

# AKCİĞERİN PLAZMA VE LENFOİD HÜCRELİ İNFİLTRATLARININ HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

## HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF PLASMA AND LYMPHOID CELL INFILTRATES IN THE LUNG

**Nalan Akyürek**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**e-mail:** nakyurek2001@yahoo.com

**DOI:** 10.5578/tcb.2017.026

### Özet

Akciğerin lenfoproliferatif hastalıkları, esas olarak akciğeri etkileyen lenfoid hücrelerin malign ve benign proliferasyonlarının bir spektrumundan oluşur. Son yıllarda, yeni moleküler ve immünohistokimyasal tekniklerin geliştirilmesi, bu hastalıkların sınıflandırılmasını ve patogenezi anlamamızı büyük ölçüde artırmıştır. Primer akciğer lenfoması, tanı anında veya daha sonraki 3 aya kadar klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirilmesiyle doğrulanmış olan hiler lenf nodu tutulumu olan veya olmayan akciğere sınırlı lenfoma olarak tanımlanır. Tüm primer akciğer tümörlerinin < %0.5'ini içeren nadir bir hastalıktır. En sık tipi marjinal zon lenfoma olup, olguların %70-80'ini oluşturur. Daha az görülen B hücreli lenfomalar difüz büyük B hücreli lenfoma, lenfomatoid granülomatosis (LYG) ve plazmasitomdur. T hücreli lenfomalar oldukça nadirdir. Anaplastik büyük hücreli lenfoma en sık görülen alt tiptir. Bunu primer pulmoner periferik T hücreli lenfoma, aksi belirtilmedi (NOS) ve primer pulmoner NK/T hücreli lenfoma takip eder.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer, lenfoma, lenfoproliferatif hastalık, pulmoner

### Abstract

Pulmonary lymphoproliferative disorders consist of a spectrum of malignant and benign proliferations of lymphoid cells that primarily affect the lung in recent years, the development of new molecular and immunohistochemical techniques has greatly enhanced our understanding of the classification and pathogenesis of these disorders. Primary lung lymphoma is a rare disease that comprises < 0.5% of all primary lung tumors. It is defined as lymphoma confined to the lung with or without hilar lymph node involvement at the time of diagnosis or up to 3 months thereafter. Primary lung marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type comprises 70% to 80% of cases. Less common B cell lymphomas include diffuse large B cell lymphoma, lymphomatoid granulomatosis (LYG) and plasmacytoma. Primary T cell lymphomas of lung are extremely rare. Among all T cell lymphomas, primary anaplastic large cell lymphoma is the most common subtype followed by primary pulmonary T cell lymphoma, not otherwise specified, and primary pulmonary NK/T cell lymphoma.

**Keywords:** Lung, lymphoma, lymphoproliferative disorders, pulmonary

### BENİGN LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

Bronş ilişkili lenfoid doku (BALT), akciğerlerde bulunan ve inhale antijenlere karşı bağışıklık yanıtında yer alan spesifik bir mukoza ilişkili lenfoid doku türüdür. BALT esas olarak merkezde B hücrelerinden ve periferde T hücre kümelelerinden oluşur. BALT antijenik olarak uyarıldığında germinal merkezleri olan folliküller geliştirebilir. BALT doğumda mevcut değildir, infantlarda ve küçük çocuklarda gelişir. Yetişkinlikte BALT'ın kronik antijenik uyarımı (kronik enfeksiyon, otoimmün hastalıklar gibi) çeşitli benign ve malign lenfoid hastalıklarla sonuçlanabilir (Tablo 1). Histolojik olarak belirgin marjinal zon ile karakterli reaktif lenfoid folliküller, bronşiyal mukoza infiltrasyonu ve submukozal plazma hücrele-

rinden oluşur. Kronik enfeksiyon, otoimmün hastalıklar (örn. Sjögren sendromu) gibi kronik antijenik uyarı durumlarında belirgin hale gelir (1).

### FOLLİKÜLER BRONŞİYOLİT

Peribronşiyol/peribronşiyoler dağılım gösteren çok sayıda reaktif lenfoid folliküllerle karakterlidir. Bronşiektazi, kronik enfeksiyon, kronik bronşit ve astmada sık görülen sekonder bir bulgudur. Ancak nadiren diğer histopatolojik bulgular olmaksızın da görülebilir. Folliküler bronşiyolit esas olarak 3 durumda ortaya çıkar:

1. Kollajen vasküler hastalık (özellikle romatoid artrit ve sjögren sendromu) zemininde,

**Tablo 1.** Akciğerin lenfoproliferatif hastalıkları benign ve malign hastalıkların bir spektrumunu içerir

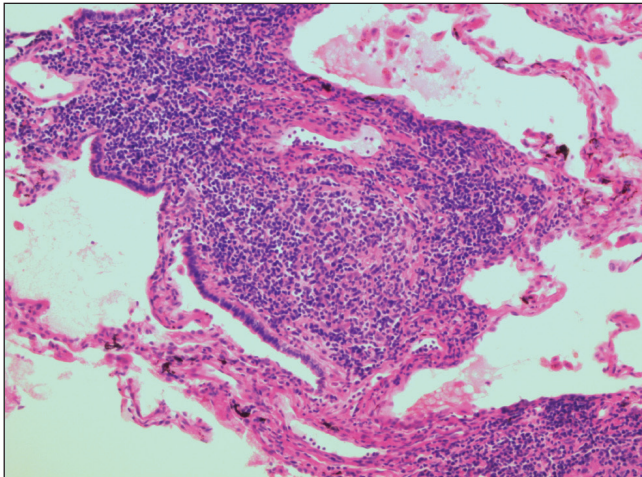
Benign lenfoproliferatif hastalıklar	Malign lenfoproliferatif hastalıklar
Foliküler bronşiyolit	Ekstranodal marjinal zon lenfoma-MALT lenfoma
Lenfoid interstisyel pnömoni	Difüz büyük B hücreli lenfoma
Nodüler lenfoid hiperplazi	Lenfomatoid granülomatosis
<b>Benign ve malign kategorilere uymayan aşırı derecede ve yaygın lenfoproliferatif hastalıklar</b>	Piyotoraks ilişkili lenfoma
IgG4 ilişkili sklerozan hastalıklar	Primer efüzyon lenfoma
Otoimmün hastalıklar	Primer pulmoner T hücreli lenfomalar
İmmünyetmezlik sendromları	Posttransplant lenfoproliferatif hastalık
	Sekonder olarak akciğerde lenfoma/lösemi tutulumu

2. Konjenital veya edinsel immünyetmezlik zemininde (AIDS gibi),

3. İdiyopatik grup. Her yaş hastada ortaya çıkabilir. Erkeklerde daha sıktır. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografisinde (YRBT) küçük, 1-3 mm çapta sentrilobuler ve bazen peribronşiyoler nodüller izlenir (2,3).

**Patolojik özellikler:** Bronş ve bronşiyollerin çevresinde reaktif germinal merkezler içeren çok sayıda lenfoid folliküller bulunur. Hiperplastik folliküller sıklıkla arterler ve bronş/bronşiyollerin arasında yer alır ve bazen bronşiyol lümeninde kompresyona neden olur (Resim 1). Lenfositler sıklıkla komşu bronş veya bronşiyol epiteline permeasyon gösterir. Organize pnömoni, obstrüktif pnömoni veya bronşiyoler intraluminal nötrofilik eksuda gibi nonspesifik sekonder değişiklikler bulunabilir. Komşu alveoler septada hafif interstisyel infiltrasyon sıklıkla izlenir. Olguların %20'sinde interstisyel enflamatuvar infiltrasyon belirgindir ve lenfoid interstisyel pnömoniyle histolojik örtüşme bulunur.

Bazı olgularda lenfoid folliküller bronş ve bronşiyollere ek olarak, interlobuler septa ve plevra boyunca reaktif folliküllerin lenfanjitik dağılımı vardır. Bu özelliklere sahip olgular



**Resim 1.** Folliküler bronşiyolit. Peribronşiyoler lokalizasyonda, reaktif germinal merkez içeren lenfoid follikül oluşumu (hematoksilen-eozin x100).

daha geniş bir terim olan "difüz lenfoid hiperplazi" olarak tanımlanmaktadır.

İmmünhistokimyasal olarak reaktif lenfoid folliküller pan B hücre belirleyicileri CD20 ve CD79a ile pozitif boyanır. İnterstisyel komponent içinde lenfositler varsa, genellikle CD3 gibi pan T hücre belirleyicileriyle pozitifdir. Reaktif germinal merkezler Bcl-2 negatifdir (3).

**Ayırıcı tanı:** Folliküler bronşiyolit; lenfoid interstisyel pnömoni (LİP), nodüler lenfoid hiperplazi ve ekstranodal marjinal zon lenfoma-MALT lenfomadan ayrılmalıdır. LİP, reaktif lenfoid folliküller içermekle birlikte genellikle belirgin interstisyel T hücre enflamatuvar infiltrasyonu vardır. LİP ve FB, BALT lenfoid hiperplazi spektrumunun bir parçası olarak kabul edilmektedir.

Nodüler lenfoid hiperplazi, FB'den radyolojik ve histolojik özellikleriyle kolaylıkla ayrılır. Radyolojik olarak tek veya multipl kitleler bulunur. Histolojik olarak interfolliküler plazma hücreleriyle birlikte germinal merkezlerin konfluen bir proliferasyonu vardır.

Ekstranodal marjinal zon lenfoma-MALT lenfoma da iyi sınırlı soliter veya multipl kitlelerle karakterlidir. Germinal merkezler içeren lenfoid folliküller içerebilir, ancak bu lenfomalar genellikle belirgin monomorfik B lenfosit infiltrasyon alanları ile karakterlidir. Kartilaj invazyon alanları ve plevranın plak benzeri invazyonu da bulunabilir (3).

### LENFOİD İNTERSTİSYEL PNÖMONİ

1969 yılında, Leibow ve Carrington tarafından yaygın ve yoğun lenfositik bir interstisyel infiltrasyon olarak tanımlanmıştır. LİP, difüz olarak alveoler septalara yayılan polimorfik bir enflamatuvar infiltrasyon ile karakterli interstisyel akciğer hastalığı paterni olup, FB ile birlikte pulmoner lenfoid hiperplazi spektrumunun bir parçası olarak kabul edilmektedir (4).

