

AMİLOİDOZ VE SİTOMEGALİK İNKLÜZYON CİSİMCİĞİ HASTALIĞI İLE SONLANAN BİR HODGKİN HASTALIĞI VAKASI*

Mehmet Ağan** • Sıtkı Tuzlalı** • Tanju Atamer*** • Deniz Sargın***
Yüksel Pekçelen*** • Münevver Yenerman**

ÖZET: Boyun lenf gangliyonu biopsisinde mikst tipte Hodgkin hastalığı tanısı konan ve lokal radyoterapi, kemoterapi uygulanan 28 yaşındaki erkek hastada, tanıdan 3,5 yıl sonra otoimmün hemolitik anemi (OHA), 4,5 yıl sonra da böbrek amiloidozuna bağlı nefrotik sendrom görülür. Dolaşım yetmezliği tablosu gelişerek, ilk tanıdan yaklaşık 5,5 yıl sonra yitirilen hastanın otopsisinde böbrek, sürrenaller, dalak, kalp ve tiroide yaygın, karaciğer, pankreas, lenf ganglionu barsak ve kemik iliğinde ise damar çeperlerinde amiloid birikimi saptandı. Ayrıca akciğer alveol hücreleri ve pankreas adacık hücrelerinde sitomegalik inklüzyon cisimcikleri görüldü. Otopsisinde Hodgkin hastalığına ait bir bulgu saptanmayan vaka, bu hastalığın gidişi sırasında rastlanabilecek, OHA, sistemik amiloidoz ve sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu gibi çeşitli komplikasyonları içermektedir.

SUMMARY: In the cervical lymph node biopsy of a 28 years old-man, "Hodgkin's disease mixt cellular type" was diagnosed. 3,5 years after the application of local radiotherapy and chemotherapy, the patient developed autoimmune hemolytic anemia (OHA) and subsequently nephrotic syndrome due to amyloidosis of the kidneys. 5,5 years after the initial diagnosis, he died of circulatory failure. At the autopsy, amyloid deposition in the kidneys adrenal glands, spleen, hearth and thyroid is seen. Amyloid deposition is also encountered in the vessel walls of the liver, pancreas, lymph nodes, intestinal system and bone marrow. Additionally, cytomegalic inclusion bodies are observed in the alveolar cells of the lung and the acinar and islet cells of the pancreas. The case presented herein, is interesting in demonstrating some complications that can be seen in the course of Hodgkin's disease such as OHA, systemic amyloidosis and cytomegalovirus infection together, and having no evidence of residual Hodgkin's disease at the autopsy.

