

HODGKIN DIŞI LENFOMADA KARACİĞER TUTULUMU

Nilgün ERTEN*, S. Mehmet KAYACAN*, Öner DOĞAN**, M. Akif KARAN*,
Sezai VATANSEVER*, Őukrü ÖZTÜRK*, Cemil TAŐÇIOĐLU*

ÖZET

Hodgkin dışı lenfoma (HDL) sıklıkla hematojen yolla yayılır ve hastalığın erken dönemlerinde bile birçok organ tutulmuş olabilir. Bu çalışmada HDL'li hastalarda karaciğerdeki morfolojik değişiklikleri tespit etmek, monoklonal antikorlar kullanılarak bu değişikliklerin lenfomaya bağlı olup olmadığını araŐtırmak amaçlandı. Çalışmaya HDL'li 18 hasta alındı. Hastalardan alınan karaciğer tru-cut biopsi materyeli Hematoksilen-Eozin, PAS, Gomori'nin retikülin lif, Masson trikrom yöntemleri ile boyandı; immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak CD20 (B hücre antijeni), CD45 RO (T hücre antijeni) antijenlerinin varlığı araŐtırıldı. BeŐ hastada portal bölgede HDL'nin karaciğer tutulumu ile uyumlu yoğun lenfositik infiltrasyon saptandı, lenfositler B hücre ağırlıklı idi. Dokuz hastada değişen miktarlarda saptanan nonspesifik lenfositik infiltrasyon çoğunlukla T hücrelerinden kaynaklanıyordu. Dört hastada ise karaciğerde patoloji görülmüdü. Karaciğer tutulumu saptanan hastalarda hepatomegali ve kemik iliği infiltrasyonu mevcuttu. Sonuç olarak, HDL olgularında karaciğerde lenfositik infiltrasyon sıklıkta, bu hücrelerin neoplastik veya reaktif olduğunu ayırmada immünofenotipik inceleme yararlıdır.

Anahtar kelimeler: Hodgkin dışı lenfoma, karaciğer.

SUMMARY

Liver involvement in non-Hodgkin's lymphoma. Non-Hodgkin lymphomas (NHL) frequently spread hematologically and the presence of several organ involvement in the early stages of the disease had been showed. In this study, we aimed to detect morphological changes on the liver biopsy in NHL patients and to evaluate whether these changes are due to NHL or not by using monoclonal antibodies. The liver tru-cut biopsy specimens were stained with hematoxylin and eosin, periodic acid-Schiff, Gomori's reticulin staining and Masson's trichrom methods. The sections were also stained immunohistochemically to detect the presence of CD20 (L26) (B cell antigen) and CD45RO (T cell antigen). On the liver biopsy of five patients, intensive lymphocytic infiltration which mainly B cell origin were determined on the portal zone and this findings suggested us hepatic involvement of NHL. In nine patients, nonspecific lymphocytic infiltration were determined which originated mainly from T cell lymphocytes. In four patients, no pathological changes were found on the liver biopsy. The patients with liver involvement had also hepatomegaly and bone marrow infiltration. As a result, in NHL lymphocytic infiltration of the liver quite common and to distinguish the neoplastic infiltration from reactive changes, immunohistochemical methods are useful.

Key words: Non Hodgkin's lymphoma, liver

GİRİŐ

Hodgkin dışı lenfoma (HDL) sıklıkla hematojen yolla yayılır, bu nedenle hastalığın erken dönemlerinde bile birçok organ tutulmuş olabilir. Karaciğer HDL'de lenf nodları, dalak ve kemik iliğinden sonra en sık tutulan organdır. Genellikle klinik olarak hepatomegali ve splenik tutulum ile birlikte dir. Karaciğer hastaların yaklaşık %70'inde infiltratör

ve bu hastalar doğrudan Ann Arbor evreleme sistemine göre IV. Evrede sayılırlar. Karaciğer tutulumuna, evreleme laparotomilerinde alınan biyopsilerde %15-20, otopsilerde ise %50-60 oranında rastlandığı bildirilmiştir (2,8).

