

Atipik Bir Klinik ile Ortaya Çıkan Sezary Sendromu: Olgu Sunumu

Sezary Syndrome with Atypical Clinic: Case Report

**Dr. Mustafa YALÇINKAYA, Dr. Elif Gamze KOÇLU, Dr. Seda TÜRKOĞLU BABAKURBAN,
Dr. Evren HIZAL, Dr. Erdiç AYDIN**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Ankara

ÖZET

Sezary sendromu primer kutanöz T hücreli lenfomaların nadir bir formudur. Sezary sendromu eritrodermi, yaygın lenfadenopati, deride, lenf nodlarında ve periferik kanda neoplastik T hücresi (Sezary hücreleri) görülmesi ile karakterizedir. 64 yaşında kadın hasta dermatoloji kliniğine 5 aydır olan tüm vücutta kaşıntı ve kızamıklık şikayetleri ile başvurdu. Topikal steroid tedavisi verildiği öğrenildi. Dermatolojik muayenesinde tüm vücutta yaygın eritem, yer yer papüller ve deskuamasyon saptandı. Hasta Kulak Burun Boğaz kliniğine ise boyunda şişlik şikâyeti ile başvurdu. 3 haftadır boyunda şişlik ve 6 aydır gece terlemesi, halsizlik ve kilo kaybı şikayetlerinin olduğu öğrenildi. Ultrasonografisinde sağ servikal zincir superiorda büyüklükleri 28x13 mm, sol servikal zincir superiorda 30x15 mm boyutlarında patolojik görünümlü multipl lenf nodları saptandı. Hastaya genel anestezi altında eksizyonel servikal lenf bezi biyopsisi yapıldı, histopatolojik inceleme sonucunda lenfoma tutulumunu destekleyen bulgular saptandı. Kemik iliği aspirasyon biyopsisinin, histopatolojik incelemesi sonucunda atipik T hücre infiltrasyonu saptandı. Periferik yaymada % 5'in üzerinde Sezary hücresi izlenen hasta Hematoloji bölümüne Sezary Sendromu olarak değerlendirilip, CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) tedavisi verildi.

Anahtar Sözcükler

Sezary sendromu; lenfoma; boyun

ABSTRACT

Sezary syndrome is a rare form of primary cutaneous T cell lymphoma. It has been defined historically by the triad of erythroderma, generalized lymphadenopathy, and the presence of neoplastic T cells (Sezary cells) in skin, lymph nodes and peripheral blood. A 64-year-old woman presented to dermatology clinic with a history of generalized rash and pruritus for 5 months. She was treated with topical steroids. On dermatologic examination, there was generalized erythroderma, papules and desquamation. The patient was admitted to the otorhinolaryngology clinic for a 3-week history of enlarged nodules in her neck with associated symptoms including night sweating, weakness, and weight loss for 6 months. Neck ultrasonography showed multiple pathological lymph nodes, 28x13 mm in right cervical region and 30x15 mm in left cervical region. An excisional cervical lymph node biopsy was performed, and the histopathologic findings were in correlation with lymph node invasion by lymphoma. The peripheral blood smear contained 5% Sezary cells. Bone marrow aspirate showed atypical T cell infiltration. A combination chemotherapy of CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) was started by the hematology department.

Keywords

Sezary syndrome; lymphoma; neck

Bu çalışma, 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi (10-14 Ekim 2012, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih: **07.02.2014**

Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih: **17.04.2014**

≈

Yazışma Adresi

Dr. Mustafa YALÇINKAYA

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Kulak Burun Boğaz AD,

06490 Ankara, Turkey

E-posta: musti4891@hotmail.com

GİRİŞ

Kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL), Hodgkin dışı T hücreli lenfomalardan olup erken evrelerde deriye sınırlıdır. En sık görülen formu mikozis fungoides (MF) ve Sezary sendromudur (SS).¹ Mikozis fungoides deri yerleşimli T hücreli lenfomaların %50-72'sini, Sezary sendromu ise %1-3'ünü oluşturur.² Mikozis fungoides ve Sezary sendromunun görülme sıklığı yılda 4,1/1.000.000 olarak bildirilmiştir.³ Mikozis fungoides yama ve plaklar şeklinde başlar. Kronik seyirlidir, geç evrelerde nodüller ve tümörler ortaya çıkar.¹

Sezary sendromu ise ilk defa 1938'de tanımlanmıştır. Sezary sendromu önceden mikozis fungoidesin bir varyantı olarak sınıflandırılırken, WHO-EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) sınıflaması artık bu iki hastalığı farklı klinik özellikleri olan ayrı antiteler olarak değerlendirir.⁴ Sezary sendromu kutanöz T hücreli lenfomaların eritrodermi, kaşıntı, yaygın lenfadenopati ve kanda artmış sayıda Sezary hücreleri ile karakterize lösemik bir varyantıdır. Kötü prognoz ve ortalama 3 yıl sağkalıma sahiptir.⁵