GİRİŞ

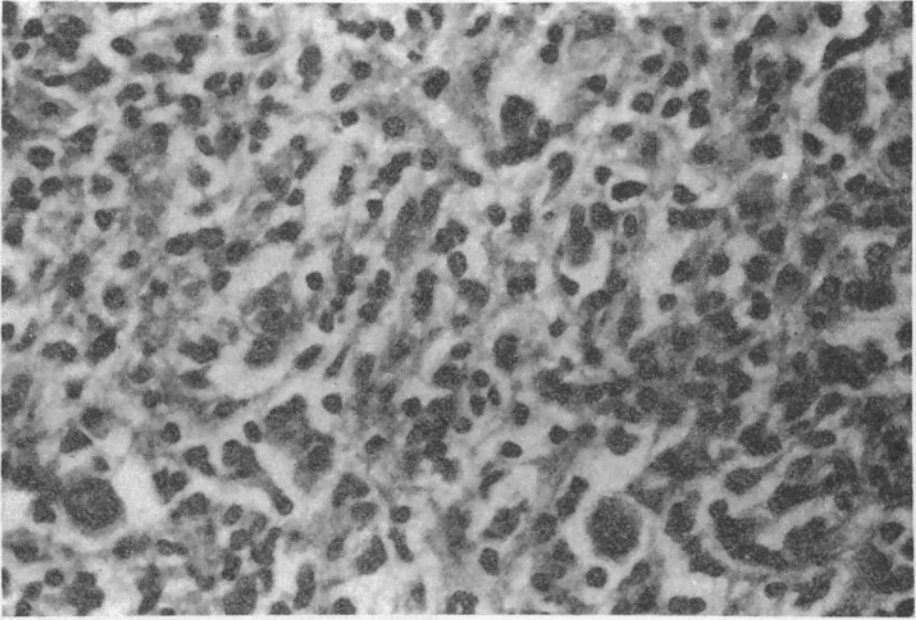
Sekonder amiloidoz, Hodgkin hastalığının gidişi sırasında görülebilen komplikasyonlardandır. Çeşitli vaka serilerinde değişen oranlarda amiloidoz insidensi bildirilmekte, % 18'e dek varan oranlara rastlanmaktadır (1). Ayrıca gerek tedavide kullanılan kemotöröpotik ajanlar ve gerekse hastalığa bağlı hücrel immün defekt nedeniyle, Hodgkin hastalığında çeşitli enfeksiyonlar görülebilir (3, 4, 13, 16). Sitomegalik inklüzyon cisimciği hastalığı da bunlardan biridir. İmmün süpresyon ile ilişkisi yakından bilinen (2, 18, 22) sitomegalovirus (CMV) Hodgkin hastalığında Herpes Zoster'den sonra en sık görülen viral enfeksiyon etkenidir (3).

Bu çalışmada, sistemik amiloidoz, sitomegalik inklüzyon cisimciği hastalığı, Pseudomonas auriginosa enfeksiyonu ve otoimmün hemolitik anemi (OHA) gibi komplikasyonları içeren ve ilk tanıdan 5 yıl sonra yitirilen bir Hodgkin hastalığı vakasını sunmaktayız.

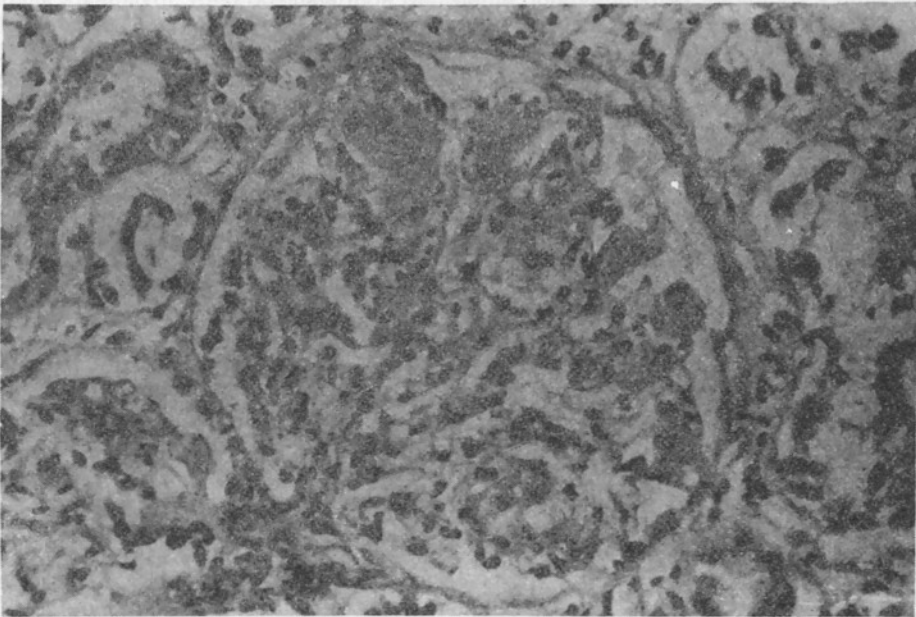
(*) 8. Ulusal Patoloji Kongresi, Ankara 21-24 Kasım 1988'de sunulmuştur.