Karaciğerdeki mikroskopik özellikler genellikle tutulmuş lenf nodlarındakine benzer. HDL'de karaciğer tutulumu diffüz infiltratör

Mecmuaya geldiği tarih: 29.12.1999

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

ve fokal tümör kütleleri şeklinde ise tanısı kolaydır (4); ancak erken hepatik tutulumun yorumunda problemler ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı B hücreli HDL tanısı konulmuş, ancak yaygın karaciğer tutulumunu gösteren klinik ve biyokimyasal bulguların aşikar olmadığı hastalarda, karaciğerdeki morfolojik değişiklikleri tespit etmek, monoklonal antikorlar kullanılarak bu değişikliklerin lenfomaya bağlı olup olmadığını göstermektedir. Karaciğerin histolojik tablosu ile hastanın klinik ve biyokimyasal özellikleri de karşılaştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza 1995-1998 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Servisinde yatırılarak incelenen ve B hücreli HDL tanısı konulmuş 9'u erkek, 9'u kadın 18 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 52 ± 20 yıl idi. Bu hastalarda belirgin hepatosellüler yetersizlik bulguları yoktu. İki hastada anti-HCV pozitifliği. HbsAg tüm hastalarda negatif bulundu. Hastaların hiçbirisi alkol kullanmıyordu ve sarılık geçirmemişlerdi.

Bu hastalardan Menghini iğnesi kullanılarak, perkutan yolla, karaciğer tru-cut biyopsi örnekleri alındı. Karaciğer biyopsi materyalinin %10 formalin ile tesbit edildikten sonra yapılan parafin blok kesitlerinde rutin Hematoksilen-Eozin, PAS, Gomorinin retikülin, lif, Masson trikrom yöntemleri uygulanmıştır. Aynı materyaldeki biotin streptavidin-alkali fosfataz veya biotin streptavidin-peroksidaz amplifikasyon ve enzim sistemi; AEC-DAB veya fast red-new fuchsin kromojenini içeren immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak CD20 (L26) (B hücre antijeni), CD45 RO (T hücre antijeni), kappa hafif zincir ve lambda hafif zincir antijenlerinin varlığı araştırılmıştır. Gerekliğinde mikrodalga ışınlama tekniği de kullanılmıştır.

Işık mikroskopunda; karaciğer dokusunda lenfoid infiltrasyonun varlığı, dağılım özelliği, hücrelerin morfolojik-sistolojik yapısı, T veya B hücre antijenlerini içerip içermemesi, gösterilebilir düzeyde kappa veya lambda monoklonalitesinin olup olmadığı araştırılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan 18 hastanın 12'sinde değişik boyutlarda hepatomegali ve/veya splenomegali tesbit edildi. Hastaların 12'sinde değişik yer ve boyutlarda, lenfadenomegali vardı. Bu bulgular bilgisayarlı tomografik inceleme ile de teyid edildi. Hastalardaki biyokimyasal tetkiklerde (ortalama±standart sapma olarak) aspartat aminotransferaz 25 ± 11 U/l, alanin aminotransferaz 25 ± 19 U/l, laktat dehidrogenaz 452 ± 130 U/l, alkalen fosfataz 133 ± 118 U/l, gammaglutamilt-ranspeptidaz 49 ± 34 U/l, total bilirubin 0.74 ± 0.45 mg/dl, direkt bilirubin 0.30 ± 0.37 mg/dl, albumin 2.7 ± 0.74 g/dl bulundu. Olguların klinik ve biyokimyasal özellikleri, Working Formulation'a göre tanıları ile karaciğer biopsi bulguları Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Onsekiz hastanın 14'ünde karaciğerde değişik düzeylerde lezyon bulunurken, 4 hastada karaciğer biyopsisinin histopatolojik incelemesinde belirgin bir patoloji saptandı.

