

Boyunda lenfadenopati: Germinal merkezlerin progresif transformasyonu

Cervical lymphadenopathy: progressive transformation of germinal centers

Dr. Aykut İkinciogulları,¹ Dr. Sabri Köseoğlu,¹ Dr. Mehmet Ali Çetin,¹ Dr. Mehmet Palalı,¹
Dr. Serdar Ensari,¹ Dr. Serra Kayaçetin,² Dr. Sezer Kulaçoğlu,² Dr. Hüseyin Dere¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Baş ve boyun bölgesindeki büyümüş lenf nodu kulak burun boğaz hastalıkları uzmanlarına başvurunun yaygın bir nedenidir. Kronik lenfadenopatilerin ayırıcı tanısında enfeksiyon, lenfoproliferatif hastalıklar ve germinal merkezlerin progresif transformasyonun düşünülmesi gerekir. Bu makalede boyunda germinal merkezlerin progresif transformasyonu olan iki olgu sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Germinal merkez; lenfadenopati; progresif; transformasyon.

Enlarged lymph node in the head and neck region is a common reason for referral to ear nose throat specialists. In the differential diagnosis of chronic lymphadenopathies, infection, lymphoproliferative disorders and progressive transformation of germinal centers should be considered. In this article, we report two cases of progressive transformation of germinal centers in the neck.

Key Words: Germinal center; lymphadenopathy; progressive; transformation.

Boyunda lenfadenopati (LAP) kulak burun boğaz (KBB) hekimlerince çok karşılaşılan bir semptomdur. Lenfadenopatilerin en sık görülen nedeni enfeksiyondur ve enfeksiyonun tedavisi ile hastalık geriler.^[1] Ancak LAP'nin kalıcı olması durumunda tanıya yönelik ayrıntılı incelemeler ve eksizyonel biyopsi gündeme gelir. Kesin tanı için tekrarlayıcı eksizyonel biyopsiler gerekebilir. Germinal merkezlerin progresif transformasyonu (GMPT) kronik LAP ve germinal merkezlerin varlığı ile karakterize ve reaktif lenfoid hiperplaziden 3-4 kat

daha büyük hacimde olan klinikopatolojik bir antitedir.^[1-6] Germinal merkezlerin progresif transformasyonu ilk kez 1975 yılında Lennert ve Müller-Hermelink tarafından tanımlanmıştır.^[3] Germinal merkezlerin progresif transformasyonu mantle zon lenfositler ve geniş germinal merkez lenfositleri kalıntılarında oluşan daha geniş germinal merkezlerden meydana gelir. Kulak burun boğaz pratiğinde çok bilinmemesine karşın kronik nonspesifik LAP'si olan hastaların %3.5-10'unda GMPT bildirilmiştir.^[2,7,8] Bu makalede boyunda kitle



tanısı ile takip edilen ve GMPT tanısı konulan iki olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

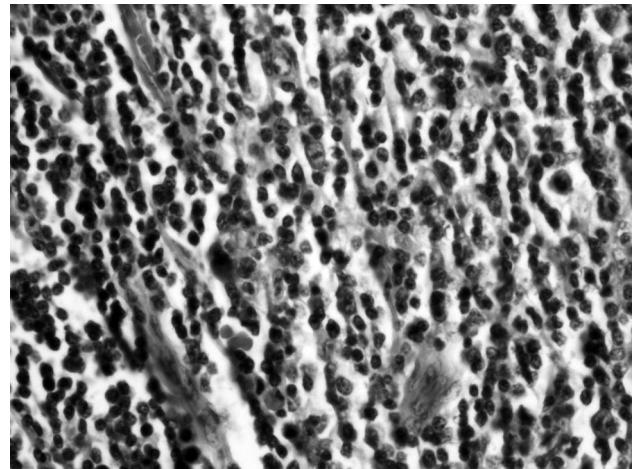
Olgu 1– Sol submandibüler bölgede şişlik yakınmasıyla kliniğimize başvuran 62 yaşındaki kadın hastanın muayenesinde sol submandibüler bölgede yaklaşık 2x1.6 cm boyutlarında ağrısız, üzerindeki cildi normal olan, hareketli kitle tespit edildi. Diğer KBB muayeneleri normaldi. Hastanın boyun bilgisayarlı tomografisinde (BT) sol yan submandibüler bez komşuluğunda ciltaltı yağ doku içinde jugüleri vane yapışık vaziyette yaklaşık 20x16 mm boyutlarında, öncelikle büyümüş lenf nodu olduğu düşünülen homojen yapıda nodüler lezyon tespit edildi (Şekil 1). Kitleden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinin sitolojik sonucu; lenfoproliferatif lezyon, öncelikle düşük dereceli lenfoma yönünde şüpheli olarak bildirildi. Kitle kesin histopatolojik tanı için eksizyonel biyopsi ile tamamen çıkarıldı. Histopatolojik tanı germinal merkezlerin progresif transformasyonu olarak bildirildi. Ayrıca ayrıntılı immünohistokimyasal incelemede CD20 ile folikül hücrelerinde, CD23 ile dendritik hücrelerde ve bazı foliküllerin mantle zon hücrelerinde, bcl-2 ile bazı mantle zon hücrelerinde boyanma tespit edildi. CD3, CD5 ve CD43 ile foliküllerin çevresinde



