

Bir primer pulmoner non-Hodgkin lenfoma olgusu

Olgun Kadir Arıbaş¹, Erdal Kurtoğlu²

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ¹Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, ²Hematoloji Bilim Dalı, Konya

Amaç: Toraks dışı malign lenfomaların seyirinde akciğer tutulumu sık olmakla birlikte ender rastlanan primer pulmoner non-hodgkin lenfomaların tanımlanması amaçlanmıştır. **Olgu sunumu:** Bu makalede, soliter pulmoner nodül ön tanısıyla yatırılan ve operasyondan sonra primer pulmoner non-hodgkin lenfositik lenfoma olduğu anlaşılan 65 yaşında bir kadın hasta sunuldu. Hastada hiler ve mediastinal lenf bezi tutulumu görülmedi. Ancak hastamız operasyondan 4 yıl sonra beyin tutulumuna bağlı olarak kaybedildi. **Sonuç:** Bu olgu nedeni ile ender görülen primer pulmoner lenfomaların klinikopatolojik, radyolojik özellikleri ile tedavi sonuçları literatür eşliğinde tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Malign lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, primer pulmoner lenfoma

A case of primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma

Objective: It was aimed to report a rarely seen form of lymphoma called primary pulmonary lymphoma, however pulmonary involvement in the course of malignant lymphoma is common. **Case report:** In this article a 65 year-old female patient operated for a solitary pulmonary nodule and histopathologically diagnosed as primary pulmonary non-Hodgkin's lymphocytic lymphoma after surgery was presented. Hilar and mediastinal lymph nodes were not involved in our case. But the patient died 4 years after the operation due to cerebral involvement. **Conclusion:** Because of the rareness of this type of lymphoma it is thought to be worth reporting in the light of literature. Clinicopathological and radiological features of this tumor are discussed.

Key words: Malignant lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, primary pulmonary lymphoma

Genel Tıp Derg 2002;12(2):65-69

Akciğerin malign hematolojik hastalıkları primer veya sekonder olabilir (1-3). Malign lenfomalar genellikle lenf bezinden köken almakla beraber ektranodal lokalizasyonda da görülebilir (4). Akciğerler, lenfoid organ olarak kabul edilmemekle birlikte bronşa komşu intraparakimal veya subplevral lenfoid kümeleri ile interstisyum lenfoid doku açısından zengindir (5). Bu nedenle malign lenfomanın akciğer tutulumu sıktır (2,3). Primer ektranodal lokalizasyon ise nadirdir. Özellikle akciğerde lokalize primer lenfoma çok az rastlanan bir durumdur (4).

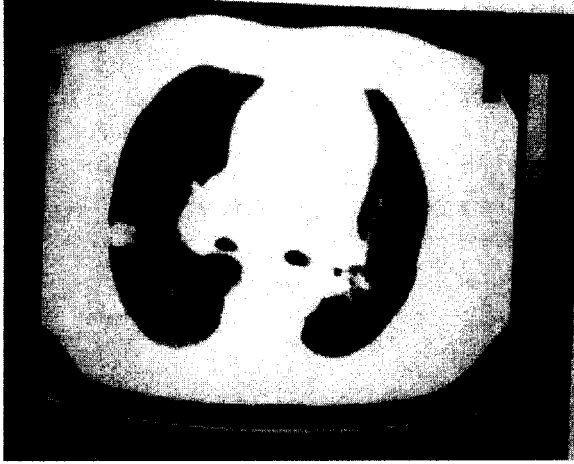
Yazışma adresi: Olgun Kadir Arıbaş, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı 42080, Meram, Konya. E-posta: olgun@selcuk.edu.tr.

Bu makalede, soliter pulmoner nodül ön tanısı ile yatırılan ve operasyondan sonra primer pulmoner küçük hücreli lenfositik non-hodgkin lenfoma (NHL) olduğu anlaşılan 65 yaşında bir kadın hasta sunuldu.