(**) İst. Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

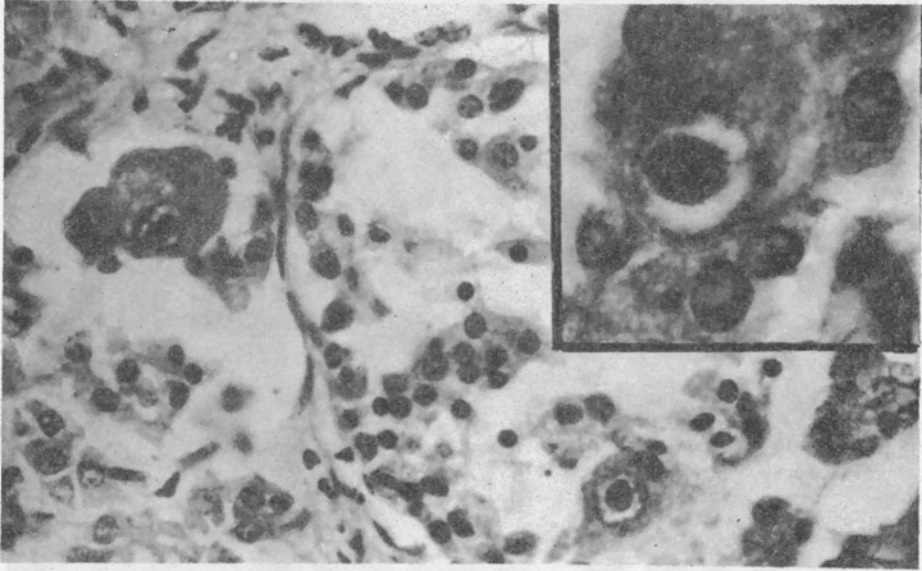
(***) İst. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı



Resim 1- Vakanın lenf gangliyonu biopsisine ait kesitte Reed-Sternberg hücreleri, lenfositler, plazma hücreleri ve histiyositlerden oluşan infiltrasyon (6188/82, H. E.x500).

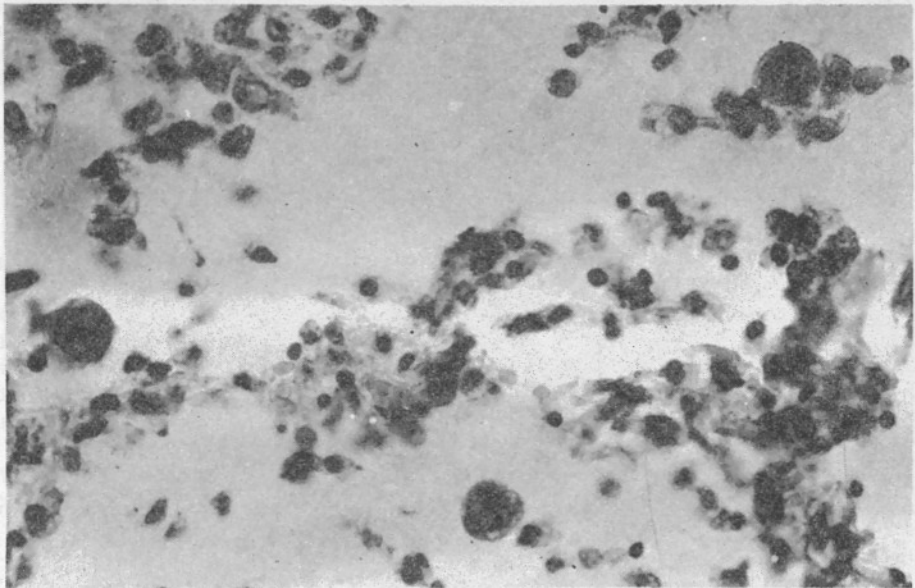


Resim 2- Glomerülde amiloid birikimi görülmektedir (Ot. 104/87, H. E.x310).



