

# Angiofolliküler Lenf Nodu Hiperplazisi (4 Olgu)

Rıfka FİNCİ  
Bülent CELASUN  
Ömer GÜNHAN  
Dincer ÖĞÜN

ANGIOFOLLICULAR LYMPH NODE HYPERPLASIA  
(4 CASES)

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi,  
Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Geliş Tarihi: 16 Ocak 1987

## ÖZET

*Çalışmamızda Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında son iki yılda tanı konmuş dört angiofolliküler lenf nodu hiperplazisi olgusunun histopatolojik özellikleriyle, bunlardan üçünün klinik özelliklerini inceledik. Bulgularımız, bu tablonun non-spesifik reaktif hiperplazi olarak değerlendirilmesinin yerinde olacağını düşündürmektedir.*

**Anahtar kelimeler:** Angiofolliküler lenf nodu hiperplazisi, Castleman hastalığı

Türk J Tıp Bilim Dergisi C.6, S.3, 1988, 237-240

## SUMMARY

*In this article we presented the histopathological findings of four, and clinical findings of three cases of angiofollicular lymph node hyperplasia diagnosed at our department in a two year period. Our findings suggest that this morphologic picture should be regarded simply as non-specific reactive hyperplasia of the affected lymph nodes.*

**Key words:** Angiofollicular lymph node hyperplasia, Castleman's disease

T J Research Med Sci V.6, N.3, 1988,237-240

Benjamin Castleman ve ark. (2) tarafından ilk kez 1954 yılında bildirilen ve 1956 yılında tanımlanan angiofolliküler lenf nodu hiperplazisi (ALNH), aradan geçen 30 yıl içinde ne klinik ne de histopatolojik açıdan tam olarak anlaşılabilmiştir. Adlandırma konusunda bile hâlâ bir görüş birliği yoktur. Başlangıçta asemptomatik bir histopatolojik tablo olarak öne sürülen ve mediastendeki lenf nodlarında görüldüğü bildirilen ALNH (2, 10) kısa sürede garip klinik tablolarla birlikte görülen bir histomorfolojik bulgu haline gelmiştir (1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 17, 18, 20). Az sayıda olguda plazma hücrelerinin (PH) monoklonal olduğunun gösterilmiş olması da şaşırtıcıdır (4,19). Öte yandan, ALNH morfolojisi gösteren, sistemik bir lenfoproliferatif hastalık biçiminde seyreden bir sendrom tanımlayan Miller ve ark. (14), bu olgularda klinik tablonun ağırlığına rağmen PH'lerinin poliklonal özelliklerini koruduklarını göstermişlerdir. Kessler'in (11) ve Martin ve ark.'larının (13) olgularında da aynı özellik izlenmiştir. Henüz hamartom mu, neoplazi mi, inflamasyon mu, reaksiyon mu olduğu konusu açıklığa kavuşmadan, ALNH'nin en az iki histopatolojik tipinin bulunduğu görülmüştür (10). Bunlardan hyalin vasküler (HV) tipin asemptomatik, plazma hücreli

tipin ise, temporal arteritten (12), trombositopeniye (5) ve periferik nöropatiye (20) kadar değişen şekillerde semptomatik olduğu öne sürülmüştür (10). 1972 yılında Boxer ve ark. (1), ateş, demir eksikliği anemisi ve hipergamaglobulinemi ile birlikte görülen ALNH'ni bir sendrom olarak tanımlamışlardır.

Bazı ALNH'li olgularda bu kitlenin çıkarılmasıyla, belirti ve bulgular kaybolurken, bazı olgularda aynı anda birden çok bölgenin lenf nodlarında ALNH görüldüğü ve hepsini birden çıkarmanın mümkün olmadığı anlaşılmıştır (8, 11, 14, 15, 18). Günümüzde Castleman Hastalığı, Angiomatoz Lenfoid Hamartom, Dev Lenf Nodu Hiperplazisi, Dev Lenfoid Hamartom, Castleman Tümörü, Benign Dev Lenfoma ve Folliküler Lenforetiküloma gibi adların; klinikçi ve patolog açısından aynı anlama gelip gelmediği bile belli değildir (6). Lezyon bir hamartom olarak kabul edildiğinde semptomlar ve ayrı bölgelerin aynı anda veya ard arda tutuluşu açıklanamazken, Castleman hastalığı adından yana olanların da semptomsuz bulguların "hastalık"la nasıl bir ilgisi olabileceğini açıklamaları zordur. Castleman Tümörü biçimindeki adlandırma ise, lezyonun bir neoplazi olmayışı ve belirgin olarak büyü-

