



DERLEME/REVIEW

Gastrointestinal Sistem Lenfoproliferatif Lezyonlarına Pratik Yaklaşım

Practical Approach to Gastrointestinal System Lymphoproliferative Lesions

Tuğba Toyran

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

The gastrointestinal tract is the primary localization site of lymphoproliferative lesions ranging from reactive lymphoid hyperplasia to lymphoma. Diagnosis of these diseases is difficult, especially in small endoscopic biopsies. An integrated approach based on clinical, morphological, immunohistochemical and molecular data is needed for accurate diagnosis. In this review, the basic histological features of non-Hodgkin lymphomas in the gastrointestinal tract and the entities included in the differential diagnosis are discussed.

Keywords: Gastrointestinal system, non-Hodgkin's lymphomas, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, extranodal lymphoma

ÖZET

Gastrointestinal sistem, reaktif lenfoid hiperplaziden lenfomaya kadar uzanan lenfoproliferatif lezyonların primer lokalizasyon bölgesidir. Bu hastalıkların teşhisi, özellikle küçük endoskopik biyopsilerde zordur ve doğru tanıya ulaşabilmek için klinik, morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler verilere dayalı entegre bir yaklaşıma ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemede, gastrointestinal sistemde izlenen Hodgkin dışı lenfomaların temel histolojik özellikleri ile birlikte ayırıcı tanıya giren antiteler tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal sistem, Hodgkin dışı lenfomalar, B hücreli lenfoma, T hücreli lenfoma, ektranodal lenfoma

Giriş

Gastrointestinal sistem (GİS), ektranodal lenfomaların en sık görüldüğü (%20-40) bölgedir. GİS'de sistemik lenfomaların sekonder tutulumları daha sık görülmektedir. Primer GİS lenfomaları daha seyrek olup tüm Hodgkin dışı lenfomaların (HDL) %10-15'ini, tüm GİS malign neoplazilerin %1-4'ünü oluşturmaktadır. Primer GİS lenfomalarının etiyojisinde, Helikobakter pylori (HP) enfeksiyonu, çölyak hastalığı (ÇH), immün yetmezlik sendromları, idiyopatik inflamatuvar bağırsak hastalıkları rol oynamaktadır¹.

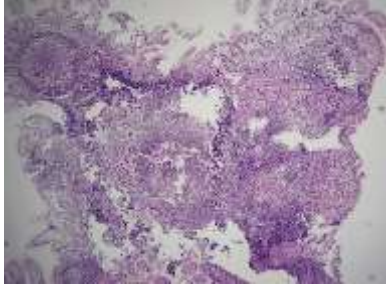
GİS'de lenfoma tanısı bazen hematopatoloji konusunda özel eğitim almış patologlar için bile zor olabilir. Bunun nedeni, ayırıcı tanı zorluğu oluşturan, birbirini taklit eden çok sayıda antitelerin varlığı, endoskopik biyopsilerin küçük ve yüzeysel olmasıdır².

Bu derlemede, GİS lenfoproliferatif hastalıklarının (LPH) temel histopatolojik özellikleri, fenotip, boyut ve derece bakımından kategorize edilerek açıklanmıştır. Ayırıcı tanıda tuzaklar ve taklitçiler vurgulanarak doğru tanıya ulaşmak için pratik bir yaklaşım sunmak amaçlanmıştır.

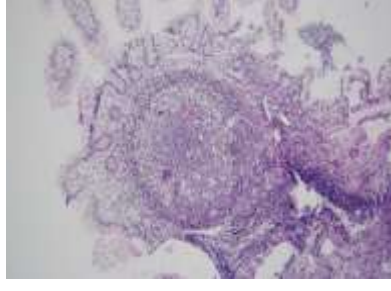
Her bir antitenin klinik ve patofizyolojik özelliklerinin ayrıntılı olarak tartışılması için bu konuda yayınlanmış çok sayıda derleme, kitap ve makaleler incelenmiştir¹⁻⁶.

GİS'ten alınan bir biyopside, lenfoid proliferasyon gördüğümüzde, ilk olarak reaktif ve neoplastik lezyonun ayrımı yapılmalıdır. Lezyonun neoplastik olduğuna karar verdiğimizde ise düşük dereceli, küçük hücreli lenfositik bir lenfoma mı yoksa daha agresif seyirli büyük hücreli lenfoma mı kararı verilmelidir. İlk basamak olarak reaktif (Resim 1)/neoplastik (Resim 2) ayrımında yol gösterici histopatolojik bulgular Tablo 1'de verilmiştir³. Tablo 1'de belirtilen bulguların hiçbirisi tek başına lenfoma için patognomonik değildir. Doğru tanı için birden fazla parametrenin birarada görülmesi gereklidir³.





Resim 1A



Resim 1B



Resim 1C



Resim 1D

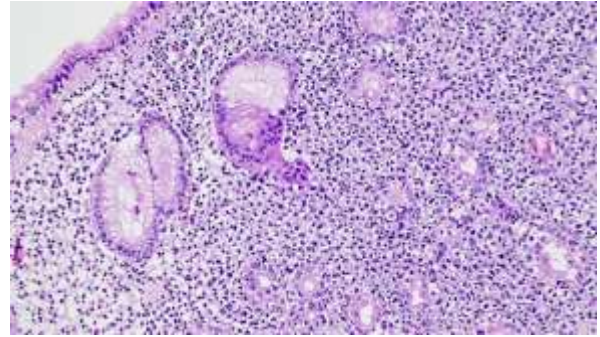
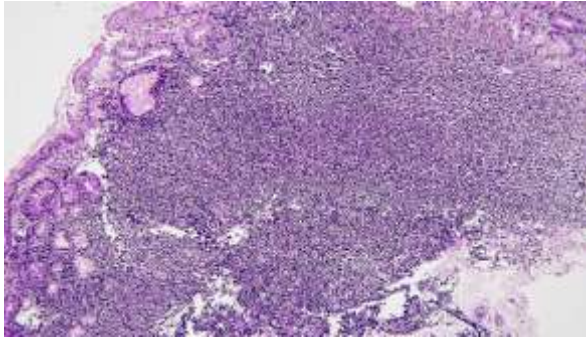


Resim 1E



Resim 1F

Resim 1. İnce barsakta reaktif lenfoid hiperplazi tanılı olgu 1A) Polimorfik morfolojide lenfoid hücreler infiltratif değildir. Hemotoksilen&Eozin (H&E) x40 1B) İyi sınırlı, polarizasyon gösteren ve tingible body makrofajlar içeren lenfoid foliküller mevcuttur. H&E x200 1C) İmmünohistokimyasal (İHK) yöntemle uygulanan CD20 reaktif B lenfositlerde pozitif (+), 1D) CD3 reaktif T lenfositlerde pozitif (+) 1E) BCL-2 germinal merkezlerde negatif (-), 1F) Ki67 ile reaktif germinal merkezlerde yoğun ve polarize boyanma görülmektedir. x40.



Resim 2. 2A) Lenfoid neoplazilerde, lamina propria'yı kaplayan yoğun monomorfik atipik lenfositlerin infiltrasyonu görülüyor. 2B) Glandlar neoplastik lenfositler (lenfoepitelyal lezyon) tarafından infiltre edilir/silinir. (H&E 100x ve 200x).

Tablo 1. GİS'de lenfoid neoplaziyi düşündürmesi gereken histopatolojik özellikler³.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Lenfoid neoplazilerde, sentrosit benzeri hücreler, tabakalar oluşturarak, lamina propriada glandüler yapıları ortadan kaldırır ve polipoid görünüm oluşturur. 2. Glandüler yapılar neoplastik lenfoid hücreler ile infiltredir. 3. Polarizasyon kaybı gösteren ve tingible body makrofajların görülmediği atipik foliküllerde, mantle zon daralmış veya kaybolmuştur. 4. Lenfoid infiltrasyon monomorfiktir. 5. Sitolojik veya fenotipik olarak atipik lenfositler tek tek infiltrasyon gösterir veya gruplar oluşturur.

Moleküler yöntemler, reaktif lenfoid hiperplazi veya lenfoma ayırımında yol gösterici olabilir. Reaktif lezyonlar, genellikle immünooglobulin (Ig) ve T hücre reseptör (TCR) genlerinin poliklonal re-aranjmanı ile ilişkilidir; lenfoproliferatif hastalıklar ise monoklonal gen paternleri gösterir. Aslında antijen kaynaklı monoklonal popülasyonlar, inflamatuvar, enfeksiyöz veya otoimmün hastalıklarda da görülebilir⁷. Bu nedenle, monoklonalite bulgusu mutlaka lenfoma olduğu anlamına gelmez ve moleküler biyolojinin sonuçları her zaman klinik-patolojik bulgularla korele edilmelidir.

Kapsamlı fenotipik ve moleküler çalışmalara rağmen, bazen kesin tanıya gidilemez. Bu gibi durumlarda, “atipik lenfoid proliferasyon”, “önemi belirsiz lenfoid atipi” gibi ifadeler kullanılabilir. Bu tür lezyonların tedavisinde klinik tablo, endoskopik bulgular ve görüntüleme yöntemleri hastanın tedavisini yönetmede yol gösterici olacaktır^{3,8}.

Lenfoid proliferasyonun reaktif/neoplastik ayırımından sonra, GİS lenfomalarının primer mi yoksa sistemik bir lenfoid neoplazinin sekonder tutulumu mu olduğuna karar vermek gerekir. Bu iki grubu ayıran klinik kriterler ilk olarak 1961’de Dawson tarafından önerilmiştir. Bir HDL, eğer tanı sırasında: periferik ve/veya mediastinal lenfadenopati yoksa; kan değerleri normalse, karaciğer ve dalak tutulumu yoksa, lezyon primer GİS lenfoması olarak kabul edilir⁹.

GİS HDL’lar çoğunlukla (%90) B hücre fenotipindedir. GİS lenfomalarında anatomik dağılım coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterir. Örneğin batı ülkelerinde mide, orta doğuda ise ince barsak tutulumu yaygındır. Mide ve ince barsak tüm GİS lenfomaların %80-85’ini oluşturur¹. Histolojik alt tiplere göre anatomik bölgeler Tablo 2’de verilmiştir^{1,3}.