Resim 3- Pankreas adacıklarında inklüzyon içeren iri hücreler görülmektedir. (Ot. 104/87 H. E.x500).

Küçük Resim: Inklüzyon içeren bir hücrenin ayrıntılı görünümü, çekirdek içersindeki inklüzyon çevresinde saydam bir zon bulunmaktadır. (H. E. x1250).



Resim 4- Akciğer alveol lümenterinde çekirdeklerinde sitomegalovirus inklüzyonları bulunan alveol hücreleri (Ot. 104/87 H. E.x500).

VAKA

Klinik bulgular:

1982 yılında boyunun sol yanında adenopati, geceleri yükselen ateş, terleme ve halsizlik yakınmaları ile İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran 28 yaşındaki erkek hastanın sol supraklaviküler lenf ganglion biopsisinde mikst tipte Hodgkin hastalığı tanısı konuldu (Resim 1). Klinik ve laboratuvar incelemelerinde bu adenomegalisi dışında özellik saptanmayan hastaya lokal radyoterapi uygulandı. Lenfadenomegalisi kaybolan, ancak ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi şikayetleri süren hasta 1 kür ABVD, 6 kür MOPP tedavisi gördü. Genel durumu düzelen hastada, ilk tanıdan yaklaşık 3,5 yıl sonra OHA gelişti ve 2 kür COPP tedavisi uygulandı. Daha sonra sağ akciğer apeksinde infiltrasyon saptandı, PPD (+) bulundu, balgamda basil ürememesine karşın 1 yıl süreyle antitüberküloz tedavi uygulandı. Akciğerdeki infiltrasyon bu tedavi ile geriledi. İlk tanıdan yaklaşık 4,5 yıl sonra nefrotik sendrom bulguları ortaya çıkan hastada, karın deri altı yağ dokusu aspirasyonu biopsisinde amiloidoz tanısı konuldu. Yaklaşık 9 ay sonra son kez yatırılan hastada yaygın ödem, asit, plevral effüzyon, kaburga kenarlarını 10 cm aşan hepatomegali ve makroglossi gözlemlendi. Lenfadenomegali ve splenomegalisi bulunmayan, periferik formülünde lenfositleri % 6 olan hastaya kemik iliği biopsisi yapıldı ve kemik iliğindeki damarlarda da amiloid birikimi görüldü. EKG'sinde sağ dal bloku görülen hastanın balgamında pseudomonas auriginosa üredi. Ödemlerinin artması birikimine bağlı yetmezlik düşünülecek prednisolon ile Dopamin infüzyonu uygulandı. Hipotiroidik görünümü olan hastada T3, T4 düşük, TSH yüksek bulundu. Dializ kanül yerindeki seröz akıntının kültüründe pseudomonas auriginosa üredi. Ödemleri yeniden artan ve yine hipotansiyon gelişen hasta akut sol kalp yetersizliği tablosuyla yitirildi.

Otopsi bulguları:

Yapılan otopside perikard yapraklarında kalınlaşma, yapışıklıklar, parietal perikard iç yüzünde fibrin örtüleri görüldü. Kalp normalden büyük ve ağır (14 x 13 x 6 cm, 500 gr), yumuşak kıvamlıydı. Kalp boşluklarında genişleme, interventriküler septumda kalınlaşma dikkati çekti. Mitral valvül endokardında fonksiyonel kenarda yerleşim gösteren en büyüğü 0,3 cm çapında, pembe kırmızı renkli nodüler yapılar saptandı. Trakea'da yüzeyel, fibrinli ülserasyonlar, her iki akciğer parietal plevrasında yapışıklıklar, akciğer parenkiminde kırmızı renk, diri kıvam gözlemlendi. Özofagus mukozasında en büyüğü 2 cm çapında ülserasyonlar izlendi. Midede hemorajik erozyonlar, sigmoid kolon ve rektumda en büyüğü 1 cm çapında nonspesifik ülserasyonlar bulundu. Normalden büyük ve ağır (2250 gr) olan karaciğerde staza ait bulgular izlendi. Her iki böbrek normalden büyük (14 x 8 x 5 cm) ve balık eti kıvamındaydı. Dış yüzlerinde küçük çöküntüler vardı. Normalden büyük, ağır (17 x 12 x 4 cm, 240 gr) ve pulpası yumuşak kıvamda olan dalakta, kapsül altında, en büyüğü yaklaşık 0,8 cm çapında üç tane enfarktüs alanı bulundu. Pankreas ve sürrenallerde makroskopik olarak özellik saptanmadı. Tiroid dokusunda kolloidden fakir görünüm mevcuttu.

