

Hematolojik Malignitelerde Plevral Tutulum: İki Olgu Nedeniyle

Ahmet BİRCAN*, Güçhan ALANOĞLU**, Sema BİRCAN***

* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

*** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ISPARTA

ÖZET

Hemen tüm hematolojik maligniteye sahip olgularda hastalıklarının bir döneminde plevral efüzyon gelişmektedir. Hodgkin ve non-hodgkin lenfoma plevral efüzyona sebep olan en sık hematolojik malignitelerdir. Bu hastalarda gelişen plevral efüzyonların ayırıcı tanısında primer hastalığın progresyonu, sekonder malignite gelişimi, ilaç veya radyoterapi reaksiyonu, altta yatan infeksiyon, otoimmün sebepler akılda tutulmalıdır. Kronik lenfositik lösemi ve Mantle hücreli lenfoma tanıları ile takip ettiğimiz iki olgumuzda hemorajik görünümlü plevral efüzyon saptandı. Klinik pratikte hematolojik malignitelerin plevral tutulumu nadir görülmesi nedeniyle bu iki olgu literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, Mantle hücreli lenfoma, Malign plevral efüzyon

ABSTRACT

Pleural Involvement in Hematologic Malignancies: Report of Two Cases

The pleural effusion will be occurred in almost all patients with hematologic malignancy during the clinical course of their diseases. Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas are the most common hematological disorders producing pleural effusion. The progression of primary disease, secondary malignancy, drug or radiotherapy reactions, infections or autoimmune causes should be kept in mind in the differential diagnosis of pleural effusions in patients with hematologic malignancy. The hemorrhagic pleural effusions were detected in our patients who were followed up with the diagnosis of chronic lymphocytic lymphoma and Mantle cell lymphoma. These two cases are presented in the view of literature because of the pleural involvement of hematologic malignancy is relatively rare in the clinical settings.

Key Words: Chronic lymphocytic leukaemia, Mantle cell lymphoma, Malignant pleural effusion

GİRİŞ

Malign plevral efüzyon (MPE) neoplastik hastalığı bulunanlarda sık görülen, sınırlı yaşam süresi ile kötü bir prognoza sahip bir problemdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 150.000'den fazla yeni MPE hastası saptanmaktadır (1,2). Lenfoma MPE nedenleri arasında akciğer ve meme kanserinden sonra 3. sıklıkta gözlenir (3). Tek başına ya da akciğer parenkim anormallikleri ile birlikte oluşan plevral efüzyon (PE) hematolojik malignitenin ilk belirtisi olabileceği gibi, hastalığın progresyonu (plevral tutulum, lenfatik obstrüksiyona ikincil şilöz efüzyon) veya hastalıkla ilişkili komplikasyonlar (enfeksiyon, radyasyon / kemoterapi etkisi, kemik iliği transplantasyonu, kalp yetmezliği, sıvı yükü) sonucu da ortaya çıkabilir. Burada kronik lenfositik lösemi ve Mantle hücreli lenfoma tanısıyla takipleri sırasında bu hastalıkların progresyonuna bağlı plevra infiltrasyonu tespit edilen iki olgu, klinik pratikte az görülmeleri nedeniyle literatür eşliğinde sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

