

## CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA INFILTRATION WITH GALLBLADDER INVOLVEMENT WITHOUT JAUNDICE: PRESENTATION OF A RARE CASE AND REVIEW OF LITERATURE

Feyza DEMİR

Yüzüncü Yıl University Medical School Pathology Department, Van/Turkey.  
nylpathology@gmail.com

Funda ÇALIŞKAN ŞENKÖY

SBU.Training and Research Hospital , Van/Turkey carpediem-339@hotmail.com

Remzi ERTEN

Yüzüncü Yıl University Medical School Pathology Department, Van/Turkey, drerten@hotmail.com

Nuh İLAİZ

Yüzüncü Yıl University Medical School Pathology Department, Van/Turkey  
dr-nuhilaiz@hotmail.com

### ABSTRACT

Infiltration of small mature-appearing atypical B lymphocytes is a malignancy manifesting with two commonly known distinct entities, chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic lymphoma (SLL), which are distinguished based on clinical and laboratory findings and their localization in blood, bone marrow, and lymph nodes. SLL typically presents as a systemic disease and also has nodal and extranodal forms.

For CLL, however, the presence of clinically significant infiltration of CLL lymphocytes outside the bone marrow regardless of the presence of systemic diseases is defined as extramedullary CLL in some studies. CLL, which is frequently seen in developed countries among the individuals aged between 40-70 years, has an increasing incidence. Moreover, CLL remains largely incurable and is characterized by marked clinical heterogeneity.

Primary and secondary involvement of the gallbladder in leukemia and lymphomas is rare. However, gallbladder wall infiltration in the presence of cholecystitis or cholelithiasis, or no symptoms has been shown in non-Hodgkin lymphomas. The present case, who was previously diagnosed with CLL, presented to our clinic with sudden-onset abdominal pain with no jaundice and was operated on with a pre-diagnosis of cholecystitis and cholelithiasis. Pathological examination of surgical specimens of the gallbladder and the surrounding lymph nodes indicated CLL infiltration.

Existence of CLL/SLL and follicular lymphoma in the gallbladder and bile ducts is highly rare while diffuse large B-cell lymphoma, marginal-zone lymphoma, and MALT lymphomas are commonly seen in these sites. Moreover, gallbladder involvement without jaundice, as seen our patient, is much rarer. Therefore, gallbladder involvement should be considered in the differential diagnosis of the CLL/SLL patients presenting with symptoms such as cholecystitis. Further studies are needed to investigate whether gallbladder infiltration is an extension of the infiltration of surrounding lymph nodes and/or liver in such patients.

**Key words:** Leukemia/Lymphoma infiltration, Gallbladder, Jaundice

### SARILIK İZLENMEKSİZİN SAFRA KESESİNDE KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ İNFİLTRASYONU (NADİR OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR TARAMA)

#### ÖZET

Matür görünümlü küçük atipik B lenfositlerin infiltrasyonu; kan, kemik iliği ve lenf nodu yerleşim yerleri ile klinik-laboratuvar bulgularla ayrımlanan, kronik lenfositik lösemi (CLL) / küçük lenfositik lenfoma (SLL) olarak iyi bilinen iki farklı antite şeklinde karşımıza çıkan bir malignitedir. SLL sistemik hastalık ya da lokalize hastalık olarak karşımıza çıkabilirken, nodal ve ektranodal formları da vardır. Ayrıca CLL için; kemik - kemik iliği dışında herhangi bir yerde infiltrasyonun saptanmasını, sistemik hastalık var ya da yok, ekstramedüller CLL olarak adlandırılan literatür de mevcuttur.

Gelişmiş ülkelerde sık rastlanan, 40-70 yaş arasında görülen CLL'nin; gittikçe yükselen bir insidansı mevcuttur. Genellikle iyileştirilemez ve belirgin klinik heterojenite ile karakterizedir.

Safra kesesinin, lösemi ve lenfomalarda; primer ve sekonder tutulumu nadirdir. Bununla beraber; kolesistit / kolelitiazis benzeri bir tablo eşliğinde veya semptomsuz safra kesesi duvar infiltrasyonu daha önce non-Hodgkin lenfomalarda kayda geçmiştir.

