

İndolent Matür B Hücreli Lenfomalar Patolojisi

Işın KUZU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

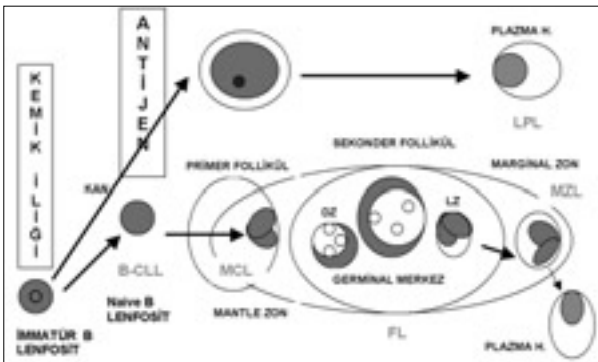
1- GENEL TERMİNOLOJİ VE NORMAL YAPI

Bu bölümde ele alınacak lenfoma antiteleri matür B lenfositlerinden gelişen küçük lenfoid neoplastik hücrelerle karakterli lenfomalardır. Dünya Sağlık Örgütü lenfoma (WHO) lenfoma sınıflamasının ana prensipleri çerçevesinde

1- Baskın klinik prezentasyonu sistemik yayılmış Lenfoma/lösemik formlar, 2- Baskın klinik prezentasyonu nodal lenfoma şeklinde bulunanlar, 3- Baskın klinik prezentasyonu primer ektranodal formlar

Şeklindeki klinik prezentasyon sıralamasına uygun olarak; hücre kökenleri ve histopatolojik, immunfenotipik, moleküler tanısal özellikleriyle ayırıcı tanıları açısından ele alınacaklardır.

WHO sınıflamasında tanımlanan B hücreli lenfomalar da bu B hücre matürasyon aşamalarındaki lenfositlerden köken aldıklarından, köken aldıkları lenfositlerin biyolojik ve immunfenotipik özelliklerini bulundurmaktadırlar (Şekil 1, Şekil 3).



Şekil 1: Normal B lenfosit matürasyonu ve Aktivasyonu ile bu evrelerden gelişen lenfomalardan oluşan şemalar. (1,2,3 no'lu kaynaklardaki şemalardan yararlanılarak modifiye edilmiştir)

Normal Matür B Hücre Antijenleri ve Fonksiyonları

İndolent B hücreli lenfomaların immunfenotipik özellikleri ve bu matürasyon aşamalarında aktive olan gen ürünleri bunların birbirlerinden ayrılmasında kullanılan en önemli belirleyicilerdendir. Lenfomaların immunfenotipik özellikleri sıralanmadan önce bu belirleyicilerin fonksiyonlarının ele alınması konunun anlaşılmasını daha kolaylaştıracağından burada incelenecektir.

B lenfositlerinin aktivasyonunda rol alan önemli yapı hücre membranında bulunan B hücre reseptör kompleksidir (BCR). Bu yapının en önemli elemanı yüzey Ig molekülüdür. Ig yanında yer alan sitoplazmik kısmı daha uzun heterodimer moleküller CD79a ve CD79b hücre içi sinyal iletiminde önemli rol alırlar (2,3,4).

CD5: Naive B lenfositlerinde bulunur. T ve B hücrelerinde antijenle bağlanma sonrasında hücresel aktivasyonun hafifletilmesi ve proliferasyonun inhibisyonunda rol alır.

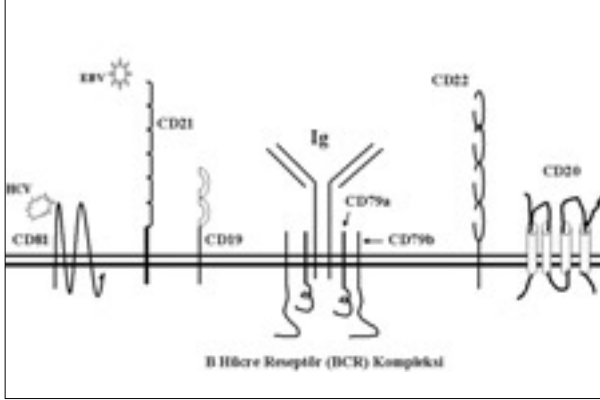
CD10: CALLA, çinkolu metalloproteinaz, pro B hücreleri ve Santroblastlarda bulunur.

CD11c: İntegrin tipi adhezyon molekülü $\beta 2\alpha_x$ (=CD11c;CD18) integrin heterodimer molekülünde α_x zinciri

CD19: BCR ile oluşan sinyallerin çoğaltılmasında görevlidir.

CD20: Ca^{+} bağımlı mekanizmalarla B hücre apoptozunu uyarmaktadır.

CD21: CD19 ile kovalen bağlıdır ve BCR ile ilişkilidir. CD19-21 kompleksi B hücre aktivasyonu ve çoğalması sinyallerini artırır. Aynı zamanda kompleman 3 (C3d) ile bağlanır ve EBV reseptörüdür.



Şekil 2: B hücre reseptör kompleksi elemanları (3' no'lu kaynaktan modifiye edilerek hazırlanmıştır)

CD22: BCR sinyallerinin inhibisyonunda rol alır.

CD23: Düşük afiniteli IgE reseptörüdür. A ve B olarak iki izoformu vardır. A izoformu dinlenimdeki, B izoformu aktive B lenfositlerine özgüdür. B izoformu aynı zamanda monositler, FDRC, Langerhans hücrelerinde bulunur. B hücrelerine CD40 bağlanması ile uyarılır.

CD25: IL-2 reseptörü alfa zinciri. Hücre aktivasyon belirleyicisi

CD40: TNF Reseptör tipinde membran proteini-dür. CD154 ile bağlanır. Hücreye proliferasyon, diferansiyasyon ve sağkalm sinyallerini iletir.

CD43: Membran yerleşimli müsin özelliğinde bir moleküldür. İntrasellüler adhezyonda görev alır. T hücrelerinde başlıca bulunduğu bilindiği halde aktive B lenfositler, B hücreli lenfomalar, monositler, granüositler ve NK hücrelerinde de eksprese olabilir.

CD45: Tirozin fosfataz özelliğinde membran reseptörüdür. Çeşitli izoformları glikozilasyonla ortaya çıkar. BCR da hücre içi sinyal iletiminde inhibitör fosfatazları kaldırarak sinyal iletiminin hızlanmasına yardımcı olur.