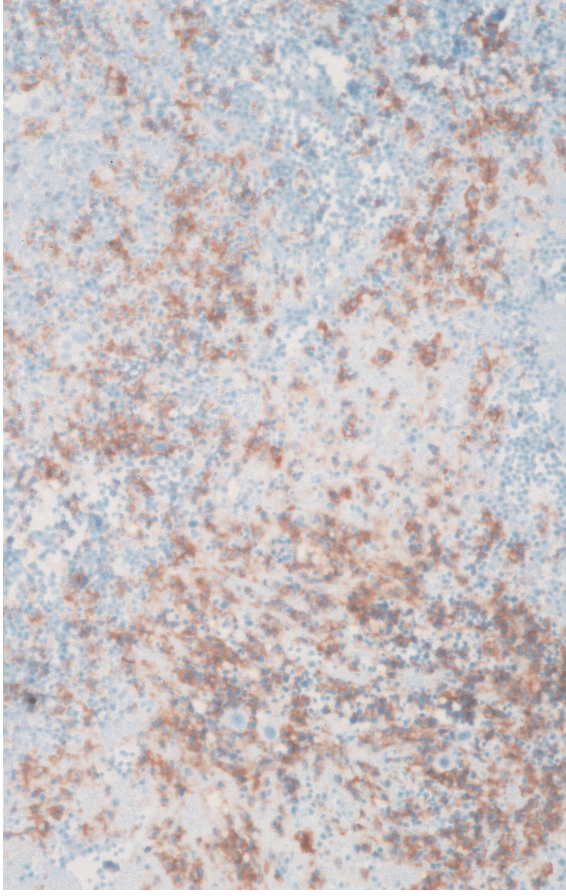
Olgu 1

Erkek 60 yaşında hasta iki aydır olan halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, karında şişlik yakınmalarıyla hematoloji bölümümüze başvurdu. Genel durumu iyi, bilinç açık, koopere, konjunktivalar soluktu. Vital bulguları stabil bulundu. Batında karaciğer 3 cm, dalak 10 cm ele geliyordu. Periferik lenfadenopati yoktu. Rutin biyokimyasal tetkikleri normaldi. WBC: $15.6 \times 10^9/L$ (%20 nötrofil, %80 lenfosit), Hb: 11.4 g/dL, Hct: %35, Plt: $79 \times 10^9/L$ bulundu. Periferik kan akım sitometrik incelemesinde CD19: %84, CD20: %88, CD5: %93, CD23: %58, CD5+19: %83, CD38: %90 pozitif saptanarak, %70 oranda B-KLL ile uyumlu belirgin kappa monoklonalitesi gösteren hücre hakimiyeti şeklinde yorumlandı. Yapılan kemik iliği biyopsisi (KİB) kronik lenfoproliferatif hastalıkla uyumlu bulundu. Akım sitometrisi ve KİB bulguları nedeniyle Evre IV KLL tanısı konan hastaya iki kür Fludarabin (25 mg/m^2 , 5 gün, IV) uygulandı. Bu tedavi altında iken göğüs ağrısı ve nefes darlığı ile başvuran hastada lökosit sayısında yükselme ($78.1 \times 10^9/L$) ve sol PE geliştiği saptandı. Alınan PE hemorajik özellikte olup, sitolojik incelemede kaba kromatinli, dar sitoplazmalı, nükleol içermeyen lenfositler saptandı. Hücre

bloğuna yapılan immunhistokimyasal incelemede tanımlanan lenfositlerde yaygın CD20 pozitifliği ile seyrek CD45RO ve CD3 pozitifliği saptanarak KLL'nin plevra tutulumu olarak yorumlandı (Resim 1A,B). Semptomatik amaçla plöredesis uygulanan hastanın tedavisi de CHOP (Siklofosamid, Doksorubisin, Vincristin, Prednizolon) olarak değiştirildi. Üç kür CHOP tedavisi ile remisyona girmeyen hasta 1 kür RFMC (Rituximab, Mitoxantrene, Fludarabine, Siklofosamid) tedavisi aldıktan sonra sepsis nedeniyle kaybedildi.