Tablo 2. GİS lenfomalarında histolojik alt tiplere göre anatomik bölgeler^{1,3}

Histolojik alt tip	En sık görüldüğü lokalizasyon
B hücreli fenotip (vakaların %90’ı)	
Ekstranodal marjinal zon lenfoma (MALT)	Mide, ince bağırsak
Alfa ağır zincir hastalığı	Jejunum, ileum
Diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS	Mide, İleoçekal
Burkitt lenfoma	İleoçekal, mide, ince bağırsak
Plazmablastik lenfoma	Rektum, anal bölge
Mantle hücreli lenfoma	Tüm GİS
Foliküler lenfoma	Duodenum, kalın bağırsak
Postransplant sonrası lenfoproliferatif bozukluk	Tüm GİS
T/NK hücreli (vakaların %5-9’u)	
Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma (EİTL)	İnce bağırsak
Monomorfik epitelyotropik intestinal T hücreli lenfoma (MEİTL)	İnce bağırsak
NK/T hücreli lenfoma	İnce bağırsak, kalın bağırsak
Periferik T hücreli lenfoma, NOS	Kalın bağırsak, ince bağırsak
T/NK hücreli lenfoproliferatif bozukluk	İnce bağırsak, kalın bağırsak
Transplant sonrası lenfoproliferatif bozukluklar	Tüm GİS
Klasik Hodgkin lenfoma (vakaların < %5’i)	Rektum

GİS Hodgkin dışı B hücreli lenfomalar

Hodgkin dışı GİS lenfomaları sınıflandırırken, hücre boyutlarına göre küçük-orta ve orta-büyük boyutlu B hücreli lenfomalar olarak ayrılırlar^{1,6}.

Küçük-orta boyutlu B hücreli lenfomalar

Ekstra-nodal marjinal zon lenfoma (ENMZL)

Mantle hücreli lenfoma (MHL),

Foliküler lenfoma (FL)

Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma(KLL/SLL).

Orta büyük boyutlu lenfomalar

Burkitt lenfoma (BL),

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL),

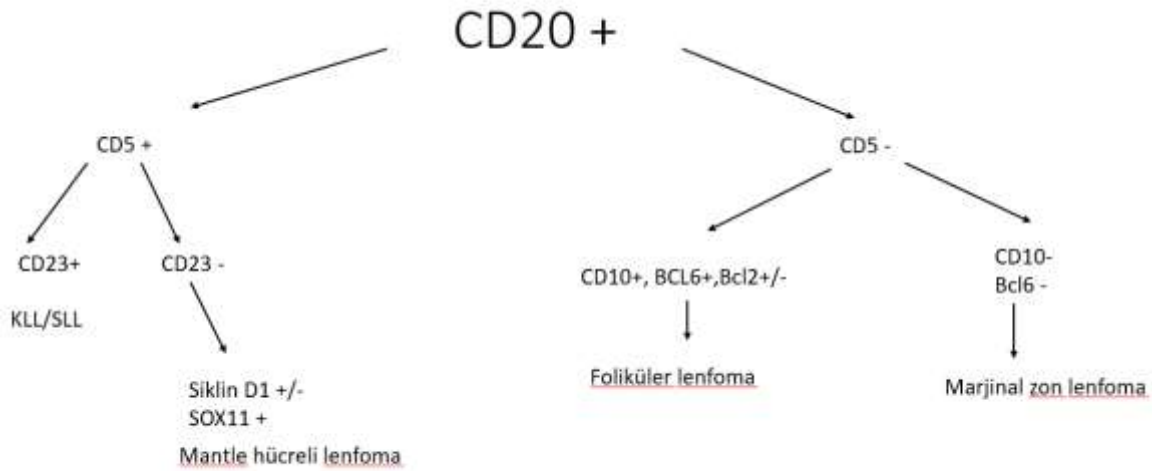
Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, Başka türlü tanımlanamayan (YDBHL NOS),

MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearanjmanı gösteren YDBHL (Double hit/triple hit lenfoma, DHL/THL),

IRF4 re-aranjmanı gösteren gösteren büyük B hücreli lenfoma (BBHL)

Plazmablastik lenfoma (PBL) olarak sınıflandırılır.

Küçük - orta boyutlu B-hücreli hodgkin dışı lenfomaların ayırımında yardımcı immünohistokimyasal boyama paterni Şekil 1'de gösterilmiştir^{6, 10}.



Şekil 1. Küçük - orta boyutlu B-hücreli hodgkin dışı lenfomaların ayırımında yardımcı immünohistokimyasal boyama paterni^{6, 10}.

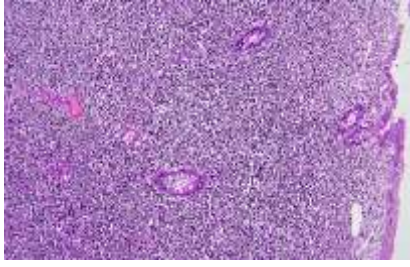
Küçük-orta boyutlu B hücreli lenfomalar

Ekstra-nodal marjinal zon lenfomalar (ENMZL), çoğunlukla mide ve ince bağırsağın mukoza ile ilişkili lenfoid dokusunda (MALT) ortaya çıkan yavaş seyirli B hücreli HDL'lardır. Vakaların çoğu otoimmün hastalık veya midede HP veya ince barsakta Campylobacter jejuni enfeksiyonu ile kronik antijenik uyarılma sonucu gelişir. Mide MALT lenfomalarının %90'ından fazlasından HP sorumludur^{10,11}.

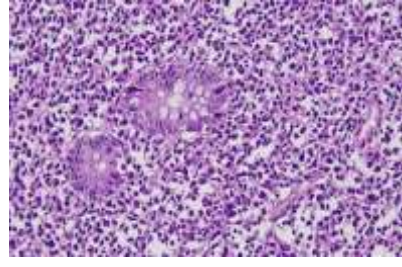
Histolojik olarak, ENMZL, lamina propria'yı genişletip, submukozaya uzanım gösteren, diffüz veya nodüler patern sergileyen neoplastik, küçük çaplı B hücre tabakalarından oluşur (Resim 3A). Neoplastik hücreler glandüler yapıları infiltre ederek lenfoepitelyal lezyon (LEL) oluşturur. LEL, glandüler yapıları atake eden 3 ve 3'ten fazla neoplastik lenfositlerin intraepitelyal kümeler oluşturması olarak tanımlanmaktadır. Neoplastik hücreler, marjinal zon hücrelerinden, monositoid, sentrosit benzeri, küçük hücreli ve plazmasitoid morfolojiye kadar değişken sitolojik özelliklere sahiptir (Resim 3B). Marjinal zon hücreleri küçük-orta boyutlu, nükleolü belirsiz, soluk/berrak sitoplazmalı, hafif düzensiz nükleer konturlara sahiptir. Plazmasitoid diferansiyasyon gastrik ENMZL'in 1/3'ünde görülür^{1, 11}.

ENMZL'nin özgün bir immünohistokimyasal belirteci yoktur. Pan-B hücre belirteçleri, CD20, Pax5, CD19 ekspresyonu gösterir. CD5 ve CD23 negatifliği ile KLL/SLL'den, CD10, Bcl6 negatifliği ile FL'dan, Siklin D1 negatifliği ile MHL'dan ayrılabilir. CD5 ve CD23 belirteçlerinin pozitif olduğu az sayıda vaka bildirilmiştir ancak bu belirteçler hiçbir zaman diffüz kuvvetli bir boyanma paterni göstermez. Bcl2 pozitifdir.

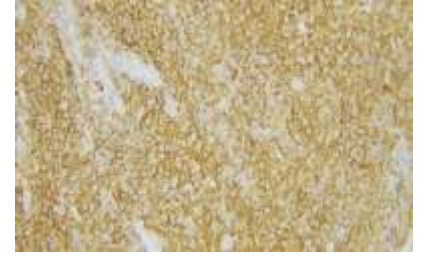
Ki67 proliferasyon indeksi düşüktür. Olguların yaklaşık yarısında aberran CD43 ekspresyonu görülür (Resim 3E).



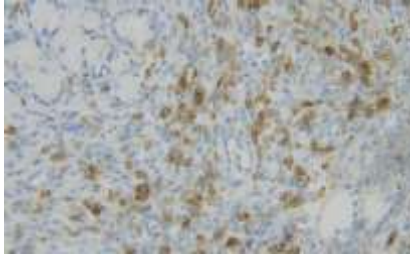
Resim 3A.



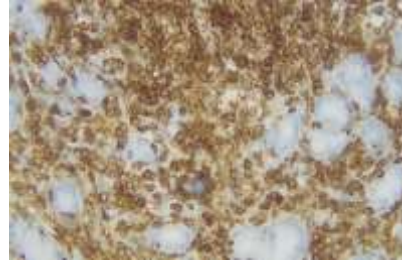
Resim 3B.



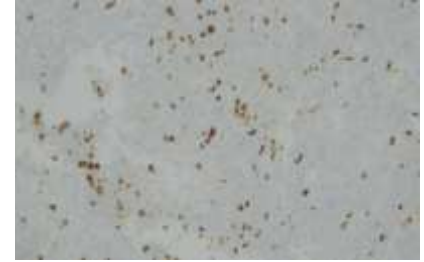
Resim 3C.



Resim 3D.



Resim 3E.



Resim 3F.

Resim 3A-B) Mide mukozasında, lamina propriayı genişleten, glandüler yapıları yıkıma uğratan lenfoid proliferasyon görülüyor H&E x100 ve x400, 3C) İHK yöntemle uygulanan CD20(+), 3D) CD5 (-), 3E) CD43'te aberran pozitif (+) boyanma görülüyor. 3F) Ki67 ile proliferasyon indeksi düşük olarak belirleniyor (%10). x400.

IgM, ENMZL'da genellikle pozitifdir, IgA ağır zincirleri ise alfa ağır zincir hastalığında eksprese edilir. IRTA1 pozitifliği çoğunlukla monositoid morfoloji gösteren vakalarda görülmektedir. MNDA değişken boyanma paterni gösterir. Plazmasitoid diferansiyasyon durumunda, kappa ve lambda ile hafif zincir kısıtlaması gösterilebilir^{1, 6}.

Özellikle kronik inflamatuvar durumlarda, örneğin HP ilişkili gastritte, reaktif lenfoid hiperplazi ile ENMZL ayrımı çok zor olabilir. Bu gibi durumlarda, infiltrasyonun atipik veya şüpheli olduğu belirtilip, 3-4 ay sonra biyopsi tekrarı önerilebilir. HP varlığı biyopsi raporlarında mutlaka belirtilmelidir. Çünkü mide MALT lenfoma tanılı hastalarda, HP tedavisi hastaların 2/3'ünde başarılı sonuçlar verir^{1, 3,11}.

Reaktif lenfoid hiperplazi ile ENMZL ayrımında, Tablo 3'te özetlenen Wotherspoon¹² puanı (tedavi görmemiş vakalar için) ve GELA¹³ puanı (tedavi sonrası değerlendirmeler için) skorlama sistemleri kullanılabilir^{12,13}.

ENMZL tanısı genellikle bir dışlama tanısıdır ve geniş bir İHK panel gerektirir. Pediatrik popülasyonda ENMZL, atipik marjinal zon hiperplaziden (AMZH) ayırt edilmelidir. Bu lezyon, bilinmeyen inflamatuvar tetikleyicilerin bir sonucu olarak, çocuk ve ergenlerin apendiks ve bademciklerinde oluşur. Lokal olarak yayılmaz veya sistemik hastalığa dönüşmez. Histolojik olarak, AMZH, immünglobulin genlerinin poliklonal re-aranjmanı ile karakterizedir¹⁴.

