

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

CD79a, CD56 ve CD5 ko-ekspresyonu gösteren ve bifenotipik lösemi ile karışan AML M1'li çocuk olgu

A child AML-M1 with CD79a, CD56, and CD5 coexpressions and misdiagnosed as biphenotypic acute leukemia

Ayşen Türedi Yıldırım, Hüseyin Gülen

ÖZET

Bifenotipik akut lösemi (BAL), lösemik blastlarda aynı hücre üzerinde birden çok antijen ko-ekspresyonu varlığı veya iki farklı türde blast popülasyonu bulunması olarak tanımlanır. Burada öncelikle BAL tanısı alan, sonraki tetkiklerinde akut myelositler lösemi M1 (AML-M1) olduğu saptanan bir hasta sunuldu. Dört yaşında erkek hasta, iki aydır olan yüksek ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı şikayeti ile başvurdu. Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde %96 L2 tipi blastlar saptandı ve flow-sitometride CD79a, CD56, CD5, CD13, CD33, ve MPO pozitifliği gözlemlendi. Bu sonuçlar "European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)" sınıflamasına göre değerlendirildiğinde BAL tanısı düşünüldü. Steroid tedavisine cevap vermemesi üzerine, flowsitometri sonuçları "Dünya Sağlık Örgütü (WHO)"nun sınıflamasına göre tekrar değerlendirildi. BAL tanısı dışlandı ve AML M1 tanısı düşünüldü. Flowsitometrideki CD79a, CD56 ve CD5 pozitifliği ise ko-ekspresyon olarak değerlendirildi. AML tanısına yönelik verilen kemoterapiye dramatik olarak cevap verdi. Bu vaka BAL tanısında EGİL kriterlerinin kullanımının hatalı sonuçlara yol açabileceğini, WHO sınıflamasının kullanılmasının daha uygun olacağını vurgulamak amacıyla sunuldu.

Anahtar kelimeler: Bifenotipik akut lösemi, akut myelositler lösemi, ko-ekspresyon.

GİRİŞ

Lösemik blastlarda aynı hücre üzerinde bir türden daha çok antijen ko-ekspresyonu varlığı veya iki farklı türde blast popülasyonu bulunması bifenotipik akut lösemi olarak tanımlanır ve tüm lösemilerin %2,5 ini oluşturur [1]. 1995 yılında "European

ABSTRACT

Biphenotypic acute leukemia (BAL) is defined as the existence of multiple antigen coexpression in leukemic blasts or two different types of blast population. In this study, a patient who was first diagnosed with BAL and later with acute myeloid leukemia M1 (AML-M1) is presented. The patient was four-year-old male and had complaints about high fever, fatigue, lack of appetite, and weight loss for two months. % 96 L2 type blasts were identified in bone marrow aspiration, and positive values for CD79a, CD56, CD5, CD13, CD33, and MPO were observed in flow-cytometry. These findings, evaluated on the basis of "European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)" criteria, suggested BAL. As the steroid treatment returned no response, the flow-cytometry findings were reevaluated based on "World Health Organization (WHO)" criteria. BAL was excluded and AML M1 was considered as a diagnosis. The positive values for CD79a, CD56, and CD5 were evaluated as coexpression. Chemotherapy was given as AML treatment, and the dramatic response was reported. This case is presented to show that, using EGIL criteria to evaluate BAL may be misleading, and thus using WHO criteria to evaluate BAL may be more appropriate.

Key words: Biphenotypic acute leukemia, acute myeloid leukemia, coexpression.

Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)" tarafından bifenotipik akut lösemiye (BAL) tanımlamak için miyeloid, T lenfoid ve B lenfoid seriyi tanımlayan kriterler geliştirilmiştir. 2008 de ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) "bilineal akut lösemi" ve "bifenotipik akut lösemi" olarak adlandırılan grupları bir araya toplamış ve

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği, Manisa, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Ayşen Türedi Yıldırım,

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği, Manisa, Türkiye Email: aysen_turedi@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 24.12.2014, Kabul Tarihi / Accepted: 16.02.2015

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2015, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