Bu yazıda vücutta yaygın kızarıklık ve boyunda şişlik şikayetleri ile başvuran bir Sezary sendromu olgusu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Altmış dört yaşında kadın hasta, dermatoloji kliniğine 5 aydır olan tüm vücutta kaşıntı, yanma ve kızarıklık şikayetleri ile başvurdu. Beş aydır verilen topikal kortikosteroid tedavisine rağmen ciltte kaşıntı ve kızarıklık şikayetlerinde düzelme olmadığı öğrenildi. Dermatolojik muayenesinde tüm vücutta yaygın eritem, eritemli zeminde yer yer papüller ve deskuamasyon saptandı (Resim 1).

Hasta Dermatoloji kliniği ardından Kulak Burun Boğaz kliniğine boyunda şişlik şikayeti ile başvurdu. Üç haftadır boyunda şişlik ve 6 aydır gece terlemesi, halsizlik ve kilo kaybı şikayetlerinin olduğu öğrenildi. Kulak Burun Boğaz muayenesinde boyunda sol posterior servikalde 2x2 cm boyutlarında 3-4 adet konglomere, sert, fikse kitle; sağ supraklavikuler bölgede 2x1 cm'lik kitle ve her iki üst juguler zincirde 1 cm'lik kitle palpe edildi. Nazofarenks muayenesinde orta hatta kitle görünümü mevcut idi.



Resim 1. Hastanın kliniğimize yönlendirildiğinde yapılan dermatolojik muayenesinde tüm vücutta yaygın eritem, eritemli zeminde yer yer papüller ve deskuamasyon izlenmektedir.

Tam kan sayımı testinde beyaz küre sayısı 20.800 saptandı. Hemoglobin ve trombosit seviyeleri normal sınırlarda idi.

Ultrasonografisinde sağ servikal zincir superiorda büyükleri 28x13 mm, sol servikal zincir superiorda 30x15 mm boyutlarında ortasında ekojenik hilusu izlenmeyen bazıları yuvarlak natürde patolojik görünümüne multiple lenf nodları; her iki aksillada sağda 3 cm, solda 3,2 cm boyutlarında patolojik görünümüne lenf nodları; sağ inguinal bölgede 45x17 mm, sol inguinal bölgede 32x18 mm kalın kortikal rimli lenf nodları saptandı. Manyetik rezonans görüntüleme bilaterale olmak üzere en büyüğü sağ supraklavikuler bölgede 2,5x1,5 cm boyutlarında yaygın, çok sayıda lenfadenopatiler izlendi. Abdominal bilgisayarlı tomografide splenomegali ve lenfoma tutulumu ile uyumlu olan bilaterale inguinal, parailiak, para-aortik, parakaval multiple lenf nodları saptandı.

Hastaya genel anestezi altında eksizyonel servikal lenf bezi biyopsisi ve nazofarenks biyopsisi yapıldı. Sol posterior servikal üçgende sert, fikse yaklaşık 1'er cm çaplarında konglomere 5 adet lenfadenopati mevcuttu ve total eksize edildi. Nazofarenkste orta hatta frajil kitle görünümü mevcuttu, punch ile biyopsiler alındı. Spesmen patolojiye gönderildi.

Boyundaki kitlelerin histopatolojik incelenmesi sonucunda lenfoma tutulumunu destekleyen morfolojik bulgular saptandı. Morfolojik bulgular mikozis fungoides tutulumunu desteklemekte idi. Nazofarenks biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesi sonucunda lenfoid hiperplazi saptandı.

Yapılan periferik yaymada lökosit formülünde nötrofil %34, lenfosit %56, monosit %4, eozinofil %1, bazofil %0 olarak saptandı. Periferik yaymada %5'in üzerinde Sezary hücresi izlendi.

Deriden alınan punch biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi sonucunda epidermal ve dermal lenfoid hücre infiltrasyonu saptandı. Mikozis fungoides

ile uyumlu olduğu bildirildi. İmmünohistokimyasal inceleme sonucunda CD2+, CD3+, CD4+, CD8+ atipik lenfositler saptandı. Atipik lenfositlerin %25-30'u CD30+ idi.

