

ANJİOTROPİK LENFOMA: BİR OLGU SUNUMU

Doç. Dr. Fehmi AKSOY (*), Dr. Mustafa ESEN (**), Dr. Selda SEÇKİN (***),
Dr. Rabia KÖKSAL (****), Dr. Kayhan BAŞAK (*****)

ÖZET: Anjiotropik lenfoma ender görülen bir hastalıktır. Sıklıkla deri lezyonları ve nörolojik semptomlarla kendini gösteren, genellikle fatal seyreden bu hastalık; küçük çaplı arterler, arterioller, venüller ve kapillerlerde intravasküler atipik hücre proliferasyonu ile karakterizedir. Bu bildiride 1.5 aydır ateş, halsizlik, maküler deri lezyonları, konuşamama yakınmaları olan 39 yaşındaki erkek hastada deri, deri altı, kas biopsileri ile tanı konulan bir Anjiotropik Lenfoma olgusu sunulmaktadır. Biopside derin dermis, subkutan yağ dokusu ve kas dokusunda kapillerlerin lümenlerinde düzensiz ve hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleollü, dar sitoplazmalı sık mitozlar gösteren atipik büyük mononükleer hücreler bulunmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri LCA pozitifliği gösterirken, EMA, sitokeratin ve Faktör-VIII ile boyanma göstermediler.

ANAHTAR KELİMELE: Anjiotropik lenfoma.

SUMMARY: Angiotropic lymphoma is an uncommon and fatal entity, characterized by proliferation of atypical neoplastic cells within the lumina of small sized arteries, arterioles, venules and capillaries, and shows frequently neurological symptoms and skin lesions. A 39-year-old man had fever, weakness, macular skin lesions and aphasia for 1.5 month has diagnosed as Angiotropic Lymphoma by skin and muscle biopsy. Biopsies show atypical large cell have irregular nuclear contours, hyperchromatic nuclei, prominent nucleoli and scanty cytoplasm, within lumina of cutaneous, subcutaneous and muscle capillaries. Immunohistochemically tumour cells show LCA positivity, but not express EMA, cytokeratin or Factor-VIII.

KEY WORDS: Angiotropic Lymphoma.

GİRİŞ

Anjiotropik lenfoma (AL) vasküler kanalların lümenleri içinde neoplastik mononükleer hücrelerin massiv proliferasyonudur (1). 1959'da Pflieger ve Tappeiner tarafından ilk olarak "anjiotendotelyomatozis proliferans systemisata" adı ile tanımlanmıştır. AL atipik mononükleer hücrelerin intravasküler neoplastik proliferasyonudur (1,2,3,4,5). İlk raporlarda endotelial orijin ileri sürülmekle birlikte immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalarla neoplastik hücrelerin lenfoid karakterleri ortaya konmuştur. Hastalık tüm organ ve dokularda bulunabilmekle birlikte en sık deri ve santral sinir sistemi tutulmaktadır.

