

Kronik lenfositik lösemi- mantle hücreli lenfoma transformasyonu: Bir olgu sunumu

Transformation of chronic lymphocytic leukemia to mantle cell lymphoma: A case report

Özlem Şahin Balcık¹, Derya Akdeniz², Kadir Serkan Yalçın², Ümit Akyıldız², Esra Atıcı², Sonay Güven²,
Ali Koşar¹

¹Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Kronik lenfositik lösemi (KLL) morfolojik olarak B tip lenfositlerin artışıyla karakterize klonal lenfoproliferatif bir hastalıktır. KLL hastalarında ateş, kilo kaybı, sitopeni, klinik kötüleşme ve tedaviye direnç Richter sendromu gelişimini düşündürür. Richter transformasyonu genelde diffüz büyük hücreli lenfomaya dönüşüm olarak izlense de diğer lenfoma tiplerine transformasyonlar daha az sıklıkla gözlenebilmektedir. Sunacağımız vakada; kronik lenfositik lösemi tanısıyla izlenmekte olan bir hastada nadir olan mantle hücreli lenfoma transformasyonu gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, Mantle hücreli lenfoma, Richter transformasyonu

GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi (KLL) erişkinlerde en sık görülen lösemi tipidir. Batı ülkelerinde 65 yaş üstü erişkinlerinde gelişen lösemilerin %40'ını oluşturduğu düşünülmektedir.¹ Genelde asemptomatik başlangıçlı olmasına karşın ateş, halsizlik ve tekrarlayıcı enfeksiyonlarla da klinikte karşımıza çıkabilir. Rutin tam kan sayımında lenfositoz saptanır. Lenfadenopati veya hepatosplenomegali %40-50 olguda görülür. KLL tanısı konabilmesi için lenfosit sayısının 5×10^9 /lt olması gerekir.² Kronik lenfositik lösemi'nin genellikle büyük hücreli tip olmak üzere lenfomaya dönüşümü Richter sendromu (RS) olarak bilinir. Richter sendromu, KLL olgularının %3-10'unda görülür.³ Richter sendromu olan hastaların ancak 2/3'ünde lenfoma klonunun orjinal KLL klonu ile ilişkisi vardır.⁴ Klon ilişkisiz olan vakalarda genellikle KLL zemininde immun yetersizlikten kaynaklanan bağımsız bir lenfoma tipi düşünülür.⁵ Richter sendromu, önceleri yalnızca en sık KLL- sekonder lenfoproliferatif hastalık olan difüz büyük hücreli B hücreli lenfoma dönüşümünü ifade etmekte iken; şu

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a clonal lymphoproliferative disease characterized by clonal expansion of B lymphocytes. Richter Transformation (RT) must be considered if CLL patient had fever, weight loss, cytopenia and resistance to standard therapy. Despite CLL usually transforms to diffuse large cell lymphoma, some rare lymphomas may occur as RT such as Hodgkin variants, lymphoblastic lymphoma nad mantle cell lymphoma. Here, we report a case of Mantle cell lymphoma has become secondary to chronic lymphocytic leukemia due to its being a rare entity. *J Clin Exp Invest* 2011; 2 (4): 443-445

Key words: Chronic lymphocytic leukemia, Mantle cell lymphoma, Richter transformation

anda Hodgkin- varyant transformasyon, lenfoblastik lenfoma, saçlı hücreli lösemi ve mantle hücreli lösemi de içeren bir grup malignensiyi kapsamaktadır.

Mantle hücreli lenfoma (MHL) intermediate grade B hücreli bir lenfomadır. MCL için karakteristik olan immünofenotipik bulgular CD5, CD20, siklin D1 ve FMC7 antijenlerinin ekspresyonudur. Lenfoma hücrelerinde CD10 ve CD23 genellikle negatiftir. Ayrıca MHL yüksek oranda CD79a eksprese etme eğilimindedir. 60 yaş civarında erkeklerde siktir. Ancak KLL aksine CD23 ve CD11c eksprese etmez. Olguların %50'sinde t(11;14)(q13;q32) ve siklin D1 saptanabilir. Southern blot ile olguların %50-70'inde BCL1 lokus rearanjmanları gösterilebilmektedir.⁶

Olgumuzda kronik lenfositik lösemi remisyonunda olan hastada, mantle hücreli lenfoma dönüşümü izlenmiştir.