ENMZL'de plazmasitik farklılaşma tüm dokuda belirgin olduğunda, ekstramedüller plazmasitom ayırıcı tanıda düşünülebilir. Klinik bulgular ve B hücre belirteçlerinin pozitifliği ayırıcı tanıda yardımcı bulgulardır.

Sentroblast veya immünoblast benzeri büyük hücrelerin tabakalar oluşturması (> 20'den fazla hücre agregatı oluşturması ve/veya > %10 kohezif büyük hücreye sahip alanlar bulunması) ENMZL'yi dışlar ve DBBHL tanısı koydurur. Hem yüksek hem de düşük dereceli alanlar mevcutsa, ENMZL'ya eşlik eden DBBHL şeklinde raporlanmalıdır^{1,3,11}.

Alfa ağır zincir hastalığı (İmmünoproliferatif ince bağırsak hastalığı), immünoglobulin hafif zincirleri içermeyen monoklonal alfa ağır zincir sekresyonu ile karakterize, ince bağırsak ENMZL'nin patolojik bir varyantıdır. Akdeniz kökenli adolesan veya genç yetişkinleri etkiler ve malabsorpsiyon, ishal, ateş ve kilo

kaybı ile kendini gösterir. Histolojik olarak belirgin plazmasitik diferansiyasyon gösteren MALT lenfoma özelliğindedir¹⁵.

Tablo 3. Tedavi sonrası Gela ve tedavisiz gastrik ENMZL için Wotherspoon puanlama sistemi^{1, 3, 12, 13}

Wotherspoon puanlama sistemi		
Puan	Tanı	Histopatolojik özellikler
0	Normal mukoza	Lamina propriada dağınık lenfositler ve plazma hücreleri var. LEL yok.
1	Aktif gastrit	Lamina propriada inflamatuvar lenfoid infiltrat var. LEL yok.
2	Lenfoid foliküllü aktif gastrit	Lenfoid foliküllerin eşlik ettiği lenfoid infiltrat var. LEL yok.
3	Şüpheli lenfoid infiltrat, muhtemel reaktif	Seyrek LEL ile birlikte lamina propriada diffüz infiltrasyon gösteren küçük lenfositlerle çevrili lenfoid foliküller var.
4	Şüpheli lenfoid infiltrat, muhtemel lenfoma	Fokal LEL ile birlikte lamina propria ve glandüler yapıları diffüz infiltre eden marjinal zon lenfositleri ile çevrili lenfoid foliküller var.
5	ENMZL	Diffüz LEL ile birlikte, mide mukozasını silen yoğun lenfoid infiltrat var.
Gela puanlama sistemi		
0	Tam yanıt	Lamina propriada dağınık lenfositler ve plazma hücreleri var. LEL yok. Lamina propriada fibrozis mevcut.
1	Minimal rezidüel hastalık	Lamina propria, muskularis mukoza ve submukozada lenfoid kümeler var. LEL yok. Lamina propriada fibrozis mevcut.
2	Rezidüel hastalığa yanıt var	LEL+/-, periglandüler lenfoid infiltrat ve lamina propriada fokal fibrozis mevcut.
3	Değişiklik yok (EZMZL kalıcı)	Çoğunlukla LEL ile birlikte mide mukozasını silen yoğun lenfoid infiltrat mevcut.

ENMZL: Ekstranodal marjinal zon lenfoma

LEL: Lenfoepitelyal lezyon

Foliküler lenfoma (FL), GİS'de primer olarak görülebilir. GİS'in primer FL'sı genellikle duodenum ikinci kısmında, multiple polipler olarak ortaya çıkar^{16,17}. Üst GİS endoskopisi sırasında, insidental, küçük polipoid lezyonlar olarak izlenir. Histolojik olarak, lenfoid infiltrat, genellikle lamina propriada sınırlıdır. Submukozaya minimal yayılım gösterebilir. Bölgesel lenf düğümleri genellikle korunmuştur. Neoplastik foliküller polarize değildir, tingible body makrofajları yoktur ve mantle zon kaybolmuştur. Neoplastik hücreler, küçük sentrositlerden (kaba kromatinli ve çentikli nükleuslu) ve dağınık sentroblastlardan (büyük, açık kromatinli, oval yuvarlak nükleuslu ve nükleer membrana yakın 2-3 adet küçük nükleollü hücreler) oluşur. Bu hücreler, İHK yöntemle uygulanan CD20, CD10, Bcl6 ve Bcl2 (+) pozitif; CD5, Siklin D1, CD43, CD23, MNDA ve IRTA1 (-) negatiftir. HGAL ve LMO2 gibi germinal merkez belirteçleri pozitifdir. Lenfoid hücreler IgA ile pozitifdir. Foliküler dentritik hücre (FDH) ağ yapıları karakteristik olarak neoplastik foliküllerin çevresine itilir. Bu özellik, CD21 ve/veya CD23 belirteçleri ile gösterilebilir. AID ekspresyonu, sistemik foliküler lenfomaya göre primer GİS FL'lerinde azalmıştır. Ki-67 proliferasyon indeksi düşüktür ve polarize değildir. t(14;18)(q32;q21) translokasyonuna bağlı Bcl2 aşırı ekspresyonu görülür^{6, 18}.

Daha agresif klinik bulgular izlendiğinde örneğin neoplastik hücreler duodenal duvarı tam kat infiltre ettiğinde, mezenter ve/veya bölgesel lenf düğümlerine yayılım olduğunda ve Bcl2 protein ekspresyonu ve/veya BCL2 gen translokasyonlarının olmadığı durumlarda, sistemik foliküler lenfoma düşünülmelidir.

Primer duodenal FL genellikle düşük dereceli bir neoplazmdir. Prognozu çok iyidir, spontan regresyon görülebilir¹⁸.

FL'larda düşük veya yüksek dereceli lenfoma sınıflaması sentrosit ve sentroblast sayılarına göre belirlenmektedir⁶.

Düşük Dereceli (Derece1-Derece2)

Derece 1:1 Büyük büyütme alanında (BBA) 0-5 sentroblast

Derece 2: 1 BBA'da 6-15 sentroblast

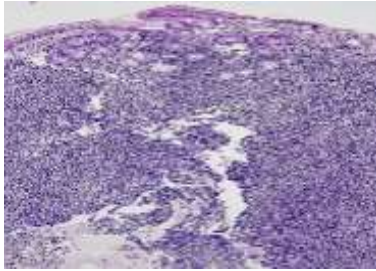
Yüksek dereceli (Derece 3)

1BBA'da > 15 sentroblast

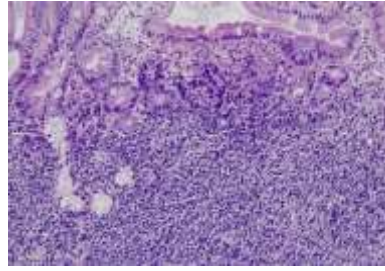
Derece 3A sentrosit var

Derece 3B sentrosit yok

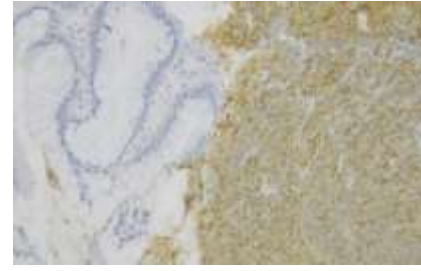
Mantle hücreli lenfoma (MHL), primer GİS lenfomalarının %4'ten azını oluşturur. Genellikle 6. ve 7. dekatta görülmektedir. Özellikle kalın bağırsakta, lenfomatoid polipozis olarak izlenir. Histolojik olarak MHL, submukozaya yayılım gösteren, diffüz, nodüler veya nadiren perifoliküler lenfoid infiltrat oluşturur. ENMZL'dan farklı olarak, glandüler yapılar korunur, LEL nadirdir ve lenfoid infiltrat daha derine yerleşir. Neoplastik hücreler, küçük-orta çaplı, düzensiz nükleer kontürlü ve dar sitoplazmalıdır (Resim 4). MHL'larda, morfolojik olarak daha agresif seyreden, blastoid ve pleomorfik varyantlar mevcuttur. İHK yöntemle CD20, CD5, Siklin D1 ve SOX11 belirteçleri ile güçlü pozitif boyanma gösterir. Bu belirteçlerden birinin negatifliği söz konusu olabilir. Özellikle, CD5 negatif MHL'lar tipik olarak ektranodal bölgelerde görülür ve bu lenfomalarda prognoz daha iyidir^{1, 6, 19}. CD3, CD10, Bcl6 ve CD23 belirteçleri genellikle negatiftir^{6,20}. KI67 ile proliferasyon indeksi %30 ve üzeri olduğunda MHL agresif seyir göstereceği bilinmelidir²¹. MHL vakalarının %95'inden fazlasında, t(11;14)(q13; 32) translokasyonuna bağlı Siklin D1 aşırı ekspresyonu görülür⁶.



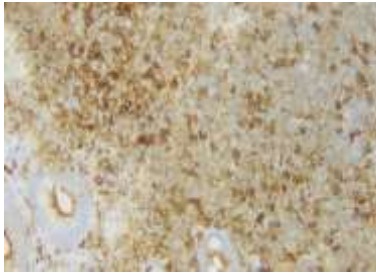
Resim 4A



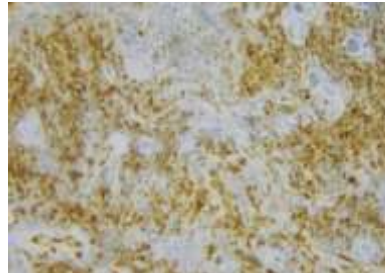
Resim 4B



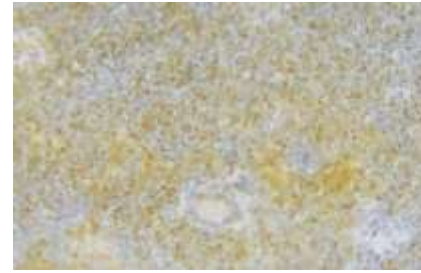
Resim 4C



Resim 4D



Resim 4E



Resim 4F

Resim 4A) Bulbusta, monomorfik küçük-orta boyutlu neoplastik hücrelerin, lamina propriada ve submukozal alanda diffüz infiltrasyonu görülmektedir. H&E x100 4B) Nadiren LEL'ler izlenebilir. H&E, x200 4C) İHK yöntemiyle uygulanan CD20 (+), 4D) CD5 pozitif (+), 4E) Siklin D1 pozitif (+), 4F) SOX11 pozitif (+). x400.

MHL'nın ana ayırıcı tanısı, KLL/SLL iledir. KLL/SLL, genellikle periferik kan ve nodal tutulum gösterir. KLL/SLL, sistemik yayılım sonucu olarak mide, barsak ve apendikte interstisyel ve intravasküler infiltrasyon gösterebilir. Histolojik olarak, nükleer kontürleri düzenli, yuvarlak nükleuslu ve koyu kromatinli, küçük lenfositlerden oluşur. Diffüz veya nodüler infiltrasyon gösterir (Resim 5). Orta büyüklükte, nükleolü belirgin paraimmunoblastlardan oluşan proliferasyon merkezleri MHL'da izlenmez. İHK olarak KLL/SLL, CD20, CD23 ve CD5 belirteçleri ile pozitifdir, MHL'dan farklı olarak, Siklin D1 ve SOX11 ile negatiftir. CD200 ve LEF1 genellikle pozitifdir²².



