

Hodgkin lenfoma, tüberküloz ve otoimmün hemolitik anemili olgu: Olgu sunumu

Report of a case with Hodgkin's lymphoma, tuberculosis and autoimmune hemolytic anemia

Deniz TUĞCU,¹ Rejin KEBUDİ,² Bülent ZÜLFİKAR,² İnci AYAN,²
Mehmet AĞAN,³ Ömer GÖRGÜN,² Alper SOMER,⁴ Ferhan AKICI⁵

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, ²Patoloji Anabilim Dalı, ³Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı;
⁴İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı; ⁵Sağlık Bakanlığı, Bakırköy Doğumevi,
Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği*

Tüberkülozun Hodgkin hastalığını da içeren birçok malin hastalıkla birlikteliği tanımlanmıştır. Bu yazıda, tüberküloz, Hodgkin hastalığı ve hemolitik anemi tanısı alan bir olgu sunuldu. Her iki hastalıkta aynı semptom ve bulguları gösterdiğinden, tanılardan birisi gözden kaçabilir. Klinisyen tedavi başarısızlığı ile karşılaştığında, bu hastalıkların aynı anda olabileceğinin de farkında olmalıdır.

Anahtar sözcükler: Hemolitik anemi; Hodgkin hastalığı/komplikasyonlar/tanı; tüberküloz/komplikasyonlar.

Tuberculosis has been described in association with malignancies including Hodgkin's disease (HD). In this article, a patient with diagnoses of HD, tuberculosis and hemolytic anemia is reported. Both tuberculosis and HD may present with similar symptoms and signs, and one of the diagnoses may be overlooked. The physicians should be aware of the simultaneous occurrence of both of these diseases when they are faced with initial therapeutic failure, during care of HD and tuberculosis patients.

Key words: Hemolytic anemia; Hodgkin disease/complications/diagnosis; tuberculosis/complications.

Hodgkin hastalığı çocukluk çağının en sık görülen tümörlerinden olup, hücrel yetmezlikle birlikteliği bilinmektedir. Özellikle *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Pneumocystis jiroveci* ve mikobakterilerin yol açtığı intraselüler patojenlerin yol açtığı enfeksiyonlarla birlikte görülebilmektedir.^[1] Otoimmün hastalıklarla birlikteliği yanında, immün sistem değişiklikleri nedeniyle tüberkülozla da birlikteliği tanımlanmıştır. Tüberküloz ve Hodgkin lenfomanın bazı bulgularının benzer olması, tanılardan birisinin gecikmesine neden olabilir. Bunun yanında Hodgkin hastalığında kemoterapiyle oluşan immünsüpresyon, tüberküloz kliniğinde kötüleşmeye neden olabilir.^[2-6]

OLGU SUNUMU

On beş yaşında erkek hasta, 1 haftadır olan gece terlemesi, öksürük, halsizlik yakınmalarıyla başvurdu. Fizik muayenesinde, soluk görünümlü olup, servikal ve aksiller bilateral, en büyüğü 2 cm çaplı multipl lenfadenopatileri vardı. Sağ akciğerde solunum sesleri azalmıştı. Batın muayenesinde 4 cm hepatomegali, 2 cm splenomegali saptandı. Kemik, kas ve ürogenital sistem muayeneleri normaldi.

Labaratuvar incelemelerinde hemoglobin 7.5 gr/dl, hematokrit: %24, lökosit 6000/mm³, trombosit 289000/mm³, sedimentasyon 121 mm/saat, retikülosit %3.3, direkt Coombs (+), MCV=75 fl, MCH=28 pg, MCHC=33 g/dl idi. Periferik yayma-

da eritrositlerde hipokromi, anizositoz, poikilositoz görüldü. Protrombin zamanı 17.7 sn, parsiyel tromboplastin zamanı 32 sn, aktivasyon %61, tam biyokimya normal, CRP 182.5, demir 17 mg/dl, demir bağlama kapasitesi 193.84 mg/dl, B12 373.9 pg/ml, folik asit 10.23 ng/ml bulundu.

