



Granülomatöz Polianjitisli Hastada Akciğer Mukoepidermoid Karsinomu: Olgu Sunumu

Granulomatosis with Polyangiitis in a Patient and Coincident Mucoepidermoid Carcinoma of the Lung: Case Report

Tuğba TOYRAN¹ , Emine KILIÇ BAĞIR² , Alper AVCI³ , Derya GÜMÜRDÜLÜ²

¹ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, ADANA

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, ADANA

³ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, ADANA

Daha önce Sleeve gastrektomilerde histopatolojik bulgularımız, 63 vakanın analizi, adlı sözel sunum 27. Ulusal Patoloji Kongresinde, 15-18 Kasım 2017 tarihinde Sueno Deluxe Otel Antalya Belek'te sunulmuştur.

ÖZET

Granülomatöz polianjit (Wegener granüloatozis), üst ve alt solunum yollarının nekrotizan granülomatöz iltihabı, fokal glomerülo nefrit ve küçük-orta çaplı damar vaskülit ile karakterize, antinötrofilik sitoplazmik antikorlar ile ilişkili multisistemik bir hastalıktır. Çok çeşitli klinik ve histolojik bulgularla seyreden hastalıkta, tutulan organa spesifik semptomlar ortaya çıkar.

Kırk yaşında erkek hasta sağ ayak parmağında nekrotik lezyon, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, pulmoner kanama/hemoptizi ve proteinaz 3'e karşı gelişen antinötrofilik sitoplazmik antikorların yüksekliği ile granülomatöz polianjit olarak değerlendirilmiş, takiplerinde akciğerin nadir görülen mukoepidermoid karsinomu tespit edilmiştir. Mukoepidermoid karsinom ve granülomatöz polianjit birlikteliği ile ilgili literatürde olgu bildirilmemiştir.

Anahtar Sözcükler: Granülomatöz polianjit, Mukoepidermoid karsinom, Akciğer

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) is a multisystemic disease associated with antineutrophilic cytoplasmic antibodies, characterized by necrotizing granulomatous inflammation of the upper and lower airways, focal glomerulonephritis and small-to-medium vascular vasculitis. Different clinical and histological findings seen in this disease. Specific symptoms can vary widely, depending on the affected organ.

A 40-year-old male patient was diagnosed as granulomatosis with polyangiitis with necrotic lesion in his right toe, impaired renal function tests, pulmonary hemorrhage / hemoptysis and increase in proteinase-3 antineutrophil cytoplasm antibody level. A rare mucoepidermoid carcinoma of the lung was detected during patient follow-up visits. There is no case reported in the literature regarding the coexistence of mucoepidermoid carcinoma and granulomatosis with polyangiitis.

Key Words: Granulomatosis with polyangiitis, Mucoepidermoid carcinoma, Lung

GİRİŞ

Granülomatöz polianjit (Wegener granüloatozis) (GPA), etiyojisi kesin olarak bilinmeyen, birçok hastada, kanda proteinaz 3'e karşı gelişen antinötrofilik sitoplazmik antikorların (ANCA) saptanması nedeniyle Churg-Strauss sendromu ve mikroskopik polianjit gibi ANCA ile ilişkili vaskülitlerden

biri olarak tanımlanmaktadır. GPA'da sitoplazmik ANCA (c-ANCA) pozitifliği mevcutken; diğerlerinde perinükleer ANCA (p-ANCA) pozitifliği beklenir. Hastalığın patogenezinde, muhtemel ANCA'lar, nötrofilleri doğrudan aktive etmekte ve serbest oksijen radikallerini ve endotele zarar veren proteolitik enzim salınımını uyarmaktadır (1).

(J Curr Pathol. 2019;3:149-153.)