Bu olgu eski CLL tanılı bir hasta olup; sarılık izlenmeden ani başlayan karın ağrısı ile hastaneye başvurmuş, kolesistit ve kolelitiazis ön tanılarıyla opere edilmiştir. Operasyon materyali olan safra kesesi ve çevre lenf nodlarında; patolojik inceleme sonrası, CLL infiltrasyonu tanısı aldı.

CLL/SLL ve folliküler lenfoma safra kesesi ve safra yollarında oldukça nadir görülürken; diffüz büyük B hücreli lenfoma, mantle zon lenfoma ve MALT lenfomalar bu lokasyonda daha sık prezente olur. Mevcut olgudaki gibi sarılık olmadan safra kesesi tutulumu çok daha nadir görülmektedir. Bununla beraber kolesistit benzeri semptomlarla başvuran CLL/SLL tanılı hastaların ayırıcı tanısında safra kesesi tutulumu dikkate alınmalıdır. Safra kesesi infiltrasyonu ile prezente olguların; çevre lenf nodları ve/veya karaciğer infiltrasyonunun bir uzanımı olup olmadığının da araştırılması gerekir.

**Anahtar Kelimeler:** Lösemi/lenfoma infiltrasyonu, Safra kesesi, Sarılık

## GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi (CLL); kan, kemik iliği ve lenfoid dokuların küçük matür görünümlü, CD5 pozitif B lenfositlerinin infiltrasyonu ile karakterize malignitesidir (1). Gelişmiş ülkelerde sık rastlanan, 40-70 yaş arasında görülen CLL'nin, yılda 100.000'de 0,7'den 21'e yükselen bir insidansı mevcuttur (2). Tam remisyon elde edilemeyebilir ve belirgin klinik heterojenite ile karakterizedir (2).

Bazı kaynaklarda sistemik hastalığın eşlik ettiği veya etmediği, kemik - kemik iliği dışında herhangi bir yerde infiltrasyonun saptanmasına; CLL'nin nadir bir formu olarak "Ekstramedüller CLL" denmiştir(3). Ayrıca bu tanımın görece yeni bir tanım olduğu; yeni tanı almış hastalarla, relaps ile gelen hastalar arasındaki prognostik farkın literatürde netleştirilemediği ifade edilmiştir(3). Ekstramedüller CLL'li hastaların değerlendirildiği bir çalışmada; en sık deri ve santral sinir sisteminin tutulduğu, bunların ardından da azalan sırayla gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem/jinekolojik trakt, akciğerlerde ve gözde hastalığın saptandığı belirtilmiştir(3).

Literatürde ekstramedüller CLL için hasta yaşı, etnik kökeni, prognostik belirteçler, evre, beyaz küre sayımının da içinde olduğu bazı önemli laboratuvar bulguları, tedavi alıp almadığı gibi prognostik faktörler dışında; bulunduğu bölgeye göre prognozun değişebileceği öne sürülmektedir. Örneğin santral sinir sisteminde görülen ekstramedüller CLL en kötü prognozlu iken gastrointestinal sistemde görülen ekstramedüller CLL'nin ise prognozunun çok iyi olduğu bildirilmektedir (3).

Gastrointestinal sistemde en çok mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) görülür (4). Lösemik infiltratlar; hemoraji, ülser ve nekroz gibi bulgularla izlenmektedir (5). Safra kesesinde MALT lenfoma, DLBCL ve lenfoplazmositik lenfoma sırasıyla en sık görülen lenfoma tipleri olup; sıklıkla akut kolesistit benzeri tablo oluştururlar (6).

Safra kesesinde MALT lenfomanın, midede *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna ve konjonktivada kronik bir bakteriel enfeksiyona sekonder görüldüğüne benzer şekilde; kolelitiazis gibi kronik inflamatuvar bir süreç sonucunda gelişebileceği düşünülmektedir (7,8,9).