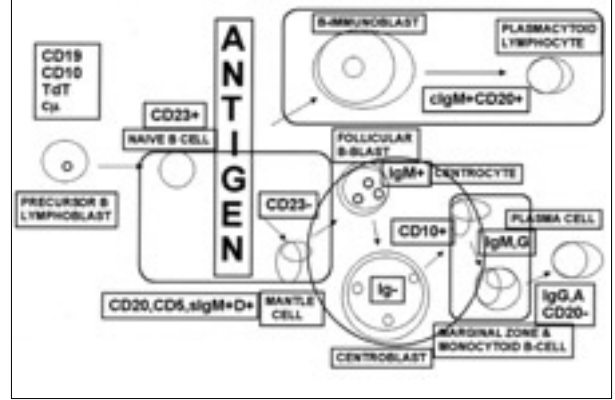
CD79a: Yüzey Ig ile bağlanma sonucu oluşan sinyallerin hücre içine iletilmesi (Şekil 2)

CD79b: Yüzey Ig ile bağlanma sonucu oluşan sinyallerin hücre içine iletilmesi (Şekil 2)

CD81: Antiproliferatif antikor -1 (TAPA-1) hedefidir. HCV reseptörü olarak da rol alır. BCR ile ilişkilidir.

CD103: $\beta 7$ integrin zinciri, ($\alpha 4\beta 7$ = LPAM-1) mukozal lenfoid doku homing'den sorumludur. Mad-CAM-1, fibronektin, VCAM-1 ligantıdır.

FMC-7: B hücre aktivasyon belirleyicisi. (2,3,4)



Şekil 3: B hücrelerinin antijenik özellikleri (1' no'lu kaynaktan alınmıştır.)

İNDOLENT MATÜR B HÜCRELİ LENFOMA ANTİTELERİ

1- Küçük Lenfositik Lenfoma / Kronik Lenfositik Lösemi (SLL: 9670/3)/(CLL: 9823/3)

CLL / SLL terminolojisi:

Klinik prezentasyon nodal ve kemik iliği-kan tutulumunun aynı zamanda bulunması şeklinde olduğundan izole formlara özellikle SLL de seyrek rastlanmaktadır.

CLL: (kronik Lenfositik Lösemi): tanı sırasında kemik iliği tutulumu ve periferik kanda dolaşan ve lenfositoya yol açan neoplastik hücrelerin bulunması.

SLL: (Küçük lenfositik Lenfoma): Histolojik olarak kanda tutulum bulunmadan lenf nodülü ve kemik iliği prezentasyonu.

Morfolojik Özellikler:

Lenf nodülünde diffüz tutulum gözlenir. Normal lenf nodülü yapısı genellikle tümüyle silinmiştir. Seyrek olguda az da olsa rezidüel lenf nodülü alanları bulunabilmektedir. İnfiltratif hücreler genellikle küçük matür lenfosit veya ondan biraz büyük boyuttadır. Hücre çekirdekleri yuvarlak düzgün sınırlı, kromatinleri kaba granüller özelliktedir, genellikle nükleol içermezler. Sitoplazmaları çok dar izlenebilir veya seçilemez. Bu hücrelerde mitoz oranı çok düşüktür. Bu tanımlanan hücreler arasında proliferasyon merkezleri veya pseudo folliküller olarak adlandırılan küçük hücrelerle bir devamlılık oluşturacak şekilde daha büyük hücrelerin bulunduğu alanlar izlenebilir. Bu alanlarda orta büyüklükte dağınık kromatinli, küçük nükleollü prolenfosit olarak adlandırılan, ve orta veya büyük boyutlu, ince dağılmış kromatinli ve büyük nükleollü

para-immunoblast olarak tanımlanan geniş sitoplazmalı hücreler bulunur. Proliferasyon merkezlerinin boyutları ve buradaki para-immunoblastların sayıları değişkendir.

Küçük neoplastik lenfoid hücreleri arasında plazma hücresine (plazmasitoid) diferansiasyon gözlenebilir. Bu tür olguların SLL /CLL içinde lenfoplazmositoid varyant olarak kabul edilmektedir. Bu diferansiasyon ve bunu destekleyen CD38 pozitifliğinin bulunması kötü prognostik özellikler arasında yer almaktadır.

SLL /CLL seyrinde büyük B hücreli lenfomaya transformasyon (Richter Sendromu) gelişebilir. Bu olguların %3 ünde görülebilir. Transforme olgularda büyük gruplar oluşturan veya alanlar kaplayan, para-immunoblast görünümlü hücrelerin bulunduğu gözlenir. Bunların %50 oranında SLL /CLL ile aynı klonalitede hücreler olduğu, kalanlarının ise farklı klondan geliştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. (1,5, 6)

Kemik iliği tutulumu nodüler, diffüz, intestisyel veya bunların kombinasyonu şeklindedir.

Dalakta beyaz pulpa alanları tutulur. Çok sayıda küçük beyaz nodüller şeklinde makroskobik görünüm bulunmaktadır. Bunların mikroskobisinde de SLL hücreleri bulunmaktadır. Çok daha seyrek olarak diffüz tutulum ve dalak dokusunda sinuslerde kırmızı pulpa kordonlarında tutulum görülebilir.

İmmunfenotipik özellikler:

Neoplastik hücrelerin CD5, CD19, CD20, CD79a, CD23, CD43, HLA-DR, CD11c bulundurlar. Yüzeyel IgM, IgM ve IgD birlikte pozitif olabilirler. CD22 (zayıf veya Negatiftir). Bcl-1 (cyclin D1) negatiftir.

Flow sitometrik olarak CD5 ve CD19, CD20 birlikteliğinin tanısıl değeri vardır.

Histopatolojik kesitlere uygulanan immunhistokimyasal incelemelerde CD5 pozitifliğinin şiddeti normal T hücrelerindeki ile karşılaştırıldığında SLL/ CLL deki neoplastik hücrelerde daha zayıf olabilir. Lenfoplazmositoid formlarda CD38 pozitifliği bulunabilir.

Ki 67 ile proliferasyon indeksi düşük, genellikle 10'un altındadır. Ancak proliferasyon merkezlerinde bu oran daha yüksektir.

Genetik Özellikler:

İmmunglobulin ağır ve hafif zincirlerinin re-aranjmanı bulunur. Bu naive hücre özelliğini destekler. Bu neoplazilerin yarısında Ig değişken (variable) bölgesi genlerinde somatik mutasyon bulunmaktadır. Bu durum olguların yarısında post ger-

minal merkez kökenini destekleyen delillerdendir.

