

FETİNOİNE BAĞLI BİR PSÖDOLENFOMA OLGUSU

Dr. Yavuz FURUNCUOĞLU*, Uzm. Dr. Nilgün ERTEN*, Yard. Doç. Dr. Şükrü PALANDUZ*, Doç. Dr. Öner DOĞAN**, Doç. Dr. Aktif KARAN*, Doç. Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU*, Prof. Dr. Mehmet AĞAN**

ÖZET: Psödolenfoma, ilaçların sebep olduğu, klinik ve histopatolojik olarak malign lenfoma ile karışabilen bir tablodur; etken olan ilaç kaldırılınca spontan olarak geriler. Burada 5 ay fenitoin kullanımı takiben ortaya çıkan halsizlik ve zaman zaman subfebril ateşi olan, generalize lenfadenopati, hepatosplenomegali, normositik anemi, hipergammaglobulinemi saptanan bir vaka sunuldu. Lenf düğümü biopsisinde atipik lenfositöz gösteren parakortikal hiperplazi bulundu. Fenitoinin kesilmesini takiben hasta klinik ve laboratuvar olarak tamamen düzeldi. Otuz üç ay takip edilen hastada patolojik bulgu gelişmedi.

ANAHTAR KELİMELEER: Psödolenfoma, fenitoin.

SUMMARY: Phenytoin-induced Pseudolymphoma: A Case Report. Drug-induced pseudolymphoma is a rare disorder which is indistinguishable from malignant lymphoma. With the cessation of the drug therapy, the condition resolves spontaneously. We report here a patient who after five months of phenytoin treatment developed generalized lymphadenopathy along with fever, hepatomegaly, splenomegaly, normocytic anemia, and hypergammaglobulinemia. Histologic examination of lymph node biopsy revealed paracortical hyperplasia with atypical lymphocytosis. With the cessation of the drug therapy, the clinical picture subsided spontaneously, and the patient was still in good health after 33-month-follow-up.

KEY WORDS: Pseudolymphoma, phenytoin.

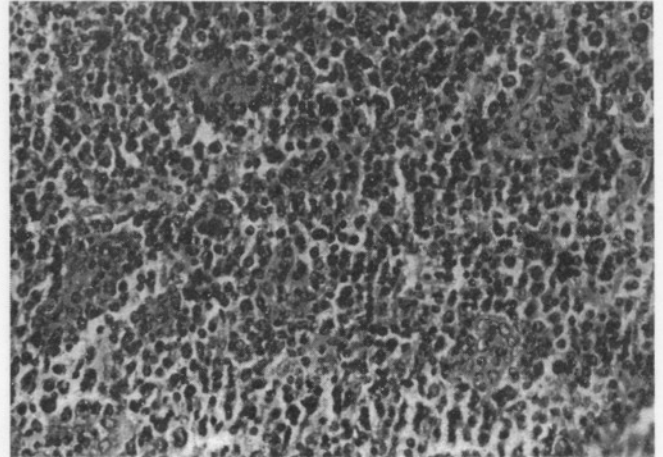
GİRİŞ

En sık antikonvulsif ajanlar olmak üzere, droglara bağlı olarak gelişen lenfoma benzeri tabloya psödolenfoma denir(1-7). Burada yaygın lenfadenomegaliler, karaciğer ve dalak büyümesi tespit edilen, lenf düğümü biopsilerinde lenfomaya benzer bulgular saptanan bir hasta sunulmaktadır. Hastanın yaklaşık 5 aydır kullanmakta olduğu fenitoinin kesilmesi ile tüm tablonun normale dönmesi ve izleyen 33 ay boyunca benzer bir sorunun ortaya çıkmaması ile tablo fenitoinine bağlı psödolenfoma olarak kabul edilmiştir.

OLGU

Altmışdört yaşında kadın hasta boyun, koltuk altı ve kısıklarında şişlikler, halsizlik, karın ağrısı, iştahsızlık, baş ağrısı ve bir ay içinde 10 kg zayıflama şikayetleri ile 10.5.1994 tarihinde servisimize yatırıldı. Aralık 1993'te araç dışı trafik kazası nedeniyle gelişen sol fronto-parietal kronik subdural hematoma lokal anestezi altında boşaltılmış ve 400 mg/gün fenitoin tedavisine başlanmış. İlaça başladıktan 2-3 ay kadar sonra boynunda, kısıklarında, koltuk altlarında şişlikler ortaya çıkmış. Hastanın fizik muayenesinde submandibuler, servikal, supraklavikuler, inguinal ve aksiller bölgelerde 2x1 cm çapında, orta sertlikte, hafif hassas lenfadenomegaliler, kosta yayını 3 cm aşan hepatomegali ve 4 cm aşan splenomegali tesbit edildi.