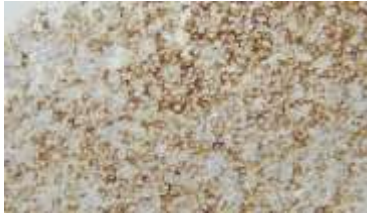
Resim 5A



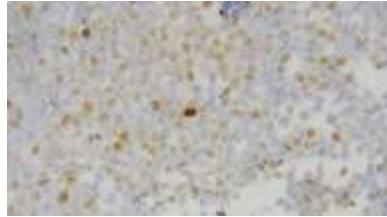
Resim 5B



Resim 5C



Resim 5D



Resim 5E

Resim 5A) KLL/SLL'de neoplastik lenfositler küçüktür arada dağınık paraimmunoblastlar görülür. H&E x400. 5B) İHK yöntemi ile uygulanan CD20 (+), 5C) CD5 (+), 5D) CD23 (+) ve 5E) Lef 1 (+) belirteçleri pozitifdir. x400.

Orta-büyük boyutlu B hücreli lenfomalar

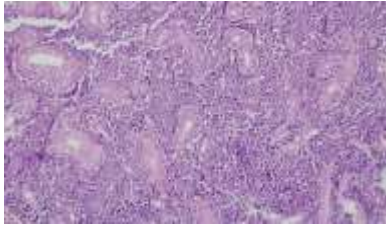
Bu grup lezyonlar, obstrüksiyon, GIS kanaması ve/veya perforasyon gibi agresif klinik bulgularla seyreden yüksek dereceli lenfomaları (BL, DBBHL, HGBl NOS, DHL/THL, IRF4 re-aranjmanı içeren BBHL ve PBL) içerir^{1,6}.

Burkitt lenfoma (BL), tipik olarak ektranodal bölgelerde veya lösemik hastalık olarak ortaya çıkan agresif HDL'dir. Üç epidemiyolojik varyantı tanımlanmıştır: Endemik BL, sporadik BL ve immün yetmezlik ilişkili BL.

Endemik BL, Afrika bölgesinde görülür. Çocuk ve genç erişkinlerde, çene ve yüz kemiklerinde, büyük lezyonlar olarak ortaya çıkar. Sporadik ve immün yetmezlik (çoğunlukla HIV) ilişkili vakalar tüm dünyada bildirilmektedir. Geniş bir yaş dağılımına sahiptir ve Batı ülkelerinde yetişkin bireylerde izlenen HDL'ların yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır²³. İmmün yetmezlik ilişkili BL, genellikle nodal veya lösemik hastalık ile kendini gösterirken, sporadik BL, çoğunlukla GIS ve karın boşluğunda ortaya çıkar⁶.

BL'da oldukça karakteristik olan, tingible body makrofajların lezyon boyunca dağılıp, lenfoma hücreleri arasında boşluk şeklinde görülmesi sonucunda, yıldızlı gökyüzü manzarası oluşmasıdır. Neoplastik hücreler, orta çaplı, yuvarlak nükleusa, nükleusun santralinde multiple nükleollere sahip, monomorfik hücrelerden oluşur. (Resim 6) Havada kurutulmuş Giemsa boyalı preparatlarda, koyu mavi boyalı sitoplazmalarında, vakuoller izlenebilir. Genellikle immün yetmezlik ile ilişkili vakalar, daha pleomorfik ve/veya plazmasitoid diferansiyasyon göstermektedir. İHK olarak tümör hücreleri, CD10 ve Bcl6 belirteçleri ile pozitif iken Bcl2 negatiftir. Ki-67 ile proliferasyon indeksinin %100'e yakın olması en önemli bulgusudur. Eğer Ki67 proliferasyon indeksi <%95 ise DBBHL veya double-hit lenfoma düşünülmelidir.

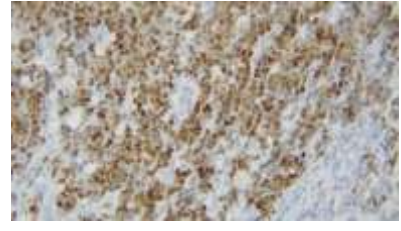
C-myc translokasyonu, BL tanısında, en önemli genetik anomalilerden birisidir. t(8;14)(q24;q32) veya alternatif t(2;8)(p12;q24) ve t(8;22)(q24;q11) translokasyonları BL'da önemli patojenik rol oynar²⁴. İHK yöntemiyle uygulanan, CD38, MUM1, CD43 ve SOX11 belirteçlerinin ekspresyonu değişkendir. Tdt, Siklin D1, CD23 ve CD5 ise her zaman negatiftir. EBER in situ hibridizasyon ile pozitifliği, endemik ve immün yetmezlik ilişkili BL'lerin çoğunda bildirilmiştir. BCL6 ve/veya BCL2 re-aranjmanı mevcut değildir⁶. Klasik BL'lerin yaklaşık %10'unda MYC re-aranjmanı yoktur³. Bu gibi durumlarda, tanıda agresif B hücreli lenfoma tanısı verilip, olası BL taklitçilerini dışlamak için klinik, morfolojik ve moleküler kriterlerin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.



Resim 6A.



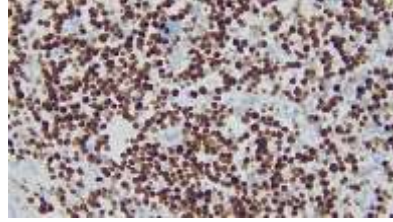
Resim 6B.



Resim 6C.



Resim 6D.



Resim 6E.

Resim 6A) İnce barsak mukozasında, orta büyüklükte, monomorfik lenfositlerin, kare şeklinde sınırları görülmüştür. Yüksek proliferasyon indeksine bağlı çok sayıda apoptotik cisim mevcuttur. H&E x400 6B) İHK yöntemiyle uygulanan CD10 ve 6C) Bcl-6 pozitif (+), 6D) c-Myc kuvvetli pozitif (+) boyanma gösteriyor. 6E) Ki-67 ile proliferasyon indeksi %100'e yakındır. x400.

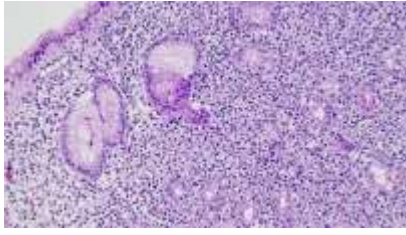
BL, blastoid MHL'dan CD5 ve Siklin D1 negatifliği ile, prekürsör B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfomadan tdt veya CD34 gibi immatür belirteçlerin negatifliği ile, YGBHL (NOS, DH/TH) ve DBBHL'dan, daha küçük, monoton hücrelerden oluşması ve Bcl2 negatifliği, MYC translokasyonu göstermesi gibi farklı morfolojik ve fenotipik özelliklerle ayırt edilebilir⁶.

11q aberasyonlu Burkitt benzeri lenfoma, çoğunlukla çocuklarda, genç erişkinlerde ve nakil sonrası nodal bölgelerde ortaya çıkan, nadir, agresif seyirli B hücreli HDL'dır. BL'dan, daha pleomorfik ve büyük çaplı hücrelerden oluşur. Belirsiz bir nodüler büyüme paterni göstermektedir. MYC re-aranjmanı tipik olarak yoktur, kromozom 11q alterasyonu mevcuttur^{6,25}.

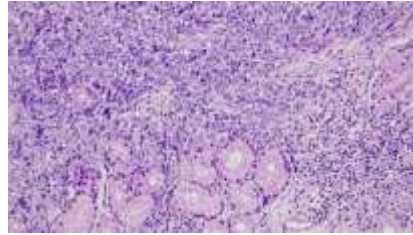
Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), büyük B hücrelerinin, normal yapıyı ortadan kaldırıp, diffüz büyüme paterni gösterdiği lenfoid neoplazmlardır. Yoğun infiltrasyona bağlı geniş ülsere lezyonlar olarak görülür. DBBHL'lar, tüm primer GİS HDL'ların yaklaşık %45-50'sini oluşturur. Primer olarak veya düşük dereceli lenfomaların progresyonu sonucu gelişebilir²⁶.

Tümörde, sentroblastik tip (oval-yuvarlak nükleuslu, periferik yerleşimli 2-3 adet nükleol içeren büyük B lenfositler), immünoblastik tip (iri, yuvarlak nükleuslu ve santral yerleşimli tek büyük nükleol bulunan B lenfositler), anaplastik tip, plazmablastik tip gibi morfolojik alt tipler görülebilir. Nadirde olsa iğsi veya taşlı yüzük hücre morfolojisi bildirilmiştir^{6,26}. GİS'de morfolojik alt tiplerden en sık immünoblastik tip görülmektedir⁶.

Neoplastik hücreler İHK yöntemiyle, panB hücre belirteçleri (CD20, CD19, PAX5, CD79a) ile güçlü pozitifdir. CD10, Bcl6, MUM1, Bcl2 ve c-Myc belirteçleri değişken pozitiflik gösterebilir (Resim 7). CD30, CD23 ve CD5 belirteçleri ara sıra pozitif olabilir ancak Siklin D1, SOX11 ve tdt her zaman negatiftir. Ki-67 ile proliferasyon indeksi değişken olmakla birlikte %25-30'u aşar.



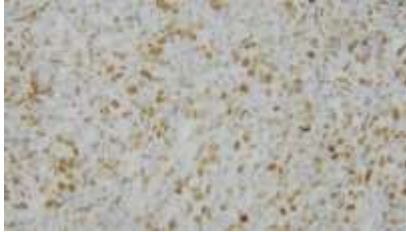
Resim 7A



Resim 7B



Resim 7C



Resim 7D



Resim 7E



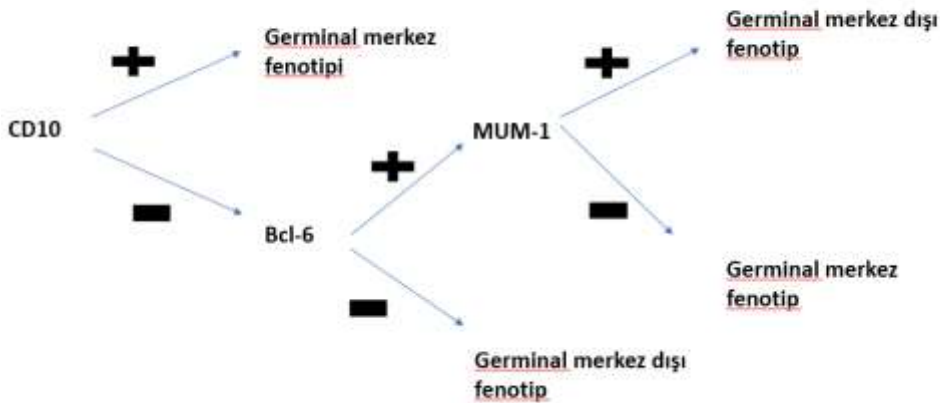
Resim 7F

Resim 7A-B) DBBHL, diffüz infiltratif, büyük boyutlu lenfositlerden oluşmaktadır. H&E x200 7C) İHK yöntemiyle uygulanan CD10 negatif (-), 7D) Bcl6 pozitif (+), 7E) C-myc pozitif (+), 7F) Mum-1 pozitif (+) olup bu DBBHL germinal merkez dışı fenotip göstermektedir. x400.

