

Hiperkalsemi ve Patolojik Kemik Fraktürü İle Prezente Olan Bir İntravasküler B Hücreli Lenfoma Olgusu

A CASE OF INTRAVASCULAR B-CELL LYMPHOMA PRESENTED WITH HYPERCALCEMIA AND PATHOLOGIC BONE FRACTURE

Yusuf SAVRAN¹, Bilgin CÖMERT¹, Sermin ÖZKAL²

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

ÖZ

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), sık görülen ve genellikle periferik lenfadenopati, hepatosplenomegali ve kemik iliği baskılanmasına bağlı bulgularla ve/veya ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi semptomlar ile prezente olan bir hematolojik malignitedir. Bilinen komorbid hastalığı bulunmayan 48 yaşındaki bayan hasta Ortopedi polikliniğine sağ kalça ağrısı ile başvurmuştur. Çekilen direkt grafide sağ femur alt uçta fraktür ve kan tahlillerinde kalsiyum düzeyi: 21 mg/dl saptanan hasta servise yatırılarak opere edilmiştir. Acil hemodiyaliz başlanan hastanın hiperkalsemi etyolojisine yönelik bakılan tetkiklerinde PTH ve D-vitamini düzeyleri normal bulunmuştur. Operasyon sırasında alınan kemik biyopsisinde DBBHL rapor edilmiştir. Bize göre bu olguyu ayrıcalıklı kılan en önemli özellik, patoloji tanısı Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma olmasına rağmen periferik yada intraabdominal, intratorasik lenf nodu ve karaciğer, dalak tutulumunun olmaması ve patolojik fraktür ve malign hiperkalsemi ile prezente olmasıdır. Literatürde nadir görülen bu prezentasyon şeklinin DBBHL' nın bir subtipi olan intravasküler B hücreli lenfomaya bağlı olduğu ve gelişen hiperkalseminin de PTH ilişkili peptide bağlı olduğu belirtilmektedir.

Anahtar sözcükler: Lenfoma, hiperkalsemi, patolojik kırık, intravasküler lenfoma

ABSTRACT

Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL), is a frequent hematologic malignancy generally presenting as peripheral lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, symptoms due to bone marrow suppression and/or B symptoms such as fever, night sweat and weight loss. 48-years old otherwise healthy woman applied to the Orthopedics clinic with the complaint of pain in her right hip. On radiographical examination right distal femur fracture was diagnosed. Biochemical blood examination revealed a plasma calcium level as high as 21 mg/dl. She was internalized and operated. Meanwhile, hemodialysis treatment was started emergently. Further examination for the etiology of hypercalcemia put out normal levels of PTH and vitamin-D. The bone specimen sent to pathological examination came out as DLBCL. The most striking point in this case on our point of view was the presentation. Though, the pathological diagnosis being DLBCL, neither a lymphadenopathy nor an organomegaly was observed. In the literature this was

Yusuf SAVRAN

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

35340 İnciraltı

İZMİR

attributed to a very rare type of DLBCL known as intravascular B-cell lymphoma and the hypercalcemia was shown to be due to PTH related peptide secretion.

Keywords: lymphoma, hypercalcemia, pathologic fracture, intravascular lymphoma

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, maligniteler içinde sık görülür (1). Genellikle periferik lenfadenopati, hepatosplenomegali ve kemik iliği baskılanmasına bağlı bulgularla ve/veya B semptomları ile prezente olması beklenir (2). Biz, alışılmadık bir klinik prezentasyonla başvuran ve yapılan ileri incelemelerde Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı konulan bir hastamızı sizlerle paylaşmak istedik.

