



Kübra ORAL^{1, a}

¹ Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi,
Hematoloji Bilim Dalı
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0001-6461-5811

Multifokal Cilt Tutulumu ile Prezente Sistemik Alk Negatif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma: Bir Olgu Sunumu

Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma CD30 ekspres eden periferik T hücreli lenfomaların bir alt tipidir. Sistemik ALK pozitif, sistemik ALK negatif, meme implantıyla ilişkili ve primer kutanöz olmak üzere dört alt tipi bulunmaktadır. Sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma ve primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma morfolojik olarak aynı fakat klinik, prognoz ve tedavi açısından farklılıklar göstermektedir. Burada sistemik semptomlarla başlayan, multifokal cilt tutulumu olan agresif seyirli bir olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif, multifokal cilt tutulumu

Systemic Alk-Negative Anaplastic Large Cell Lymphoma Presenting with Multifocal Skin Involvement: A Case Report

Anaplastic Large Cell Lymphoma is a subtype of CD30-expressing peripheral T-cell lymphomas. There are four subtypes: systemic ALK positive, systemic ALK negative, breast implant related and primary cutaneous. Systemic anaplastic large cell lymphoma and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma are morphologically identical but differ in terms of clinical, prognosis and treatment. Here in, we present a case with an aggressive course presenting with systemic symptoms and multifocal skin involvement.

Key Words: Anaplastic large cell lenfoma, ALK negative, multifocal skin involvement

Giriş

Periferik T hücreli lenfomalar (PTHL), olgun T hücrelerinden kaynaklanan, Hodgkin dışı lenfomaların (NHL) yüzde 15'inden azını oluşturan, agresif seyirli heterojen bir lenfoproliferatif hastalık grubudur (1). Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (ALCL), tüm NHL'ların yüzde 5'inden azını oluşturan CD30 ekspres eden PTHL'nin bir alt tipidir. Sistemik ALK pozitif, sistemik ALK negatif, meme implantıyla ilişkili ve primer kutanöz olmak üzere dört alt tipi tanımlanmıştır (2). Primer kutanöz ALCL genellikle vücudun üst kısmında, 3 ila 4 hafta içinde ortaya çıkan; tek, gruplanmış ya da çok odaklı nodüller olarak ortaya çıkar (3). Vakaların %10 kadarında deri dışı tutulum olarak; genellikle lenf nodu tutulumu görülür. 60 yaş altı ve spontan gerileme iyi prognoz belirtirleri iken, 60 yaş üstü, ekstrakutanöz hastalık ve ekstremitelerde yaygın hastalık bulgusu kötü prognoz göstergeleridir (4). Primer sistemik ALCL ve primer kutanöz ALCL morfolojik olarak aynı fakat klinik olarak farklı iki antitedir (5). Primer kutanöz ALCL, önceden lenfoproliferatif hastalığı olmayan deri ile sınırlı ALK negatif olan durumdur (6). Tanı için eksizyonel cilt biyopsisi yapılması önerilir. Cilt biyopsisi yapılmayan durumlarda en az 4 mm olacak şekilde punch biyopsisi yapılabilir. Primer sistemik ALCL'den şüpheleniliyorsa eksizyonel lenf nodu biyopsisi yapılması önerilir. Bu çalışmada amacımız, cilt tutulumu ile gelen hastalarda sistemik tutulumun mutlaka araştırılması gerektiğini göstermektir.

Olgu Sunumu

Geliş Tarihi : 01.05.2024
Kabul Tarihi : 22.05.2024

Bilinen kronik bir hastalığı olmayan, 69 yaşındaki erkek hasta, vücudunda ele gelen lenf düğümleri olması üzerine genel cerrahi kliniği tarafından lenf nodu eksizyonel biyopsisi yapılmış. Patoloji sonuçlarını beklerken kan değerlerinde bozulma olması üzerine hematoloji kliniğine konsulte edildi.