Sitogenetik anomaliler neoplastik B hücrelerinde çoğunlukla bulunur. Trizomi 12: atipik morfoloji ve kötü prognozla ilişkilidir. 13q (12, 14) delesyonu: uzun yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. 11q22-23 delesyonu: yaygın lenfadenopati ve kısa yaşam süresiyle birlikte bulunmuştur. Trizomi 3, trizomi 18, monozomi 18 gözlenen anomalilerdendir. Monozomi 18 bulunanlarda periferik kan ve kemik iliği tutulumu bulunmuş ve kötü prognoz bildirilmektedir.(1,5, 24)

Hücre Kökeni

Bu lenfoma ve lösemilerin köken aldığı hücrelerin kanda dolaşan, primer folliküller veya follikül mantle zonlarında bulunan CD5+, CD23 +, IgM+, IgD+, antijenle uyarılmamış (naive) B hücreleri olduğu düşünülmektedir.

Patogenez:

Post germinal merkez kökeninin destekleyicisi olan Ig V gen mutasyonları, tam olarak belirlenmemesine rağmen CLL/SLL gelişiminde viral veya oto antijenik uyarının rolü olduğu düşünülmektedir. CLL gelişimi ve progresyonunda mikroçevrenin önemli olduğu düşünülmektedir. (7).

2- Lenfoplazmatik lenfoma / Waldenström makroglobulinemisi: (LPL: 9671/3)

Terminoloji ve tanım:

Küçük lenfoid hücrelerin oluşturduğu plazmasitoid diferansiasyon gösteren diğer B hücreli lenfomaların bir varyantı olmayan, küçük B lenfositler, plazmasitoid hücreler ve plazma hücreleri şeklinde neoplastik hücreler bulunduran lenfomalardır.

Sistemik yayılım şeklinde prezente olurlar. Genellikle periferik kan dahil kemik iliği, dalak ve lenf nodülleri tutulmuştur. Ekstranodal tutulumlar da görülebilir.

Morfolojik Özellikler:

Tek başına lenf nodülü tutulumu bulunmasa da tüm lokalizasyonlardan alınan örneklerde benzer neoplastik hücreler bulunur. Bunlar küçük B lenfositler, plazmasitoid hücreler ve plazma hücreleri şeklinde izlenirler. Plazma hücre diferansiasyonu bulunduran diğer lenfomaların (SLL/CLL; Marginal Zon L, Folliküler Lenfoma gibi) görüntülerinin bulunmaması tam için gereklidir. Lenf nodüllerinde morfolojik özellikler diffüz tutulum şeklindedir.

Kemik iliği tutulumu fokal nodüler veya diffüz interstisyel olabilir. Aspirasyon veya imprint gibi yayma preparatlarda plazmasitoid lenfositler plazma hücreleri ve küçük lenfositlerin karışık halde bulunduğu izlenir. (1, 8,9)

İmmunfenotipik özellikler:

CD19, CD20, CD22, CD79a ve CD38 pozitifdir. Yüzey Ig olarak genellikle IgM (seyrek IgG veya IgA) bulunur, IgD negatiftir. CD5, CD10, CD23 negatiftir. Bu şekilde CLL /SLL den ayrılabilir.

Genetik Özellikler

Diğer plazmasitoid diferansiyasyon gösteren lenfomalardakine benzer şekilde B hücre spesifik aktivasyon proteini (BSAP) kodlayan PAX-5 geni re-aranjmanı ve t(9:14)(p13;q32) %50 olguda bildirilmiştir. BSAP ekspresyonu translokasyondan bağımsız olarak B hücrelerine sınırlıdır.(24)

Hücre Kökeni:

Plazma hücrelerine diferansiye olan periferik B lenfositlerinden köken aldıklarını destekleyen bulgular vardır. Primer immun yanıt veya post germinal merkez B hücrelerinin somatik mutasyona uğrayan ancak Ig ağır zincir izotipi değişikliği bulundurmayan hücreler olabileceği düşünülmektedir.

Patogenez:

Yapılan yeni çalışmalarda HCV enfeksiyonlarıyla birliktelik bulunması dikkati çekmiştir. HCV 'nin transformasyon yapıcı etkisi bulunmasa da sürekli antijenik uyarın olarak neoplaziyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. (1,8,9)

Marginal Zon Lenfomalar:

Bu lenfomalar yakın geçmişe kadar farklı anatomik bölgelerde yerleşen CD5 ve CD10 negatif matür B hücrelerinden meydana gelen lenfomalar olarak birbiriyle ilişkili antiteler şeklinde kabul edilmekteydi. Ancak morfolojik özellikleri ve kısmen immüfenotipik özellikleri birbirine benzese de bu antitelerin farklı klinik davranış özellikleri olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle WHO sınıflamasında farklı antiteler olarak ele alınmaktadırlar. (10)

Burada tanımlanan marginal zon lenfositlerin özelliklerine sahip lenfomaların klinik prezantasyonları içine tam olarak girmeyen olguların da bulunduğu tanımlanmıştır (11)

3- Splenik Marginal Zon Lenfoma (Sp MZL: 9689/3)

Terminoloji ve tanım :

Primer olarak dalakta gelişim gösteren ve kemik

iliği tutulumu ve periferik kanda villöz lenfosit şeklinde neoplastik hücrelerin bulunabildiği B hücreli lenfomadır. Geçmişte kullanılan FAB lösemi sınıflamasında Splenik villöz lenfositli lenfoma (SLVL) olarak tanımlanmıştır.

Morfolojik Özellikler:

Dalakta beyaz pulpada marginal zon bölgeleri genişlemiş olarak bulunur veya folliküller neoplastik hücrelerle infiltre olabilir. Kırmızı pulpada sinusoidler içinde lenfosit kordonları şeklinde veya nodüller şeklinde tutulum bulunur. Neoplastik hücreler orta büyüklükte dağınık kromatinli, soluk geniş sitoplazmalı normal marginal zon hücrelerine benzemektedir. Plazma hücre diferansiyasyonu görülebilir.

Dalak hilusundaki lenf nodüllerinde de tutulum görülür. Burada neoplastik hücreler germinal merkezler çevresinde marginal zon ile uyumlu alanlarda yerleşirler.

Kemik iliğinde nodüler ve interstisyel şekilde infiltrasyon gözlenir. İntrasinüsoidal lenfoma hücreleri sıklıkla gözlenir.

Periferik kanda veya kemik iliği yaymalarında eksantrik sitoplazmalı ve nukleusun karşısında kutupsal şekilde villöz çıkıntılar bulunduran morfolojide hücreler izlenir.

Olguların bir kısmında diğer indolent lenfomalardaki gibi büyük B hücreli lenfomaya transformasyon izlenmektedir.