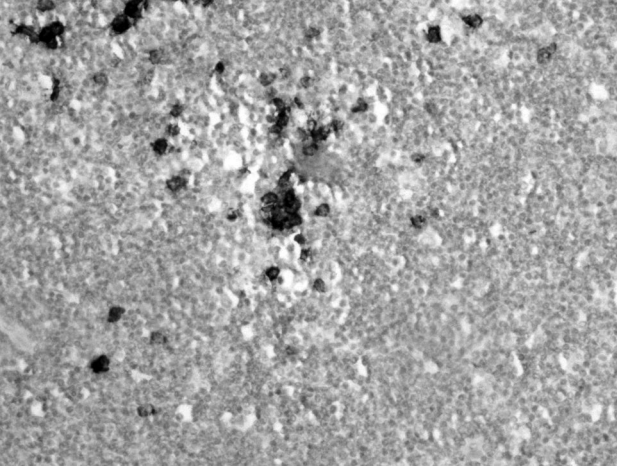
Şekil 1. Sol yan submandibüler bez komşuluğunda ciltaltı yağ doku içinde jugüleri vane yapışık durumda beyaz ok ile işaretli yaklaşık 20x16 mm boyutlarında, homojen yapıda nodüler lezyon.

lenfoid hücrelerde boyanma izlendi. Epitelyal membran antijen (EMA) ile arada bazı lenfoid hücrelerde, CD68 ve S-100 ile arada histiositlerde dendritik hücrelerde boyanma gözlemlendi. CD15, CD30, CD10, sitokeratin ile boyanma gözlenmedi. Siklin D1 ile efektif sonuç alınamadı. Hasta bu sonuçla medikal onkoloji kliniğine de danışılarak dört yıl boyunca takip edildi. Ancak hasta iki aydır sol üst boyun bölgesinde şişlik yakınması ile kliniğimize tekrar başvurdu. Muayenede iki taraflı üst jugüler bölgede en büyüğü solda 2x2 cm'lik multipl LAP tespit edildi. Boyun manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) iki taraflı üst jugüler bölgede en büyüğü sol üst jugüler bölgede submandibüler bezi öne doğru hafifçe iten, 24x17x11 mm boyutlarında multiple LAP'ler bildirildi. Sol üst jugüler bölgedeki en büyük LAP total olarak eksize edildi. Histopatolojik tanı nodüler lenfositten zengin Hodgkin lenfoma (NLZHL) olarak bildirildi (Şekil 2, 3). Hastaya NLZHL tanısı ile medikal onkoloji kliniğince iki kür ABVD (Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) ve adjuvan radyoterapi uygulandı. Radyasyon Onkolojisi kliniğince 30 cGy 15 fraksiyonda toplam 450 cGy radyoterapi tedavisi uygulandı. Hasta remisyonda takip edilmektedir.

