

Eşzamanlı Nadir Görülen Bir Birliktelik: Tüylü Hücreli Lösemi ve Kronik Miyeloid Lösemi

Murat ALBAYRAK^{a1}, Harika ÇELEBİ¹, Aynur ALBAYRAK², Başak ÜNVER KOLUMAN¹,
Birgül ÖNEÇ¹

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, ANKARA, Türkiye

²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, ANKARA, Türkiye

ÖZET

Tüylü hücreli lösemi (THL) ve kronik miyeloid lösemi (KML) iki farklı hematolojik hastalıktır. THL seyrinde ikinci bir malignitenin birlikte görülmesi nadir değildir. Ancak THL seyrinde en sık görülen ikinci maligniteler solid tümörler veya diğer lenfoproliferatif hastalıklardır. THL ile birlikte eş zamanlı KML' nin görülmesi oldukça nadir görülen bir durumdur. Pansitopeni tablosu ile başvuran olgumuzda yapılan çevre kanı incelemesi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsinin değerlendirilmesi, kemik iliğinden akım sitometri incelemesi ve kemik iliği biyopsi preparatında yapılan tartarata rezistan asit fosfatase (TRAP) boyası sonrasında THL tanısı konuldu. Yapılan sitogenetik değerlendirme sonucu real time (RT)-PCR yöntemi ile bakılan BCR-ABL t (9;22) pozitif olarak bulundu. Kantitatif BCR-ABL füzyon transkriptinin oranı ise 0.27 olarak saptandı. Böylece olguda 2 farklı malignitenin bir arada eş zamanlı olarak ortaya çıktığı düşünüldü. Hastaya 2-klorodeoksiadenozin (2-CdA) başlandı. THL remisyona girdikten sonra KML için imatinib mesilat 400 mg/gün ile tedaviye devam edilmesi planlanmaktadır. THL ile birlikte eş zamanlı olarak KML' nin görülmesi literatürde nadir vaka sunumları şeklinde bulunmaktadır. Bu olgu nadir görülmesi ve takip-tedavi stratejilerinin gözden geçirilmesi için sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Tüylü hücreli lösemi, Kronik miyelositer lösemi, 2-klorodeoksiadenozin, İmatinib

ABSTRACT

Unusual Synchronous Diagnoses: Hairy Cell Leukemia and Chronic Myeloid Leukemia

Hairy cell leukemia (HCL) and chronic myeloid leukemia (CML) are two different hematological diseases. The occurrence of a secondary malignancy belong the course of HCL is not unusual. But the most frequent secondary malignancies of HCL are the solid tumors and the other lymphoproliferative diseases. We diagnosed a patient with pancytopenia as HCL by bone marrow aspiration and biopsy, flowcytometry of bone marrow and tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) test done in bone marrow. The cytogenetic analysis made by real time (RT)-PCR showed that BCR-ABL t (9;22) was positive. Quantitative measurement of BCR-ABL fusion transcripts was 0.27. As a result it was thought that there are two synchronous malignancies seen in the same patient. The patient was treated with 2 chlorodeoxyadenosine (2-CdA). Imatinib mesylate orally at a dose of 400 mg daily was planned to be continued after the remission of HCL. The synchronicity of HCL and CML can be found in the literature as case reports. This case is presented as a rare condition for overiewing the treatment and the follow up.

Key words: Hairy cell leukemia, Chronic myeloid leukemia, 2-chlorodeoxyadenosine, Imatinib

Tüylü hücreli lösemi (THL) ve kronik miyeloid lösemi (KML) iki farklı hematolojik hastalıktır. Splenomegali, anemi ve trombositopeni bu iki malignitenin yaygın görülen özellikleridir. Bununla birlikte laboratuvar bulguları ile bu iki hastalığın ayrımı kolayca yapılabilir (1). KML, lösemili tüm hastaların yaklaşık olarak % 15' inden sorumludur. KML klonal miyeloproliferatif bir hastalıktır. Olguların % 90' ında Philadelphia (Ph) kromozomu olarak bilinen spesifik bir sitogenetik bozukluk vardır (2).

