

AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANISINDAN ÖNCE ORTAYA ÇIKAN VE LENFOMA İLE KARIŞABİLEN GRANÜLOSİTİK SARKOM

GRANULOCYTIC SARCOMA WHICH EMERGES BEFORE THE ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND IS CONFUSED WITH LYMPHOMA

Naciye Demirel YILDIRIM*, Kültigin TÜRKMEN*, Esra HATİPOĞLU*, Mesut AYER*,
Reyhan Diz KÜÇÜKKAYA*, Meliha NALÇACI*, Öner DOĞAN**

ÖZET

Granülositik sarkom; primitif granülositik hücrelerden köken alan, nadir görülen, ekstremitelerde bir tümördür. Granülositik sarkom; akut myeloid lösemiler, myelodisplastik sendrom ve myeloproliferatif hastalıkların seyriinde gelişir ve sıklıkla kemik, yumuşak doku, periost, lenf nodları ve deride görülür. Biz burada, sol baldır ön-yan yüzde lokalize, 6x10 cm. boyutlarında, nodüler görünümlü, biyopsi incelemesinde önce diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı alan, ancak biyopsi materyalinin yeniden değerlendirilmesi sonucunda granülositik sarkom tanısı konan 60-yaşında bir kadın hastayı bildiriyoruz. Granülositik sarkomlar tanı aşamasında sık olarak lenfomalar veya sarkomlar ile karışabilmektedir. Burada, granülositik sarkom tanısı konulurken, karşılaşılan güçlükler irdelendi ve literatür eşliğinde yeniden gözden geçirildi.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, granülositik sarkom, kutanöz granülositik sarkom

ABSTRACT

Granulocytic sarcoma is a rare extramedullary tumor that originates from the primitive granulocytic cells. Granulocytic sarcoma develops during the courses of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome and myeloproliferative diseases and frequently it is observed on the bones, soft tissue, periost, lymph nodes and skin. Here we report a 60 year old female patient who is at first diagnosed as diffuse large B cell lymphoma according to the biopsy result of the 6x10 cm nodular lesion on the anterolateral side of her left calf and at last diagnosed as granulocytic sarcoma upon reevaluation of the biopsy material. Granulocytic sarcomas are frequently confused with lymphomas or the sarcomas. Here the difficulties of the diagnosis of granulocytic sarcoma is discussed and reviewed in association with the literature.

Key word: Acute myeloid leukemia, cutaneous granulocytic sarcoma, granulocytic sarcoma

GİRİŞ

Granülositik (myeloid) sarkom (GS) veya myeloblastoma çoğu kez akut myeloid lösemilerin seyri sırasında ortaya çıkabilir. Bazen de, akselere veya blastik faz kronik myeloid lösemiler başta olmak üzere myeloproliferatif hastalıkların ve myelodisplastik sendromun seyriinde görülebilir (4). Bu tümör hücreleri, myeloperoksidaz boyası ile karakteristik yeşilimsi renk almalarından dolayı "Chloroma" olarak da adlandırılır ve bu özellik 1813 yılında, Burns tarafından tanımlanmıştır (8,9). Akut lösemi ile olan ilişkisi, 1904'de, Dock ve Warthin tarafından bildirilmiştir (8). GS terimi ise, ilk kez, 1966 yılında Rappaport tarafından kullanılmış ve terminolojide yerini almıştır (8,10).

