

**Lösemi mi, Hematogon mu? (Olgu Sunumu)***Is it Leukemia or Hematogone? (Case Report)*

Ayşe Bozkurt Turhan<sup>1</sup>, Başak Uygun<sup>2</sup>, Özcan Bör<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**ÖZ**

Hematogonlar kemik iliğinin rejenerasyonu sırasında görülebilen B lenfosit kökenli immatür hücrelerdir. Bunlar bazofilik, dar sitoplazmalı, nükleus stoplazma oranı büyük, homojen kromatine sahip, bazen nükleolus içeren ancak granül ihtiva etmeyen hücrelerdir. Morfolojik olarak akut lenfoblastik lösemi veya lenfoblastik lenfomada görülen blastlara benzemelerinden dolayı, sayılarının arttığı durumlarda tanısız problemlere neden olurlar. İnfantlarda nedeni bilinmeyen viral enfeksiyonlar, yüksek doz kemoterapi sonrasında kemik iliğinde artmış oranda görüldükleri bildirilmiştir. Uzamış sarılık nedeni ile hastanemize başvuran ve lenfositoz nedeni ile izleme alınan üç aylık erkek hasta, klinik ve hematolojik değerleri lösemiye çağırırsa da, yenidoğanlarda ve infantlarda lösemi tanısı konurken hematogonların dışlanması gerekliliğini vurgulamak amacı ile tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hematogon, infant, lenfositoz, lösemi

**Türkçe Kısa Başlık:** Lösemi mi, Hematogon mu? (Olgu Sunumu)

## Is it Leukemia or Hematogone? (Case Report)

Ayşe Bozkurt Turhan<sup>1</sup>, Başak Uygun<sup>2</sup>, Özcan Bör<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Faculty Of Eskişehir Osmangazi University, Department Of Pediatrics, Division Of Pediatric Hematology - Oncology

<sup>2</sup>Medical Faculty Of Eskişehir Osmangazi University, Department Of Pediatrics

### ABSTRACT

B-lymphocyte progenitor cells, so-called hematogones, and mature B lymphocytes are normal bone marrow constituents, which are more prominent in the pediatric bone marrow. Increased numbers of hematogones may cause problems in diagnosis because of the morphologic features they commonly share with the neoplastic lymphoblasts of acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. However, an increase in some of hematogones due to unknown viral infections, after high dose chemotherapy had been rarely reported in the literature. We describe here a case of a three-month-old male infant with lymphocytosis associated with increased hematogones in the bone marrow due to an unknown probable viral infection.

**Keywords:** Hematogone, infant, leukemia, lymphocytosis

**İngilizce Kısa Başlık:** Is it Leukemia or Hematogone?

## ***Giriş***

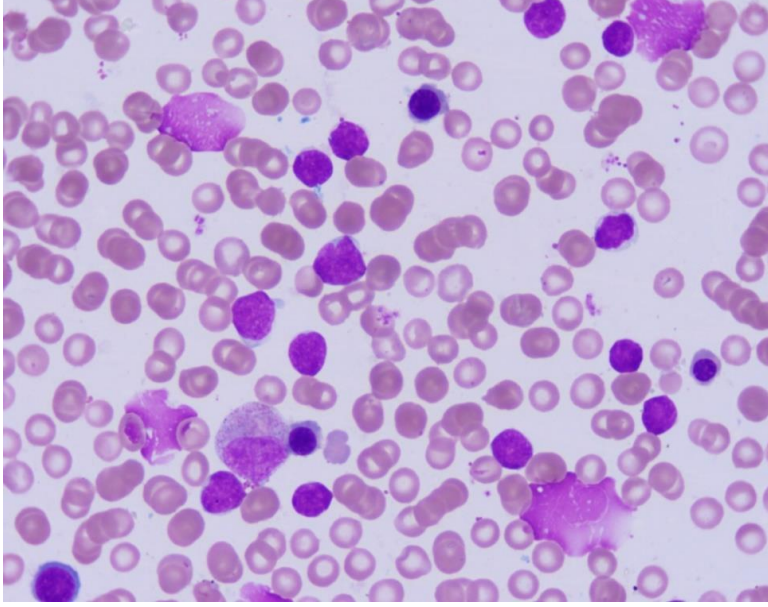
Hematogonlar kemik iliğinin rejenerasyonu sırasında görülebilen B lenfosit kökenli immatür hücrelerdir (1). Bu hücreler, bazofilik, dar sitoplazmalı, nükleus sitoplazma oranı fazla, homojen kromatine sahip, bazen nükleolus içeren ancak granül ihtiva etmeyen hücrelerdir. İnfantlarda ve yüksek doz kemoterapi sonrası kemik iliği rejenerasyonu sırasında görülebirlirler. Hematogonlar ayrıca immün trombositopenik purpura (ITP), demir eksikliği anemisi, doğumsal nötropeni, doğumsal eritrosit aplazisi, bakır eksikliği, amegakaryositozisi kapsayan geniş bir hematolojik hastalık yelpazesinde görülebildiği gibi (2–4), Gaucher hastalığı, retinoblastom ve nöroblastoma gibi durumlarda da saptanabilmektedirler (5–8). Bununla birlikte hematogonlar nedeni bilinmeyen viral enfeksiyonlar sonrasında da kemik iliğinde artmış oranda bildirilmiştir (1,5).