Mikroskopik incelemede mitral valvül endokardında ve miyokarda homogen pembe boyanma gösteren amiloid birikimi görüldü. Böbrekte glomerül mezangiumu ve bazal membranlarında, yer yer peritubuler alanlarda amiloid birikimi saptandı (Resim 2). Dalakta beyaz pulpada amiloid birikimi ve makroskopik olarak enfarktüs düşünülen alanlarda nekroz gözlemlendi. Tiroid bezinde atrofik folikül yapıları arasında yaygın, sürrenal korteksi karaciğer, pankreas, lenf ganglionu ve kalın barsakta ise damar duvarlarında amiloid madde sinin birikmiş olduğu dikkati çekti. Amiloid bulunan tüm alanlarda, permanganatla işlem yapılarak uygulanan Kongo boyası ile pozitif boyanmanın olduğu görüldü. Dilden alınan küçük doku parçasında amiloid görülmedi. Özofagus ve kalın barsakta spesifik olmayan ülseröz iltihap izlendi.

Pankreasta asinar hücreler ve adacık hücreleri arasında, çevresinde saydam bir zon bulunan asidofil inklüzyonlar içeren, iri çekirdekli, geniş sitoplazmalı büyük hücrelerin bulunduğu gözlemlendi (Resim 3) ve interstisyumda yer yer lenfositik infiltrasyon saptandı.

Akciğerde alveol hücreleri arasında da aynı özelliklere sahip iri hücrelerin bulunduğu dik-kati çikti (Resim 4). Yer yer alveol lümenlerinde bakteri kümeleri, plevrada bağ dokusu artışı, mononükleer iltihapsal hücre infiltrasyonları bulundu.

TARTIŞMA

Hodgkin hastalığının gidişi sırasında lösemilere oranla daha seyrek, solid tümörlere oranla daha sık olmak üzere (16) çeşitli enfeksiyonlar görülmektedir (3, 4, 13). Bu enfeksiyonların oluşmasında, kullanılan kemotöröpötik ajanlar ve hastalığın yarattığı hücresele immün sistem bozukluğu rol oynamaktadır (3, 13, 16, 17, 27). Bu enfeksiyonlar içersinde, bakteriyel olanlar ilk sırayı almakta, bunu gelişen serolojik tanı yöntemlerinin etkisiyle sıklığında artış görülen (16) viral enfeksiyonlar izlemektedir (3). Başta kriptokoklar olmak üzere (3, 16) mantar enfeksiyonlarına (3, 4, 11, 16) ve kombine enfeksiyonlara da rastlanmaktadır. Enfeksiyonlar bu hastalarda ölüm nedeni olabilmektedir (4). Sistemik belirtili Evre I Hodgkin hastalığı olan vakamızda ise terminal dönemde geçirilen bir pseudomonas auriginosa enfeksiyonu ve buna eşlik eden, ancak klinikçe saptanmayıp, histopatolojik olarak tanısı konan bir CMV enfeksiyonu söz konusudur.