Onkoloji bölümünde kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı. Kemik iliği numunesinden yapılan flow sitometri analizinde %22,8 lenfosit görüldü. Lenfositlerde %93,4 T lenfosit egemenliği olup, CD4/CD8 oranı 24,6 olarak bulundu. Kemik iliği aspirasyon biyopsisinin, histopatolojik incelemesi sonucunda atipik T hücre infiltrasyonu saptandı, mikozis fungoides tutulumu ile uyumlu olduğu bildirildi. İmmünohistokimyasal incelemede atipik lenfositler CD2, CD3, CD4, CD5 pozitif, CD25 negatif idi. TNMB (tumor, node, metastasis, blood) sınıflamasına göre hasta Kütanöz T cell lenfoma Evre IVB (T4 N3 M1 B1) olarak sınıflandırıldı. Periferik yaymada %5'in üzerinde Sezary hücresi izlenen hasta Hematoloji bölümünce "Sezary Sendromu" olarak değerlendirilip CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) tedavisi verildi. Hasta halen hematoloji bölümünce takip edilmektedir (Resim 2).

Hastadan "Bilgilendirilmiş Olur" alınmıştır.

TARTIŞMA

Primer deri lenfomaları, histolojik olarak benzerlik gösteren sistemik lenfomalardan, klinik bulgular ve prognoz açısından farklıdır. Sistemik lenfomalarda derinin sekonder olarak tutulmasına bağlı olarak farklı tedavi yaklaşımları mevcuttur. Bu yüzden non-Hodgkin lenfomalar için yapılan yeni sınıflamalarda primer deri lenfomaları ayrı bir başlık olarak yer almaktadır.⁶

MF, SS ve primer kutane CD 30+ lenfoproliferatif hastalıklar T hücreli deri lenfomalarının %90'ından fazlasını oluşturur. Bunun dışında kalan grup ise agresif seyirli ve sistemik kemoterapinin gerektiği, heterojen ve nadir görülen tümörlerden oluşur.⁶ SS eritodermi, yaygın lenfadenopati, deride, lenf nodlarında ve periferik kanda neoplastik T hücresi (Sezary hücreleri) görülmesi ile karakterizedir.⁷ Deride soyulma, ödem, likenifikasyon, saç dökülmesi, kaşıntı, el ve ayaklarda hiperkeratozis sık görülen diğer bulgulardır.⁸ Deri lezyonlarının histopatolojik özellikleri MF'in deri lezyonlarından ayırt edilemez.⁷

"Mikozis fungoides" terimi ilk kez Bazin tarafından 1806'da, hastalığın tümoral evresinde deri lezyonları mantara benzediği için kullanılmıştır. MF'de lenf düğümü ve visseral tutulumun eşlik ettiği veya etme-



Resim 2. Hastanın iki ay sonraki dermatolojik muayenesinde eritem ve deskuamasyonda artış izlenmektedir.

diği, deride eritematöz yama, plak ve tümörler görülür.⁴ MF en sık 55-60 yaşlarında görülür. Erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülür.⁹ MF'nin etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen patogeneze spesifik immünolojik ve genetik mekanizmalar üzerinde durulmuştur. Etiyolojide temel olarak üzerinde durulan iki hipotez antijen stimülasyon hipotezi ve viral indüksiyon hipotezidir.⁴

SS, MF ile nükleer atipi, matür T hücre immüno-fenotip, T hücre reseptörü gen düzenlemeleri ve kromozomal sapmalar gibi yapısal ve biyolojik anormallikleri paylaşır. SS, MF ile karşılaştırıldığında periferik kanda malign hücrelerin dolaşımını kontrol eden kutanöz lenfosit antijen kaybı ve T helper tip 2 sitokinlerinin predominant sekresyonu gibi bazı farklılıklar mevcuttur. Nadir vakalarda MF hastalığının ilerlemesi sırasında SS'ye dönüşebilir.¹⁰

En son WHO-EORTC konsensüsünde Sezary hücre sayısı en az 1000/mm³ olması, immunofenotipik anormalliklerin gösterilmesi (artmış CD4+ hücre popülasyonu ve CD4/CD8 oranının 10'dan fazla olması, T hücre antijenlerinden CD2, 3 ve 4 ve CD5'den herhangi birinin veya hepsinin kaybı), moleküler veya sitogenetik yöntemlerle periferik kanda T hücre klonlarının gösterilmesi kriterlerinin bir veya birkaçının varlığı durumunda Sezary sendromu tanısı konulması önerilmiştir.⁸

MF ve SS prognozu başlangıç yaşına, cilt lezyonlarının tipi ve yayılımına, evresine, periferik kan tutulumuna ve ekstrakutanöz hastalığa bağlıdır.¹¹ Ekstrakutanöz MF'ye dönüşüm riski başlangıçta deri lezyonları daha ileri olan hastalarda daha yüksektir.¹²

