

Çocukluk Çağında Toraks Kökenli Üç Plazma Hücreli Granüloma Olgusu

THREE CASES WITH PLASMA CELL GRANULOMA ARISING FROM THE THORAX IN CHILDHOOD

Dr. Birgül MUTLU,^a Dr. Murat ELLİ,^a Dr. Faruk Güçlü PINARLI,^a Dr. Burak TANDER,^b
Dr. Ayhan DAĞDEMİR,^a Dr. Oğuz AYDIN,^c Dr. Çetin ÇELENK,^d Dr. Sabri ACAR^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Onkoloji BD, ^bÇocuk Cerrahisi AD, ^cPatoloji AD, ^dRadyoloji AD, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, SAMSUN

Özet

Plazma hücreli granüloma (PHG) çocukluk çağında birincil akciğer solid kitlelerinin en sık nedenidir. PHG genellikle cerrahi olarak tam olarak çıkarılabilir fakat yaşamsal yapılara komşuluğu halinde agresif cerrahi önerilmemektedir. Burada üç PHG olgusunu sunduk. Bunlardan ikisi pulmoner diğeri mediastinal kaynaklıydı ve total cerrahi eksizyon ile tedavi edildi. Üçüncü olguda mediasten kaynaklı kitle yaşamsal organlara komşuluk nedeniyle tam olarak çıkarılamadı ve izleminde renal amiloidoz gelişti. Bu makalede üç olgu sunulmuş ve literatür bilgileri gözden geçirilerek tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, plazma hücreli granüloma, renal amiloidoz

Abstract

Plasma cell granuloma (PCG) is the most common primary tumor-like lesion of the lung in childhood. PCG can usually be treated successfully with mass resection but the risk of an aggressive surgery is not generally accepted when tumor is adjacent to the vital structures. Here we report three children with PCGs arising from the lung in two of them and from the mediastinum in the other. In the latter case, complete tumor removal was not possible because of the close relation to the vital organs and the disease was complicated with secondary renal amyloid infiltration. (A review of the literature and discussion of the management were done apropos of these cases).

Key Words: Childhood, plasma cell granuloma, renal amyloidosis

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15:121-125

Akcığerlerin sınırlı inflamatuvar lezyonları ilk defa 1939'da Brunn¹ tarafından tanımlanmış ve 1954'ten sonra postinflamatuar psödötümör adını almıştır.² Bu lezyon literatürde birçok farklı isimle (inflamatuvar myofibroblastik tümör, inflamatuvar miyofibrohistiyositik tümör, inflamatuvar fibrosarkom, inflamatuvar psödötümör, pulmoner ksantoma, ksantogranüloma, ksantomatöz psödötümör, fibröz histiositoma, plazmasitoma) yer almasına karşın güncel olarak "plazma hücreli granüloma" terimi ile tanımlanmaktadır. Plazma hücreli granüloma

(PHG) çoğunlukla çocuklarda görülen ve esas olarak akciğerlerde yerleşen ve nedeni bilinmeyen ender rastlanılan bir beniyen tümördür. Her yaşta görülebilen, cinsiyet ve ırk ayrımı gözetmeyen, değişken klinik ve radyolojik özellikler gösterebilen bu lezyonların tanısı genellikle doku örnekleme sonucu konulmaktadır.³⁻⁵ PHG'nın sıklığı %0.04-%0.7 arasında bildirilmiştir ve çocuklarda solid akciğer kitlelerinin en yaygın nedenidir; bununla birlikte mediasten kaynaklı PHG nadirdir.^{3,6-8} Baş-boyun, abdomen, retroperiton, pelvis, ekstremiteler ve beyin lezyonları da bildirilmiştir.⁹ Burada; biri mediastinal, diğeri ikisi akciğer kaynaklı üç plazma hücreli granüloma olgusu sunulmuş ve literatür bilgileri gözden geçirilerek tartışılmıştır.

