgG: 920 mg/dl (844-1912), IgM: 292 mg/dl (50-196), kappa: 460 mg/dl (170-370), lambda: 100 mg/dl (90-210) saptandı. HbsAg, antiHIV ve antiHCV negatif, beta-2 mikroglobülin 6.9 mg/L (N: 0-2.5), hsCRP: 79.3 (0.0-5.0) mg/dl, kemik iliği aspirasyonunda lenfositöz görüldü. Kemik iliğinden yapılan immünfenotiplemede: CD19 %44, CD22 %43.6, HLA-DR %85.5, bulundu. Kemik iliği biyopsisinde CD20 pozitif, CD5±, CD3, CD7, CD10, CD23, bcl-1 negatif, Ki-67 ile boyanma göstermeyen lenfoid hücrelerden oluşan interstisyel ve paratrabeküler yerleşimli neoplastik lenfoid infiltrasyon gösteren normoselüler kemik iliği izlendi. Hastaya görüntüleme eşliğinde transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı, alınan materyalde bol lenfoid hücreler görüldü; bu hücrelerden yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda CD5 negatif, sitokeratin, CD20, CD38 ve kappa pozitif, lambda negatif plazma hücrelerinden oluşan infiltrasyonda plazma hücrelerinin seyrek ve monotipik olması, lenfoid hücrelerin yoğun olarak CD20 baskın B lenfositlerinden oluşması nedeniyle, MALT lenfoma tanısı kondu. Hastanın üreaz testinde H.pylori (-) bulundu. Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonografisinde normal bulgular izlendi. COP protokolü (cyclophosphamide, vincristine (oncovin), prednisone) başlandı. İki siklus tedavi sonunda araya giren enfeksiyon nedeniyle hasta kaybedildi.

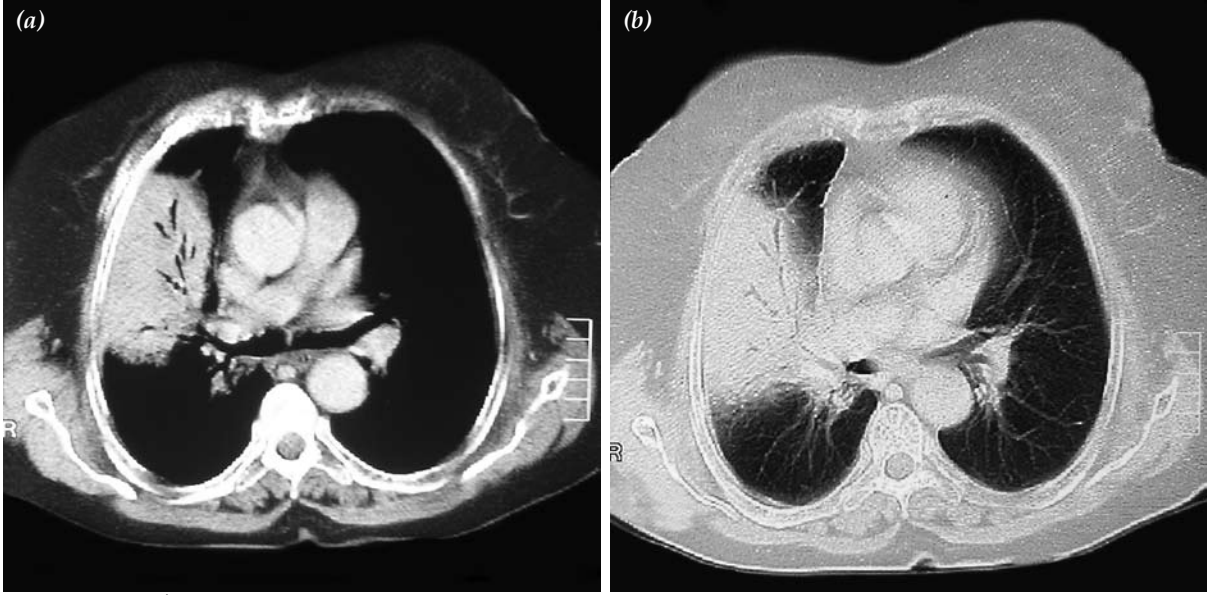
Olgu 2- İki aydır devam eden inatçı kuru öksürük yakınması ile başka bir hastaneye başvuran 70 yaşındaki bayan hastanın fizik muayenesi normal bulunmuş. Akciğer grafisinde; sağ akciğer orta lobda konturu belirgin kitle oluşumu ve hava

