

Burkitt Lenfoma Patolojisi

Mükerrem SAFALI

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Patoloji Anabilim Dalı

Tanım ve Adlandırma

İlk kez 1958 yılında Afrika'lı çocuklarda Dennis Parsons Burkitt tarafından tanımlanan Burkitt Lenfoma (BL), Hodgkin dışı lenfomaların agresiv davranış gösterenlerinden biridir. Sıklıkla ekstranodal tutulum gösterir ve bazende akut lösemik bir tablo ile seyreder. BL'yı oluşturan hücreler monomorfik görünümlü, basofilik sitoplazmalı, orta büyüklükteki B kökenli hücrelerdir. Tümörün yüksek proliferasyon indeksine bağlı olarak çok sayıda mitotik figür içerir. MYC geninde translokasyon ve disregülasyon görülmesi BL'da saptanan diğer önemli bir özelliktir. Epstein-Barr virusu (EBV) genomu ise BL olgularının bir kısmında saptanmaktadır.

BL, önceki sınıflamalarda farklı adlarla tanımlanmıştır. Kronolojik olarak bu adlandırmalara kısaca göz atmak gerekirse ;

Sınıflama	Adlandırma
Rappaport	: Andiferansiye lenfoma, Burkitt tipi
Lukess-Collins	: Küçük çentiksiz follikül merkez hücreli lenfoma
Kiel	: Burkitt lenfoma ve İntrasitoplazmik Ig içeren BL
Working Formulation	: Küçük çentiksiz hücreli, Burkitt tip lenfoma
REAL	: Burkitt lenfoma ve Burkitt benzeri lenfoma (BBL)
FAB	: L3 ALL
WHO	: Burkitt lenfoma / lösemi ve BBL

Epidemiyoloji

BL öncelikle klinik olarak anlam taşıyan ancak morfolojik ve biyolojik olarak da bazı farklılıklar gösteren 3 varyanta sahiptir.

1. Endemik BL : Ekvatoriyal Afrika'da ve büyük oranda çocuklukta görülür. Coğrafya, iklim koşulları ve endemik malarya bölgeleri ile ilişkilidir. Olguların tümüne yakınında (%95) neoplastik hücrelerde EBV genomu saptanmaktadır.

2. Sporadik BL : Belli bir coğrafyaya özgü değildir. Genellikle çocukluklarda ve genç erişkinlerde görülür. Olguların %30'undan azında EBV saptanmaktadır. Düşük sosyoekonomik koşullar ve erken yaşta geçirilen (EBV) enfeksiyonlarının bu tip BL görülme ihtimalini artırdığı bilinmektedir.

3. İmmünyetmezliğe eşlik eden BL : İmmünyetmezlikler içinde özellikle HIV enfeksiyonuna bağlı oluşan immünyetmezlik durumlarında (AIDS) daha yüksek oranlarda BL görülür. Olguların %25-40 kadarında EBV genomu bulunur.

Etyoloji-Patogenez

Etyolojik olarak EBV özellikle endemik BL'da önemli bir role sahiptir ve EBV ilk kez bir BL hücresinde keşfedilmiştir. BL'nın bir çok kez geçirilen bakteriyel, viral (EBV,HIV) ve parazitik (özellikle malarya) enfeksiyonlar sonucu oluşan uzun süreli poliklonal B hücre aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu duruma EBV ile enfekte B hücrelerin T hücre regülasyonunu bozmasında önemli bir katkı yapmaktadır. EBV genomunun saptandığı BL olgularında tümör hücre nükleuslarındaki viral DNA konfigürasyonunun o tümörün tüm hücrelerinde aynı yapıda olması, EBV enfeksiyonunun hücresel transformasyona yol açtığını düşündürmektedir. Endemik BL olgularının EBV genomu saptanan %25-40 kadarının AIDS ile de ilişkili olduğu bilinmektedir.

