

Sistemik Lupus Eritematozus ve Sekonder Antifosfolipid Sendromlu Bir Erkek Hastada Hodgkin Lenfoma Gelişimi: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

G. Emel PAMUK*, Ömer N. PAMUK**, Emre TEKGÜNDÜZ*, Burhan TURGUT*,
Muzaffer DEMİR*, Necati ÇAKIR**

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı,

** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, EDİRNE

ÖZET

Otoimmün bazı hastalıklarda, malignite sıklığının arttığına dair veriler bulunmaktadır. Sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalarda, Hodgkin lenfoma gelişimi oldukça nadir olarak bildirilmiştir. Biz burada lupus nefriti nedeniyle yaklaşık 1.5 yıldır siklofosfamid ve kortikosteroid kullanan, reküren trombofilebitleri ve geçirilmiş derin ven trombozu olan, sekonder antifosfolipid sendromlu, genç erkek bir SLE olgusunu sunduk. Olguda, 1.5 yıl izlem sonunda ateş, gece terlemesi, ve lenfadenopati gelişti. Yapılan lenf bezi biyopsisi mikst sellüler tip Hodgkin lenfoma ile uyumlu saptanan hasta, 8 kür ABVD protokolü sonrasında tam remisyona girdi. SLE lenfadenopati ve B semptomlarına yol açabilen bir hastalık olmasına rağmen, remisyonda seyreden SLE'li bir hastada bu semptomlar gelişirse lenfoma gelişimi olasılığı düşünülerek vakit kaybetmeden lenf bezi biyopsisi yaptırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, Hodgkin lenfoma, Lenfadenopati, Sekonder antifosfolipid sendromu.

ABSTRACT

The Development of Hodgkin Lymphoma in Male Patient with Systemic Lupus Erythematosus and Secondary Antiphospholipid Syndrome

There are some data that the frequency of malignancy increases in some autoimmune diseases. The development of Hodgkin's lymphoma in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) has been reported rarely. Here, we presented a young male SLE patient who had recurrent thrombophlebitis and deep venous thrombosis, secondary antiphospholipids syndrome, and who has been using cyclophosphamide and corticosteroids for 1.5 years for lupus nephritis. After a follow-up of 1.5 years, he developed fever, night sweats and lymphadenopathy. Lymph node biopsy was compatible with mixed-cellular type Hodgkin's lymphoma, and he was in complete hematologic remission after ABVD chemotherapy. Although SLE is a disease which may cause lymphadenopathy and B symptoms, when these symptoms develop in a SLE patient in remission, lymph node biopsy should be taken to rule out the possibility of lymphoma.

Key Words: Systemic lupus erythematosus, Hodgkin's lymphoma, Lymphadenopathy, Secondary antiphospholipid syndrome

GİRİŞ

Otoimmün hastalıklarla, malignite ilişkisi farklı birçok çalışmada araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda, sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalarda genel topluma göre malignitenin daha sık olduğu bildirilmiştir (1-4). Bu çalışmaların çoğunda SLE non-Hodgkin lenfoma (NHL) gelişimi ile ilişkili bulunurken (1-4), sadece bir çalışmada SLE'nin artmış Hodgkin lenfoma riskiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (5).

Biz burada, birbuçuk yıl boyunca SLE ve lupus nefriti tanılarıyla prednizolon ve siklofosfamid kullanan, B semptomları ve lenfadenopatisi gelişince yapılan lenf bezi biyopsisi mikst tip Hodgkin lenfoma ile uyumlu bulunan bir erkek hastayı sunacağız.