Lösemi ve sistemik lenfomalarda safra kesesinin sekonder tutulumu nadirdir(10). Bununla beraber; kolesistit/kolelitiazis benzeri bir tablo veya semptomsuz safra kesesi duvar infiltrasyonu daha önce non-Hodgkin lenfoma (NHL)'larda kayda geçmiştir. Yapılan araştırmalarda safra kesesi tutulumu olan MALT lenfomalı hastaların, MALT dışı lenfoma tanılı hastalara göre sürveyi daha uzun olduğu bildirilmektedir (6).

## OLGU

Ani başlayan karın ağrısı ve bulantı şikayeti ile polikliniğe başvuran, eski CLL tanı ve tedavili, 66 yaşında erkek hastanın laboratuvar sonuçlarında; beyaz küre yüksekliği, hemoglobin ve trombositlerde azalma izlenmiş, bilirubinleri normal saptanmıştır. Ultrasonografik bulgular; splenomegali, safra kesesinde büyüğü 1,5 cm çaplı multipl kalkül, portal hilus çevresinde büyüğü 3,5 cm ebatlı ve batında büyüğü 5 cm ebatlı multipl LAP formasyonudur. Kolesistektomi materyalinin makroskopik incelenmesinde mukozada erozyonlar ve kadifemsi görünüm kaybı, duvarda kalınlaşma izlendi. Histopatolojik incelemede; safra kesesinde transmural (Resim: 1 ve 2) ve kese çevresinden gönderilen 2 adet lenf nodunda diffüz atipik lenfositik infiltrasyon görüldü. Safra kesesindeki cidarda tam kat izlenen infiltrasyonda hücrelerin büyük bölümü mitotik aktivitesi düşük küçük yuvarlak nükleuslu kümelenmeler gösteren kromatine sahip lenfositlerden oluşmakta idi. Lenf nodunda normal

yapıyı ortadan kaldıran atipik infiltrasyonun diffüz olduğu ve normal germinal merkezlerin izlenmediği belli belirsiz nodülerite dikkati çekti. Yapılan immünohistokimyasal incelemede bu atipik lenfoid hücrelerde CD20, CD5, CD23 ve bcl-2 ile diffüz boyanma izlenirken (Resim: 3-6); CD10, Siklin-D1 ve bcl-6 ile anlamlı boyanma görülmedi. Bu bulgular eşliğinde olgu “CLL infiltrasyonu” olarak raporlandı.

## LİTERATÜR TARAMA

Ekstranodal lenfoma; lenfoma hastalarının yaklaşık %40’ını oluşturur ve hemen her organda görülebilir (11). Azalan sırayla görüldüğü organ sistemleri ve organlar; dalak, karaciğer, gastrointestinal trakt, pankreas, abdominal duvar, genitouriner trakt, sürrenal bez, periton boşluğu ve bilier sistemdir (12,13,14,15).

Ekstranodal lenfoma; NHL’larda hodgkin lenfomalara göre daha yaygın görülür ve genellikle orta ve yüksek histolojik grade sahiptirler (12,13). Benzer şekilde; AIDS ilişkili lenfomalar ile posttranslasyon lenfoproliferatif hastalıklar genelde ekstranodal prezente olurlar ve yüksek histolojik gradeli olmaya meyillidirler (12,13,14).

Primer ekstranodal lenfomalar, sıklıkla gastrointestinal sistemde görülürler; vakaların %50’sinden fazlası bu lokasyonda prezente olurlar (16,17).

Ancak primer safra kesesi NHL’ları oldukça nadirdir (18) ve hiçbiri de preoperatif tanı alamamışlardır. Evreleme prosedürleri tamamlanmamış olduğu için, her ne kadar bir kısmı gerçek primer lenfoma olmayabilirse de, günümüze kadar primer safra kesesi NHL olgusu sadece 20 adet olarak İngiliz literatürüne geçmiştir (19,20,21,22,23).