Geliş Tarihi : 10.09.2019 Kabul Tarihi : 19.12.2019

İletişim: Tuğba TOYRAN

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, ADANA

E-posta: tugbaolcan@hotmail.com Tel: 0 538 578 04 00

GPA tüm yaş grubunda izlenebilir de, daha çok orta yaş erkek hastalarda ortaya çıkar (2). Başlıca triadı, nekrotizananjitit, üst ve alt solunum yolunda nekrotizan granülatöz lezyonlar ve fokal glomerulonefriti içerir (3,4). Hastalık süresince birçok organda granülomlar veya vaskülit tablosu görülebilir ve tutulan organa spesifik semptomlar ortaya çıkar. Nazofarinks, paranazal sinüsler ve akciğerler en sık tutulan yerlerdir (5). Klinik bulguları, sinüzit, otit, epistaksis, nazofarenksin mukozal ülserleri, subglottik stenoz gibi üst solunum yolları lezyonları, öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı gibi alt hava yolu tutulumu bulguları, böbrek tutulumuna bağlı proteinüri ve hematuridir. Deri döküntüleri, kas ağrıları, eklem tutulumu, nöritis ve ateş de izlenebilir (6). Histopatolojik olarak, küçük ve orta çaplı damarları etkileyen vaskülit, nekroz ve granülatöz iltihap ile karakterizedir. Granülomlar tüberküloz ve sarkoidozdaki gibi iyi gelişmiş değildir. Daha çok nekroz alanları çevresinde, palizatik dizilim gösteren histiyositler ve multinükleer dev hücrelerden oluşur (7). Çok sayıda granülom birleşerek radyolojik olarak görülebilen, kavitasyon içeren nodüller yapabilir. Vaskülit, kanama ve hemoptiziye neden olabilir. Sonuçta lezyonlar ilerleyen fibrozis ve organizasyona gidebilir. Renal lezyonlar, hafif/fokal glomerüller nekrozdan daha şiddetli diffüz nekroz ve epitelyal kresent oluşturan pariyetal hücre proliferasyonuna yol açacak kadar değişken olabilir (8,9).

Çok çeşitli klinik ve histolojik bulgularla seyreden bu hastalığın ayırıcı tanısında, hastalık aktivasyonu ile karışabilecek, sekonder tümörler de akıld tutulmalıdır.

OLGU

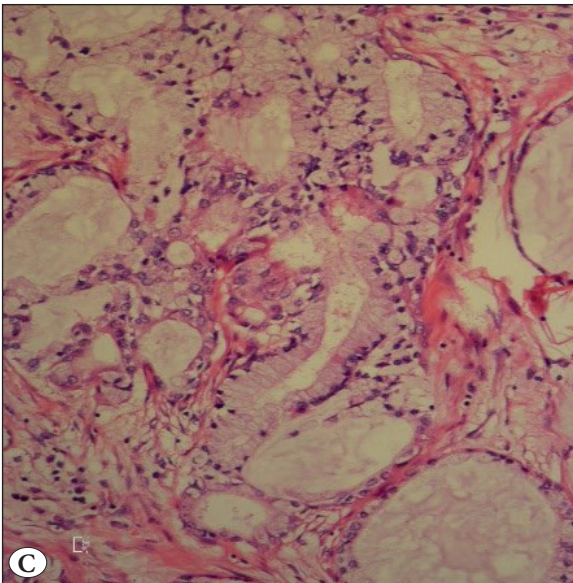
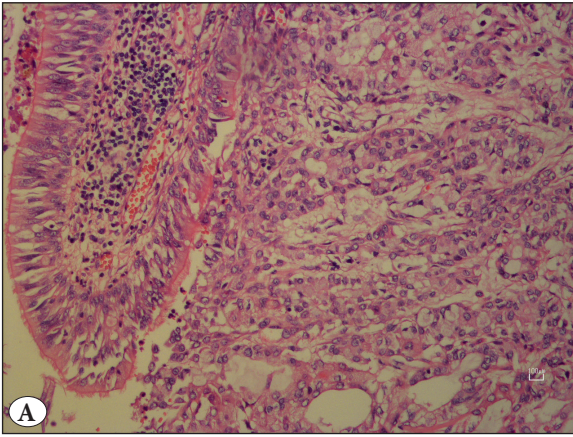
Kırk yaşında erkek hasta, 6 aydır devam eden her iki bacadaki şişme, ağrı, kilo kaybı ve ara ara ateş yüksekliği olması üzerine dış merkeze başvurmuş. Dış merkezde postero-anterior (PA) akciğer grafisinde plevralefüzyon varlığı nedeniyle yapılan aspirasyon sitolojisinde T hücreli lenfoproliferatif hastalık ön tanısıyla hastanemize sevk edilmiş. Sağ ayak parmağında nekrotik lezyon olması nedeniyle kalp damar cerrahisi tarafından takip edilen hastanın, popliteal arter düzeyinde akım bozukluğu tespit edilmiştir. Romatoloji bölümüne yönlendirilen hastada bu şikayetlere ek olarak böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, akciğerde kanama ve PR3-ANCA antikörlerinde yükseklik saptanması üzerine hasta GPA olarak değerlendirilmiş. Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk nedeniyle yapılan böbrek biyopsisi fokal kortikal nekroz olarak değerlendirilmiştir. Hastaya prednol tedavisi başlanmış, takiplerinde pnömoni gelişmesi üzerine, immünsüpresif tedaviye ara verilip, 14 güne tamamlanan antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. Hastaya bu dönemde gün aşırı plazmaferez yapılmış ve klinik tabloda düzelme sağlanınca hasta taburcu edilmiştir. İki ay sonra bilateral diz ağrısı, baş ağrısı, yaygın artrit, artralji, bacaklarda döküntü, gözlerde kızarıklık şikayetleri olması üzerine, endoxan tedavisi verilip, plazmaferez tekrarlanmış. Hastada, ara ara baş ağrısı, burun akıntısı, burun kanaması ve ateş şikayetleri devam etmiş.