Genellikle altta yatan sistemik hastalıkla ilişkilidir. LİP paterni kollajen vasküler hastalık (sjögren sendromu başta olmak üzere, romatoid artrit ve SLE), immünyetmezlik (AIDS, common variable immünyetmezlik), ilaç reaksiyonları ve allojenik kemik iliği transplantasyonlarını içeren bazı hastalıkların akciğer belirtileri olarak ortaya çıkabilir (5). İdiyopatik

LİP oldukça nadirdir. Klinik seyir, tedavi olmaksızın rezolüsyondan son aşama hastalığa ilerlemeye kadar değişir. Median sağkalım yaklaşık 11.5 yıl olarak bildirilmiştir.

Sınırlı olgularda (~% 5 olgu) lenfomaya ilerleme görülür (5).

Beşinci dekattaki kadınlarda en sık görülür ancak herhangi bir yaşta görülebilir. YRBT'de sentrilobuler ve subplevral nodüller ve yama tarzında bronkovasküler ve interlobuler septal kalınlaşmayla birlikte bilateral buzlu cam opasite alanları izlenir.

**Patolojik özellikler:** LİP, lenfositler ve değişik sayıda plazma hücreleri ile histiyositlerden oluşan yoğun mononükleer enflamatuvar infiltrasyonla karakterlidir. Bu infiltrasyon difüz olarak alveolar septalara uzanır. Bazı olgularda reaktif lenfoid folliküller bronkovasküler demetler boyunca bulunarak FB komponenti gösterir. Seyrek izole dev hücreler, iyi gelişmemiş granülomlar, intraepitelyal lenfositler, Tip 2 pnömosit hiperplazisi, kan damarlarının fokal lenfositik infiltrasyonu, organize pnömoni odakları ve değişik derecede interstisyel fibrozis gibi diğer histolojik özellikler bulunabilir. Bazen amiloid odakları ortaya çıkabilir.

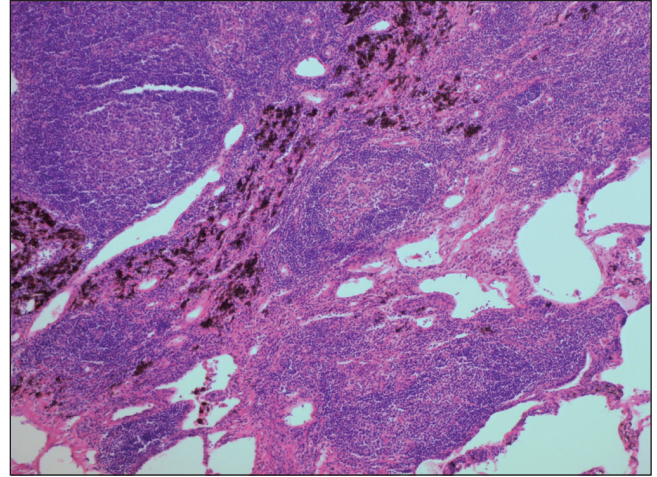
İmmünohistokimyasal olarak, interstisyel lenfositler belirgin olarak T lenfositlerden oluşur ve CD3 ile pozitif boyanır. FB alanları B hücrelerinden oluşur ve CD20 ve CD79a gibi pan B hücre belirleyicileriyle pozitif boyanır. Eşlik eden interstisyel plazma hücreleri kappa ve lambda hafif zincirleriyle poliklonal paternde ekspresyon gösterir (6,7).

**Ayrıcı tanı:** Her zaman altta yatan lenfoproliferatif hastalıkları dışlamak gerekir. Ayrıcı tanıda folliküler bronşit/bronşiyolit, selüler NSIP, MALT lenfoma, HP ve enfeksiyon yer alır. Klinik ve histolojik özelliklerle birlikte immünohistokimyasal ve morfolojik çalışmalarla bu hastalıklar genellikle ayrılır.

LİP'de belirgin olarak interstisyel infiltrasyon T lenfositlerden oluşurken, FB'de peribronşiyoler reaktif lenfoid folliküller B hücre belirleyicileri (CD20 gibi) eksprese eder. FB'de komşu interstisyuma lenfositlerin yayılımı görülebilir, ancak genellikle yaygın değildir.

LİP'de izlenen polimorfik interstisyel infiltrasyonun aksine ektranodal marjinal zon lenfomada monomorfik bir infiltrasyon mevcuttur. Kartilaj invazyonu ve plevranın plak benzeri tutulumu ektranodal marjinal zon lenfomada izlenebilir ancak LİP'te genellikle yoktur. İmmünohistokimyasal olarak ektranodal marjinal zon lenfoma pan B hücre belirleyicileri pozitifken, LİP'te interstisyel infiltrasyon CD3 pozitif T lenfositlerden oluşur.

Selüler NSIP ve hipersensitivite pnömonisi de LİP'ten ayrılmalıdır. LİP'te infiltrasyon derecesi selüler NSIP'den daha yaygındır ve zemindeki akciğer çatısını bozar. İyi gelişmemiş granülom yapıları LİP ve hipersensitivite pnömonisinde görülebilir. Ancak hipersensitivite pnömonisinde interstisyel infiltrasyon daha az olup, yama tarzında peribronşiyoler dağılım gösterir.



**Resim 2.** Çok sayıda reaktif lenfoid follikül içeren nodüler kitle oluşumu (hematoksilen-eozin x40).

### NODÜLER LENFOİD HİPERPLAZİ

Değişken bağışıklık durumu olan yetişkinlerde görülür. Nodüler lenfoid hiperplazi iyi sınırlı, çok sayıda reaktif lenfoid folliküller ve interfolliküler plazma hücre tabakalarından oluşur (Resim 2). Reaktif lenfoid folliküller alveoler septa içinde bulunabilir. Değişik derecede interfolliküler fibrozis bulunabilir ve yaygın olursa akciğer parankimini kısmen silebilir. Dağınık dev hücreler nadiren bulunabilir. Lenfoepitelyal lezyonlar sıktır. Plevranın plak benzeri tutulumu ve bronşiyal kartilaj invazyonu yoktur (8,9).

İmmünohistokimyasal olarak reaktif lenfoid folliküller B hücre belirleyicileri CD20 ve CD79a ile pozitifken, interfolliküler lenfositler yaygın olarak T hücre belirleyicileri CD3, CD43 ve CD5 pozitifdir. Ektranodal marjinal zon lenfoma-MALT lenfomada izlenebilen CD20 ve CD43 ko-ekspresyonu saptanmaz. Bcl-2 ekspresyonu mantle zon ve interfolliküler lenfositlerde sınırlıdır ve germinal merkezlerde saptanmaz. İnterfolliküler plazma hücreleri poliklonal hafif zincir ekspresyon paterni gösterir (10,11).

**Ayrıcı tanı:** Nodüler lenfoid hiperplazi LİP, FB ve ektranodal marjinal zon lenfomadan ayrılmalıdır. Özellikle ektranodal marjinal zon lenfomayla ayrıcı tanıda güçlük oluşturur. Radyolojik olarak nodüler lenfoid hiperplazi ve ektranodal marjinal zon lenfoma benzer özellikte soliter veya multipl nodüllerle karakterlidir. Ayrırımda yararlı histolojik özellikler ektranodal marjinal zon lenfoma bölümünde belirtilmiştir.

### IgG4 İLİŞKİLİ SKLEROZAN HASTALIK

IgG4 ilişkili sklerozan hastalık, enflamatuvar ve fibrozis oluşturan bir multiorgan sistem hastalık olup, belirgin IgG4 pozitif plazma hücrelerinin varlığıyla karakterlidir. İlk olarak pankreasta otoimmün/sklerozan pankreatit zemininde tanımlanmış, daha sonra biliyer sistem, karaciğer, (sklerozan kolanjit), böbrek ve akciğerlerin tutulumuyla birlikte multisistemik olabileceği ortaya çıkmıştır. Safra kesesi, lenf nodları, kolon, mide, retroperiton (retroperitoneal fibrozis), böbrek, tükürük bezi, hipofiz, prostat, mediasten, tiroid,

meme, meninksler ve aorta tutulumu da bildirilmiştir. Akciğer tutulumu olguların 1/5'inde bulunur (12,13).

Klinik prezantasyon dominant organ tutulumuna bağlıdır. Radyolojik olarak maligniteyi taklit eden kitle lezyonları görülebilir. En sık erişkin erkeklerde bildirilmiştir. Serumda IgG ve IgG4 artışıyla birlikte. Hastalar steroid tedavisine iyi yanıt verdiği için bu hastalığın tanınması önemlidir.

IgG4 ilişkili sklerozan hastalığı başlatıcı tetikleyiciler henüz bilinmemektedir. IgG4 pozitif plazma hücrelerinin hastalığın gelişiminde mi önemli olduğu yoksa sadece tanısal olarak yardımcı bir bulgu mu gösterdiği de açık değildir. HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 ile birlikteliği bildirilmiştir.

Histopatolojik olarak fibrozis, eozinofiller, venlerin obliteratif flebitiyle birlikte immünohistokimyasal olarak çok sayıda IgG4 pozitif plazma hücrelerinden oluşan difüz lenfoplazmatik infiltrasyonla karakterlidir (Resim 3a,b,c). Tartışmalı olmakla birlikte IgG4 pozitif plazma hücre sayısı bir büyük büyütme alanında 10'u aşmalıdır. Az sayıda IgG4 pozitif plazma hücreleri diğer enflamatuvar hastalıklarda bulunabileceğinden, bazı araştırmacılar IgG4/IgG plazma hücre oranının %40'tan fazla olmasının IgG4 ilişkili sklerozan hastalık tanısı için destekleyici olduğunu belirtmiştir (Resim 3d,e). Bu hastalığın belirtileri bu morfolojiyle sınırlı olmayıp, akciğer bulguları değişik histolojik paternler göstermektedir (14).

#### **IgG4 ilişkili Sklerozan Hastalığın Torasik Belirtileri**

IgG4 ilişkili sklerozan hastalığın akciğer tutulumu tek başına veya pankreas ve diğer organ tutulumuyla birlikte ortaya çıkabilir. Radyolojik olarak hastalarda çeşitli paternler tanımlanmıştır:

- Karsinoma benzeyen solid nodüller,
- Bronkovasküler demetler ve intralobuler septaların kalınlaşması,
- Difüz retikülonodüler patern +/- bronşiektazi,
- Yuvarlak şekilli buzlu cam opasiteleri (multipl olabilir),
- Visseral plevra, parietal plevra veya toraks duvarında nodüler lezyonlar içeren plevral tutulum.