Karaciğeri histolojik olarak normal bulunan olgulardan birinde hepatomegali, 2'sinde splenomegali ve lenfadenomegali, birinde sadece lenfadenomegali vardı, tanı 3 hastada kemik iliği biyopsisi ile, bir hastada yüzeysel lenf düğümü biyopsisi ile konulmuştu. Hastaların 4'ünde de aminotranferazlar, alkalen fosfotaz ve gamma-GT düzeyleri normal sınırlarda idi.

HDL'nin karaciğer tutulumu ile uyumlu olarak yorumlanan, portal bölgede yoğun lenfositik infiltrasyon saptanan 5 hastanın hepsin-

Tablo 1. Olguların klinik ve biokimyasal özellikleri

No	Karaciğer bulguları	Hpm (cm)	Spm (cm)	LAM	Kİ	Bilirubin	AST	ALT	LDH	ALP	GGT
1	HDL ile uyumlu	3	2	-	+	0.3	25	20	281	234(↑)	71
2	HDL ile uyumlu	2	3	+	+	0.34	16	15	182	79	17
3	HDL ile uyumlu	2	-	-	+	4.69	20	54	221	110	45
4	HDL ile uyumlu	1	2	+	+	0.4	19	12	211	97	21
5	HDL ile uyumlu	2	12	+	+	0.7	33	21	418	444(↑)	229(↑)
6	Reaktif değişiklikler	2	5	+	-	0.3	55	46	322	64	13
7	Reaktif değişiklikler	-	-	+	-	0.7	14	15	146	71	6
8	Reaktif değişiklikler	-	-	+	-	0.2	13	16	245	120	40
9	Reaktif değişiklikler	-	-	+	-	0.4	27	25	183	49	19
10	Reaktif değişiklikler	-	-	+	-	0.8	21	22	156	107	68
11	Reaktif değişiklikler	3	7	-	+	0.5	40	28	1624	68	27
12	Reaktif değişiklikler	1	-	+	-	0.4	21	16	342	98	40
13	Reaktif değişiklikler	-	-	-	+	0.4	27	79	328	405(↑)	140(↑)
14	Reaktif değişiklikler	3	6	-	+	0.19	15	13	198	109	18
15	Normal	3	-	-	-	0.5	28	15	357	50	41
16	Normal	-	6	+	+	0.3	45	50	1707	93	29
17	Normal	-	3	+	-	1.29	12	11	215	134	53
18	Normal	-	-	+	-	0.3	32	7	1013	46	9

Kİ: Kemik iliği infiltrasyonu var mı?, Hpm= Hepatomegali, Spm= Splenomegali. LAM= Yüzeysel lenfadenomegali
Normal değerler: LDH= 100-230 U/l, ALP (Alkalen fosfataz)= 30-135 U/l, GGT= 5-85 U/l

de de karaciğer büyümüşü ve kemik iliğinde HDL infiltrasyonu saptanmıştı, ayrıca hastaların 4'ünde splenomegali, 3'ünde lenfadenomegali mevcuttu. Buna karşılık aminotransferaz düzeylerinde belirgin bir artış yokken, 1 hastada alkalen fosfataz (2 kat), 1 hastada da alkalen fosfataz (4 kat) ve gamma-GT (3 kat) düzeyleri yüksek idi. İmmünofenotipik incelemede, bu 5 hastada portal sahayı infiltre eden lenfositlerin büyük çoğunlukla B hücreli olduğu görüldü (Resim 1-2).

Diğer 9 hastada karaciğerde değişik histopatolojik değişiklikler mevcuttu. Anti-HCV (+) olan 2 hastanın 1'inde hafif güve yeniği nekrozu bulunurken, diğer hastada mononükleer hücre infiltrasyonu ve portal fibrozis saptandı. Bu hastalarda saptanan lenfosit infiltrasyonunun çoğunlukla T hücrelerinden kaynaklandığı gözlemlendi.

Bulguları karşılaştırmak amacıyla, kliniğimizde kronik aktif hepatit tanısı konmuş 17 hastanın karaciğer biyopsi örneklerinde de aynı immünofenotipleme işlemi uygulandı. Bu hastalarda portal bölgelerde T lenfositlerden zengin, nadiren B lenfositlerin de yer aldığı infiltrasyon gözlenirken, lobuluslarda ise hemen sadece T lenfosit infiltrasyonu saptandı.

