
Romatoid Artritli Bir Olguda Gelişen Nodüler Sklerozan Tip Hodgkin Lenfoma (Olgu Sunumu)

Sevin BAŞER*, Sibel ÖZKURT*, Baki YAĞCI**, Veli ÇOBANKARA***, Fatma FİŞEKÇİ*

* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,

*** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, DENİZLİ

ÖZET

Metotreksat, romatoid artrit (RA)'teki etkinliği nedeniyle ikinci basamak tedavide geniş kullanım alanına sahip bir ajandır. Ancak metotreksat kullanan RA'lı hastalarda artan sayıda lenfoproliferatif hastalıklar bildirilmektedir. Metotreksat tedavisi alan RA'lı hastalardaki lenfoma gelişimi risk faktörleri; ciddi hastalık, hassas immünsüpresyon, genetik predispozisyon ve "Epstein-Barr" virüs gibi proonkojenik virüslerin latent infeksiyonunun artan sıklığına bağlanabilir. Biz de beş yıldır oral olarak 15 mg/hafta da metotreksat kullanan 59 yaşındaki seropozitif RA'lı bayan hastada gelişen nodüler sklerozan tip Hodgkin lenfoma gelişimini sunmayı amaçladık. Olgunun toraks bilgisayarlı tomografisinde belirgin hiler lenfadenopati ve interstisyel patern mevcuttu. Metotreksat tedavisini kesip adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin kemoterapisi uygulanan olguda tam remisyon elde edildi. Metotreksat tedavisi alan RA'lı hastaları takip eden hekimlerin hastalarında olası bir lenfoma gelişimi yönünden uyanık olmaları gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Romatoid artrit, metotreksat, lenfoma

SUMMARY

NODULAR SCLEROSING HODGKIN'S LYMPHOMA OCCURING IN A RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENT (CASE REPORT)

Methotrexate is the most widely used second-line treatment in rheumatoid arthritis (RA) because of its efficacy. However, increasing number of cases of lymphoproliferative disorders have been reported in RA patients under methotrexate therapy. The risk factors for RA patients to develop lymphoma while under methotrexate therapy include severe disease, intense immunosuppression, genetic predisposition and an increased frequency of latent infection with prooncogenic viruses such as Epstein-Barr virus. We aimed to describe a case of nodular sclerosing Hodgkin's disease developing in a 59 years old woman with seropositive RA treated with oral methotrexate 15 mg/week for 5 years. Computed tomography of the thorax revealed marked hiler lymphadenopathy and interstitial pattern. After discontinuation of methotrexate and adding adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine chemotherapy, a complete remission was achieved. The physicians caring for RA patients on methotrexate therapy should be vigilant with their patients about developing lymphoma.

KEY WORDS: Rheumatoid arthritis, methotrexate, lymphoma

GİRİŞ

İmmünyetmezlikli hastalarda gelişebilecek lenfoproliferatif hastalık riski bilinen bir gerçektir. İmmünyetmezlik ile ilişkili lenfomalar klasik olarak üç klinik durumda karşımıza çıkar; solid organ transplantasyonu olup immünsüprese ajan kullananlar, konjenital immünyetmezlik sendromları ve AIDS. Son zamanlarda araştırmacılar bir dördüncü klinik durum olarak romatolojik hastalığı olup immünomodülatör ilaç kullanan hastalarda da lenfoproliferatif hastalık riskini kabul etmişlerdir (1).

Genel popülasyonla kıyaslandığında romatoid artrit (RA)'te malign lenfoma gelişiminin yüksek oranda olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (2-4). Düşük doz metotreksat tedavisi alan romatoloji hastalarında en çok non-Hodgkin lenfoma (NHL)'ya rastlanmaktadır (5).

Kinlen ve arkadaşları yaptıkları kohort çalışmalarında immünsüprese tedavi kullanmayan RA'lı olgularda NHL gelişim riskini 2.5 kat, immünsüprese tedavi kullanan RA'lı olgularda NHL gelişim riskini 10 kat artmış olarak tespit etmişlerdir (6).