Beyin omurilik sıvısı normal bulundu. Frottide hücre görülmedi. Torasentez sıvısının incelemesinde protein 1208.6 mg/dl, glikoz 85 mg/dl, LDH 263 IU/l bulundu. Frottide bol lenfosit saptandı, atipik hücre gözlenmedi, aside dirençli bakteri bulunmadı, kültürde üreme olmadı.

Üç gün arka arkaya alınan mide açlık suyunun direkt mikroskopi ve Bactec yöntemi ile incelemesinde aside dirençli bakteri saptanmadı.

Serolojik tetkiklerinde Anti HAV Ig M (-), IgG (+), HBsAg (-), AntiHBs (+), Anti HBc IgM (-), Anti HBc Ig G (-), AntiHCV (-), AntiCMV Ig M ve Ig G (-), *Parvovirus* Ig M (-), Ig G(+), *Ebstein Barr virus* Ig M (-), Ig G (+), antitoksoplazma Ig M, Ig G (-), Grubel Widal (-), Wrigt (-), antimitokoplazma IgM, Ig G (-) bulundu. Mikrobiyolojik tetkiklerinde hemokültür steril seyretti.

Hastanın generalize lenfadenopatisi, bisitopeni ve hepatosplenomegalisi olması nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyon incelemesi, B12 ve folik asit incelemesi normal bulundu. İki kez eritrosit süspansiyonu ihtiyacı oldu.

Radyolojik incelemelerde PA akciğer grafide mediastinel genişleme ve sağ akciğerde plevral efüzyon saptandı. Servikal ultrasonografide bilateral servikal alanda, büyüğü sol submandibuler 20 mm, sağ submandibuler 22 mm olan zincir şeklinde, yağlı hilusu belirgin ovoid lenf nodları izlendi.

Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) değerlendirilmesinde, üst mediastende paratrakeal, prekarinal ve infrakarinal alanda, özofageal reseste, en büyüğü sağ üst paratrakeal alanda 20 mm olmak üzere multipl lenf nodları izlendi. Her iki aksiler fossada en büyüğü sol aksiler fossada olmak üzere multipl lenf nodları vardı. Bilateral hiluslarda en büyüğü sağda 7 mm çapında olmak üzere birkaç adet lenf nodu gözlemlendi. Prekarinal alanda ve sağ hilustaki lenf nodunda kalsifikasyon dikkati çekti-

yordu. Sağda plevral efüzyon gözlemlendi. Sağ akciğer bazal segmentte daha belirgin olmak üzere yer yer plevral kalınlaşma ve subplevral çizgilenmeler dikkati çekti. Sağ akciğer orta lob ve alt lobda hilar atelektazi alanları izlendi.

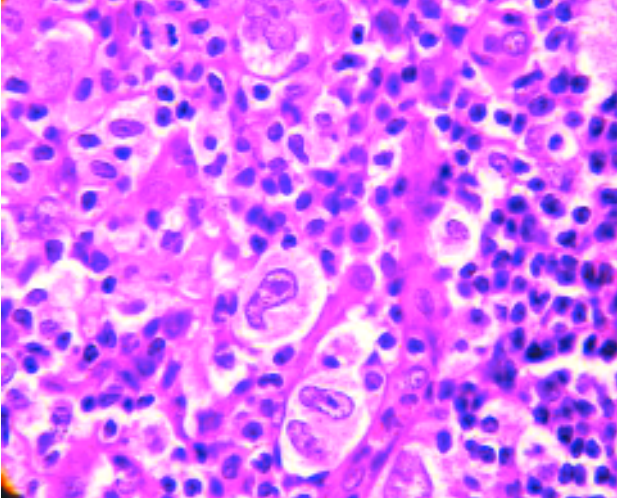
Batın BT incelemesinde, karaciğer kranyokaudal uzunluğu 150 mm, karaciğerde en büyüğü sağ lob posterior 6. segmentte 12 mm çapında olmak üzere diffüz yerleşimli milimetrik boyutlarda hipodens lezyonlar izlendi. Paraaortakaval alanda hepatogastrik ligaman lojunda, çölyak trunkus düzeyinde, splenik hilusta, bilateral iliak zincirler seviyesinde ve inguinal zincirde en büyüğü hepatogastrik ligaman lojunda 27 mm çapında olmak üzere multipl lenf nodları gözlemlendi.