Oldukça nadir izlenen safra kesesi lenfomaları intraluminal polipoid kitle şeklinde, diffüz mural kalınlaşma şeklinde ya da tamamen safra kesesinin yerini alan kocaman kitle şeklinde karşımıza çıkabilir (24). Hatta bazen safra kanalının da tutulumuyla beraber, bilier striktüre sebep olarak, kolanjiokarsinom benzeri tablo bile oluşturabilirler (25).

1269 vakanın gözden geçirildiği bir çalışmada (26) safra kesesine lenfoma invazyonu izlenen yalnızca 30 vaka (%2.4) saptanmış olup, sistemik lenfomaların sekonder safra kesesi invazyonu da nadir görülen bir antite olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada safra kesesi tutulumu histolojik patterninin, primer/sekonder lenfoma ayırımı yapılmasında faydalı olmayacağı da iddia edilmiştir.

Safra kesesi lenfomaları non-spesifik kolesistit semptomlarıyla karşımıza çıkarken; obstrüktif sarılık genelde safra kanalı tutulumuyla beraberdir (4).

## TARTIŞMA VE SONUÇ:

Safra kesesi ve yollarında CLL/SLL ve folliküler lenfoma oldukça nadir görülür. Bununla beraber CLL/SLL'nin safra kesesi infiltrasyonu genelde yaygın hastalıkta sekonder olarak izlenirken, sarılık olmadan prezente olan vakalar çok nadirdir (26).

Bir çalışmada (27) CLL tanısından 5 yıl sonra safra kesesi tutulumu olan RAİ evre4 bir hastada, mevcut olgudan farklı olarak, safra taşı saptanmamıştır. Ancak RAİ evre4 hastada, mevcut olguya benzer şekilde transmural tutulum söz konusudur.

Safra kesesinde DLBCL saptanan bir başka çalışmada (28) bu infiltrasyon CLL’nin Richter transformasyonu olarak raporlanmıştır. Bu infiltrasyon akut kolesistit benzeri tablo ile prezente olması, hem safra kesesi duvar tutulumu hem de hiler lenf nodları tutulumu arz etmesi ile mevcut olguya benzemektedir. Hastaya 53 ay önce CLL tanısı konmuş, ancak Richter transformasyonundan 3 ay sonra hasta kaybedilmiştir. Hatta yazarlar CLL hastalarında bilier kolik benzeri tablonun kaşeksi gibi bazı bulgularla beraber görüldüğünde Richter sendromunun ayırıcı tanıda dikkate alınması gerektiren semptomlar olabileceğini öne sürmüşler.

Safra kesesinde DLBCL gibi yüksek gradeli lenfomalar daha çok solid, büyük kitle oluşturmakla birlikte; CLL ve foliküler lenfoma gibi düşük gradeli lenfomalar ise, mevcut olguda olduğu gibi, safra kesesi duvarında belirgin irregüler kalınlaşma oluştururlar(29,30)

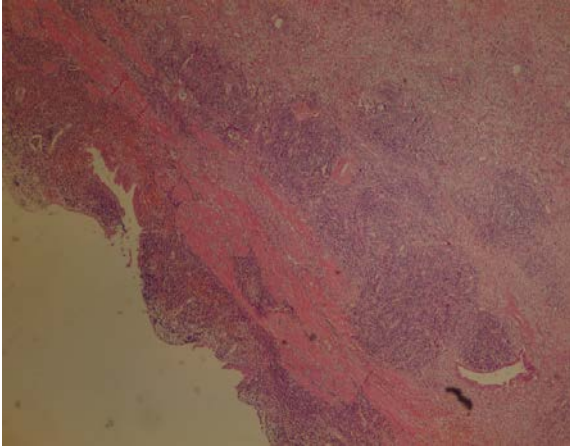


Safra kesesinde CLL, daha çok kolesistit benzeri tablo oluştursa da obstrüktif sarılık yaptığı da bilinmektedir. Bununla beraber mevcut olguda olduğu gibi, sarılık olmadan prezente olan CLL'nin safra kesesi tutulumu çok daha nadir görülmektedir(31).