OLGU

Olgumuz, 62 yaş erkek hasta halsizlik, yorgunluk ve tekrarlayan gribal enfeksiyon şikayetleri ile has-

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Derya Akdeniz

Beştepe Mah. Mertler Sok. No:80/6 Emek, Ankara, Türkiye Email: dr.deryaakdeniz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 18.03.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 17.07.2011

Copyright © Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

tanemize başvurdu. Özgeçmişinde; 10 yıldır mevcut olan tip 2 diyabetes mellitus ve nefrolithiasisi mevcuttu. Metformin 2x1000 mg, gliklazid 80 mg/gün kullanan hasta, ürik asit taşları mevcut olması nedeniyle aralıklı allopurinol alıyordu. Fizik muayenede splenomegali olan hastanın tam kan sayımında anemi, trombopeni, normal retikülosit sayısı ve belirgin lenfositoz saptandı. Akım sitometrik incelemede CD5 %75, CD19 %80, CD20 %80, CD21 %80, ZAP-70 %26 olarak izlendi. Hastanın aynı ayda yapılan FISH (Fluoresan in situ hibridizasyon) analizinde 11q23 ve 13q14 negatif olarak görüldü. Klinik ve laboratuvar bulgular değerlendirilerek RAI evrelemesine göre evre 2 KLL tanısı kondu. Splenomegali olması ve tumor doubling- time artmış görülmesi nedeniyle tedavi planlanan hastaya aynı yıl 5 siklus FCR (fludarabin-siklofosfamid-rituksimab) kemoterapisi verildi. Tam yanıt elde edilen hasta 2 yıllık ilaçsız takip sonrası tekrar lenfositoz ve splenomegali gelişmesi üzerine yeniden değerlendirildi. Akım sitometrik incelemede CD5 %93, CD10 negatif, CD20 %86, CD23 negatif, FISH analizinde ise t 11,14 anlamlı sayıda artış gözlemlendi. Hastanın flow sitometri sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. Kemik iliği biyopsisinde görülen atipik lenfoid infiltrasyonun immunohistokimyasal incelemesi sonucunda CD20(+), CD5(+), cyclin D1 nükleer(+), CD10(-), CD23(-) saptandı. Hasta MHL tanısı aldı. Tedavisi 6 kür R-CHOP (Ritüksimab-Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednisolon) ardından konsolidasyon amacı ile otolog kök hücre nakli olarak belirlendi.

Tablo 1. Hastamızın kronik lenfositik lösemi ve mantle hücreli lenfoma tanısı aldığı dönemlere ait flow sitometri analizlerinin karşılaştırılması

	2007	2010
CD5	69	93
CD19	80	86
CD20	80	86
CD23	75	3
CD22	3	82
CD21	80	-
ZAP-70	26.3	-
CD38	82.1	21
CD45		100
FMC-7		80

TARTIŞMA

Kronik lenfositik lösemi sık rastlanan bir erişkin tip lösemidir. Richter sendromu ilk kez 1928'de Maurice Richter tarafından KLL hastalarında agresif seyirli büyük hücreli lenfoma dönüşümü olarak tanımlanmıştır. Richter transformasyonu sonucu en sık difüz büyük hücreli lenfoma olmak üzere Hodgkin hastalığı, prolenfositoid lösemi, multiple myelom ve akut lenfoblastik lösemi varyantları görülebilir.⁷ İnsidansı yaklaşık olarak % 2-9 olarak bilinmektedir.⁸ RT için geçen süre ise 2-4 yıl olarak bilinmektedir.⁹ Örneğin bir vaka serisinde 185 KLL hastası 47 ay boyunca izlenmiş ve hastaların sadece 17 tanesinde 23. ayda RT gelişmiştir.⁸ Bizim hastamızda ise 52. haftada Mantle hücreli lenfoma tanımlandı.