Sporadik olguların çoğunda EBV genomunun saptanmaması ise virusun böyle bir etkiyi tek başına yapmadığını ancak bir ko-faktör olarak etkili olabileceğini düşündürmektedir. Diğer çevresel faktörlerin de (immünsupresyon, antijenik uyarmı gibi) BL oluşumuna katkısının olduğu kabul edilmektedir.

8q24 nolu kromozomda yerleşmiş olan MYC genindeki anormalliklerin patogenezde önemli bir rol oynamaktadır. MYC genindeki değişiklikler, mole-

küler ve sitogenetik bulgular bölümünde ele alınacaktır.

EBV'nin MYC üzerindeki etkisinin ne olduğu konusunda ise birbiriyle çelişen çalışmalar mevcuttur ve tam olarak aydınlatılamamıştır.

Tutulum Bölgeleri

BL'da ektranodal alanlar sıklıkla tutulurlar. Her üç klinik varyantta da santral sinir sistemi tutulum riski mevcuttur.

Endemik BL'da çene kemiği ve yüz kemikleri (orbita) sıklıkla tutulur.

Sporadik olgularda çene kemiği tutulumu seyrek ve sıklıkla ileoçekal bölge tutulumuna bağlı abdominal kitle ile karşımıza çıkarlar. Lenf nodu tutulumu seyrek ve çoğunlukla erişkinlerdedir. Tabloya lösemik fazın ve kemik iliği tutulumunun eklenmesi genellikle yaygın tutulum gösteren BL'larda olur.

İmmünyetmezliğe eşlik eden BL'da lenf nodu ve kemik iliği tutulumu daha sıktır.

Morfoloji

Makroskopik görünüm : BL ve BBL'da dokuları veya organları diffüz olarak infiltre eden büyük solid kitleler oluşabilir. Tutulan bölgede normal yapıyı ortadan kaldıran, balık eti kıvamında, nekroz ve kanama alanları içeren kitle oluşumu görülür.

Mikroskopik görünümüne göre BL'yı iki farklı guruba ayırmak mümkündür.

1. Klasik BL : Bu morfolojik tip endemik BL ve sporadik BL nin çoğunda (özellikle çocuklar) görülür.

Orta büyüklükteki (çapı10-25 m) hücrelerden oluşan ve monoton bir infiltrasyon paternine sahip tümörde bazen tesbit sonrası oluşan sitoplazmik çekilmelere bağlı hücrelerde köşelenmeler görülebilir. Nükleus yuvarlak, kromatin ise kaba ve granülerdir. Nükleusta merkez çevresinde yerleşim gösteren, orta boyutlu, basofilik ve birden fazla nükleol bulunur. Sitoplazma koyu basofilik veya amfofilik olup genellikle lipid vakuelleri içerir. Sitoplazmik lipid vakuelleri taze dokudan hazırlanan dokundurma preparatlarda daha kolay seçilirler. Tümör son derece yüksek bir proliferasyon endeksinde olduğundan mitotik figürlere çok sık rastlanır ayrıca spontan hücre ölümlerinin (apoptozis) çokluğu dikkat çekicidir. "Yıldızlı gökyüzü" diye tanımlanan patern apoptotik hücreleri fagosite eden normal makrofajların tümör hücreleri içinde dağılmasıyla ortaya çıkan bir görünümdür ancak bu patern sadece BL'ya özgü değildir.

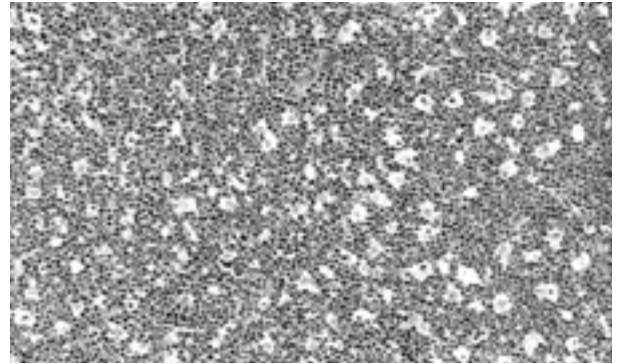
2. BL varyantları: İki alt tipi vardır.