bronkogramları içeren konsolidasyon saptanması (Şekil 2) üzerine geç rezolüsyonlu pnömoni veya akciğer tümörü olabileceği düşünülerek antibiyotik tedavisi başlanmış. Bu tedavi altında yakınmaları gerilemeyen hastanın akciğer tümörü ön tanısıyla yapılan laboratuvar incelemelerinde kan sayımı, rutin biyokimyasal tetkikleri, sedimentasyon hızı normal bulunmuş. Toraks BT'sinde sağ orta lob posterior-anterior segmentlerde superior konturu belirgin kitle oluşumu ve hava bronkogramları ile karakterize konsolidasyon, sağ alt lob superior segmentte parahiler ve posterobazal segmentte subplevral non homojen yama tarzında konsolidasyon alanı izlenmiş (Şekil 3a, b). Batın ve boyun BT'si normal bulunmuş. Pozitron emisyon tomografi/BT'de sağ akciğer orta lob lateral segmenti dolduran içerisinde hava bronkogramları içeren hipermetabolik kitlesel lezyon saptanmış. Yapılan fiberoptik bronkoskopide her iki bronş sisteminde varyasyonel segmentler dışında patoloji saptanmamış. Sağ üst lob bronş fırçalama materyali sitolojisinde atipik lenfoid hücreler görülmüş. Bu bölgeden alınan bronş ince iğne aspirasyon biyopsi materyalinin incelemesinde diffüz lenfositik infiltrasyon saptanmış. Atipik lenfoid hücrelerin çoğu CD20(+), LCA(+), kappa(+), 45RO ise reaktif T lenfositlerinde(+), CD5(-), CD23(-), pansitokeratin(-) bulunmuş.

Pozitron emisyon tomografi/BT'de akciğer dışında tutulum saptanmayan, yapılan patolo-



Şekil 2. İkinci olgunun posteroanterior-akciğer grafisinde sağ orta lobda keskin mass formasyonunda hava bronkogramları ile karakterize konsolidasyonun görüntüsü (Olgu 2).



Şekil 3. (a, b) İkinci olgunun toraks bilgisayarlı tomografisinin mediasten ve parankim penceresinden, kitle lezyonun ve içindeki hava bronkogramlarının görüntüsü (Olgu 2).

jik incelemelerle primer pulmoner ektranodal MALT lenfoma tanısı konan hasta merkezimize yönlendirildi. Fizik muayenesi, protein elektroforezi dışında tüm biyokimyasal incelemeleri, periferik formülü, sedimantasyonu ve kan sayımı normal olan hastanın; HbsAg, antiHIV ve anti HCV'si negatif bulundu. Beta-2 mikroglobülin 2.6 mg/L (N: 0-2.5), üreaz testinde H.pylori (-), tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonografisinde normal bulgular izlendi. Hastanın protein elektroforezinde ise 1.4 gr/dl M proteini saptanması üzerine yapılan serum immüfiksasyon incelemelerinde; IgA: 278 mg/dl (68-425), IgM: 394 mg/dl (50-196), IgG: 880 mg/dl (844-1912), kappa: 475 mg/dl (170-370), lambda: 98 mg/dl (90-210) saptandı. Yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi normal bulunan hastaya bu bulgular ışığında primer pulmoner ektranodal MALT lenfoma tanısı ile COP tedavisi başlandı, iki siklus tedavi sonunda hastanın yakınmaları geriledi. Hastanın halen polikliniğimizde tedavi ve takipleri devam etmektedir.

