

LÖKOSİTOZLA SEYREDEN TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ : OLGU SUNUMU

HAIRY CELL LEUKEMIA WITH LEUKOCYTOSIS: CASE REPORT

Özer TARANOĞLU*, Emine GÜL*, Reyhan Diz KÜÇÜKKAYA*, Öner DOĞAN**,
Meliha NALÇACI*

ÖZET

Tüylü hücreli lösemi nadir görülen kronik seyirli bir lenfoproliferatif hastalıktır. Çoğu kez hastalarda splenomegali ve pansitopeni bulunur, formülde az sayıda tüylü lösemi hücresi görülebilir. Bazı hastalarda periferik kanda tüylü lösemi hücrelerinin artışına bağlı olarak yüksek lökosit sayısı saptanabilir. Bu yazıda başlangıçta lökositozla kendini gösteren bir tüylü hücreli lösemi olgusu bildirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Tüylü hücreli lösemi, variant tüylü hücreli lösemi, lökositoz, kladribin

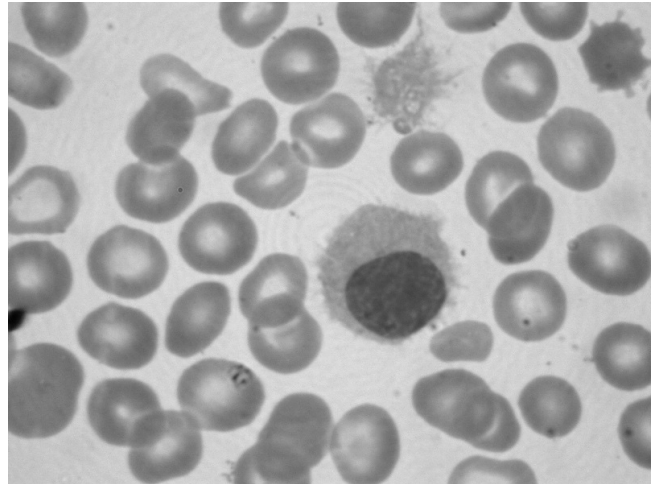
ABSTRACT

Hairy cell leukemia is a rare chronic lymphoproliferative disorder. The patients usually present with pancytopenia and splenomegaly with few circulating neoplastic cells. Occasional patients have elevated leukocyte counts as a result of circulating hairy cells. Here, we report a patient of hairy cell leukemia presenting with leukocytosis.

Key words: Hairy cell leukemia, variant hairy cell leukemia, leukocytosis, cladribine

OLGU

Halsizlik şikayeti ile başvuran 48 yaşındaki erkek hastanın muayenesinde solukluk, kosta kavsini 15 cm geçen, göbek sağ tarafına 7,5 cm taşan dev sert splenomegali saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde, sedimentasyon: 93 mm/s, Hb: 6,2 g/dL, Hct: % 18,9, MCV: 98,8 fL, lökosit: 16500/mm³, trombosit: 34000/mm³ bulundu. Otomatik sayıcıda lökosit dağılımı nötrofil: 700/mm³, lenfosit: 2100/mm³, monosit: 13700/mm³ şeklinde idi. Manuel yaymada monosit görülmedi. Görülen hücrelerin tüylü lösemi hücreleri olduğu saptandı. Ürik asit: 9,5 mg/dL (2,5-7,5 mg/dL), alkali fosfataz: 312 IU/L (90-260 IU/L) LDH: 509 IU/L (240-480 IU/L), gama GT: 62 IU/L (5-85 IU/L) idi. Toraks bilgisayarlı tomografik incelemede kayda değer patolojik bulgu saptanmadı, batin bilgisayarlı tomografik incelemede splenomegali, dalak parankimi içinde en büyüğü 2,5 cm olan multipl hipodens nodüller saptandı. Batin ultrasonografik tetkikinde dalak büyüklüğü 255 mm olarak ölçüldü. Kemik iliği aspirasyonu ile materyal elde edilemedi. Kemik iliği biyopsisi orta derecede retikülin lif artışı içeren diffüz interstisyel karakterde TRAP (+) B hücre fenotipli neoplastik infiltrasyon gösteren hipersellüler kemik iliği şeklinde bulundu (resim 1,2,3). Periferik kandan yapılan tetkikte CD22, CD23, CD11c, CD103, CD25, CD20, HLA-DR (+) olarak değerlendirildi.