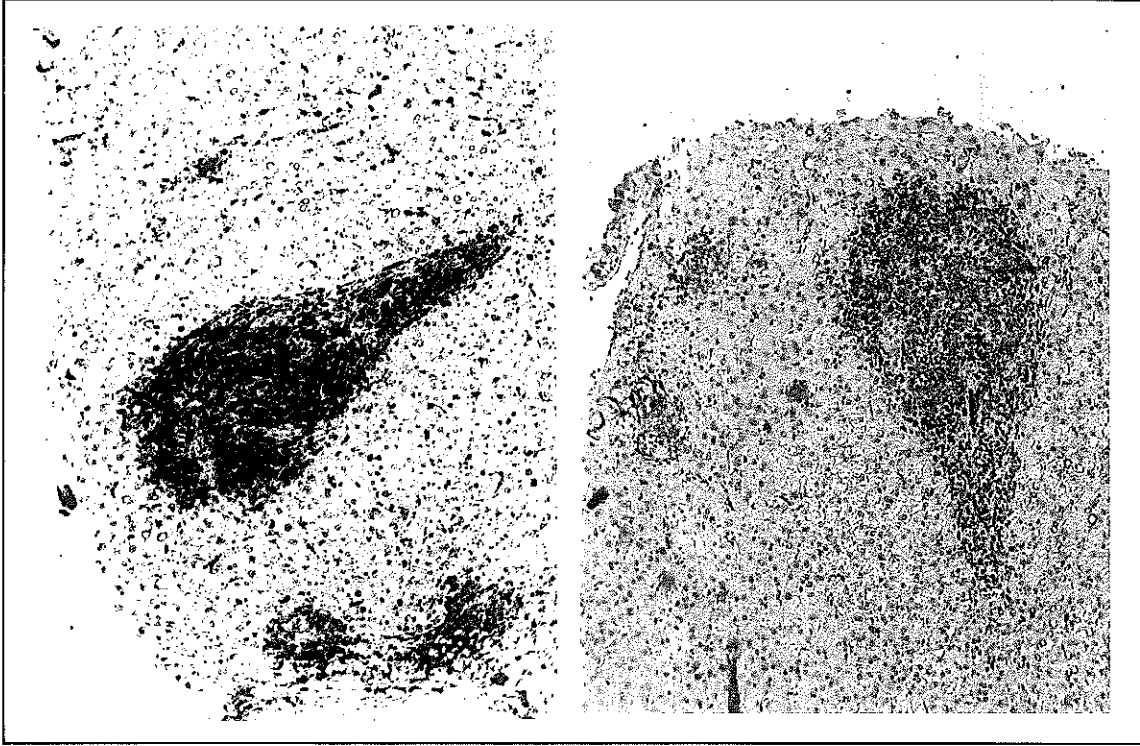
TARTIŞMA

Bu çalışmada HDL'li 18 hastanın 5'inde karaciğerde portal sahada, normal portal komponentleri ayıran lenfositik infiltrasyon tespit edilmiştir. Gerçekten de fokal tümör kütlelerinin dışında, HDL'li tipik hepatik tutulum, portal sahada, normal portal komponentleri ayıran homojen lenfositik infiltrasyonudur. İyi diferansiye lenfositik ve folikü-