İmmunfenotipik özellikler:

Neoplastik hücreler Yüzeyel IgM ve IgD pozitifdir. CD20, CD79a pozitifdir. CD5, CD10 CD43, CD23, CD103, Bcl-1 (cyclin D-1) negatiftir.

Genetik Özellikler:

Ig ağır ve hafif zincir genlerinde rearanjman ve çoğu olguda somatik mutasyon bulunmuştur. Bu özellikler neoplastik hücrelerin post germinal merkez aşamasında olduklarını desteklemektedir.

7q21-32 allelik kayıp olguların yarısına yakınında bulunur. Bu bölgede bulunan CDK6 geninde fonksiyonel bozukluk tanımlanmaktadır. Trizomi 3 olguların %17sinde tanımlanmıştır.

Hücre Kökeni:

Diferansiyasyon evresi bilinmeyen postgerminal merkez B hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir.

4- Ekstranodal Marginal Zon Lenfoma (MALT Lenfoma) (E-MZL: 9699/3)

Terminoloji ve tanım

Mukozalardaki lenfoid dokunun (MALT) marginal zonunda bulunan monositoid B lenfositlerinin

den gelişen lenfomalar olarak tanımlanmıştır. Mide lokalizasyonu en sık rastlanan formdur. Akciğer, tükrük bezleri, gözyaşı bezleri, deri, tiroid, meme en sık gelişimin bulunduğu diğer bölgelerdir. Mide dışı lokalizasyonlu olguların midedekiler göre daha sık sistemik yayılım yapma eğiliminde oldukları, primer mide gelişimlilerin ise genellikle lokalize oldukları bilinmektedir (1, 10, 11) .

Morfolojik Özellikler:

Neoplastik hücreler folliküllerin mantle zon dışında bulunan marginal zon bölgesinde bulunur. Neoplastik hücrelerin nükleusları santrositlere benzer, orta büyüklükte çentiklidir. Sitoplazmaları geniş, soluktur. Bu özellikleriyle monosite benzediklerinden monositoid B lenfosit olarak da isimlendirilirler. Neoplastik hücreler arasında sıklıkla plazmasitoid diferansiyasyon gözlenir. Bunlar lenfoid follikülleri infiltre ederler (folliküler kolonizasyon). Ayrıca buldukları mukozalarda bezleri infiltre ederek, bunları döşeyen epitel hücrelerinde kayba yol açarlar. Bu infiltrasyon patternine lenfopitelyal lezyon denir. Bu görüntüler spesifik olmakla birlikte E-MZL da izlenen karakteristik özelliklerden biridir. Bu hücreler arasında dağınık transforme santroblastlar veya immunoblastlar bulunabilir. Ancak transforme hücrelerin solid gruplar oluşturacak şekilde bulunması durumunda E-MZL'nin büyük hücreli lenfomaya transforme olduğundan söz edilebilir. Bu durumda E-MZL alanları bulunsa da tanı büyük B hücreli lenfoma olarak verilmelidir.

İnce barsak lokalizasyonlu hafif zincir olmaksızın alfa ağır zincir yapımı gösteren plazma hücre diferansiyasyonu bulunduran formları (Immune Proliferatif Small Intestine Disease)(akdeniz tipi intestinal lenfoma) IPSID olarak isimlendirilir. (1, 10)

İmmunfenotipik özellikler:

Neoplastik B hücrelerde yüzeyel IgM+, ve daha seyrek olarak IgA veya IgG bulunur IgD- dir. Ağır zincir klonalitesi saptanır.

Neoplastik hücreler CD20+, CD79a+, CD21+, CD35+ dir. CD5-, CD10-, CD23-, CD43 ve CD11c + / - bulunabilir.

Genetik Özellikler:

Ig ağır ve hafif zincirlerinde rearanjman ve variable bölgelerinde somatik mutasyon bulunmaktadır. Bu özellikler neoplastik hücrelerin post germinal merkez memory B hücre kökenli olduğunun göstergesidir.

Apoptoz inhibitör gen olan API2 ile 18q21 böl-

gesindeki MALT1 geninin füzyonuna yol açan t(11:18) (q21;q21) translokasyon şeklindeki mutasyon bu lenfomalar arasında %22-50 oranında bildirilmektedir. (10, 12, 24). Bu generik anomali ile oluşan füzyon proteini API2-MALT1 in hücreleri apoptozisten koruyarak yaşam süresini arttırmaktadır. Bu mekanizmanın lenfomagenezde ilk aşama olmadığı ancak hücreleri ölümden koruyarak daha kötü ilerletiyici bir klinik seyire yol açtığı düşünülmektedir.

API2-MALT1 den daha seyrek görülen (%7) diğer bir genetik anomali 1. kromozom p32 bölgesindeki BCL-10 geni ile Ig geni arasındaki translokasyon t(1:14)(p22;q32) şeklindeki anomalidir. t(11:18) (q21;q21) ve (1:14)(p22;q32) şeklindeki iki farklı anomali BCL-10 proteinini nükleer ekspresyonunda artışa yol açmaktadır. Bu değişiklikler EMZL patogenezinde önemli değildir. Ancak bu özelliklerin saptanması agresif gidişle ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

EMZL larda görülen ek sitogenetik anomaliler arasında Trizomi 3 olguların %60'ında saptanmıştır.

EMZL ların Büyük B hücreli lenfomaya transformasyonu ile ilişkili yeni hipotezler arasında bunların t(11:18) bulundurmayanlarının 3q27 gen bölgesi amplifikasyonları ile DLBCL ya transforme olduklarını savunmaktadır. Bunun dışındaki Eksternodal primer DLBCL ların

de-novo geliştiği düşünülmektedir. (13, 14)

Hücre Kökeni:

Post germinal merkez marginal zon hücreleri.

Patogenez:

Sürekli antijenik uyarılara yol açan patolojiler; örneğin midede Helikobakter pylori'nin yol açtığı kronik enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıkların varlığı (Sjögren Sendromu, Hashimoto tiroiditi) lenfoma gelişimi öncesinde prekürsor patolojiler arasında bulunmaktadır. İntestinal Campylobacter jejununin barsakta alfa ağır zincir yapımı gösteren plazma hücresi infiltrasyonu ile karakterli (IPSID)(Akdeniz tipi intestinal lenfoma) formların gelişiminde uyarıcı oldukları ve bu lezyonların erken dönemde antibiyotik tedavisiyle gerilediği bilinmektedir.