Olgu 2– Boyunda şişlik yakınması olan 48 yaşındaki erkek hasta kliniğimize başvurdu. Muayenede sol üst jugüler bölgede 2x1.5 cm boyutlarında kitle tespit edildi. Diğer KBB muayeneleri normaldi. Boyun BT incelemelerinde de sol üst jugülerde 20x18 mm boyutlarında homojen yapıda nodüler lezyon tespit edildi (Şekil 4). Kitle total



Şekil 2. Nodüler lenfositten zengin Hodgkin lenfoma olgusunda germinal merkezlerde atipik hücre infiltrasyonu ve matür lenfositler arasında neoplastik hücrelerin dağılımı (H-E x 400).



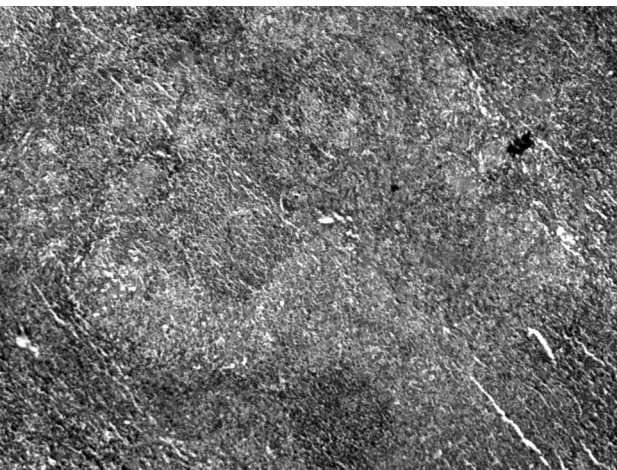
Şekil 3. İmmünohistokimyasal incelemede (x100) fokal alanlarda epitelyal membran antijen pozitif neoplastik hücreler.

olarak eksize edildi. Histopatolojik tanı GMPT olarak bildirildi (Şekil 5, 6). Hastanın 10 aylık takibinde nüks izlenmedi.

TARTIŞMA

Germinal merkezlerin progresif transformasyonu antijenik stimulusa foliküler yanıt olarak gelişen bir çeşit reaktif lenfoid hiperplazidir.^[2]

Germinal merkezlerin progresif transformasyonu en başta NLZHL ve foliküler lenfoma gibi malign lenfoproliferatif hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması gereken benign bir hastalıktır.^[6,9,10] Germinal merkezlerin progresif transformasyonu erişkinlerde %16-35 oranında NLZHL ile birlikte gösterirken bu oran pediatrik hastalarda %30 oranında bildirilmiştir.^[6,7,11] Germinal merkezlerin

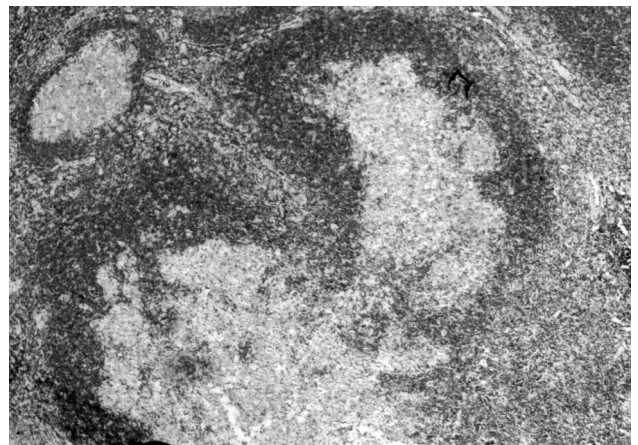


Şekil 5. Geniş ve değişik büyüklüklerde germinal merkezlerle atipik neoplastik hücre infiltrasyonu (H-E x 40).