THL, bütün lösemilerin yaklaşık olarak % 2'sinden sorumlu nadir görülen bir lösemidir. Klinikopatolojik olarak farklı bir lösemi tipidir. Splenomegali yaygın görülen bir özelliğidir ve genellikle pansitopeni ile birlikte görülür. Tanı esnasında periferik kan ve ke-

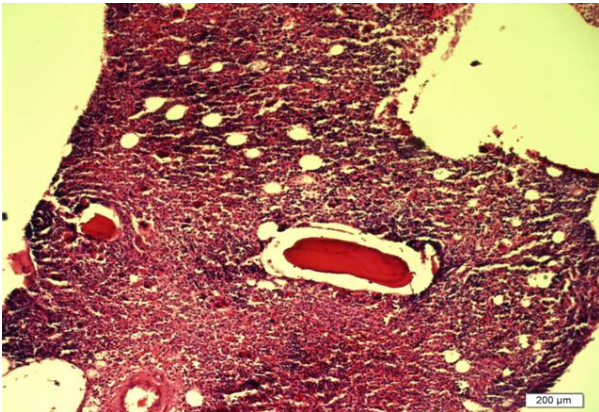
mik iliğinde tipik tüylü hücrelerin varlığı, nötropeni ve monositopeni genellikle vardır. THL'de sekonder malignitelerin insidansı % 8.7 olarak bildirilmiştir. Bunlar solid tümörler ve lenfoproliferatif hastalıklardır (3).

Literatür incelendiğinde THL ve KML birlikteliği toplam 4 olguda görülmüştür. THL ile eşzamanlı KML tanısı konulan 2 olgu (1, 4) ve THL tedavisi sonrasında, hastalık remisyonda iken 2 olguya KML tanısı konulduğu görülmüştür (5, 6). Biz burada THL ile eş zamanlı tanı konulan KML olgusunu, nadir görülmesi ve takip-tedavi stratejilerini gözden geçirmek için sunduk.

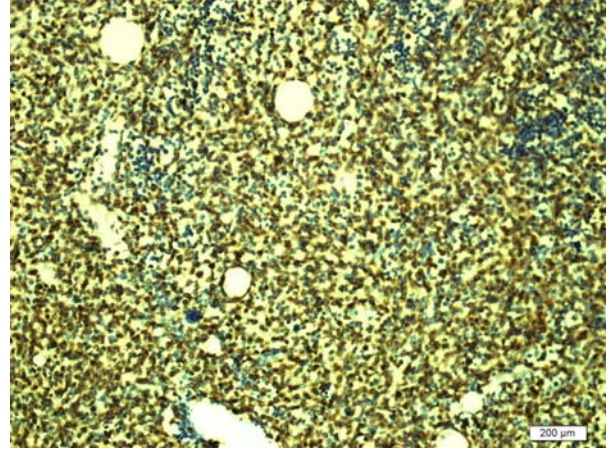
^a Yazışma Adresi: Dr. Murat ALBAYRAK, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, ANKARA, Türkiye
Tel: 0 312 3230876
e-mail: muratalbayrak71@yahoo.com