Tablo 2. Olguların karaciğer biopsi bulguları

No	Olgu	Tanı	Işık mikroskopis		İmmunofenotipik inceleme		
			Bulgular	Yorum	Portal alan	Lobuluslar	
1	E.Ö	Difüz küçük çentikli hücreli lenfoma	Atipik yoğun lenfosit infiltrasyonu	HDL ile uyumlu	Yoğun B, daha az T lenfositleri	Yoğun B, daha az T lenfositleri	
2	A.Y	Küçük lenfositik lenfoma	Difüz, iyi diferansiye lenfosit lenfoma infiltrasyonu	HDL ile uyumlu	Yoğun B, daha az T lenfositleri	Az miktarda T lenfositleri	
3	M.A	Küçük lenfositik lenfoma	Portal lenfoid infiltrasyonu	HDL ile uyumlu	Yoğun B, daha miktarda T lenfositleri	Artmış T, az miktarda T lenfositleri	
4	Z.K	Difüz büyük hücreli lenfoma	Portal bölgelerdeki atipik lenfoid infiltrasyon	HDL ile uyumlu	Yoğun B, ve T lenfositleri	Artmış T lenfositleri	
5	K.B	Difüz küçük çentikli hücreli lenfoma	Hodgkin dışı lenfoma infiltrasyonu	HDL ile uyumlu	Yoğun B, az miktarda T lenfositleri	Artmış T lenfositleri	
6	N.U	Difüz büyük hücreli lenfoma	Portal bölgede granülomatöz görünümli lenfositik infiltrasyon	Reaktif değişiklikler	T lenfositleri	T ve B lenfositleri	
7	K.P	Küçük lenfositik lenfoma	Hafif kolestaz, septal fibroz	Reaktif değişiklikler	Az miktarda T lenfositleri	Az miktarda T lenfositleri	
8	G.E	Küçük lenfositik lenfoma	Mimimal sinüzoidal dilatasyon	Reaktif değişiklikler	Az miktarda T lenfositleri	Az miktarda T lenfositleri	
9	H.K	Küçük lenfositik lenfoma	Fokal nekroz, portal bölgede mononükleer hücreler	Reaktif değişiklikler	Yoğun T ve B lenfositleri	Az miktarda T lenfositleri	
10	B.G	Küçük lenfositik lenfoma	Portal dilatasyon, fibrozis, mononükleer iltihabi infiltrasyon	Reaktif değişiklikler	Yoğun T lenfositleri	Yoğun T lenfositleri	
11	F.A	Difüz büyük hücreli lenfoma	Periportal hafif mononükleer iltihabi infiltrasyon, matür görünümünde lenfositler	Reaktif değişiklikler	Yoğun T, az miktarda B lenfositleri	Yoğun T, az miktarda B lenfositleri	
12	B.D	Difüz büyük hücreli lenfoma	Sentrlobüller kolestaz, konjesyon, portal mononükleer hücreler	Reaktif değişiklikler	Az miktarda T lenfositleri	Az miktarda T lenfositleri	
13	M.Y	Difüz küçük çentikli hücreli lenfoma	Portal bölgelerde ve lobuluslarda lenfositik infiltrasyon	Reaktif değişiklikler	Yoğun T ve B lenfositleri	Yoğun T ve B lenfositleri	
14*	C.A	Difüz küçük çentikli hücreli lenfoma	Hafif portal iltihap ve güve yeniği nekrozu, sinüzoidle lenfositik reaksiyon	Reaktif değişiklikler	Artmış T ve B lenfositleri	Artmış T ve B lenfositleri	
15	E.S	Küçük lenfositik lenfoma	Mimimal değişiklikler	Normal	Az miktarda T lenfositleri	Az miktarda T lenfositleri	
16	N.C	Büyük hücreli immünoblastik malign lenfoma	Mimimal değişiklikler	Normal	Az miktarda T lenfositleri	Az miktarda T lenfositleri	
17	İ.S	Küçük lenfositik lenfoma	Mimimal değişiklikler	Normal Az	Az miktarda T lenfositleri	Az miktarda T lenfositleri	
18	D.S	Difüz büyük hücreli lenfoma	Mimimal değişiklikler	Normal	Az miktarda T lenfositleri	Az miktarda T lenfositleri	

Resim 1-2. Portal bölgedeki lenfoid infiltrasyonda CD20 (sol) ve D45RO (sağ) immünreaktivitesi (x125).



ler lenfomalar ile lösemilerde portal traktusta baskın olmak üzere, bazen sinuzoidal yayılım gösteren multipl küçük birikimler görülürken, az diferansiye büyük hücreli lenfomalarda ise düzensiz, tümör benzeri, portal traktus ve parenkimin her ikisini de tutan, masif olabilecek birikimler bulunur. Mononükleer hücreler tarafından intrasinuzoidal yayılım sıklıkla lösemik fazda bulunur (1,5).

