

Primer Kutanöz Folikül Merkez Hücreli Lenfoma

Primary Cutaneous Follicle Center Lymphoma: Case Report

Dr. Özer ARICAN,^a
Dr. Neşe ÖNVER,^a
Dr. Fulya ÖZPUYAN^b

^aDermatoloji AD,
^bPatoloji AD,
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Edirne

Geliş Tarihi/Received: 02.07.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 18.02.2010

Bu olgu, XIX. Prof. Dr. L. Tat Simpozyumu (11-15 Kasım 2009, Ankara)'nda e-poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Özer ARICAN
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Edirne,
TÜRKİYE/TURKEY
ozerari@gmail.com

ÖZET Kutanöz lenfomalar, nadir görülen deri hastalıklarından olup genelde ektranodal non-Hodgkin lenfoma sınıfına dâhil edilirler. Kutanöz B hücreli lenfoma (KBHL), B lenfositlerinin monoklonal proliferasyonu ile karakterize uzun süre sadece deriye sınırlı kalan lenfoma tipidir. Primer KBHL'ler kutanöz lenfomaların %25'inden daha az bir kısmını oluşturlar. Primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma (PKFMHL), neoplastik folikül merkez hücrelerinin tümörü olarak tanımlanabilir. KBHL'nin tüm tiplerinde kırmızı-kahverengi renkli nodüller ve tümörler ön plandadır, plak tipi lezyonlar ise daha nadir görülür. Biz burada, kliniğimizde PKFMHL tanısı konulan 38 yaşındaki genç bir erkek hastayı, hastalığın nadir görülmesi ve uzun süreli iyileşmeyen deri lezyonlarında erken tanının önemini vurgulamak için sunmayı uygun gördük.

Anahtar Kelimeler: Foliküler lenfoma, B hücreli lenfoma,
primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma

ABSTRACT Cutaneous lymphomas are rare dermatological disorders and usually thought to be in extranodal non-Hodgkin lymphoma group. Cutaneous B-cell lymphoma (CBCL) is characterized with proliferation of monoclonal B lymphocytes and localized only to the skin for a long time. Primary CBCLs constitute less than 25% of all cutaneous lymphomas. Primary cutaneous follicle center cell lymphoma (PCFCCL) is the tumour of neoplastic follicle center cells. In all types of CBCLs, red-brown colored nodules and tumors are mostly encountered and plaque lesions are rarely seen. We present here, a 38-year-old man diagnosed with PCFCCL because it rarely seen and to emphasize the importance of early diagnosis in long-termed resistant lesions.

Key Words: Follicular lymphoma, B-cell lymphoma,
Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell lymphoma

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2010;20(1):40-5

Primier kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma (PKFMHL), sentrosit ve sentroblastların neoplastik proliferasyonu ile karakterize nadir görülen, KBHL tipidir. Klinikte özellikle baş ve gövdede yerleşen eritematöz bir yama ile çevrelenen, soliter ya da grube, kırmızı-kahverengi, kırmızı-mavi papül, plak ve tümörler olarak izlenir.¹ Disseminasyon ve ekstrakutanöz yayılımın oldukça nadir izlendiği bu lenfoma tipinde prognoz mükemmel olup erken tedavide oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır.^{1,2}

Bu yazıda, beklenenden daha erken yaşta ortaya çıkan ve lokalizasyon olarak genelin aksine kolda yerleşen bir PKFMHL olgusu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuz sekiz yaşında erkek hasta, sol kolda kitle şikâyeti ile dermatoloji polikliniğimize başvurdu. Anamnezden, hastanın şikâyetinin yaklaşık dört yıl önce sol kol dış kısmında küçük sert bir şişlik olarak başladığı, uzun süre herhangi bir değişiklik olmayan lezyonun son bir yılda giderek büyüdüğü ve renk değişikliği olduğu öğrenildi. Yaklaşık beş yıldır ankilozan spondilit tanısıyla tedavi almakta olan hastanın bilinen başka bir hastalığı yoktu.

Dermatolojik muayenesinde sol üst kol posterolateralinde yaklaşık 8 x 8 cm ebatlarında, deriye infiltrate, sert, üzerinde yer yer telenjiyektaziler bulunan, pembe-kırmızı renkli, deriden kabarık ve düzensiz sınırlı tümöral bir kitle mevcuttu. Kitlenin etrafında yine sınırları düzensiz, bazıları deriye infiltrate, yer yer birbirleriyle birleşme eğilimi

gösteren pembe-kırmızı plaklar vardı (Resim 1-2). Sol aksiller bölgede her biri yaklaşık 1-1.5 cm çapında birkaç adet lenfadenomegali saptandı.