Morfolojik olarak blastlar ile hematogonları birbirinden ayırmak oldukça güçtür (5). Bu sunumda, lenfositöz nedeni ile izleme alınan, tanısında lösemi ve hematogon ayırımında güçlük çekilen bir vaka, lösemi tanısı konurken hematogonların dışlanması açısından dikkat edilmesi gerekliliğini vurgulamak amacı ile tartışılmıştır.

## ***Olgu***

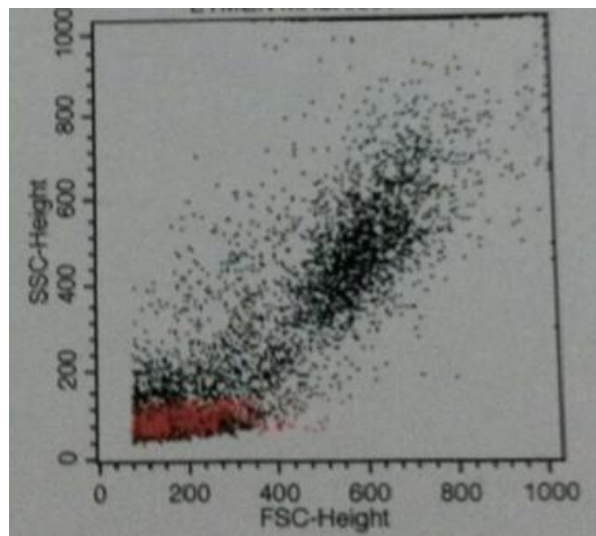
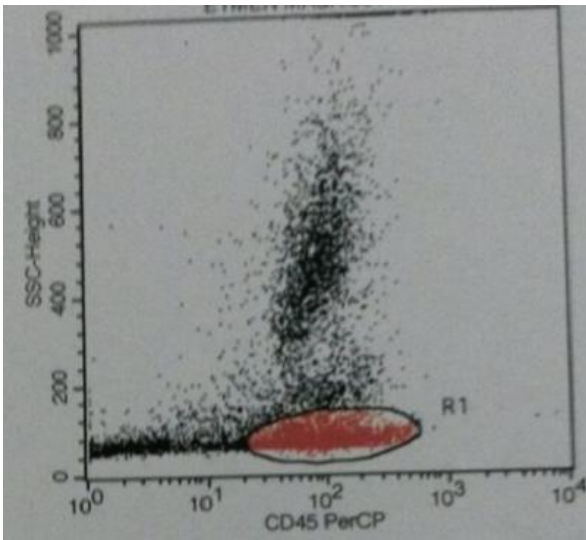
Üç aylık erkek hasta, hastanemize uzamış sarılık nedeniyle getirildi. Fizik incelemesinde boyu 58 cm (%10), kilosu 5400 g (%10–50), baş çevresi 40 cm (%25–50) olan hastanın genel durumu iyiydi, karaciğer orta-klavikuler hatta kot altında 1 cm ele geliyordu, traubesi açıktı. Diğer sistemik muayene bulgularında patolojik özellik saptanmadı. Hematolojik laboratuvar incelemelerinde beyaz küre sayısı 14600/mm<sup>3</sup>, mutlak nötrofil sayısı 800/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 11.9 g/dl, trombosit sayısı 341000/mm<sup>3</sup> bulundu. Periferik yayma incelemesinde eritrosit morfolojisinin normokrom normositer olduğu, %78 lenfosit, %6 nötrofil, %2 eozinofil, %6 monosit, %8 atipik hücre ve her sahada 20–22 adet trombosit olduğu gözlemlendi. Biyokimyasal incelemelerinde ürik asit 2.9 mg/dl, laktat dehidrogenaz 1135 U/L, aspartat transaminaz 44 U/L, alanin transaminaz 36 U/L, total bilirubin 2.6 mg/dl, direkt bilirubin 0.63 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 4 mm/st, C-reaktif protein 0.31 mg/dl olarak bulundu. Periferik yayma incelemesinde %8 oranında atipik hücre görülmesi üzerine kemik iliği aspirasyonu incelemesinde

%40 oranında dar sitoplazmalı, nükleus-sitoplazma oranı artmış, yer yer nükleolusu olan, ince ve gevşek görümlü kromatin ağı sahip morfolojik olarak lenfoblasta benzeyen hücreler görüldü (Resim 1).