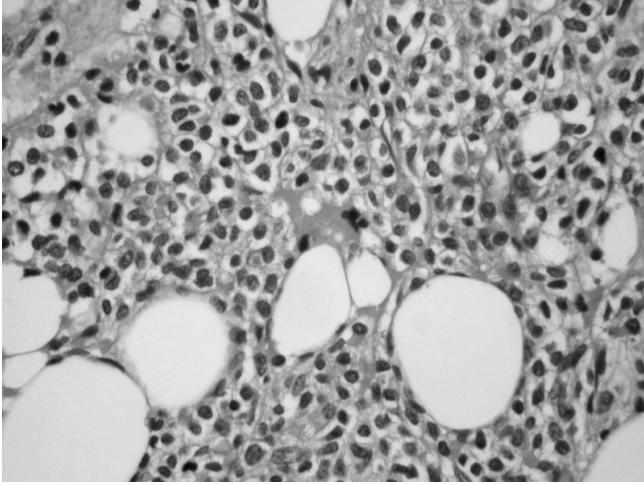
Resim 1: Periferik kanda tipik tüylü lösemi hücreleri (May-Grünwald Giemsa) x 100 büyütme.

Sitogenetik 46, XY şeklinde sonuçlandı. Hastaya kladribin 1 mg/kg/gün başlandı, tedavi 7 gün süre ile uygulandı. Yavaş yavaş dalak büyüklüğü gerilemeye başlayan hastanın lökosit sayısı da giderek düştü. Bu sırada febril nötropeni geliştiği için

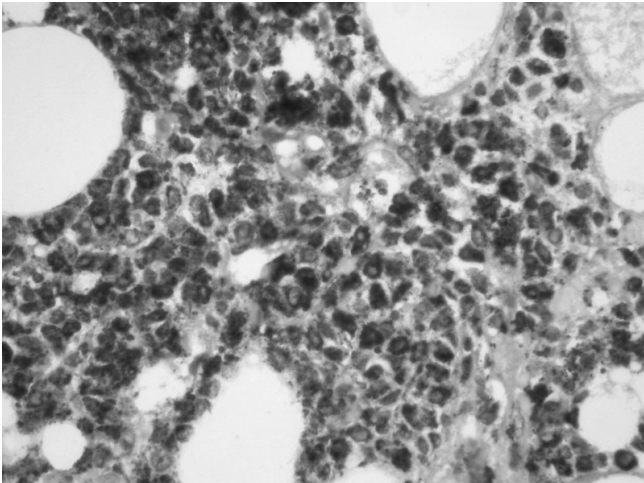
Dergiye geldiği tarih/ Date received: 19.11.2006 - Dergiye kabul edildiği tarih: 18.09.2009

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
(İletişim kurulacak yazar: mnalçaci@hotmail.com)

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul



Resim 2: Kemik iliği biyopsisi. Tüylü lösemi hücreleri ile diffüz infiltrasyon.



Resim 3: Kemik iliği biyopsisinin TRAP ile boyanması.

antibiyotik tedavisi başlandı. Tedavinin bitiminde Hb: 7,9 g/dL, Hct:%24,4, lökosit: 600/mm³, trombosit: 22000/mm³, nötrofil:100/mm³, lenfosit: 400/mm³, monosit:100/mm³ bulundu. Tedavinin 10.gününde LDH ve ürik asit düzeyi, tedavinin 20. gününde de alkali fosfataz ve gama GT değerleri normale döndü. Tedavi süresince 2 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hastada tedavi bittikten sonra kan sayımı düzelmeye başladı. Trombosit sayısı tedavinin 20. gününde 100000/mm³ ün, nötrofil sayısı tedavinin 35. gününde 1500/mm³ ün üzerine çıktı. Tedavinin 45. gününde Hb değeri: 12 g/dL oldu. Tedavinin 3. ayında yapılan kontrolde lenfopeni (lenfosit: 400 /mm³) dışında kan tablosu normal sınırlar içinde idi. Aynı tarihte yapılan kemik iliği biyopsisi de normosellüler kemik iliği olarak değerlendirildi. Retikülin lif artışının kaybolduğu, tüylü lösemi hücrelerinin de görülmediği belirlendi. Toraks ve batin bilgisayarlı tomografik incelemeleri normal bulundu. Tam remisyonda kabul edilen hastanın lenfopenisi de 6. ayda düzeldi. Hasta 1 yıldır remisyonda izlenmektedir.