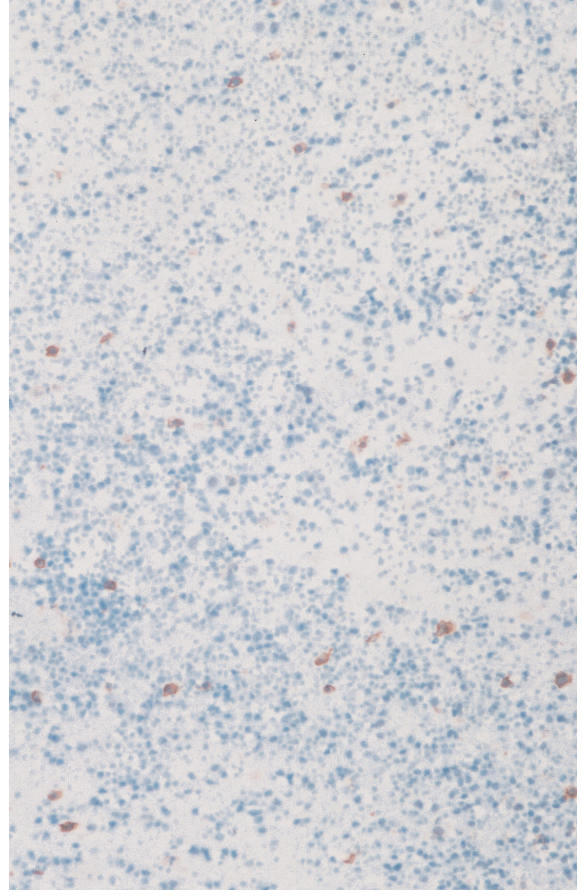
Olgu 2

78 yaşında erkek hasta, 5 aydır halsizlik, kilo kaybı ve bir hafta önce fark ettiği koltuk altındaki şişlik yakınmalarıyla hematoloji kliniğine yatırıldı. Başvurusunda genel durumu iyi, şuur açık, koopere, soluktu. Vital bulguları stabildi. Yaygın multipl lenfadenopati (LAP) ve splenomegali saptanan hastanın diğer sistem muayeneleri normaldi. Rutin tetkiklerinde WBC: $54.8 \times 10^9/L$, Hb: 7.8 g/dL, Hct: %27, Plt: $43 \times 10^9/L$, ESH: 123mm/s bulundu. Periferik yaymada seyrek çentikli, dar sitoplazmalı lenfosit hakimiyeti ve nadir basket hücreleri izlendi (%85 lenfosit, %4.2 nötrofil, %1.2 monosit). Periferik kan akım sitometrik incelemesinde CD19: %88, CD20: %88, CD5: %95, CD38: %75 saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda görülen tek tip mononükleer dar sitoplazmalı lenfosit infiltrasyonu periferik kan akım sitometrik incelemesi ile uyumlu bulundu. Eş zamanlı yapılan KİB ve lenf nodu eksizyonel biyopsisinde, morfolojik olarak benzer dar sitoplazmalı, kaba kromatinli lenfosit infiltrasyonu saptandı. İmmünhistokimyasal olarak bu hücrelerde CD20, CD79a, CD5, siklin D1 pozitifliği saptanarak MHL ve Kİ infiltrasyonu tanısı kondu (Resim 2). Torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (BT) incelemede mediastinal, retroperitoneal, para-aortik multipl konglomere LAP ve splenomegali tespit edildi. Beş kür CHOP kemoterapisi ile kısmi regresyon sağlandı. Ancak takibimizden çıkan hasta 5 ay sonra nefes darlığı yakınması ile tekrar başvurdu. Çekilen toraks BT'de mediastinal lenf nodlarının boyutlarında azalma olmasına rağmen bilateral orta derecede PE saptandı. Yapılan torasentezde efüzyonun hemorajik, eksüdatif karakterde ve lenfosit zengin olduğu görüldü. Plevra biyopsisinde dar sitoplazmalı, yuvarlak ya da irregüler nükleus-



A

Resim 1. Plevral efüzyon hücre bloğunda
A. Çok sayıda lenfositte CD20 pozitifliği (AEC X 100).



B

B. Seyrek CD45RO pozitifliği (AEC X 100).

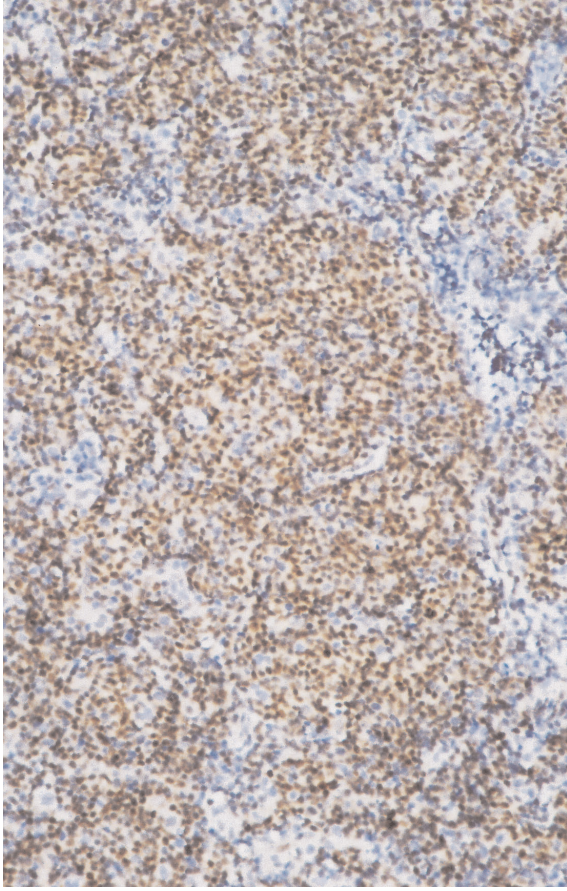
lara sahip atipik hücre infiltrasyonu izlendi. İmmünohistokimyasal incelemede bu hücrelerde pan sitokeratin negatif, CD45 pozitif. CD20, CD79a, bcl-2 ve CD5'in pozitif olması MHL'nin plevra tutulumunu düşündürdü (Resim 3A, B). İki kez terapötik torasentez uygulanan hasta ani gelişen kardiyopulmoner arrest sonucu kaybedildi.