Geliş Tarihi/Received: 14.06.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 31.01.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Murat ELLİ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Onkoloji BD, SAMSUN
ellimurat@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15

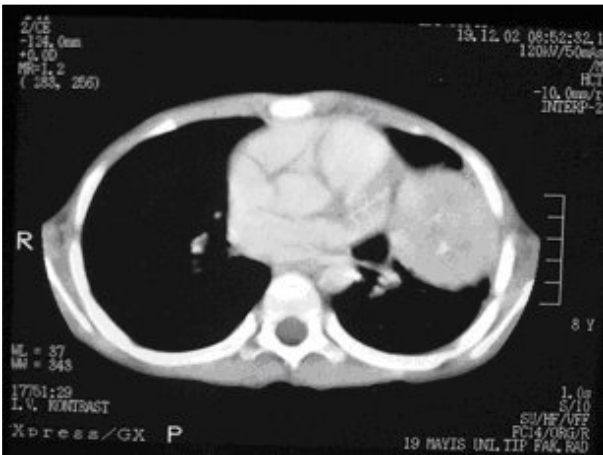
Olgu 1

Dokuz yaşında erkek hasta halsizlik ve iştahsızlık yakınmaları ile başvurdu. Fizik incelemesinde solukluk dışında patolojik bulgu saptanmayan

hastanın PA akciğer grafisinde sol akciğer alt alanında kitle saptandı (Resim 1a). Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde sol akciğerde karina seviyesinden başlayıp, parakardiak alanda distale doğru uzanan 53x57 mm boyutlarında lobule konturlu, amorf kalsifikasyonlar ve düzensiz hipodens alanlar içeren lezyonlar görüldü. Lezyon proksimalinde minimal plevral sıvı bulunmaktaydı (Resim 1b). Tam kan sayımında hipokrom-mikrositer anemi (Hb: 7.7 g/dl, MCV:61 fl) ve



Resim 1a. OLGU 1 PA Akciğer grafisi: Sol akciğer alt alanında kitle.



Resim 1b. OLGU 1 Toraks BT: sol akciğerde parakardiak alanda kitle.

trombositoz ($736.000/mm^3$) saptanan hastanın beyaz küre sayımı $16.400/mm^3$, (%86 nötrofil, %10 lenfosit, %4 monosit); eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 50 mm/saat idi. Torakotomi ve total kitle eksizyonu yapılan hastaya histopatolojik inceleme sonucu PHG tanısı konuldu. Hastanın postoperatif 3 yıllık poliklinik izleminde kitle rekürrensi saptanmadı.

Olgu 2

İki buçuk aylık kız hasta ateş, öksürük, ishal yakınmaları ile başvurdu. Fizik incelemede cilt ve konjonktivalarda solukluk, sol akciğerde krepitan raller ve tuber sulf, hepatomegali saptandı. PA Akciğer grafisinde sol akciğer üst kesiminde hiperdens alan görüldü (Resim 2). Yüksek çözünürlüklü BT incelemesinde, sol akciğer üst lobunu totale yakın dolduran, hava sıvı seviyeleri gösteren, 3 x 4 x 5 cm boyutlarında kaviter lezyon ile çevresinde konsolide akciğer segmentleri, hava bronkogramları, plevral yaprakta yer yer kalınlaşmalar ve bazale doğru lokalize plevral sıvı dansitesi görüldü. Laboratuvar incelemelerinde Hb: 8 g/dl, Htc: %24, MCV: 84 fl, beyaz küre $21.500/mm^3$ (%64 nötrofil, %24 lenfosit, %12 monosit), trombosit: $182.000/mm^3$, C-reaktif protein 188 mg/dl olarak bulundu. Antibiyotik tedavisi (IV seftiriakson 7 gün) sonrası sol üst lobektomi yapıldı. Histopatolojik inceleme sonucu PHG tanısı alan hastanın bir buçuk yıllık izleminde rekürrens görülmedi.