Yazışma Adresi Correspondence

Kübra ORAL
Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi,
Hematoloji Bilim Dalı
Elazığ – TÜRKİYE

kubraaltun88@gmail.com

Hasta değerlendirildiğinde son zamanlarda olan gece terlemesi ve kilo kaybı mevcuttu. Yaklaşık bir hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularına ek olarak servikal lenf nodlarında büyüme olması üzerine oral antibiyotik tedavisi verilmiş, tedavi sonrası lenf nodlarında küçülme olmayan hastaya genel cerrahi tarafından eksizyonel biyopsi planlanmış. Hastanın genel durumu orta, şuur açık, oryante koopere idi. Solunum sayısı 24/dk, nabız 96/dk, vücut sıcaklığı 37.7°C ve kan basıncı 140/80 mm/Hg idi. Hastanın servikal, axiller ve inguinal bölgede en büyüğünün çapı 3 cm olan lenfadenopatileri mevcuttu. Hepatosplenomegali yoktu. Şekil 1'de görüldüğü gibi göğüs ön duvarı, batin bölgesi, sırtta ve sağ kolunda birkaç adet hiperemik nodüler lezyon mevcuttu. Hastanın laboratuvar bulguları incelendiğinde; lökosit: 61.700 /mm³, nötrofil: 14.400 /mm³, monosit: 47.450 /mm³, hemogloblin: 8.5 g/dL, trombosit: 47.000 /mm³, LDH: 21.835 IU/L, ürik asit: 23.7 mg/dL, üre: 118 mg/dL, kreatinin: 2.95 mg/dL, AST: 566 U/L, ALT: 56 U/L, ALP: 538 U/L, GGT:454U/L, total bilirubin:4,29 mg/dL, direk

bilirubin: 2.44 mg/dL, potasyum: 5.4 mmol/L, kalsiyum: 8.8 mg/dL, fosfor: 5.73 mg/dL, laktat: 16 mmol/L olarak saptandı. Lenf nodu biyopsi patolojisi CD 30 ve CD45 ile diffüz boyanan, CD2 ve CD4 pozitif, EMA seyrek pozitif, CD19, CD20, CD15 ve ALK negatif ALCL olarak tespit edildi. Ciltteki lezyonlardan yapılan deri punch biyopsinin sonucunda da ALCL tutulumu olduğu gösterildi. Şekil 2 ve 3'te görüldüğü gibi hastanın çekilen PET-CT sonucunda dalakta diffüz tutulum ve kemiklerde tutulum tespit edildi. Ann-Arbor evrelemesine göre Evre-4 olduğu, uluslararası prognostik indeks (IPI) skoru 5 olarak belirlendi. Hastanın tetkikleri devam ederken altta yatan tümör yükünün fazlalığı nedeniyle laktik asidoz gelişen hasta, genel durum bozukluğu ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle exitus oldu.

Tartışma

Anaplastik büyük hücreli lenfomalar aynı immunfenotipik ve morfolojik özelliklere sahip fakat; klinik ve genetik özellikler açısından heterojen olan bir grup CD30 pozitif olgun T hücreli lenfomalardır (7). Anaplastik büyük hücreli lenfomalar tüm periferik T hücreli lenfomaların %15'ini oluşturmaktadır (8). Dünya Sağlık Örgütü'nün hematopoietik ve lenfoid doku tümörleri sınıflandırmasına göre Anaplastik Büyük Hücreli Lenfomanın (ALCL) dört alt tipi bulunmaktadır. Bu alt tipler; ALK pozitif, ALK negatif, primer kutanöz ve meme implantıyla ilişkili tiplerdir (9).

Bu olgu; nadir görülen bir durum olarak, multifokal cilt tutulumu olan sistemik, ALK negatif ALCL olduğu tespit edildi.

Sistemik ALCL, agresif lenfomalar gibi hızla büyüyen, lenfadenopati, ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlarla ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık olarak üçte ikisi Evre 3 ya da 4 olarak tanı alır. Bu olgularda; deri, karaciğer, akciğer ve kemiğin ektranodal tutulumu yaygındır (10-12).