EBER in situ hibridizasyon ile genellikle yaşlı hastalarda (50 yaş üzeri) pozitiflik gösterebilir. Bu lenfomalar, EBV-pozitif BBHL şeklinde isimlendirilir. Bu tanının konulabilmesi için herhangi bir immün yetmezlik durumunun olmaması gerekir ⁶.

Tedavi yanıtlarının farklılık göstermesi nedeniyle olgular germinal merkez veya germinal merkez dışı fenotip içeren şekilde sınıflandırılmalıdır²⁷. Bu nedenle İHK yöntemiyle uygulanan CD10, Bcl6 ve MUM1 ekspresyonlarının sıralı bir şekilde değerlendirmesine dayalı Hans algoritması kullanılmaktadır²⁸ (Şekil 2).

Hans algoritması

Şekil 2. Hans algoritması²⁸

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, GİS lenfomalarında, Hans algoritmasının prognozda ve sağkalımda anlamlı bir fark oluşturmadığı, Bcl-2 ve c-myc translokasyon durumunun daha önemli olduğu vurgulanmaktadır. İHK olarak Bcl-2 (>%50) ve C-myc (>%40) pozitif olan vakalar önemli ölçüde daha kötü prognoz göstermektedir²⁹. Myc/Bcl2 birlikte ekspresyonu, MYC ve BCL2 re-aranjmanının kesin bulgusu değildir. Bu nedenle, bu pozitiflik sadece DHL/THL tanısı için vakaları FISH analizlerine yönlendirmek için kullanılabilir³⁰.

"DBBHL ve BL arasında ara özelliklere sahip büyük B hücreli lenfomalar" olarak bilinen lezyonlar, şu anda yüksek dereceli B hücreli lenfoma (YDBHL) olarak adlandırılmaktadır. Bu lenfomalar, YDBHL NOS, MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 re-aranjmanları gösteren (DHL/THL) olarak tanımlanan alt gruplara ayrılır. Bu tümörler, çoğunlukla büyük hücreli veya blastoid morfolojiye sahiptir. İHK yöntemle uygulanan, CD10, Bcl6, Bcl2 ve Myc YDBHL NOS'ta değişken şekilde eksprese edilir^{6,31}.

DBBHL'lar, karsinomlardan keratin negatifliği ile, B-ALL'den tdt negatifliği ile blastoid morfoloji gösteren MHL'dan Siklin D1 negatifliği ile ayırt edilebilir⁶.

IRF4 re-aranjmanı gösteren büyük B hücreli lenfoma (BBHL), Dünya Sağlık Örgütü hematolenfoid tümörler sınıflaması 4.baskısında tanımlanmış bir lenfoid neoplazmdir. Özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde (3-18 yaş) görülmektedir. Tüm YDBHL'ların %1'den azını oluşturur. Vakaların üçte birinde, primer GİS tutulumu bildirilmektedir³². Histolojik olarak, IRF4 re-aranjmanı gösteren BBHL'lar, açık kromatinli orta-büyük çaplı monoton lenfositlerin proliferasyonundan oluşur. Tümör, foliküler, foliküler ve diffüz veya pür diffüz büyüme paterni gösterebilir. Neoplastik nodüller, büyük, yuvarlak ve FL'ya benzer şekilde sırt sırtadır. Mantle zonları yoktur veya çok incedir. İHK yöntemle uygulanan, MUM1, güçlü ve diffüz pozitif boyanma gösterir. Fenotipik olarak germinal merkez kökenlidir, Bcl6 pozitif, CD10 ve Bcl2 ise değişken boyanma gösterir. Ki67 ile proliferasyon indeksi yüksektir (>%30).

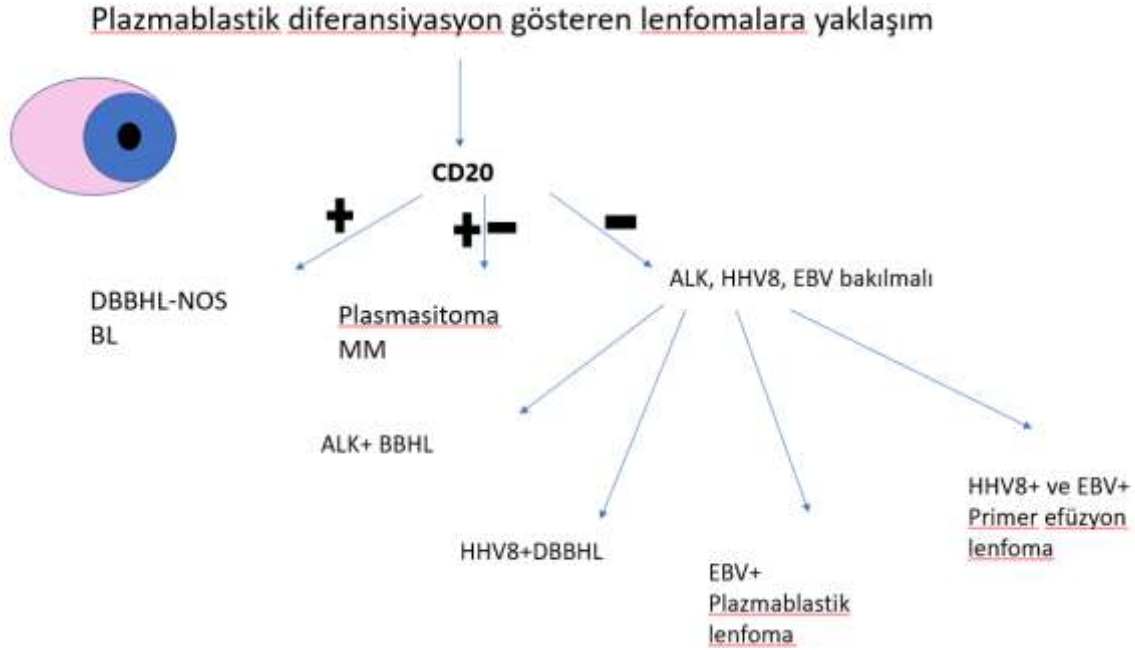
Sitogenetik analizler, IRF4/MUM1 translokasyonunu gösterirken, MYC ve/veya BCL2 translokasyonları bildirilmemiştir³³.

IRF4 re-aranjmanı gösteren BBHL ayırıcı tanısında, FL (nodüler büyüme paterni gösteren vakalarda) ve DBBHL NOS (diffüz veya mikst büyüme paterni gösteren vakalarda) düşünülebilir. Çocuklarda veya genç erişkinlerde, yüksek dereceli morfolojiye sahip, GİS B hücreli HDL olgularında, MUM1 belirteci ile yaygın pozitiflik görülüyorsa, mutlaka IRF4 translokasyonu için FISH analizi yapmak gereklidir. Bu vakalarda prognoz diğer DBBHL'lara göre daha iyidir³².

Plazmablastik lenfoma (PBL), sıklıkla immün süpresif veya yaşlı hastalarda ortaya çıkan, plazmasitoid diferansiyasyon gösteren, agresif HDL'dir. Tipik olarak ektranodal bölgelerde gelişir. GİS primer PBL'lar mide, terminal ileum, kalın bağırsak, rektum ve anal kanalda ortaya çıkabilirler³⁴. Bu lokalizasyonlarda, karın ağrısı, kanama, ishal ve/veya kabızlığa neden olan büyük, ülsere lezyonlar oluşturabilir. Histolojik olarak, PBL'da, immünoblastlardan plazmablastlara (eksantrik nükleuslu, belirgin nükleolu ve geniş sitoplazmalı) değişen morfolojide, büyük hücre tabakaları görülür. Yıldızlı gökyüzü manzarası ve sık mitotik figürler izlenir. İHK olarak PBL, CD38, CD138, MUM1, IgG ve kappa veya lambda zincirlerinden birinin pozitifliği ile plazmasitik farklılaşmayı kanıtlar. Ki-67 ile proliferasyon indeksi çok yüksektir (> %80). CD30 ve EMA ekspresyonu sıklıkla görülür. CD79a, CD56 ve c-Myc bazı vakalarda pozitif olabilir. CD45 ve B hücre belirteçleri; CD20 ve PAX5 negatiftir⁶.

PBL olgularının yaklaşık %75'inde, in situ hibridizasyon ile EBV pozitifliği gösterilebilir. EBV pozitifliği, EBV enfeksiyonu ile nadiren ilişkili olan anaplastik plazmasitoma ve multipl miyelomdan ayırımında son derece yararlıdır. Bazı durumlarda, ayırım mümkün olmayabilir ve bu durumda plazmablastik neoplazm tanısı tavsiye edilir. Açıklama kısmında plazmablastik lenfoma ve anaplastik plazmasitom ayırımı için klinik korelasyon önerilmelidir. Klinik bilgiler, örneğin kemikte litik lezyonlar, protein elektroforezinde özellikle IgA veya IgG monoklonal protein piki, myelom tanısını destekleyen bulgulardır^{6,35}.

Plazmablastik diferansiyasyon gösteren diğer antitelerle olan ayırıcı tanısı Şekil 3'te özetlenmiştir¹.



Şekil 3. Plazmablastik morfoloji gösteren lenfomalarda ayırıcı tanı¹

GİS T/NK hücreli lenfoma ve lenfoproliferatif hastalıkları

T ve NK hücreli lenfoproliferatif hastalıklar, GİS'te oldukça nadir görülen tümörleridir. Bunlar Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma (EİTL); Monomorfik epitelyotropik intestinal T hücreli lenfoma (MEİTL); İntestinal T hücreli lenfoma, NOS, Ekstra-nodal NK/T hücreli lenfoma (ENKTL); ve "GİS'in indolent T-hücreli LPH'ları" olarak isimlendirilir.

Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma (tip 1 EİTL) çölyak hastalığı (ÇH) öyküsü olan, 6. ve 7. dekad hastaları etkileyen, nadir görülen, agresif T hücreli lenfomalardır. Tüm GİS HDL'ların < %5'ini, primer intestinal T hücreli lenfomaların %66-%80'nini oluşturur. Çoğunlukla ÇH'nın sık görüldüğü Batı ülkelerinde görülür. Hastalık tipik olarak jejunum veya ileumda, multifokal plaklar, ülser lezyonlar olarak ortaya çıkar. Klinik olarak, karın ağrısı, kanama ve sistemik semptomlara neden olan ülser, perforasyon veya tıkaçıcı kitleler ile kendini gösterir. %40 vakada, hemofagositik sendrom ile birlikteliği görülebilir. Mezenterik lenf nodları, kemik iliği, akciğer, mediasten, karaciğer, deri ve nadiren santral sinir sistemine yayılım gösterebilir^{36,37}.