Diğer sistem muayenelerinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, kan biyokimyası, sedimantasyon, serum LDH ve β_2 -mikroglobülin normal olarak bulunurken, HBsAg pozitif bulundu. Bunun üzerine yapılan anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc total, HBeAg ve anti-HIV negatif, PCR ile HBV DNA 8370 kopya/mL olarak tespit edildi. IFAT anti-Borrelia IgM negatifti.

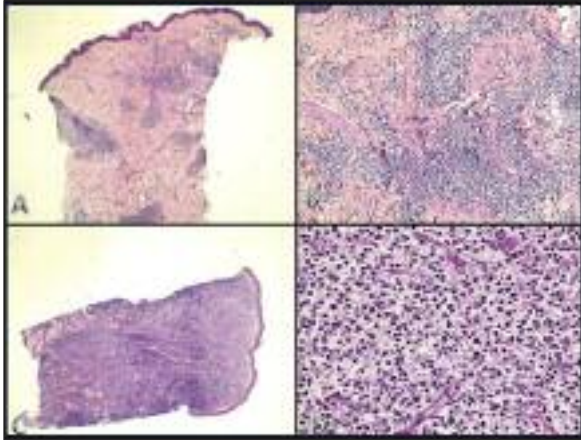
Lezyondan yapılan iki adet *punch* biyopsi örneğinin kesitlerinde nodüler ve diffüz büyüme paternine sahip dermal lenfoid infiltrasyon görüldü. Nodüler patern izlenen örnekte lenfoid infiltrasyon epidermisi sağlam bırakmakta, daha çok peridoneksiyal ve derin dermal infiltrasyon göstermekteydi (Resim 3 A-D). Diffüz infiltrasyonun izlendiği biyopsi örneğinde ise epidermisi atrofiye uğratan ancak belirgin epidermal tutulum göstermeyen sentrosit ve sentroblast benzeri lenfositlerden oluş-



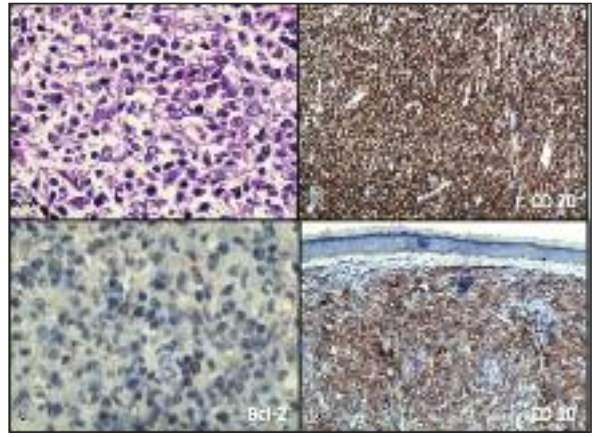
RESİM 1: Olgunun yandan görünümü.



RESİM 2: Olgunun arkadan görünümü.



RESİM 3: (A-B) Nodüler tutulumun izlendiği sentrosit ve sentroblast benzeri lenfositlerden oluşmuş infiltrasyon (H&E x12.5-x50), (C-D) Epidermisi sağlam bırakan derin dermise doğru ilerlemiş kollajen demetlerini ayıran diffüz tümöral infiltrasyon (H&E x12.5-x200).



RESİM 4: (A) Yakın büyütmeye sentrosit ve sentroblast benzeri hücrelerden oluşmuş heterojen lenfoid infiltrasyon (H&E x400), (B) İmmünohistokimyasal çalışmada atipik lenfositlerde CD20 pozitifliği (IHK x50), (C) bcl2 negatifliği (IHKx400), (D) CD10 pozitifliği (IHK x100).

muş infiltrasyon mevcuttu (Resim 3-C,D, Resim 4-A). İmmünohistokimyasal çalışmalarda izlenen atipik lenfositlerde diffüz CD20 ve daha zayıf oranda CD10 pozitifliği saptanırken, bcl-2, bcl-6, CD3, CD5, CD30 ve CD43 ile boyanma izlenmedi (Resim 4-B,C,D).

Yapılan toraks bilgisayarlı tomografi, batin ultrasonografi tetkikleri normal olarak bulundu. Yapılan pozitron emisyon sintigrafisi sonucunda, sol kolda cilt-cilt altı tutulumu ile sınırlı hipermetabolik aktivite dışında başka odak bulunamadı ve herhangi bir lenf bezi tutulumuna rastlanmadı.