Şekil 4. Sol üst jugülerde 20x18 mm boyutlarında beyaz ok ile işaretli homojen yapıda nodüler lezyon.

progresif transformasyonu büyük reaktif lenfoid foliküller ile bazı lenfoid foliküllerde mantle tabakasındaki küçük B lenfositlerin germinal merkez infiltrasyonu ile karakterizedir.^[1,4-8] Az sayıda T lenfosit de görülebilir. Germinal merkezlerin progresif transformasyonu foliküler yapılar içerir ve hacim olarak reaktif bir lenf nodundan 3-4 kat daha büyüktür. Reed-Sternberg ve lenfhistiyositik hücrelerinin olmayışı ile nodüler lenfositten zengin Hodgkin lenfomadan ayrılır. Germinal merkez ile



Şekil 6. İmmünohistokimyasal incelemede (x40) bcl-2 ile + boyanan germinal merkezlere infiltrasyon gösteren neoplastik hücreler.

mantle zone arasındaki ayırım ortadan kalkmıştır. Ayrıca GMPT'de küçük yuvarlak ve oval lenfositler arasında atipik hücreler yoktur ve ektranodal yayılım görülmez.^[6] İmmünohistokimyasal boyamada tanıda yardımcıdır. Nodüller içerisinde yayılmış çoğunlukla B hücreler ve tek tek az miktarda T hücreler görülür. Çok sayıda CD57+ boyanan T hücreleri nodüler lenfositten zengin Hodgkin lenfomadan farklı olarak rozet formasyonu oluşturmaz tek tek infiltrasyon gösterir. Ayrıca mantle bölgesi lenfositleri CD20, Bcl-2 ve IgD antikorları ile + boyanır.^[5]

Bu yazıda sunulan ilk olguda da fokal alanlarda EMA pozitif neoplastik hücrelerde, bcl-6 ile germinal merkezlerde neoplastik hücrelerde pozitiflik görüldü. Bcl-2 ile mantle zondaki lenfositlerin, germinal merkezlere infiltrasyon yaptığı pozitiflik görüldü.

CD3, CD20 ile B ve T lenfositlerde pozitif boyanma, CD57 ile germinal merkezlerde ve interfoliküler alanlarda, neoplastik hücreleri çevreleyen lenfoid hücrelerde boyanma görüldü. İkinci olguda ise immünohistokimyasal çalışmada bcl-2 ile germinal merkezlerin dışında lenfoid hücrelerde boyanma, bcl-6 ve CD10 ile germinal merkezlerde boyanma, CD23 ile dendritik hücrelerde ve mantle zonda boyanma, siklin-D1 ile atipik lenfoid hücrelerde nükleer boyanma, CD5 ve CD3 ile T lenfositlerde boyanma, CD20 ile foliküllerde yaygın olmak üzere B lenfositlerde boyanma gözlemlendi. CD30, CD15 ile boyanma izlenmedi. Ki67 proliferasyon indeksi germinal merkezlerde yaklaşık %80 olarak değerlendirildi. Etyolojide enfeksiyonun yeri netlik kazanmamıştır.^[5] Kojima ve ark.nın^[5] 42 hastalık çalışmasında 13 hastada eş zamanlı olarak kronik tonsilit, kronik sialoadenit ve enfekte epidermal kist gibi enflamatuvar hastalıklar ve hipertirodi ve bronşiyal astım gibi otoimmün hastalıklar ile birliktelik tespit edilmiştir. Licup ve ark.nın^[1] çalışmalarında ise enfeksiyon %60 hastada bildirilmiştir. Germinal merkezlerin progresif transformasyonu genellikle uzun zamandır (1 yıl-10 yıl) boyunca ağrısız şişlik yakınması ile kendini gösterir. Boyundan sonra inguinal (%25), aksiller (%22) ve daha nadir olarak (%4) abdominal bölgede görülür.^[6] Genellikle tek lenf nodu (%63) tutulurken %37 olguda multipl LAP görülür. Literatürde erkek/kadın oranı $\frac{3}{1}$ olarak bildirilmiştir.^[5-7] Çocuklarda yaş ortalaması 11 yıl (en genç hasta 4 yaşında) olarak, erişkinlerde ise yaş ortalaması 28 yıl (en yaşlı hasta 82 yaşında) olarak bildirilmiştir.^[6]