Laboratuvar tetkiklerinde eritrosit sedimentasyon hızı 65 mm/saat, hemoglobin 11.4gr/dl, hematokrit %33, ortalama eritrosit hacmi 86 fl, lökosit 4140/mm³, trombosit 178 000/mm³, alkali fosfataz 446 U/l, aspartat aminotransferaz 63 U/l, alanin aminotransferaz 69 U/l, laktat dehidrogenaz 241 U/l, gammaglutamil transferaz 1070 U/L bulundu. PPD deri testi (-) idi. Bilgisayarlı tomografik tetkikte bilaterale supraklavikuler, pretrakeal, anterior mediastinal, bilate-



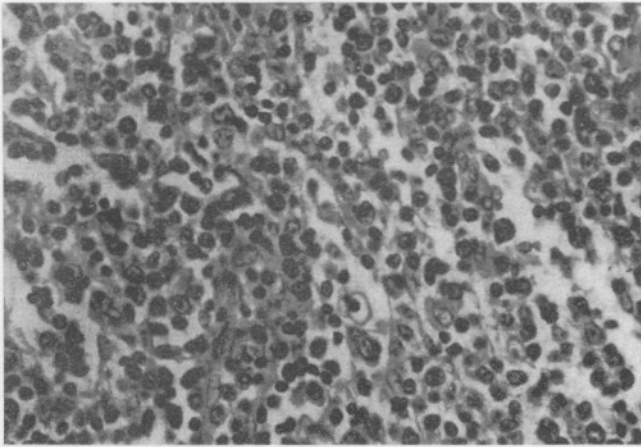
Resim 1: Parakortikal bölgede, postkapiller venüllerde artma, endotelde proliferasyon (H+E, x300).

ral aksiller ve retroperitoneal lenfadenopati, paraaortik, aorta-kaval alanda konglomere yapmış halde lenfadenopati ve hepatosplenomegali tesbit edildi. Yapılan karaciğer biopsisinde lenfositöz saptandı. Servikal lenfadenomegaliden alınan biyopsi materyalinin incelemesinde immunoblast proliferasyonu ve atipik lenfositöz gösteren parakortikal hiperplazi tesbit edildi (Resim 1-2). Histopatolojik olarak hidantoine bağlı olabileceği düşünüldü ama lenfomadan kesin ayırımı yapılamadı.

Hastanın almakta olduğu fenitoinin tedavisi kesildi, ilaç kesildikten 3 gün sonra yüzeysel lenfadenomegalilerin boyutlarında azalma dikkati çekti. Giderek tüm yüzeysel lenfadenomegaliler, hepatomegali ve splenomegali kayboldu. Aminotransferazlar, alkali fosfataz ve gammaglutamiltransferaz düzeyleri ve eozinofil sayısı normale döndü. Tekrarlanan bilgisayarlı tomografik tetkikte patoloji gözlenmedi. Fenitoin kullanımına bağlı psödolenfoma olarak değerlendirilen hastanın, iki buçuk yıldır yapılan takiplerinde herhangi bir şikayeti ve sorunu gözlenmedi.

* İ.Ü., İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

** İ.Ü., İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı



Resim 2: Postkapiller venülde endotelde şişkin görünüm, lenfosit geçişleri, arada immünoblastlar ve lenfositlerden zengin görünüm (H+E, x500).

TARTIŞMA

Psödolenfoma, başta antiepileptikler olmak üzere, çeşitli ilaçların sebep olduğu klinik, laboratuvar ve histopatolojik olarak lenfoma ile karışabilen bir tablodur. Psödolenfomalı bir hastada ateş, halsizlik, artralji, raş, lenfadenomegaliler, hepatosplenomegali, anormal karaciğer fonksiyon testleri, lökositoz ve eozinofili görülebilir(3,7,8). Bazen deri bulguları ön planda olabilir (5). Kutanöz psödolenfoma, psödo-Sezary sendromu veya mukozis fungoides gelişebilir(4,7,9). Histopatolojik olarak malign lenfoma ile ayırımı zordur. Ayırımın kesin olarak yapılabilmesi için, immünolojik olarak proliferen hücre tipinin tayini gereklidir. B veya T lenfositlerinin poliklonal artışının gösterilmesi psödolenfoma lehine iken, gerçek Hodgkin dışı lenfomada malign proliferasyonun monoklonal olduğu görülecektir(8).