TARTIŞMA

PKFMHL, neoplastik folikül merkez hücrelerinin tümörü olarak tanımlanabilir.¹ Genellikle sentrositler ve çeşitli büyüklükteki sentroblastlardan oluşur.^{1,3} Ortalama 60 yaşlarında ve erkeklerde biraz daha fazla görülür.⁴ Bizim olgumuz otuz sekiz yaşında genç bir erkekti.

Kutanöz lenfoid hiperplazi etiyolojisinde genetik, çevresel, enfeksiyöz (*Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*, sitomegalovirüs, hepatit C virüsü gibi) ve immünolojik çeşitli kronik antijenik stimülasyonlar ile onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerde regülasyon veya disregülasyon gibi birçok faktör suçlanmıştır.⁵ Olgumuzda literatürde belirtilen etiyolojik nedenlerle bir ilgi saptamamıza rağmen HBsAg pozitifliği ilginçti ancak bunu

hepatit enfeksiyonlarının ülkemizde yaygın olarak görülmesine bağladık.

Genellikle baş ve gövde yerleşimli lezyonlar; foliküler, foliküler ve diffüz ya da diffüz büyüme paterni gösterebilir.^{1,3} Çapları 3 cm'den büyük, soliter ya da grube plak veya nodüller, genellikle saçlı deri, alın ve gövde üst kısımlarında lokalizedir.^{1,6} Özellikle gövdedeki tümörler, eritematöz papüller ve hafif endüre plaklar ile çevrelenmiş olabilir.^{1,2} Tümöral lezyonların gelişimi aylar hatta yılları bulabilir.¹ PKFMHL, aslında nodal bir hastalıktır. Sıklıkla yoğun servikal ve aksiller lenf nod tutulumu ve deride sekonder endürasyon olabilir. Reaktif eritrodermi tablosu da tanımlanmıştır. Saçlı deri tutulumu oldukça sık alopesiye neden olabilir. Hastaların küçük bir kısmında multifokal deri lezyonları gözlenebilir fakat bu, kötü prognozla birlikte değildir. Tedavisiz bırakıldıklarında yıllar içinde azar azar artarak dissemine olurlar fakat ekstrakutanöz disseminasyon sık değildir.^{1,6} Bizim olgumuzda sol üst kol proksimalinde soliter tümöral oluşum ve etrafında bazıları infiltrate eritemli plaklar ve sol aksiller bölgede multipl lenfadenomegali mevcut olup alopesi, eritrodermi ve disseminasyona rastlanmadı. Hastamızın sol aksiller bölgesindeki lenfadenomegalileri, pozitron emisyon sintigrafisinde gözükmediğinden öncelikli olarak reaktif olduğu düşünüldü. Bununla beraber hastaya eksizyonel ya da insizyonel lenf bezi biyopsisi önerildi ancak bu,

hasta tarafından kabul edilmediğinden dolayı yapılamadı.

Histopatolojik bulgular, lezyonun yaşına, büyüme hızına, biyopsi alınan bölgenin lokalizasyonuna bağlı olarak oldukça değişiklik gösterir. Genellikle epidermisi tutmayan, öte yandan da derin dermis ve subkütan dokuya lokalize nodüller ya da diffüz infiltrat gösterirler.^{2,7} Küçük ve erken lezyonlar; multilobüle büyük sentrositler, birkaç sentroblast ve birçok reaktif T lenfositlerinden oluşurlar ve sıklıkla foliküler büyüme paterni gösterirler.¹ Foliküller, genellikle azalmış ya da kaybolmuş “*mantle zone*”a sahiptirler.^{1,7} Tümörle lezyonlara progresyon sırasında neoplastik B hücrelerinin sayısında ve büyüklüğünde artış görülürken, reaktif T hücrelerinin sayısında sürekli bir azalma vardır.¹ Tümörle deri lezyonları genellikle büyük folikül merkez hücreleri, büyük sentrositler ve multilobüle hücrelerden oluşurlar.^{1,6} Olgumuzun histopatolojisinde de nodüller ve diffüz büyüme paternine sahip dermal lenfoid infiltrasyon görüldü. Nodüler patern izlenen örnekte lenfoid infiltrasyon epidermisi sağlam bırakırken daha çok periadneksiyal ve derin dermal infiltrasyon göstermekteydi. Diffüz infiltrasyonun izlendiği biyopsi örneğinde ise epidermisi atrofiye uğratan ancak belirgin epidermal tutulum göstermeyen sentrosit ve sentroblast benzeri lenfositlerden oluşmuş infiltrasyon izleniyordu.