Olgu 3

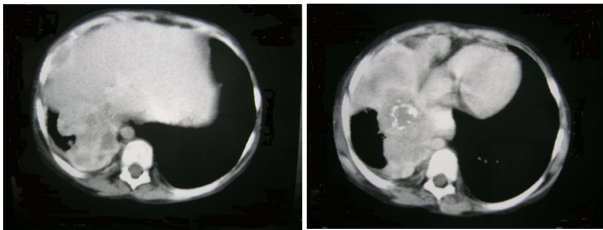
Dokuz yaşında kız hasta üç aydır devam eden halsizlik, iştahsızlık ve son bir haftadır balgamlı öksürük yakınmaları ile başvurdu. Fizik incelemede sağ akciğer alanlarında solunum sesleri azalmıştı, batın distandü görünümde olup karaciğer midklavikular çizgide kosta kenarını 10 cm geçiyordu ve Traube alanı kapalıydı. PA Akciğer grafisinde sağ paramediastinal, abdomenden hiluskardiak düzeye kadar devam eden, düzgün, homojen dansite artışı ve sağ kostafrenik sinüsün kapalı olduğu görüldü (Resim 3a). Toraks BT'de sağ hemitoraksta plevral efüzyon ve birisi posterobazalde 20 x 10 cm boyutlarında, kalsifikasyon içeren, diğeri anterobazalde 5x5 cm boyutlarında



Resim 2. OLGU 2 PA Akciğer grafisi: Sol akciğer üst alanında hiperdens alan.

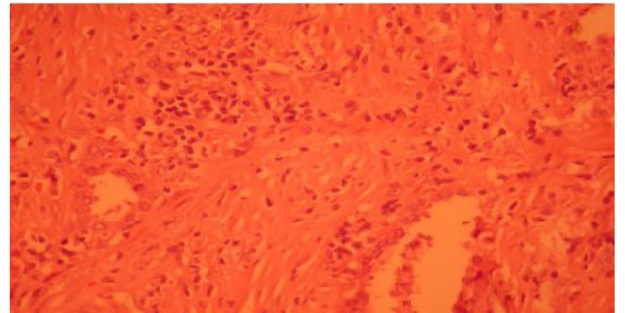


Resim 3a. OLGU 3 PA Akciğer grafisi: Sağ parakardiyal alanlarda kaplayan mediastinal kitle.



Resim 3b. OLGU 3 Toraks BT: Sağ hemitoraksta posterobazalde kitle, anterobazalde parakardiyal alanda ikinci bir kitle.

parakardiyal alan yerleşimli iki adet kitle lezyonu izlendi. Trakea ve mediastinal yapılar sağa doğru yer değiştirmiş olarak görüldü (Resim 3b). Laboratuvar incelemelerinde hipokrom mikrositer anemi (Hb:8.4 g/dl, MCV:65 fl), beyaz küre $9.300/\text{mm}^3$ (%68 nötrofil, %24 lenfosit, %8 monosit), trombositoz ($648.000/\text{mm}^3$) CRP yüksekliği (175 mg/dl) ve sedimantasyon artışı (55 mm/saat) saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda blastik infiltrasyon görülmeyen, torasentez materyeli eksuda niteliğinde olan hasta operasyona alındı. Sağ torakotomi ile posterior mediastenden başlayıp aşağı diyafragma kadar uzanan, posteriomedialde vena cavaya, akciğer parankimine ve plevraya yapışıklık gösteren dev kitlenin kitlenin yaklaşık %80'i çıkarıldı. Mikroskopik incelemede lenfositler, plazma hücreleri ve polimorfonükleer lökositlerden oluşan iltihabi hücre infiltrasyonu ve sellülaritesi yer yer değişen fibroblast benzeri proliferasyon izlendi (Resim 3c). İmmünohistokimyasal çalışmada fibroblast benzeri hücreler "Smooth Muscle Actin" ile pozitif, S-100 ile negatif, vasküler endotelial hücreler CD-31 ile pozitif boyandı. Bu bulgularla inflamatuvar psödötümör tanısı alan hasta postoperatif 13. günde taburcu edildi. Hastanın iki yıllık izleminde ön mediastendeki perikard ve vena cava inferior komşuluğundaki 5 x 5 cm.lik rezidü kitlede büyüme saptanmadı. İzlem sırasında yapılan Laboratuvar incelemelerinde sedimantasyon ve CRP düzeylerinde belirgin bir azalma görülmedi. İkinci yılda poliklinik izlemleri sırasında yapılan idrar incelemesinde nefrotik düzeyde saptanması üzerine yapılan böbrek biyopsisinin patolojik incelemesi



Resim 3c. OLGU 3 Histopatoloji: İnflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblast benzeri proliferasyon.

amiloidoz olarak değerlendirildi. Hastaya sekonder amiloidoz nedeniyle kolsişin başlandı.