OLGU SUNUMU

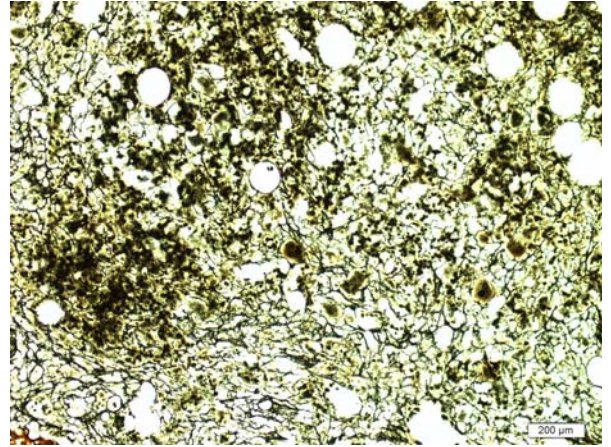
Kırk bir yaşında erkek hasta kliniğimize gece terlemesi, ateş ve kilo kaybı şikayetleri ile başvurdu. Yapılan fizik muayenede kot kenarını 12-14 cm geçen, ağrısız splenomegali ele geliyordu. Lenfadenopati saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit: 800/ μ L, hemoglobin: 8.5 g/dL, trombosit 32.000/ μ L idi. Batın ultrasonografisi yapıldı. Dalak uzun aksı 24 cm olarak bulundu ve masif splenomegali olarak raporlandı. Biyokimya tetkiklerinde CRP: 7.19 mg/l olarak saptandı. Çevre kanı incelemesinde saç şeklinde uzantıları olan mononükleer hücreler görüldü. Hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Patoloji sonucu; "Diffüz-interstisyel paternde B hücreli lenfoid neoplazm infiltrasyonu ile karakterli hipersellüler kemik iliği (Resim-1) ve CD 20 ile infiltrasyonu oluşturan hücrelerde yaygın boyanma izlendi (Resim-2)" olarak rapor edildi. Ayrıca kemik iliği biyopsisinde retikülin lif artışı saptandı (Resim-3). Kemik iliği alındı ve kemik iliğinden akım sitometri çalışıldı. Akım sitometri sonucunda CD 19 % 64, CD 20 % 66, CD 22 + CD 11 c % 67, CD 19+anti kapa % 77, CD 25 % 67, CD 19+CD 103 % 55 idi ve sonuç THL olarak raporlandı. Kemik iliği biyopsi preparatında yapılan TRAP boyası pozitif olarak bulundu. Bu arada RT PCR ile kemik iliğinden bakılan JAK-2 (V617F) gen mutasyonu negatif olarak saptandı. İlginç olarak RT-PCR ile kemik iliğinden bakılan BCR-ABL t(9;22) pozitif olarak geldi. Kantitatif BCR-ABL füzyon transkriptinin oranı ise 0.27 olarak bulundu. Olguda 2 farklı malignitenin bir arada olduğu kabul edildi. Hastaya 0.14 mg/kg/gün dozunda (13 mg/gün) 2-CdA 5 gün süre ile verildi. Tedavi esnasında herhangi bir kanama veya enfeksiyon tablosu olmadı. Hastanın tedavi sonrasında hemogram değerleri giderek yükselmeye başladı. Lökosit ve hemoglobin değerleri tamamen normale geldi. Trombosit değerleri ise 80.000/ μ L'e dek yükseldi. Hastanın halen takip ve tedavisi devam etmektedir. THL 2-CdA ile remisyona girdikten sonra hastaya imatinib başlanması planlanmaktadır. Bu olgu; literatürde eşzamanlı olarak KML ve THL birlikteliği nadir görüldüğü için sunuldu.



Resim 1: Alt kısımda THL infiltrasyonu ve üst kısımda ise miyelogranülositer seri artışı, megakaryositer seri hiperplazisi gösteren hipersellüler kemik iliği biyopsisi (H&E, x200).



Resim 2: THL infiltrasyonunda CD20 ekspresyonu (CD20, x200).



Resim 3: Kemik iliği biyopsisinde retikülin lif artışı (Retikülin, x200).

TARTIŞMA

THL kendine özgü klinik ve patolojik bulguları olan, nadir görülen kronik lenfoproliferatif bir hastalıktır. Hastalar genellikle splenomegali ve pansitopeni ile başvururlar. Hastaların çoğunda monositopeni mevcuttur (5). Tipik THL vakalarının % 99'unda TRAP boyası ile ve vakaların hemen hemen tamamında CD 11c, CD 25 ve CD 103 ile boyanma görülür (5, 7).

THL tanısı olan 172 hastalık bir çalışmada sekonder malignite insidansı % 8.7 olarak bulundu. Bu çalışmada sekonder malignitelerin sadece 2'si hematolojik malignite (1 olgu Hodgkin lenfoma, 1 olgu myelodisplastik sendrom) iken, çoğunluğu cilt tümörleri idi (3). Başka bir çalışmada interferon alfa 2b ile tedavi edilen 69 THL olgusunda ise sekonder neoplazi insidansı % 19 olarak bulundu. Bu % 19'luk grupta hematolojik malignitelerin dramatik olarak artmış olduğu görüldü (5, 6).

Orciuolo ve ark'nın (1) çalışmasında, bu 2 malignitenin birlikte olduğu durumlarda her 2 hastalığa belirgin olarak etkili olması ve önemli hematolojik toksiki-

sitelere yol açmaması nedeni ile interferon tedavisinin uygun olabileceği ifade edilmiştir. Birinci sıra tedavi ile hem PCR, hem de klinik ve laboratuvar olarak yeterli cevap elde eder etmez, her biri tek bir hastalık için selektif ve etkili olan iki farklı ilaç kullanılması önerilmiştir. İlginç olarak immünsüpresif etkileri nedeni ile pürin analoglarının kullanımından kaçınmak gerektiği bildirilmiştir (8, 9).