Neoplastik hücreler sıklıkla B hücreleri ile ilgili antijenler olan CD20, CD79a ve bcl-6’yı ekspres ederler. CD10 ekspresyonu özellikle foliküler büyüme paternli olanlarda varken diffüz büyüme paternli olanlarda nadir görülür. CD5 ve CD43 ile boyanma negatiftir.¹ Nodal ve sekonder kutanöz foliküler lenfomalardan farklı olarak PKFMHL’deki neoplastik B-hücreleri bcl-2 ekspres etmezler ya da çok az bir kısmı bcl-2 ile oldukça soluk bir boyanma gösterebilir.^{1-3,7} Olgumuzdan yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda izlenen atipik lenfositlerde diffüz CD20 ve daha zayıf oranda CD10 pozitifliği saptanırken, bcl-2, bcl-6, CD3, CD5, CD30, CD43 ile boyanma izlenmemiştir. CD20 pozitifliği neoplastik B hücre proliferasyonu ile uyumluydu. Klinik, morfolojik ve immunohistokimyasal bulgular ile olguya diffüz ve foliküler büyüme paternine sahip B hücre immünofenotipli

PKFMHL tanısı kondu.

PKFMHL’lerin ayırıcı tanısı, primer kutanöz marjinal zon B hücreli lenfoma (PKMZBHL), primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma (PKDBBHL), psödo-lenfomalara ve sekonder kutanöz foliküler lenfomalara ile yapılmalıdır.⁸ Marjinal zon B hücrelerinin CD20, CD79a, bcl-2 ekspres etmeleri, CD5, CD10 ve bcl-6 negatif olmaları, interfoliküler kompartmanda monositoid ya da lenfoplazmasitoid proliferasyon gösteren kötü diferansiye tümör hücrelerinin ve reaktif germinal merkez kalıntılarının bulunması ve multifokal deri lezyonlarının bulunması PKMZBHL ile PKFMHL ayırımında önemlidir. PKFMHL sıklıkla ekstrakutanöz bölgelere yayılan ve kötü prognozla birlikte olan PKDBBHL’den, sentroblast ya da immünoblastların diffüz koheziv yaprak görünümü oluşturmamaları, belirgin bcl-2 ve MUM-1/IRF-4 ekspresyonu görülmemesi ile ayrılabilir.^{1,2,8} Nodüler infiltratın genellikle derin dermis ya da subkütise kadar uzanması, Mantle zon ve “*tingle body*” makrofajların yokluğu, foliküllerin monomorfik olmayışı, plazma hücreleri ve eozinofillerin çok nadir görülmesi ve klonalite varlığı psödolenfomalardan PKFMHL’nin ayırımını sağlayabilir.^{2,8} Olgumuzda olduğu gibi organomegali bulunmaması, serum LDH düzeyinin normal sınırlarda olması, immunohistokimyasal çalışmalarda bcl-2 ekspres etmeleri ile PKFMHL sekonder kutanöz foliküler lenfomalardan ayrılabilir.^{1-4,7} Hastamızın ayırıcı tanısında düşünülen primer kutanöz B hücreli lenfomaların klinik ve immunohistopatolojik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.⁸⁻¹²

PKFMHL’de, büyüme paterni, blast hücre sayısı ve lokalize ya da multifokal hastalık oluşuna bakılmaksızın beş yıllık sağkalım %95’ten fazladır.¹ PKFMHL tedavisinde lokalize ya da dağınık bir kaç deri lezyonu olan hastalarda ve hatta büyük yarık hücrelerin hakim olduğu olgularda bile radyoterapi tercih edilen tedavi metodudur.^{1,7,13} Kutanoz relaps hastaların yaklaşık olarak %20’sinde gözlenebilir.¹ Bu relaps, progresyonu göstermediği gibi radyoterapi ile başarıyla tedavi edilebilir.^{1,4,13} Antrasiklin tabanlı kemoterapi sadece, oldukça yoğun kutanöz hastalığı olanlarda ve ekstrakutanöz hastalık gelişenlerde gereklidir.¹ Son çalışmalarda, sistemik ya da