Tartışma

PHG'nın etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte infeksiyonun tetiklediği inflamatuvar bir süreç olarak düşünülmektedir.⁴ İnfeksiyon ajanları, akciğer enfeksiyonları, metabolik bozukluklar ve çeşitli ajanlara karşı antijen-antikor reaksiyonları suçlanmaktadır.^{5,10} Tüm vücutta yaygın olarak bulunan mezenkimal hücrelerden (myofibroblast, fibroblast ve histiyositer) kaynaklandığından herhangi bir anatomik bölgede görülebilirler.⁶ Tümör; plazma hücreleri, lenfositler, makrofajlardan oluşan kronik inflamasyon ile birlikte bulunan iğsi hücrelerden oluşur. İmmünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalar ile bu iğsi hücrelerin miyofibroblastlar olduğu gösterilmiştir.^{4,5,11} Hızlı büyüme, lokal olarak invazif olma ve rekürrens gösterebilme özellikleri bu lezyonun en deneyimli patoloğlar tarafından bile yanlış olarak sarkom tanısı konulmasına neden olabilir.⁶

Torakal yerleşimli PHG'ların belirti ve bulguları özgül değildir; genellikle akciğer grafisinde rastlantısal olarak saptanırlar. Öksürük, göğüs ağrısı, solunum sıkıntısı, hemoptizi en sık görülen semptomlardır.¹² Ateş ve çomak parmak özellikle genç hastalarda görülür ve genellikle lezyonun çıkarılmasından sonra kaybolur. Olgularımızdan birisi ateş, öksürük ve ishal diğer ikisi ise halsizlik ve iştahsızlık yakınmaları ile başvurmuştu.

Mediastinal PHG'lar çok nadir görülür.¹³ Lezyon akciğerlerden kaynaklanıp ekstrapulmoner bölgeye yayılabildiği gibi, mediastende de başlayabilir.⁴ Klinik olarak diğer yerleşimli inflamatuvar psödötümörler ile benzer özellikler göstermekle birlikte, kitle genellikle büyüktür ve yaşamsal organlara komşuluğu nedeniyle total rezeksiyon çoğunlukla gerçekleştirilemez ve %25'e varan sıklıkta rekürrens görülebilir.¹⁰ Bizim üçüncü olgumuzda da mediastinal kaynaklı PHG invazif yayılımından dolayı total rezeksiyona olanak vermemiştir. Diğer iki olgumuzda ise tümör akciğere lokalizedi ve sorunsuz olarak total rezeksiyon gerçekleştirildi.

PHG olgularında laboratuvar incelemelerinde hipokrom mikrositer anemi, trombositoz, eritrosit

sedimentasyon hızında artış ve/veya poliklonal hipergamaglobulinemi görülebilir.^{5,10} Olgularımızın laboratuvar incelemelerinde benzer bulgular saptadık. Radyolojik bulgular nonspesifiktir ve genellikle heterojen, düzgün sınırlı solid bir kitle şeklinde görülür. Kalsifikasyon ve kavitasyon, hiler ya da mediastinal lenfadenopati ve aynı tarafta plevral efüzyon bildirilmiştir.^{12,14} Biz iki olgumuzda kalsifikasyon ve aynı tarafta plevral efüzyon, bir olgumuzda da kaviter lezyon saptadık. Klinik ve radyolojik bulgularla preoperatif olarak diğer mediastinal kitlelerden (timoma, teratoma, lenfoma vb) ayırımı zordur ve tanı için histolojik inceleme esastır. Bizim olgularımızın da hiçbirinde klinik tanı PHG değildi, ameliyata neoplazi ön tanısı ile girilmişti ve kesin tanı histopatolojik incelemeler sonucunda konulabildi.