Düşmeyen ateşleri olan hastaya nonspesifik olarak sefotaksim tedavisi başlandı. Sefotaksim tedavisinin 7. gününde ateşlerinin devam etmesi üzerine tedaviye klindamisin eklendi. Sağ aksiler lenf ganglionunun eksizyonel biyopsi incelemesinde CD15 fokal pozitifliği, fascin (+) multinükleer görünümde nükleolusları belirgin Reed Stenberg hücreleri saptandı. Mikst selüler Hodgkin lenfoma tanısı kondu (Şekil 1, 2). Kemik iliği biyopsi materyalinin incelemesinde yoğun retikülün, hafif kollajen lif artışı gösteren stroma içinde CD3 (+) T lenfositlerinden baskın reaktif komponent ve CD30, CD15, fascin (+) Hodgkin hücreleri ve Reed Sternberg hücreleri bulundu. Arada koagülasyon nekroz alanları ve granülom a töz yapıları bulunması, Hodgkin lenfoma yanında tüberküloz yönünden de uyumlu bulundu (Şekil 3, 4).

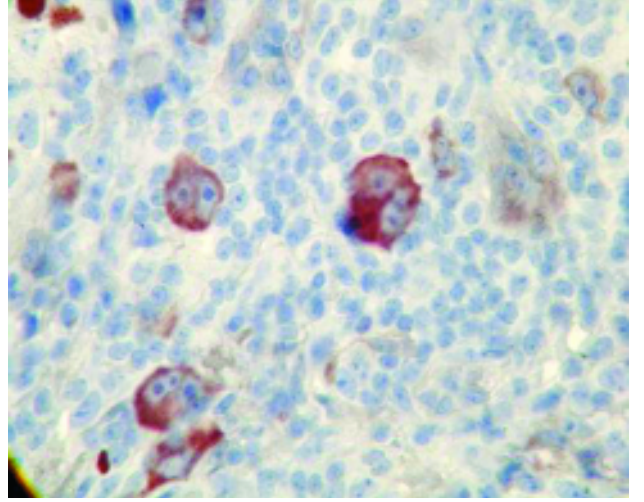
Kemik sintigrafi incelemesinde, korpus sterni, manubrium sterni, dorsal 9, 12, lomber 1 vertebrada artmış aktivite tutulumları izlendi.

Hodgkin lenfoma evre IVB ve tüberküloz tanıları konan hastanın bundan sonraki izlem ve tedavisine Çocuk Onkoloji Servisinde devam edildi.

Hastaya siklofosamid 500 mg/m²/gün, IV, 1. ve 8. gün; vinkristin 1.4 mg/m²/gün, IV, 1. gün; prokarbazin 100 mg/m²/gün, oral, 1-7 gün; prednizon 40 mg/m²/gün, oral, 1-14 gün; adriamisin 35 mg/m²/gün, IV, 8. gün; bleomisin 10 mg/m²/gün, IV, 8. gün; vinblastin 6 mg/m²/gün IV, 8. günden oluşan COPP/ABV hibrid kemoterapisi başlandı.



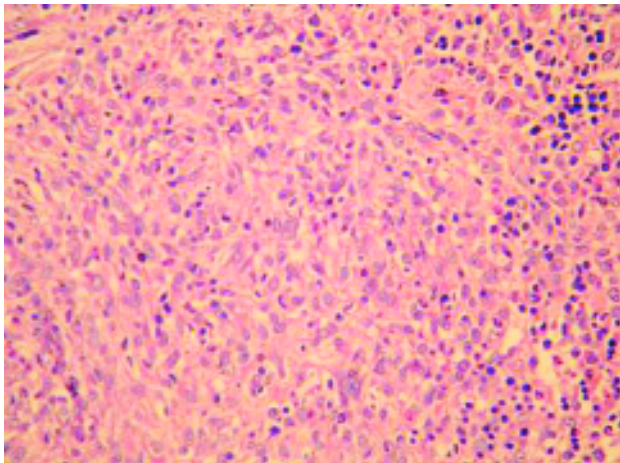
Şekil 1. Lenf ganglionunda Reed-Sternberg hücreleri (H-E x 400).