Tüm bunları dikkate aldığımızda şimdiye kadar yayınlanan çalışmalar RA'lı hastaların genel popülasyonla kıyaslandığında malign lenfoma gelişimi açısından artmış riske sahip olduğunu göstermektedir (1).

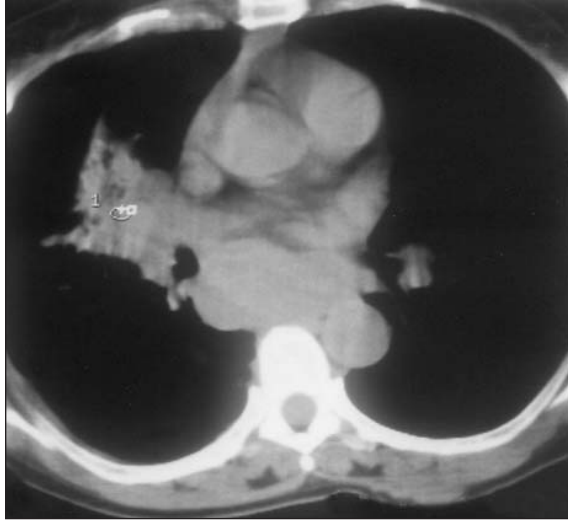
OLGU

Ellidokuz yaşında bayan hasta, Aralık 2001 tarihinde nefes darlığı, hırıltılı solunum, öksürük yakınmaları ile göğüs hastalıkları polikliniğimize başvurdu. Hastanın yakınmaları başvurusundan yaklaşık altı ay önce başlamış, gittiği hekim tarafından inhaler ilaçlar verilmiş, fakat yakınmaları son bir ay içinde giderek artmış. Nefes darlığına, hırıltılı solunum ve öksürük de eşlik ediyor, son bir aydır geceleri üşüme, titreme ve ardından terleme yakınmaları da oluyormuş. Özgeçmişinde; 10 yıldır RA mevcut olan olgu tedavi olarak metotreksat tablet 15 mg/haftada, klorokin tablet 500 mg/günde ve kortizol tablet 5 mg/günde kullanmaktaydı. Hastanın yapılan fizik muayenesinde; boyunda bilateral sternoklaidomastoid kasın önünde ve supraklaviküler bölgede 2 x 3 cm çapında sert olmayan, yüzeyi düzgün, konglomere lenfadenopati (LAP) palpe edildi. Hastanın solunum sistem muayenesinde; her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu, vib-

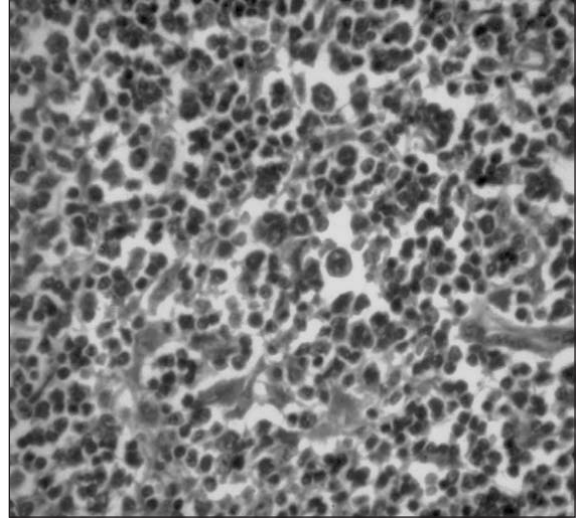
rasyon torasik; sağ hemitoraks skapula altında azalmıştı, perküsyonda; sağ sinüs kapalıydı, oskültasyonda; ekspiryum uzun, yer yer ekspiryumda ronküsler duyuluyordu, sağ bazalde solunum sesleri şiddeti azalmış olarak tespit edildi. Tam kan incelemesinde; lökosit 13.200/mm³, Hb 10.4 g/dL, Htc %33.1, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 100 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 12.9 ng/dL romatoid faktör (RF) 59.6 U olarak saptandı. Rutin biyokimyasında AST: 50 U/L, ALT: 59 U/L, ALP: 782 U/L, LDH: 411 U/L değerlerindeki yükselmeler dışında diğer parametreler normal olarak saptandı. Hastanın PA akciğer grafisinde; sağ sinüs kapalı, sağda Daumousei hattı, minör fissürde kalınlaşma, sağ akciğer alt zonda perihiler alanda kalbin sağ kenarını silen sınırları belirsiz nonhomojen dansite artışı mevcuttu (Resim 1). Her iki akciğerde alt zonlarda daha belirgin olmak üzere retikülonodüler gölgelenmeler izlenmekteydi. Olgunun bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde; sağ hiler ve subkarinal alanlarda LAP ile uyumlu yumuşak doku dansiteleri mevcuttu (Resim 2,3). Sağ akciğer üst lob anterior ve alt lob superior segmentlerde hilustan periferik uzanım gösteren alveoler ve interstisyel infiltrasyon izlenmekteydi. Batın ultrasonografi (USG)'sinde; karaciğerde kot altında 7 cm, dalakta 8 cm büyüme saptandı. Çöliak ve paraaortik bölgelerde; multipl LAP görünümleri, LAP obstrüksiyonuna bağlı portakaval ve splenorenal variköz oluşumlar



