

21.

BÖLÜM

ANJIOİMMUNOBLASTİK T HÜCRELİ LENFOMA

Birgül TOK¹

GİRİŞ

Anjoimmunoblastik T Hücreli Lenfoma (AİTL) lenfadenopati, sistemik hastalıklar ile ilişkili immun yetmezlik ve immundisregülasyon ile karakterli spesifik periferik T hücreli lenfoma türüdür (1). Hastalık ilk olarak 1954’de Forste ve Moeschlin tarafından isimlendirildi (2).

1974 yılında bu lezyonlar daha ayrıntılı olarak incelenmiş ve disproteinemili anjoimmunoblastik lenfadenopati (AİLD), immunoblastik lenfadenopati, lenfogranülo-matozis X ile birlikte anjoimmunoblastik lenfadenopati isimleriyle adlandırılmıştır. Genel olarak AİLD terimi kullanılmıştır (2-4).

Yapılan immunfenotipik, sitogenetik ve moleküler teknikler sonucunda AİLD vakalarında anormal immunfenotip, sitogenetik özellikler ve T hücresi monoklonalitesinin moleküler kanıtına sahip olduğu gösterilmiştir. 1994’de Avrupa Amerika Lenfoma (REAL) sınıflamasında AİLD’nin malign olduğu ve Anjoimmunoblastik T Hücreli Lenfoma (AİTL) olarak tanımlandığı bildirildi (5).

AİTL beyazlarda Afrika ve Asyalı Amerikalılara göre çok daha yaygındır (6).

AİTL foliküler T yardımcı hücrelerden(FTH) ortaya çıktığı düşünülen monoklonal T hücreli bir neoplazmdır (7).

AİTL tüm Thücreli lenfomaların %15-20’sini, Non-Hodgkin Lenfomaların %1-2’sini oluşturur. Medyan yaş 59-64’dür (8).

Birincil hastalık bölgesi lenf düğümleri olup tüm vücut da lenfadenopati olur. Ayrıca dalak, deri, karaciğer, kemik iliği tutulumu görülür (9-12).

Hastalar kliniğe tipik olarak sistemik semptomlar (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi), yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali ile gelir. Bazen deri döküntüsü ve kaşıntı olabilir. Ayrıca plevral effüzyon, asit ve artritte görülebilir. Hastaların laboratuvar değerlerinde poliklonal hiper-gamaglobülinemi, sedimentasyon artışı, laktat dehidrogenaz yüksekliği, anemi sıktır. Ayrıca otoantikör yüksekliği olur (13).

Normal follikül T yardımcı hücreler, lenfoid foliküllerde bulunur ve folikülerin oluşumu ve bakımı için gereklidir. Bu hücreler çoğu AİTL vakasında neoplastik hücreler için geçerli olduğu gibi tipik olarak CD4, CD10, Bcl-6 ve CXCL13’ü ekspresse ederler (7, 14).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, birgul.tok@giresun.edu.tr

duğunu göstermiştir (7). Dorfman ve arkadaşları CD28 kostimülör reseptör ailesinin bir üyesi olan programlanmış hücre ölümü -1 (PD-1), AİTL da germinal merkezlerle ilişkili T hücrelerde ekspresse edildiğini göstermiştir. AİTL'da PD-1 boyanma paterni %86-100 vakada CD10 ile benzerlik göstermektedir (32). De Leval ve arkadaşları AİTL da gösterilen tümör hücrelerinin normal foliküler yardımcı T hücrelerinin özelliği olan CXCL13'ü aşırı ekspresse ettiğini göstermiştir (28). CXCL13 ve PD1 AİTL'nın germinal merkezdeki yardımcı T hücrelerinden oluşan bir neoplazm olduğunu gösteriyor (33). CD21 ile patern Tip 1'de foliküler dentritik hücrelerin (FDC) ince/hiç genişlememiş olduğunu görülürken, patern Tip2 ve Tip3'de damarları çevreleyen belirgin FDH genişlemesi izlenmiştir (17). Bu araştırmacılar bu immünotiplerin AİTL'yı atipik parakortikal hiperplazi ve diğer periferik T hücreli lenfomalarından ayırmada ve ayrıca var olan ektranodal yayılmayı göstermede yardımcı olduğunu söylüyor (31). Vakaların %97'sinde EBV ile enfekte olan B immünoblastlarında genişleme vardır (19).