Hastaya izlem sırasında çekilen toraks bilgisayarlı tomografide (BT), sol akciğer alt lob süperiorda 11 mm, medialde 13 mm çapta nodüler lezyonlar yanında, alt lob lateralde 68x44 mm boyutlarında, düzensiz, silik sınırlı konsolüde alan izlenmiştir. Maligniteyi ekarte etmek için yapılan Pozitron Emisyon Tomografisinde (PET) sol akciğer bazalde, yaklaşık 47x30 mm boyutlarında heterojen metabolik aktivite, posterior kesiminde malignite düzeyinde hipermetabolik tutulum gösteren lezyon olarak yorumlanmıştır. Göğüs hastalıkları tarafından hastaya fiberoptik bronkoskopi yapılmış. Hastada sol alt lob lateral segmentte endobronşial bir lezyon saptanmış ve biyopsi alınmıştır. Biyopsi sonucu adenokarsinom ile uyumlu olması sonucunda onkoloji konseyinde görüşülen hastaya, operasyon kararı alınmış, göğüs cerrahisi tarafından, sol alt lobektomi uygulanmıştır. Lobektomi materyali, makroskopik olarak incelendiğinde, 11x9x6,5 cm boyutlarında olup kesitinde, bronş lümenini dolduran, 0,8x0,8x0,5 cm boyutlarında, sert, gri-beyaz renkli, solid kitle dikkati çekmiştir. Çevre akciğer parankimi bronşiektatik görünümündedir. Mikroskopik olarak bronş lümenine sınırlı, tübüloglandüler yapılar, müsin üreten kolumnar hücreler ile içiçe geçmiş keratinize olmayan skuamöz hücrelerin ve yuvarlak nükleuslu intermediate hücre tabakaları ile karakterize tümör izlenmiştir (Şekil 1A-C). İmmünohistokimyasal çalışmada uygulanan TTF-1 negatif (-), Napsin A negatif (-), P63 fokal pozitif (+) olarak belirlenmiştir (Şekil 2). Nekroz, belirgin pleomorfizm görülmemiştir. Mitoz nadirdir. Olgu bu histomorfolojik bulgularla düşük dereceli mukoepidermoid karsinom (MEK) olarak değerlendirilmiştir. Çevre akciğer parankiminde nekrotizan granülatöz iltihap ve vaskülit izlenmiştir (Şekil 3A,B). Ayrıca mediastinal 15 adet reaktif lenf nodu diseke edilmiştir. Hasta konseyde tartışılmış ve takip edilmesi önerilmiştir. Hasta rituximabve 40 mg prednol tedavisine devam etmektedir.