TARTIŞMA

Malign plevral efüzyon (MPE) sık görülen bir klinik problemdir ve ABD'de yıllık insidansın 150.000'nin üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (1,2). MPE nedenleri arasında hematolojik maligniteler akciğer ve meme kanserlerinden sonra 3. sırada gelmektedir (3). MPE olgularında sitolojik incelemenin tanısal verimliliği %40-87 arasında değişirken (4), lenfomatöz efüzyonlarda pozitif sitoloji

hastaların %14-88'inde rapor edilmektedir (5). Mayo klinikte tetkik edilen 4500 lenfoma hastasının %7'sinde PE saptanırken, diğer çalışmalarda PE insidansı Hodgkin hastalarında %5-33, Non-Hodgkin lenfoma hastalarında %20 olarak bildirilmiştir (6,7).

Sıvının esas sebebi Hodgkin hastalığında büyümüş mediastinal lenf nodlarının lenfatik drenajı engellemesi, NHL hastalarında ise parietal veya visseral plevranın direkt tümör ile infiltrasyonudur. Lenfomada PE'nin en sık sebebinin malign plevral infiltrasyon olduğu çeşitli çalışmalarda desteklenmiştir (8). Bunun dışında PE hastalıkla ilişkili komplikasyonlar (enfeksiyon, radyasyon/kemoterapi etkisi, kemik iliği transplantı, kalp yetmezliği, sıvı yükü) sonucu da ortaya çıkabilir. Lenfomatöz efüzyonlar için raporlanan pozitif sitoloji oranının değişkenliği



Resim 2. Mantle hücreli lenfomada nükleer siklin D1 pozitifliği (DAB X 100).

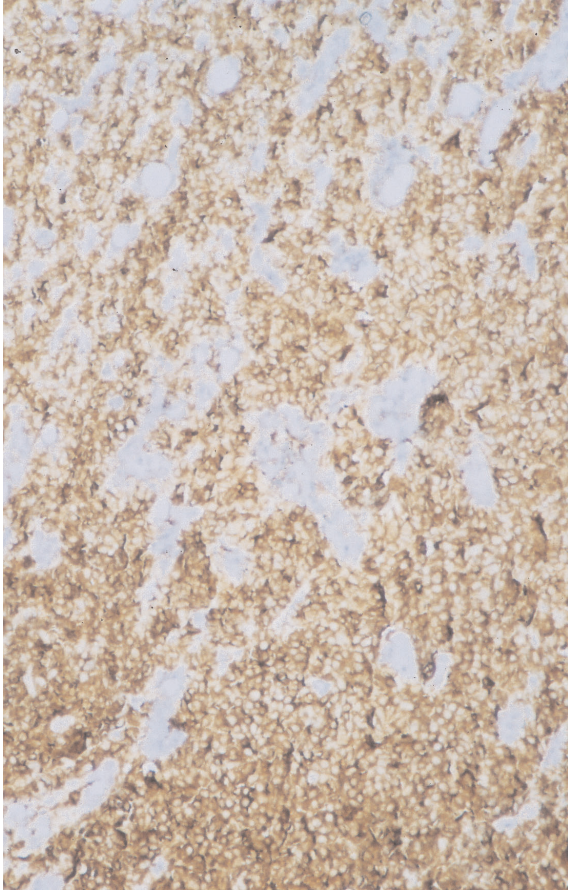
sıvı oluşumuna neden olan farklı patogenetik mekanizmalarla açıklanmaktadır.