#### 1. Fibroinflamatuvar kitle:

- Yoğun lenfoplazmatik infiltrasyon (immünohistokimyasal boyalar ile belirgin IgG4 pozitif plazma hücreleri)
- İrregüler fibrozis
- Eozinofiller (çoğu olguda)
- Obliteratif flebit (arterlerden çok venleri tutar, daralmış damarlar vardır selüler infiltrasyon olabilir, ancak nekroz yoktur.)

Geçmişte bazı olgular enflamatuvar psödötümör (özellikle plazma hücreli granüloma varyantı) olarak tanı almıştır. Hiyalinize granülom ve IgG4SSD ilişkisi kesin değildir.

#### 2. Grade 1 lenfomatoid granülomatозe (LYG) benzeyen olgular:

- Bazı LYG'ye benzeyen IgG4 ilişkili sklerozan hastalık olguları kan damarlarının obliterasyonu ile belirgin vazosentrik patern gösterir. IgG4 pozitif plazma hücreleri artmıştır. Ancak atipik lenfoid hücreler yoktur ve EBV negatiftir.

#### 3. Non-spesifik interstisyel pnömoni (NSIP) paterni:

- Bazı IgG4 ilişkili sklerozan hastalık olguları NSIP'dekine benzer difüz interstisyel enflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterlidir. IgG4 plazma hücre sayısı artmıştır. Obliteratif flebit ve fibrozis görülebilir.
- Bronkovasküler hastalık paterni de tanımlanmıştır. Bu paternde lenfoplazmatik infiltrasyon bronkovasküler demetler, interlobuler septa, plevra ve alveoler interstisyumu tutar. Bronkovasküler demetler bronşiyol epitelini koruyarak sklerozis gösterebilir (karaciğerdeki sklerozan kolanjite benzeyen lezyonlar).

#### 4. Plevral lezyonlar:

- Bildirilen bazı IgG4 ilişkili sklerozan hastalık olguları sadece plevra tutulumu göstermektedir. Fibroenflamatuvar kitlelerden oluşur.

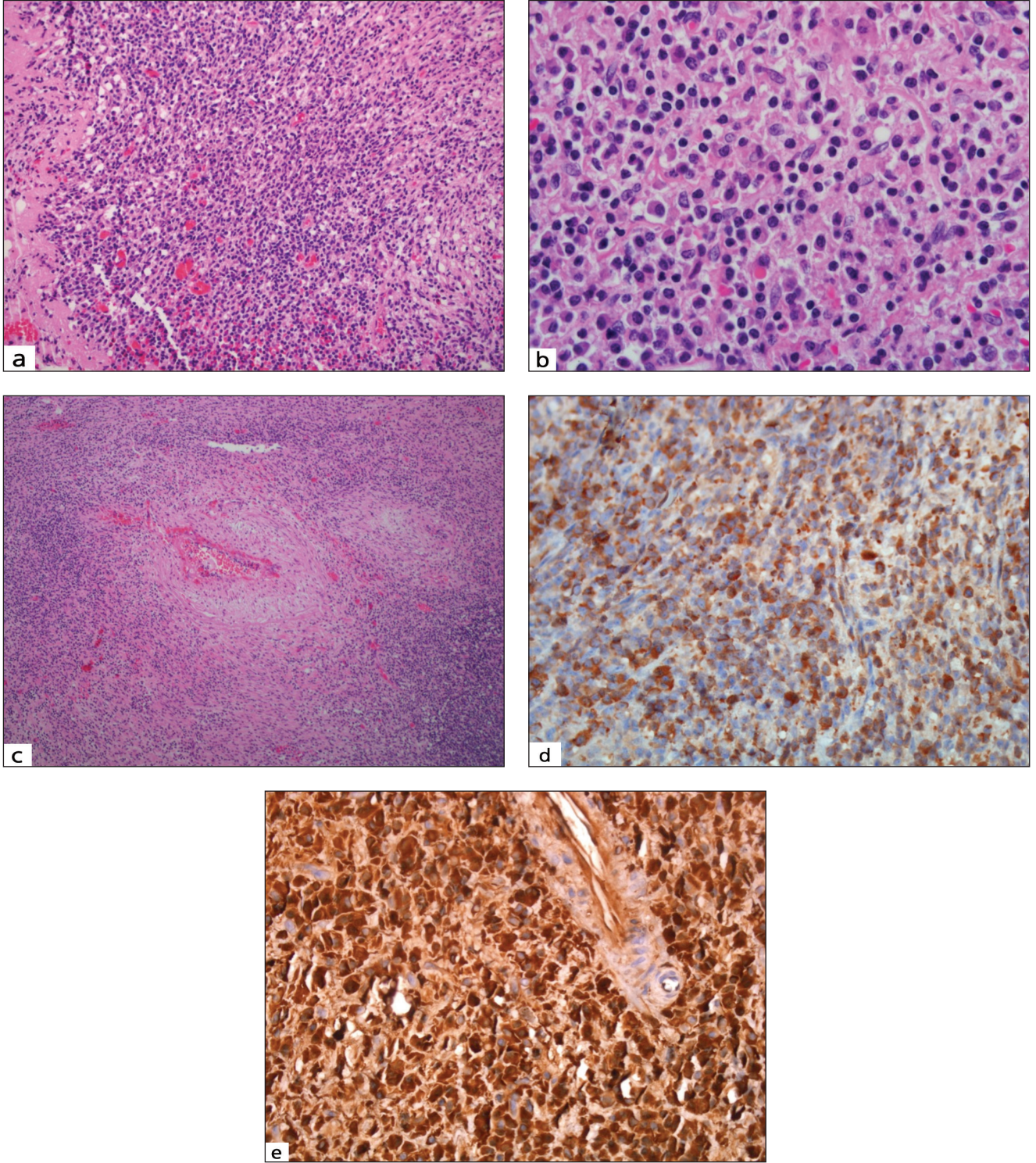
#### 5. Sklerozan mediastinit:

- Sklerozan mediastinit, mediasten içinde sıklıkla sekonder olarak trakea, bronşları, özefagus ve venleri obstrükte eden fibroenflamatuvar bir kitleden oluşur. Klinik ve radyolojik olarak maligniteye benzer. Etyolojide enfeksiyon, (histoplasma capsulatum, diğer mantarlar, tüberküloz), sarkoidoz ve travma rol oynar. Son zamanlarda idiyopatik sklerozan mediastinit olgularının bazen IgG4-ilişkili sklerozan hastalığın bir bulgusu olabileceği düşünülmektedir.

Bu paternler az sayıda olguda tanımlanmış olup, ileri çalışmalarla bu patolojik bulguların önemi doğrulanmalıdır. Bu antiteler arasında klinik, morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerdeki örtüşme aynı klinikopatolojik antitenin farklı morfolojik belirtilerini gösterdiğini düşündürmektedir.

#### **MALİGN LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR**

Primer akciğer lenfomaları nadirdir ve ektranodal lenfomaların yaklaşık %3-4'ünü oluşturur. Primer akciğer lenfomalarının en sık tipi marjinal zon lenfoma olup, olguların yaklaşık %70'i bu tiptir. Primer akciğer lenfoma, tanı anında veya daha sonraki 3 aya kadar klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirmeye doğrulanmış olan hiler lenf nodu tutulumu olan veya olmayan akciğere sınırlı lenfoma olarak tanımlanır (1). Hastalık 60 yaş üstü erişkinlerde daha sık görülür ve çocuklarda nadirdir.



**Resim 3.** IgG4 ile ilişkili sklerozan hastalığın pulmoner tutulumu. **a,b.** Lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofillerden oluşan yoğun infiltrasyon (hematoksilen-eozin x200, x400), **c.** Lenfoplazmasitik bir infiltrasyonla damar duvarı ve intimanın tutulumu (hematoksilen-eozin x100), **d,e.** İmmün-histokimyasal olarak çok sayıda IgG ve IgG4 pozitif plazma hücreleri (hematoksilen-eozin x400).

### PRİMER PULMONER MARJİNAL ZON LENFOMA (EKSTRANODAL MARJİNAL ZON LENFOMA-MALT LENFOMA)

Ekstranodal marjinal zon lenfoma-MALT tipi, esas olarak küçük B lenfoid hücrelerden oluşan düşük dereceli ekstranodal lenfomadır. Kitleler genellikle 5 cm'den küçük soliter veya multipl nodüller şeklindedir. Hiler lenfadenopati genellikle yoktur. Genellikle 5-7. dekatlarda ortaya çıkar, ancak bağışıklık sistemi baskılanmış veya HIV pozitif olan genç bireylerde gelişebilir. Tümör kadınlarda biraz daha yaygındır (15).

Hastaların üçte birinde, hastalık otoimmün hastalıklar (Sjögren sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis gibi) ile ilişkili olarak gelişebilir. Monoklonal gammopati yaklaşık olarak hastaların %40'ında bulunur. Pulmoner MALT lenfomalı bireylerin yaklaşık %30'u başlangıçta asemptomatiktir, geri kalanı ise ateş, halsizlik veya öksürük, nefes darlığı, hemoptizi ve/veya göğüs ağrısından şikayet edebilir. Bu klinik bulgular nonspesifiktir ve genellikle antibiyotiklere cevap vermeyen bir pnömonik süreçle karıştırılır (16).