**Resim 1.** Hematogonun kemik iliği aspirasyonundaki görünümü.

Eritroid ve miyeloid seri hücrelerinin matürasyonu, megakaryositlerin görünümü normaldi. Mikrobiyolojik testlerde toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüsü (tip 1 ve 2), parvovirüs B19, HIV (human immunodeficiency virus), Epstein-Barr virüsüne ait serolojik incelemeler negatif saptandı. Akış sitometrisi incelemesinde %48 oranında CD10 (*cluster of differentiation*), CD19, CD22 pozitif hücreler saptandı (Resim 2).



**Resim 2.** Akış sitometri analizi görünümü.

Bu bulgularla lösemi ve hematogon ayırımında zorlanılan hasta izleme alındı. Antibiyotik, immünglobulin veya steroid tedavisi verilmeyen hastanın, 20 ay boyunca yapılan izleminde, lösemi lehine bir klinik ve laboratuvar değişikliği gelişmedi.

### ***Tartışma***

Hematogonlar 10–20 micron çapa sahip olup çekirdekleri yuvarlak veya ovaldir. Çekirdek-sitoplazma oranı artmış, çoğunlukla yetersiz sitoplazmaya sahiptirler. Sitoplazma görüldüğü zamanlarda bazofilik görülür ve inklüzyon, granül, vakoul içermez. Nükleer kromatin ağı gevşek fakat homojendir. Çoğunlukla nükleolus yoktur, olduğunda ise küçük ve belirsizdir (2). Hematogonlar lenfoblast gibi terminal-deoksinukleotid transferaz (TdT), CD34, CD10 ve HLA-DR (*human leukocyte antigen*) pozitifliği gösterirler. Ancak hematogon popülasyonu kendi içinde maturasyon gösterdiği için, akış sitometri yöntemi ile yapılan incelemede immatür ve matür B hücrelerini içeren bir spektrum içinde ekspresyona sahipken, lenfoblastlar homojen ekspresyon gösterirler. İmmünhistokimyasal incelemede ise CD34+ ve TdT+ hücrelerin belirgin gruplaşma oluşturmamaları ve dağınık olmaları hematogon popülasyonu lehine kabul edilen bulgulardır (1).

Kemoterapi ya da kemik iliği nakli sonrasında hematogonlar artmış sayıda görülebilir ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile karışabilir (9). Hematogonlar ayrıca, yenidoğan ve infantlarda birkaç hafta boyunca kemik iliğinin normal bileşenleri olarak da görülebilirler (1,5). Morfolojik özellikleri ve immatür B lenfosit fenotip ekspresyonu yönüyle malign lenfoblastlara benzeyebilirler. Blastlarla olan morfolojik benzerliklerinden dolayı malign hastalıkları ekarte etmekte tanısal bir ikilem oluşturarak yanlış tanıya sebep olabilirler. Bizim olgumuzda kemik iliği aspirasyonu yaymasında bu morfolojik özelliklere sahip hücrelere %40 oranında rastlanmıştır. Hematogonların B hücre fenotip ekspresyonu ve morfolojilerine benzerliklerinden dolayı, özellikle sitopeni içeren ya da hepatosplenomegaliye sahip olgularda ALL'yi dışlamak için dikkatli bir ayırıcı tanı yapmak gerekir (2). Kemik iliğindeki B hücre öncüllerinin çocuklarda yetişkinlere göre daha fazla sayıda bulunduğu ve yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir. İki yaşın altındaki infantlarda hematogon ortalaması % 9 iken, 2-5 yaş arasında bu oranın % 3,9'a düştüğü ve 50 yaşın üstündeki hastalarda bu ortalamanın %1'den daha az olduğu bildirilmiştir (8).