a) Plasmositoid diferansiyasyon gösteren BL:

Tümörün bazı hücrelerinde eksentrik basofilik sitoplazma ve santralize tek bir nükleolus bulunur. Monotipik intrasitoplazmik immünglobulin (Ig) gösterilebilir. Nükleuslarda pleomorfizm bulunabilir. Bu varyant çocuklarda ve daha çok da immünyetmezlik durumlarında (X'e bağlı geçiş gösteren lenfoproliferatif hastalık ve Ataksi telanjiektazi) görülür.

b) Burkitt benzeri lenfoma (BBL) / Atipik BL:

Bu tip BL'da neoplastik hücreler klasik BL hücrelerinden bazı farklılıklar gösterebilir. Nükleuslarda boyut ve şekil olarak daha belirgin bir pleomorfizm görülür. Nükleoller daha belirgin ancak sayıca daha azdır. "Yıldızlı gökyüzü" görünümüne ise daha az rastlanır. Görülme yaşı ortalaması (34-56 yaş) klasik tipe göre daha yüksektir. Ektranodal tutulum daha az, periferik lenf nodu tutulumu ise daha sıktır. Kesin tanı için yukarıda belirtilen özelliklerin yanısıra tümör hücrelerinde büyüme hızının yüksek olduğunun gösterilmesi ve MYC translokasyonuna ait veri bulunmasına dikkat edilmelidir. Tüm bunlara rağmen Bu varyant ile klasik BL arasına kesin bir hat koymak çoğu kez mümkün değildir. BBL tanısının tekrarlanabilirliği oldukça düşüktür (%50 den az). Ayırıcı tanısında temel uyumsuzluk BL ile Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) arasında çıkmaktadır. BBL'nın DBBHL nin agresiv bir varyantı olduğunu öne süren yaklaşımlar da mevcuttur.

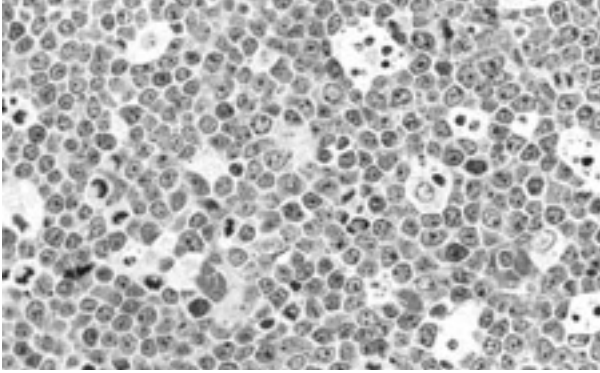


Resim 1: Burkitt Lenfomada "yıldızlı gökyüzü" paterni gösteren diffüz infiltrasyon.

İmmünohistokimya

BL'da tümör hücreleri CD19, CD20, CD22, Cd79a gibi pan B hücre antijenlerini, hafif zincir kısıtlaması gösteren membran IgM'sini, CD10 ve BCL6'yı eksprese ederler. CD10 ve BCL6 ekspresyonu bu hücrelerinin follikül germinal merkezi kökenli olduğunu düşündürmektedir.

CD5, CD23, TdT ve BCL2 ekspresyonu ise BL'da saptanmaz. Plasmositik varyant BL'da intra-



Resim 2 : Burkitt Lenfomada ilk resmin daha yakın görünümünde orta boyutlu, monoton görünümlü, köşelenmeler gösteren hücrelerden oluşan tümörde çok sayıda mitoz ve apoptotik cisimler.

sitoplazmik monotipik Ig'ler bulunabilir.