Bizim olgumuzda başvuru esnasında THL seyrinde sık görülen pansitopeni tablosu mevcut idi. Orciuolo ve arkadaşlarının yayınladığı olguda ise daha çok kronik myeloproliferatif hastalık tablosu ile uyumlu kan tablosu vardı (lökosit: 22660/μL, Hb: 12.3 g/dL, trombosit değeri: 141.000/μL) (1). Yine bu olguya benzer olarak pajor ve arkadaşlarının yayınladıkları olguda da kan tablosu benzer idi (lökosit: 60.000/μL, Hb: 11.9 g/dL, trombosit değeri: 169.000/μL) (4). Buna göre bizim olgumuzda başvuru esnasında THL kliniği var iken, bu 2 olguda ise farklı olarak KML gibi kronik myeloproliferatif hastalık kliniğinin olduğunu söyleyebiliriz. Bunun sebebi eşzamanlı ortaya çıkan THL ve KML birlikteliğinde hangi hastalığın daha baskın olduğu, daha erken ortaya çıktığı ve ön planda olduğu ile izah edilebilir.

Yapılan başka bir çalışmada THL olgularında en etkili ilacın 2-CdA olduğu belirtilmiştir (10). 2-CdA lenfositlerin bölünmesi üzerine etkilidir. Aynı zamanda in vitro çalışmalarda immatür miyeloid hücreleri belirgin olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun dışında KML' de 2-CdA'nın tam hematolojik remisyonu sağladığı, ancak moleküler ve sitogenetik remisyona etkisinin olmadığı gösterilmiştir (11).

KAYNAKLAR

- Orciuolo E, Fazzi R, Galimberti S, et al. Chronic myeloid leukemia and hairy cell leukemia coexisting in a single patient: difficulties at diagnosis and rationale of the therapeutic strategy. *Leuk Res* 2006; 30: 349-53.
- Takahashi N, Miura I, Saitah K, Miura AB. Lineage involvement of stem cells bearing the Philadelphia chromosome in chronic myeloid leukemia in the chronic phase as shown by a combination of fluorescence-activated cell sorting and fluorescence in situ hybridization. *Blood* 1998; 92: 4758-63.
- Jacobs RH, Vokes EE, Golomb HM. Second malignancies in hairy cell leukemia. *Cancer* 1985; 56: 1462-7.
- Pajor L, Kareskai L, Tamaska P, Vass JA, Radvanyi G. Coexistence of chronic myeloid leukemia and hairy cell leukemia of common clonal origin. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 134: 114-7.
- Reeves JE, Robbins BA, Pankey LR, Elias AL, Anderson WF. The simultaneous occurrence of variant hairy cell leukemia and chronic-phase chronic myelogenous leukemia. A case report. *Cancer* 1995; 75: 2089-92.
- Wandrou FA, Bareford D, El-Jehani F. Chronic myeloid leukemia occurring in a patient with hairy cell leukemia. *J Clin Pathol* 2000; 53: 940-1.
- Robbins BA, Ellison DJ, Spinosa JC, et al. Diagnostic application of two-color flow cytometry in 161 cases of hairy cell leukemia. *Blood* 1993; 82: 1277-87.
- Fazzi R, Caraccioli F, Galimberti S, Petrini M. Early reappearance of primary solid cancer in patient treated with purine analogs. *J Chemother* 2003; 15: 406-8.
- Juliusson G, Lenkei R, Liliemark J. Flow cytometry of blood and bone marrow cells from patients with hairy cell leukemia: phenotype of hairy cells and lymphocyte subsets after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood* 1994; 83: 3672-81.
- Saven A, Piro L. Newer purine analogues for the treatment of hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 1994; 330: 691-7.
- Saven A, Piro LD, Lemon R, et al. Complete hematologic remissions in chronic-phase, Philadelphia-chromosome-positive, chronic myelogenous leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine. *Cancer* 1994; 73: 2953-63.

Gönderilme Tarihi: 16.06.2011