TARTIŞMA

Akciğerlerde lenfoproliferatif hastalık Hodgkin dışı ya da Hodgkin lenfomanın kan yoluyla akciğerlere yayılımı ile, hiler ya da mediastinal bölgeden direkt invazyon yolu ile ortaya çıkabilen primer akciğer lenfoması (PAL) şeklin-

de gösterebilir.^[2] Primer akciğer lenfoması tanı sırasında ya da izleyen üç ayda ekstrapulmoner tutulum olmadan bir ya da her iki akciğer ve/veya bronşların klonal bir lenfoproliferatif hastalığıdır.^[2] Primer akciğer lenfoması denince akla üç tür lenfoid tutulum gelir. En sık görüleni düşük dereceli B-hücreli PAL'dir, ikinci sırada yüksek dereceli B-hücreli PAL yer alır, lenfomatoid granümatöz ise oldukça nadir görülür.^[2] Düşük dereceli B-hücreli PAL'lerin büyük bir kısmı MALT lenfoma olarak sınıflanır. Yaklaşık %10 kadarı MALT lenfoma için gerekli histolojik kriterleri karşılayamaz, bu gruptakiler WHO (World Health Organization) klasifikasyonuna göre foliküler lenfoma, mantle hücreli lenfoma ya da küçük lenfositik lenfomaya uyabilir.^[2] Akciğerin MALT lenfoması aynı midede olduğu gibi normal şartlarda olmayan, fakat kronik antijenik stimülasyon altında lenfoid dokudan gelişim gösteren bir lenfomadır. Mideden farklı olarak buradaki antijenik stimülasyonun nedeni belli değildir. Yine de bu hastalık tanısı konduğunda hastanın Sjögren sendromu, H.pylori pozitifliği ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklar açısından araştırılması önerilmektedir.^[1,2] Her iki olgumuza yapılan ileri incelemelerde H.pylori negatif bulundu, otoimmün bir hastalık saptanmadı. Düşük dereceli B-hücreli

PAL'de klinik bulgular bazen ikinci olgumuzda olduğu gibi belirgin değildir ve tesadüfen görülen radyolojik anomaliler sonucu tanı konur. Birinci olguda olduğu gibi ateş ve kilo kaybı gibi B semptomları tüm olguların ancak dörtte birinden azında bulunur. Radyolojik olarak toraks BT'sinde lezyonlar genelde iki taraflı ve multipl olup, bronkogramlar ve genişlemiş bronşların görülmesi tipiktir; daha az olguda retikülönodüler opasite, atelektazi, efüzyon ya da adenopati görülebilir.^[1-3] Bronkoskopik bulgular genelde normal iken, bazen mukoza inflamasyonuna ya da bizim birinci olgumuzda olduğu gibi bronşial stenoza ait bulgular olabilir.^[1,3] Bronkoalveoler lavaj değerli bilgiler verebilir, özellikle de lenfositik alveolitinin görülmesi (incelenen hücrelerin %20'sinden fazlasını lenfositlerin oluşturması) önemlidir.^[2,3] MALT lenfoma tanısı koymak için splenik folikül ya da Peyer plaklarındakine benzeyen marjinal zon lenfoid hücrelerinin, sentrosit benzeri hücrelerin, küçük lenfositlerin ve monositoid hücrelerin görülmesi gereklidir. Bu bulgulara reaktif foliküler hiperplazi, nadir blastlar, lenfoepitelyal lezyonun (marjinal zondan bronşial epitel içine lenfosit migrasyonunun) eşlik etmesi beklenir.^[2] İmmünfenotipik olarak CD19 ve CD20 pozitifliği ile B-lenfosit kökeni gösterilir, CD5 ve CD10 yokluğu ile de küçük lenfositik lenfoma ve Mantle hücreli lenfomadan ayırım yapılır.^[4] Histolojik olarak diffüz lenfoid hiperplazi, interstisyel lenfoid pnömoni ve foliküler bronşitten ayırmak gerekebilir,^[2,5] bunun yanında klinik ve radyolojik olarak rahatlıkla ayırım yapılabilir.^[2] Birinci olgumuzda olduğu gibi MALT lenfomalarda tanı sırasında %20-30 oranında kemik iliği tutulumu ve her iki olgumuzda olduğu gibi %20-60 oranında monoklonal gammopati beklenir (%80'i IgM tipinde), bu tümördeki plazmosit diferensiasyonunu gösterir.^[1,2] Gastrik olmayan MALT lenfomalar gastrik olanlara göre daha sık relaps gösterirler ve başlangıçta ileri evre hastalık ve kemik iliği tutulumu daha sıktır.^[6] Gastrik olmayan MALT lenfomalarda tutulum sırasıyla tükürük ve göz yaşı bezleri (%25), akciğerler (%14) ve deri (%12)'dir. Akciğerden kaynaklanan MALT lenfoma genelde 60-80 yaş arası erkeklerde görülür. On yıllık sağkalım %80'i bulur.^[2] Yapılan araştırmalarda en önemli prognostik fak-