VAKA SUNUMU

Yirmüç yaşındaki erkek hasta Ocak 2004'te yüzeysel tromboflebit tanısıyla başka bir merkezde tedavi edilmiş. Şubat 2004'te sol el bileğinde ağrı şikayetiyle Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'ne başvuran hastanın fizik muayenesinde oral ülserler ve poliartralji saptandı, fotosensitivitesi yoktu. Lenfadenopati veya hepatosplenomegali de mevcut değildi. Hemoglobin, 10.1 g/dl; hematokrit, %32.2; lökosit, 6400/mm³; trombosit, 376000/mm³; eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), 80 mm/saat idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal olup, LDH 253 U/L (N<192) idi. Antinükleer antikorlar 1/1280 titrede, çift sarmallı DNA'ya karşı antikorlar da 1/100 titrede pozitif. İdrarda granüler silindirler saptandı, ve Esbach ile günlük protein atılımı 1.5 g olarak ölçüldü. Hastaya SLE ve lupus nefriti tanıları konularak pulse steroid 3 gün boyunca 1 g/gün, ve sonrasında 1 mg/kg/gün prednizolon verildi. Ayrıca 7 ay boyunca siklofosfamid 1 g/ay i.v. uygulandı, daha sonra 3 ayda bir 1 g olarak uygulamaya devam edildi. Reküren gezici yüzeysel tromboflebitleri olan hastada izlem süresince bir kez derin ven trombozu saptandı. Bakılan antikardiyolipin IgG pozitif bulundu. Hasta, SLE'ye sekonder antifosfolipid sendromu tanısıyla kumadinize edildi.

Ağustos 2005'te 39°C'ye yükselen ateş, gece terlemesi şikayetleri başlayan hastanın fizik muayenesinde bilateral servikal ve aksiller 1.5-2 cm çapında multipl lenfadenopatiler saptandı.

Splenomegali kot altında 2 cm idi. Yapılan servikal lenf nodu biyopsisinde normal yapıyı silen, lenfosit, eozinofil, histiyosit, plazma hücreleri ve nötrofillerden oluşan mikst tipte bir infiltrasyon görüldü. Bu infiltrasyona klasik ve varyant tipte Reed-Sternberg hücreleri eşlik ediyordu. Reed-Sternberg hücreleri CD30 ve CD15 (+), CD20 (-) idi. Klasik Hodgkin lenfoma, mikst sellüler tip (WHO) tanısı konulan hasta Hematoloji Servisi'ne sevk edildi. Bu sırada hemoglobin, 12.5 g/dl; hematokrit, %37.9; lökosit, 7700/mm³; trombosit, 319000/mm³; ESH, 33 mm/saat idi. Hastanın üre, kreatinin, ALT, AST, ALP, GGT, albümin değerleri normal sınırlardaydı. LDH düzeyi 257 U/L olarak ölçüldü. Toraks BT'de mediastinal ve sol hiler (maksimum 4.5 cm boyutlarında) multipl lenfadenopatiler saptandı. Batın BT'de ise multipl konglomere maksimum 6 cm çapında retroperitoneal lenfadenopatiler ve splenomegali görüldü. Evre IIIBS Hodgkin lenfoma tanısı konulan hastaya 8 kür ABVD kemoterapi protokolü uygulandı. Çekilen kontrol toraks ve batın BT'lerde tam remisyona sağlandığı görüldü. Bu süre içerisinde antimalaryal ilaç (hidroksiklorokin, 200 mg/gün) ve düşük doz steroid (prednizolon, 10 mg/günaşırı) alan hasta SLE yönünden remisyondaydı, idrar sedimentinde patolojik bulgu veya proteinürisi saptanmadı.

TARTIŞMA

Romatizmal hastalıklarla malignite arasındaki ilişki farklı vaka sunumları ve epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (6). Sjögren sendromlu, pulmoner fibrozu olan sistemik sklerozlu, veya dermatomyozit/polimiyozitli hastalarda malign hastalık riskinin arttığı ileri sürülmüştür. Romatoid artritli hastalarda da, kanser riski muhtemelen artmıştır. Ancak, SLE'li hastalarda malignite riskinin artıp artmadığı konusu tartışmalıdır (6).

SLE ile ilişkili bazı çalışmalarda malignite riskinin artmış olduğu gösterilmişken (7-9), diğerlerinde bu doğrulanmamıştır (5, 10-11). SLE'li hastalarda, 1.3 ve 2.6 kat arasında değişen malignite risk artışı bildirilmektedir (6).