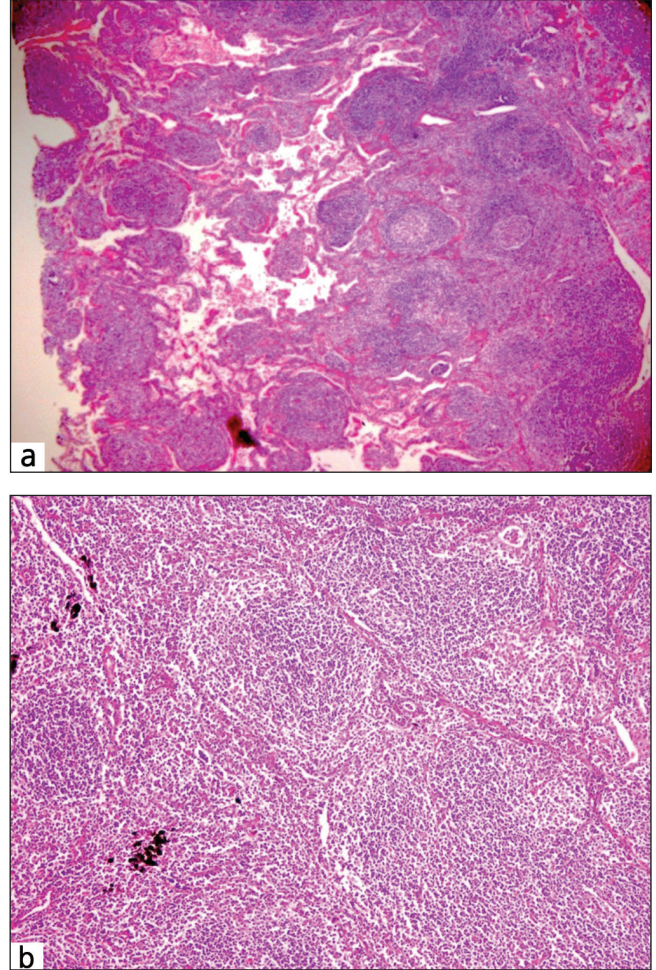
Akciğer grafisinde primer pulmoner MALT lenfoma en sık rastlantısal olarak bulunan bir soliter akciğer kitlesi şeklinde ortaya çıkar. YÇBT taraması ve manyetik rezonans görüntüleme, hava bronkogramları olan buzlu cam infiltrasyonu, plevral kalınlaşmaya sahip periferik bir kitle veya hava bronkogramları ve görünür kavite bölge (kabarcık benzeri radyolüsenler) olan konsolide akciğer parankimi olarak görülür. Bazen MALT lenfoma, lenfositik interstisyel pnömoniyeye benzeyen multipl ve bilateral akciğer nodülleri ve nadiren bronşektazi ve bronşiyolit olarak da ortaya çıkabilir. Endobronşiyal prezentasyon lokalize, multifokal olabilir veya bronşiyal ve trakeal duvarda difüz kalınlaşma olarak bulunabilir. Hiler veya mediastinal lenfadenopati olguların yaklaşık %30'unda görülür (17).

**Patolojik özellikler:** Makroskopik olarak pulmoner MALT lenfoma, nispeten iyi sınırlı ve periferinde konsolidasyon alanları olan homojen bir kitle olarak ortaya çıkar. Periferik lezyonlar visseral plevraya uzanabilir ve beyaz bir plak veya multipl beyaz nodüller şeklinde yayılabilir. Mikroskopik olarak MALT lenfoma;

1. Reaktif lenfoid folliküller,
2. Küçük lenfositler (sentrosit benzeri hücreler) ile difüz infiltrasyon,
3. Lenfoepitelyal lezyonlardan oluşur.

Histolojik olarak sıklıkla zemindeki akciğer parankimini silen bir kitle oluşturan interstisyel veya lenfanjitik yoğun lenfoid infiltrasyonla karakterlidir (Resim 4a). Tipik olarak bronkovasküler demetler, plevra ve interlobüler septa tutulumuyla lenfanjitik dağılım paterni gösterir. Nadiren folliküllerin kolonizasyonu gözlemlenebilir bu da lenfoid follikül yapısını silen marjinal zon hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterlidir.

Tipik olarak neoplastik lenfoid hücreler lenfoid folliküllerin komşuluğunda genişlemiş marjinal zonda yer alır (Resim 4b). Lenfoepitelyal lezyonlar, bronş veya bronşiyol epiteline 5'ten fazla neoplastik lenfositin infiltrasyonu olarak tanımlanır ve sıklıkla (olguların %90'ından fazlasında) rastlanır. Lenfoepitelyal lezyonlar, BALT ve reaktif enflamatuvar süreçlerle ilişkili olarak da görülebildikleri için MALT lenfomada patognomonik olmamasına rağmen tanıyı desteklemektedir. Tutulmuş bronkovasküler demetlerde vasküler infiltrasyon izlenebilir. Bazı durumlarda, lenfomatöz infiltrasyon, akciğer konsolidasyonu, belirgin stromal skleroz oluşturan ve akciğer parankimini kaplayan yoğun ve konfluent hale gelir. Bununla birlikte, neoplastik süreç nadiren nekroz ya da solunum yollarında tam destrüksiyon oluşturur. Sitolojik olarak lenfoid infiltrasyon monomorfiktir ve irregüler nükleer sınırlara sahip, dar veya şeffaf sitoplazmalı sentrosit benzeri ve monositoid hücrelerden oluşur. Olguların 1/3'ünde izlenen plazmasitik diferansiyasyon, plazmasitoid lenfositler ve matür plazma hücrelerinden oluşur. Plazmasitik hücrelerde saptanan PAS



**Resim 4.** Primer marjinal zon lenfoma. **a.** Lenfanjitik yayılım paterniyle komşu akciğer parankimine ve plevraya uzanan yoğun küçük lenfoid hücrelerden oluşan proliferasyon (hematoksilen-eozin x40), **b.** Lenfoid infiltrasyon lenfoid folliküllerin marjinal zonlarını ve interfolliküler alanları kapsamaktadır (hematoksilen-eozin x200).

pozitif intranükleer inklüzyonlar (Dutcher cisimcikleri) reaktif lenfoid proliferasyonlardan çok lenfomalarla ilişkilidir ve düşük dereceli lenfomayı benign durumlardan ayırmada yardımcıdır. Bazı olgularda plazmasitoid lenfositlerin yoğunluğu, plazmasitoma tanısını düşündürülebilir. Ancak monositoid lenfositler, küçük lenfositler ve lenfoepitelyal lezyonların saptanması lenfoma tanısını işaret eder. Dağınık şekilde küçük lenfositler ve büyük transforme lenfoid hücreler izlenebilir. Büyük sentroblast ve/veya immünblastik lenfoid hücre tabakaları varsa difüz büyük B hücreli lenfoma transformasyonu düşünülmelidir (18).

MALT lenfomada izlenen sekonder değişiklikler olarak görülebilen organize intraluminal fibrozis odakları organize pnömoniyle karışabilir. Non-nekrotizan granülomlar ortaya çıkabilir (özellikle sjögren sendromlu hastalarda) ve granümatöz enfeksiyon, hipersensitivite pnömonisi veya sarkoidoza benzeyebilir. Bu durumlardan ayırmada lenfanjitik dağılım gösteren yoğun mononükleer lenfoid infiltrasyon lenfoma için daha tipiktir. Amiloid, akciğerin düşük dereceli lenfomalarında sık olmayan bir bulgudur ve difüz alveoler septal veya nodüler amiloidozis formunda olabilir. Amiloid birikimi ve plevral efüzyon kötü prognozu göstermektedir. Kristal depolayan histiyositozisle birliktelik son derece nadirdir ancak bildirilmiştir. Ayrıca büyük lamellar cisimcikler görülebilir (19).

Klinik olarak LAP olmamakla birlikte olguların yaklaşık yarısında mediastinal lenf nodunda mikroskopik tutulum mevcuttur.

İmmünohistokimyasal olarak neoplastik lenfoid hücreler pan B hücre belirleyicileri olan CD20, PAX5 ve CD79a ile pozitifdir. Zeminde çok sayıda CD3 ile pozitif T lenfosit vardır. Marjinal zon B hücreleri tipik olarak CD5, CD10, CD23, BCL6, Siklin D1 negatiftir ve BCL2 pozitifdir. Olguların %60'ında neoplastik B hücrelerde CD20 ve CD43 ko-ekspresyonu mevcuttur. Belirgin plazmasitik komponent varlığında hafif zincir restriksiyonu olguların yaklaşık %25'inde saptanır. Folliküler dendritik hücreleri boyayan CD21, CD23 ve CD35, reaktif germinal merkezleri saptanmada ve lenfoid folliküllerin neoplastik lenfoid hücreler tarafından infiltrasyonunu (folliküler kolonizasyon) göstermede yardımcıdır. CD20 ve Keratin ile lenfoepitelyal lezyonlar aydınlatılabilir. Ki-67 proliferasyon indeksi tipik olarak %10-20'nin altındadır ve yüksek proliferasyon izlenen germinal merkezleri de göstermede yardımcıdır.

Moleküler çalışmalar, immünooglobulin ağır ve/veya hafif zincir genlerinde klonaliteyi göstermede yardımcıdır. PCR ile immünooglobulin ağır zincir rearanjmanları olguların yaklaşık %60-70'inde saptanabilir. Olguların yaklaşık %25-50'inde t(11;18)(q21;q21) (API2-MALT1) bulunmaktadır. Bu translokasyon için pozitif olgular, immünohistokimyasal olarak MALT1 proteininin sitoplazmik ekspresyonunun yanı sıra, BCL-10'un nükleer ekspresyonunu da gösterebilir. Diğer genetik değişiklikler, örneğin trizomi 3 ve t(1; 14)(p22; q32) (IgH-BCL10) da bildirilmiştir. Bu translokasyonların çoğu pa-

rafine gömülü dokulardan veya taze donmuş materyallerden floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya RT-PCR ile tespit edilebilir (20-23).

**Ayırıcı tanı:** Ayırıcı tanıda nodüler lenfoid hiperplazi, lenfositik interstisyel pnömoni, diğer düşük dereceli B hücreli lenfomaların sekonder akciğer tutulumu ve nodüler amiloidozis yer alır.

Ekstranodal marjinal zon lenfoma ve nodüler lenfoid hiperplazi ayırımında anahtar özellikler şunlardır. Genel olarak, interfoliküler lenfoid yayılım, özellikle "kolonizasyon" olmaksızın akciğer ve hava yollarının yapısını bozmayan ve lenfoepitelyal lezyonlar olmaksızın görülen lokalize bir süreç, reaktif bir olayı desteklemektedir. Ekstranodal marjinal zon lenfomada;

1. Tümörün periferinden çevre parankime lenfatik yollar boyunca lenfoid infiltrasyon yayılır.
2. Plevrada plak benzeri infiltrasyon oluşturur.
3. Lenfoepitelyal lezyonlar izlenir.
4. Kartilaj veya kan damarlarına infiltrasyon vardır.
5. Dutcher cisimcikleri, dev lamellar cisimcikler bulunabilir.