Olgu

On yıldır hipertansiyon tedavisi gören 65 yaşında bayan hasta, sağ hemiparezi nedeni hastaneye başvurdu. Serebral arter emboli tanısı konularak nöroloji kliniğine kabul edilen hastanın çekilen PA akciğer grafisinde soliter pulmoner nodül saptandı. Bunun üzerine hasta kliniğimize devredildi. Sağ tarafındaki güçsüzlük dışında hastanın başka bir yakınması yoktu. Fizik muayenede; ateş 36,2°C, TA 190/90 mmHg, nabız 96/dk ritmik, solunum sayısı 20/dk, şuur açık, kooperasyon, yer-kişi-zaman oryantasyonu tam, sağ hemiparezi, her iki akciğer bazalinde inspiratuar raller saptandı. Kardiyovasküler

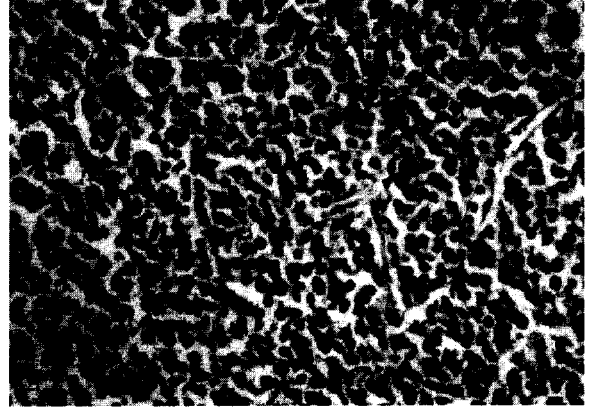
sistem ve karın muayenesinde patoloji saptanmadı. Laboratuvar tetkikleri, Hb: 10.9 gr/dl, lökosit 32.600/ μ L, trombosit 338,000/ μ L, eritrosit sedimentasyon hızı 100 mm/sa (0-25 mm/sa) dışında normal bulundu. PA akciğer grafisinde sağ akciğer orta zonda yaklaşık 2 cm çaplı bir adet nodüler kitle lezyonu görüldü. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) karina düzeyinde ve sağ akciğer periferinde çevreye ışınal uzantılar veren, 2x2 cm boyutunda kalsifiye olmayan nodüler lezyon görülmekte idi. Patolojik boyutta hiler ve mediastinal lenfadenopati yoktu (Şekil 1). Üst abdomen ultrasonografisinde safra kesesinde multipl taşlar ve sol böbrekte 15 mm'lik basit kortikal kist dışında patoloji saptanmadı. Tüm vücut kemik sintigrafisi normaldi. Kranial BT'de sol hemisferde opaklaşmayan infarkt alanı ve hafif ventriküler şift görüldü.



Şekil 1: Sağ akciğerde paryetal plevraya komşu nonkalsifiye nodüler lezyonu gösteren toraks BT kesiti

Solunum fonksiyon testlerinde orta derecede obstrüksiyon saptandı. Arteriyal kan gazı incelendiğinde orta derecede hipoksemi görüldü. Periferik yaymada, % 86 parçalı, % 12 lenfosit ve % 2 monosit vardı. Patolojik hücre izlenmezken trombositler yapı ve görünüm açısından normal görünümde idiler. Hastaya sağ torakotomi yapıldığında sağ üst lob anterior segmentte, fissüre yakın plevranın hemen altında, plevral bir çekinti oluşturan 2 cm çapında, gri-beyaz renkte fibrotik nodül görüldü. Lezyon geniş wedge rezeksiyon ile çıkarıldı. Eksplorasyonda hiler, mediastinal ve paratrakeal lenfadenopatiye rastlanmadı.

Histopatolojik incelemede; akciğer parankim yapısını ortadan kaldırmadan, yaygın infiltrasyon gösteren uniform hücreler dışında, çok dar sitoplazmalı, yer yer daha büyük hücrelerin bulunduğu ve kromatin dağılımı matür lenfosit yakın plazmasitoid görünüm veren hücreler izlenmekteydi. Hücreler arasında spesifik boyama ile amiloid olmadığı anlaşılan homojen eozinofilik aselüler medde birikimi dışında follikül formasyonu, histiositik komponent veya belirgin lenfositik atipi görülmedi. Bu bulgularla, revised European-American lenfoid neoplazm sınıflandırmasına göre küçük hücreli lenfositik lenfoma tanısı konuldu (Şekil 2).