Lewis ve ark. (12), hipertansiyonlu hastane kontrolleriyle karşılaştırıldığında SLE'li hastalarda malignitenin daha sık olduğunu belirtmişlerdir. Petersson ve ark. (7), SLE'de NHL, yumuşak doku

Tablo 1. SLE’li hastalarda kanser, hematolojik malignite ve lenfoma riski ile ilgili çalışmalar ve relatif risk oranları

	Hasta sayısı	Tüm kanserler	Hematolojik maligniteler	NHL	HL
Pettersson (7)	205	2.6*	-	44*	-
Sweeney (11)	219	1.36	-	10	-
Abu-Shakra (10)	724	1.08	4.12*	5.38*	-
Mellemkjaer (8)	1585	1.3*	-	5.2*	-
Ramsey-Goldman (9)	616	2*	-	-	-
Cibere (1)	297	1.59*	4.9*	7.01*	12.19
Bjornadal (2)	5715	-	-	2.86*	4.34*
Sultan (5)	276	1.16	-	-	17.82*
Bernatsky (14)	9547	1.15*	2.75*	3.64*	2.36

* Sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde risk artışını yansıtır.

sarkomu ve malignitenin genel topluma göre artmış olduğunu ileri sürmüşlerdir. Mellemkjaer ve ark.’nın (8) 1585 kişilik SLE kohortunda NHL ve karaciğer, akciğer, vajina ve vulva kanselerinin riski artmış olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, Ramsay-Goldman ve ark.’nın (9) çalışmasında da meme ve akciğer kanserinin artmış olduğu görülmüştür. Kanada’dan bildirilen bir çalışmada, SLE’li hastalarda NHL ve serviks kanserinin genel topluma göre belirgin derecede arttığı saptanmıştır (1). Björnadal ve ark. (2) 30 yıldan daha uzun bir sürede 5715 SLE hastasında malignite riskinin %25 artmış olduğunu görmüşlerdir. Başlangıçta NHL riski artmışken, takibin ileri döneminde akciğer kanseri ve skuamöz hücreli cilt kanseri risklerinin artmış olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, Hodgkin lenfoma ve akut nonlenfoblastik lösemi risklerinde de belirgin artış saptanmıştır.

Sweeney ve ark. (11), 219 kişilik SLE kohortlarında malignite riskinin artmamış olduğunu saptamışlardır. Abu-Shakra ve ark. (10) 724 kişilik SLE hastalarında malignite artmadığını, ancak NHL riskinin biraz artmış olduğunu görmüşlerdir. Ramsey-Goldman ve ark.’nın (9) çalışmasında da NHL riskinin artmamış olduğu söylenmiştir. Sultan ve ark.’nın çalışmasında (5), SLE’de malignite riskinin artmadığı; ancak, Hodgkin lenfoma riskinin

topluma göre biraz arttığı saptanmıştır. İsveç’ten bildirilen bir çalışmada, malignite riskinde artış olmadığı; ancak, NHL, akciğer ve prostat kanseri sıklıklarının arttığı ileri sürülmüştür (13). En son 2005’te yapılan bir meta-analizde, otoimmün hastalığı olanlarda -özellikle primer Sjögren sendromlu ve SLE’li hastalarda- genel topluma göre NHL’nin daha sık olduğu görülmüştür (4). Tablo 1’de SLE’li olgularda malignite gelişimini araştıran çalışmaların genel sonuçları toplu halde görülmektedir (1,2,5,7-11,14). Sonuçta, çalışmaların genelinde gözlenen sonuç, hematolojik malignite, özellikle NHL ve Hodgkin lenfoma sıklığının SLE’de artmış olduğudur.

Lenfomanın SLE’de niye daha sık olduğu bilinmemektedir. Bir sebep hastaların kullandıkları immünesupresif ilaçların yan etkileri olabilir. Ayrıca, potansiyel olarak onkogenik virüslerle, örneğin Epstein-Barr, Herpes simplex, Herpes zoster ve Polyoma virüsü gibi, viral enfeksiyonlar da sorumlu olabilir. Hastalarda mevcut olan hem hücrenel, hem de humöral immün defektler de lenfoma riskini artırır (5).