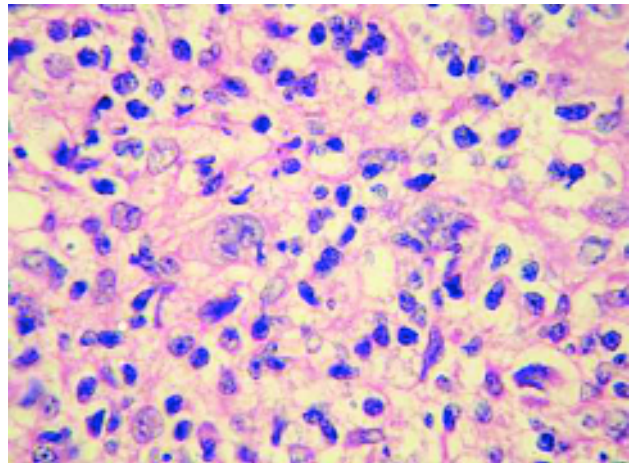
Şekil 2. Lenf ganglionunda Reed-Sternberg hücreleri (İmmünohistokimyasal olarak fascin ile boyanma x 400).

Aynı zamanda aile öyküsünün olması, kemik iliği biyopsi materyalinde tüberkülozla uyumlu alanların da bulunması nedeniyle isovit, rifampisin, etambutol ve pirazinamidden oluşan antitüberküloz tedavisine de başlandı.

Transfüzyon ihtiyacı, kemoterapi başladıktan sonraki 1 hafta içinde kayboldu, direkt Coombs negatifleşti. Kemoterapinin başlangıcında gözlenen hepatotoksisite nedeniyle doz modifikasyonuna ihtiyaç duyuldu. Dört kür kemoterapi sonunda tama yakın yanıt elde edilen hasta 6. kür kemoterapi sonrasında tümör progresyonu nedeniyle kaybedildi.



Şekil 3. Kemik iliğinde epitelioid histiositlerden oluşan histiositik granüloamatöz odak.



Şekil 4. Kemik iliğinde multinükleer görümlü Reed Sternberg hücreleri ve lenfositler.

TARTIŞMA

Hodgkin lenfoma ve tüberküloz birlikteliği ilk kez 100 yıl önce Dorothy Reed tarafından bildirilmiştir ve olgu bildirimleri günümüze kadar devam etmektedir.^[1-5]

Hodgkin lenfomalı hastaların büyük çoğunluğunda tedaviyle başarı sağlanmakla birlikte, tedavinin kısa ve uzun süreli toksik etkileri önemli bir sorundur. Özellikle radyasyonun indüklediği ikincil tümörler ve kardiyak problemler bu sorunların başında gelmektedir.

Öte yandan Hodgkin hastalığında pulmoner tüberkülozla birliktelik ve ayırıcı tanı da özellikle gelişmekte olan ülkelerin sorunlarından. Ateş, öksürük, gece terlemesi ve halsizlik şeklindeki klinik prezentasyon, her iki hastalıkta da olabileceğinden, aktif tüberkülozlu kişiyle temas ve balgamda aside dirençli bakterinin gösterilmesi tanı için önemlidir. Ancak çocuklarda balgamın elde edilebilme güçlüğü tanıda karşılaşılabilecek diğer bir sorundur. PPD ayırıcı tanıda önemli olmakla birlikte, hücrel immünitinin baskılanması nedeniyle negatif bulunabilir. Akciğer grafisi her zaman lezyon görüntülemesinde ilk tercih olmakla birlikte, tüm lezyonlar görüntülenemeyebilir. Torasik BT, daha duyarlı olmasına rağmen, tüberküloz ve Hodgkin lenfoma arasındaki spesifik ayrımı sağlayamaz.^[6-11] Üç boyutlu single proton emisyon CT (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi'de (PET) tanıda kullanılabilmesine rağmen, hipermetabolik lezyonlar malin dokulara spesifik olmadığından, ayırıcı tanıda yeterli olmazlar.^[12,13] Bu nedenle de invaziv bir girişim olmasına rağmen, biyopsi en spesifik ve duyarlı tanı aracı olarak önemini korumaktadır.