Plevral efüzyon dispne, öksürük, göğüs ağrısı gibi semptomlara neden olabilir, ateş ve vena cava superior sendromu'na eşlik edebilir. Sıvı hiçbir semptomu neden olmayan akciğer grafisinde kostofrenik sinüste küntleşme yapabileceği gibi, şiddetli solunum sıkıntısı ile birlikte tüm hemitoraksı kaplayan homojen dansite şeklinde de karşımıza çıkabilir. Bazı olgularda PE malignitenin ilk bulgusu olabilir. Ancak, bizim olgularımızdaki gibi, genellikle hastalığın geç dönemlerinde tekrarlayan ya da ilerlemiş hastalık ile ilişkilidir. Sıvı çok az olmadıkça torasentez hematolojik maligniteli hastalardaki PE'lerin ayırıcı tanısı için her zaman gereklidir. Görüntüsü seröz, serözanginöz, şilöz veya plevral tutulum söz konusu ise hemorajik olabilir. Torasentez işlemi sırasında hastanın travmatize edilerek periferel kanın

örneklenmediğinden emin olunmalıdır. Çünkü PE'deki malign lenfositler, genellikle tutulan lenf nodlarındaki ve periferel kandaki lenfositlere benzer özelliktedir (9,10). Plevra sıvısında kana göre daha yüksek oranda T lenfosit (%70), daha düşük oranda B lenfosit (%10) ve daha yüksek oranda null hücre (%20) olması nedeniyle plevra lenfositlerinin T yada B olarak ayrılması KLL ve lenfoma kuşku-lu sıvılar dışında tanısal olarak çok yararlı değildir (11). Bu tür olgulardaki monoklonalitenin saptanmasında akım sitometrik analizin faydalı olduğu bulunmuştur (11,12). İmmunfenotiplendirme çalışmaları mevcut malignitenin ve lenfoma subtiplerinin tanısında önemli bir yer tutmaktadır (13). Kromozom analizi MPE tanısında düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasına rağmen, Metintaş ve ark'nın yaptığı bir çalışmada lenfoma ve lösemiye sekonder MPE'ler için faydalı olabileceği bildirilmektedir (14).

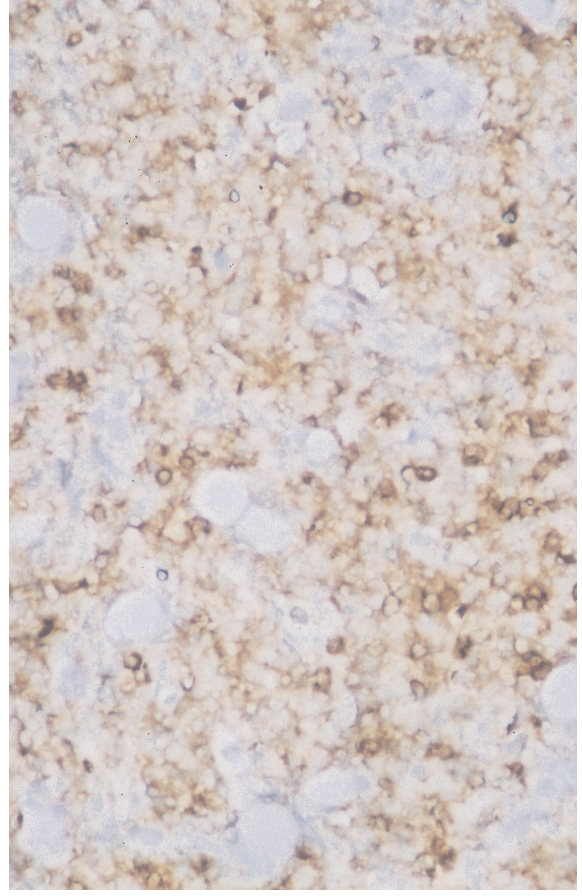
Kronik lenfositik lösemi / küçük lenfositik lenfoma (CLL/SLL) monomorfik küçük yuvarlak B-hücrelerin periferel kan, kemik iliği ve lenf nodundaki neoplazmi olup kronik lenfoid lösemilerin %90'ını oluşturur. SLL terimi ise KLL'nin immünfenotip ve doku morfolojisini gösteren fakat lösemik olmayan olguları tanımlamak için kullanılmaktadır (15). KLL'de mediastinal lenf nodları dışında toraks tutulumu nadir görülmektedir (15). Yüz on KLL hastasında gelişen 140 pulmoner komplikasyonun değerlendirildiği bir retrospektif analizde MPE 10 hastada (%7) gözlenmiştir (16). Bu olguların 7'sinde KLL'nin plevra tutulumu akım sitometrik analiz ile doğrulanmış, 2 hastada Richter sendromu ve 1 hastada sekonder malignite (adenokanser) tespit edilmiştir. Özellikle akciğer kaynaklı infeksiyonlar başta olmak üzere infeksiyon KLL hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastaların %80'i hastalıklarının bir döneminde bir infeksiyöz atak geçirirler (17). İnfeksiyöz komplikasyonların riski hastalığın progresyon göstermesiyle artmaktadır (17). Hastamızda kötü prognoz faktörlerinden olan CD38 pozitifliğinin yüksekliği, uygulanan değişik kemoterapi protokollerine yanıtın kötü olması, hastanın son zamanda sepsis nedeniyle kaybedilmesi bu bilgilerle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Lösemik hücrelerce akciğer veya plevranın direkt tutulumu 2. en sık komplikasyon olup, hastaların