CMV tüm yaş gruplarında enfeksiyona neden olabilen bir Herpes grubu DNA virusudur (2). Erişkinlerin % 20-100'ünde CMV-spesifik antikorların varlığı saptanmıştır (2, 19, 24). Bu sıklığa rağmen hastada immün defekt olmadıkça, enfeksiyon hemen daima latent ve asemptomatiktir. Ancak primer konjenital enfeksiyonun görüldüğü bebekler ve immün yanıtı deprese olmuş hastalarda ciddi semptomlar ve hastalığa bağlı sekel riski oldukça sıktır (2). Immün yanıtı deprese olmuş hastalar arasında en iyi bilinen ve enfeksiyonun en sık görüldüğü grubu, böbrek transplantasyonu sonrası immünsüpresyon uygulanan hastalar oluşturmaktadır (18). Bundan başka neoplastik hastalıklar (6) ve AIDS'in gidişinde de CMV enfeksiyonunda sık rastlanmaktadır (22). CMV Hodgkin hastalığında da Herpes Zoster'den sonra en sık görülen viral enfeksiyon etkenidir (3).

CMV enfeksiyonunun görüldüğü hastalarda, en sık, başta akciğer olmak üzere sırasıyla böbrek, pankreas sürrenaller, intestinal sistem karaciğer tutulmaktadır (18, 19, 22). Bu organların biri ya da birkaçında, kimi vakalarda ise konjenital enfeksiyonda olduğu gibi yaygın, sistemik tutulum görülür (10, 21, 22, 25). Hastalığın en sık görülen bulgusu CMV pnömonitisidir (18). Histopatolojik olarak akciğerde "fokal interstisyel pnömonitis" veya interstisyel ödem ve iltihap, hiyalen membranlar, alveolar epitel regenerasyonu ve fibrozis ile karakterize "yaygın alveol lezyonu" görülür. Ayrıca herhangi bir iltihapsal reaksiyon bulunmadan, yalnızca inklüzyon içeren alveolar makrofajlarda görülebilir (5, 2, 25). Hemen daima başka bir mikroorganizma olaya eşlik ettiğinden, akciğerdeki bu patolojik bulguların oluşumunda ve morfolitede CMV'un ne denli rol oynadığı pek iyi bilinmemektedir (3, 6, 8, 18, 22). Ancak Wallace ve ark (22) CMV pnömonitisi olan 31 AIDS hastasının ikisinde tek başına CMV'un neden olduğu solunum yetmezliğine bağlı ölüm ile sonlanan ağır pnömonit saptamışlardır.

CMV enfeksiyonu pneumocystis carinii ile birlikte oldukça sık görülmekte, iki mikroorganizma arasında bir biolojik sinerjizmin varlığı düşünülmektedir (8, 21, 22, 23). Vakamızda, akciğer alveol epitel hücrelerinde görülen inklüzyonlara ek olarak yer yer mononükleer iltihapsal hücre infiltrasyonları ile kimi alveol lümenlerinde bakteri kümeleri gözlenmiştir. Kültür ve histopatoloji sonuçları, vakamızda da, CMV'un enfeksiyona yol açan tek ajan olmadığını göstermektedir.

CMV enfeksiyonunda epitel ve endotel hücreleri ile makrofajlarda görülen intranükleer veya intrasitoplazmik inklüzyonlar diagnostiktir. Enfekte hücre normalin 2-4 katı kadar büyümüştür. Inklüzyon cisimciğinde bazofilik ya da asidofil boyanma görülür. En tipik şekilde, çekirdek içersindeki inklüzyon cisimciği ile çekirdek membranı arasında saydam bir zon görülür ve bu, hücre çekirdeğine karakteristik "baykuş gözü" görünümü kazandırır (21). Sitoplazmik inklüzyonlar periyodik asid-Schiff ve Gomori'nin metanamine silver boyaları ile pozitif boyanma gösterir. Intranükleer inklüzyonlar ise boyanmaz (9).