Zor olgularda moleküler çalışmalarla Ig ağır zincir veya hafif zincir gen rearanjmalarının tayiniyle monoklonalite belirlenebilir. Hafif zincir kısıtlamasının immünohistokimya, akım sitometri ve/veya PCR ile saptanması, malign ve reaktif lenfoid proliferasyon arasındaki olayı çözmeye yardımcı olacaktır. Sınırlı sayıda olgu ile yapılan çalışmalar, FISH veya akım sitometriyle MALT1 gen yeniden düzenlemelerinin saptanmasının, bronkoalveolar lavajlarda reaktif bir enflamatuvar sürece karşı MALT lenfomanın teşhisinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

MALT lenfomadan diğer küçük hücreli lenfomaları ayırt etmenin ana özelliği, monoton küçük lenfositik infiltrasyondan ziyade neoplastik hücrelerin heterojen popülasyonudur. Bununla birlikte, bu özellik transbronşiyal biyopsilerde kolayca tanımlanamayabilir. Küçük lenfositik lenfoma tipik olarak, proliferatif ve paraimmünoblastlar içeren proliferasyon merkezlerine sahip küçük lenfositlerin monoton bir popülasyonu olarak ortaya çıkar. CD20, CD5 ve CD23'ün ekspresyonu ile birlikte CD21 (MALT lenfomada görülen CD21+kalıntı folliküllerin aksine) negatiftir. Bol miktarda reaktif lenfoid follikül ve yaygın folliküler "kolonizasyon" ile MALT lenfoma foliküler lenfomaya benzeyebilir. Bununla birlikte heterojen bir lenfoid neoplazm, marjinal bölge genişlemesi ve lenfoepitelyal lezyonların varlığı MALT lenfoma tanısını desteklemektedir. Foliküler lenfoma hücreleri CD10 ve BCL-2 pozitifdir. CD5, CD23, CD43 ve Siklin D1 negatiftir. Diğer düşük dereceli lenfomalarda bulunmayan BCL-2 geninin yeniden düzenlenmesi bulunur. Mantle hücreli lenfoma, MALT lenfomada görülen "sentrosit benzeri" hücrelere benzeyen girintili çekirdeklere sahip küçük lenfositlerden oluşur. Belirsiz nodülerite gösteren monoton lenfoid proliferasyon, hiyalini-

ze venüller, dağınık "çıplak çekirdekli" dendritik hücreler ve epitelooid makrofajlar varlığı mantle hücreli lenfoma tanısına işaret eder. İHK ile mantle hücreli lenfoma, CD20 ve CD5'in pozitifliğiyle Siklin D1'in (BCL-1) karakteristik nükleer ekspresyonu gösterir. Son olarak, MALT lenfoma, plazmasitomla karışabilen yaygın plazmasitik farklılaşmaya sahip olabilir. MALT lenfomada plazmasitoid lenfositler difüz yayılım yerine epitelin altında yer alır, ancak plazma hücre neoplazmlarında görüldüğü gibi Dutcher cisimcikleri ve sitoplazmik kristal yapıları (Snapper-Schneider inklüzyonları) içerebilir. Bununla birlikte, plazmasitoid lenfositler, plazmasitodaki plazma hücrelerinin aksine CD20 pozitifdir.

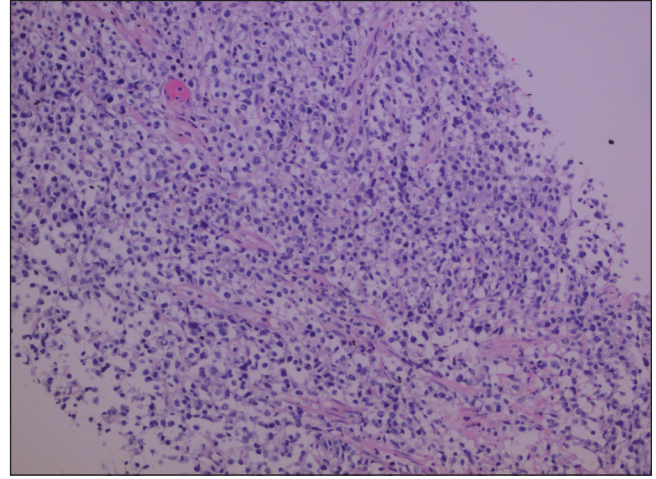
### DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Primer pulmoner difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), ektranodal marjinal zon lenfomadan sonra primer olarak akciğerlerde ortaya çıkan en sık lenfoma tipidir (olguların %10 ile %20'si). Olguların yarısı MALT lenfoma zemininde gelişir. Ortalama yaş 60'tır. Bununla birlikte, DBBHL bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde daha sık gelişir ve ateş, gece terlemeleri ve son 6 ayda vücut ağırlığının en az %10'unu kapsayan kilo kaybını içeren sistemik "B semptomları" ile ortaya çıkma eğilimindedir.

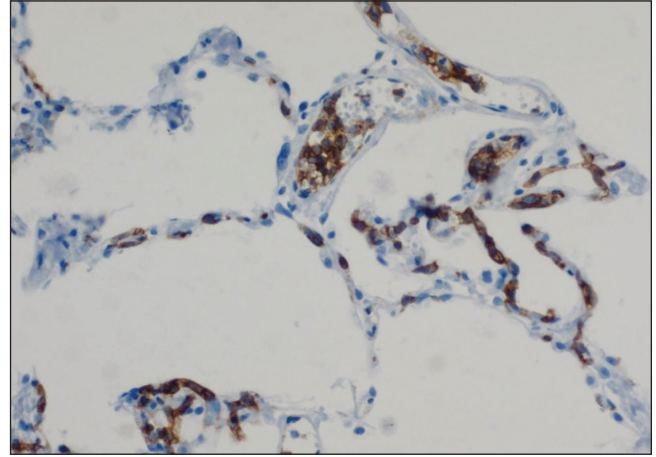
Radyolojik olarak DBBHL, komşu akciğerden keskin bir geçiş gösteren tek bir periferik kitle olarak ortaya çıkma eğilimindedir. Santral nekroz yaygındır. Hiler lenfadenopati görülebilir veya olmayabilir. DBBHL'nin nadir bir alt tipi olan intravasküler BBHL, kitle halinde değil bilateral buzlu cam opasiteleri olarak ortaya çıkmaktadır. DBBHL'nin prognozu, kombine kemoterapi rejimlerine rağmen medyan hayatta kalma süresi 3-5 yıl olup, pulmoner MALT lenfomadan daha kötüdür. DBBHL, mediasten ve ekstratorasik organlara yayılma eğilimindedir (24).

**Patolojik özellikler:** Makroskopik olarak, DBBHL, hemoraji, santral nekroz ve kavitasyon alanları gösterebilen iyi sınırlı, soluk sarı renkli bir kitle oluşturur. Histolojik olarak, DBBHL, büyük atipik hücrelerin konfluent tabakalarıyla karakterlidir. Bu büyük hücreler, kaba nükleer kromatin, belirgin nükleol ve amfofilik-hafif eozinofilik sitoplazmaya sahip, sentroblastik veya immünblastik morfoloji gösterebilir (Resim 5). DBBHL, bronşiyal duvarlara, kan damarlarına ve pleuraya invazyonla birlikte, nekroz ve akciğer ve hava yolu yapısını ortadan kaldıran infiltrasyon gösterir. Mitoz sıklığı. Neoplastik hücreler alveoler boşlukları doldurur ve fibrinle ("tümöral pnömoni" denir) karışık olarak bulunabilir. Tümörün sınırları genellikle çevredeki akciğerlerden keskin bir şekilde ayrılır. Rezidü lenfoepitelyal lezyonlarla birlikte düşük dereceli MALT lenfoma alanları düşük dereceli lenfomadan kaynaklandığını gösterebilir. Ancak bu özellik daha iyi prognoz sağlamaz. DBBHL'nin %50'si bölgesel lenf nodu tutulumunu göstermektedir.

**İntravasküler büyük B hücreli lenfoma:** Damarların lümeninde proliferasyon oluşturan ve homing reseptör molekülü eksikliklerini bağlı olarak dokulara giremeyen bir



**Resim 5.** Akciğer iğne biyopsisinde parankimin yıkımıyla kitle olarak ortaya çıkan primer difüz büyük B hücreli lenfoma. Belirgin nükleol içeren büyük atipik lenfoid hücrelerden oluşan infiltrasyon (hematoksilen-eozin x200).



**Resim 6.** Akciğer interstisyumunda küçük damarlar içinde immünhistokimyasal olarak CD20 pozitif büyük atipik lenfoid hücrelerden oluşan proliferasyon izlenmektedir (hematoksilen-eozin x200).

DBBHL alt tipidir. Bu lenfoma alt tipinde, tümör hücreleri, akciğer yapısını değiştirmek yerine küçük damarlar ve kılcal damarları genişletir ve doldurur (Resim 6). Bu özellik interstisyel pnömoniye benzeyen pulmoner interstisyum ve alveoler septalarda genişleme oluşturur (25).

İmmünhistokimya ile DBBHL hücreleri CD20 ve CD79a ile kuvvetli pozitifdir ve hafif zincir kısıtlaması gösterir. Zeminde az sayıda CD3 + T hücreleri az olabilir. BCL-2, BCL-6, CD10 ve MUM-1 gibi diğer lenfoid işaretleyicilerin ekspresyonu mevcut olabilir. Ki-67 proliferasyon indeksi tipik olarak yüksektir (%60-90).

**Ayırıcı tanı:** Sık olarak periferik lokalizasyonuna bağlı olarak daha çok kor iğne biyopsilerinde tanı konulur. Bu bağlamda, büyük hücrelerin, mitozun ve nekrozun tanımlanması, az diferansiye karsinom, diğer lenfomalar, germ hücreli tümörler ve melanom dahil olmak üzere geniş bir ayırıcı tanıya işaret etmektedir. Bazı durumlarda, DBBHL hücreleri,

kor iğne biyopsilerinde iğsi artefaktlı morfoloji gösterebilir bu da tümör hücre kaynağının yanlış yorumlanmasına neden olabilir. Küçük hücreli karsinom ve diğer az diferansiye karsinomlar (pleomorfik karsinom, büyük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom), sitokeratinlerle pozitif, CD45 (LCA) ve CD20 ile negatif olmalarıyla DBBHL'den kolayca ayırt edilebilir. Benzer şekilde melanom, melanositik belirteçler (Melan-A, HMB-45, tirozinaz, MART-1) ile pozitif ve lenfoid belirteçlerle negatiftir. Germ hücreli tümörler OCT3/4 ve SALL-4 ile pozitifken, sadece az sayıda dağınık küçük CD20 + B hücresi dışında tümör hücrelerindeki lenfoid belirteçler negatiftir.