A

Resim 3. Plevra dokusundaki lenfoid infiltrasyonda
A. CD20 immünpozitifliği (DAB X 200).



B

B. CD5 immünpozitifliği (DAB X 200).

%9'unda saptanır (16). Ancak KLL hastalarında yapılan otopsi çalışmalarında %40'a varan tutulum gösterilmiştir (18,19). Geniş, monomorfik lenfoid hücreler malign plevral tutulumu desteklemekle birlikte malign lenfositlerin morfolojik olarak reaktif normal lenfositlerden ayırlamayacağı (20), ancak immunfenotiplendirme ve genetik çalışmalar ile KLL'ye bağlı plevra tutulumunun doğrulanabileceği bildirilmektedir (20,21). Bizim olgumuzda da daha önceden B-KLL tanısının olması ve B-hücre markeri olan CD20'nin yaygın monomorfik olarak boyanması KLL'ye bağlı plevra tutulumu desteklemiş ve hastaya plevra biyopsisi yapılmamıştı.

Non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %3-10'unu oluşturan Mantle hücreli lenfoma (MHL), mono-

morfik küçük-orta boydaki düzensiz nükleuslu lenfoid hücrelerden oluşan monoklonal B-hücreli neoplazmdır. İmmunfenotipik olarak bu hücreler genellikle CD5 ve CD43 pozitif, CD10 ve bcl-6 negatiftir. Tüm olgularda cyclin D1 eksprese ederler (22). Önceden MHL tanısı olan ikinci olgumuzun plevra biyopsisinde CD5, CD20, CD45 ve bcl-2 pozitif bulunmuş, MHL plevra tutulumu olarak rapor edilmişti. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer hastalık da primer efüzyon lenfomasıdır (PEL). PEL klinik olarak tespit edilebilen tümör kitlesi olmaksızın seröz zarlarda (plevra, perikard, periton) ortaya çıkan büyük hücreli lenfomadır. Olguların çoğunluğunda HIV, human herpes virus 8 ya da Epstein-Barr virus enfeksiyonu söz konusudur. Hastalarda tipik olarak LAP veya organomegali yoktur.

Bazı hastalarda önceden kaposi sarkomu bulunabilir, nadiren multisentrik Castleman hastalığı ile birlikte olabilir. İmmunfenotipik olarak hücreler genellikle CD45 eksprese ederken, CD19, CD20 CD79a gibi pan B-hücresi belirteçleri genellikle negatif, CD38 ve CD138 pozitifdir (23). Her iki olgumuzda da periferik LAP / organomegali varlığı, HIV enfeksiyonunun olmaması, tümör hücrelerinin morfolojik ve immünfenotipik özellikleri PEL ile uyumlu bulunmamıştır. NHL hastalarında PE'nin prognoz üzerindeki etkisi net olarak ortaya konmamıştır. PE'nin remisyon oranı ve yaşam süresi üzerine etkisi olmadığını bildiren çalışmalar olduğu gibi, yaşam süresini azalttığını ya da relaps riskini artırdığını bildiren çalışmalar da vardır (5).