5- Nodal Marginal Zon Lenfoma (N-MZL: 9699/3)

Terminoloji ve tanım :

Bu antite kapsamında primer olarak lenf nodüllerinin marginal zonundan gelişen morfolojik

özellikleriyle dalak ve ektranodal marginal zon lenfomalara benzeyen lenfomalar bulunmaktadır. Dalak ve ektranodal tutulumun bulunmaması tanı için önemlidir. E-MZL, Sjögren sendromu veya Hashimoto tiroiditi bulunanlarda Lenf nodülünde marginal zon lenfoma bulunması sekonder tutulum olarak kabul edilmelidir. Çok seyrek rastlanırlar. (1, 18, 19)

Morfolojik Özellikler:

Lenfoid folliküllerin periferinde soluk görünüm- lü infiltrasyon oluşturur.

İmmunfenotipik özellikler:

Ekstarnodal marginal zon lenfoma gibidir.

Genetik Özellikler:

Marginal zon lenfomadaki genetik özellikler sık olarak bulunmaz

Hücre Kökeni:

Lenf nodülleri marginal zon B hücreleri

Patogenez:

HCV enfeksiyonununpatogenezde rolü olabileceğini düşündüren veriler bulunmaktadır (17)

6- Hairy Cell Lösemi (HCL: 9940/3)

Terminoloji ve tanım :

Periferik kanda tipik sitoplazmik çıkıntıları bulunmasından saçlı veya tüylü hücreli lösemi anlamına gelen bir şekilde isimlendirilmektedir.

Dalak ve kemik iliği tutulumu şeklinde ortaya çıkar. Olguların bir kısmında abdominal lenf nodülleri ve karaciğer tutulumu görülebilmektedir.

Morfolojik Özellikler:

Kemik iliğinde interstisyel veya yama tarzında yer yer yağ dokusu ve hematopoietik elemanların korunduğu alanları bırakacak şekilde infiltrasyon bulunmaktadır. Genellikle retikülin artışı ile birlikte. Neoplastik hücreler orta büyüklükte veya küçük, kahve çekirdeğine benzer çentikli ya da lobüllü nükleuslu, kromatinleri homojen özelliklerdedir. Sitoplazmaları doku kesitlerinde geniş soluk olarak izlenir. Yanyana gelip bir alan kapladıklarında hücrelerin sitoplazmik sınırları seçilebilir ve soluk sitoplazma içinde nükleuslar tavada kızartılmış yumurta gibi (fried egg) görülmektedirler. Bu özellikleriyle diğer lenfoproliferatif hastalıkların kemik iliği tutulumlarından kolaylıkla ayırd edilebilirler.

Kemik iliği veya periferik yaymalarda çentikli nükleuslar ve karakteristik geniş sitoplazmadan her yöne doğru uzanan sitoplazmik çıkıntıları bu-

lunmaktadır. Her preparasyonda bu karakteristik çıkıntılar seçilemeyebilir. Hairy cell varyant (HCL-V) olarak bilinen bir formda histolojik kesitlerdeki morfoloji aynı olmakla birlikte sitolojik özellikler tipik hairy cell görüntüsünden farklıdır. HCL-V da neoplastik hücrelerde sitoplazma aynı olamakla birlikte, nükleuslar yuvarlak veya ovaldır ve belirgin nükleol vardır. Bunlarda prognoz klasik varyanta göre daha kötü bildirilmektedir.

Dalaktaki tutulumu diğer lenfomalardan tümüyle farklıdır. Burada tutulan alan kırmızı pulpadır. Kırmızı pulpa diffüz olarak infiltratir ve beyaz pulpa atrofiktir.

Karaciğerdeki infiltrasyon sinusoidlerde bulunmaktadır.

Lenf nodüllerinde ise sinüslerde, parakortekste ve folliküllerin arasında onları birbirinden ayıracak şekilde infiltrasyon izlenmektedir.

HCL de değişken oranlarda, neoplastik hücrelerin sitoplazmalarında kuvvetli Tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP) pozitifliği bulunur. HCL-V da ise TRAP negatiftir. (1, 18)

İmmunfenotipik özellikler:

Yüzeyel IgG, IgM veya IgA bulunabilir, IgD negatiftir. CD19, CD20, CD22, CD79a pozitifdir. CD79b, CD10, CD5, CD23, negatiftir. CD25, CD11c, FMC-7 ile, özellikle de CD103 ile kuvvetli pozitiflik diğer lenfoproliferatif hastalıklardan immünfenotipik ayırırda faydalıdır. TRAP ile de immunhistokimyasal olarak incelenebilmektedir. TRAP pozitifliği tanıda faydalı olmakla birlikte değişken orandaki neoplastik hücrelerde bulunması ve spesifik olmaması nedeniyle çok güvenilir bir belirleyici değildir. CD103, CD11c ve CD25'e karşı oluşturulan antikorların parafin kesitlerde çalışma gücülüğü nedeniyle dokulardan hazırlanan hücre süspansiyonları, kemik iliği veya periferik kan örneklerinde flow sitometri ile immünfenotiplendirmenin yapılması ayırıcı tanıda faydalı olmaktadır (1, 18).

HCL hücrelerinde bulunan VLA-4 ($\beta 1\alpha 4 = CD49d:CD29$) ile VLA-5 ($\beta 1\alpha 4 = CD49e:CD29$) dalak sinusoidlerinde VCAM-1 ve kemik iliği sinüslerinde fibronektin bağlanması bu hücrelerin dalak ve kemik iliğinde yerleşimini (homing) belirleyen faktörler arasında bulunmaktadır (19) .

Genetik Özellikler:

Ig ağır ve hafif zincirleri rearanjmanı bulunmaktadır. Genellikle somatik mutasyon bulunmadığı bildirilmesine rağmen seyrek de olsa somatik mutasyonların özellikle Ig ağır zincir V bölgesinde

bulunduğu ancak bunların düşük olduğu saptanmıştır. Bu özellik HCL hücrelerinin mutasyonel aktivasyonunun düşük de olsa gerçekleştiğini göstermektedir. Aynı hastadan elde edilen hücrelerde aynı klon içinde farklı Ig izotiplerinin bulunabildiği tesbit edilmiştir. HCL hücrelerinde farklı Ig izotiplerinin aynı kişide neoplastik hücre topluluğu içinde bulunmasının açıklaması DNA daki mutasyonlardan çok nükleer m-RNA düzeyinde farklı C bölgelerinin birlikte bulunması ve bunun sonradan transkripsiyon aşamalarında farklı şekillerde yitilmesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. (20)

Spesifik bir genetik değişiklik tanımlanmamıştır.