Cerfolio ve ark.³ iki tip PHG tanımlanmışlardır: Sıklıkla asemptomatik hastalarda görülen, çevre dokulara yayılmayan tek küçük lezyondan oluşan ve wedge rezeksiyonla kolaylıkla çıkarılan tipe non-invazif PHG adı verilmiştir. İkinci tip ise; genellikle genç hastalarda ateş, kilo kaybı, yorgunluk gibi sistemik semptomlar ile görülür ve akciğerin invazif PHG'u olarak adlandırılmıştır. Bu tip geniş tutulum gösterir, lokal mediastinal yapılar veya göğüs duvarına invaze olabilir ve geniş cerrahi rezeksiyon gerektirir. Her iki durumda da PHG'nin tedavisi konservatif cerrahi yaklaşımdır.⁵ PHG'ların çoğu stabil kalır ya da zamanla yavaş olarak büyür; bazı lezyonlar ise biopsiden sonra spontan olarak gerileme gösterirler.^{12,15} Bu özelliklerinden dolayı, eğer preoperatif tanı konulabilirse, radikal cerrahi girişimlerden kaçınılmalıdır Tanının ameliyat öncesinde konulmadığı olgularda da ameliyat sırasında frozen incelemede neoplastik hücre görülmezse PHG düşünülerek radikal cerrahiden kaçınılması ve basit eksizyon ile yetinilmesi uygun bir yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin tanı başarısının düşük olması ve kapsül yırtılması sonucu plevral kavitenin inflamatuvar hücreler ile kontamine olma riski nedenleriyle eksizyonel biyopsi tercih edilmelidir.^{4,12} Radyoterapi, kemoterapi ve kortikosteroid ilaçlar gibi diğer tedavi seçenekleri genellikle çıkarılamayan, multifokal ya da tekrarlayan olgularda uygulanır.¹⁶⁻¹⁸

PHG'lar benign ve genellikle iyi prognozlu olmalarına karşın, mediasten, diafragma, göğüs duvarı, vertebra cisimleri ve büyük damarlara yayılabilir ve mediastinal basıya bağlı ölüme yol açabilirler.^{9,19} Biz akciğer kaynaklı iki PHG olgumuzun (olgu1,2) uzun süreli izleminde herhangi bir sorun gözlemedik. Mediasten kaynaklı olgumuzda (olgu-3) ise rezidü kitlede gerileme ve halsizlik, iştahsızlık bulgularında belirgin azalma izlenmediği için invaziv tip olarak kabul edildi.