Hodgkin hastalığı vakalarında amiloidoz sıklığı çeşitli serilerde % 2.1 ile % 18 arasın-

da değişmektedir (1). Tedavide nitrogen mustard kullanımının bu insidensi arttırdığı savunulmuştur (1). Hodgkin hastalığında sekonder (AA) (reaktif sistemik) amiloidoz görülmekte, buna uygun olarak sıklıkla böbrek, dalak, karaciğer ve sürrenallerde birikim görülmektedir (1, 14, 19, 26). Nitrogen mustard tedavisi de gören vakamızda, tedaviden yaklaşık 3 yıl sonra saptanan ve sistemik birikimi gözlenen, histokimyasal özelliği bakımından AA tipi amiloid birikimi bulunmuştur. Hastada amiloidoz ilk olarak karın deri altı yağ dokusundan alınan aspirasyon biopsisi materyelinde saptanmış, daha sonra gönderilen kemik iliği biopsisinde damarların duvarlarında birikim dikkati çekmiştir. Vakamızda böbrek, sürrenaller ve dalaktaki birikime ek olarak tiroid bezi ile subendokard ve miyokardda da amiloidoz görülmüştür.

Vakamızda Hodgkin hastalığı tanısından 3 yıl sonra Coombs (+) hemolitik anemi saptanmıştır. OHA, Hodgkin hastalığı vakalarının yaklaşık % 2.7'sinde görülmektedir (7). Eritrositlere karşı antikor gelişiminde, süpresör T lenfositlerin yetmezliği sonucu meydana gelen aberran hümeral immünitenin de rol oynayabileceği düşünülen hastalık (15), Hodgkin hastalığının daha çok ileri evrelerinde görülür (7, 12).

Günümüzdeki tedavi yöntemleri ile Hodgkin hastalığında başarılı sonuçlar alınmakta (13, 20), hatta kimi vakaların otopsi serilerinde genellikle tedaviye bağlı olmak üzere, Hodgkin hastalığı dışındaki nedenlerden ölüm görülmektedir (4). Colby ve ark.'nın (4) Hodgkin hastalığı vakalarına ait otopsi serilerinde, 80 vakanın 26'sında Hodgkin hastalığına ait bir bulgu görülmezken, bu hastalarda ölüm nedeni olarak başta enfeksiyonlar, daha sonra da tedaviye bağlı, çoğunluğu hemopoetik sisteme ait malignite ve malign olmayan komplikasyonlar saptanmıştır. Nitekim vakamızda da kemik iliğinin diğer parenkimal organların küçük damarlarını ve kalbi de tutan yaygın amiloid birikimi ile pankreas ve akciğerde görülen sitomegalik inklüzyon cisimciği hastalığı saptanmakla birlikte, Hodgkin hastalığına ait herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Azzopardi, J. G., Lehner, T.: Systemic amiloidosis and malignant disease. J. Clin Path. 19: 539-548, (1966).
- 2- Bhumbra, N. A., Nankervis, G. A.: Cytomegalovirus infection. Overview and new developments. Postgrad Med 73: 62-69, (1983).
- 3- Casazza, A. R. Duvall, C. P., Carbone, P. P.: Summary of infections complications occurring in patients with Hodgkin's disease. Cancer Res 26: 1290-1296, (1966).
- 4- Colby, T. V., Hoppe, R. T., Warnke, R.: Hodgkin's disease at autopsy: 1972-1977 Cancer 47: 1852-1862, (1981).
- 5- Craighead, J. E.: Pulmonary cytomegalovirus infection in the adult. Am J Pathol 63: 487-504, (1971).
- 6- Duvall, C. P., Casazza, A. R. Grimley, P. M., Carbone, P. P., Wallace, P. R.: Recovery of cytomegalovirus from patients with neoplastic disease. Ann Int Med 64: 531-541, (1966).
- 7- Eisner, E., Ley A. B., Mayer, K.: Coombs-positive hemolytic anemia in Hodgkin's disease. Ann Int. Med 66: 258-273, (1967).
- 8- Golden, J. A.: Cytomegalovirus infection or disease. Ann Int. Med. 101: 882-883, (1984).
- 9- Gorkin, L., Chandler, F. W., Ewing, E.: Staining qualities of cytomegalovirus inclusions in the lungs of patients with the acquired immunodeficiency syndrome potential source of diagnostic misinterpretation. Hum Pathol 17: 926-929, (1986).
- 10- Hacıhanefioğlu, U., Dizdaroğlu, F., Kanakloğlu, D., Tanman, F.: Generalize sitomegalik inklüzyon cisimciği hastalığı. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası. 37: 502-512, (1974).
- 11- İplikçi, A., Uzgören, E., Ağan, M.: Hodgkin hastalığı ve akciğer aspergillozisi içeren bir otopsi olgusunun histopatolojik özellikleri. İst. Tıp Fak. Mecm. 42: 543-552, (1979).
- 12- Jones, S. E.: Autoimmune disorders and malignant lymphoma. Cancer 31: 1092-1098, (1973).
- 13- Kaplan, H. S.: Hodgkin's disease: Unfolding concepts concerning its nature, management and prognosis. Cancer 45: 2439-2474, (1980).
- 14- Kimball, K. G.: Amyloidosis in association with neoplastic disease. Ann Int. Med. 55: 958-974, (1961).
- 15- Kirtland, H. H., Mohler, D. N., Horwitz, D. A.: Methylodopa inhibition of suppressor lymphocyte function. A proposed cause of autoimmune hemolytic anemia. New Eng J Med 302: 825-832,