Hastalarda Cyclin D1 proteini western blot yöntemiyle artmış olarak saptanabilmesine rağmen bunun Bcl-1 rearanjmanı veya t(11:14) ile ilişkili olmadığı anlaşılmıştır. Rutin parafin kesitlere uygulanan immunohistokimyasal incelemelerde de genellikle pozitif olarak saptanmamaktadır. (18, 24)

Hücre Kökeni:

Diferansiyasyon evresi bilinmeyen post-germinal merkez B hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir.

Patogenez:

Bazı virusların patogenezde rolü olduğunun savunulmasına neden olan veriler bulunuyorsa da net ve tek bir patogenetik mekanizma ortaya konamamıştır (17)

7- Folliküler Lenfoma (FL: 9690 /3)

Grade 1 (FL I: 9691/3), Grade 2 (FL 2: 9695/3), Grade 3 (FL 3: 9698/3)

Terminoloji ve tanım :

Follikül merkezinde bulunan santrositler ve santroblastların oluşturduğu nodüler patenle karakterli lenfomalardır. Genellikle nodal prezentasyonla karakterlidir. Dalak, kemik iliği tutulumu sık, ektranodal tutulumlar daha seyrek olarak gözlenmektedir.

Morfolojik Özellikler:

Karakteristik olarak nodüler veya folliküler pattern gösterir. Genellikle neoplastik folliküllerin mantle zon alanları bulunmaz. Genellikle birbirine yaklaşmış folliküllerin lenf nodülü yapısını tümüyle kapladığı görünüm bulunur. Folliküllerin merkezlerinde normalde gözlenen polarizasyon ve apoptotik hücre artıklarını fagosit eden makrofajlar bulunmaz. Folliküler görünüm yanında diffüz

alanların bulunabilir. Diffüz pattern oluşturmadan interfolliküler alanlarda neoplastik hücrelerin infiltrasyonu bulunabilir.

FL progresyonu sırasında Diffüz büyük B hücreli lenfomaya (DLBCL) transformasyon olmaktadır. FL'ların %25-35 oranında DLBCL ya transformasyonu izlenmektedir.

FL hücreleri iki farklı görünümde bulunabilir. Santrosit görünümünde orta büyüklükte çentikli nükleuslu hücreler ve santroblast görünümünde büyük, vezikulo nükleuslu hücreler şeklindedirler. FL santroblastik hücrelerin oranlarına göre gradeleştirilir. (1, 21)

Grade	Tanım
I	> 15 Santroblast / bba*
II	0-5 Santroblast / bba*
III	6-15 Santroblast / bba*
IIIa	Santroblast + Santrositler bulunur
IIIb	Solid santroblast organizasyonu

*bba : büyük büyüme alanı 0,159 mm² dir. Bu alanda santroblast sayısı hesaplanırken 18 mm'lik oküler ile X40 objektif kullanılanlarda toplam 10 alandaki santroblastların sayılır ve 10'a bölünür. 22 mm'lik oküler ile X40 objektif kullanılıyorsa 7 alanda santroblastlar sayılıp 10'a bölünerek (veya 10 alandaki santroblastlar sayılıp 15'e bölünerek) hesaplama yapılır.

Pattern	Folliküler yapı oranı
Folliküler	> 75 %
Folliküler ve Diffüz	25-75 %
Fokal Folliküler	< 25 %

FL da gradeleme ve folliküler patternin raporlarda belirtilmesi WHO sınıflamasında bu şekilde standardize edilmeye çalışılmıştır.

FL da histolojik grade ile prognoz ilişkisi bulunmaktadır. Bu durum histopatolojik değerlendirmenin ve gradelemenin önemini ortaya çıkartmaktadır. Grade I ve Grade II FL'lar indolent klinik seyir gösterir. Grade III FL diffüz büyük B hücreli lenfoma ile benzer agresif klinik gidiş gösterir. Diffüz alanların %50 üzerinde olması durumunda DLBCL olarak kabul edilmelidir. Grade IIIa ve Grade IIIb FL subtipleri arasında prognostik olarak bir fark bulunmamıştır. (21)

FL histopatolojik değerlendirilmesi ve raporlanmasında yukarıda belirtilen değerlendirme ölçütlerine göre yeterli bilgilerin yer alması tedavinin yönlendirilmesi açısından önemli olmaktadır.

Fokal folliküler alanlar bulunduran FL'larda folliküler alanların oranı ve bu alandaki grade belirtilmelidir. Beraberinde diffüz alanlar bulunuyor ve santroblastlardan oluşuyorsa diffüz büyük B hücreli lenfoma tanımı yapılmalı ve bu alanların oranı belirtilmelidir.

Seyrek görülen varyantları arasında morfolojik ve immunfenotipik özellikleriyle FL hücreleri şeklinde olup folliküler organizasyon yapmayan Diffüz varyant bulunmaktadır. Primer deri yerleşimli FL'lar B hücreli deri lenfomaları arasında seyrek değildir (1).

Folliküler Lenfoma Varyantları	Tanım
Diffüz Varyant	Grade I 0-5 Santroblast / bba Grade II 6-15 Santroblast / bba
Kutanöz Varyant	

İmmunfenotipik özellikler:

Yüzey IgM + ve IgD, IgA, IgG negatiftir. Germinal Merkezlerde Bcl-2 pozitifdir. Bu özellik folliküler lenfoma ile reaktif lenfoid hiperplaziyi birbirinden ayıran en önemli özelliklerdendir. Ancak FL'nın diğer lenfomalardan ayırımında önemi yoktur. Kutanöz FL'lar BCL-2 negatiftir. Neoplastik follikül merkezi hücreleri CD20+, CD19+, CD22+, CD79a+ CD10+dir. CD10 pozitifliği değişkendir. Follikül merkezlerinde CD21+, CD23+ FDRC ağı bulunmaktadır. CD5-, CD43- dir. Nükleer BCL-6 proteini neoplastik hücrelerde pozitifdir.

BCL-2 pozitifliği FL'larda gradelere göre farklılık gösterebilmektedir. Grade I FL'larda %100 BCL-2 + bulunurken Grade III FL'larda %75 oranında olguda BCL-2 + izlenir. (1, 22)

Genetik Özellikler:

Ig ağır ve hafif zincir genleri rearanjmanı bulunmaktadır. Ig geni V bölgelerinde belirgin somatik mutasyon izlenir.