memiş lenf nodlarında da aynı morfolojinin görülebilmesi nedeniyle uygun değildir. Başlangıçta semptomsuz olarak tanımlanan HV tipin de bazı klinik tablolara eşlik edebileceği görülünce (5, 17, 18), morfoloji ile klinik arasında nasıl kapatılacağı anlaşılabilen bir açıklık meydana gelmiştir. Bugün ALNH, etyopatogenezinden tedavisine kadar "anlaşılmamış" bir klinikopatolojik tablo olarak karşımızda durmaktadır.

Çalışmamızda, son iki yıl içinde Anabilim Dalımızda tanı konan 4 ALNH olgusu üzerinde ayrıntılı bir klinik ve patolojik inceleme yapılarak, bu tabloyla karşılaşan hekimlerin nasıl davranmaları gerektiği sorusuna cevap aranmıştır.

## OLGULAR

**1. Olgu:** Yetmiş yaşındaki erkek hasta, boyun sağ yanında şişlik yakınmasıyla Antalya'da hekime başvurmuş ve sözkonusu şişliğin biopsisinde ALNH tanısı konmuş. Direkt Coombs testi pozitif, hemolitik anemisi ve poliklonal (IgG ve IgA) gammopatisi olan hastanın Gülhane'de yapılan lenf nodu biopsisinde de ALNH'ne uyan bulgular izlenmiştir. Hastada anemi tablosu çok sayıda kan transfüzyonlarına karşın düzelmemiş, hiperbilirubinemi ve hiperürisemi gibi bulgular, sık sık yatırılarak tedaviyi gerektirmiştir. Karaciğer biopsisinde hemosideroz bulguları izlenen hastada, steroidlere ve antineoplastiklere alınan cevap da sınırlı kalmıştır.

**Histopatolojik bulgular:** Lenf nodu kesitlerinde, medüller sinüslerin bir kısmının açık olduğu, kortekste çok sayıda, küçük germinal merkezli, kalın mantolu irili ufaklı folliküllerin bulunduğu, parakortikal alanlarda çok sayıda PH'leri ve lenfositlerle, az sayıda immunoblastlar ve şişkin endotelle döşeli kapiller damarlar gözlemlendi. Bu damarların bazılarının folliküller içine girip buralarda dallanmalar yaptığı ve duvarlarının hyalinize olduğu izlendi (Şekil-3). Parakortikal alanlardaki lenfoplasmositer hücrelerin kapsülde ve kapsül ötesi dokularda da bulunduğu görüldü.

**2. Olgu:** Otuz yaşındaki kadın hastanın sol kasığında, İskenderun Deniz Hastanesinde alınan dokunun histopatolojik incelemesinde ALNH, HV tip tanısı konmuştur. Bu hastanın kliniği ile ilgili bilgi alınmamıştır.

**Histopatolojik bulgular:** Kesitlerde lenf nodunun kortikal ve medüller kısımlarında çok sayıda follikül yapısı izlendi. Germinal merkezlerin çok küçük olduğu ve kaim bir manto tabakasıyla sarıldığı görüldü. Bazı folliküllerde germinal merkez izlenmezken, manto tabakalarının birbirleriyle birleştikleri de dikkati çekti. Parakortikal alanlarda şişkin endotel hücreleriyle döşeli kapiller damar proliferasyonu izlenirken, genellikle daha büyük çaplı damarlarda ve yer yer germinal merkezlerde olmak üzere, belirgin hyalinizasyon alanları gözlemlendi.