Bu tümörler; genellikle kemik, periost, yumuşak doku, lenf nodları veya deride lokalize olurlar (4,5). En yaygın orbita ve paranasal sinüsler tutulur, ancak, gastrointestinal sistem, genitouriner sistem, meme, serviks, tükrük bezleri, mediasten, plevra, kalp, periton, safra yolları, santral sinir sistemi de tutulabilen alanlardır (4,5,8,10). Semptomlar, lezyonun lokalizasyon yeri ile ilişkilidir (8).GS, çok yaygın olarak, akut myeloid lösemisinin klinik bir başlangıç bulgusu olarak kendini gösterebilir. Bazen, akut myeloid lösemisinin rölapsı veya kronik myeloid lösemisinin blastik transformasyonu ile birlikte, bazen de lösemi bulguları olmaksızın, solid bir tümör şeklinde de ortaya çıkabilir. Bu son durumdaki hastalar izlendiğinde, genellikle 8 gün ile 28 ay içinde (ortalama 7,4 ayda), akut myeloid

Dergiye geldiği tarih/ Date received: 26.01.2007- Dergiye kabul edildiği tarih: 17.08.2007

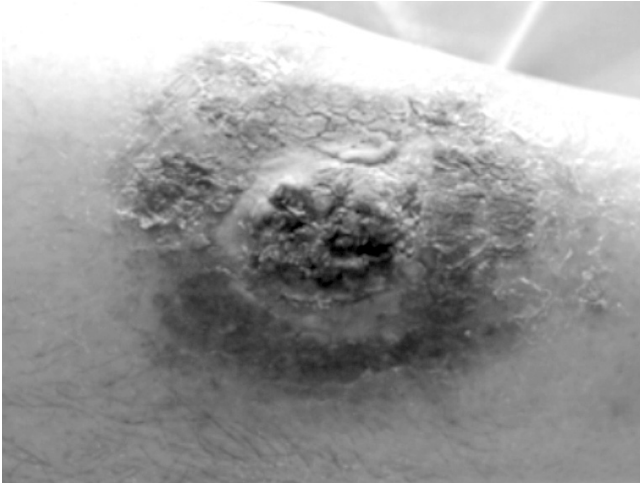
* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul
(İletişim kurulacak yazar: ty@ttnet.net.tr)

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

lösemi geliştiği görülmüştür (8). GS, akut myeloid lösemili hastalar için genellikle kötü prognoz göstergesidir (7).

OLGU

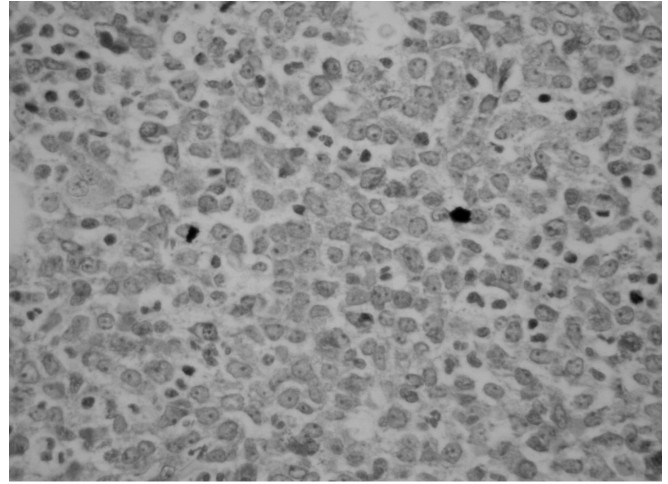
Altmış yaşında, kadın hasta sol bacak tibia ön yüzde mevcut cilt lezyonu ile başvurdu. Yaklaşık 11 ay önce sol bacağına ağrı, ayak parmağından başlayan ve tüm sol bacağına kaplayan şişlik ve kızarıklık nedeni ile hekime başvuran hastanın sol bacağındaki lezyon dışında, fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmamış. Bu sırada yapılan kan sayımı, LDH, ürik asit dahil tüm laboratuvar incelemeleri normal bulunmuş. Selülit tanısı ile hastaya bir ay süre ile parenteral seftriakson tedavisi verilmiş. Şikayetleri biraz gerileyen hastaya daha sonra 3 haftalık oral siprofloksasin tedavisi başlanmış. Bu tedavilerden pek yarar görmeyen hasta 6 aylık bir sürenin sonunda yeniden hekime başvurmuş. Alt ekstremitelerde doppler ultrasonografisi yapılarak derin ven trombozu olmadığı gösterilmiş. Bunun üzerine lezyon yerinden biyopsi yapılmış; biyopsi ile diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı konan hasta merkezimize gönderildi. Hastanın yapılan fizik muayenesinde; sol baldır anterolateral bölgede, yaklaşık 6x10 cm. boyutlarında, kahve renginde bir zemin üzerinde, ortası nekrotik, nodüler tarzda lezyon belirlendi (Şekil 1). Hastanın laboratuvar incelemelerinde; Hgb:8,4gr/dl, Htc:%27,2, WBC:4300/mm³, notrofil:1300/mm³, trombosit:193.000/mm³, sedimentasyon:58mm/h, LDH: 613 IU/L, ürik asit:7,8mg/dl bulundu.