Şekil 2: Uniform, dar sitoplazmalı lenfositik seriye ait hücrelerden oluşan difüz hücresel infiltrasyonun izlendiği histopatolojik görünüm. X20 H&E

Postoperatif komplikasyon gelişmeyen hastanın tüm vücut sistemleri akciğer dışı lenfoma yönünden tarandı. Kemik iliği biyopsisi normoselüler olup malign infiltrasyon izlenmedi. Eritroid, myeloid ve megakaryositler seriler gelişim ve yapı açısından normaldi. Boyun, toraks, batin ve pelvis bilgisayarlı tomografisinde herhangi bir lenfadenopatiye rastlanmadı. Protein elektroforezinde α 2-globulinde hafif artış (% 17.4) dışında diğer elemanlar normal sınırlarda bulundu. İmmünelektroforezde, normal kalitatif bulgular ile immünglobulinlerde poliklonal artış saptandı. Ayrıca beynin manyetik rezonans görüntülemesinde solda temporal lob basisinden başlayan ve vertekse uzanan, sağa şifte neden olan, III. ve sol lateral ventrikül korpusuna bası yapan geniş ödem alanı içinde, glial kitleye ait olabilecek, kontrast tutulumunun izlenmediği lezyon görülmekteydi. Nöroşirürji konsültasyonunda; yerleşimi, görünümü, traktüs boyunca yayılımı ve

soliter yapı göstermemesi nedeni ile lezyonun solid yapıda olmadığına ve operasyona gerek bulunmadığına karar verildi. Lezyon soliter yapıda olmadığı ve lokalizasyonu ulaşım açısından güç olduğu için biyopsi de düşünülmedi. Lezyonun akciğerdeki lenfomanın beyne ait tutulumu olduğu düşünüldü. Çünkü primer beyin lenfomalarının beyin dışında tutulum göstermediği, aynı anda beyinde ve beyin dışında tutulum gösteren lenfomalarda beyindeki lezyonun sekonder olduğu kabul edilmektedir (5) Hastanın genel durumunun kemoterapiye uygun olmaması, akciğerdeki lezyonun tamamen çıkarılmış olması ve kalan lezyonun yalnızca beyinle sınırlı bulunması nedeni ile kemoterapi verilmesi uygun bulunmadı. Radyoterapi uygulanmasına karar verildi. Ancak radyoterapi uygulamasına parsiyel bir yanıt alındı. Hastaya ek tedavi uygulanmadı ve izleme alındı. Aralıklı kontrole gelen hasta pulmoner yönden normaldi. Hasta taburcu olduktan 4 ay sonra şiddetli karın ağrısı nedeni ile tekrar kliniğimize başvurdu. Kolesistit tanısı ile laparotomi yapıldı. Karın içinde lenfoma açısından herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Akciğer ameliyatından 4 yıl sonra hasta serebral koma nedeni kaybedildi.

Tartışma

NHL, lenforetiküler sistemin heterojen bir hastalığıdır. Çoğunlukla primitif lenfositik hücreden köken alan NHL'da torasik tutulum sıktır. Rosenberg ve ark (6), 1269 olguluk serilerinde mediastinal ve hiler lenf nodu tutulumunu % 35.8; plevra tutulumunu % 21.6 ve akciğer tutulumunu ise % 28.9 olarak saptanmışlardır. Ancak primer ektranodal tutulum nadiren görülür. Özellikle akciğer kökenli primer NHL'lar, çok daha ender olup büyük olgu serilerinde bile sadece % 0.3-0.4 oranında bildirilmişlerdir (1,6,7). Primer pulmoner lenfomalar (PPL) günümüzde gerek klinik gerekse histopatolojik yönden halen tartışılmaktadır. Koss ve ark (8) ekstratorasik bir odak olmamak şartıyla sadece akciğer veya akciğer ile bölgesel lenf bezlerindeki lenfomaları PPL olarak kabul etmektedir. Tartışmalı histopatolojik sınıflandırmalardan en çok kullanılanı Tablo'da gösterilmiştir (9).

PPL'lı olguların yarısında görülen en sık radyolojik bulgu, çoğunlukla alt loblarda lokalize nonkalsifiye soliter pulmoner nodüldür. Bunun dışında olguların

% 20'sinde infiltratif görünüm saptanırken daha az oranda da multipl görünüm saptanabilir (8,10). Hava bronkogramları da sıklıkla görünebilir (11). Hiler lenfadenopati 2-3 olgu dışında bildirilmemiştir. Plevral efüzyona ise % 12 oranında rastlanır (8). Büyük hücreli PPL'lı olguların radyolojik görünümleri biraz daha farklıdır ve çoğunlukla hızlı gelişen, multipl kaviteli nodüller şeklinde görülürler (10). Olgumuzdaki lezyon, sağ akciğer orta zon periferinde, karina düzeyinde, yaklaşık 2x2 cm çaplı, çevreye ışınal uzantılar veren, kalsifiye olmayan bir nodüler kitle şeklinde idi. Patolojik boyutta hiler ve mediastinal lenfadenopati ve plevral efüzyon yoktu.