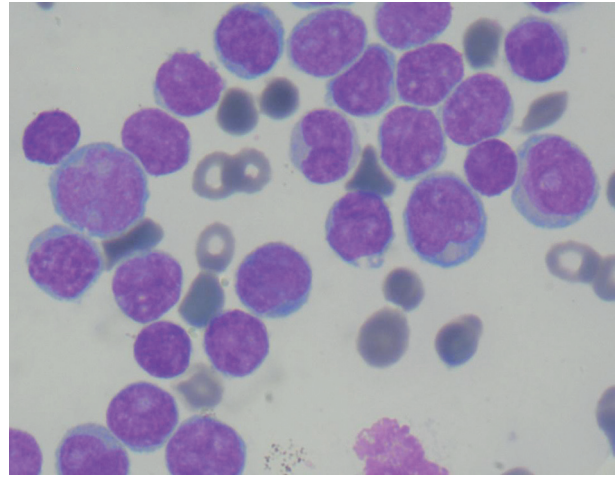
miks fenotipik akut lösemiler olarak adlandırmıştır. Aynı zamanda miyeloid, T lenfoid ve B lenfoid seriyi tanımlayan antijenik özellikleri de belirgin şekilde değiştirmiştir [2,3]. EGİL sınıflamasına göre gereksiz ve hatalı BAL tanıları konulabilmektedir. Bu olgu BAL'ın çocuklarda oldukça nadir görülmesi nedeniyle , EGİL sınıflamasındaki yetersizliklere ve WHO sınıflaması ile arasındaki farklara dikkat çekmek amacıyla sunuldu.

OLGU

Dört yaşında erkek hasta, iki aydır ara ara olan yüksek ateş, halsizlik, iştahsızlık ve son iki ayda 3 kg kadar kilo kaybı şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde annesinin ve dedesinin mide CA olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde soluk görünümdeydi, karaciğer non-palpabl ve dalak kot altında iki cm palpabl idi. Laboratuvar tetkiklerinde WBC: 421.100/mm³, Hb: 6,4 g/dl, Plt: 44.000/mm³, LDH: 2188 U/L, Ü. asit: 4,5 mg/dl, K: 6,4 mEq/l, Na: 139 mEq/l, BUN: 8,8 mg/dl, Cr: 0,23 mg/dl, Sedim: 86 mm/h saptandı. Periferik yaymada %95 blast, kemik iliği (Kİ) yaymasında ise %96 L2 tipi blast (Şekil 1) saptandı. NaHCO₃ içeren hidrasyon sıvısı ve allopürinol başlandı. Hipertansiyona yönelik salbutamol, Ca glukonat, insülin/glukoz infüzyonu tedavileri verildi ve izlemde hipertansiyonu düzeldi. Flow-sitometri sonucunda CD34: %78,5, CD117: %34,3, CD33: %82,1, CD13: %69,6, MPO: %30, CD5: %22,2, sCD79a: %49,1, CD56: %40,5 saptandı. EGİL sınıflamasına göre CD79a: 2 puan, CD5: 1 puan olmak üzere lenfoid seriden 3 puan aldı. MPO: 2 puan, CD13: 1 puan, CD33: 1 puan olmak üzere miyeloid seriden de 4 puan aldı. Her iki seriden 2 puanın üzerinde aldığı için bifenotipik akut lösemi tanısı düşünüldü.

Blastların L2 tipi görünümünde olması ve diğer klinik ve laboratuvar bulguları nedeniyle önce ALL tedavisi planlandı. Düşük doz 6 mg/m² prednizolon tedavisi başlandı ve beş günde tam doza (60 mg/m²) çıkıldı. Tedaviye yanıt gözlenmemesi nedeniyle flow-sitometri sonuçları WHO'nun BAL kriterlerine göre tekrar değerlendirildi. WHO'nun BAL kriterlerine uymaması ve patolojiye gönderilen preparatlarda da MPO'nun kuvvetli pozitif bulunması nedeniyle AML M1 düşünüldü. Lenfoid belirteçler olan CD 79a, CD5 ve CD56 pozitifliği ise ko-ekspresyon

olarak yorumlandı. WBC sayısı yüksek olduğu için hidroksiüre (20 mg/kg) ve düşük doz ara-c (40 mg/m²) başlandı. WBC sayısında yeterli düşme elde edilemeyince iki ünite ERT, iki ünite TDP ile iki kez exchange transfüzyon yapıldı. Exchange transfüzyon ile WBC sayısı 417.000/mm³'den 197.800/mm³'e düştü. Sonrasında BFM-AML 2004 protokolüne göre AIE (ARA-C, idarubisin ve etoposid) kemoterapisi başladı ve hastanın WBC sayısı sekiz günlük tedavinin sonunda 1800/mm³'e düştü. Bu tedaviler sırasında hastada tümör lizis sendromu ve hipervizkoziteye bağlı tromboz yada kanama gözlenmedi. Onbeşinci gün Kİ'nde %3 blast görüldü ve remisyonda olarak değerlendirildi. Moleküler tetkiklerinde; t(8;21), t(15;17) ve inversiyon 16 negatif bulundu.