Şekil 1. Hastanın sol alt ekstremitesinde granulositik sarkomun görüntüsü

Diğer rutin laboratuvar incelemeleri normal değerlerde idi. Periferik yayma incelemesinde %10 oranında myeloperoksidaz pozitif (+) blastlar görülmesi üzerine akut myeloid lösemiye eşlik eden GS düşünüldü. Mevcut lezyon yerinden daha önce yapılmış olan biyopsi materyalinin parafin blokları yeniden incelendi. Papiller dermisten başlayarak subkutan yağ dokusuna kadar uzanan bölgede diffüz sayılabilecek nitelikte neoplastik hücre infiltrasyonu belirlendi. İmmünohistokimyasal incelemeler; CD3, CD20, CD34, CD43, CD68, myeloperoksidaz ve TdT antikorları kullanılarak yapıldı. Hücrelerin büyük çoğun-

luğu, CD43(+), myeloperoksidaz(+), CD68 ile yer yer belirgin boyanma izlenmesi üzerine akut myelomonositik lösemi infiltrasyonu (granulositik sarkom) olduğu anlaşıldı. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonu yaymasında; %65 oranında morfolojik olarak, myelomonositik lösemiye düşündürülen blastlar görüldü. Kemik iliği biyopsisinde; granulositik seride matürasyon duraksaması, genç hücre artışı gösteren hiperplazinin varlığı, aşırı blastlı myelodisplastik sendrom veya akut myeloid lösemi olarak değerlendirildi ve yapılan antijenik incelemelerde genç blastik hücrelerde, myeloperoksidaz(+) (Şekil 2), CD68(+), CD3(-), CD20(-) saptandı.



Şekil 2. Kemik iliği biyopsi örneğinde; hücrelerde yaygın myeloperoksidaz immünreaktivitesi (MPO x 40).

Kemik iliğinden yapılan sitogenetik inceleme normal karyotip (46XX) olarak bulundu.

Hastanın kemik iliğinden yapılan akım sitometri incelemesinde; CD13(+), CD45(+), CD68(+), MPO(+) olarak belirlendi; hastaya GS ve akut myeloid lösemi FABM4 tanısı konuldu. Hematoloji servisimize yatırılarak remisyona indüksiyon tedavisi olarak; idarubicin 12mg/m²/gün 1.2.3.'üncü, cytarabin 100mg/m²/gün 1,2,3,4,5,6,7.'nci günlerde verildi. Bu tedavinin sonunda remisyona kontrolü için yapılan kemik iliği aspirasyonunda hiç blast görülmedi. Kemik iliği remisyonda kabul edildi. Ancak sol baldırda bulunan GS da tam düzelmeye sağlanamadı, mevcut lezyonda %50 gerileme görüldü. Bunun üzerine, aynı tedavi protokolü ikinci kez remisyona-indüksiyon amacıyla uygulandı. Yapılan destek tedavilerine ve verilen trombosit suspansiyonlarına rağmen, bu tedavinin onbeşinci gününde, ani gelişen bilinç kaybı, konuşamama nedeni ile çekilen kraniyal BT'sinde ventrikülleri kapatan intraserebral kanama saptandı. Hasta yapılan tüm müdahalelere rağmen bir hafta sonra kaybedildi.