**3. Olgu:** Ondokuz yaşındaki erkek hasta, yüksek ateş ve boyun sağ yanında şişlik yakınmalarıyla yatırıldı. Karın muayenesi sırasında ele kitleler gelmesi ve ultrasonografinin bunu doğrulaması üzerine laparotomi yapılan hastada, paraaortik alanda en büyüğü 4 cm çapındaki lenf nodlarından birinin tümü, diğerinin bir kısmı histopatolojik inceleme için çıkarıldı. Bu lenf nodlarına ALNH, PH tip tanısı kondu. Boyu 150 cm, ağırlığı 47 kg olan hastada sedimentasyon hızı yüksekliği ve poliklonal hiperglobulinemi izlendi. Boyun sağ yanından ve nazofarinksten alınan parçalarda yoğun PH infiltrasyonu izlendi. Yatıldığı süre içinde iştahsızlık dışında yakınması olmayan hastanın 4 ay sonraki kontrolünde, burun tıkanıklığı yakınması ve yaygın lenfadenopatisi olduğu saptanırken, nazofarenks biopsisindeki yoğun PH infiltrasyonuna karşın—steroid tedavisinin de muhtemel etkisiyle—gammaglobulin düzeylerinin normal olduğu görüldü.

**Histopatolojik bulgular:** Lenf nodu kesitlerinde, kortekste çok ince, yer yer kaybolmuş bir manto tabakasıyla çevrili, iri, düzensiz şekilli germinal merkezleri bulunan folliküller izlendi. Bütün germinal merkezlerde sık mitoz ve çok yoğun karyorektik artıkların bulunması dikkati çekerken, interfolliküler alanda yoğun PH infiltrasyonu, Russel cisimcikleri ve tek tük atipik PH'leri görüldü (Şekil-4). Bu alanlarda, şişkin endotelle döşeli kapiller damarların aşırı proliferasyon gösterdiği ve bazılarının hyalinize duyarlı olduğu görülürken, bu tür damarlara germinal merkezlerde çok az sayıda rastlandı.

**4. Olgu:** Yirmi yaşındaki erkek hasta, bir yıldır süren burun kanamaları ve son 4 aydır giderek artan nefes darlığı, öksürük, halsizlik, iştahsızlık yakınmaları ve ağızdan kan geldiğini söylemesi üzerine yatırıldı. Akciğer radyogramında, orta-üst mediastende 8x8 cm boyutlarında bir kitlenin saptanması üzerine ameliyata alınan hastaya bu kitlenin histopatolojik incelenmesiyle ALNH tanısı kondu. Anemi, sedimentasyon hızı yüksekliği ve hiperammaglobulinemi saptanan hastada, bu bulguların ilk ikisi bir ay içinde düzelmiş, gammaglobulin düzeyinin yüksekliği ise devam etmiştir.

**Histopatolojik bulgular:** Kesitlerde kortikal alanlarda, geniş mantolu, germinal merkezleri küçük, çok sayıda folliküller izlendi. Bazı folliküllerin kesit yüzlerinde germinal merkez bulunmuyordu. Sinüsler açıktı. Parakortikal alanlarda çok sayıda plazma hücreleri ve lenfositler izlenirken, odaklar halinde karyorektik hücre kümeleri de gözlemlendi. Yoğun kapiller damar proliferasyonunun olduğu bu alanlarda ayrıca, hücre dışı immunoglobulin birikimleri izlendi. Mononükleer hücrelerin, kapsülde de infiltre ettikleri görüldü. Hyalinize damarlara daha çok folliküllerin dışında rastlandı, ancak, az sayıda germinal merkezde de böyle damarlar vardı.