TARTIŞMA

Tüylü hücreli lösemi kolay tanınan ve purin nükleozid analogu ilaçlarla tamamen iyileşebilen bir hastalıktır. Tipik klinik bulgulara eşlik eden karakteristik sitolojik ve sitoşimik bulgularla tanı konur (2,10). Kemik iliği aspirasyon / biyopsi bulguları ve immunofenotipleme analizleri tanı için gereklidir. Dolayan tüylü lösemi hücresi sayısı az olduğu zaman ya da klinik veya patolojik atipi varsa tanı zor olabilir (2). Splenomegalili hastaların %70 inde pansitopeni saptanır. Tüylü hücreli lösemide en değişken parametre lökosit sayısıdır. Çoğu vaka başlangıçta lökopenik iken az sayıda hastada lökosit sayısı normal veya yüksek bulunabilir. Periferik kanda tüylü hücrelerin yüzdesi 0 ile 100 arasında değişir, ancak lökosit sayısı arttıkça bu yüzde de artar. Hastaların çoğu nötropeniktir (> % 90) ve 1/3'ünde de ağır nötropeni (<500/mm³) bulunur. Hemen daima monositopeni vardır. Bu tanı açısından önemli bir bulgudur (2). Hastamız splenomegalie eşlik eden anemi, lökositoz ve trombositopeni bulguları ile başvurdu. Otomatik cihazla yapılan kan sayımında lökositozun monositlerin artışı ile ortaya çıkmış olduğunu düşündüren bulguların aksine periferik yaymada bunların tipik tüylü lösemi hücreleri olduğu, gerçekte monosit bulunmadığı görüldü. Bu sonuç otomatik kan sayımı ile elde edilen patolojik lökosit formülünün mutlaka periferik yayma yapılarak gözle de kontrol edilmesi gerektiğini vurgulamak açısından önemlidir.

Tüylü hücreli lösemide kemik iliği aspirasyonu ile çoğu kez ilik alnamaz ya da alınan materyal tanı için yeterli olmaz. Bunun nedeni kemik iliğinde retikülin fibrozun artmış olmasıdır (2,6,8). Hastamızda da kemik iliği aspirasyonu ile materyal elde edilemedi. Tüylü hücreli lösemide tipik bulgu olan ince diffüz retikülin fibroz diğer kronik lenfoproliferatif hastalıklarda nadiren bulunur. Kemik iliği biyopsisinde granülosit ve monosit prekürsörleri azalmışken eritroid ve megakaryositik seriler kısmen iyi kalmıştır. Kemik iliği tamamen veya tama yakın infiltratordur. Tüylü lösemi hücreleri düzensiz ince sitoplazmik çıkıntılar içerir. Normal lenfositlerden daha büyük mononükleer hücreler olup TRAP (+) tirler (2,6,8). Hastamızın kemik iliği biyopsi bulguları ile tüylü hücreli lösemi tanısı doğrulandı. Tüylü hücreli lösemide hücreler klonal olgun B hücrelerinden oluşur ve tipik yüzey göstergeçleri taşırlar. CD11c, CD25, CD103 (+), CD5 ve CD10 (-) tir (2,6,8). Hastamızın periferik kandan yapılan immunofenotiplemesinde CD11c, CD25 ve CD103 değerleri (+) bulundu. THL de karakteristik karyotipik anormallik ve prognozla ilişkisi bildirilmemiştir (2). Hastamızda sitogenetik anomali saptanmamıştır. Periferik kanda az sayıda tüylü hücre olması durumunda tanı zor olabilir. Ayrıca variant THL, villöz lenfositli splenik lenfoma ve villöz lenfositli olmayan diğer marginal zon lenfomaları tipik THL ile ayırıcı tanı yapılması gereken lenfoproliferatif hastalıklardır.

