

## Kronik lenfositik lösemili olguda JAK 2 pozitif kronik myeloproliferatif neoplazi (polisitemia vera) birlikteliği: nadir bir olgu

*JAK 2 positive chronic myeloproliferative neoplasia (polycythemia vera) and chronic lymphocytic leukemia coexistence: a rare case*

Murat Bayram<sup>1</sup>, Vildan Özkocaman<sup>2</sup>, Fahir Özkalemkaş<sup>2</sup>, Rıdvan Ali<sup>2</sup>, Gönül İrmak<sup>2</sup>, Taner Aydın<sup>1</sup>, Savaş Aksoy<sup>1</sup>, Ahmet Tunalı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

### Özet

Kronik lenfositler lösemi, anormal lenfositlerin kan ve kemik iliği başta olmak üzere vücutta aşırı miktarda birikmesiyle oluşan malign bir hematolojik hastalıktır. Polisitemia vera ön planda eritrosit olmak üzere her üç hematopoetik hücre dizisinin aşırı üretimi ile sonuçlanan myeloproliferatif bir hastalıktır. Kronik lenfositler lösemi ve myeloproliferatif hastalıkların birlikteliği literatürde çok nadir olarak bildirilmiştir. Biz de burada kronik lenfositler lösemi sonrası polisitemia vera gelişen bir olguyu bildiriyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik lenfositler lösemi, Polisitemia vera, JAK 2.

### Abstract

Chronic lymphocytic leukemia is a malignant haematologic disease characterized of accumulation of abnormal lymphocytes mainly in peripheral blood and bone marrow. Polycythemia vera is a myeloproliferative disorder characterized of overt production of mainly erythrocytes but also all three lineage. Simultaneous presentation of chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative disorders is very rare in literature. We report a case of polycythemia vera which developed just after chronic lymphocytic leukemia.

**Key Words:** Chronic lymphocytic leukemia, Polycythemia vera, JAK 2.

### Giriş

Kronik lenfositler lösemi (KLL) ve myeloproliferatif malignitelerin birlikteliği oldukça nadirdir ve sadece birkaç vaka olarak bildirilmiştir. KLL hastalarındaki bozulmuş immunitenin; sekonder malignitelere sebep olabilecek neoplastik proliferasyon riskini artırabileceği düşünülmüştür. Bir hastada bu iki klonal hematolojik bozukluğun birlikteliği, ikisinin de aynı pluripoent kök hücreden köken aldığı ihtimalini artırmaktadır. Myeloproliferatif bozuklukların büyük çoğunluğunda ve özellikle polisitemia veralı (PV) hastalarda JAK 2 V617F mutasyonu saptanmıştır. Bu belki de altta yatan sebep olabilir ancak KLL'li hastalarda bu mutasyon saptanmamıştır (1). Bizde bu olgumuz ile KLL ve myeloproliferatif hastalıklar grubunda JAK 2 V617F gen mutasyonu olan PV'lı 77 yaşında bir kadın hastayı incelemeyi amaçladık.

### Olgu

Yetmişyedi yaşında kadın hasta, Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine halsizlik ve bacak ağrısı nedeniyle başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde solukluk dışında bir bulgu saptanmadı. Özgeçmişinde hipertansiyon ve geçirilmiş serebrovasküler olay olan hastanın, soygeçmişinde ise bir özellik yoktu.

Laboratuvar bulgularında, lökosit 24200/mm<sup>3</sup>, Hb 8,5gr/dl, Hct %25,8, MCV 66,2fL, retikülosit %1,8, Trombosit 722000/mm<sup>3</sup>, ALT 10IU/L, AST 13 IU/L, total bilirubin 0,48 mg/dl, indirekt bilirubin 0,3 mg/dl, direkt bilirubin 0,18 mgr/dl, LDH 198 IU/L,

direkt ve indirekt coombs negatif, kan üre azotu 44 mg/dl, kreatinin 1 mg/dl, total protein 7 mg/dl, albümin 4,4 mg/dl olarak saptandı. Serum demir 13 ug/dL, total demir bağlama kapasitesi 462 ug/dL, ferritin 28 ng/mL bulunurken; vitamin B12 ve folik asit normal olarak saptandı. Üç defa gönderilen gaitada gizli kan ise negatif idi.

Periferik yaymasında %46 parçalı, %53 çomak, %1 bazofil, çok sayıda basket-cell, hipkromi, polikromazi görülürken trombosit sıklık ve kümeleşmesi ise normal olarak izlendi. Hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonu sonucu; hücreden hafif zengin olan kemik iliğinde megakaryositlerde sayıca artış ve zengin trombosit kümeleri izlenirken, olgun görünümü lenfositler %24 oranında bulundu. Granülositler ve eritroid serinin gelişiminde özellik saptanmazken yabancı ve atipik hücre gözlenmedi. Kemik iliğinden gönderilen flow sitometride ise CD5 %94,7, CD19 %95,2, CD20 %96, CD23 %55,3 olarak izlendi. Hastaya bu bulgularla B hücreli KLL ve demir eksikliği anemisi tanısı konuldu. Oral demir preparatı ve allopurinol tedavisi başlanarak izleme alındı. Hastanın takiplerinin 6. ayında şikayetinin olmamasına rağmen, fizik muayenesinde pletore, traube kapallığı ve karaciğer 3 cm palpapl olarak saptandı.