(1980).

- 16- Louria, D. B.: Infections complications of neoplastic disease. Intraduction and epidemiology. Am J Med 76: 414-420, (1984).
- 17- Luna, M., Lichtiger, B.: Disseminated toxoplasmosis and cytomegalovirus infection complicating Hodgkin's disease. Am J Clin Path 55: 499-505, (1971).
- 18- Macasaet, F. M., Holley, K. E., Smith, T. F., Keys, T. F.: Cytomegalovirus studies of autopsy tissue. II. Incidence of inclusion bodies and related pathologic data Am j Clin Pathol 63: 859-865, (1975).
- 19- Robbins, S. L., Cotran, R. S., Kumar, V: Viral, Chlamydial, Rickettsial and Bakterial Diseases: Cytomegalic Inclusion Disease (CID). Pathologic Basis of Disease. Third Edition. W. B. Saunders Company, Philadelphia, s. 286-288, (1984).
- 20- Rosenberg, S. A., Kaplan, H., Glatstein, E. J., Portlock, C. S.: Combined modality therapy of Hodgkin's disease. A report on the stanford trials. Cancer 42: 991-1000, (1978).
- 21- Symmers, W. St. C.: Generalized cytomegalic inclusion-body disease associated with Pneumocystis pneumonia in adults. J Clin Path 13: 1-21, (1960).
- 22- Wallace, J. M., Hannah, J.: Cytomegalovirus pneumonitis in patients with AIDS. Findings in an autopsy series. Chest 92: 198-203, (1987).
- 23- Wang, N-S., Huang, N-S., Thurlbeck, W. M.: Combined pneumocystis carinii and cytomegalovirus infection. Arch Pathol 90: 529-535, (1970).
- 24- Wong, K. K., Hirsch, M. S.: Herpes Virus infections in patients with neoplastic disease. Diagnosis and therapy. Am Jour Med 76: 464-480, (1984).
- 25- Wong, T., Warner, N.: Cytomegalic inclusion disease in adults. Arch Pathol 74: 17-36, (1962).
- 26- Yeneman, M.: Sekonder Amiloidozis (Tipik Amiloidoz). Genel Patoloji, Cilt II. Çeliker Matbaacılık, İstanbul, s. 645. (1981).
- 27- Yeneman, M.: Hastalıkların Patogenezinde immünite ve Hipersensibilite. Genel Patoloji (Birinci Cilt). İkinci Baskı. İstanbul, Sanal Matbaacılık. s. 633-634, (1986).