Çocukluk çağında nadir görülen bir komplikasyon olan sekonder amiloidoz inflamatuvar hastalıklar (çocukluk çağı romatizmal hastalıkları), maliyn hastalıklar (Hodgkin lenfoma, adenokarsinom), kronik enfeksiyonlar (tüberkülozis, bruselloz) ve genetik hastalıkların (ailevi akdeniz ateşi) seyri sırasında sitokinlerin uyarısıyla oluşan bir akut faz proteini olan *Amiloid A* birikimi sonucu ortaya çıkar. Renal amiloidoz glomerul bazal membranın endotelial yüzüne amiloid birikimi sonucu meydana gelir. Klinikte giderek artan proteinüri sonucu nefrotik sendrom tablosu görülür.^{20,21} Üçüncü olgumuzda parsiyel rezeksiyon sonrasında hastanın izleminde kaşeksinin devam etmesi ve akut faz reaksiyonlarının yüksek olarak izlenmesi rezidü tümörün neden olduğu sitokin salınımına bağlanabilir. Serum amiloid A ile CRP düzeyleri arasında bir korelasyon gösterilmiştir²² ve bizim hastamızda da CRP yüksekliği amiloidoz için predispozan bir durum olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak, ender görülen benign bir tümör olan PHG, çocuklarda mediasten ve akciğerlerde karşılaşılan kitlelerin ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Lezyonun yeniden büyümesi ve yaşamsal organlara bası yapması durumunda medikal tedaviler, radyoterapi yada ikinci bir cerrahi yaklaşım düşünülebilir. Parsiyel rezeksiyon yapılan olgularda sistemik semptomların devam etmesi ve akut faz reaktanlarının normale dönmemesi durumunda hastalar amiloidoz gibi ikincil komplikasyonlar açısından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Brunn H. Two interesting benign lung tumours of contradictory histopathology: Remarks on the necessity of maintaining chest tumour registry. *J Thorac Surg* 1939;9:119-31.
2. Umiker WO, Iverson L. Post-inflammatory tumors of the lung. *J Thorac Surg* 1954;28:55-62.
3. Cerfolio RJ, Allen MS, Nascimento AG, et al. Inflammatory pseudotumours of the lung. *Ann Thorac Surg* 1999;67:933-6.
4. Mountney J, Suvarna S.K, Brown PWG, Thorpe JAC. Inflammatory pseudotumour of the lung mimicking thymoma. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 1997;12:801-3.
5. Souid AK, Ziemba MC, Dubansky AS, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor in children. *Cancer* 1993;72: 2042-8.
6. Tang TT, Segure AD, Oechler HW, et al. Inflammatory myofibrohistiocytic proliferation simulating sarcoma in children. *Cancer* 1990;65:1626-34.
7. Golbert ZV, Pletvew SD. On pulmonary "pseudotumour". *Neoplasma* 1967;14:189-98.
8. Cohen, MC, Kaschula, RO. Primary pulmonary tumors in childhood: A review of 31 years' experience and the literature. *Pediatr Pulmonol* 1992;14:222-32.
9. Crespo C, Navarro M, Gonzalez I, Lorente MF, Gonzalez R, Mayol MJ. Intracranial and mediastinal myofibroblastic tumour. *Pediatr Radiol* 2001;31:600-2.
10. Coffin CM, Watterson F, Priest JR, et al. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:859-72.
11. Warter A, Satge D, Roeslin N. Angio-invasive plasma cell granulomas of the lung. *Cancer* 1987;59:435-43.
12. Berardi RS, Lee SS, Chen HP, Stines GY. Inflammatory pseudotumours of the lung. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 156:89-96.
13. Tazzioli G, Fontana G, De Santis M, et al. Granuloma plasmacellulare del mediastino. *Minerva Chir* 1998;53:549-55.
14. Agrons GA, Rosado-de-Christenson ML, Kirejczyk WM, et al. Pulmonary inflammatory pseudotumor: radiologic features. *Radiology* 1998;206:511-8.
15. Mandelbaum I, Brashear RE, Hull MT. Surgical treatment and course of pulmonary pseudotumour. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:77-82.
16. Copin MC, Gosselin BH, Ribet ME. Plasma cell granuloma of the lung: Difficulties in diagnosis and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1477-82.
17. Bando T, Fujimura M, Noda Y, et al. Pulmonary plasma cell granuloma improves with corticosteroid therapy. *Chest* 1994;105:1574-5.
18. Doski JJ, Priebe CJ, Driessnack M, et al. Corticosteroids in the management of unresected plasma cell granuloma (inflammatory pseudotumor) of the lung. *J Pediatr Surg* 1996;26:1064-6.
19. Bahadori M, Liebow A. Plasma cell granulomas of the lung. *Cancer* 1973;31:191-208.
20. Altıparmak MR, Pamuk GE, Pamuk ON, Doğusoy G. Secondary amyloidosis in Castleman's disease: Review of the literature and report of a case. *Ann Hematol* 2002;81: 336-9.
21. Noyan A, Anarat A, Karabay A, et al. Amyloidosis secondary to inflamatuvar pseudotumor: A rare association. *Pediatr Nephrol* 1995;9:792-3.
22. Falck HM, Maury CP, Teppo AM, Wegelius O. Correlation of persistently high serum amyloid A protein and C-reactive protein concentrations with rapid progression of secondary amyloidosis. *Br Med J* 1983;286:1391-3.