Boyunda kalıcı LAP'si olan hastalarda malign süreçlerin ekartasyonu ve tedavi için eksizyon gündeme gelir. Eksizyon sonrası histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler ile GMPT tanısı konur. Ancak kesin tanı için tekrarlayıcı biyopsiler gerekebilir. Hodgkin lenfomaya dönüşümü beklenmez.^[12] Bu nedenle ayırıcı tanı çok önemlidir. Germinal merkezlerin progresif transformasyonu eş zamanlı olarak Hodgkin lenfoma ile birlikte görülebildiği gibi Hodgkin tedavisi sonrası takiplerde de karşılaşılabildiğinden böyle bir ilişki kurulmuştur.^[4,6] Germinal merkezlerin progresif transformasyonu tanısı konulan bir hastada LZNHL gelişebileceği için hasta, tekrarlayan eksizyonel biyopsiler ile takip edilmelidir. Bu histolojik tanımlar ne kadar birbiriyle ilişkili olsalar da GMPT premalign bir lezyon olarak tanımlanamaz.^[4] Picardi ve ark.nın^[13] 2000 ile 2008 yılları arasında Hodgkin lenfoma tanısı konulmuş 350 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 48 hastaya (%14) daha sonra GMPT tanısının konulduğu tespit edilmiştir. Lenfositten zengin nodüler Hodgkin lenfomalı grupta ise bu oran %39 olarak tespit edilmiştir.^[13] Tedavide eksizyonel biyopsi ve takip önerilir.

Sonuç olarak, GMPT, LZNHL ile karışabilen klinikopatolojik bir tanıdır. Bundan dolayı kalıcı boyun LAP'lerinin ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Germinal merkezlerin progresif transformasyonu tanısı konulan hasta ileride gelişebilecek LZNHL ve nüks açısından yakın takip edilmelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Licup AT, Campisi P, Ngan BY, Forte V. Progressive transformation of germinal centers: an uncommon cause of pediatric cervical lymphadenopathy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:797-801.
2. Chang CC, Osipov V, Wheaton S, Tripp S, Perkins SL. Follicular hyperplasia, follicular lysis, and progressive transformation of germinal centers. A sequential spectrum of morphologic evolution in lymphoid hyperplasia. Am J Clin Pathol 2003;120:322-6.
3. Lennert K, Müller-Hermelink HK. Lymphocytes and their functional forms - morphology, organization and

- immunologic significance. *Verh Anat Ges* 1975;69:19-62. [Abstract]
4. Sweetenham JW, Polliack A. Progressive transformation of germinal centers and Hodgkin lymphoma: more insights but maybe more confusion? *Leuk Lymphoma* 2011;52:2041-2.
 5. Kojima M, Nakamura S, Motoori T, Itoh H, Shimizu K, Yamane N, et al. Progressive transformation of germinal centers: a clinicopathological study of 42 Japanese patients. *Int J Surg Pathol* 2003;11:101-7.
 6. Hicks J, Flaitz C. Progressive transformation of germinal centers: review of histopathologic and clinical features. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;65:195-202.
 7. Osborne BM, Butler JJ, Gresik MV. Progressive transformation of germinal centers: comparison of 23 pediatric patients to the adult population. *Mod Pathol* 1992;5:135-40.
 8. Miller MW, Gatter KM, Cannady SB, Wax MK. Progressive transformation of germinal centers (PTGC) in the head and neck. *Laryngoscope* 2010;120 Suppl 4:S168.
 9. Nguyen PL, Ferry JA, Harris NL. Progressive transformation of germinal centers and nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: a comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1999;23:27-33.
 10. Segal GH, Perkins SL, Kjeldsberg CR. Benign lymphadenopathies in children and adolescents. *Semin Diagn Pathol* 1995;12:288-302.
 11. Osborne BM, Butler JJ. Clinical implications of progressive transformation of germinal centers. *Am J Surg Pathol* 1984;8:725-33.
 12. Ferry JA, Zukerberg LR, Harris NL. Florid progressive transformation of germinal centers. A syndrome affecting young men, without early progression to nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 1992;16:252-8.
 13. Picardi M, Zeppa P, Ciancia G, Pettinato G, Grimaldi F, Fabbicini R, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with progressive transformation of germinal centers after Hodgkin lymphoma in complete remission post-induction chemotherapy and radiotherapy. *Leuk Lymphoma* 2011;52:2082-9.