Şekil 1: Kemik iliği yayması

TARTIŞMA

Bifenotipik akut lösemi blastlarda aynı hücre üzerinde bir türden daha çok antijen ekspresyonu varlığı veya iki farklı türde blast popülasyonu bulunması olarak tanımlanır. Tüm akut lösemilerin 2%-5%'ini oluşturur. Miyeloid ve B hücre serilerini birlikte taşıyanlar olguların 47%-72%'sini oluştururken, miyeloid ve T hücre serilerini birlikte taşıyanlar %24'ünü oluşturur. T+B hücre birlikteliği ve miyeloid+T+B hücre birlikteliği ise çok daha nadirdir. Klinik belirtileri diğer akut lösemiler ile benzer özellik gösterir. Bununla birlikte ekstra-meduller infiltrasyon klasik akut miyelositer lösemi (AML) veya akut lenfositer lösemiye (ALL) göre daha fazla gözlenir [1,4].

1995 yılında EGİL tarafından immünolojik sınıflamaya dayalı BAL tanısı koyabilmek için skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sisteminde B hücre, T hücre ve miyeloid hücre serilerine spesifik çeşitli immünolojik belirteçlere farklı puanlar tanımlanmıştır. CD3, CD22, CD79a, IgM, miyeloperoksidaz (MPO) ve T hücre reseptörü (TCR) nü içeren stoplazmik belirteçlere en yüksek puan olan 2 puan verilirken, daha az seri spesifik olanlara (CD2, CD5, CD8, CD10, CD13, CD19, CD20, CD33, CD65 ve CD117) 1 puan, diğer belirteçlere ise (CD1a, CD7, CD14, CD15, CD24, CD64 ve TdT) 0,5 puan verilmiştir. Her iki seriden (T hücre, B hücre veya miyeloid hücre serileri) 2'nin üzerinde puan alan hastalar BAL olarak tanımlanmıştır (Tablo 1)[2]. Zamanla EGİL sınıflamasının bazı kısıtlılıkları olduğu fark edilmiştir. İlk olarak EGİL de hücre serilerine spesifik belirteçler tam olarak tanımlanmamıştır. Bazı hücre serilerine spesifik belirteçlere yüksek puan verilmesine rağmen (CD3, CD22 ve MPO gibi), diğer seri spesifik belirteçlere daha düşük puan verilmiştir (CD7, CD13, CD19, CD20 ve CD33 gibi). EGİL sınıflaması CD79a'nın B hücreler için spesifik olduğunu söylemektedir. Fakat CD79a hem T hücrelerde hem de miyeloid hücrelerde sıklıkla ko-ekspresyon olarak bulunabilmekte ve yanlışlıkla BAL tanısına neden olabilmektedir [5]. Bir çalışmada AML tanısı olan 89 hastada flow-sitometri ile CD 79a çalışılmış, hastaların ikisinde kuvvetli pozitif bulunmuş ve AML M2 olan bu iki hastada t(8;21) mutasyonu pozitif saptanmıştır [6]. Bir başka çalışmada ise 46 AML hastasında CD7, CD56 ve CD79a çalışılmış, hastaların 15'inde CD7, 10'unda CD56, dördünde ise CD79a ko-ekspresyon olarak pozitif bulunmuştur. CD79a pozitif olan bu dört hastanın tamamı akut miyeloblastik lösemi (AML M0, AML M1 ve AML M2) olan grupta saptanmıştır [7]. Bizim hastamızda ise CD79a ve CD56 ko-ekspresyonu ile birlikte CD5 ko-ekspresyonu da vardı.

Sitogenetik veriler açısından incelendiğinde EGİL sınıflamasında sitogenetik veriler dikkate alınmamakta, sadece immünolojik belirteçler baz alınmaktadır. Çok iyi tanımlanmış bir AML yanlışlıkla BAL olarak tanı alabilmektedir. Bazı t(8;21) (q22;q22) pozitif AML vakalarında B hücre belirteçleri ekspresyonu, bazı t(15;17)(q22;q12) pozitif AML vakalarında T hücre belirteçleri ekspresyonu

ve erişkin B ALL vakalarının %23'ünde MPO ekspresyonu bildirilmiştir [4,5]. Bir diğer kısıtlılık ise BAL için optimal bir tedavi olmaması ve bu nedenle EGİL sınıflamasının sebep olduğu hatalı BAL tanıların tedavide sıkıntılara yol açabilmesidir.