Hematolojik maligniteli bir hastada gelişen MPE için tedavi seçeneklerinin başında sistemik kemoterapi ve mediastinal lenf nodu tutulum varlığında mediastinal radyoterapi gelmektedir. Hodgkin hastalığı başta olmak üzere sistemik kemoterapiye yanıt oldukça iyidir. Tedaviye refrakter, semptomatik olgularda terapötik torasentez, plöredez, kalıcı kateeter (Denver pleur-X), plöroperitoneal şant gibi girişimler palyatif amaçlı uygulanmaktadır. Hangi işlemin uygulanacağı hastalığın tipi, prognozu, hastanın performansı ve beklentileri göz önünde tutularak karar verilir. Biz hastalarımızdan birisine tekrarlayan torasentezler, diğerine ise bleomisin kullanarak plöredezis uygulamayı tercih ettik.

Sonuç olarak, hematolojik malignitelere eşlik eden plevral efüzyonun ayırıcı tanısında plevra sıvısı ve / veya biyopsisinde yapılan immünfenotiplendirme çalışmaları altta yatan hastalığın tanı ve sınıflandırılmasında olduğu kadar hastaların izlemi ve prognozlarının belirlenmesinde de ek bilgiler sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Valdes L, Alvarez D, Vale JM, et al. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest* 109: 158-162, 1996.
2. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1987-2001, 2000.
3. Light RW. *Pleural Diseases*. 3rd edition. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.
4. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 60: 158-164, 1985.
5. Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriaku DS, Bouros D. Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest* 125: 1546-1555, 2004.
6. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. ERS/ ATS Statement. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 18: 402-419, 2001.
7. Berkman N, Breuer R, Kramer MR, et al. Pulmonary involvement in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 20: 229-237, 1996.
8. Xaubet A, Diumenjo MC, Marin A, et al. Characteristics and prognostic value of pleural effusions in non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Respir Dis* 66: 135-140, 1985.
9. Karadeniz C, Guven MA, Ruacan S, et al. Primary pleural lymphoma: an unusual presentation of childhood Non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 17: 695-699, 2000.
10. Johnston WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 56: 905-909, 1985.
11. Yorgancıoğlu A. Plevra sıvı analizi-1 sıvı görünümü ve hücresel değerlendirme. in: *Plevra Hastalıkları*. Çavdar T, Ekim N (eds). Toraks kitapları sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003: 40-47.
12. Uygun N, Durak H. Plevra hastalıklarında sitopatoloji. *Solunum* 4: 81-89, 2002.
13. Bangerter M, Hildebrand A, Griesshammer M. Combined cytomorphologic and immunophenotypic analysis in the diagnostic workup of lymphomatous effusions. *Acta Cytol* 45: 307-312, 2001.
14. Metintaş M, Özdemir N, Solak M, et al. Chromosome analysis in pleural effusions: efficiency of this method in the differential diagnosis of pleural effusions. *Respiration* 61: 330-335, 1994.
15. Muller-Hermelink HK, Catovsky D, Montserrat E, Haris NL. Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. in: *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Jaffe E, Harris LN, Stein H, Vardiman L (eds). Lyon, IARC Press, 2001: 127-130.
16. Ahmed S, Siddiqui AK, Rossoff L, et al. Pulmonary complications in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 98:1912-1917, 2003.
17. Tsiodras S, Samonis G, Keating MJ, et al. Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. *Mayo Clin Proc* 75: 1039-1054, 2000.

18. Berkman N, Polliack A, Breuer R, et al. Pulmonary involvement as the major manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 8: 495-499, 1992.
19. Barcos M, Lane W, Gomez GA, et al. An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemia (1958 to 1982). *Cancer* 60: 827-837, 1987.
20. Walts A, Marchevsky AM. Computerized interactive morphometry: an expert system for the diagnosis of lymphoid-rich effusion. *Am J Clin Pathol* 92: 765-772, 1989.
21. Szalay F, Szathmari M, Paloczi K, et al. Immunologic and molecular biologic characterization of pleural involvement in a case of T-chronic lymphocytic leukemia. *Chest* 106: 1283-1285, 1994.
22. Swerdlow SH, Berger F, Isaacson PI, et al. Mantle cell lymphoma. in: *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Jaffe E, Harris LN, Stein H, Vardiman L (eds). Lyon, IARC Press, 2001: 168-170.
23. Banks PM, Warnke RA. Primary effusion lymphoma. in: *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Jaffe E, Harris LN, Stein H, Vardiman L (eds). Lyon, IARC Press, 2001: 127-130.

Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Bircan
Süleyman Demirel Üniversitesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
32260 Çünür
ISPARTA

Tel: (0.246) 211 2418

E-mail: ahbircan@yahoo.com