Histolojik olarak, EİTL, barsak yüzey epitelini ve duvarını infiltre eden, orta-büyük çaplı, pleomorfik, belirgin nükleoluslu lenfositlerin, diffüz proliferasyonu ile karakterizedir. Lenfoid hücreler, anaplastik, immünoblastik veya multinükleer dev hücre morfolojisi gösterebilirler (Resim 8).

Anjiyoinvazyon, anjiyosentrik dizilim ve nekroz yaygın olarak gözlenir. Neoplastik popülasyona, histiyositler, eozinofiller ve küçük lenfositlerden oluşan mikst bir inflamatuvar zemin eşlik eder. Etkilenmemiş ince bağırsak mukozası, çölyak hastalığının klasik histolojik özelliklerini (villöz atrofi, intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi) gösterir³⁸.

İHK olarak EİTL, sitoplazmik CD3, CD7, CD103 ve sitotoksik proteinler (TIA1, granzim B ve perforin) pozitifdir. Anaplastik morfoloji gösteren lezyonlarda, daha yoğun olmakla birlikte CD30 olguların %75'inde pozitifdir. EİTL genellikle, CD4, CD8, CD5, ALK ve CD56 negatifdir. Ki67 ile proliferasyon indeksi (>%50) yüksektir. T hücre reseptör (TCR) ekspresyonu nadirdir. EBER in situ hibridizasyonu tipik olarak negatifdir. Bu bulgu immün yetmezlik ilişkili LPH veya diğer NK/T-hücreli lenfoma ayırımında faydalıdır⁶.

EİTL 'nin ana ayırıcı tanıları, refrakter ÇH ve sistemik T hücreli HDL'ların (çoğunlukla anaplastik büyük hücreli lenfoma) sekonder GİS tutulumunu içerir. Refrakter ÇH > 6-12 ay sıkı glütensiz diyetle yanıt vermeyen GİS semptomları olarak tanımlanır. RÇH'nin immünofenotipik ve klonaliteye dayalı iki formu

tanımlanmıştır: Tip 1, histolojik olarak klasik ÇH'dan ayırt edilemeyen, normal fenotipik özellikler gösteren (yüzeysel CD3, CD8 ve TCR β ile pozitif) intraepitelyal lenfositlerin görüldüğü RÇH'dır. Tip 2 ise EİTL 'ye çok benzeyen %50'den fazla atipik intraepitelyal T lenfositlerin aberan immunofenotipik özellikler (yüzeysel CD3, CD5, CD4, CD8, TCR ile negatif) taşıdığı RÇH'dır. İHK ile CD3(+)/CD8 (-) lenfosit cut off değeri (>%50) iken Flow sitometri ile bu değer >%20-25'dir^{39,40}. Tip 2 RÇH'nın EİTL'nin öncül lezyonu olduğu bilinmektedir. Hatta literatürde kriptik T hücreli lenfoma, in-situ T hücreli lenfoma olarak da isimlendirilmektedir^{41,42}. Ayırıcı tanıda, RÇH'de, çoğunlukla intraepitelyal küçük atipik lenfositlerin infiltrasyonu görülürken, EİTL'da atipik hücreler büyüktür ve bağırsak duvarını büyük ölçüde infiltre eder. Refraktör ÇH ve EİTL arasında ayırt edici klinik ve immünfenotipik bulgular Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Refraktör ÇH ve EİTL arasındaki ayırt edici bulgular^{37, 43}.

	Refraktör ÇH Tip 1	Refraktör ÇH Tip 2	EİTL
Mukoza	Villöz atrofi Kript hiperplazisi İEL sayısı artmış	Villöz atrofi Kript hiperplazisi İEL sayısı artmış	Villöz atrofi Kript hiperplazisi İEL sayısı artmış
İEL morfolojisi	Normal	Normal	Atipik/pleomorfik
İEL fenotipi	sCD3+, cytCD3+,CD8+, sTCR $\alpha\beta$ +, CD5 değişken, CD30-	sCD3-, cytCD3+, CD8-, sTCR $\alpha\beta$ -, CD5-, CD30-	sCD3-/+ , cytCD3+, CD8+/-, sTCR $\alpha\beta$ -, CD5-, CD30+/-
TCR gen rearanjmanı	Poliklonal	Klonal	Klonal
Lamina propria invazyonu	yok	Var >%50	Var
Periferan kan tutulumu	yok	Var (%44-60)	var
4-6 yıl ilerisinde EİTL ye transformasyon	%3-14	%30-52	-

EİTL: Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma

İEL:İntraepitelyal lenfosit

RÇH:refraktör çölyak hastalığı

TCR: T hücre reseptörü

EİTL'de, zeminde inflamatuvar hücreler belirgin olduğu zaman, atipik hücreler gözden kaçabilir. GİS dışında, ALK negatif, CD30 pozitif anaplastik büyük hücreli lenfomayla (ABHL) karışabilir. EİTL gibi, ABHL da, CD30'un diffüz ekspresyonu gösterir⁴⁴. Ayrımda ABHL'da ÇH öyküsü yoktur. CD30 pozitifliği EİTL'den çok daha yoğun ve yaygındır.

Prognoz kötüdür. Ortalama yaşam süresi 7ay-1 yıldır³⁶.

Monomorfik epitelyotropik T hücreli lenfoma (MEİTL; tip 2 EİTL), tipik olarak ince bağırsakta ortaya çıkan diğer agresif T hücreli HDL'dir. EİTL'den farklı olarak, ÇH ile ilişkili değildir. Median yaş ortalaması (23-89 yaş aralığı) 58'dir. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat sık görülmektedir. Özellikle Asya toplumlarında, primer GİS HDL'larının büyük çoğunluğunu oluşturur^{5,38}. Vakaların %73'ü jejunum, %27'si ileum, %10-28'i kolon, %5'i mide tutulumu göstermektedir. Mezenterik lenf nodlarına yayılım görülebilir. Periferik lenf nodları, akciğer, karaciğer, santral sinir sistemi ve kemik iliği tutulumu %5 oranında izlenebilir. Histolojik olarak, neoplastik hücreler, intraepitelyal T/ $\gamma\delta$ lenfositlerden köken alırlar. MEİTL, transmural yayılım gösteren, monomorfik, orta büyüklükte, hiperkromatik nükleuslu, nükleolusu belirsiz, dar soluk-berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Epitelyotropizm dikkat çekicidir ancak EİTL'de izlenen anjiyotropizm, koagülasyon nekrozu, kavitasyon ve zeminde inflamatuvar hücreler eşlik etmez. MEİTL'de neoplastik hücreler, İHK olarak CD3, CD2, CD7, CD8 ve CD56 belirteçleri ile pozitifdir. CD4, CD5 ve CD30 negatifdir. CD30 negatifliği EİTL'den ayrımda yararlıdır. Megakaryosit ilişkili tirozin kinaz (MATK), TCR $\gamma\delta$ ve TIA1 genellikle pozitifdir. Perforin ve granzim B değişken boyanma gösterir^{5,6,45,46}. Vakaların bir kısmında (%6-%31), İHK olarak CD8 ve/veya CD56 negatifliği ile EİTL ile örtüşebilir. Bu durumda ayırıcı tanıda ÇH öyküsü sorgulanmalıdır³⁷.

Vakaların yaklaşık %11-24'ü aberran şekilde CD20 eksprese eder ancak PAX5, CD19, CD79a ve diğer B-hücre belirteçleri için negatiflik, T-hücre fenotipini destekler. Ki67 ile proliferasyon indeksi (%20-95) değişkendir⁵.

EBER in situ hibridizasyonu negatiftir. Diffüz EBER pozitifliği gösteren ENKTL ile ayırımında kullanılabilir⁶.

Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma (ENKTL), sıklıkla üst solunum yollarında ortaya çıkan, EBV kaynaklı agresif bir lenfomadır. Nazal tip terimi, lezyon nazal kavite, paranasal sinüsler ve damakta olduğu zaman kullanılmaktadır. Ekstranasal bölgelerden GİS tutulumu, vakaların %2-7'sinde görülmektedir. ENKTL, genellikle orta yaşlı erkeklerin, jejunum ve ileumlarında, kanama ve/veya perforasyona yol açan büyük ülser lezyonlar olarak ortaya çıkar. Belirgin anjiotropizm ve anjiyodestruktif büyüme paterni gösterir. Geniş nekrotik alanlar dikkat çekicidir. Villus atrofi veya kript hiperplazisi beklenen bulgular değildir. Tümör hücreleri, mikst bir inflamatuvar zeminde, orta-büyük çaplı, irregüler nükleuslu, nükleolusu belirgin lenfoid hücrelerden oluşur. Pleomorfizm belirgindir. Çoğu vakada, NK fenotipini gösteren, CD56, sitoplazmik CD3 ve sitotoksik belirteçler (TIA-1, perforin, granzim B) pozitifdir. Yüzeysel CD3, CD5, CD4 ve CD8 negatifken, CD2, CD7 ve CD30 değişken olarak ekspresyon gösterebilir⁴⁷. İn situ hibridizasyon ile EBER pozitifdir. Moleküler yöntemler ayırıcı tanıda yardımcıdır, monoklonal TCR re-aranjmanı çoğu ENKTL'de yoktur⁶.

EİTL, MEİTL ve ENKTL tanı kriterlerini karşılamayan, intestinal T hücreli HDL'lar, İntestinal T-hücreli lenfoma NOS olarak adlandırılmaktadır. Bu neoplazm bir ekartasyon tanısıdır. İHK için yeterli dokunun olmadığı küçük biyopsi örneklerinde de kullanılabilir.

GİS'in T hücreli indolent lenfoproliferatif hastalığı, intestinal bölgede, yavaş seyirli, en sık ince barsak ve kolonda görülen klonal T hücre proliferasyonudur. Erişkinlerde, sıklıkla 5-6. dekatta, nadiren adolesanlarda görülmektedir. Klinik olarak diyare, dispepsi, bulantı, kusma, kilo kaybı gibi semptomatik bulgular izlenebilir. Etiyolojisi kesin olmamakla birlikte, crohn hastalığı, otoimmün hastalıklar, viral etkenler (HSV, HHV8, HTLV1 gibi), bazı immünsüpresif tedavilerin rol oynadığı bildirilmiştir. Endoskopik olarak, nodüler, polipoid, multifokal lezyonlar şeklinde görülebilir. Histolojik olarak, destrüktif olmayan, lamina propria ile sınırlı, küçük çaplı, monoton T hücrelerinden oluşan lenfoid lezyonlardır. Küçük lenfositler, hafif irregüler nükleuslu, kaba kromatinli, belirsiz nükleoluslu ve dar sitoplazmalıdır. İnflamasyona, eozinofil lökositler ve nekrotizan olmayan granülomlar eşlik edebilir. Bu nedenle, yanlışlıkla crohn hastalığı tanısı alabilir. Yapı bozulmuştur ancak silinmemiştir. İntraepitelyal lenfosit artışı yoktur^{1,3,48,49}.