Bizim olgumuz, hastalığa bağlı genel belirtilerle başvurmuş ve muayenesinde hepatosplenomegali, lenfadenomegali bulunmuştu. Tetkiklerinde eritrosit sedimentasyon hızının artışı, normositik anemi ve karaciğer enzimlerinde yükselme dikkate çekmişti. Karaciğer biopsisinde lenfosit infiltrasyonunun görülmesi ile karaciğer enzimlerindeki yükselmenin bu tablonun bir parçası olduğu, gammaglutamil transferaz artışının doğrudan fenitoina bağlı olduğu düşünülmektedir. Bilgisayarlı tomografik tetkikte abdominal ve torakal multipl lenfadenomegaliler tespit edilen hastada ayırıcı tanıda lenfoma ve tüberküloz akla geldi. Hikayesinde fenitoin kullanıldığı öğrenilen hastanın, bu ilacın kesilmesi ile klinik ve labo-

ratuvar bulguları normale döndü. İki yılı aşkın süredir izlenen hastada herhangi bir patolojinin ortaya çıkmamış olması, tablonun fenitoin kullanımına bağlı psödolenfoma olduğunu göstermektedir. İmmünohistolojik olarak hücrelerin monoklonal olmadıklarının görülmesi ve ilaç kesildikten sonra hastanın tam iyileşmesi tanımızı doğrulamaktadır.

Psödolenfomanın patogenezinde muhtemelen immün disregülasyonun söz konusu olduğu bildirilmiştir (7,8). Antikonvülzif drogların uzun süre kullanımı humöral ve/veya hücrel immün cevabın bozulmasına neden olabilir(6,7). Fenitoinin uyardığı Ts lenfositleri immünolojik bozukluğa yol açar (7). Karbamazepinin sebep olduğu psödolenfoma tablosunun beraberinde romatoid faktör, düz kas antikorları, antitiroid antikorları ve hipotiroidi bulunduğunu bildirilmiştir(8). Fenitoin dışında nadiren asetil salisilik asid, fenilbutazon, fenasetin ve mentole bağlı vakalar da bildirilmiştir(10). Bunlar hastalığın gelişiminde immünolojik olayların yerini gösteren bulgulardır.

Psödolenfomalar iyileştikten sonra tekrar gerçek malign lenfoma gelişebilir, ki buna psödopsödolenfoma denir (7,8,11). Hastaların bu açıdan yakın takibi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Singer J, Schmid C, Souhami R, Isaacson PG. Bone marrow involvement in phenytoin induced pseudolymphoma. Clin Oncol R Coll Radiol 1993;5:397-398.
2. Katzin WE, Julius CJ, Tubbs RR, McHenry MC. Lymphoproliferative disorders associated with carbamazepine. Arch Pathol Lab Med 1990;144:1244-1248.
3. Black DM, Fivenson DP. Case report of antiepileptic drug hypersensitivity reaction: Pseudolymphoma syndrome. Fam Pract Res J 1989;8:107-111.
4. Luelfmo AJ, Mieras BC, Martin UMT, Castells RA. Generalized cutaneous B-cell pseudolymphoma induced by neuroleptics. Arch Dermatol 1992;128:121-123.
5. Braddock SW, Harrington D, Vose J. Generalized nodular cutaneous pseudolymphoma associated with phenytoin therapy. Use of T-cell receptor gene rearrangement in diagnosis and clinical review of cutaneous reactions to phenytoin. J Am Acad Dermatol 1992;27:337-340.
6. Deponti F, Lecchini S, Cosentino M, et al. Immunological adverse effects of anticonvulsants. What is their clinical relevance? Drugs Saf 1993;8:235-250.
7. Dincan M, Souteyrand P, Bignon YJ, et al. Hydantoin induced cutaneous pseudolymphoma with clinical, pathologic and immunologic aspects of Sezary syndrome. Arch Dermatol 1992; 128:1371-1374.
8. Sinnige HA, Bonder CA, Kuypers EW, Ruitenberg HM. Carbamazepine induced pseudolymphoma and immune dysregulation. J Intern Med 1990;227:355-358.
9. Cooke LE, Hardin TC, Hedrickson DJ. Phenytoin induced pseudolymphoma with mycosis fungoides manifestations. Clin Pharm 1988;7:153-157.
10. Rodriguez A Sanchez CJ, Martinez J, et al. Phenytoin induced benign lymphadenopathy with solid spleen lesions mimicking a malignant lymphoma. Ann Oncol 1991;2:443-445.
11. Berrocal A, Baron JM, Artañ A, Feliu J. A high grade T-cell non-Hodgkin's lymphoma in a patients with tuberous sclerosis treated with hydantoin. Med Clin Barc 1991;97:519.