Ayırıcı tanıya giren variant THL ve villöz lenfositli splenik lenfoma daha ileri yaşta (ort.70 yaş) ortaya çıkan, monositopeni beklenmeyen TRAP pozitifliğinin ön planda olmadığı hastalıklardır (2,6). Tüm THL olgularının % 10 u variant THL dir. Burada hücre morfolojisi tüylü hücre ile prolenfosit arasındadır. Variant THL olgularında lökosit sayısı genellikle yüksektir, çoğu kez 50000/mm³ aşan bir değerdedir. TRAP pozitifliği ön planda olmayabilir. CD11c ve CD 103 pozitif olabilir, ancak

CD25 bu olgularda (-) bulunur (2,5,6,8). Variant THL tanısı konan hastaların interferon ve purin nükleozid analogları ile tedaviye iyi cevaplı olmadıkları bilinmektedir. Bu hastalarda splenektomi veya rituksimab seçilecek tedavi olmalıdır (5,8). Tedavi cevabına göre seçilmesi gereken tedavi şekli farklı olacağından özellikle lökositozla seyreden THL olgularında mutlaka variant THL ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (2,6,8,10).

Hastamızın tüylü lösemi hücrelerinin görünümü tipik THL ile uyumlu idi, TRAP (+) liği belirgindi. CD25 değeri de (+) olarak bulundu. THL'de standart tedavi purin nükleozid analogları ile yapılmaktadır (2,6). Splenektomi ve interferon günümüzde ancak özel durumlarda seçilecek tedavi yöntemleri durumuna gelmiştir. Çok ağır nötropeni ve infeksiyonun eşlik ettiği hastalarda tedaviye interferon ile başlanmalı ve nötropeni düzelttikten sonra purin nükleozid analogları verilmelidir (2). Kladrinin (2- klorodeoksiadenozin) ve pentostatin (deoksiformisin) bu amaçla kullanılan ilaçlardır (6,8,11). Kladrinin tedavisi belirgin derecede ilik supresyonu ve çoğu hastada febril nötropeni nedenidir (2). Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışma, haftalık uygulanan kladrinin tedavisinin, standart günlük tedavi rejimi kadar etkili olduğunu ancak daha az yan etkiye sahip olmadığını göstermektedir (9). Pentostatin tedavisi sırasında da kreatinin klirensi tedavi öncesi ölçülmelidir (2). THL'de hastalığa ait organomegali ortadan kalkıp, hemoglobin >12 g/dl, trombosit sayısı >100000/mm³ ve nötrofil sayısı >1500/mm³ olduğunda, periferik kanda tüylü lösemi hücresi bulunmayıp kemik iliğinde ise tüylü lösemi hücreleri % 5 in altına inince tam remisyona söz konusudur. Parsiyel remisyona demek için kan sayımının normalleşmesine ek olarak kemik iliğinde başlangıçtaki tüylü lösemi hücresi sayısının > %50 azalmış olması gereklidir (4,6,8,11). Hastamızda 7 gün uygulanan kladrinin tedavisi ile tedavinin 3. ayında yapılan kemik iliği biyopsisi ile de doğrulanan tam remisyona elde edilmiştir. Kladrinin tedavisi alan hastalarda tedavinin 2.- 4. haftasında trombosit sayısının düzeldiği, bunu lökosit sayısındaki artışın izlediği, en son hemoglobin değerinin düzeldiği bilinmektedir (11). Hastamızda da bu bilgiye uygun şekilde tedavi süresince dalak büyüklüğü gerilerken önce trombosit sonra nötrofil en sonra da hemoglobin değerlerinin düzeldiği gözlenmiştir. Nükleozid analogları ve interferon tedavisi öncesi medyan sürvi 50 ay olarak bilinmektedir. Nükleozid sonrası hastaların %95'i 5 yıl yaşarken, % 80'i 10 yıl yaşamaktadır. Nüksetmeden yaşam oranı ise 5 yılda %80, 10 yıldıysa %65'tir (2). İnterferon tedavisi ile tam remisyona oranı %13, parsiyel remisyona oranı %69 iken, purin nükleozid analogları ile tam remisyona oranı %76, parsiyel remisyona oranı %16 bulunmaktadır (6). Ancak hastaların %10'unun nükleozid analoglarına primer dirençli olduğu unutulmamalıdır (2,4,6). Lökositozla seyreden az sayıda THL olgusu bildirilmiştir. Kladrinin tedavisi ile bu olgularda tam remisyona elde edilmektedir (1). Kladrinin tedavisinin kemik iliğindeki fibrozu da belirgin olarak düzelttiği gösterilmiştir (3). THL tanılı 151 hastalık bir hasta serisinin retrospektif değer-