İHK olarak çoğu vakada, pan-T hücre belirteçleri, CD2+, CD3+, CD5+/-, CD7+/- ile boyanma gösterir. T hücre fenotipi olarak CD8 veya CD4 pozitifdir. Bu durum (CD4+/TIA1-/granzim B->CD8+/TIA1+/granzim B+) değişkenlik gösterebilir. Tüm vakalarda TCRβ pozitifdir. Ayırıcı tanıda CD30, CD56, CD103, EBER negatifliği önemlidir^{50,51}. Bu lezyonlarda Ki67 ile proliferasyon indeksi (%5-10) düşüktür. Çoğu vaka kronik seyirli olup, nadiren yüksek dereceli lenfomaya transformasyon gösterebilir. CD4 pozitif vakalar daha agresif seyretmekle birlikte, prognoz genellikle iyidir^{6,48}.

Bu tanıda dikkat edilmesi gereken, barsak duvarı tam kat tutulmadığı için kitle oluşturmaz ve küçük endoskopik biyopsilerde atlanabilir. Kript distorsiyonu ve granülom yapıları içeren, multiple lezyonlar nedeniyle, yanlışlıkla crohn hastalığı tanısı alabilirler.

NK hücreli enteropati ve lenfomatoid gastropati (NKHE/LG), GİS'in NK hücrelerinin indolent veya düşük dereceli proliferasyonudur. Etiyolojisi ve neoplastik natüresi kesin değildir. NK hücreli enteropati ve lenfomatoid gastropati ayırt edici özellikleri Tablo 5'te özetlenmiştir³.

Tablo 5. NK hücreli enteropati ve lenfomatoid gastropatinin ayırt edici özellikleri^{1,3}

Klinik özellikler	NK hücreli enteropati	Lenfomatoid gastropati
Epidemiyoloji	Erişkin, nadiren çocuk ve adolesan Kadınlarda daha sık	Erişkin yaş grubu Kadınlarda daha sık
Etiyoloji	Kesin değil ancak gluten ilişkisi olabileceği bildirilmiştir	Helikobakter pylori
Klinik	Karın ağrısı, diyare, kilo kaybı, bulantı kusma	Asemptomatik
Lokalizasyon	İnce barsak, kolon, mide, özefagus	Mide

Histopatolojik özellikleri benzerdir. İnfiltrasyon genellikle yüzeysel olup, lamina propriayı genişleten, orta-büyük çaplı, atipik lenfositlerden oluşur. İEL'ler sık bir bulgu değildir. Nekroz, anjiyosentrik veya anjiyodestruktif gelişim beklenmez. Zeminde mikst inflamatuvar hücreler, lenfoid foliküller eşlik edebilir.

Ayrıncı tanıda, eozinofilik sitotoksik granüllerin varlığı yardımcı bir bulgudur. İHK olarak, CD2, CD3, CD56, sitotoksik belirteçler (TIA1, perforin, granzim B) pozitif; CD4, CD8, CD5, CD30, TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$ negatif boyanma gösterir. Ki67 ile proliferasyon indeksi genellikle düşüktür (<%10). Lenfomatoid gastropatide CD8 pozitif olabilir. EBER negatiftir^{51,52,53}.

Klinik olarak yavaş seyirli olmasına rağmen ülserasyon görülebilir ve yüksek proliferasyon indeksi gösterebilir. Ancak proliferasyon indeksi malignite bulgusu değildir. Çok nadirinde olsa CD8 ve CD56 ekspresyonu gösterebilir ve MEİTL ile karışabilir. Bu durumda TCR gen rearanjmanı bakılması ayırıcıda yardımcı olur⁵³.

GİS T hücreli lenfomaların klinik ve patolojik ayırt edici özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir³⁷.

Tablo 6. GİS T hücreli lenfomaların klinik ve patolojik ayırt edici özellikleri³⁷

	EİTL	MEİTL	ENKTL	İndolent THLPH	NKHE/LG
Lokalizasyon	Jejunum İleum	Jejunum İleum	Jejunum İleum	Duodenum Jejunum İleum Kolon	Mide Duodenum Kolon
Çölyak Hastalığı ilişkisi	var	yok	yok	yok	yok
Sitomorfolojik özellikler	Orta-büyük çaplı pleomorfik neoplastik hücreler	Orta çaplı monomorfik neoplastik hücreler	Orta-büyük çaplı, irregüler nükleuslu neoplastik hücreler	Küçük-orta çaplı	Granüllü orta-büyük çaplı
Tümör çevresi mukoza	İEL sık bulgu Derin invazyon ve destrüksiyon+ Villöz atrofi+ Kript hiperplazisi+ İntraepitelyal lenfositoz+ Zeminde mikst inflamatuvar hücreler	İEL sık bulgu Derin invazyon ve destrüksiyon+	Derin invazyon+ Ülserasyon+ Anjiosentrik+ Anjiyodestruktif+ Zonal nekroz+ Zeminde mikst inflamatuvar hücreler	Yüzeysel lezyonlar Anjiosentrik/ anjoinvaziv gelişim veya zonal nekroz yok İEL nadirdir. Glandüler yapılar korunmuştur.	Yüzeysel lezyonlardır. Anjiosentrik/ anjoinvaziv gelişim veya zonal nekroz yok İEL nadirdir. Glandüler yapılar genellikle korunmuştur
İHK	CD30+, CD4-, CD8-, CD56- CD103+	CD4-, CD8+, CD56+, CD30- MATK+	CD56+, CD30+/- CD8- CD4-	CD4 veya CD8 +, CD56-	CD4-, CD8-, CD56+, CD30
İn situ hibrizasyon	EBER-	EBER-	EBER+	EBER-	EBER-

EİTL Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma

ENKTL Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma

İndolen THLPH T hücreli lenfoproliferatif hastalık

İEL İntraepitelyal lenfosit

NKHE/LG NK hücreli enteropati ve lenfomatoid gastropati

MEİTL Monomorfik epitelyotropik T hücreli lenfoma

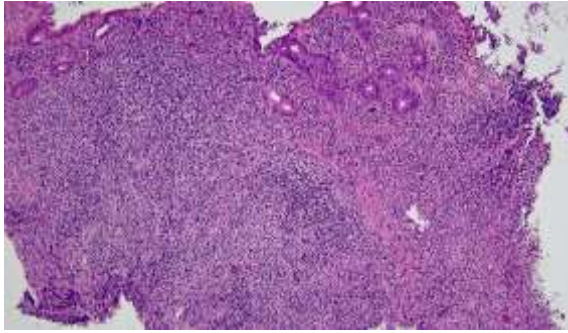
GİS'te bazı taklitçiler

Bazen GİS LPH'lar, Hodgkin ve Reed-Sternberg (RS) hücrelerine benzeyen neoplastik hücreler içerebilir. EBV-pozitif mukokutanöz ülser (EBVMKÜ), bu tür antiteler arasındadır. EBVMKÜ ilk kez 2010 yılında tanımlanmıştır. Tipik olarak immün yetmezlik ve yaşlılığa bağlı, ciltte, ağız boşluğunda ve GİS'de ülser lezyonlar olarak ortaya çıkar^{6,54}. En sık rektum, sigmoid kolon ve özofagus tutulumu görülür. Klinik seyir genellikle iyidir ve hemen hemen tüm vakalar immünsupresif tedavinin kesilmesine yanıt verir⁵⁴. Sistemik yayılım çok nadirdir, ancak nüks ve lokal invazyon bildirilmiştir⁶.

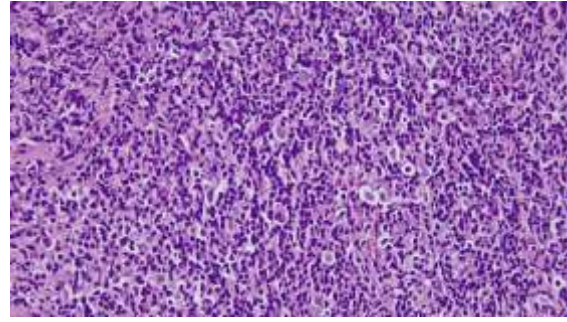
Histolojik olarak EBVMCU, iyi sınırlı ülser lezyonlardır. Ülser kenarında, polimorfik, subepitelyal lenfoid infiltrat görünür (Resim 8A). Zeminde küçük lenfositler, plazma hücreleri, histiyositler ve eozinofiller mevcuttur. Arada immünoblastlara veya RS hücrelerine benzeyen (Multilobüle nükleuslu, eozinofilik nükleoluslu ve geniş sitoplazmalı), büyük, atipik hücreler bulunur (Resim 8B). Nekrotik alanlar ve anjiyoinvazyon sıklıkla gözlenir. İHK olarak, atipik hücreler, CD30, MUM1, PAX5, CD79a ve OCT2 ile pozitifdir. CD20 ekspresyonu değişkendir. Vakaların yaklaşık %50'sinde CD15 belirteci pozitifdir. CD10 ve Bcl6 genellikle negatiftir. Önemli ayırt edici özelliği, büyük atipik hücreler yanı sıra küçük-orta büyüklükteki B hücrelerinde de EBER güçlü ve diffüz pozitifdir. Zemindeki lenfoid infiltrat, çoğunlukla CD8 pozitif T lenfositlerden oluşur⁵⁴.

Büyük atipik hücrelerin sayısına ve morfolojik özelliklerine bağlı olarak, EBVMKÜ'nün, KHL, monomorfik/polimorfik PTLH ve EBV-pozitif DBBHL NOS ile ayrımı yapılmalıdır. KHL'den ayrımda hastada lenfadenopati kliniği sorgulanmalıdır. Monomorfik/polimorfik PTLH ve EBV-pozitif DBBHL NOS ile ayrımı tanı daha zordur. EBVMKÜ'nün, infiltratif olmaması ayrımı tanıda yararlı bir bulgudur⁵⁵.

EBVMKÜ'de izlenen RS benzeri hücreler, küçük ve yüzeysel biyopsilerde, ülser zemininde izlenen granülasyon dokusu içerisinde, aktive fibroblastlar, reaktif epitel ve endotel hücreleriyle karıştırılabilir. Bu gibi durumlarda, İHK olarak, CD30, MUM1 ve EBER pozitifliği ayrımı tanıda yardımcı olur.