En önemli sitogenetik anomali BCL-2 proteini yapım artışına yol açan t(14:18)(q32;q21) dir. Olguların %75-95 'inde saptanmaktadır. BCL-2 translokasyonu matürasyonda erken dönemde, Ig gen rearanjmanı sırasında gerçekleşmektedir. BCL-2 traslokasyonu ile protein artışı hücreleri apoptozisten korumaktadır. BCL-2 translokasyonu taşıyan lenfositler antijenik uyarı ile blastik hücrelere dönüştüklerinde bu dönemde oluşan düşük afiniteli Ig yapımı gösteren hücrelerin eliminasyonu için aktif olması gereken apoptozisten kurtulmuş olurlar.

Diğer görülen kromozomal anomaliler 6q23-36, p15, p16, p53 şeklinde sayılabilir. P53, p15 ve p16 anomalileri Diffüz büyük B hücreli lenfomaya transforme olan olgularda gözlenmiştir (1, 24)

Hücre Kökeni:

Germinal merkez B hücreleri

8- Mantle Hücreli Lenfoma (MCL: 9673/3)

Terminoloji ve tanım:

Geçmişte SLL ve diffüz küçük çentikli lenfoma olarak isimlendirilen folliküllerin mantle zon bölgesindeki küçük çentikli santrosit benzeri hücrelerin oluşturduğu lenfomalardır. Genellikle lenf nodüllerinde prezente olmalarına rağmen kemik iliği dalak ve özellikle de ekstrasnodal tutulum sıklıkla eşlik edebilmektedir. Kolon mukozasındaki tutulum multiple lenfomatöz polipozis olarak isimlendirilmektedir. (1)

Morfolojik Özellikler:

Lenf nodülündeki infiltrasyonu genel yapısal görünümü farklı patterenlerde değiştirebilir. İnfiltrasyonu oluşturan neoplastik hücreler küçük ve orta büyüklükte iregüler, santrosite benzer nükleuslu, dar sitoplazmalıdır. Mantle zon, nodüler ve diffüz patterenlerde infiltrasyon görülebilir. Mantle zon patternde folliküllerin germinal merkezleri bulunur ancak mantle zon alanları genişlemiştir. Nodüler patternde tümüyle neoplastik mantle zon hücrelerinin oluşturduğu, germinal merkezleri bulunmayan nodüller şeklinde organizasyon bulunur. Diffüz paternde de aynı özellikteki hücrelerin bir organizasyon yapmayan diffüz dağılımı izlenir. Neoplastik hücreler arasında çok seyrek non neoplastik plazma hücreleri, tek tük epitelioid histiyositler bulunabilir. MCL da plazasitoid diferansiyasyon görülmez. MCL'nın blastoid varyantları tanımlanmıştır. Bunlarda çeşitli morfolojilerde blastik hücreler bulunabilir. Tipik büyük B hücreli lenfoma transformasyonu gözlenmez. Rekürren olgularda hücre morfolojisinin değiştiği, blastoid varyant olarak adlandırılan hücre özellikleri ortaya çıkabilir.

Klasik blastoid varyantta lenfoblast benzeri yüksek mitotik aktivitede küçük hücreler izlenir.

Pleomorfik varyantta: büyük heterojen çentikli nükleuslu hücreler izlenir. MCL transformasyonunda büyük hücreli lenfoma patterni izlenmez. Blastoid varyantlarda daha kötü prognoz bulunduğu belirtilmiştir.

İmmunfenotipik özellikler:

Yüzeyel IgM ve IgD pozitifliği izlenir. CD5+, CD20+, CD19+, CD79a+ ile (cyclin D1) Bcl-1 + ve Bcl-2 + izlenir Ayrıca FMC-7 + ve CD43+ izlenir. CD10-, CD23-, Bcl 6- dir. .

Seyrek bazı olgularda CD5 – olabilir. Bunların mutlaka Bcl-1 + bulunduğu gözlenir. CD5 – olguların daha iyi prognozlu olduğu belirtilmektedir. Gastrointestinal infiltrasyon gösterenlerde $\alpha\beta 7$

AYIRICI TANI: MORFOLOJİK ÖZELLİKLER

Lenfoma Antitesi	MORFOLOJİK PATTERN	HÜCRE ÖZELLİKLERİ	TRANSFORMASYON DURUMUNDA HÜCRELER
SLL/CLL	Diffüz pattern, + yalancı folliküller (proliferasyon merkezleri)	Yuvarlak küçük nükleus, Dar sitoplazma	Prolenfosit, Paraimmunoblast
LPL	Diffüz pattern, - yalancı folliküller (proliferasyon merkezleri)	Plazma hücreleri, plazmasitoid lenfositler	Santroblast, İmmunoblast
S-MZL E-MZL NMZL	Diffüz pattern, İnterfolliküler Pattern, Marginal zon pattern, Folliküler kolonizasyon	Monositoid B lenfositler, Plazma hücreleri, Villöz lenfositler (SMZL)	Santroblast, İmmunoblast
HCL	İntrasinusal, İntrasinoidal	Küçük çentikli nükleus, saç benzeri çıkıntılar bulunduran sitoplazma	Yok
FL	Folliküler + Diffüz alanlar	Santrosit, santroblast	Santroblast,
MCL	Mantle zon pattern, Silik nodüler pattern, Diffüz pattern,	Küçük çentikli nükleus, Dar sitoplazma	Lenfoblast benzeri, Pleomorfik büyük, çentikli

AYIRICI TANI: İMMUNFENOTİPİK ÖZELLİKLER

Lenfoma Antitesi	İmmun Belirteyiciler									
	CD20	CD79a	Yüzey Ig	CD5	CD10	CD23	CD43	CD38	CD103	CD11c
SLL/CLL	+	+	M, D	+	-	+	+/-	-/+	-	+/-
LPL	+	+	M, G, A	-	-	-	+/-	+	-	-
S-MZL	+	+	M, D	-	-	-	-	-	+	-
E-MZL	+	+	M, G, A	-	-	-/+	+/-	-/+	-	+/-
NMZL	+	+	G, A, -/+D	-	-	-	-	-/+	-	-
HCL	+	+	G, M, A	-	-	-	+	-	++	+
FL	+	+	M, G, A	-	+	+/-	-	-	-	-
MCL	+	+	M, D	+/-	-	-	+	-	-/+	-

AYIRICI TANI: MOLEKÜLER ÖZELLİKLER

Lenfoma Antitesi	Ig Gen Rearanjmanı	Ig gen somatik Mutasyonu	Sitogenetik Anomaliler	İlgili genler	Sitogenetik anomalilerin yansıması
SLL/CLL	+	-/+	Trisomi 12, Del 13q14, Del 11q22-23 Del 17p1	? ? ATM TP53	
LPL	+	+	t(9:14)(p13;q32)	PAX5/IgH	
S-MZL	+	+	-7q21 (%40)		
E-MZL	+	+	t(11:18)(q21;q21) t(1:14)(p22;q32) t(14:18)(p32;q21) 3- trizomi 3	API2/MALT1 Bcl-10/IgH IgH/MALT1 ?Bcl-6	API2-MALT1 füzyon proteini ve Bcl-10 nükleer ekspresyonu
NMZL	+	+			
HCL	+	-/+			
FL	+	+	t(14:18)(q32;q21)	IgH/ Bcl-2	Germinal merkezlerde Bcl-2 +
MCL	+	-	t(11:14)(q13;q32)	Cyclin D1/IgH	Nükleer Bcl-1 +

integrin (gastrointestinal homing reseptör) pozitifliği saptanır.