Karaciğerdeki bu değişiklikler neoplastik veya reaktif karakterde olabilir. Nonspesifik portal traktus inflamasyonundan ayırım, sitolojik özellikler, daha ekstensif, diffüz ve malign infiltratın yoğun natürüne ve portal traktusun genişlemesi ile parenkimin içine yayılım göstermesine bağlıdır. Tipik karaciğer tutulumu gözlenen hastalarla karaciğerdeki değişikliklerin reaktif olduğu düşünülen hastaların immünofenotipik inceleme bulguları kronik hepatitli hastalarla karşılaştırılmıştır. Böylece neoplastik infiltrasyonla inflamatuvar infiltrasyon ayrılmak istenmiştir. HDL'li hastalarda portal bölgedeki reaktif iltihabi infiltrasyonun çoğunlukla T, neoplas-

tik infiltrasyonun ise nadiren T ama belirgin olarak B lenfositlerinin olduğu görülmektedir (7). Karaciğerde B hücre ağırlığı olan lenfositik popülasyon saptandığı takdirde bunun neoplastik olma ihtimali yüksektir.

Lenfomalı hastalarda karaciğer tutulumu nadiren primer karaciğer hastalığını düşündürür (6). HDL'de tutulumunun hepatomegali ve kemik iliği infiltrasyonu bulunan hastalarda daha muhtemel olduğu görülmektedir. Karaciğer tutulumu olan hastalardan sadece birinde kolestaz enzimleri yüksek bulunurken, 4 hastada çarpıcı bir bioşimik değişiklik olmaması dikkati çekmektedir. Biokimyasal patolojiler ortaya çıkmadan önce karaciğerde HDL infiltrasyonu başlamış olabilir (3).

Primer karaciğer lenfoması ise genellikle karın sağ üst kadranı ve epigastriumda ağrı ve kilo kaybı ile prezante olur. Tümör genellikle tek bir büyük kütledir, lenfositler B hücrelerinden oluşurlar (6).

Sonuç olarak, HDL'de karaciğer tutulumunun hepatomegali ve kemik iliği infiltrasyo-

nu bulunan hastalarda daha muhtemel olduğu görülmektedir. Biokimyasal patolojiler ortaya çıkmadan önce karaciğerde HDL infiltrasyonu başlamış olabilir. HDL olgularında karaciğerde saptanan lenfositik infiltrasyonun neoplastik veya reaktif karakterde olduğunu ayırmada immünofenotipik inceleme yararlıdır.

KAYNAKLAR

1. Anthony PP, Sarsfield P, Clarke T: Primary lymphoma of the liver: clinical and pathological features of 10 patients. *J Clin Pathol* 43:1007 (1990).
2. Castroagudin JF, Gonzalez-Quintela A, Fraga M, Forteza J, Barrio E: Presentation of T-cell-rich B-cell lymphoma mimicking acute hepatitis. *Hepatogastroenterology* 46:1710 (1999).
3. Gaulard P, Zafrani ES, et al: Peripheral T-cell lymphoma presenting as predominant liver disease: A report of three cases. *Hepatology* 6:864 (1986).
4. Isaacson PG, Banks PM et al: Primary low-grade hepatic B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 19:571 (1995).
5. Jaffe ES: Malignant lymphomas: Pathology of hepatic involvement. *Seminars Liver Dis*; 7:257 (1987).
6. Memco L, Pecorello I, Ciardi A, Aiello E, De Quarto A, Di Tondo U: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Acta Oncol* 38:655 (1999).
7. Verdi CJ, Grogan TM, Protell R, Richter L, Rangel C: Liver biopsy immunotyping to characterize lymphoid malignancies. *Hepatology* 6:6 (1986).
8. Walz-Mattmuller R, Horny HP, Ruck P, Kaiserling E: Incidence and pattern of liver involvement in haematological malignancies. *Pathol Res Pract*; 194:781 (1998).