## TARTIŞMA

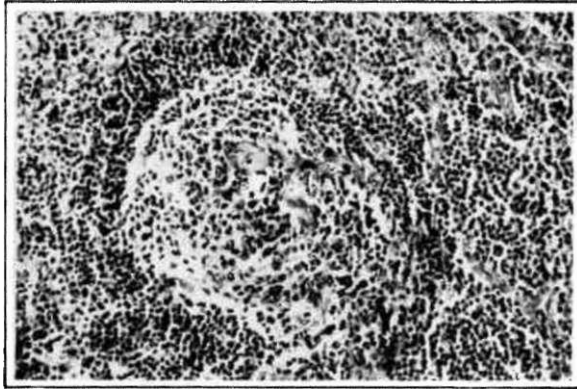
ALNH ile ilgili yayınlar artık hazırlandıkları anda eskimeye başlamıştır denilebilir. Son zamanlarda yaygın ALNH'nin diğer klinik ve histopatolojik tiplerden ayrı özellikleri oluşu, üzerinde önemle durulan bir konu olmuş (6), bunun da atipik lenfoid hiperplazi ve AIDS'nin erken dönemi gibi, ardından ne geleceği belli olmayan "arada" bir tablo olduğu inancı yaygınlaşmıştır (6, 7, 9, 16). Olaya patologlar açısından bakıldığında, hangi histopatolojik bulguların ALNH tanısı için geçerli ve yeterli olacağını sıralamak zordur. Bizim 2 yıldan az bir süre içinde 4 olgu görmemiz, bu tablonun sık görüldüğünü düşündürebileceği gibi, az rastlanan bir tanıyı koymak için fazla hevesli olduğumuz görüşü ile de açıklanabilir. Bütün olgularımızda tanı, Keller ve ark. (10) ile Ioachim'in (9) görüşlerine uyularak konmuştur. Buna rağmen, olgularımız arasında histopatolojik yönden birbirinin aynı olan yoktur (Şekil-1). Her ne kadar, her hastanın hastalığının farklı olduğu bir gerçekse de, objektifliğe çok yaklaşan bir tıp dalında bu kadar değişken görüntülere aynı adın verilebilmesi şaşırtıcıdır. Dolayısıyla, ALNH'nin birbiriyle ilişkisi-benzerliği olmayan farklı olayları yanıtıcı biçimde bir araya toplayan bir tanı olması olasılık içindedir. Hastalarımızın klinik özelliklerine bakıldığında (Şekil-2), 1 numaralı olgunun iki ayrı merkezde iki ayrı biopsi ile ALNH tanısı aldığı (üATA'da HV tipi) ve oldukça karışık ağır bir klinik gidiş gösterdiği görülmektedir. 3 numaralı olguda çok sayıdaki paraaortik lenf nodlarından ikisi incelenmiş ve ALNH, PH tipi tanısı konmuştur. Boyun sağ yanı ve nazofarinksin biopsilerinde de yoğun lenfoplasmositer infiltrasyon gözlenmiş, izlendiği süre içinde hastada lenfoma öncesi bir dönem yaşandığı kuşku sürmüştür. 4 numaralı hastada ise, histopatolojik bulgular daha çok HV tipi düşündürmüştü, ancak, PH tipte kesin ayırım yapılamamıştır. Bu hasta, ameliyat sonrası dönemde kısa sürede sağlığına kavuşmuştur. Bu bulguların, histopatoloji ile klinik arasında ilişki kurmanın kolay olmadığını ve her hasta için yeni değerlendirmeler yapılması gerektiğini gösterdiği düşüncesindedir.

Ölçü	Tip	Germinal tanıtıcı özellikler	Foliküler ataksi ABT	Hyalinazyon	Ülser	
m	Irili Ufa#H	Kedim P100R- hel. L'ifasitler	+	Açık	++	Endotel hel.1 şia. Kapalı İnfiltra.
i	MU	Irili #Hfi #F+1	Lanfnaltler P1 Plama hel. *	Kopah	++	Endotel hel.1 HiçCh nopsül İnfiltra.
i	PH	Çk İri Düzemi:	Ina P1 hel.* (antılar) stipiki Lenfositler* BMO/OBİSDİT- Anesd cia. *	-	-	Endotel hel.1 şia. Kopsül İnfiltra.
PH HU	Irili ufoku	Normal P1aras hel. Lenfositler *	%	Kopah	++	Endotel Ouklan r'pOQ İnUtra.

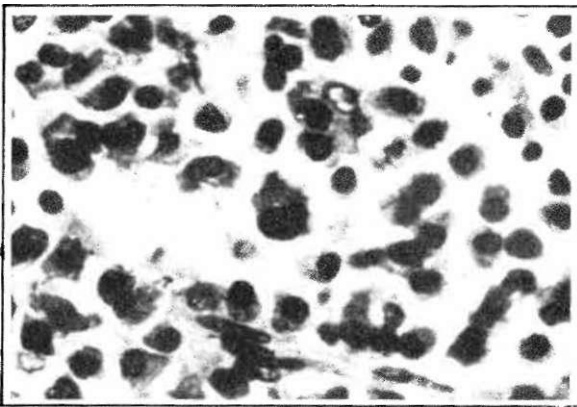
Şekil-1. Dört olgunun histopatolojik özellikleri.