Laboratuvar bulguları ise genellikle nonspesifiktir. Özellikle lenfosit sayıları ve periferik yayma çoğunlukla normaldir. Kemik iliği biyopsisinde sadece % 16 oranında tutulum saptanabilir (10). Olgumuzda lökosit sayısı yüksek olmakla beraber periferik yayma ve kemik iliği incelemeleri tamamen normaldi. Klinik seyir sırasında bazen serum protein elektroforezi ve immünoelektroforezde % 22 olguda monoklonal immünglobulin artışı görülebilir. Bu artış, daha çok Ig M ağır zincirinde olup en sık plazmasitoid lenfositik tip lenfoma tanısını destekleyen bir bulgu olarak kabul edilir (8,10,12).

Bronkopski genellikle tanıya yardımcı olmaz. Ancak bronkoalveolar lavajda (BAL) protein analizi ile monoklonal antikorların saptanması yararlı olabilir (12). Kaide olarak, kesin tanı lezyonun eksizyonu veya açık akciğer biyopsisi ile konur. Makroskopik olarak PPL'lar, açık kahverengi, beyaz veya sarı nodüller şeklindedir. Sıklıkla lokalizasyonları, lenfatikten zengin plevra altında veya hava yolları komşuluğundadır. Olgumuzda da gri-beyaz nodül gösteren lezyon, sağ üst lob anterior segmentte plevranın hemen altında lokalize idi. Bazı olgularda ise sadece pulmoner konsolidasyon görülebilir (11). Nekroz nadir olup hiler ve mediastinal lenfadenopati % 15 oranında görülse de mikroskopik dağılım bunların sadece % 32'sinde saptanır. Büyük hücreli tiplerde ise nekroz veya kavitasyon (% 27) ve lenfadenopati (% 55) daha sıktır ve akciğerin lenfatik kanallarına uyan bir yerleşim dikkati çeker (10).

Özellikle lenfositlerin matüritesi, plazma hücrelerinin ve folliküler lenfositik interstisyel pnömoni (LIP) gibi benign reaktif lezyonlarla sıklıkla karşılaşılabilir.

B hücreli neoplazmlar

Prekürsör B hücre neoplazmları: B lenfoblastik lösemi/lenfoma
Periferel B hücre neoplazmları
B hücreli kronik lenfositik lösemi/prolenfositik lösemi/küçük hücreli lenfositik lenfoma
Lenfoplazmasitoid lenfoma/immunositoma
Mantle hücreli lenfoma
Folikül merkezli lenfoma, folliküler
Provizyonel sitolojik dereceler: I (küçük hücre), II (mikst küçük ve büyük hücreli), III (büyük hücreli)
Provizyonel alt tip: Diffüz, başlıca küçük hücreli tip
Marjinal zon B hücreli lenfoma, ektranodal mukozal lenfoid doku tipi (\pm monositoid tip)
Provizyonel alt tip: Nodal marjinal zon lenfoma (\pm monositoid tip)
Provizyonel grup: Splenik marjinal zon lenfoma (\pm villöz lenfositler)
Tüylü hücreli lösemi
Plazmasitoma/plazma hücreli myelom
Diffüz B hücreli lenfoma
Altıtip: Primer mediastinal (timik) B hücreli lenfoma
Burkitt lenfoma
Provizyonel grup: Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, Burkitt benzeri

T hücreli ve naturel killer hücreli lenfomalar

Prekürsör T hücreli neoplazmlar: T hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemi
Periferel T hücreli ve naturel killer hücreli neoplazmlar
T hücreli kronik lenfositik lösemi/prolenfositik lösemi
Büyük hücreli lenfositler lösemi
T hücreli tip
Naturel killer hücreli tip
Mukozis fungoides/Sezary sendromu
Periferel T hücreli lenfomalar
Provizyonel sitolojik kategoriler: Orta boyutlu hücreler, mikst orta boyutlu ve büyük hücreler, büyük hücreler, lenfoepitelial hücreler
Provizyonel alttıpler
Hepatosplenik $\gamma\delta$ T hücreli lenfoma
Subkütan pannikülitik T hücreli lenfoma
Anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma
Anjiosentrik lenfoma
İntestinal T hücreli lenfoma (\pm enteropati ile birlikte)
Adult T hücreli lenfoma/lösemi
Anaplastik büyük hücreli lenfoma, CD30+, T ve null hücre tipleri
Provizyonel grup: Anaplastik büyük hücreli grup, Hodgkin benzeri