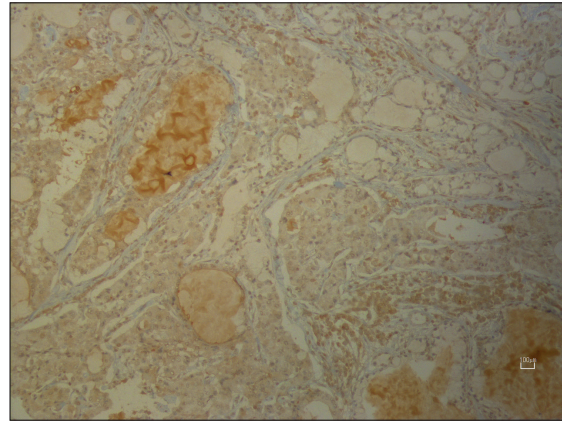
TARTIŞMA

Akciğerde MEK, trakeobronşiyal submukozal bezlerden köken alan, oldukça nadir görülen bir tümördür. Tüm primer akciğer kanserlerinin %0,1-0,2'sini oluşturur (10). MEK her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, sıklıkla, 45-70 yaşları arasında, her iki cinsten eşit oranda görülmektedir (11). Yaygın akciğer kanseri tiplerinin (adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom) aksine, MEK yavaş büyüyen, cerrahi rezeksiyon sonrası yüksek sağkalım oranları gösteren, düşük dereceli malign tümörlerdir (12,13). MEK, histolojik olarak mukus salgılayan hücreler, skuamöz ve intermediate hücre tiplerinin bir kombinasyonu ile karakterizedir. Nükleer atipi, mitotik aktivite, infiltratif büyüme paterni ve nekroz varlığına göre düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılır (13).

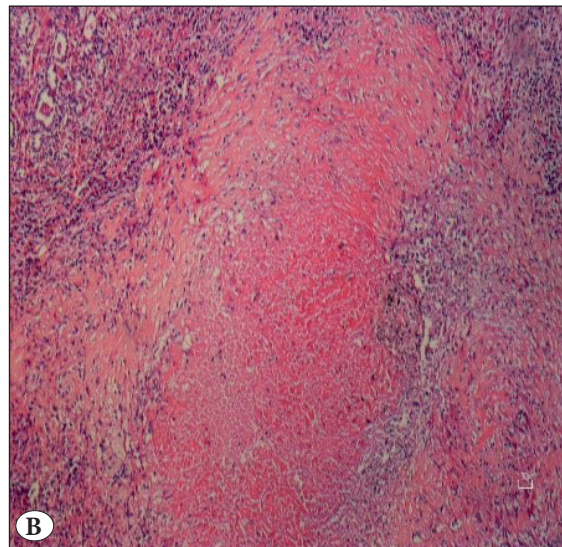
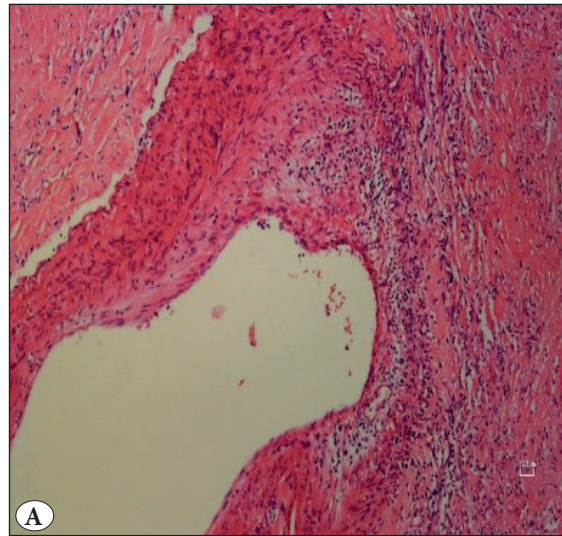
MEK, immünohistokimyasal olarak, p63 (skuamöz ve intermediate hücrelerde) ve p40 ekspresyonu gösterirken, TTF-1 ve Napsin A negatiftir. Bu boyanma paterni ve endo veya peribronşiyal yerleşim, diğer tümörler ile ayırıcı tanısında fayda sağlamaktadır (14).



Şekil 1: A-C) Skuamoid hücreler, musinsekrete eden kolumnar hücreler ve intermediate tipte hücrelerden oluşan, glandüler, solid ve kistik alanlar içeren düşük dereceli mukoepidermoid karsinom. A ve B (HE x100), C (HE, x200).