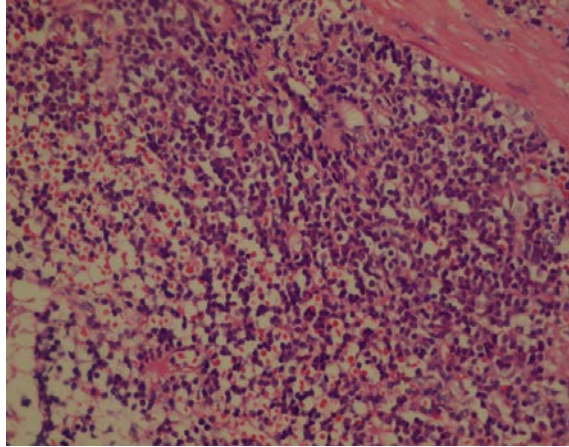
Karaciğer tutulumunu saptama teknikleri üzerine yapılan bir çalışmada; tedavi edilmemiş Hodkin lenfoma ve NHL olgularından relaps lenfositik lenfomalı bir hastada sarılık gelişmiştir. Uygulanan peritoneoskopide aşırı şişmiş safra kesesine eşlik eden diffüz hepatik infiltrasyon ve lenfadenomegalilere sekonder ekstrahepatik obstrüksiyon saptanmıştır. Bölgesel radyoterapi ile sarılık semptomu gerilemiştir (32). Dolayısıyla mevcut olgudaki gibi safra kesesi infiltrasyonu ile prezente olguların; çevre lenf nodları ve/veya karaciğer infiltrasyonunun bir uzanımı olup olmadığının da araştırılması gerekmektedir.

Adenokarsinomlar safra kesesinin en sık görülen kanserleridir ve patogenezi birinden fazla faktör rol oynar, ancak etyolojilerinde safra taşlarının da rolü vardır (33). Safra kesesinde MALT lenfoma ve DLBCL saptanan olgularının %42'sinde safra taşı varlığı saptanan bir çalışmada; safra kesesi adenokarsinomu ile safra taşı arasındaki benzer bir ilişkinin safra kesesi primer NHL'ları ile safra taşı arasında da var olduğunu iddia etmişlerdir (6). İlginç şekilde mevcut vakada da safra taşı bulunmaktadır. Safra taşının; safra kesesine sekonder lenfoma/lösemi infiltrasyonunu kolaylaştırıcı bir etken olup olmadığı yönünde daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

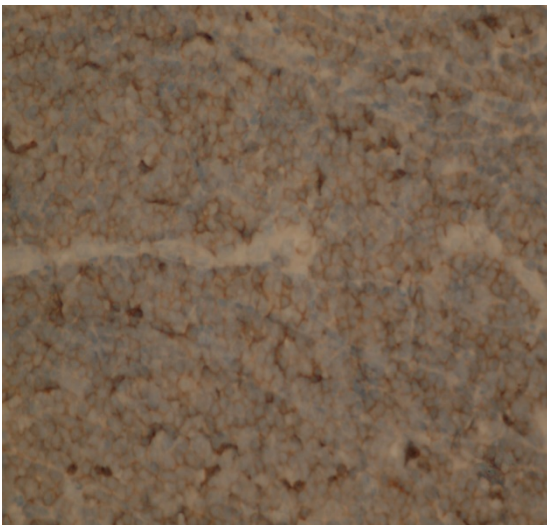
#### FOTOĞRAFLAR:



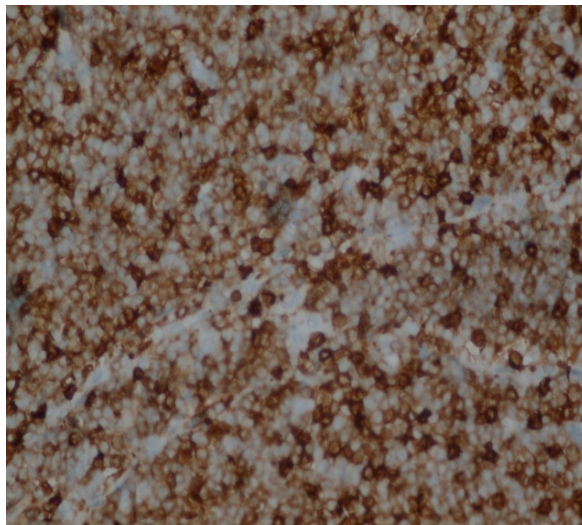
Resim 1: (H-E X40)