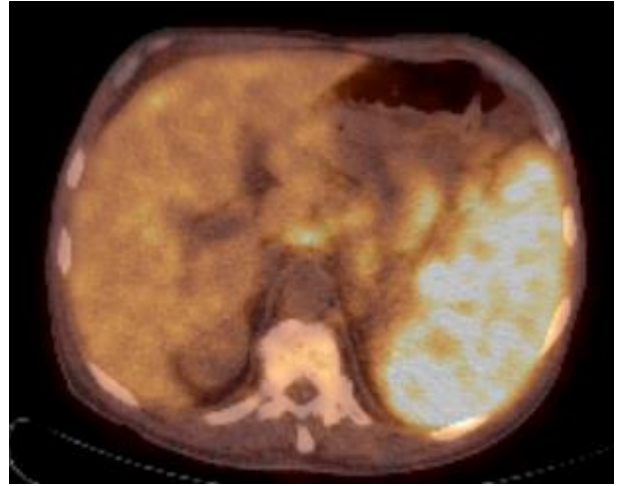
Lenfomalarda yaş, LDH (laktat dehidrogenaz) oranı, Ann-Arbor Evresi, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans ve ektranodal hastalık durumu gibi parametrelerin yer aldığı Uluslararası Prognostik İndeks'e (IPI) göre hastaların prognozunu ön görmede puanlama sistemi kullanılmaktadır.

Sistemik ALCL'de genel sağ kalım ALK pozitiflerde, ALK negatiflere göre daha iyidir (13). IPI, ALK durumundan bağımsız olarak prognozu ön görmede kullanılır. ALK pozitif ALCL olgularında, eğer IPI skoru 3'ün üstünde ise prognozun kötü olduğu görülmüştür (14).

Bu olguda ALK negatifliği tespit edildi ve IPI skoru 5 olarak hesaplandı. Bu bulgular kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirildi. Ayrıca hastanın lenfomaya yönelik testleri tamamlanmadan LDH değerinin normalin üst sınırından yaklaşık 80 kat, ürik asit seviyesinin normalin üst sınırından 3 kat yüksek olması ve KI-67 indeksinin %90 olması altta yatan tümör hücrelerinin çok hızlı proliferasyonu olduğunu düşündürmekteydi.



Şekil 1. Gövdedeki eritemli nodüler multifokal lezyonlar



Şekil 2. PET-CT: Dalakta diffüz tutulum ve kemiklerdeki tutulum görülmekte



Şekil 3. PET-CT: Dalakta diffüz tutulum ve kemiklerdeki tutulum görülmekte

Periferik kutanöz ALCL genellikle gövdede haftalar veya aylar içerisinde ilerleyen tek ve ya gruplar halinde ortaya çıkan nodüler lezyonlardan oluşur. Nodüler lezyonlar zamanla gerileyebilir, fakat; relapslar siktir. Tanı anında multifokal odaklar nadirdir (15).

Bu olgu gibi kliniğe multifokal cilt lezyonları ile gelen hastalarda mutlaka sistemik semptomlar sorgulanmalı ve sistemik tutulum açısından görüntüleme yöntemine başvurulmalıdır.

Periferik kutanöz ALCL'nin, sistemik ALCL'den farkı yavaş seyir göstermesi ve prognozunun iyi olmasıdır (16, 17).

Sistemik ALCL tedavisinde bireyselleştirilmiş tedavi kararı verilerek Brentiksumab Vedotin+CVP (siklofosamid, vinkristin, prednizolon), CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vincristin, prednizolon), CHOEP (siklofosamid, doksorubisin, vincristin, etoposid, prednizolon) tedavileri uygulanabilir (18, 19).

Periferik kutanöz ALCL tedavisinde, tedavi kararı verilirken cilt lezyonlarının tek ya da multifokal durumu, bölgesel lenf nodu tutulumu gibi faktörler göz önüne alınarak değerlendirilir. Tek odakta cilt tutulumu olan

hastada cerrahi eksizyon, radyoterapi yada kendiliğinden regresyon olma ihtimali nedeniyle tedavisiz takip önerilirken, multifokal cilt tutulumu olan hastalarda sistemik semptom varlığına ve bölgesel lenf nodu tutulumuna göre tedavi seçeneği belirlenir (20). Bölgesel lenf nodu tutulumu olan semptomatik ya da asemptomatik hastada Brentiksumab ve CHOP gibi sistemik tedavi verilmesi düşünölmelidir (21, 22).