Şekil 2: P63 skuamöz ve intermediate tümör hücrelerinde pozitif (+) boyanma göstermektedir. (x100).



Şekil 3: A) Pulmoner arter duvarında akut iltihabi hücre infiltrasyonu gösteren akut vaskülit tablosu (HE, x200). B) Multinükleer dev hücreler ve palizatlanmış epitelioid histiyositlerin oluşturduğu santral nekrotik, granülatöz iltihap (HE, x200).

Tablo I: GPA olarak takip edilen 1.065 kişilik hasta grubunu kapsayan bir kohort çalışmasında, 26 yıl boyunca takip edilen hastalarda gelişen kanser bölgelerinin, yaş, cinsiyet ve hastalık süresine göre standardize edilmiş insidans oranları (17).

	Tüm bölgeler	Karaciğer	Akciğer	Skvamöz hücreli karsinom (Cilt)	Mesane	Lenfoma	Lösemi
Kanser sayısı	110	5	8	18	14	8	8
Cinsiyet							
Kadın	1,6	1,4	1,8	6,0	4,3	1,2	3,5
Erkek	2,1	8,0	1,9	8,2	3,5	6,8	7,5
Kanser yaşı							
0-49	5,3	0,0	0,0	0,0	0,0	45	0,0
50-59	2,5	8,7	3,8	11	8,8	4,4	16
60+	1,9	2,7	1,4	6,9	3,9	2,9	3,1
Hastalık süresi (yıl)							
0-1	2,8	4,5	4,5	7,8	4,1	17	10
1-9	1,7	2,1	1,8	7,6	3,9	1,5	4,6
10+	2,7	11	0,0	5,5	11	3,9	6,5

Bizim GPA ile takip edilen hastamızda, rastlantısal olarak MEK tespit edilmiştir. Klinik olarak santral yerleşimli MEK'ler, dispne, öksürük, hemoptizi veya pnömoni gibi GPA ile ortak tıkaçıcı semptomlara neden olabilir. Küçük biyopsilerde tanı koymak zordur. Primer küçük hücreli dışı akciğer karsinomunu taklit edebilir (15). Bizim olgumuzda ilk bronkoskopik biyopsi örneğinde adenokarsinom olarak değerlendirmiştir. Tümörün küçük boyutlu olması, endobronşial yerleşimi, GPA takipli olması ve buna bağlı, sık tekrarlayan pnömoni atakları nedeniyle tümörü tespit etmek oldukça zor olabilmektedir (15).

ANCA ile ilişkili vaskülit tablosu oluşturan hastalıklar ve tedavileri, artmış malignite riski ile ilişkili bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarda, ANCA ile ilişkili vaskülit tablosu oluşturan hastalıklarda, standardize edilmiş kanser insidans oranının, genel popülasyona göre, 1,6-2,0 kat daha sık olduğu bildirilmiştir. Bu hastalıklarda daha çok, mesane kanseri, lösemi ve melanom dışı cilt kanserleri görülmektedir. Birçok otoimmün veya inflamatuvar romatizmal hastalıklar için geçerli olduğu gibi, ANCA ile ilişkili vaskülit tablosu oluşturan hastalıklarda da, immünoşüpresif ajanların doğrudan onkogen etkisi ve olası kronik inflamasyona bağlı dokuların malign dejenerasyonu sonucu, de novo kanser gelişimi riski artmaktadır (16).

GPA olarak takip edilen 1.065 kişilik hasta grubunu kapsayan bir kohort çalışmasında, 26 yıl boyunca takip edilen hastalarda gelişen kanser bölgelerinin, yaş, cinsiyet ve hastalık süresine

göre standardize edilmiş insidans oranları araştırılmıştır (Tablo 1). Bu çalışmada kanser insidansının erkeklerde, kadınlara göre göreceli olarak daha yüksek olduğu ve kanser insidansının hastalığın takibi süresince arttığı izlenmiştir. Genel olarak bakıldığında en sık kanser insidansı 50-59 yaş aralığında görülmektedir (17).