Büyüme hızı çok yüksek olan bu tümörlerde Ki-67 ile %100'e yakın oranlarda (+) lik (Ki-67 proliferasyon endeksi) saptanır. Bazı olgularda ise BCL6 proteini pozitifliği görülebilir Bu pozitiflik BCL6 gen rearanjmanlarından bağımsızdır.

EBV genomu taşıdığı gösterilmiş BL'lar EBV LMP-1 ekprese etmezler. EBNA1 ekspresyonu saptanabilir (EBV gen ekspresyon paterni Tip I dir).

BL'da CD21 (C3d/EBV reseptörü) ekspresyonu değişkenlik gösterir ve daha çok endemik olgularda (+) dir. BBL'nın fenotipi BL'ya benzer, farklı olarak BCL2 gen rearanjmanları saptanabilir. CD10 (+) liği değişkenlik gösterebilir ve yüzey Ig'i olarak IgM veya IgG ekprese edebilirler.

Lösemi tablosuyla seyreden olgularda blastlar diğer B-ALL'lardaki blastların aksine matür B hücre fenotipi gösterir ve TdT, CD34 (+) sergilemezler.

Ayırıcı Tanı (Morfolojik)

Bu bölümde ayırıcı tanıda önemli olan klinik özelliklere (yaş,cins, tutulum bölgeleri vs.) değinilmemiş, sadece morfolojik belli başlı özellikler sıralanmıştır. Aslında ayırıcı tanı listesini olgu bazında yapmak daha doğru bir yaklaşımdır ve bu liste olgudan olguya büyük farklılık gösterebilir. Örneğin Afrika'da endemik BL lar ile uğraşan bir patoloğun ekstramedüller granülositik sarkomayı bile orbital kemikleri ve overi de tutabildiğinden ayırıcı tanı listesine almasına gerekebilir. Ancak lenfoblastik lenfoma ayırıcı tanı listesinde her zaman en başlarda olmalıdır.

1: Lenfoblastik lenfoma : Nükleus yuvarlak veya çentikli olabilir. Kromatin ince ve toz gibidir. Nükleol belirgin değildir. Sitoplazma dardır ve zorlukla seçilir. Genellikle T hücre kökenlidir. Ki-67 indeksi yüksek olmasına rağmen çoğunlukla %80 nin altındadır.

2. Büyük B hücreli lenfoma : Özellikle BBL'dan ayırımı büyük sorun yaratabilir.

3. Küçük B hücreli lenfoma : İyi tesbit edilememiş olgularda görülen hücresel büzüşme BL'nın küçük hücreli veya lenfoplazmositik lenfomalarla karışmasına neden olabilir.

Moleküler ve Sitogenetik Bulgular

BL olgularında saptanan en sık ve en önemli genetik anomali 8 nolu kromozomun q24 bandına lokalize MYC geninin, 14 nolu kromozom q32 bandına lokalize Ig ağır zincir bölgesine translokasyonu t(8;14) dur. Bu translokasyon dışında daha az sıklıkla da olsa görülen translokasyonlar MYC geni ile Ig hafif zincir bölgesini ilgilendiren 2q11 lokusu arasındaki translokasyon t(2;8) ve yine MYC geni ile 22q11 lokusu arasındaki translokasyondur t(8;22).

Endemik BL'da görülen translokasyonda 14 nolu kromozomdaki kırılma noktası ağır zincir bölgesinde iken (erken B hücresi), sporadik olgularda translokasyon Ig kontrol ve yönlendirme bölgesindedir (geç dönem B hücresi).

MYC proteini bir nükleer transkripsiyon proteindir. ve DNA transkripsiyonunda görev alır. MYC geni ise bir protoonkogenidir. MYC protoonkogeninin görevlerinden birisinde MYC proteinin salınımını kontrol etmektedir.