ITP, tedavi edilmiş ALL'nin ilik rejenerasyonu sırasında, otolog kemik iliği nakli sonrasında, ilaca bağlı kemik iliği hasarı ve viral enfeksiyonlar gibi çok çeşitli klinik durumlarda da hematogonların arttığı gözlenmektedir (1-2,6,7). Bu veriler, immatür B fenotipini ekprese eden lenfositlerin artan oranının altında yatan temel nedenin, muhtemelen lenfoid popülasyonun immun-stimülasyonunu içeren bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Alternatif olarak, bu durum trombosit kompartmanını içeren geçici hasardan sonraki kök hücre kompartmanının rejenerasyonunun bir sonucu da olabilir (10).

ITP'li hastaların kemik iliğinde ve/veya diğer benign durumlarda hematogonların varlığı, genellikle, neoplastik B hücre öncülü lenfoblastlarla benzer morfolojik ve immunofenotipik özelliklere sahip olmaları sebebiyle tanısal problemlere sebep olabilirler (7). Olgumuzda olduğu gibi nedeni saptanamayan bir viral enfeksiyonunun seyri esnasında da hematogonlar gözlemlenebilir. Literatürde az sayıdaki çocuk vakada kemik iliğinde artmış hematogon ile sitopeni klinik tablosunun gözlemlendiği ve hiçbir olası nedenin saptanmadığı bildirilmiştir. Bu vakalarda saptanamayan bir viral enfeksiyonun sebep olduğu varsayılmıştır (1,5). Hastamızda, akış sitometrisi ile varlıkları doğrulanan hematogonlar için yapılan virüs serolojik belirteç incelemeleri negatif olarak değerlendirilmiş ve lökositoz ile nötropeni için başka hiçbir neden saptanamamıştır. Bu sebeple, olası viral bir enfeksiyonun sebep olduğu artmış hematogon tanısı konularak yirmi ay süresince izlenmiş, klinik ve laboratuvar olarak lösemi düşündürecek bir bulguya rastlanmamıştır.

*Sonuç olarak;* klinik ve hematolojik tablo lösemiye çağrıştırmakta ve artmış immatür B lenfositlerinin kesin nedeni tanımlanamamış olmakla birlikte, yenidoğanlar ve infantlarda lösemi tanısı konurken hematogonların dışlanmasına, infantlarda viral enfeksiyonların da hematogonlarda artışa sebep olacağına dikkat edilmelidir.

## ***Kaynaklar***

1. Rimsza LM, Larson RS, Winter SS, Foucar K, Chong YY, Garner KW, et al. Benign hematogone-rich lymphoid proliferations can be distinguished from B-lineage acute lymphoblastic leukemia by integration of morphology, immunophenotype, adhesion molecule expression, and architectural features. *Am J Clin Pathol* 2000;114:66-75.
2. McKenna RW, Washington LT, Aquino DB, Picker LJ, Kroft SH. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry. *Blood* 2001;98:2498-507.
3. Babusıkova O, Zeleznıkova T, Kirschnerov G, Kankuri E. Hematogones in acute leukemia during and after therapy. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1935-44.
4. Koca E, Buyukasik Y, Cetiner D, Yilmaz R, Sayinalp N, Yasavul U, et al. Copper deficiency with increased hematogones mimicking refractory anemia with excess blasts. *Leuk Res* 2008;32:495-9.
5. Agarwal K, Aggarwal M, Aggarwal VK, Pujani M and Nain M. Increased hematogones in an infant with bicytopenia and leucocytosis:a case report. *Cases Journal* 2010;3:75.
6. Moreno-Madrid F., Uberos J, Diaz-Molina M, Jiménez-Gámiz P, Molina-Carballo A. The presence of precursors of benign pre-B lymphoblasts (hematogones) in the bone marrow of a pediatric patient with cytomegalovirus infection. *Clin Med Oncol* 2008;2:437-9.
7. Akyay A, Falay M, Öztürkmen S, Biçakci Z, Tavail B, Ozet G, et al. Hematogones in immune thrombocytopenic purpura: diagnostic implication. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2011;53:219-24.
8. Rego EM, Garcia AB, Viana SR, Falcao RP: Age-related changes of lymphocyte subsets in normal bone marrow biopsies. *Cytometry* 1998;34:22-9.
9. Kalff A, Juneja S. B-acute leukemic lymphoblasts versus hematogones: the wolf in sheep's clothing. *Leuk Lymphoma* 2009;50:523-4.
10. Smedmyr B, Bengtsson M, Jakobsson B, Oberg G, Totterman TH. Regeneration of CALLA (CD10), TdT and double-positive cells in the bone marrow and blood after autologous bone marrow transplantation. *European Journal of Hematology* 1991;46:146-51.