lendirmesinde anemi (Hb<10 g/dl), trombositopeni (trombosit<100000/mm³), lökositoz (>10000/mm³), splenomegali, kemik iliği tutulumu (>% 70) varlığı ile hastalısız yaşam süresi, toplam yaşam süresi ve progresyonsuz yaşam süresi karşılaştırılmıştır. Bu seride sadece lökositoz progresyonsuz yaşam süresini azaltan kötü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (7). Hastamıza uyguladığımız kladrinin tedavisine aldığımız iyi sonuç lökositozun tipik THL de kladrinin tedavi cevabını kötü etkileyen bir bulgu olmadığını desteklemekle birlikte bu bulgunun doğruluğunun geniş vaka serilerinde değerlendirilmesi gereklidir. Lökositozun daha çok variant THL bulgusu olduğu bilinmeli, lökositozla gelen olgularda tipik ve variant THL tanısı ayırımının iyi yapılmasının tedavi seçimi için önemli olduğu unutulmamalıdır. Lökositozun varlığı tipik THL tanılı bu olguda tedaviye cevabı kötü yönde etkilememiştir, ancak remisyon süresinin lökositozla seyreden bu olguda daha kısa olup olmadığı tedavi sonrası takip ile ortaya konacaktır.

KAYNAKLAR

1. Adley BP, Sun X, Shaw JM, Variakojis D. Hairy cell leukemia with marked lymphocytosis. Arch Pathol Lab Med 2003; 127:253-254.
2. Allsup DJ, Cawley JC. The diagnosis and treatment of hairy cell leukemia Blood Rev 2002; 16:255-262.
3. Dedic K, Zak P. Bone marrow fibrosis during therapy of hairy cell leukemia. Cesk Patol 2004; 40:22-24.
4. Else M, Ruchlemer R, Osuji N, Del Giudice I, Matutes E, Woodman A et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs. Cancer 2005; 104:2442-2448.
5. Gupta K, Jasmina A, Malhotre P, Varma N, Vaiphei K, Vohra H et al. Hairy cell leukemia-variant: a case report. Indian J Pathol Microbiol 2005; 48:387-389.
6. Johnston JB. Hairy cell leukemia. Greer JP, Foerster J, Lukens JN et al (ed). Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2004:2465-2484.
7. Quaresima M, Iacobelli S, Tempera S, Frattarelli N, Bizzoni L, Anaclerico B et al. Hairy cell leukemia: Prognostic factors and treatment. Clin Ter 2006; 157:105-109.
8. Robak T. Current treatment options in hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. Cancer Treat Rev 2006; 32:365-376.
9. Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J, Blonski JZ, Kasznicki M, Dwilewicz-Trojaczek J et al. Cladribine in a daily versus weekly Schedule for untreated active hairy cell leukemia. Blood 2007; 109:3672-3675.
10. Shibayama H, Machii T, Yamaguchi M, Tokumine Y, Kitani T. Early age onset of hairy cell leukemia presenting with leukocytosis. Int J Hematol 1996; 64:287-290.
11. Zinzani PL, Tani M, Marchi E, Stefoni V, Alinari L, Musuraca G et al. Long term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Haematologica 2004; 89:309-313.