Diğer malign lenfoid süreçlerden, örneğin lenfomatoid granülomatozis (LYG), mediastinal büyük B hücreli lenfoma, Hodgkin lenfoma veya anaplastik büyük hücreli lenfomadan ayırım yapıldığında daha zor bir ayırıcı tanı ortaya çıkar. Yüksek dereceli LYG, tipik olarak DBBHL'de görülmeyen bir anjiyosentrik patern gösterir ancak bu patern kor iğne biyopsilerinde mevcut olmayabilir. CD3 ile İHK, DBBHL'de bulunan nadir CD3 + hücrelerinin aksine, LYG'de çok sayıda karışık yoğun T hücresi bulundurulur. Benzer şekilde, LYG hücreleri, EBV ile kuvvetli ve yaygın olarak pozitifken, DBBHL'de tipik olarak negatiftir. Akciğeri tutan mediastinal büyük B-hücreli lenfoma klinikoradyolojik korelasyonla dışlanmalıdır. Mediastinal büyük B hücreli lenfoma mediastinal kitlesi olan genç kadında bulunurken, DBBHL tek periferik akciğer nodülü olan daha yaşlı erkekte bulunabilir. Güçlü immünohistokimyasal CD30 ekspresyonuyla birlikte pozitif B hücre belirteçleri mediastinal büyük B hücreli lenfoma tanısını destekler. Anaplastik büyük hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma, DBBHL'den daha nadirdir ve ALK, CD15, CD30 ve EMA tanı için yararlıdır. DBBHL'nin anaplastik varyantının ise CD30 ve B hücre belirteçleriyle pozitif olduğunun bilinmesi önemlidir (26).

### LENFOMATOİD GRANÜLOMATOZİS

Lenfomatoid granülomatozis (LYG), nadir görülen, anjiyosentrik/anjiyodestruktif polimorfik lenfoid infiltrasyon ve genellikle belirgin nekrozla karakterli akciğer nodüllerinden oluşur (27). LYG olgularının çoğu EBV-ilişkili B hücreli lenfoproliferatif hastalıklardır (28-30). Akciğer dışında santral sinir sistemi, böbrek, deri, gastrointestinal sistem ve diğer organlarda da görülebilir. Ortalama 5. dekatta görülmekle birlikte her yaşta ortaya çıkabilir. Hastalar genellikle immünsüpresedir ve radyolojik olarak multipl kaviter nodüller bulunur. Periferik ve intratorasik LAP nadirdir (31).

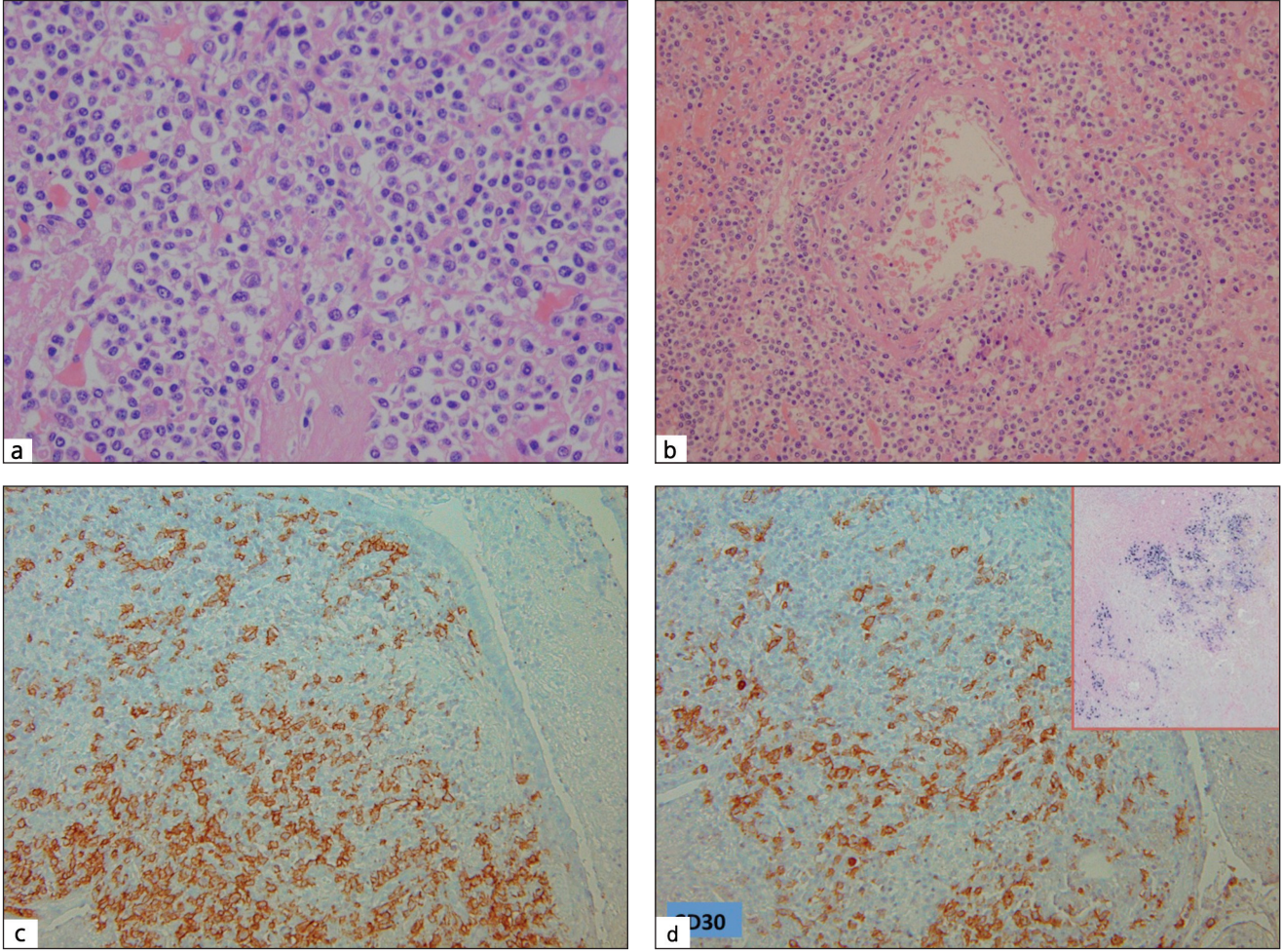
Radyolojik olarak, hastaların yaklaşık %80'i, esas olarak bazal lokalizasyonlu, peri-bronşiyal ve vasküler dağılımı olan 0.5 ile 10 cm arasında değişen çok sayıda bilateral akciğer nodülleri ortaya çıkmaktadır. Nodüller iyi sınırlı değildir. Nodüller birleşerek santral kaviteye ve nekrozu olan daha büyük kitleler oluşturmaya meyillidirler. BT taraması görüntüleri, buzlu cam opasitelerini ya da "migratuar" nodülleri gösterebilir. Nadir durumlarda, LYG soliter akciğer nodülü veya difüz retikülonodüler infiltrasyonlar şeklinde olabilir (31).

**Patolojik özellikler:** Histolojik olarak küçük lenfositler, plazma hücreleri ve değişik sayıda büyük atipik hücrelerden oluşan polimorfik lenforetiküler infiltrasyonla karakterlidir. (Resim 7a). Mononükleer hücrelerin küçük-orta çaplı arter ve ven duvarlarının transmural infiltrasyonu ile karakterli belirgin vasküler invazyon bulunur (Resim 7b). Büyük hücreler, immünoblastlara (veziküler kromatine sahip, belirgin santral nükleollü hücreler) veya Reed-Sternberg hücrelerine (belirgin nükleollü binükleer hücreler) benzeyebilir. Değişken derecede olmakla birlikte genellikle belirgin santral nekroz vardır. Gerçek granülom oluşumundan çok lenfoid nodüller içinde ortaya çıkan nekroz nedeniyle "granülomatozis" terimi kullanılmıştır. LYG, sitolojik atipi derecesi ve atipik hücrelerin sayısına göre grade 1-3 arasında derecelendirilir. Nötrofiller, eozinofiller veya epitelooid granülomlar nadirdir. İmmünohistokimyasal olarak lenfoid infiltrasyonun büyük bölümünü oluşturan küçük lenfositler pan T hücre belirleyicisi olan CD3 pozitifdir. T lenfoid hücreler ağırlıklı olarak CD4 pozitifdir. Dağınık şekilde büyük atipik lenfoid hücreler pan B hücre belirleyicisi olan CD20 ve CD79a ile pozitifdir (Resim 7c). CD30 pozitif olup, CD15 negatiftir. İn situ hibridizasyon çalışmada büyük atipik lenfoid hücrelerde EBV-encoded RNA (EBER) gösterilebilir (28-31).

Histolojik grade ve prognoz, EBV pozitif hücrelerin sayısıyla koreledir. Grade 1 lezyonlar polimorfik olup, nekroz minimal veya yoktur. Atipik EBV pozitif hücreler yok/veya < 5/BBA'dır. Grade 2 lezyonlar polimorfiktir. Ancak daha fazla sayıda atipik EBV pozitif B hücreler içerir (genellikle 5-20/BBA). Grade 3 lezyonlar DBBHL'ye eş değerdir. Yaygın nekroz içeren monoton büyük atipik EBV pozitif B hücrelerinden oluşur (Resim 7d). Atipik hücreler > 20/BBA olarak saptanır. Hastaların üçte ikisinde başlangıçta grade 1 veya 2 lezyonlar mevcuttur. Katzenstein ve arkadaşlarına göre, EBER pozitifliği klinik örneklerde değişiklik gösterebilir veya hatta bazı durumlarda negatif olabilir. Bu nedenle EBV pozitif B hücre sayıları, mevcut olan büyük atipik hücrelerin miktarı ile uygun şekilde korele olmayabilir. Tersine, bu büyük hücrelerin immünohistokimyasal olarak CD20 ile boyanarak sayılması daha güvenilir ve tekrarlanabilirdir. Katzenstein ve arkadaşları, büyük atipik CD20 pozitif B hücre sayısının, LYG'nin derecelendirilmesinde daha iyi bir yaklaşımı gösterdiğini düşünmektedir (31-32).