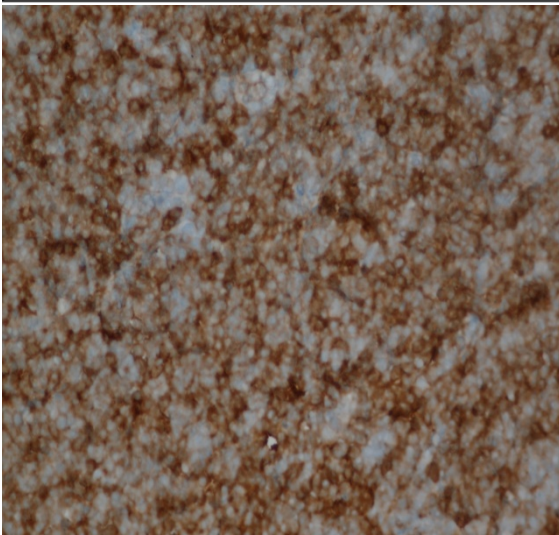
Resim 2: (H-E X400)



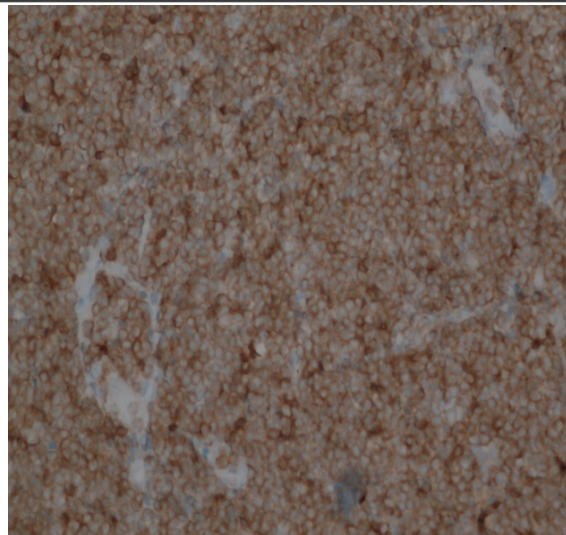
Resim 3: CD20 X400



Resim 4: CD5 X400



Resim 5: CD23 X400



Resim 6: Bcl2 x400

## REFERANSLAR

Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, O'Brien S, Gribben J, Rai K. Chronic lymphocytic leukaemia, HHS Public Access, Nat Rev Dis Primers. ; 3: 16096.

Devereux S, Cuthill K. Chronic lymphocytic leukaemia. Medicine. 2017. Available from, DOI: 10.1016/j.mpmed.2017.02.001.

Rattermana M, Kruczeka K, Sulo S, Shanafelt TD, Kaye N, Nabhan C. Extramedullary chronic lymphocytic leukemia: Systematic analysis of cases reported between 1975 and 2012. Leukemia Research 38 (2014) 299–303.

Haresh M, Fina C, Lluís C. Gallbladder and extrahepatic bile duct lymphomas: clinicopathological observations and biological implications. Am J Surg Pathol 2010;34:1277-86

Cornes JS, Jones TG. Leukaemic lesions of the gastrointestinal tract. J Clin Pathol 1962;15:305–313.

Huang WT, Chuang SS, Huang CC, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the gallbladder with cholelithiasis masquerading as acute cholecystitis: case report and literature review. N Z Med J 2007;120:U2470. Serials Solutions 360 Link Bibliographic Links [Context Link]

Tomori H, Nagahama M, Miyazato H. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) of the gallbladder: a clinicopathological correlation. Int Surg 1999;84:144-50.

Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994;330:1267-71.

Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter on-associated gastritis and primary Bcell gastric lymphoma. Lancet 1991;338:1175-6.