GENETİK

Geleneksel sitogenetik çalışmalar ile AİTL'ların %75'inde yapısal anomali olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla kromozom 3, 5, 21 ve X'de trizomi tesbit edilmiştir (34). Moleküler çalışmalarda bu hastaların büyük bir çoğunluğunda TET2, DNMT3A ve IDH2 genlerinde mutasyonlar gösterilmiştir (18).

AYIRICI TANI

Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL) ve T hücreden zengin B hücreli lenfomalarından (THZBHL) ayırmada neoplastik hücrelerin B hücre immunhistokimyasal boyaları ile boyanmaları ve boyutlarının büyük olması ile ayrılır. Ayrıca THZBHL ve KHL'da TCR re-aranjmanı yoktur.

Periferik T Hücreli Lenfoma (NOS) vakalarından ayırmada AİTL da görülen histolojik patern değişikliklerinin olmaması faydalıdır.

İlaçlara bağlı reaktif değişiklikler yada geçirilmiş viral enfeksiyona ikincil lenf nodunun parsiyel tutulumu AİTL'ya benzetilebilir. Viral enfeksiyonlarda lenfomada görülen foliküler dentritik hücre proliferasyonu görülmez. Ayrıca CD10 ve/veya foliküler yardımcı T hücre immunhistokimyasal boyaları (BCL-6, CXCL13, PD1) ile boyanan atipik T lenfositler viral enfeksiyonlar ve reaktif değişikliklerde görülmez (35).

TEDAVİ

Yeterli tedavi ile ilgili fikir birliği yoktur. Kombine KT ve sonrasında otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılır (36).

Medyan sağ kalım süresi 3 yıldan az olan agresif bir hastalıktır (37-38).

Erkek cinsiyet, mediastinal lenfadenopati, anemi, immunsistem durumu prognozu etkiler. AİTL'nın histolojik tipleri ile prognoz arasında korelasyon yoktur (36).

KAYNAKLAR

1. Jaffe ES, Ralfkiaer E. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. eds. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2001;225-226.
2. Knecht H, Lennert K. History and clinical picture of lymphogranulomatosis X (including (angio)immunoblastic lymphadenopathy. Schweiz Med Wochenschr 1981;111:1108-21. [Article in German].
3. Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. Lancet 1974;I:1070-1073.
4. Lukes RJ, Tindle BH. Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. N Engl J Med 1975;292:1-8.
5. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361-1392.
6. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood 2006;107:265-276.
7. Attygalle A, Al Jehani R, Diss TC, et al. Neoplastic T cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. Blood 2002;99:627-633.
8. Rudiger T, Weisenburger DD, Anderson JR, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol. 2002; 13(1):140-149.