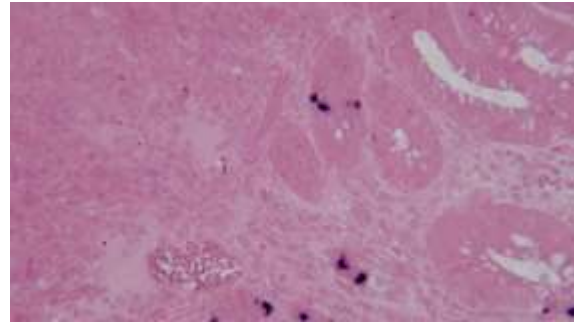
Resim 8A



Resim 8B



Resim 8C



Resim 8D

Resim 8A) Terminal ileum mukozasında ülserasyon ve yoğun lenfoid proliferasyon görülüyor. H&E x40, 8B) Arada Reed Stenberg benzeri, iri, multilobüle nükleuslu, eozinofilik nükleoluslu hücreler mevcut. x400 8C) İHK yöntemiyle uygulanan CD30+ pozitif, 8D) İn situ hibridasyonla uygulanan EBER RNA pozitif (+) sonuç vermiştir. x400

Sonuç

GİS HDL'leri, farklı klinik, sitopatolojik ve moleküler özellikler gösterir. Bu antitelerin doğru tanı alabilmesi için algoritmik bir yaklaşım gereklidir. Bu nedenle, ayrıntılı klinik, radyolojik, morfolojik, immünofenotipik ve moleküler/sitogenetik özellikler iyi bilinmeli ve birlikte değerlendirilmelidir. Endoskopik biyopsilerde, küçük dokular ve artefaktlara bağlı olarak, bazen kesin tanı vermek zor olabilir. Patologlar bu tür sınırlamaların farkında olmalı, hastaların yönetiminde klinisyenlerle birlikte hareket etmelidir.

Teşekkürler

Derleme yazım süresince, desteğini her zaman hissettiğim, yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, benimle tecrübelerini ve vakalarını paylaşan değerli hocalarım Prof.Dr. Melek Ergin ve Prof.Dr. Şeyda Erdoğan'a çok teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Alvarez-Lesmes, J., Chapman, J. R., Cassidy, D., Zhou, Y., Garcia-Buitrago, M., Montgomery, et al. Gastrointestinal Tract Lymphomas A Review of the Most Commonly Encountered Lymphomas. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2021;145:585-1596.
2. Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2011;17:697-707.
3. Pizzi, M., Sabattini, E., Parente, P., Bellan, A., Doglioni, C., & Lazzi, S. Gastrointestinal lymphoproliferative lesions: a practical diagnostic approach. *Pathologica*. 2020;112:227.
4. Montes-Moreno S, King RL, Oschlies I, et al.. Update on lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: disease spectrum from indolent lymphoproliferations to aggressive lymphomas. *Virchows Arch*. 2020;476:667-81.
5. Skinnider, BF. Lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2018;142:44-52.
6. Swerdlow S., Campo E., Harris N., et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, (Revised 4th ed.): Lyon, France, IARC Press. 2017;300-302.
7. Lo WY., Li JY., Chan YK., et al.. Instability of clonality in gastric lymphoid infiltrates: a study with emphasis on serial biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1582-92.
8. Hussein M.R. Atypical lymphoid proliferations: the pathologist's viewpoint. *Expert Rev Hematol*. 2013;6:139-53.
9. Dawson IM., Cornes JS., Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract: Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg*. 1961;49:80-9.
10. Alkan S., Doğan M, Pratik neoplastik lenf nodu patolojisi. 1. Baskı. Ankara, Nobel tip. 2016.
11. Nakamura S, Ponzoni M. Marginal zone B-cell lymphoma: lessons from Western and Eastern diagnostic approaches. *Pathology*. 2020;52:15-29.
12. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC et al.. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993;342:575-7.
13. Copic-Bergman C, Gaulard P, Lavergne-Slove A et al.. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut*. 2003;52:165.
14. Attygalle AD, Liu H, Shirali S, et al.. Atypical marginal zone hyperplasia of mucosa-associated lymphoid tissue: a reactive condition of childhood showing immunoglobulin lambda light-chain restriction. *Blood*. 2004;104:3343-8.
15. Al-Saleem T, Al-Mondhry H. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): a model for mature B-cell neoplasms. *Blood*. 2005;105:2274-80.
16. Duffles Amarante G, Collins G, Rocha V. What do we know about duodenal-type follicular lymphoma? From pathological definition to treatment options. *Br J Haematol*. 2020;188:831-7.
17. Misdraji J, Harris NL, Hasserjian RP et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1255-63.
18. Marks E, Shi Y. Duodenal-type follicular lymphoma: a clinicopathologic review. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142:542-7
19. Miao Y, Lin P, Saksena A et al.. CD5-negative mantle cell lymphoma: clinicopathologic correlations and outcome in 58 patients. *Am J Surg Pathol*. 2019;43:1052-60.
20. Pizzi M, Agostinelli C, Righi S et al.. Aberrant expression of CD10 and BCL6 in mantle cell lymphoma. *Histopathology*. 2017;71:769-77.
21. Ye H, Desai A, Zeng D et al.. Smoldering mantle cell lymphoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36:185.
22. Zhang XM, Aguilera N. New immunohistochemistry for B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:1666-72.
23. Piccaluga PP, De Falco G, Kustagi M et al.. Gene expression analysis uncovers similarity and differences among Burkitt lymphoma subtypes. *Blood*. 2011;117:3596-3608.
24. Mundo L, Ambrosio MR, Raimondi F et al.. Molecular switch from MYC to MYCN expression in MYC protein negative Burkitt lymphoma cases. *Blood Cancer J*. 2019;9:91.
25. Wagener R, Seufert J, Raimondi F et al.. The mutational landscape of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration is distinct from that of Burkitt lymphoma. *Blood*. 2019;133:962-6
26. Xie Y, Pittaluga S, Jaffe ES. The histological classification of diffuse large B-cell lymphomas. *Semin Hematol*. 2015;52:57-66.
27. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al.. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403:503-11.
28. Hans, C. P., Weisenburger, D. D., Greiner, T. C., Gascoyne, R. D., Delabie, J., Ott, G. et al.. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103:275-282.
29. Li L, Li Y, Que X et al.. Prognostic significances of overexpression MYC and/or BCL2 in R-CHOP-treated diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8:6267.
30. Di Napoli A, Remotti D, Agostinelli C et al.. A practical algorithmic approach to mature aggressive B cell lymphoma diagnosis in the double/triple hit era: selecting cases, matching clinical benefit: *Virchows Arch*. 2019;475:513-518.

31. Li S, Desai P, Lin P et al. MYC/BCL6 double-hit lymphoma (DHL): a tumour associated with an aggressive clinical course and poor prognosis. *Histopathology*. 2016;68:1090-8.
32. Salaverria I, Philipp C, Oschlies I et al. Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults. *Blood*. 2011;118:139-47.
33. Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res*. 2009;15:5494-5502.
34. Luria L, Nguyen J, Zhou J et al. Manifestations of gastrointestinal plasmablastic lymphoma: a case series with literature review. *World J Gastroenterol*. 2014;20:11894-11903.
35. Lorschach RB, Hsi ED, Dogan A et al. Plasma cell myeloma and related neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 2011;136:168-82.
36. Delabie J, Holte H, Vose JM et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood*. 2011;118:148-55.
37. Jaffe, ES. T-cell and NK-cell neoplasms of the gastrointestinal tract—recurrent themes, but clinical and biological distinctions exist. *Haematologica*. 2020;105:1760.
38. van Vliet C, Spagnolo DV. T- and NK-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: review and update. *Pathology*. 2020;52:128-41.
39. van Gils T, Nijeboer P, van Wanrooij RL et al. Mechanisms and management of refractory coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:572-79.
40. Ko, Y. H., Karnan, S., Kim, K. M., Park, C. K., Kang, E. S., Kim, Y. et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma clinicopathologic and array comparative genomic hybridization study. *Human pathology*. 2010;41:1231-37.
41. Chander U, Leeman-Neill RJ, Bhagat G. Pathogenesis of Enteropathy-Associated T Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13:308-17.
42. Tan, S. Y., Chuang, S. S., Tang, T., Tan, L., Ko, Y. H., Chuah, K. L. et al. Type II EA/TL (epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma): a neoplasm of intra-epithelial T-cells with predominant CD8 α phenotype. *Leukemia*, 2013;27:1688-96.
43. Kikuma, K., Yamada, K., Nakamura, S., Ogami, A., Nimura, S., Hirahashi et al.. Detailed clinicopathological characteristics and possible lymphomagenesis of type II intestinal enteropathy-associated T-cell lymphoma in Japan. *Human Pathology*, 2014;45:1276-84.
44. Inghirami G, Pileri SA, European TCLSG. Anaplastic large-cell lymphoma. *Semin Diagn Pathol*. 2011;28:190-201.
45. Tan SY, Ooi AS, Ang MK et al. Nuclear expression of MATK is a novel marker of type II enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Leukemia*. 2011;25:555-7.
46. Swerdlow, S. H., Jaffe, E. S., Brousset, P., Chan, J. K., Gaulard, P., Harris, N. L. et al.. Cytotoxic T-cell and NK-cell lymphomas: current questions and controversies. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38:e60.
47. Yu BH, Shui RH, Sheng WQ et al. Primary intestinal extranodal natural killer/t-cell lymphoma, nasal type: a comprehensive clinicopathological analysis of 55 cases. *PLoS One*. 2016;11:e0161831.
48. Matnani, R., Ganapathi, K. A., Lewis, S. K., Green, P. H., Alobeid, B., & Bhagat, G. Indolent T-and NK-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: a review and update. *Hematological Oncology*. 2017;35:3-16.
49. Perry AM, Warnke RA, Hu Q, et al.. Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract. *Blood*. 2013;122:3599-3606.
50. Soderquist, C. R., Patel, N., Murty, V. V., Betman, S., Aggarwal, N., Young, K. H. et al. Genetic and phenotypic characterization of indolent T-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract. *Haematologica*. 2020;105:1895.
51. Takeuchi K, Yokoyama M, Ishizawa S et al.. Lymphomatoid gastropathy: a distinct clinicopathologic entity of self-limited pseudomalignant NK-cell proliferation. *Blood*. 2010;116:5631-7.
52. Mansoor, A., Pittaluga, S., Beck, P. L., Wilson, W. H., Ferry, J. A., & Jaffe, E. S. NK-cell enteropathy: a benign NK-cell lymphoproliferative disease mimicking intestinal lymphoma: clinicopathologic features and follow-up in a unique case series. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117:1447-52.
53. Xia, D., Morgan, E. A., Berger, D., Pinkus, G. S., Ferry, J. A., & Zukerberg, L. R. NK-cell enteropathy and similar indolent lymphoproliferative disorders: a case series with literature review. *American Journal of Clinical Pathology*. 2019;151:75-85.
54. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, et al.. EBV positive mucocutaneous ulcer—a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:405-17.
55. Natkunam Y, Goodlad JR, Chadburn A et al.. EBV-Positive B-Cell proliferations of varied malignant potential: 2015 SH/EAHP workshop report-part 1. *Am J Clin Pathol*. 2017;147:129-52.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Tuğba Toyran
 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
 Adana, Turkey
 e-mail: tugbaolcan@hotmail.com

Geliş tarihi/ Received: 15.02.2022

Kabul tarihi/Accepted: 19.04.2022