Genetik Özellikler:

Ig hafif ve ağır zincir genleri rearanje olmuş ancak variable bölgede somatik mutasyon bulunmamaktadır. Bu nedenle pre germinal merkez hücreleri oldukları desteklenmektedir. Seyrek bazı olgularda somatik mutasyon saptanması az da olsa arada bazı formların post germinal merkez genotipinde bulunabildiğini desteklemektedir.

Olguların büyük çoğunluğunda konvansiyonel sitogenetik veya moleküler yöntemlerle Ig ağır zincir genleri ile Cyclin D1(CCND1, PRAD1, BCL-1) genleri arasında translokasyon t(11:14)(q13;q32)

bulunur. Bu translokasyona paralel olarak tüm olgularda nükleer Bcl-1 proteini pozitifliği saptanır.

Blastoid varyantlarda buna ek olarak p53, p16, p18 genlerinde nokta mutasyonlar ve delesyonlar gibi genetik anomaliler bulunabilmektedir.

SLL/CLL de gözlenen 13q delesyonları, 12. kromozomun kısmi trizomileri gibi genetik anomaliler izlenebilir. Bunların bir kısmı blastoid formlarda daha belirgindir. (1, 24)

Hücre Kökeni:

Mantle zon iç bölgesine ait periferik B lenfositleri.

KAYNAKLAR

1. WHO Classification of Tumors : Pathology and Genetics : Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Ed: ES Jaffe, NL Harris, H Stain, JW Vardiman. 2001 Lyon
2. Harris NL, Stein H, Caupland S et al. New Approaches to Lymphoma Diagnosis. Hematology 2001 ASH 2001 Congress Education Book. pp:195-220
3. Schattner EJ, Casali P. The immune system structure and function. Neoplastic Hematopathology Ed DM Knowles 2nd Edition 2001, USA, Chapter 2pp:43-92.
4. Knowles DM, İmmunophenotypic Markers useful in the diagnosis and classification of hematopoietic Neoplasms. Neoplastic Hematopathology Ed DM Knowles 2nd Edition 2001.USA, Chapter 3. pp:93-226.
5. Ben-Ezra J, Small Lymphocytic Lymphoma, Neoplastic Hematopathology Ed DM Knowles 2nd Edition 2001USA, pp: 773-787.
6. Braziel RM, Shipp MA, Feldman AL et,al; Molecular diagnostics. Hematology 2003 ASH 2003 Congress Education Book. pp:279-291.
7. Calligaris-Cappio F. Role of microenvironment in CLL Br. J Haemato 2003;123;380-388.
8. Pangalis GA, Angelapoulou MK, et al B CLL, Small Lymphocytic lymphoma and lymphoplasmacytic Lymphoma including Waldenström Macroglobulinemia. Seminars in Hematol 1999;36;104-114
9. Andriko JW, Swerdlow SH, et.al Is Lymphoplasmacytic Lymphoma / İmmunocytoma a Distinct Entity Am J Surg Pathol 2001: 25;742-751
10. Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD, Zucca E. MALT lymphomas. Hematology 2001 ASH 2001 Congress Education Book.
11. Berger F, Felman P, Thieblemont C,et al, Non-MALT marginal zone B cell lymphomas : description of clinical presentation and outcome in 124 patients. Blood 2000: 95;1950-1956.
12. Schreuder MI, Hoeve MA, Hebeda KM, Verdijk MA, et al. Mutual exclusion of t(11:18)(q21;q21) and numerical chromosomal aberrations in the development of different types of primary gastric lymphomas. Br J Hematol 2003;123;590-599
13. Starostik P Patzner J Grainer A et al Gastric Marginal Zone lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways. Blood 2002;99;3-9
14. Alpen B, Neubauer A, Diefamm M et al. Translocation t(11:18) absent in early gastric marginal zone lymphoma of MALT type responding to eradication of H pylori infection.
15. Nathwani BN, Drachenberg MR, Hernandez AM. Et al, Nodal Monocytoid B cell lymphoma(Nodal Marginal Zone lymphoma) Semin Hematol 1999;36;128-138.
16. Campo E, Jaffe E Nodal Marginal Zone B Cell Lymphomas Neoplastic Hematopathology Ed DM Knowles 2nd Edition 2001.USA, Chapter 23. pp:805-821.
17. Marasca R, Vaccari P et al. Ig gene mutations and frequent use of VH1-69 and VH4-34 segments in Hepatitis C Virus Positive and Hepatitis C Virus negative Nodal Marginal Zone lymphoma. Am J Pathol 2001;159;253-261
18. Bitter MA . Hairy cell Leukemia and related disorders. Neoplastic Hematopathology Ed DM Knowles 2nd Edition 2001 USA, pp: 1531-1555.
19. Aziz KAA, Till KJ; Mirko Z, Cawley JC. Involvement of CD44-hyaluronan interaction in malignant cell homing and fibronectin synthesis in Hairy cell leukemia. Blood 200;96;3161-3167
20. Forconi F, Sahota SS, Raspadori D et al.,Tumor cells of Hairy cell leukemia express multiple clonally related Ig isotypes via RNA splicing . Blood 2001;98;1174-1181.
21. Hans CP, Weisenburger DD, Vose JM, et al. A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 FL, but cytologic subtypes do not predict survival. Blood 2003;101;2363-2367.
22. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, et al. Cytomorphologic, İmmunohistochemical and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. Blood 2002;99;3806-3812.
23. Calligaris-Cappio F. Role of microenvironment in CLL Br. J Haemato 2003;123;380-388.
24. Braziel RM, Shipp MA, Feldman AL et,al; Molecular diagnostics. Hematology 2003 ASH 2003 Congress Education Book. pp:279-291.