Hastalığın erken evrelerinde lenf nodlarında, birçok kronik dermatitte de görülen dermatopatik lenf nodu görünümü vardır. Ancak palpe edilebilir lenf nodu az sayıda plağa sahip hastalarda sık görülmez. Yaygın plak, tümör veya eritoderma durumunda %50 oranında saptanabilir. Dermatopatik lenf nodu germinal foliküllerin

çaplarındaki artışla karakterize reaktif bir hiperplazidir. Hastalığın ilerlemesiyle atipik lenfoid hücreler lenf nodlarının parakortikal alanlarında toplanmaya başlarlar. Zamanla bu atipik hücreler proliferer olur ve lenf nodunu tamamıyla işgal eder. Hastamızda olduğu gibi KTHL hastalarında lenf nodu tutulumu belirlemek için lenf nodu biyopsisi tutulumun saptanması açısından mutlaka yapılmalıdır.¹³

İlerleyici hastalıkta, malign T hücrelerinin deri ilişkili lenf nodlarını tutabilmesi nedeniyle MF veya SS olan hastalarda palpe edilebilir lenf adenopatinin ayırıcı tanısında öncelikle reaktif yanıt ile ilişkili dermatopatik lenfadenopati, ilaç ilişkili lenfadenopati ya da lenf nodu malign T hücre tutulumu düşünülmelidir. Kutanöz has-

talığı olup lenf nodu tutulumunun patolojik kanıtı olmayan hastalarda topikal tedavi önerilirken, ekstrakutanöz tutulumu olan hastalar sistemik tedavi gerektirmektedir.^{12,14} Histolojik olarak kanıtlanmış lenf nodu tutulumlu hastalarda 10 yıllık sağ kalım yaklaşık %20 olarak bildirilmiştir.¹³

Vücuttaki lenf bezlerin %40'ına yakın bölümünü barındıran boyunda, ister reaktif isterse metastatik orijinli olsun, lenfadenopatilerin erken tespiti, hastalığın erken tanısı, tedavinin planlanması ve prognozu açısından önem taşır. Nadir görülmesine rağmen boyunda lenfadenopati ve dermatolojik şikayetlerle başvuran hastada dermatopatik lenfadenopati ve kutanöz lenfomalar ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Demirkese C. Primer kutanöz lenfoma: EORTC sınıflamasına göre retrospektif ve prospektif değerlendirme. *Cerrahya Tıp Dergisi* 2002;33(3):145-59.
2. Li JY, Horwitz S, Moskowitz A, Myskowski PL, Pulitzer M, Querfeld C. Management of cutaneous T cell lymphoma: new and emerging targets and treatment options. *Cancer Manag Res* 2012;4:75-89.
3. Jain S, Zain J, O'Connor O. Novel therapeutic agents for cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Hematol Oncol* 2012;17:5-24.
4. Engin B, Kutlubay Z, Zara T, Tüzün Y. Fungoides etyopatogenezi, derleme. *Dermatoz* 2011;2(4):407-10.
5. Dean A, Jones RR, Scarisbrick JJ, Whittaker S, Evans AV, Elisabeth A, et al. Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2001;97(3):624-30.
6. Küçüköğlü R. Derinin T hücreli lenfomalari: tanı ve sınıflama. *Türkderm* 2006;40(1):1-3.
7. Schwingshackl P, Obermoser G, Nguyen VA, Fritsch P, Sep N, Romani N. Distribution and maturation of skin dendritic cell subsets in two forms of cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and sezary syndrome. *Acta Derm Venereol* 2012;92(3):269-75.
8. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas, Review article. *Blood* 2005;105(10):3768-85.
9. Arafah M, Zaidi SN, Kfoury HK, Rikabi AA, Ghamdi KA. The histological spectrum of early mycosis fungoides: s study of 58 saudi arab patients. *Oman Med J* 2012;27(2):134-9.
10. Assaf C, Hummel M, Zemlin M, Steinhoff M, Geilen CC, Stein H, et al. Transition of Sezary syndrome into mycosis fungoides after complete clinical and molecular remission under extracorporeal photophoresis. *J Clin Pathol* 2004;57(12):1325-8.
11. Jain S, Zain J. Romidepsin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Blood Med* 2011;2:37-47.
12. Pai RK, Mullins FM, Kim YH, Kong CS. Cytologic evaluation of lymphadenopathy associated with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Cancer* 2008;114(5):323-32.
13. Özdemir M, Mevlitoğlu İ. Kutanöz T hücreli lenfomalarda deri dışı tutulum. *Türkderm* 2006(1);40: 4-7.
14. Nie X, Bhat R, Al-Saleem ED, Vonderheid EC, Hou JS. Expression of thymidine phosphorylase in lymph nodes involved with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Adv Hematol* 2011;2011:875135.