törün Beta-2 mikroglobulin düzeyi olduğu bildirilmiştir.^[2]

Akciğerden kaynaklanan MALT lenfomaların tedavisinde ortak bir tedavi algoritması yoktur. Güncel tedavi yaklaşımları cerrahi, kemoterapi ve radyoterapidir. Ancak bu tedavi şekillerinin yararlılığı konusunda karşılaştırmalı çalışmalar yapılmadığından üstünlükleri bilinmemektedir. Bazı yazarlar sadece klinik izlem önermektedir.^[2] Ancak yaygın olan görüş lokalize tümöre sahip hastalarda cerrahi rezeksiyon; yaygın olanlarda, relaps veya progresyon gösterenlerde ise kombine kemoterapi rejimleri (CHOP -cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine (oncovin), prednisone-) uygulanmasıdır. Radyoterapi oldukça seyrek olarak kullanılmaktadır.^[2] Olgularımızdan birinde akciğerdeki kitlenin büyüklüğü ve kemik iliği tutulumu nedeniyle CHOP tedavisi planlandı, ancak yapılan ekokardiografide ejeksiyon fraksiyonu %35 saptandıktan dolayı adriblastina tedaviden çıkarıldı. İkinci olguda ise sadece akciğerde lokalize olduğu için COP tedavisi başlandı.

Sonuç olarak, akciğer tümörü kliniği ile başlayan hastalarda dikkatli immünohistokimyasal incelemeler ile primer pulmoner lenfomaları tanımak mümkün olmaktadır. Bu hastalarda tedavi konusunda kesin kriterler olmadığından olgunun klinik özelliklerine göre tedavi planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Shenkier TN, Connors JM. Primary extranodal Non-Hodgkin's lymphomas. In: Canellos GP, Lister TA, Young B, editors. The lymphomas. 2th ed. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 325-47.
2. Cadranet J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. Eur Respir J 2002;20:750-62.
3. Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, Reynaud-Gaubert M, Dietemann-Molard A, Dalphin JC, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. Chest 1993; 103:201-8.
4. Fiche M, Caprons F, Berger F, Galateau F, Cordier JF, Loire R, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. Histopathology 1995;26:529-37.
5. Arınç S, Yılmaz A. Primer pulmoner lenfoma. Tuberk Toraks 2006;54:197-202.
6. Cohen SM, Petryk M, Varma M, Kozuch PS, Ames ED, Grossbard ML. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Oncologist 2006; 11:1100-17.