Olgu: Bilinen komorbid hastalığı bulunmayan 48 yaşındaki bayan hasta Ortopedi polikliniğine sağ kalça ağrısı ile başvurmuştur. Çekilen direkt grafide sağ femur alt uçta fraktür saptanan hasta servise yatırılarak opere edilmiştir. Laboratuvar incelemelerde hipokrom mikrositer anemi (Hgb: 5.7 gr/dl), sedimentasyon yüksekliği (> 100 mm/s) ve serum kalsiyumu yüksekliği (21 mg/ dl) saptanan hasta Nefroloji bölümü ile konsülte edilerek acil hemodiyaliz tedavisine başlanmıştır. Hiperkalsemi etyolojisine yönelik bakılan PTH: 2.4 pg/ml ve 25-OH D vitamin < 3 ng/ml olarak çok düşük bulunmuştur. Ortopedi tarafından operasyon sırasında alınan kemik biyopsisi Diffüz Büyük B Hücreli lenfoma olarak raporlanmıştır. Çekilen kemik sintigrafisinde torakal vertebralarda ve sol femur proksimalinde aktivite tutulumunun arttığı görülmüştür. Postoperatif dönemde Ortopedi servisinde yatmakta iken düşme sonucu sol femur subtrokanterik fraktür gelişen hasta yeniden operasyona alınmıştır. Ortopedik açıdan stabil hale gelen hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla Hematoloji servisine devredilmiş. Yapılan kemik iliği biyopsisi de Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma olarak rapor edilmiştir. Çekilen FDG PET BT'de iskelet sisteminin tümünde diffüz artmış FDG tutulumu olmakla beraber karaciğer, dalak ya da lenf nodüllerinde tutulum izlenmemiştir. Diğer incelemelerde santral hipotiroidizm ile uyumlu sonuç gelmesi, bakılan ön hipofiz ve adrenal hormonlarında santral panhipopituitarizm saptanması üzerine metilprednisolon ve levotiroksin tedavisi başlanmıştır. Çekilen Beyin MRI 'da hipofiz, infundibulum ve hipotalamusta hastalık tutulumu saptanmış, ilk kür R-CHOP kemoterapisi

başlanmıştır. Kemoterapi sonrası nötropenik dönemde gelişen multilober pnömoni ve buna bağlı akut solunum yetmezliği ve septik şok gelişen hasta Dahiliye Yoğun Bakımına alınmıştır. Hasta entübe edilerek mekanik ventilasyon desteği başlandı. Hemodinamik instabilite nedeniyle noradrenalin infüzyonu ve enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edilerek kombine geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmıştır. Aralıklı olarak hemodiyalize devam edilmiştir. Uygun antibiyoterapi ve hemodinamik destek ile genel durumu düzelmeye başlayan hastanın vasopressor destek dozu kademeli olarak azaltılarak kesilmiştir. Hasta uygun şartlarda ekstübe edilmiştir. Hemodiyaliz ihtiyacı kalmayınca diyaliz kateteri çekilmiştir. Ancak hiperkalsemi ile başvuran hastanın kemoterapi sonrası dönemde dirençli hipokalsemileri olması nedeniyle Kalsitriol başlanmış ve günlük kalsiyum replasmanı yapılmıştır. Genel durumu düzelen ve yoğun bakım ihtiyacı kalmayan hasta tedavisine devam edilmek üzere Hematoloji servisine devredilmiştir.

Tartışma: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Non-Hodgkin Lenfomalar arasında en sık görülen subtip olmasına karşın varyantı olan intravasküler büyük B hücreli lenfoma çok nadir görülen bir formudur. Ekstravasküler tutulum ve periferik kanda saptanabilen lenfoma hücreleri olmaksızın pekçok organda küçük ve orta çaplı damar lümenleri içinde ortaya çıkan büyük malign tümör hücrelerinin intravasküler proliferasyonu ile karakterizedir (3-7). Patognomonik klinik, laboratuvar ve radyolojik belirtilerinin olmaması ve spesifik olmayan prezentasyon şekilleri nedeniyle tanı histopatolojiye dayanmaktadır (8). Bize göre bu olguyu ayrıcalıklı kılan en önemli özellik, patoloji tanısının Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma olmasına karşın periferik, intraabdominal ya da intratorasik lenf nodu, karaciğer, dalak tutulumunun olmaması ve patolojik kırık ve malign hiperkalsemi ile prezente olmasıdır. Literatürde nadir görülen bu prezentasyon şeklinin Diffüz Büyük B hücreli lenfomanın bir subtipi olan intravasküler B hücreli