Laboratuvar tetkiklerinde ise, lökosit 18700/mm<sup>3</sup>, Hb 19,8gr/dl, Htc %60,7, MCV 97,5fL, Trombosit 292000/mm<sup>3</sup>, Ferritin 78,8ng/mL idi. Yapılan abdomen ultrasonografisinde karaciğer alt kenarı kosta

arkusunu geçmekte (hepatomegali), dalak uzun aksı 146 mm, transvers çapı 83,5 mm olup splenomegali hali izlendi. Hastanın demir tedavisi ile uyumsuz eritrositozu mevcuttu. Oral demir tedavisi kesilen hastanın serum eritropoetin düzeyi ise 1 mIU/MI'den daha düşük bulundu. Hastaya eritrositoz nedeniyle tekrar kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda, normal zenginlikte olan kemik iliğinde her üç seriye ait kesintisiz maturasyon izlendi. Eritroid seri normoblastik özellikle, megakaryositler ve normal görünümlü lenfositler artmış olarak bulundu. Kemik iliğinden gönderilen t(9;22) mutasyonu negatif, JAK 2 (V617F) mutasyonu pozitif olarak saptanırken, karyotip analizinde ise üreme gözlenmedi.

Hasta bu bulgularıyla PV tanısı aldı ve intermittan flebotomi tedavisine alındı. Takibinden 6 ay sonra sağ alt extremitede derin ven trombüsü gelişen hastaya INR takiplerine göre varfarin tedavisi verildi. Hasta halen Hematoloji polikliniğinde KLL ve PV tanılarıyla izlenmektedir.

### Tartışma

PV ve KLL birlikteliği hala tam olarak anlaşılammakla birlikte literatürde çok nadir olarak rapor edilmiştir (2). Christine ve Withington hastanesinde 12 yıl boyunca 228 KLL ve 293 PV hastasını incelemiş ve sadece birinde KLL ve PV birlikteliği saptanmıştır (1). Bizim olgumuzda da nadir olarak görülen KLL ve PV birlikteliğinin izlendiği görülmüştür. Marisavljevic ve ark.'ları (3) PV tanısıyla izlenen olgudan 5 yıl sonra, Koza ve ark.'ları da (4) 7 yıl sonra KLL izlendiğini göstermişlerdir. Olgumuzda ise KLL tanısıyla izlenen hastada, 6 ay sonra PV geliştiği görülmüştür. KLL sonrası PV gelişmiş olması ve daha kısa sürede bu gelişimin meydana gelmesi nedeniyle diğer vakalardan farklılık göstermektedir.

JAK 2 V617F mutasyonu primer myelofibroz ve esansiyel trombositozda %50 oranında saptanırken, PV'lı hastalarda ise %95 oranında pozitif olarak görülebilmektedir (1). Hüseyin ve ark.'ları (5) PV ve eş zamanlı B-KLL'li hastada, KLL hücrelerinde JAK 2 mutasyonu saptamamıştır. Henry ve ark.'ları (6) KLL ve eş zamanlı esansiyel trombositozlu (ET) hastada len-

foid hücrelerinde V617F mutasyonu saptamadılar. Bizim vakamızda ise KLL sonrası gelişen PV'da JAK 2 V617F mutasyonu pozitif olarak saptandı. Vannucchi (7) ve ark.'ları yaptığı çalışmada 353 PV ve 467 ET hastasını 5 yıl boyunca izlemişler ve 11 hastada lenfoid neoplasm geliştiği görülmüş. Bunların 4'ünün KLL hastası olduğu izlenirken JAK 2 V617F mutasyonu olan hastalarda lenfoid neoplasm gelişme riskinin anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır. Vakamızda da KLL ve PV birlikte görülürken, JAK 2 V617F mutasyonu pozitif olarak saptanmıştır. PV'lı hastaların yaklaşık %30-40'ında tromboz izlenirken, bunlar sıklıkla derin ven trombozu, pulmoner emboli ve serobrovaküler trombozlar olarak görülmektedir (8). Vakamızın takiplerinde de derin ven trombozu izlendiği görülmüştür. Olgumuz KLL'den lenfomyeloproliferasyon ile diğer olgulardan daha kısa sürede PV gelişen, JAK 2 V617F mutasyonu pozitif olan ve derin ven trombozu görülmüş olan nadir bir vakadır.

### Kaynaklar

1. Kodali S, Chen C, Rathnasabapathy C, Wang JC. JAK2 mutation in a patient with CLL with coexistent myeloproliferative neoplasm (MPN). *Leuk Res.* 2009;33:263-9.
2. Taberner DA, Chang J, Otride BW. Co-existent chronic lymphatic leukemia with polycythaemia vera. *Postgraduate Medical Journal.* 1977;53:222-3.
3. Marisavljevic D, Radosevic-Radojkovic N, Basara B, Gotic M, Rolovic Z. Chronic lymphocytic leukemia associated with polycythemia vera. *Srp Arh Celok Lek.* 1994;122:353
4. Koza I, Babusikova O. Sequential development of chronic lymphocytic leukemia in a patient with polycythemia vera. *Neoplasma.* 1988;35:77-80.
5. Hussein K, Brakensiek K, Ballmaier M, et al. B-CLL developing in a patient with PV is not affected by V617F mutation of the Janus kinase 2. *Eur J Haematol.* 2006;77:539-41.
6. Henry L, Carillo S, Jourdan E, Arnaud A, Brun S, Lavabre-Bertrand T. Association of essential thrombocythemia and chronic lymphocytic leukemia: absence of the V617F JAK2 mutation in the lymphoid compartment. *Am J Hematol.* 2007;82:500-1.
7. Vannuchi AM, Masala G, Antonioli E. Increased risk of lymphoid neoplasms in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:2068-73.
8. Mağın H, Akdoğan MF, Uyanık Ç, Gücün M, Palit F, Duranay M. Polisitemia Vera tanısında Jak-2 gen mutasyonunun önemi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi.* 2010;6:35-8.