Gall Bladder and Extrahepatic Bile Duct Lymphomas: Clinicopathological observations and biological implications. Mani H, Climent F, Colomo L, Pittaluga S, Rafeld M and Jaffe ES. Am J Surg Pathol. 2010 sep;34(9):1277-1286

Metser U, Goor O, Lerman H, Naparstek E, Even Sapir E. PET-CT of extranodal lymphoma. AJR 2004; 182:1579–1586

Vinnicombe SJ, Reznick RH. Extranodal manifestations of lymphoma. Imaging 1999; 11: 240–268

Guermazi A, Brice P, de Kerviler E, et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. RadioGraphics 2001; 21:161–179



- Nyberg DA, Jeffrey RB, Federle MP, Bottles K, Abrams DI. AIDS-related lymphomas: evaluation by abdominal CT. *Radiology* 1986; 159:59–63
- Dodd GD, Greenler DP, Confer SR. Thoracic and abdominal manifestations of lymphoma occurring in the immunocompromised patient. *Radiol Clin North Am* 1992; 30:597–610
- Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK. Primary extranodal lymphomas. In: *The lymphomas*, Canellos GP, Lister TA, Sklar JL (eds). W.B. Saunders, 1998, p449–79.
- Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK. Localized extranodal lymphomas. In: *Haematological Oncology*, Keating A, Armitage J, Burnett A, Newland A (eds). Cambridge Medical Reviews, 1992, p189–222.
- Mosnier JF, Brousse N, Sevestre C, et al. Primary low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue arising in the gallbladder. *Histopathology* 1992;20:273–275
- Mitropoulos FA, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the gall bladder. *Leuk Lymphoma* 2000;40:123–131
- Rajesh LS, Nada R, Yadav TD, Joshi K. Primary low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue of the gallbladder. *Histopathology* 2003;43:300–301
- Chim CS, Liang R, Loong F, Chung LP. Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the gallbladder. *Am J Med* 2002;112:505–507
- Tsuchiya T, Shimokawa I, Higashi Y, et al. Primary low-grade MALT lymphoma of the gallbladder. *Pathol Int* 2001;51:965–969
- Orton DF, Saigh JA. CT of Hodgkin's lymphoma limited to the gallbladder. *Abdom Imaging* 1996; 21:238–239
- Kim MJ, Kim KW, Kim HC, et al. Unusual malignant tumors of the gallbladder. *AJR* 2006; 187:473–480
- Das K, Fisher A, Wilson DJ, dela Torre AN, Seguel J, Koneru B. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the bile ducts mimicking cholangiocarcinoma. *Surgery* 2003; 134:496–500
- Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, et al. Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:31–84. [PubMed: 13743408]
- Chim CS, Loong F, Chung LP. Chronic lymphocytic leukaemia involving the gallbladder. *Br J Haematol* 2001;115:717. Full Text Bibliographic Links [Context Link]
- Maryniak RK, Konecki R. 2 cases of Richter's syndrome [in Polish]. *Acta Haematol Pol* 1991;22:165–169. Serials Solutions 360Link Bibliographic Links [Context Link]
- Sato T, Hayashi G, Masuo K, Mochizuki T, Sanada Y. A case of malignant lymphoma of the gallbladder. *Jpn J Gastroenterol Surg* 2001;34:1308–11.
- A Ono, S Tanoue, Y Yamada, Y Takaji, F Okada, S Matsumoto and H Mori. Primary malignant lymphoma of the gallbladder: a case report and literature review. *The British Journal of Radiology*, 82 (2009), e15–e19
- Doroshov JH, Sears H, Myers CE, et al. Biliary colic heralding systemic relapse in non-Hodgkin lymphoma. *J Surg Oncol* 1980;14:255–259. Serials Solutions 360Link Bibliographic Links [Context Link]
- Bagley CM Jr, Thomas LB, Johnson RE, Chretien PB, DeVita VT Jr. Diagnosis of liver involvement by lymphoma: results in 96 consecutive peritoneoscopies. *Cancer*. 1973 Apr;31(4):840-7.
- Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, et al. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncology*. 2003;4(3):167–76