LYG hastaları, 2 yıllık ortalama sağkalım ile değişken bir yaşam süresine sahiptir. Akciğerlerle sınırlı hastalık sistemik veya beyin tutulumu olanlara göre daha uzun bir sağkalım eğilimi gösterirler. Hastalığın agresifliği histolojik dereceyle ilişkilidir. Grade 1 LYG olan hastaların üçte biri grade 3 LYG'ye ilerler, grade 2 lezyonu olan hastalar ise %70-75 arasında lenfomaya ilerler. Grade 1 ve 2 lezyonları için tedavi grade 3 LYG'den farklıdır. İnterferon alfa-2 ve kombine kemoterapi rejimleri içerir.

**Ayırıcı tanı:** Geniş nekrozlu lezyonlar transbronşiyal biyopsilerde son derece zor olabilir ve sadece olguların %30'unda tanılabilir. Tamamen nekrotik olan lezyonlar



**Resim 7.** Lenfomatoid granülo-matozis (LYG). **a.** Küçük lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar ve büyük atipik mononükleer hücrelerden oluşan polimorfik infiltrasyon (hematoksilen-eozin x400), **b.** Lenfoid hücrelerin oluşturduğu vasküler invazyon (hematoksilen-eozin x200), **c.** İmmünohistokimyasal olarak büyük lenfoid hücrelerde CD20 ekspresyonu (hematoksilen-eozin x200), **d.** Büyük lenfoid hücrelerde CD30 ekspresyonuyla birlikte EBV pozitifliği (insert) (hematoksilen-eozin x200).

pulmoner enfarkt, psödomonas pnömonisi, nekrotizan pnömoni, nekrotik metastaz veya Wegener granülo-matozisten ayırt edilemez. Açık akciğer biyopsilerinde veya daha büyük rezeksiyonlarda, daha kapsamlı bir değerlendirme yapmak ve kesin tanı koymak için kapsamlı örnekleme gereklidir. LYG grade 1 ile 2, Wegener granülo-matozise veya polimorfik lenfoid neoplazmalara, örneğin hodgkin lenfoma, T hücreden zengin/histiyositten zengin DBBHL'ye ve periferik T hücreli lenfomaya benzeyebilir. Grade 3 LYG ayırıcı tanısında DBBHL, anaplastik büyük hücreli lenfoma, ektranodal NK/T hücreli lenfoma ve posttransplant lenfoproliferatif bozukluk yer alır. Tipik olarak B hücreli lenfomalarda görülmeyen fakat ektranodal NK/T hücreli lenfoma ve periferik T hücreli lenfomada yaygın olan anjiyosentrik paternin tanımlanması, LYG'nin destekleyicisidir. Klinik prezentasyon, örneğin immünsüpresyon öyküsü, çok sayıda bilateral akciğer nodüllerinin varlığı ve diğer organların tutulumu, ayrıca İHK bulguları tanı için gereklidir. LYG, CD30 ve EBV ile kuvvetli derecede pozitif olup, yoğun CD3 pozitif T hücreleriyle dağınık büyük atipik B hücrelerin (CD20 +, CD79a +) infiltrasyonu görülür. Buna

karşılık periferik T hücreli lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfomada, hem küçük hem de büyük atipik hücrelerde CD3 pozitifliği görülür, EBV negatiftir. NK/T hücreli lenfoma nekrozla anjiyosentriklik gösterir ve ayrıca EBV pozitifdir. İHK ile LYG'de negatif olan CD3 (sitoplazmik), CD56, TIA-1 ve granzim B pozitifdir. Ayrıca, NK/T hücreli lenfomada görülen nekroz tipik olarak, LYG'de görülen koagülatif tip (eozinofilik) nekrozun aksine, karyorektik debris ("kirli tip" nekroz) içerir. Hodgkin lenfomadaki Reed-Sternberg hücreleri, LYG'nin büyük atipik hücrelerinin aksine CD30 pozitif, CD15 pozitif ve CD20 negatiftir. T hücreden zengin/histiyositten zengin DBBHL, LYG ile benzer bir immünofenotipik panel gösterir ancak tipik olarak EBV negatiftir ve bol miktarda CD68 pozitif makrofaj içerir. DBBHL, grade 3 LYG'de görülen difüz güçlü EBV pozitifliğinin aksine, nadiren EBV pozitif hücreler gösterebilir. Wegener granülo-matozisinde lenfoid infiltrasyon akut ve kronik enflamatuvar hücrelerden oluşur. Wegener granülo-matozisinde vaskülit, fokal damar duvarı nekrozu içerirken, LYG'de lenfoid hücrelerin transmural infiltrasyonundan oluşur.

## PIYOTORAKS İLİŞKİLİ LENFOMA

Piyotoraks ilişkili lenfoma, uzun süredir kronik piyotoraksı olan hastalarda ortaya çıkan, plevra yerleşimli kitle oluşturan Epstein-Barr virüs (EBV) ilişkili difüz büyük B hücreli lenfomadır. Nadir görülen bu lenfoma tipi daha çok Japonya'da bulunmakla birlikte batı ülkelerinde de bildirilmiştir. Japonya'daki yüksek insidansı geçmişte pulmoner tüberküloz tedavisinde artifisyel pnömotoraksın daha popüler olarak uygulanmasıyla açıklanabilir. Olgular çoğunlukla 7. dekatta ve hakim olarak erkek cinsiyette görülür. Piyotoraks ilişkili lenfoma EBV ile kuvvetli ilişki gösterir. EBV latent patern olguların %60'ından fazlasında saptanmıştır.

Fibrin ve sklerotik stroma içinde neoplastik lenfoid hücreler ve kronik enflamatuvar hücrelerden oluşan difüz infiltrasyonla karakterlidir (Resim 8a). Neoplastik lenfoid hücreler büyük yuvarlak nükleuslu, tek büyük veya birden fazla nükleöllü sentroblastik/immünblastik morfolojidedir. Yaygın nekroz alanları ve anjiyosentrik/anjiyoinvaziv özellikler bulunabilir. İmmünohistokimyasal çalışmada tümör hücreleri pan B hücre belirleyicileri CD20 ve CD79a pozitifdir. CD138, MUM-1/IRF4 ve CD30 pozitif olup, CD10 ve Bcl-6 negatiftir. İn situ hibridizasyon çalışmada büyük atipik lenfoid hücrelerde EBV-encoded RNA (EBER) genellikle pozitifdir (Resim 8b) (33).

**Ayırıcı tanı:** Ayırıcı tanıda sistemik lenfomaların sekonder tutulumu ve primer efüzyon lenfoma (PEL) yer alır.

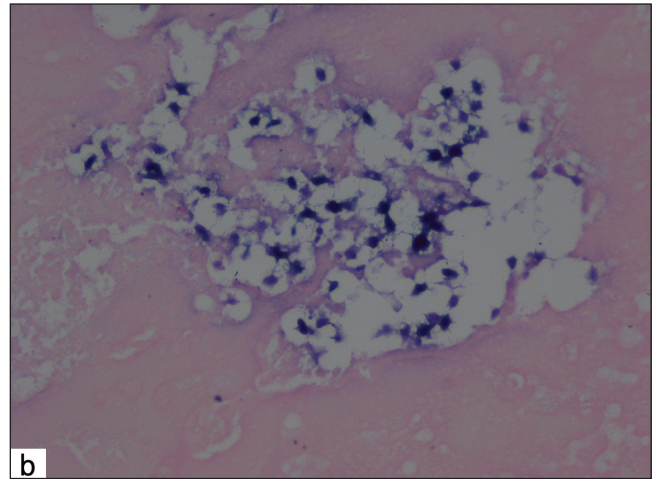
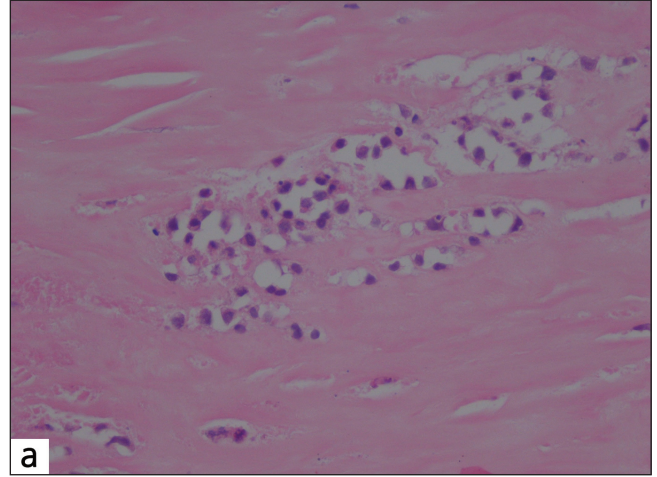
## PRİMER EFÜZYON LENFOMA

PEL, genellikle HIV pozitif hastalarda ortaya çıkan, plevra, perikard ve peritonda lenfomatöz efüzyonla karakterli nadir bir lenfoma tipidir. Lenfadenopati veya hepatosplenomegali yoktur. Bazı hastalarda lenfomatöz plevral efüzyon öncesinde veya hemen takiben solid komponent saptanmıştır. Human herpes virüs-8 (HHV-8) ile latent enfeksiyon mevcuttur. Sıklıkla buna EBV ko-enfeksiyonu da eşlik eder. Prognoz genellikle kötüdür.

PEL, AIDS ilişkili lenfomaların yaklaşık %3'ünü oluşturur. Radyolojik olarak unilateral veya bilateral plevral, peritoneal veya perikardiyal efüzyona sıklıkla parietal plevranın hafif kalınlaşması eşlik eder. Parankimal veya mediastinal anormallikler bulunmamaktadır.

**Patolojik özellikler:** Patolojik tanı genellikle efüzyondan hazırlanmış yaymalar ve hücre bloğu kesitlerinin incelenmesiyle konur. Sitolojik yaymalarda çok sayıda diskoheziv büyük hücreler izlenir (Resim 9a). Seyrek binükleer veya multinükleer hücreler bulunmaktadır. Neoplastik hücreler immünblastikten, anaplastik veya plazmablastike değişen görünümündedir.