Hodgkin hastalığı

Lenfositten zengin tip
Klasik Hodgkin hastalığı
Nodüler skleroz
Mikst selüler tip
Lenfositten fakir tip
Provizyonel grup: Lenfositten zengin klasik Hodgkin hastalığı

Hatta günümüzdeki histolojik kriterler her zaman net bir ayrıma olanak vermeyebilir. Önceden psödolenfoma veya LIP tanısı alıp da sonradan bunların % 27'sinde immünolojik bulgularla düzeltilerek PPL tanısı aldıkları ve bu düzeltme

oranının % 27'ye kadar ulaştığı rapor edilmiştir (13). Bu nedenlerle psödolenfoma ve LIP gibi lezyonları, klinik yönden potansiyel olarak malign kabul etmek daha uygun bulunmaktadır (11).

Lokalize küçük tip PPL'ların tedavisi, primer olarak cerrahi rezeksiyondur. Plevral efüzyon veya hiler lenfadenopati varsa, postoperatif radyoterapi veya kemoterapi uygulanabilir. Koss ve ark (8) sağ kalım oranını rezeksiyon yapılanlarda % 45, yaygın pulmoner hastalık veya bilateral infiltratlar nedeniyle adjuvan kemoterapi yapılanlarda ise sadece % 11 bulmuşlardır. Büyük hücreli tipte, yaygın bilateral görünüm ve metastazlarının sıklığı nedeni ile prognoz daha da kötüdür (13). Pulmoner lenfomalarda prognoz, hastalığın histolojik tipine, yaygınlığına veya monoklonal gamopatisinin olup olmamasına göre değişir. Küçük lenfositik lenfomalarda prognoz genellikle iyidir (1,7,8). Nüks % 33 oranında görülebilir (7). Olgumuz ise beyin tutulumu olmasına rağmen 4 yıl yaşamıştır. Tümörün klinik evresi, hem nüks hem de prognoz oranlarını etkiler. Lenfomalardaki % 39 beş yıllık sağ kalım oranı, bronş karsinomlarındaki % 14'lük oranla kıyaslandığında daha iyi kabul edilebilir (1).

Kaynaklar

1. Miller DL, Allen MS. Rare pulmonary lymphomas. Mayo Clin Proc 1993;68:492-8.
2. Colby TV, Hoppe RT, Warnke RA. Hodgkin's disease at autopsy, 1972-1978. Cancer 1981; 47:1852-62.
3. Risdall R, Hoppe RT, Warnke R. Non-Hodgkin's lymphoma: A study of the evolution of the disease based upon 92 autopsied cases. Cancer 1979; 44:529-44.
4. Colby TV, Yousem SA. Pulmonary lymphoid neoplasms. Semin Diagn Pathol 1985;2:183-196.
5. Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Stein H. Diffuse large cell lymphomas. In: Knowles DM, editor. Neoplastic Hematopathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p.883.
6. Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B. Lymphosarcoma: A review of 1268 cases. Medicine 1961; 40:31.
7. L' Hoste RJ, Flippa DA, Lieberman PH, Brestsky S. Primary pulmonary lymphomas. Cancer 1984; 54:1397-406.
8. Koss MN, Hochlölzer L, Nichols PW, Wehunt WD, Lazarus AA. Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of the lung: A study of 161 patients. Hum Pathol 1983; 14: 1024-38.
9. Robinson PG and Shields TW. Uncommon primary malignant tumors of the lungs. In: Shields TW, editor. General Thoracic Surgery. Vol. 2, 4th ed. USA: Williams and Wilkins; 1994: p. 1320-33.

10. Kennedy JL, Nathwan BN, Burke JS, Hill LR, Rappaport H. Pulmonary lymphomas and other pulmonary lesions. A clinicopathological and immunologic study of 64 patients. *Cancer* 1985; 56:539-52.
11. Weiss LM, Yousem SA, Warnke RA. Non-Hodgkin's lymphomas of the lung. A study of 19 cases emphasizing the utility of frozen section immunologic studies in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1985; 9 480-90.
12. Bosanko CMM, Korobkin M, Fantone IC, Rubin SB, Lynch JP. Lobar primary pulmonary lymphoma: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15:679-82.
13. Oka M, Kawano K, Kanda T, Hara K. Bronchoalveolar lavage in primary pulmonary lymphoma with monoclonal gammopathy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:957-9.