Tablo 1. EGİL e göre bifenotipik akut lösemi kriterleri [1]

Puan	B-hücre serisi	T-hücre serisi	Miyeloid hücre serisi
2	CD79a Cyt IgM Cyt CD22	CD3(cyt/m) Anti-TCR Anti-TCR	Anti-MPO
1	CD19 CD10 Cd20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD65s CD117
0,5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64

2008 yılında BAL kriterleri WHO tarafından yeniden değerlendirilmiş ve miyeloid, B lenfoid ve T lenfoid komponentleri belirleyen kriterler önemli ölçüde değiştirilmiştir. Miyeloid hücreler için MPO, T hücreler için CD3 ve B hücreler için CD19 bulunması zorunluluğu getirilmiştir (Tablo 2) [4]. Eskiden bilineal akut lösemi ve bifenotipik akut lösemi olarak tanımlanan grup "Ambiguous lineage (Belirsiz tür)" içinde tanımlanmış ve "Mikstfenotip akut lösemi (MPAL)" olarak isimlendirilmiştir. Bu hastalarda belirlenen majör sitogenetik anormallikler (t(9:22) veya MLL genini içine alan translokasyonlar) ek olarak değerlendirilmiş ve bunların dışında genelde spesifik bir genetik defektle sınıflandırılan lösemiler (t(8:21) gibi) MPAL kategorisine alınmıştır [3].

Tablo 2. WHO ya göre bifenotipik akut lösemi kriterleri [4]

Miyeloid seri	MPO (flowsitometri, immunohistokimyasal veya sitokimyasal) veya monositik belirteçlerden en az ikisi (NSE, CD11c, CD14, CD64, lizozim)
T-lenfoid seri	Sitoplazmik CD3 veya Yüzeysel CD3 (mikst fenotipik akut lösemide nadirdir)
B-lenfoid seri	Güçlü CD19 ekspresyonu ve CD79a, sitoplazmik CD22, CD10 dan en az birinin güçlü ekspresyonu veya Zayıf CD19 ekspresyonu ve CD79a, sitoplazmik CD22, CD10 dan en az ikisinin güçlü ekspresyonu

Biz de öncelikli olarak hastamızda EGİL kriterlerine göre T+B+M seriyi içeren BAL tanısı düşünülmüş ve kemik iliğindeki L2 tipi blastlarının görünümü, WBC yüksek olmasına rağmen belirgin ekstramedüller tutulum olmaması nedeni ile öncelikle ALL tedavisi vermiştik. Tedaviye cevap alınmaması nedeni ile WHO sınıflamasına göre hasta tekrar değerlendirildiğinde BAL tanısına uymadığı görüldü. Flow-sitometri sonucuna göre minimal diferansiyasyonu olan AML (AML M1) tanısı alan hastada AML bazlı kemoterapiye dramatik yanıt alındı. AML M1 pediatrik AML' ler içinde oldukça nadirdir ve morfolojik olarak tanınması güçtür. Bu nedenle flowsitometri ile sitokimyasal boyamalar son derece önemlidir. Bu olgu nedeniyle flowsitometri sonuçlarının yorumlanmasındaki farklılıklara, sitokimyasal boyaların önemine ve indifferansiye AML gruplarının ve bifenotipik lösemilerin tanısındaki güçlüklerle dikkat çekmeyi amaçladık.

Sonuç olarak, bifenotipik lösemi tanısında EGİL kriterleri hatalı BAL tanısına yol açabilmektedir. Bu nedenle BAL'dan şüphelenilen hastalarda

WHO sınıflamasının kullanılması daha uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bene MC. Biphenotypic, bilineal, ambiguous or mixed lineage: strange leukemias! *Haematologica* 2009;94:891-893.
2. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9:1783-1786.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-951.
4. Ye Z, Wang S. Mixed phenotype acute leukemia. *Chin Med J* 2014;127: 2999-3003.
5. Zhao XF, Gojo I, York T, et al. Diagnosis of biphenotypic acute leukemia: a paradigmatic approach. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;3:75-86.
6. Kozlov I, Beason K, Yu C, Hughson M. CD79a expression in acute myeloid leukemia t(8;21) and the importance of cytogenetics in the diagnosis of leukemias with immunophenotypic ambiguity. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;163:62-67.
7. Cruse JM, Lewis RE, Pierce S, et al. Aberrant expression of CD7, CD56, and CD79a antigens in acute myeloid leukemias. *Exp Mol Pathol* 2005;79:39-41.