MYC geninin onkogenik etkisini anlayabilmek için öncelikle normal hücre büyümesindeki fonksiyonunu hatırlamak gereklidir. Çoğunlukla büyüme faktörlerinin tetiklemesi ile başlayan çoğalma uyarısında ilk basamak büyüme faktörlerinin hücre membranındaki büyüme reseptörlerine bağlanmasıdır. Bu yolla oluşan sinyal, sinyal taşıyan proteinlerle önce sitoplazmaya ve sonra ikinci bir mesaj (Ca²⁺ gibi) üretimi ile nükleusa kadar ulaştırılır. Nükleustaki regülör proteinler ve transkripsiyon faktörleri (myc, jun, fos, myb protoonkogenlerinin ürünleri) ile DNA transkripsiyonu başlatılır ve hücreler mitotik sıklusa yönelirler.

MYC protoonkogeni hemen tüm ökaryotik hücrelerde bulunur. Dinlenme halindeki bir hücre büyüme sinyali aldığı anda uyarılır ve MYC proteinini üretirler. MYC proteini MAX adlı başka bir proteinle bağlanır ve MYC-MAX heterodimer yapısını oluşturur. MYC-MAX potent bir transkripsiyon faktörüdür ve spesifik DNA sekanslarına bağlanarak hücre çoğalmasını destekler. MAX adlı protein yine MYC ailesinden olan başka bir proteine olan MAD'e de ayrıca bağlanır. Oluşan MAD-MAX heterodimer yapısı ise transkripsiyon reseptörü olarak işlev görür ve hücre büyümesini inhibe edici etki gösterir (antionkojenik etki veya tümör supresör gen işlevi).

Normal koşullarda yukarıda kısaca özetlendiği gibi çalışan MYC genindeki bazı insitu değişiklikler (translokasyon gibi) bu genin protein üretimi ve diğer fonksiyonları üzerinde etkili olarak değişikliğe uğramasına yani onkogene (c-onkogen , "hücrel onkogen") dönüşmesine yol açar. Sonuçta da MYC proteininin sürekli veya fazla salınımına neden olur. MYC geninde ortaya çıkan bu değişiklikler farklı mekanizmalarla farklı tümörlerin oluşumuna etki ederler:

Protoonkogen	Mekanizma	İlgili tümör
MYC	translokasyon	BL
N-MYC	amplifikasyon	Nöroblastom Akciğerin küçük hücreli karsinomu
L-MYC	amplifikasyon	Akciğerin küçük hücreli karsinomu

MYC geni, kromozom 14, 2 veya 22 üzerindeki Ig genlerinin (Ig ağır zincirini ve hafif zincirlerini kodlar) "promotor" etkisiyle MYC proteinlerini eksprese ederler. Bu kromozomlardaki translokasyona bağlı olarak MYC regülasyonunun bozulması da lenfoma oluşumuna etki yapan bir başka durumdur.

MYC geni bu durumda etkisini hücreleri hücre siklusuna sokarak gösterir. Hücre siklusundan çıkmayan hücreler hem sürekli proliferasyon halinde kalırlar hem de daha fazla diferansiye olamazlar. BL'da tümör hücrelerinde görülen üniformitenin ve yüksek proliferasyon endeksinin bu durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir. MYC'in bilinen diğer bir etkisi ise yaşamın devam etmesini sağlayan sinyallerin kesildiği durumlarda apoptoziste görev alan genleri aktive etmesidir.

Tümörde apoptotik hücrelerin çokluğunun da bununla ilişkili olduğu düşünülmektedir. MYC regülasyonunun bozulmasının yarattığı bu etkilerin yanısıra MYC de oluşacak mutasyonlar da tümör