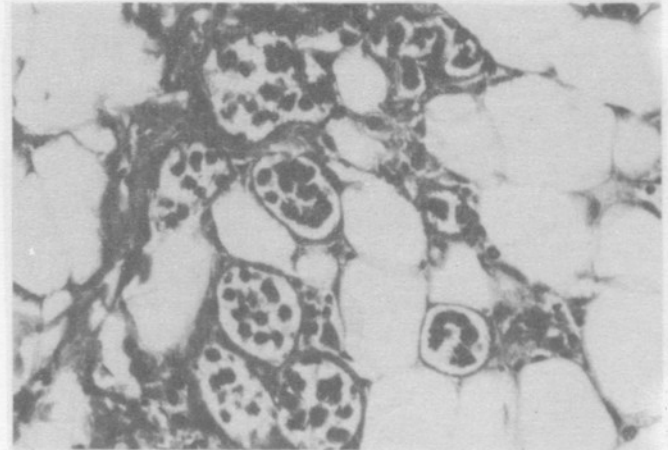
OLGU SUNUMU

1.5 aylık ateş, döküntü, halsizlik, kusma ve konuşamama şikayetleri olan 39 yaşındaki erkek hasta, takipte gelişen kuadroparezi ve afazi ile Ankara Numune Hastanesi Dahiliye Kliniği'ne yatırılmıştır. Fizik incelemede 38.6 °C ateş, ciltte yaygın maküler döküntüler, afazi, skleralarda subikter, hipoaktif barsak sesleri, hepatosplenomegali, ense sertliği, tüm ekstremitelerde ileri derecede kuvvet kaybı tespit edilmiştir. Balgam, boğaz ve idrar kültürlerinde incelemelerinde Gram (-) bakteri üremiştir. Periferik yaymada eritrositler hipokrom ve mikrositer olarak izlenmiş, atipik hücre görülmemiştir. Eritrosit sedimentasyon hızı 10 mm/saat, biokimyasal incelemede ürik asit 0.69 mmol/l (normal=0.21-0.37 mmol/l), total kalsiyum 1.94 mmol/l (normal = 140-250 mg/dl), globulin 17 g/l (normal = 23-30 g/l), kolesterol 80 mg/dl (normal = 140-250 mg/dl), trigliserid 306 mg/dl (normal = 25-160 mg/dl), LDH 283 U/L (normal = 60-140 U/L) olarak saptanmıştır. Ultrasonografik olarak dalakta infarkt alanları ve kompüterize tomografi ile serebral atrofi ve frontal kronik infarkt tesbit edilmiştir. Bu bulgularla olguya steroid tedavisi başlanmış ve olgu yatışının 16. gününde exitus olmuştur. Deri lezyonlarından ve iskelet kasından yapılan

biopsi materyeli incelemesinde derin dermis ve subkutan yağ dokusunda küçük damar yapıları içinde çok sayıda, nükleusları düzensiz sınırlı, veziküler veya kaba kromatin ağına sahip nükleusları bulunan, bazılarında nükleollerin izlenebildiği, dar sitoplazmalı, belirgin pleomorfizm, atipi ve sık mitoz gösteren hücreler mevcuttu (Resim 1 ve Resim 2). Bu hücrelerin intravasküler oldukları dikkati çekmekteydi. Yalnızca birkaç damar çevresinde, çok az sayıda ekstrasvasküler neoplastik hücreler izlenmekteydi. İmmünohistokimyasal olarak LCA ile neoplastik hücrelerde kuvvetli pozitive saptandı (Resim 3). Faktör-VIII ile damar endotelinde boyanma olmasına karşın neoplastik hücrelerde boyanma olmadı. Yine sitokeratin ve EMA ile reaktivite saptanmadı.

TARTIŞMA

Deri AL'nın en sık tutulum bölgesidir (1,2,3,4,5,6). Deri tutulumu multipl plaklar veya nodüller şeklindedir ve tüm olguların % 32'sinde deri tutulumu tek başına veya diğer viseral alanlarla birlikte bildirilmiştir. Bu tutulum olguların % 47'sinde santral sinir sistemi tutulumu ile birliktelik gösterir (1,5,6). En sık visseral tutulum % 30-85 ile santral sinir sis-



Resim 1: Subkutan adipöz dokuda küçük damar içinde hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı atipik hücreler (HE x 200).

* Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü Şefi

** Ankara Numune Hastanesi 6. Dahiliye Klinik Şefi

*** Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü Şef Yardımcısı

**** Ankara Numune Hastanesi 6. Dahiliye Kliniği Asistanı

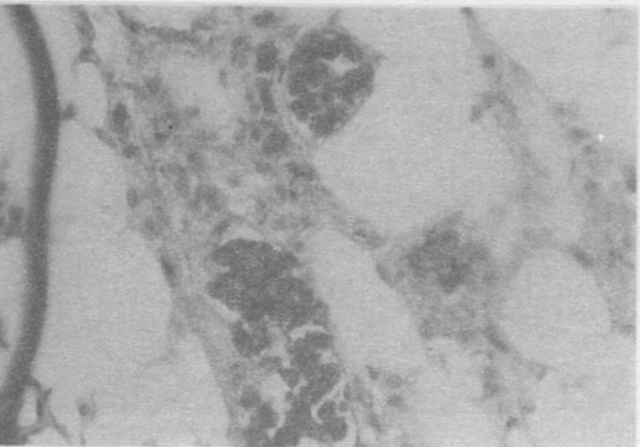
***** Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü Uzmanı