Richter sendromunu tetikleyen faktörler henüz net olarak ortaya konabilmiş değildir; Epstein-Barr virus enfeksiyonu, trizomi 12 ve kromozom 11 anormallikleri vb multiple genetik defektler etyolojide suçlanmıştır.¹⁰ 1975-2005 arası yürütülen bir çalışmada 3986 hastanın 148 tanesinde transformasyon gözlenmiştir (%3,7) ve hastaların klinik özellikleri ve aldığı tedaviler tanımlanmış olmasına rağmen RT gelişmesiyle anlamlı ilişki saptanamamıştır.¹¹ Başka bir 4 yıllık gözlemi kapsayan daha yeni bir çalışmada ise RT insidansı %5 olarak bulunmuş ve bunların %13'ünün daha önce tedavi alan grup olduğu belirlenmiştir.¹² Diğer tanımlanan risk faktörleri ise genç yaşta başlangıç,¹³ ileri RAI derecesi düşük hemoglobün ve yüksek LDH olarak bilinmektedir.¹⁴ Ayrıca CD38 ekspresyonu ve 3 cm'den büyük lenf nodu varlığı da suçlanmaktadır.¹⁵ Bizim hastamızda daha önce aldığı kemoterapi protokolleri risk faktörleri olarak kabul edilebilir.

En sık görülen transformasyon difüz büyük hücreli tip lenfoma lehine olsa da Hodgkin lenfoma¹⁶ ve T hücreli lenfoma tiplerine dönüşüm de ifade edilmiştir.¹⁷ Uzun süreli remisyonda seyreden KLL sonrası folliküler lenfomaya transforme olan bir olgu da daha önce sunulmuştur.¹⁸ Ancak mantle hücreli lenfomaya dönüşen KLL olgusu daha önce literatürde yer almamıştır. Sonuç olarak; difüz büyük hücreli lenfoma, Richter transformasyonunda en sık izlenen malignite olmasına rağmen diğer nadir varyantlar da karşımıza çıkabilir. Klinisyenler Richter dönüşümünden şüphelenmeleri durumunda mantle hücreli lenfomayı da ayırıcı tanıda akılda tutmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care* 2004;13(3):279-87.

2. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute Sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87(12):4990-7.
3. Guipaud O, Deriano L, Salin H, Vallat L, Sabatier L, Merle-Béral H, Delic J. B-cell chronic lymphocytic leukaemia: a polymorphic family unified by genomic features. *Lancet Oncol* 2003 ;4(8):505-14.
4. Cherepakhin V, Baird SM, Meisenholder GW, Kipps TJ. Common clonal origin of chronic lymphocytic leukemia and high-grade lymphoma of Richter's syndrome. *Blood* 1993;82(12):3141-4.
5. Matolcsy A, Inghirami G, Knowles DM. Molecular genetic demonstration of the diverse evolution of Richter's syndrome. *Blood* 1994;83(5):1363-72.
6. de Boer CJ, Loyson S, Kluijn PM, et al. Multiple breakpoints within the BCL-1 locus in B cell lymphoma: rearrangements of the cyclin D1 gene. *Cancer Res* 1993; 53: 4148-52.
7. Robak T. Second malignancies and Richter's syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2004;9(5-6):387-400.
8. Rossi D, Cerri M, Capello D, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol* 2008; 142(2):202-3.
9. Morrison, VA, Rai, K, Peterson, BL, et al. Transformation to Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia (PLL): an Intergroup Study (CALGB 9011). *Blood* 1999; 94(3):539-42.
10. Omoti CE, Omoti AE. Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations. *Br J Haematol* 2008;142(5):709-16.
11. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoinmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2006; 24:2343-5.
12. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer* 2005; 103:216-8.
13. Robertson LE, Pugh W, O'Brien S, et al. Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol* 1993; 11(10):1985-7.
14. Tabuteau S, Fernandez J, Garidi R, et al. Richter's Syndrome in B-CLL: Report of 37 cases (abstract). *Blood* 1999; 94:306-8.
15. Rossi D, Spina V, Cerri M, et al. Stereotyped B-cell receptor is an independent risk factor of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *Clin Cancer Res* 2009; 15(12):4415-7.
16. Brecher M, Banks PM. Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome. Report of eight cases. *Am J Clin Pathol* 1990; 93(2):333-4.
17. Lee A, Skelly ME, Kingma DW, Medeiros LJ. B-cell chronic lymphocytic leukemia followed by high grade T-cell lymphoma. An unusual variant of Richter's syndrome. *Am J Clin Pathol* 1995; 103(2):348-9.
18. Hensel M, Buss EC, Tiemann M, et al. Secondary follicular lymphoma of the bone, transformed into large cell lymphoma, in a patient with chronic lymphocytic leukaemia: an uncommon manifestation of Richter's syndrome. *Eur J Haematol* 2004;72(3):217-21.