TARTIŞMA

GS, akut myeloid lösemili hastalarda granulositik prekürsör hücrelerin ekstramedüller invazyonundan kaynaklanan nadir bir tümördür. Bu tümör; myeloid sarkom, myeloblastoma veya cloroma olarak da bilinir(4,5,7,9.). GS; akut myeloid lösemi, kronik myeloid lösemi, myelodisplastik sendrom, hipere-

ozinofilik sendrom, kronik idiyopatik myelofibroz ve polisitemia vera ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir (2). Akut myeloid lösemili hastaların % 2 -14'ünde GS gelişebilir (4,7).GS genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde sık görülür. Her iki cins-te eşit oranda rastlanır (3,7,) ve kötü prognoz göstergesidir (7).GS, en yaygın lokalizasyon yerleri sırasıyla %22 deri, %15 ile lenf düğümleridir. GS saptanan diğer bölgeler orbita ,serviks, nazal sinüsler ve vertebralardır (9). GS, deriyi tuttuğunda leukemia cutis adını alır ve lezyon genellikle soliter olarak hızlı büyüyen bir nodül şeklinde ortaya çıkar (7). Bizim vakamızda da hastanın sol baldır antero-lateral bölgede, soliter bir nodül şeklinde ortaya çıktı. Liu ve arkadaşları, 1949-1969 tarihleri arasında, Hiroşima ve Nagazaki'de lösemili hastalarda, GS görülme sıklığını araştırmak için yapmış oldukları 338 vakayı içeren bir çalışmada, vakaların 23'ünde GS saptamışlar, bunların da sıklık olarak %8'inin akut myeloid lösemili vakalarda , % 4'ünde kronik myeloid lösemili vakalarda görüldüğünü bildirmişlerdir(9).GS ile ilişkili çok sayıda hazırlayıcı faktörler mevcut olup bunlardan en önemlileri; sitogenetik anomaliler (t:8-21,inv.(16)), FAB M4, M5 subtipleri, yüksek lökosit sayısı, T hücre markerlarından; CD2, CD4 ve CD7'nin varlığı, kötü beslenme ve düşük sosyo-ekonomik koşullar hazırlayıcı faktörler olarak suçlanmışlardır (9). Bizim vakamız, FABM4 alt tipe sahip akut myeloid lösemi idi ancak sitogenetik anomaliye sahip değildi. GS, başlangıç aşamasında tanıları oldukça güç olup genellikle lenfoma veya sarkom tanısı alabilirler. Bizim vakamızda lösemi bulguları gelişmeden önce diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı almıştı. Neiman ve arkadaşları, 61 vakalık GS serilerinde bu vakaları sadece %44'üne zamanında doğru tanı konulabildiğini, özellikle lösemi öncesi sadece tümöral kitle şeklinde olan vakalarda, malign lenfoma veya sarkom şeklinde yanlış tanıları konulduğunu bildirmişler(6). MD Anderson Kanseri Enstitüsü'nde 1962-1985 tarihleri arasında yapılan bir başka çalışmada, GS tanısı almış 16 vakanın 12'sinde (%75), ilk biyopsi sonuçlarında lenfoma ve nonhematolojik malignite tanısı konulduğu bildirilmiştir (9). Yine, Byrd ve arkadaşları, 72 vakalık GS serilerinin %47'sinin ilk tanıları lenfoma ve sarkom şeklinde yapıldığını bildirmişlerdir(1). Derideki GS, kütanöz B hücreli lenfoma ile klinik ve histopatolojik olarak karışabilir, bu nedenle ayırıcı tanıda immuno-histokimyasal çalışmalar yapılmalıdır. Sıradışı lokalizasyonlarda, normal hematopoetik hücrelerin toplanması ile karakterize nadir bir durum olan psödoklorama, GS ile karışabilir ancak olgun hücreleri içermesinden dolayı kolaylıkla GS'den ayırt edilebilir (7). GS düşünülen hastalarda, rutin hematoksilen-eozin boyamalarında, habis lenfoma sık olarak düşünülen bir tanıdır. Bu nedenle böyle hastalarda immuno-histokimyasal tetkikler ihmal edilmemeli ayrıca tam kan sayımları, periferik yayma, kemik iliği aspirasyon ve biyopsileri doğru değerlendirme için mutlaka yapılmalıdır (8,9). GS teda-