ÖLÇÜ	YAS	ÖZGE	YERLEŞİM	GÖRÜMLER	ATKS	ANEMİ	SEKÜLERİ	PREZİTİ	DEĞERLERİ
1	71	6	Mide-İkula +241 cm (60)	+	+	130	Albamin 4, globulin 10,0, A/G oranı 0,40, CRP 12,0, ESR 120, Hb 10,0, Hct 30,0, WBC 12,000, Plak 150,000	Albamin 4, globulin 10,0, A/G oranı 0,40, CRP 12,0, ESR 120, Hb 10,0, Hct 30,0, WBC 12,000, Plak 150,000	Albamin 4, globulin 10,0, A/G oranı 0,40, CRP 12,0, ESR 120, Hb 10,0, Hct 30,0, WBC 12,000, Plak 150,000
3	19	6	Paranasal sinüsler 10x10 cm	+	+	60	Albamin 4, globulin 10,0, A/G oranı 0,40, CRP 12,0, ESR 120, Hb 10,0, Hct 30,0, WBC 12,000, Plak 150,000	Albamin 4, globulin 10,0, A/G oranı 0,40, CRP 12,0, ESR 120, Hb 10,0, Hct 30,0, WBC 12,000, Plak 150,000	Albamin 4, globulin 10,0, A/G oranı 0,40, CRP 12,0, ESR 120, Hb 10,0, Hct 30,0, WBC 12,000, Plak 150,000
4	20	6	Mide-İkula 10x10 cm	+	+	130	Albamin 4, globulin 10,0, A/G oranı 0,40, CRP 12,0, ESR 120, Hb 10,0, Hct 30,0, WBC 12,000, Plak 150,000	Albamin 4, globulin 10,0, A/G oranı 0,40, CRP 12,0, ESR 120, Hb 10,0, Hct 30,0, WBC 12,000, Plak 150,000	Albamin 4, globulin 10,0, A/G oranı 0,40, CRP 12,0, ESR 120, Hb 10,0, Hct 30,0, WBC 12,000, Plak 150,000

Şekil-2. Üç olgunun klinik özellikleri.



Şekil-3. Bir numaralı olguda hyalinize damarlar içeren germinal merkez.



Şekil-4. Üç numaralı olgunun paraaortik lenf nodunda, bazıları atipik görünümlü plazma hücreleri.

Klinikçiler açısından bir hastaya histopatolojik olarak ALNH tanısı konmasının anlamı, "geçmiş olsun, hepsi geçti" demekten, 1 numaralı olgumuzda olduğu gibi, defalarca kan nakli yapılmasına ve Frizera ve ark.'ların (7) bildirdikleri gibi bir lenfomanın veya atipik lenfoproliferatif olayın gündeme gelmesine kadar değişebilir. Bütün bu tabloları aynı isimle adlandırmakla hiçbir isim koymamak arasındaki

fark, herhalde çok büyük değildir. Üç hastamızın klinik bulguları arasında nonspesifik oldukları bilinen dördü özelliğin (ateş, anemi, sedimentasyon hızı yüksekliği, albumin globulin oranının ters dönmesi) bulunuşu (Şekil-2), anlamlı olarak kabul edilemez. Klinikler, bu bulgularla gelen hastalarda sayılamayacak kadar çok çeşitli enfeksiyonların ve neoplazilerin bulunabileceğini iyi bilmektedirler. Böyle bulguları olan bir hastada lenf nodu biopsisiyle ALNH tanısının konması, belirsizliğe belirsizlik katmaktan başka bir anlam taşımayacaktır. Çünkü, diğer lenf nodlarında ve organlarda neler olup bittiği bilinmediğinden tedavi—biopsi verilerinden etkilenmeyerek— semptomlara yönelik olacaktır. Sifiliz ve AIDS'nin başlangıç dönemi gibi, lenf nodunda follikül hiperplazisi yapan çeşitli hastalıklarla ayırıcı tanının zorluğu da bunlara eklendiğinde, patologların işinin daha da güçleştiği görülür. Düşüncemiz; serolojik ve immunohistokimyasal verilerin, ayırıcı tanıya katkısı mantıklı bir düzeye