Resim 2: Tümöral hücrelerdeki belirgin atipi ve az sayıdaki ekstrasvasküler tümör hücreleri (HE x 400).

temindedir (6). Beyin ve spinal kanalda neoplastik hücreler meninks, nöral parankim ve kranial veya spinal sinirlerin perinövrimumunda bulunurlar. Muköz membranlar, akciğer, adrenal ve genital organlarda lezyon hâlâ baskın olarak intravasküler olmakla birlikte, ekstrasvasküler permeasyon deride olduğundan daha sıktır. İlginç olarak karaciğer, dalak, lenf düğümleri ve kemik iliği gibi lenforetiküler organlar hastalığın preterminal dönemi dışında sistemik AL'da tutulmazlar (2,5,6). Prostat, iskelet kası, akciğer, büyük arterler ve prepisyum, kalp, böbrekler, pankreas, tiroid, pituitar gland, meme ve safra kesesi tutulumları bildirilmiştir ve bu organlardaki histolojik bulgular da aynıdır (1,3,5). Multiple organ tutulumu ve bazen hızla tüm vücuda jeneralize yayılım olabilir (1). Malign hücreler rutin periferik kan muayenelerinde nedeni anlaşılammamakla birlikte saptanılamamaktadırlar (3).

AL küçük kan damarlarında tanımlanmakta ve sıklıkla, semptomlar neoplastik hücreler ve fibrinle venüllerin, kapillerleri ve arteriollerin tıkanması nedeni ile ortaya çıkmaktadırlar. Mikrovasküler deri lezyonları, demansia, nörolojik bozukluklar ve progresiv multisistem yetmezliği aynı nedenle gelişmektedir (1,3). Klinik bulgular non-spesifik olup genellikle klinisyene biopsiden önce tanı imkanı vermemektedir. Dikkat çekici şekilde progresiv demans (% 90), multifokal sensoryel ve motor defisitler, diabetes insipidus ve epileptik aktivite ile olan santral sinir sistemi tutulumu sıklıkla



Resim 3: LCA ile tümöral hücrelerde kuvvetli pozitivite (x 200).

mevcuttur ve birçok olguda deri lezyonlarının natürünün açıklanmasında ip ucu olabilmektedir (5).

Mortalite % 80-90'dır. Genellikle radyoterapiye ve kemoterapiye zayıf cevap verir. Olguların yaklaşık % 50'si otopside önce tanı alamaz. Tedavisiz olgularda hastalık süratle ve 24 aydan önce ölümle sonuçlanır. Ortalama survi 11-13 aydır (6). Tipik olarak tanı postmortem muayenede deri ve beyin spesmenlerinden konmaktadır (3).

1959'da ilk tanımlanmasından bu yana AL histogenezi patoloğlar arasında karşıt görüşlere sahip olmuştur. AL baskın olarak veya tamamen tümörün vasküler lümen içinde olduğu tek tümördür. İlk defa 1985'de Bhawan tarafından immünohistokimya ve elektron mikroskopi kullanılarak neoplastik intralüminal hücrelerin lenfoid orjinli oldukları gösterilmiştir (3). İmmünofenotipleme ile yapılan birçok çalışmada monoklonal B-hücre proliferasyonu ortaya konmuştur (3).

Endotel hücreleri lökositlerin gelişiminde ve migrasyonunda rol oynayan sulfatlanmış glikolipidler üretmektedirler. Bu hastalıkta, primer olarak disfonksiyonel ve aberant sitokinler üreten endotelin, alışılmamış mikroskopik dağılımı nedeni olup olmadığına karar vermek oldukça zordur (5). Hem B hem de T lenfositler "high endothelial venül"lere bağlanabilme yeteneğine sahiptirler. Ayrıca bazı endotel hücreleri belirli lenfosit popülasyonları için reseptörler ile yüzey belirleyicileri göstermektedirler ve bunlar lenfositlerin endotel boşlukta bulunabilmelerine neden olmaktadır. Neoplastik hücreler normal lenfositlerdeki benzer migratuar patern göstermektedirler ve bu da AL patogenezinde en kritik rolü oynamaktadır (6).