İmmünohistokimyasal çalışmada neoplastik lenfoid hücreler CD45 pozitifdir. Ancak, B hücre belirleyicileri CD20, CD19, CD22, CD79a, PAX-5 veya OCT-2 negatiftir. Plazmasitik diferansiyasyon ilişkili belirleyiciler olan CD138, VS38c ve MUM-1/IRF4 pozitifdir. Ayrıca hücreler sıklıkla CD30, CD38, HLA-DR, CD71 ve EMA pozitifdir. İmmünohistokimya-



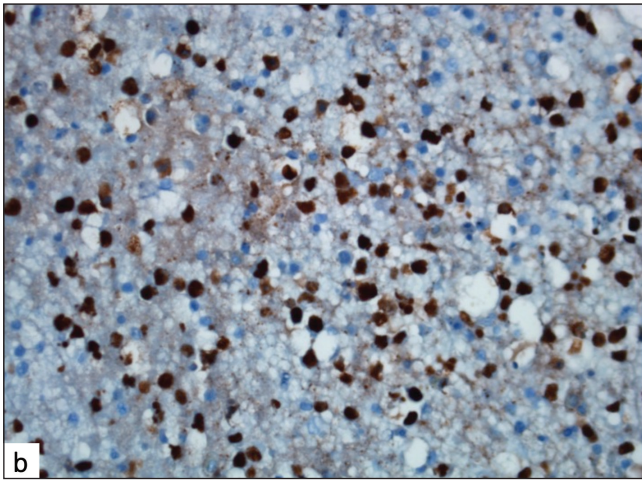
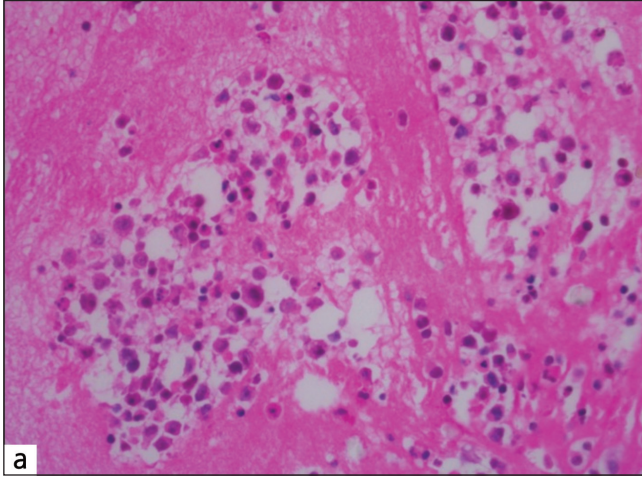
**Resim 8.** Piyotoraks ilişkili lenfoma. **a.** Yaygın nekroz ve fibrin içeren bir zeminde büyük atipik lenfoid hücre kümeleri izlenmektedir (hematoksilen-eozin x200), **b.** İn situ hibridizasyon çalışmasında EBV pozitifdir (hematoksilen-eozin x200).

sal olarak HHV-8 latent nükleer antijen pozitifdir (Resim 9b). EBV-LMP-1 negatif olmakla birlikte in situ hibridizasyon çalışmada büyük atipik lenfoid hücrelerde EBV-encoded RNA (EBER) gösterilebilir (34).

**Ayırıcı tanı:** Ayırıcı tanıda sistemik lenfomaların sekonder tutulumu ve piyotoraks ilişkili lenfoma yer alır. Piyotoraks ilişkili lenfomada PEL'den farklı olarak plevra içinde solid bir kitleyle karakterli olup, HHV-8 ile ilişkili değildir.

## PRİMER PULMONER T HÜCRELİ LENFOMALAR

Akciğer primer T hücreli lenfomaları, bilimsel literatürde bildirilen az sayıda olguyla sınırlıdır. Tüm T hücreli lenfomalar arasında primer anaplastik büyük hücreli lenfoma en sık görülen alt tiptir ve bunu takiben primer pulmoner periferik T hücreli lenfoma, NOS ve primer pulmoner NK/T hücreli lenfomadır. Pulmoner B hücreli lenfomalara benzer şekilde primer akciğer hastalığı tanısı koymadan önce sistemik T hücreli lenfomayla sekonder tutulum dışlanmalıdır. Primer pulmoner T hücre lenfomalı olguların çoğunluğu agresif davranış göstermektedir. Bu olguların nadir görülmesi nede-



**Resim 9.** Primer efüzyon lenfomasi. **a.** Hücre bloğu oluşturulan plevra sıvısında çok sayıda büyük atipik hücreler izlenmektedir (hematoksilin-eozin x200), **b.** İmmünohistokimyasal çalışmada atipik hücrelerde HHV-8 pozitifliği görülmektedir (hematoksilin-eozin x200).

niyle, tanı genellikle daha yaygın antiteler, örneğin akciğer karsinomu, metastatik karsinom, melanom veya DBBHL'nin dışlanmasından sonra yapılır (35,36).

### POSTTRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

Kök hücre ve organ transplantasyonu sonrası şiddetli immünsüpresyon zemininde gelişebilen, genellikle latent EBV enfeksiyonu ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar spektrumundan oluşur. Erken poliklonal polimorfik proliferasyonlardan (enfeksiyöz mononükleozis benzeri), monomorfik proliferasyonlara (büyük B hücreli lenfoma) kadar değişen histolojik özelliklere sahiptir (37,38).

### SEKONDER OLARAK AKCİĞERDE LENFOMA/ LÖSEMİ TUTULUMU

Hodgkin ve non-hodgkin lenfomalı hastalarda karaciğerden sonra 2. sıklıkta ektranodal tutulum akciğerde görülür.

### KAYNAKLAR

1. Koss MN. Malignant and benign lymphoid lesions of the lung. *Ann Diagn Pathol* 2004;8:167-87.
2. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum Pathol* 1985;16:700-6.
3. Romero S, Barroso E, Gil J, Aranda I, Alonso S, Garcia-Pachon E. Follicular bronchiolitis: clinical and pathologic findings in six patients. *Lung* 2003;181:309-19.
4. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, et al. Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology* 1995;26:405-12.
5. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest* 2006;130:1489-95.
6. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Wehunt WD, Lazarus AA. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. *Pathology* 1987;19:178-85.
7. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest* 2002;122:2150-64.
8. Abbondanzo SL, Rush W, Bijwaard KE, Koss MN. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: a clinicopathologic study of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:587-97.
9. Koss ML, Hochholzer L, Nichols PW, Wehunt WD, Lazarus AA. Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of the lung: a study of 161 patients. *Human Pathol* 1983;14:1024-38.
10. Begueret H, Vergier B, Parrens M, et al. Primary lung small B-cell lymphoma versus lymphoid hyperplasia: evaluation of diagnostic criteria in 26 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:76-81.
11. Guinee DG Jr. Update on nonneoplastic pulmonary lymphoproliferative disorders and related entities. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:691-701.
12. Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1886-93.
13. Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges. *Seminars in Diagnostic Pathol* 2012;29:191-6.
14. Yi ES, Sekiguchi H, Peikert T, et al. Pathologic manifestations of immunoglobulin (Ig) G4-related lung disease. *Seminars in Diagnostic Pathol* 2012;29:219-25.
15. Borie R, Wislez M, Thabut G, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma. *Eur Respir J* 2009;34:1408-16.
16. Kurtin PJ, Myers JL, Adlakha H, et al. Pathologic and clinical features of primary pulmonary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Am J Surg Pathol* 2001;25:997-1008.
17. Hare SS, Souza CA, Bain G, et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *Br J Radiol* 2012;85:848-64.
18. Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:57-68.
19. Satani T, Yokose T, Kaburagi T, et al. Amyloid deposition in primary pulmonary marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Pathol Int* 2007;57:746-50.
20. Remstein ED, Kurtin PJ, Einerson RR, et al. Primary pulmonary MALT lymphomas show frequent and heterogeneous cytogenetic abnormalities, including aneuploidy and translocations involving API2 and MALT1 and IGH and MALT1. *Leukemia* 2004;18:156-60.

21. Farinha P, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6370-8.
22. Chng WJ, Remstein ED, Fonseca R, et al. Gene expression profiling of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma identifies new biologic insights with potential diagnostic and therapeutic applications. *Blood* 2009;113:635-45.
23. Kido T, Yatera K, Noguchi S, et al. Detection of MALT1 gene rearrangements in BAL fluid cells for the diagnosis of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Chest* 2012;141:176-82.
24. Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000;69:993-7.
25. Yu H, Chen G, Zhang R, et al. Primary intravascular large B-cell lymphoma of lung: a report of one case and review. *Diagn Pathol* 2012;7:70.
26. Kos Z, Burns BF, Gomes MM, et al. A rare case of anaplastic variant of diffuse large B-cell lymphoma presenting as a lung primary. *Int J Surg Pathol* 2014;22:167-71.
27. Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972;3:457-558.
28. Katzenstein AL, Peiper SC. Detection of epstein-barr virus genomes in lymphomatoid granulomatosis: analysis of 29 cases by the polymerase chain reaction technique. *Mod Pathol* 1990;3:435-41.
29. Guinee D Jr, Jaffe E, Kingma D, et al. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a proliferation of epstein-barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. *Am J Surg Pathol* 1994;18:753-64.
30. Myers JL, Kurtin PJ, Katzenstein AL, et al. Lymphomatoid granulomatosis. Evidence of immunophenotypic diversity and relationship to epstein-barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1300-12.
31. Song JY, Pittaluga S, Dunleavy K, et al. Lymphomatoid granulomatosis-a single institute experience: pathologic findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 2015;39:141-56.
32. Katzenstein AL, Doxtader E, Narendra S. Lymphomatoid granulomatosis: insights gained over 4 decades. *Am J Surg Pathol* 2010;34:e35-e48.
33. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996;88:645-56.
34. Vega F, Padula A, Valbuena JR, Stancu M, Jones D, Medeiros LJ. Lymphomas involving the pleura: a clinicopathologic study of 34 cases diagnosed by pleural biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1497-502.
35. Shin CH, Paik SH, Park JS, et al. Primary pulmonary T-cell lymphoma: a case report. *Korean J Radiol* 2010;11:234-8.
36. Laohaburanakit P, Hardin KA. NK/T cell lymphoma of the lung: a case report and review of literature. *Thorax* 2006;61:267-70.
37. Chadburn A, Chen JM, Hsu DT, et al. The morphologic and molecular genetic categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders are clinically relevant. *Cancer* 1998;82:1978-87.
38. Kremer BE, Reshef R, Misleh JG, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder after lung transplantation: a review of 35 cases. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:296-304.