ALK negatif ALCL; klinik, prognoz ve tedavi şekilleri birbirinden farklı iki alt tipi olan sistemik ALK negatif ALCL ve primer kutanöz ALCL iki farklı antite olarak değerlendirilmelidir. Bu olgu multifokal cilt tutulumu sistemik ALCL'nin deri tutulumu olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; olgu, multifokal deri tutulumu ile seyreden ve nadir görölen ALK negatif sistemik ALCL, primer kutanöz ALCL'den klinik, prognoz ve tedavi yaklaşımı açısından farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bize; multifokal cilt tutulumu olan olgularda sistemik değerlendirmenin mutlaka gözden geçirilmesi gerektiği gerçeğini açıkça göstermiştir. Bu olgu ışığında; benzer vakaların çok merkezli olarak derlenerek literatüre daha fazla katkı sağlanacağı kanaatine vardık.

Kaynaklar

1. No authors. A clinical evaluation of the International Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89: 3909-3918.
2. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ lymphoma: Clinico-pathological findings and outcome. *Blood* 1999; 93: 2697-2706.
3. Kempf W, Kazakov DV, Paredes BE, et al. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with angioinvasive features and cytotoxic phenotype: A rare lymphoma variant within the spectrum of CD30+ lymphoproliferative disorders. *Dermatology* 2013; 227: 346-352.
4. Paulli M, Berti E, Rosso R, et al. CD30/Ki-1-positive lymphoproliferative disorders of the skin--clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: A multicentric study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1343-1354.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Editors). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. in WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2, Lyon: IARC Press, 2008.
6. Kadin ME, Hughey LC, Wood GS. Large-cell transformation of mycosis fungoides-differential diagnosis with implications for clinical management: A consensus statement of the US Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 374.
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017.
8. Laurent C, Baron M, Amara N, et al. Impact of expert pathologic review of lymphoma diagnosis: Study of patients from the french lymphopath network. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2008-2017.
9. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-2390.
10. Filippa DA, Ladanyi M, Wolner N, et al. CD30 (Ki-1)-positive malignant lymphomas: Clinical, immunophenotypic, histologic, and genetic characteristics and differences with Hodgkin's disease. *Blood* 1996; 87: 2905.
11. Kadin ME, Carpenter C. Systemic and primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas. *Semin Hematol* 2003; 40: 244.
12. Nguyen KA, Su C, Bai HX, et al. Disease site as a determinant of survival outcome in patients with systemic anaplastic lymphoma kinase positive anaplastic large cell lymphoma with extranodal involvement: An analysis of 1306 cases from the US National Cancer Database. *Br J Haematol* 2018; 181: 196.
13. Sibon D, Fournier M, Brière J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3939.
14. Suzuki R, Kagami Y, Takeuchi K, et al. Prognostic significance of CD56 expression for ALK-positive and ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma of T/null cell phenotype. *Blood* 2000; 96: 2993.
15. Weaver J, Mahindra AK, Pohlman B, et al. Non-mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma: Reclassification according to the WHO-EORTC classification. *J Cutan Pathol* 2010; 37:516.
16. Woo DK, Jones CR, Vanoli-Storz MN, et al. Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: Characterization of clinical subset with worse outcome. *Arch Dermatol* 2009; 145:667.
17. Benner MF, Willemze R. Applicability and prognostic value of the new TNM classification system in 135 patients with

- primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. Arch Dermatol 2009; 145:1399.
18. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): A global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019; 393:229.
 19. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: A study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood 2014; 124:1570.
 20. Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW, et al. Evaluation of treatment results in multifocal primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: Report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. Br J Dermatol 2018; 179: 724.
 21. Horwitz SM, Scarisbrick JJ, Dummer R, et al. Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: Final data. Blood Adv 2021; 5:5098.
 22. Oliveira A, Fernandes I, Alves R, et al. Primary cutaneous CD30 positive anaplastic large cell lymphoma--report of a case treated with bexarotene. Leuk Res 2011; 35: e190.