Yine Hodgkin hastalığının izleminde tanıdan önce, tanı sırasında veya tanıdan sonra tüberküloz hastalığının ortaya çıkabilmesi, rezistan ve relaps hastalık ayrımının da yapılmasını güçleştirmektedir. Ayırıcı tanı, ayrıntılı öz ve soygeçmişin incelenmesi, fizik muayene, laboratuvar bulguları, PPD testi ve görüntüleme ile değerlendirilerek yapılabilir. Biyopsi veya bronkoalveoler lavaj diğer tetkiklerin yetersiz olduğu hastalarda uygulanabilir.

Tüberkülozun etkin ve ucuz tedavisi olmasına rağmen, hala enfeksiyöz hastalıklar arasında önde gelen yerini korumaktadır. Hücrel immünite, hastalığın kontrolünde en önemli rolü oynar. Hücrel immüniteyi baskılayan AIDS, kortikosteroid tedavisi ve maliniteler semptomatik hastalığın ortaya çıkmasına neden olur.

Anemi özellikle milyer tüberkülozlu hastaların %63'ünde bulunmaktadır.^[14] Mikobakteriyel hastalık ile anemi, nütrisyonel eksiklik, demir kullanım yetersizliği, malabsorbsiyon ve kemik iliği supresyonu gibi nedenlerle olmaktadır. Yine otoimmün hemolitik anemi de tüberkülozlu hastalar-

da aneminin nedenlerindedir ve nadir olmakla birlikte uzun zamandır bilinmektedir.^[14-17] Dissemine tüberkülozda retikuloendotelial sistemde belirgin proliferasyon olduğundan immün sistem aracılığıyla çeşitli ve ağır hematolojik hastalılar ortaya çıkmaktadır.^[18-20] Ağır hemoliz varlığında antitüberküloz tedaviye steroid ilavesi gerekmektedir. Yine literatürde splenektomi gereksinimi olan hemolitik anemi ve milyer tüberkülozlu olgu bildirimini yapmıştır.^[21]

Tüberkülozun vaskülit, arterit, immün trombositopeni ve hemolitik anemi ile birlikteliği bilindiğinden, özellikle tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde, hemolitik anemili hastalarda her zaman tüberküloz birlikteliğini hatırlamak gerekir. Yine tüberküloz tedavisinde kullanılan rifampisin ve para-aminosalisilik asit gibi ilaçların da hemolitik anemi aktivasyonunu artırdığı unutulmamalıdır.^[14]

Olgumuzda hemolitik aneminin tüberküloz tedavisinden sonra gerilediği, tüberkülozun Hodgkin tedavisi altında ve antitüberküloz tedavinin devamı ile aktive olmadığı gözlemlendi. Ancak hasta Hodgkin hastalığının relapsı nedeniyle kaybedildi.

Olgu nedeniyle, Hodgkin hastalığı, tüberküloz ve hemolitik anemi birlikteliği, hastalığın klinik seyri incelendi. Özellikle tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde Hodgkin-tüberküloz birlikteliğinin her zaman akılda tutulması gerekliliği, anemi varlığında hemolitik aneminin de akılda tutulması gerekliliği vurgulandı, hastalıkların tanı ve tedavisi sırasında karşılaşılan güçlükler gözden geçirildi.

KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P. Hodgkin lymphoma. In: Lanzkowsky P, editor. Manual of pediatric hematology and oncology. 3rd ed. London: Academic Press; 1999. p. 413-43.
2. Ouedraogo M, Ouedraogo SM, Cisse R, Lougue C, Badoum G, Sigani A, et al. Active tuberculosis in a patient with Hodgkin's disease. A case report. Rev Pneumol Clin 2000;56(1):33-5.
3. Karakas Z, Agaoglu L, Taravari B, Saribeyoglu E, Somer A, Guler N, et al. Pulmonary tuberculosis in children with Hodgkin's lymphoma. Hematol J 2003;4(1):78-81.

4. Grosmann M. Tuberculosis. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD, editors. *Rudolph's pediatrics*. 20th ed. Connecticut: Appleton&Lange; 1996. p. 614-23.
5. Starke JR, Smith MHD. Tuberculosis. *Infectious disease of fetus and newborn infant*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 1179-97.
6. Melero M, Gennaro O, Domínguez C, Sánchez Avalos JC. Tuberculosis in patients with lymphomas. [Article in Spanish] *Medicina (B Aires)* 1992;52(4):291-5. [Abstract]
7. Costa LJ, Gallafrio CT, França FO, del Giglio A. Simultaneous occurrence of Hodgkin disease and tuberculosis: report of three cases. *South Med J* 2004;97(7):696-8.
8. Centkowski P, Sawczuk-Chabin J, Prochorec M, Warzocha K. Hodgkin's lymphoma and tuberculosis coexistence in cervical lymph nodes. *Leuk Lymphoma* 2005;46(3):471-5.
9. Aisenberg GM, Jacobson K, Chemaly RF, Rolston KV, Raad II, Safdar A. Extrapulmonary tuberculosis active infection misdiagnosed as cancer: Mycobacterium tuberculosis disease in patients at a Comprehensive Cancer Center (2001-2005). *Cancer* 2005;104(12):2882-7.
10. Cantwell AR Jr. Pleomorphic bacteria as a cause of Hodgkin's disease (Hodgkin's lymphoma). *JOIMR* 2006;4(1):1.
11. Starke JR, Smith MHD. Tuberculosis. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 1196-239.
12. Bakheet SM, Powe J, Ezzat A, Rostom A. F-18-FDG uptake in tuberculosis. *Clin Nucl Med* 1998;23(11):739-42.
13. Yang ZG, Min PQ, Sone S, He ZY, Liao ZY, Zhou XP, et al. Tuberculosis versus lymphomas in the abdominal lymph nodes: evaluation with contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172(3):619-23.
14. Sahu JK, Kabra SK. Tuberculosis and immune hemolytic anemia. *Indian J Pediatr* 2006;73(2):169.
15. Gupta V, Bhatia BD. Abdominal tuberculosis with autoimmune hemolytic anemia. *Indian J Pediatr* 2005;72(2):175-6.
16. Glasser RM, Walker RI, Herion JC. The significance of hematologic abnormalities in patients with tuberculosis. *Arch Intern Med* 1970;125(4):691-5.
17. Berkowitz FE. Hemolysis and infection: categories and mechanisms of their interrelationship. *Rev Infect Dis* 1991;13(6):1151-62.
18. Siribaddana SH, Wijesundera A. Autoimmune haemolytic anaemia responding to anti-tuberculous treatment. *Trop Doct* 1997;27(4):243-4.
19. Kuo PH, Yang PC, Kuo SS, Luh KT. Severe immune hemolytic anemia in disseminated tuberculosis with response to antituberculosis therapy. *Chest* 2001;119(6):1961-3.
20. Blanche P, Rigolet A, Massault PP, Bouscary D, Dreyfus F, Sicard D. Autoimmune haemolytic anaemia revealing miliary tuberculosis. *J Infect* 2000;40(3):292.
21. Bakhshi S, Rao IS, Jain V, Arya LS. Autoimmune hemolytic anemia complicating disseminated childhood tuberculosis. *Indian J Pediatr* 2004;71(6):549-51.