Intralüminal, subendotelial ve perivasküler AL hücrelerinin sitoplazmaları normal lenfoid hücreler gibi, LCA ile tüm olgularda kuvvetli pozitivite göstermektedir (2,6). Birçok immünofenotipik çalışmalar ve Southern blot hibridizasyon analizleri AL neoplastik hücrelerinin B lenfositlerle ilişkili yüzey antijenlerini içerdiğini, AL'nın B-hücre serisinde geliştiğini ve monoklonal lenfoid orjinini desteklemektedir (3,5). Yalnızca yayınlanmış az sayıdaki olguda T-lenfoid immün profil saptanmıştır (3,5,6). Az sayıdaki F-VIII pozitifliği saptanan olgularda, hücreler mikrotrombüsler içinde bulunmakta ve bu hücreler muhtemelen pasif olarak plateletler ve fibrinden absorbe edilmiş antijenleri periferik sitoplazmalarında içermeleri veya plateletlerle kaplanmaları nedeni ile boyanma göstermektedirler. Vasküler lümenindeki fibrin ve serum da bu teknikte kuvvetli olarak boyanır. AL hücrelerinin sitoplazmalarında diffüz boyanma olmaz ve ekstralüminal AL hücreleri Faktor VIII-related antijen ile uniform olarak negatiftir (2,3,6). Ulex europeaus I lectin bağlama veya monoklonal antikorlar olan BMA 120 ve B15 gibi endotel ayırıcısındaki daha sensitif antikorları uniform olarak içermemektedirler (2,5,6). Neoplastik hücreler periselüler bazal lamina ve sitoplazmik intermediate filamanlar, Weibel-Palade cisimcikleri veya pinositik veziküller içermezler (5). Bu özellikler endotelial karakteri ultrastrüktürel olarak anlamlı şekilde ekarte ettirmektedir (5). Ayırıcı tanıda anjiosarkoma; farklı mikroskopisive immünofenotipi ile papiller endovasküler anjioendotelioyoma; lezyon endotelial natürü ve farklı immünofenotipi ile, anjiosentrik immünproliferatif lezyonlar; mikroskopik farklılıkları yanında hücre fenotipinin AL'dan farklı olarak, çoğunda T hücre fenotipinde olmasıyla, lösemi; çok sayıda malign hücrenin periferik kanda bulunması ile klinik olarak, metastatik karsinoma; AL'nın uniform olarak sitokeratin ile negatifliği nedeni ile ve reaktif anjioendotelioyomatozis; histolojik olarak farklılığı. AL'daki sitolojik atipinin olmaması ve immünolojik olarak endotelial ve peritelial natürde olması ile, AL'dan ayrılabilir (5).

KAYNAKLAR

1. Stroup RM, Sheibani K, Moncada A, Purdy J, Battifora H. Angiotropic (intravascular) large cell lymphoma. A clinicopathologic study of seven cases with unique clinical presentations. *Cancer* 1990; 66: 1781-1788.
2. Wrotnowski U, Mills SE, Cooper PH. Malignant angioendotheliomatosis. An angiotropic lymphoma? *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 244-248.
3. Molino A, Lombard C, Donlon T, Bangs CD, Dorfman RF. Immunohistochemical and cytogenetic studies indicate that malignant angioendotheliomatosis is a primary intravascular (angiotropic) lymphoma. *Cancer* 1990; 66: 474-479.
4. Haber H, Harris-Jones JN, Wells L. Intravascular endothelioma (endothelioma in situ, systemic endotheliomatosis). *J Clin Pathol* 1964; 17: 608-611.
5. Wick RW, Mills SE. Intravascular lymphomatosis: Clinicopathologic features and differential diagnosis. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1991; 8 (2): 91-101.
6. Sheibani K, Battifora H, Winberg CD, Burke JS, Ben-Ezra J, Ellinger GM, Quigley NJ, Fernandez BB, Morrow D, Rappaport H. Further evidence that "malignant angioendotheliomatosis" is an angiotropic large cell lymphoma. *N Engl J Med* 1986; 314: 943-948.