Resim 1. Olgunun ilk başvurusundaki PA akciğer grafi bulguları.



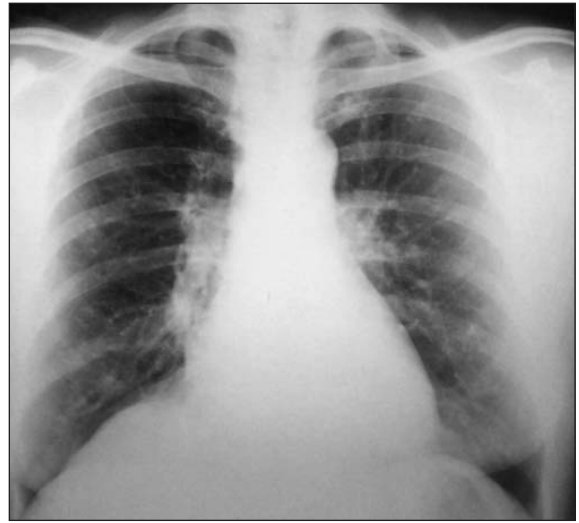
Resim 2. Olgunun ilk başvurusundaki toraks BT mediasiten kesiti.



Resim 4. Olgunun sağ supraklaviküler lenfadenopati patolojik tetkiki.



Resim 3. Olgunun ilk başvurusundaki toraks BT parankim kesiti.



Resim 5. Olgunun metotreksat tedavisi kesilip ABVD kemoterapisi aldıktan sonraki kontrol PA akciğer grafisi.

izlenmekteydi. Mevcut verilerle olası bir akciğer kanseri ön tanısı alan hastaya sağ supraklaviküler bölgedeki 2 x 3 cm boyutundaki lenf bezi çıkarılarak tanıya ulaşılmak istendi ve sonucu nodüler sklerozan tip Hodgkin lenfoma olarak tespit edildi (Resim 4). Bu tanıyla tedavisinin düzenlenmesi için hematoloji servisine devredilen olguda kullandığı romatolojik tedavi kesilip ABVD kemoterapi kürü uygulandı, kontrol PA akciğer grafisinde lezyonların tamamıyla gerilediği tespit edildi (Resim 5). Olgunun şu ana kadar izlemlerinde de herhangi bir nüks izlenmedi.

TARTIŞMA

Epidemiyolojik çalışmalar, RA'lı hastaların lenfoma için artmış bir riske sahip olduğunu belirtmektedir (7). RA'lı hastalarda lenfoproliferatif bozuklukların gelişiminin artması alta yatan hastalığa, metotreksat tedavisine veya kullanılan metotreksat gibi immünsüpresif ilaçlara sekonder gelişen "Epstein-Barr" virüs (EBV) enfeksiyonuna mı bağlı olduğu halen tartışma konusudur (8).