lenfomaya bağlı olduğu ve gelişen hiperkalseminin de PTH ilişkili peptide (PTHrP) bağlı olduğu belirtilmektedir (9-13). PTH ve 25-OH D vitamin düzeylerinin düşük saptanmasına karşın teknik yetersizliklerden PTHrP düzeyi çalıştırılmamıştır. Ancak eldeki bulgular bu olgunun PTHrP'e bağlı hiperkalsemi ile prezente olan bir intravasküler B hücreli lenfoma olduğunu işaret etmektedir.

Sonuç: Malign hiperkalsemi ile başvuran hastalarda altta yatan etyoloji araştırılırken çok seyrek olarak görülen intravasküler B hücreli lenfomanın da akılda tutulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Swerdlow, S.H.; Campo, E.; Harris, N.L.; Jaffe, E.S.; Pileri, S.A.; Stein, H., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues; IARC Press: Lyon, France, 2008.
2. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Aug;87(2):146-71.
3. Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, Facchetti F, Mazzucchelli L, Yoshino T, et al. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3168-73.
4. Bai X, Li X, Wan L, Wang G, Jia N, Geng J. Intravascular large B-cell lymphoma of the kidney: a case report. *Diagn Pathol*. 2011 Sep 23;6:86.
5. Kotake T, Kosugi S, Takimoto T, Nakata S, Shiga J, Nagate Y, et al. Intravascular large B-cell lymphoma presenting pulmonary arterial hypertension as an initial manifestation. *Intern Med*. 2010;49(1):51-4.
6. Kitanaka A, Kubota Y, Imataki O, Ohnishi H, Fukumoto T, Kurokohchi K, et al. Intravascular large B-cell lymphoma with FDG accumulation in the lung lacking CT/(67) gallium scintigraphy abnormality. *Hematol Oncol*. 2009 Mar;27(1):46-9.
7. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol*. 2004 Oct;127(2):173-83.
8. Nakashima MO, Roy DB, Nagamine M, Rouillet MR, Gabriel CA, Sood SL, et al. Intravascular large B-cell lymphoma: a mimicker of many maladies and a difficult and often delayed diagnosis. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):e138-40.
9. Chinen Y, Nakao M, Sugitani-Yamamoto M, Kiyota M, Horiike S, Kuroda J, et al. Intravascular B-cell lymphoma with hypercalcemia as the initial presentation. *Int J Hematol*. 2011 Dec;94(6):567-70.
10. Hewison M, Kantorovich V, Liker HR, Van Herle AJ, Cohan P, Zehnder D, et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in lymphoma: evidence for hormone production by tumor-adjacent macrophages. *J Bone Miner Res*. 2003;18:579-82.
11. Ha JM, Kim E, Lee WJ, Hwang JW, Yune S, Ko YH, et al. Unusual manifestation of intravascular large B-cell lymphoma: severe hypercalcemia with parathyroid hormone-related protein. *Cancer Res Treat*. 2014 Jul;46(3):307-11.
12. Hanihara T, Takahashi T, Shimada T, Mizuguchi M, Yagishita S. Parathyroid hormone-related protein-associated hypercalcemia in probable intravascular lymphoma of B-cell type. *Am J Hematol*. 1996 Oct;53(2):144-5.
13. Curtis JL, Warnock ML, Conrad DJ, Helfend LK, Boushey HA. Intravascular (angiotropic) large-cell lymphoma ('malignant angioendotheliomatosis') with small vessel pulmonary vascular obstruction and hypercalcemia. *West J Med*. 1991 Jul;155(1):72-6.