Hodgkin lenfoma seyrinde birçok romatolojik bulgu gözlenebilmektedir. Hastaların bir kısmında romatolojik bulgular HL’nin klinik sunum bulgusu bile olabilmektedir. Tablo 2’de Hodgkin lenfoma

Tablo 2. Hodgkin lenfomada gözlenen romatolojik bulgular

Artrit, artralji
Polimiyozit, dermatomiyozit
Polimiyalji romatika
Tekrarlayıcı seronegatif simetrik artrit ve pitting ödem (RS3PE)
Vaskülit (Henoch-schönlein purpurası, ürtikeryal vaskülit, kutanöz vaskülit vs.)
Sjögren sendromu
Tekrarlayıcı polikondrit
Santral sinir sistemi granümatöz vaskülit
Skleroderma benzeri cilt değişiklikleri

seyrinde gözlenebilen romatolojik bulgular verilmiştir. Ancak bu bulguların önemli bir kısmı sadece olgu sunumları şeklindedir ve Hodgkin lenfoma ile birliktelikleri gerçek bir ilişkiden çok koinsidens olabilir.

Olgumuz, Hodgkin lenfoma tanısı konulup kemoterapi verildikten sonra SLE açısından da remisyonda seyretti. Bu durum hastadaki SLE tablosunun Hodgkin lenfomanın paraneoplastik bir yansıması olduğunu akla getirmektedir. Literatürde de olgumuza benzer şekilde Hodgkin lenfoma için kemoterapi aldıktan sonra remisyona giren SLE'li bir olgu bildirilmektedir (15). Ancak, Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan immunsupresif etkili ilaçların SLE aktivitesini de baskılayacağı göz önüne alındığında bu konuda kesin bir şey söylemek oldukça zordur.

SLE'de NHL riskinin artmış olduğunu savunan çalışmalar olsa da, Hodgkin lenfomanın artmış olduğunu söyleyen fazla çalışma bulunmamaktadır (16,17). Biz ilginç olduğunu düşündüğümüz için, erkek bir SLE hastasında Hodgkin lenfoma gelişimini bildirdik. Sonuç olarak, lenfomalarla SLE'nin birçok klinik ve laboratuvar bulgusu ortak olabileceğinden, SLE'li bir hastada lenfadenopati, splenomegali, veya monoklonal B-hücre popülasyonunda artış saptanırsa, erken tanı ve tedavi için büyümüş lenf bezinin biyopsisi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus* 10: 394-400, 2001.
2. Bjömadal L, Löfström B, Yin L, et al. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 31: 66-71, 2002.
3. Papadaki HA, Xylouri I, Katrinakis G, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in patients with systemic lupus erythematosus. *Leukemia&Lymphoma* 44: 275-279, 2003.
4. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 165: 2337-2344, 2005.
5. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatology* 39:1147-1152, 2000.
6. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy-is there an association? *Scand J Rheumatol* 30: 185-188, 2001.
7. Pettersson T, Pukkala E, Teppo L, Friman C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 51:437-439, 1992.
8. Mellemkjaer L, Andersen V, Linet MS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40: 761-768, 1997.

9. Ramsey-Goldman R, Mattai SA, Schilling E, et al. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Invest Med* 46: 217-222, 1998.
10. Abu-Shakra M, Cladman DD, Urowitz MB. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 39: 1050-1054, 1996.
11. Sweeney DM, Manzi S, Janosky J, et al. Risk of malignancy in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 22: 1478-1482, 1995.
12. Lewis RB, Castor CW, Knisley RE, Bole GG. Frequency of neoplasia in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 19: 1256-1260, 1976.
13. Nived O, Bengtsson A, Jönsen A, et al. Malignancies during follow-up in an epidemiologically defined systemic lupus erythematosus inception cohort in southern Sweden. *Lupus* 10: 500-504, 2001.
14. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 52: 1481-90, 2005.
15. Goodwin JS. Remission in systemic lupus erythematosus after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *JAMA* 244: 1962, 1980.
16. Bhalla R, Ajmani HS, Kim WW, et al. Systemic lupus erythematosus and Hodgkin's lymphoma. *J Rheumatol* 20: 1316-1320, 1993.
17. Efremidis A, Eiser AR, Grishman E, Rosenberg V. Hodgkin's lymphoma in an adolescent with systemic lupus erythematosus. *Cancer* 53: 142-146, 1984.

Yazışma Adresi

Dr. Gülsüm Emel Pamuk
Eski Yıldız Cad. Park Apt. No: 24 Daire:18
Beşiktaş
İSTANBUL

Tel: (0.284) 235 00 01
E-mail: gepamuk@yahoo.com