vi şekilleri; cerrahi eksizyon, kombine kemoterapiler ve bu tümörler aynı zamanda radyosensitif oldukları için radyoterapidir (2). Akut myeloid lösemi ile eş zamanlı olarak GS ortaya çıkan hastalarda sistemik kemoterapiye ilave olarak allogenik veya olog kök hücre transplantasyonu başarılı bir tedavinin parçasıdır (3). Başlangıçta yapılan doğru tanı ve erken başlanan antilösemik tedavi, özellikle genç hastalarda uzun bir sağ kalım sağlayarak yüz güldürücü olacaktır (2,3).

Biz burada başlangıçta, sol baldır antero-lateral bölgede nodüller lezyon şeklinde ortaya çıkan GS nedeni ile tetkik edilen ve önce yanıtıcı bulgular nedeni ile diffüz büyük B hücreli non-Hodgkin lenfoma tanısı alan 60 yaşında bir bayan hastayı sunduk. Bu hastaya periferik yayma, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılarak akut myelomonositik lösemi tanısı kondu. Sonuç olarak, lokal tümöral kitlelerde ayırıcı tanıya GS'unda mutlaka girmesi gerektiğini hatırlatmak istedik.

KAYNAKLAR

1. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ. Extramedullary myeloidcell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. J Clin Oncol 1995; 13: 1800-1816.
2. Dutta Roy S, Stafford JS, Scally J, Selvachandran SN. Granulocytic sarcoma of the breast antedating acute myelogenous leukemia. Breast 2004; 13: 242-246.
3. Finnegan DPJ, Jones FGC, McMullin MF. Acute myeloid leukemia with concurrent myeloid sarcoma treated with autologous bone marrow transplantation: two illustrative cases and a literature review. Hematol Oncol, 2005; 23: 133-135.
4. Greer JP, Baer MR, Kinney MC. Acute Myeloid Leukemia in Adults. in Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA, 11th ed., 2004; pp 2103-2104.
5. Lichtman MA. Classification and clinical manifestations of the clonal myeloid disorders, in Williams Hematology. The McGraw-Hill Co. New York, USA, 7th ed., 2006; pp 1152.
6. Neiman RS, Barcos M, Berard C, Bonner H, Mann R, Rydell RE. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. Cancer 1981; 48: 1426-1437.
7. Palit A, Inamadar AC, Athanikar SB, Sampagavi VV, Deshmukh NS, Yelikar BR. An elderly man with a violaceous nodule and anemia. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005; 71; 376-378.
8. Pathak B, Bruchim I, Brisson ML, Hammouda W, Bloom C, Gottlieb WH. Granulocytic sarcoma presenting as tumors of the cervix. Gynecol Oncol 2005; 98: 493-497.
9. Shea B, Reddy V, Abbitt P, Benda R, Douglas V, Wingard J. Granulocytic sarcoma (chloroma) of the breast: a diagnostic dilemma and review of the literature. Breast J 2004; 10: 48-53.
10. Sung Co, Ko YH, Park CK, Jang KT, Heo JS. Isolated biliary granulocytic sarcoma followed by acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a case report and literature review. J Korean Med Sci 2006; 21: 550-554.