9. de Leval L, Gisselbrecht C, Gaulard P.(2010). Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 148:673-89.
10. Dogan A, Attygalle AD, Kyriakou C (2003). Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *BrJ Haematol.* 121:681-691.
11. Federico M, Rudiger T, Bellei M, et al. (2013). Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol.* 31:240-6.
12. Mourad N, Mounier N, Briere J, et al. (2008). Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood.* 111:4463-70.
13. Ashton-Key M., Wright P., Wright D. *Diagnostic Lymph Node Pathology(third edition)*(2016).New York:CRC Press Taylor & Francis Group
14. Dupuis J, Boye K, Martin N, et al. Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL): a new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T-cells. *Am J Surg Pathol* 2006;30:490-49
15. Dunleavy K, Wilson WH, Jaffe ES. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: Pathobiological insights and clinical implications. *Curr Opin Hematol* 2007;14:348-353.
16. Yılmaz, O.(2015).Pratik Hematopatoloji Klinik ve Patolojik Özellikleri.Konya:Tekin Kitabevi
17. Attygalle AD, Kyriakou C, Dupuis J, et al.(2007) Histologic evolution of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in consecutive biopsies: clinical correlation and insights into natural history and disease progression. *Am J Surg Pathol* 31:1077-1088
18. Yabe, M., Dogan, A., Horwitz S.M., et al.(2019). Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma.In Querfeld, C., Zain, J., Rosen, S.T(Eds.), *T-Cell and NK-Cell Lymphomas*(pp.99-126). Switzerland:Springer.
19. Anagnostopoulos I, Hummel M, Finn T, et al. Heterogeneous Epstein-Barr virus infection patterns in peripheral T-cell lymphoma of angioimmunoblastic lymphadenopathy type. *Blood* 1992;80: 1804- 1812.
20. Zhou Y, Attygalle AD, Chuang SS, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: Histological progression associates with EBV and HHV6B viral load. *Br J Haematol* 2007;138:44-53.
21. Iannitto E, Ferreri AJ, Minardi V, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;68:264-271.
22. Willenbrock K, Brauninger A, Hansmann ML. Frequent occurrence of B-cell lymphomas in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and proliferation of Epstein-Barr virus-infected cells in early cases. *Br J Haematol.* 2007; 138(6):733-739.
23. Huang J, Zhang PH, Gao YH, Qiu LG. Sequential development of diffuse large B-cell lymphoma in a patient with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Diagn Cytopathol.* 2012; 40(4):346-351.
24. Skugor ND, Peric Z, Vrhovac R, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in patient after treatment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Coll Antropol.* 2010; 34(1):241-245.
25. Abruzzo LV, Schmidt K, Weiss LM, et al. B-cell lymphoma after angioimmunoblastic lymphadenopathy: a case with oligoclonal gene rearrangements associated with Epstein-Barr virus. *Blood.* 1993; 82(1):241-246.
26. Hawley RC, Cankovic M, Zarbo RJ. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma with supervening Epstein-Barr virus-associated large B-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130(11):1707- 1711.
27. Yang QX, Pei XJ, Tian XY, et al. Secondary cutaneous Epstein-Barr virus-associated diffuse large B-cell lymphoma in a patient with angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a case report and review of literature. *Diagn Pathol.* 2012; 7:7-1596-7-7.
28. Takahashi T, Maruyama R, Mishima S, et al. Small bowel perforation caused by Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoma in a patient with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematop.* 2010; 50(1):59-63.
29. Weisel KC, Weidmann E, Anagnostopoulos I, et al. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma secondary to FCD-C therapy in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2008; 88(4):434-440.
30. Zhou Y, Rosenblum MK, Dogan A et al. Cerebellar EBV-associated diffuse large B cell lymphoma following angioimmunoblastic T cell lymphoma. *J Hematop.* 2015 December ; 8(4): 235-241.
31. Dogan A, Gaulard P, Jaffe ES, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. In WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.. 4 edition. Edited by: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. Lyon: IARC; 2008:309-311.
32. Dorfman DM, Brown JA, Shahsafaei A, et al. Programmed death-1 (PD-1) is a marker of germinal center-associated T cells and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2006, 30:802-810
33. Yu H, Shahsafaei A, Dorfman DM. Germinal-center T-helper-cell markers PD-1 and CXCL13 are both expressed by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2009;131:33-41.
34. Schlegelberger B, Zhang Y, Weber-Matthiesen K, Grote W (1994) Detection of aberrant clones in nearly all cases of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia-type T-cell lymphoma by combined interphase and metaphase cytogenetics. *Blood* 84:2640-2648
35. Alkan, S., Doğan, M.(2016).Pratik neoplastik lenf nodu patolojisi.(s.97).Ankara:Ankara Nobel Tıp Kitabevi
36. Medeiros, L. J., Miranda, R.N.(2018). *Diagnostic pathology: Lymph nodes and extranodal lymphomas*(Second edit).Canada: Elsevier
37. Lopez-Guillermo A, Cid J, Salar A, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol.* 1998; 9(8):849-855.
38. Pangalis GA, Moran EM, Nathwani BN, et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy. Long-term follow-up study. *Cancer.* 1983; 52(2):318-321.