TABLO 1: Hastamızın ayırıcı tanısında düşünülen primer kutanöz B hücreli lenfomaların klinik ve immünohistopatolojik özellikleri.⁸⁻¹¹

| | PKMZL | PKFMHL | KBHPL | PKDBBHL |
|---------------------|--------------------------|---|--------------------------------------|--|
| Yaş | Ortalama 55 | Ortalama 60 | 40 yaş altı | Yaşlı |
| Cinsiyet | K>E | E>K | K>E | K>E |
| Lokalizasyon | Gövde, üst ekstremiteler | Saçlı deri, alın, boyun, sırt | Baş, boyun, gövde, üst ekstremiteler | Bacak, baş, boyun, gövde |
| Beş Yıllık Sağkalım | %100 | %95-100 | %100 (spontan remisyon sık) | %20-58 (Bacak) %90 (Diğer lokalizasyonlar) |
| Nüks | %30 | %9-50 | --- | %20 (Düşük gradelide) |
| bcl-2 | + | (-)/+ | (-) | + (Bacak tutulumlarında) (-) (Diğerlerinde) |
| bcl-6 | (-) | + | + | + / (-) |
| CD10 | (-) | Diffüz patern: (-) Foliküler patern: + | + | (-) |
| t(14;18) | (-) | (-)/+ | (-) | (-) |
| MUM-1/IRF-4 | (-) | (-) | (-) | + (Özellikle bacak tutulumunda) |

Kısaltmalar: PKMZL: Primer kutanöz marjinal zon lenfoma, PKFMHL: Primer kutanöz foliküler merkez hücreli lenfoma, KBHPL: Kutanöz B hücreli psödo-lenfoma, PKDBBHL: Primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma.

intralezyonel anti-CD20 antikorunu (ritüksimab) uygulanan küçük serilerde oldukça faydalı etkiler bildirilmesine rağmen uzun dönemli etkileri bilinmemektedir.^{1,4,13} Olgumuzdaki lezyonda çevresel kutanöz genişleme ve biyopsi ile teyit edilemeyen şüpheli aksiller lenfadenomegalileri mevcut olduğundan sistemik tutulum açısından riskli kabul edilerek, hastaya siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon ve ritüksimab (CHOP-R) protokolü ile iki kür kemoterapi ve ardından da tutulum alanına 180 cGy/25 fraksiyon'da 4500 cGy radyoterapi uygulandı. Tedavi, hasta tarafından iyi tolere edildi ve herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Uygulanan tedavi sonrasında lezyonlarında ve lenfadenomegalilerinde klinik olarak tama yakın gerileme kaydedilen hastanın, üç yıllık kontrolleri sonrasında nüks belirtilerine rastlanmamış olup kliniğimizde takipleri devam etmektedir (Resim 5).

Beklenenden daha genç yaşta bir hastada görülen bu PKFMHL olgusunu nadir görülmesi ve erken tanı ve tedavisinin önemini vurgulamak için burada sunduk.

**RESİM 5:** Olgunun tedavi sonrası görünümü.

KAYNAKLAR

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Bertti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768-85.
2. Kerl H, Kodama K, Cerroni L. Diagnostic principles and new developments in primary cutaneous B-cell lymphomas. *J Dermatol Sci* 2004;34(3):167-75.
3. Burg G, Kempf W, Dummer R. Cutaneous lymphomas: Current and future concepts. *J Egypt Wom Dermatol Soc* 2007;4(1):1-23.
4. Querfeld C, Guitart J, Kuzel TM, Rosen ST. Primary cutaneous lymphomas: A review with current treatment options. *Blood Rev* 2003;17(3):131-42.
5. Burg G, Kempf W, Cozzio A, Döbbling U, Feit J, Golling P, et al. Cutaneous malignant lymphomas: Update 2006. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(11):914-33.
6. Dummer R, Stadler R, Sterry W. Cutaneous lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(7):605-17.
7. Goodlad JR, Hollowoods K. Primary cutaneous B-cell lymphoma. *Curr Diag Pathol* 2001;7(1):33-44.
8. Kempf W, Hantschke M, Kutzner H, Burgdorf WHC. Lymphomas and pseudolymphomas. *Dermatopathology*. 1st ed. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2008. p.273-81.
9. McKee PH, Calonje E, Granter SR. Cutaneous lymphoproliferative diseases and related disorders. *Pathology of the Skin with Clinical Correlations*. 3rd ed. Shanghai: Elsevier Mosby; 2005. p1357-495.
10. Hsu MY, Murphy GF. Cutaneous lymphomas and leukemias. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Xu X, eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p:911-68.
11. Assaf C, Sterry W. Cutaneous lymphoma. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, et al, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. Columbus, OH: Mc-GrawHill Co; 2008. p:1386-402.
12. Oğuz O, Engin B. [Lymphoproliferative disease of the skin]. In: Tüzün Y, Güreş MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, eds. *Dermatoloji*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Medical Bookstores; 2008. p.1963-94.
13. Dreno B. Standard and new treatments in cutaneous B-cell lymphomas. *J Cutan Pathol* 2006;33 (1):47-51.