Romatolojik hastalığı olan olgularda gelişen immün bozuklukla ilişkili lenfomalara son zamanlarda

ilgi giderek artmaktadır, ancak romatolojik hastalığı olup NHL gelişen olgularda bu olayın EBV ile yakından ilişkili olup olmadığı henüz bilinmemektedir (1). Kamel ve arkadaşları Kuzey Kaliforniya'da 1988-1994 yılları arasında 42 adet RA ve NHL birlikte bulunan hasta ile 49 adet NHL'si olup RA'sı olmayan olguyu incelemişler, araştırmacılar bu iki grup arasında EBV tespitini farklı bulmamışlardır (1).

Bir folat antagonisti olan metotreksat RA gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde düşük dozda kullanılmaktadır ve kullanılan steroid dozunu önemli bir biçimde azalttığı için vazgeçilmez konumdadır. RA'lı hastalarda etkin ve iyi tolere edilebilir bir ilaç olan metotreksatın düşük düzeyde onkojenik olduğu düşünülmektedir (5). Literatürde 1999 yılına kadar RA'sı olup metotreksat kullanırken lenfoma gelişen ve ilacı kestikten sonra spontan gerileyen 15 adet RA olgusu bildirilmiştir (7).

Moseley ve arkadaşları, 61 yaşında RA olup beş yıllık bir süreden beri haftada 5-15 mg dozda metotreksat kullanan bayan hastada batin BT'sinde belirgin splenomegali ile retroperitoneal LAP geliştiğini gözlemişler, yapılan biyopsi sonucunda olgularına nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma tanısı koymuşlardır (5). Metotreksat tedavisini kestikleri olgularının 10 aylık gözlem sonunda kontrol BT'sinde olayın tamamen gerilediğini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar metotreksat alan her hastada metotreksat ilişkili gelişebilecek lenfoproliferatif hastalığın göz önünde tutulması gerekliliğini vurgulamışlardır.

Kono ve arkadaşları, düşük doz metotreksat tedavisi alan iki RA'lı hastada NHL gelişimini tanımlamışlardır (7). Araştırmacılar aynı zamanda tümörün metotreksat tedavisini kesmekle herhangi bir ek tedaviye gerek kalmadan gerilediğini de bildirmişlerdir.

RA gibi romatolojik hastalığı olup metotreksat gibi immünomodülatör ilaç kullanan hastalarda gelişebilecek malignite akılda tutulmalı ve hasta bu açı-

dan da yakından takip edilmelidir. Klinikopatolojik tetkiklerle bu durum açıklığa kavuştuğunda öncelikle metotreksata bağlı geçici bir lenfoproliferatif hastalık ekarte edildikten sonra hastanın takip ve tedavisi tekrar gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kame OW, Holly EA, van de Rijn M. A population based, case control study of non-Hodgkin's lymphoma in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1676-80.
2. Hakulinen T, Isomaki H, Knekt P. Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking nationwide registries in Finland. *Am J Med* 1985;78(Suppl 1A):29-32.
3. Prior P. Cancer and rheumatoid arthritis: Epidemiologic considerations. *Am J Med* 1985;78(Suppl 1A):15-21.
4. Symmons DPM. Neoplasms of immune system in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1985;78(Suppl 1A):22-8.
5. Moseley AC, Lindsley HB, Skikne BS. Reversible methotrexate associated lymphoproliferative disease evolving into hodgkin's disease. *J Rheumatol* 2000;27:810-3.
6. Kinlen LJ. Malignancy in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 1992;5(Suppl A):363-71.
7. Kono H, Inokuma S, Matsuzaki Y. Two cases of methotrexate induced lymphomas in rheumatoid arthritis: An association with increased serum IgE. *J Rheumatol* 1999;26:2249-53.
8. Stewart M, Malkovska V, Krishnan J. Lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving methotrexate treatment: Successful treatment with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2001;60:892-3.

Yazışma Adresi

Sevin BAŞER

Atatürk Caddesi Tuna Apartmanı

No: 16 Daire: 1

DENİZLİ

e-mail: sevinb@hotmail.com