Bir meta analiz çalışmasında ANCA ilişkili vaskülit tablosu oluşturan GPA gibi hastalıklarda, tümör yatkınlığı ile ilgili nedenler arasında, kullanılan sitotoksik ilaç tedavisi, bağışıklık sistemindeki işlev bozuklukları, hastalarda uzun süredir devam eden immün sistem aktivasyonunun onkogenik uyarılara neden olabileceği, vaskülitin, paraneoplastik bir fenomen olabileceği öne sürülmekle birlikte, gelişen malignitenin tamamen rastlantısal ve ilişkisiz olabileceği de vurgulanmıştır (18).

Vaskülit tanısından 6 ay önce ve sonrasında tanı alan malign tümörleri inceleyen bir çalışmada, ANCA ilişkili hastalıklarda, malignite riskinin genel popülasyona göre daha sık olduğu ve 2 yıl içinde ortaya çıkan beş akciğer kanseri olgusu bildirilmiştir (19).

Başka bir çalışmada GPA tanılı 6 hastanın 4'ünde sonradan yapılan tetkiklerle akciğer skuamöz hücreli karsinomu tanısı konulmuştur (20).

Sonuç olarak GPA'lı hastalarda, ayırıcı tanıda, sadece GPA nüksü değil, aynı zamanda karsinom gelişim olasılığı da akıldan tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(1):17-24.
2. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1560-5.
3. Dammacco F, Ribatti D, Vacca A (eds.) *Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's). Systemic Vasculitides: Current Status and Perspectives*. Springer, Cham, 2016. 119-28.
4. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman G, Jayne DR, Jennette JC, Kallenberg CG, Luqmani R, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Specks U, Watts R. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):704.
5. Langford CA, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Thorax*. 1999; 54:629-37.
6. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest*. 2006;129:452-65.
7. Heffner DK. Wegener's granulomatosis is not a granulomatous disease. *Ann Diagn Pathol*. 2002;6(5):329-33.
8. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins Basic Pathology e-book*. Elsevier Health Sciences, 2017.
9. Mark EJ, Flieder DB, Matsubara O. Treated Wegener's granulomatosis: Distinctive pathological findings in the lungs of 20 patients and what they tell us about the natural history of the disease. *Hum Pathol*. 1997;28:450-8.
10. Abdalla M, Sinyagovskiy P, Mohamed W, Abdelghani A, Al-Azzam B. A rare case of pulmonary mucoepidermoid carcinoma in an 81-year-old male. *Am J Case Rep*. 2018;19:1499-502.
11. Bashar MA, Sadeque AS, Bhuiyan MA, Uddin MN, Hossain MI. Mucoepidermoid carcinoma of the lung-a case report. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2003;29(3):125-9.
12. Chopra A, Shim C, Sharma N, Gordon D, Tibb A. Primary salivary type lungtumor: Mucoepidermoid carcinoma. *Respir Med Case Rep*. 2013;9:18-20.
13. Jiang L, Li P, Xiao Z, Qiu H, Zhang X, Xiao Y, Zhang B. Prognostic factors of primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma: A clinical and pathological analysis of 34 cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):6792-9.
14. Roden AC, García JJ, Wehrs RN, Colby TV, Khor A, Leslie KO, Chen L. Histopathologic, immunophenotypic and cytogenetic features of pulmonary mucoepidermoid carcinoma. *Mod Pathol*. 2014;27(11):1479-88.
15. Liu X, Adams AL. Mucoepidermoid carcinoma of the bronchus: A review. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(9):1400-4.
16. Mahr A, Heijl C, Le Guenno G, Faurouchou M. ANCA-associated vasculitis and malignancy: Current evidence for cause and consequence relationships. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(1):45-56.
17. Knight A, Askling J, Ekblom A. Cancer incidence in a population based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer*. 2002;100(1):82-5.
18. Shang W, Ning Y, Xu X, Li M, Guo S, Han M, Zeng R, Ge S, Xu G. Incidence of cancer in ANCA-associated vasculitis: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126016.
19. Chemouny JM, Pagnoux C, Caudwell V, Karras A, Borie R, Guillevin L, Vrtovnik F, Daugas E. ANCA-associated diseases and lung carcinomas: A five-case series. *Clin Nephrol*. 2014;81(2):132-7.
20. Awasthi A, Malhotra P, Gupta N, Gupta D, Rajwanshi A. Pitfalls in the diagnosis of Wegener's granulomatosis on fine needle aspiration cytology. *Cytopathology*. 2007;18(1):8-12.