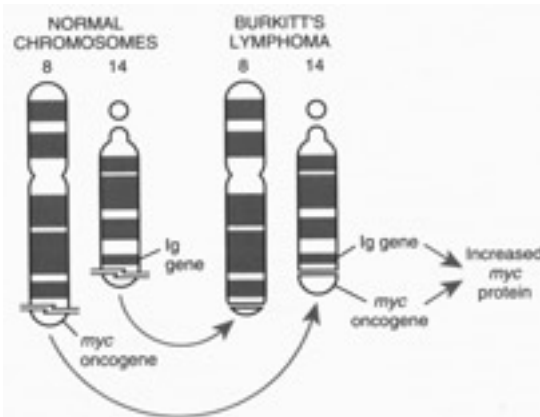
oluşumuna ek katkı yapar. MYC genindeki bu değişikliklerden dışında TP53 geninde çeşitli mutasyonlara sekonder oluşan inaktivasyon da (endemik ve sporadik BL'da %30 oranında saptanır) tümör oluşumunu destekler ve tümörün kemoterapiye ve radyoterapiye verdiği cevabın kötü olmasına yol açar. Aslında MYC translokasyonu tümüyle BL'ye özgü değildir. Örneğin folliküler lenfomayı takiben ortaya çıkan prekürsör B-lenfoblastik lösemi / lenfomada da benzer bir durum oluşabilir.

MYC genindeki bu değişikliklerin dışında tümör hücrelerinde Ig ağır ve hafif zincir genlerine ait klonal rearanjmanlar saptanabilir. Ayrıca yine Ig genlerinde germinal merkez dönemine ait somatik mutasyonlar bulunabilir. Bu mutasyonlarında tümör oluşumu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca BL olgularının %25-50 kadarında, daha çok DBBHL'da görülen BCL6 geni 5' kodsuz bölgesi mutasyonu da saptanmaktadır.

Sonuç: Az görülen bir neoplazi olmasına rağmen insanlarda görülen tümörlerin en hızlı büyüyenlerinden ve en agresivlerinden biri olan BL genotipik, virolojik, morfolojik ve klinik özellikleriyle Hodgkin dışı lenfomalar içinde önemli bir yer tutar.

KAYNAKLAR

- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. WHO classification tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Lyon : IARC Press, 2001.
- Knowles DM. Neoplastic Hematopathology 2nd ed. Philadelphia Lippincot Williams-Wilkins, 2001.
- Cario MS, Spoto R, Perkins SL, Meadows AT, Hoover-Regan ML, Anderson JL, Siegel SE, Lones MA, Tedeschi-Blok N, Kadın ME, Kjedsberg CR, Wilson JF, Sanger W, Morris E, Kralio MD, Finlay JL. Burkitt's and Burkitt like lymphoma in children and adolescents : a review of the Children's Cancer Group experience. British Journal of Haematology 2003; 120: 660-670.
- Gong JZ, Stenzel TT, Bennett ER, Lagoo AS, Dunphy CH, Moore JO, Rizzieri DA, Tepperberg JH, Papenhausen P, Buckley PJ. Burkitt lymphoma arising in organ transplant recipients: A clinicopathologic study of five cases. American Journal of Surgical Pathology 2003; 27(6): 818-827.
- Wright DH. What is Burkitt's lymphoma ?. Journal of Pathology 1997; 182:125-127.
- Anwar N, Kingma DW, Bloch AR, Mourad M, Raffeld M, Franklin J, Magrath I, el Bolkainy N, Jaffe ES. The investigation Epstein-Barr viral sequencesin 41 cases of Burkitt Lymphoma from Egypt: epidemiologic correlations. Cancer 1995; 76: 1245-1252.
- Cario G, Stadt UZ, Reiter A, Welte K, Sykora KW. Variant translocations in sporadic Burkitt's lymphoma detected in fresh tumour material : analysis of three cases. British Journal of Haematology 2000; 110: 537-546.
- Preudhomme C, Dervite I, Wattel E, Vanrumbeke M, Flactif M, Lai JL, Hecquet B, Coppin MC, Nelken B, Gosselin B. Clinical significance of p53 mutationsin newly diagnosed Burkitt's lymphoma and acute lymphoblastic leukemia : a report of 48 cases. Journal of Clinical Oncology 1995; 13: 812-820.



Şekil 1 : Burkitt lenfomada kromozomal translokasyon t(8:14). (Robbins Pathologic Basis of Diseases)