ulaşınca kadar, ALNH (Castleman Hastalığı) tanısının kullanılmaması ve her hasta için ayrı bir yorumun tanıya eklenmesi yönündedir. Tanı, Keller ve ark.'larının (10) HV tip olarak tanımladıkları histopatolojik görünüm için "nonspesifik reaktif hiperplazi, angiofolliküler patern"; PH tip olarak tanımlanan tablo için ise, "nonspesifik reaktif hiperplazi, plasma hücreli patern" biçiminde konabilir. Summerfield ve ark. (17), olgularında steroid tedavisine aldıkları cevaba dayanarak, ALNH'nin aslında damarların proliferatif veya inflamatuvar bir hastalığı olduğu kanısına varmışlardır. Bu görüş de, ilk tanının damar patolojisini işaret edişini desteklemektedir. Plasma hücreli patern için önerdiğimiz adlandırma ise, olayın "nonspesifik" oluşunu ön plana çıkarmada ve tek bir hücre türündeki artışı göstermesi bakımından da klinikçileri uyarmada yararlı olabilir. Tedavi ve izleme, hastanın diğer klinik bulgularının ışığında, klinikçi tarafından kararlaştırılmalı, patologların "kehaneti" beklenmemelidir.

## KAYNAKLAR

- Boxer LA, (ij Boxer, RC Flair, et al.: Angiomatous lymphoid hamartoma associated with chronic anemia, hypochromia, and hypergammaglobulinemia. J.Pediatr. 81\*6, 1172,
- Castleman IL, Iverson, V Menendez: Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. Cancer 9:822, 1956.
- Chan WC, Hargreaves, J Keller: Giant lymph node hyperplasia with unusual clinicopathologic features. Cancer 53:2135, 1984.
- Clark KA, DP Keren: Demonstration of monoclonal lymphoplasmaeytic proliferations by immunofluorescence on routine formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Cancer 49:2376, 1982.
- Couch DJW: Giant lymph node hyperplasia associated with thrombotic thrombocytopenic purpura. Am.J.Clin. Pathol. 74:340, 1980.
- Frizzera G: Castleman's disease, more questions than answers. Hum.Pathol. 16:202, 1985.
- Frizzera G, PM Banks, G Masarelli, J Rosai: A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. Am.J.Surg.Pathol. 7:211, 1983.
- Gaba AR, RS Stein, DL Sweet, D Wariakojis: Multicentric giant lymph node hyperplasia. Am.J.Clin.Pathol. 69:86, 1978.
- Ioachim II: Lymph Node Biopsy. Philadelphia, JB Lippincott, p. 129, 1982.
- Keller AR, Lillochholzer, BCastleman: Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. Cancer 29:670, 1972.
- Kessler E: Multicentric giant lymph node hyperplasia, a report of seven cases. Cancer 56:2446, 1985.
- Lenner P, E Lundgren: Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) associated temporal arteritis. Scand.J.Haematol. 27:263, 1981.
- Martin JME, B Bell, BA Ruether: Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) of hyaline vascular type, clinical heterogeneity with immunohistologic uniformity. Am.J.Clin.Pathol. 84:439, 1985.
- Miller RT, K Mukai, PM Banks, G Frizzera: Systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. Arch.Pathol.Lab.Med. 108:626, 1984.
- Mufarrrij A, E F'azzini, HD Feiner: Giant lymph node hyperplasia. Arch.Pathol.Lab.Med. 106:92, 1982.
- Perlow LS, ML Taff, JM Orsini, et al.: Kaposi's sarcoma in a young homosexual man, association with angiofollicular lymphoid hyperplasia and a malignant lymphoproliferative disorder. Arch.Pathol.Lab.Med. 107:510, 1983.
- Summerfield GP, W Taylor, AJ Bellingham, HJ Goldsmith: Hyaline-vascular variant of angiofollicular lymph node hyperplasia with systemic manifestations and response to corticosteroids. J.Clin.Pathol. 36:1005, 1983.
- Weisenburger DD, BN Nathwani, CD Winberg, H Rappaport: Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia, a clinicopathologic study of 16 cases. Hum.Pathol. 16:162, 1985.
- York JC, CR Taylor, RJ Lukes: Monoclonality in giant lymph node hyperplasia. Lab.Invest. 44:77A, 1981.
- Yu GSM, JW Carson: Giant lymph-node hyperplasia, plasma-cell type of the mediastinum, with peripheral neuropathy. Am.J.Clin.Pathol. 66:46, 1976.