

Bir Olgu Nedeniyle Hairy Cell Leukemia-Variant ve Ayırıcı Tanısı

Abdullah ALTINTAŞ, Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Orhan AYYILDIZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, DİYARBAKIR

ÖZET

Hairy-cell leukemia-variant nadir görülen, splenomegali ve lökositoz ile karakterize kronik B hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Morfolojik ve immünofenotipik olarak Hairy-cell leukemia ve B-Prolenfositik Lösemi arasında bir ara form olarak değerlendirilmektedir. Nadiren rutin tetkikler esnasında tanı konan olgular olmasına rağmen, çoğu vaka masif splenomegaliye bağlı karında dolgunluk ve şişkinlik şikayetleri ile başvurmaktadır. Bu raporda, 2 yıldır devam eden karında şişkinlik, erken doyma ve gece terlemesi olan, Variant form Hairy cell leukemia tanısı konan 72 yaşında bayan bir hasta sunulmaktadır. Bu raporda Hairy-cell leukemia-variant klinik ve laboratuvar özellikleri literatür ışığında tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Hairy cell lösemi, Hairy cell lösemi-Variant, Lenfoproliferatif hastalıklar

ABSTRACT

Hairy Cell Leukemia Variant and Differential Diagnosis: Case Report

Hairy-cell leukemia-variant is an uncommon chronic B cell lymphoproliferative disorder, characterized by splenomegaly and leukocytosis. A variant form of Hairy-cell leukemia has been considered with features intermediate between Hairy-cell leukemia and B-prolymphocytic leukemia. Although there are some cases diagnosed during routine diagnostic tests, most of them admit with abdominal discomfort secondary to massive splenomegaly. A 72-years old female patients with abdominal distention, early satiety, and night sweating for 2 years admitted and a diagnosis variant form of hairy cell leukemia was established. In this report, we discussed clinic and laboratory features of Variant-Hairy cell leukemia.

Key Words: Hairy cell leukemia, Hairy cell leukemia-Variant, Lymphoproliferative disorders

GİRİŞ

Hairy-Cell Leukemia-Variant nadir görülen, splenomegali ve lökositoz ile karakterize kronik B hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır (1). HCL tüm lösemilerin %2 gibi az bir kısmını meydana getirirken HCL-Variant form tüm HCL vakalarının sadece %10'unu oluşturur (2). 1980 yılında Cawley ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Morfolojik ve immünofenotipik olarak HCL ve B-Pro-lenfositik Lösemi arasında bir ara form olarak değerlendirilen HCL-Variant formun ayrı klinikopatolojik antite olup olmadığı da tartışma konusudur (3,7). Variant formun herhangi bir kimyasal ajanla, karsinojenle, radyasyon veya viral enfeksiyonlar ile ilişkisi saptanmamıştır (2). HCL'de belirgin erkek predominansı, familial birikim bildirilmişken (4), variant formda erkek kadın oranı (1.6/1) hemen hemen eşittir, familial predispozisyon bildirilmemiştir.

Variant form tipik HCL'ye nazaran daha yaşlı hasta popülasyonunu etkiler. Vakaların %85'inde splenomegali, %19'unda hepatomegali, %15'inde lenfadenopati tespit edilmiştir (2). Ortalama beyaz küre sayısı $34 \times 10^9/L$ bulunmuş olup, olguların %29'unda hemoglobin 10 g/dL'nin altında, %43'ünde trombositler $100,000/mm^3$ 'ün altındadır. HCL vakalarının %98'inde monositopeni, %80'ninde nötropeni gözlenirken, Variant formda nötropeni ve monositopeni gözlenmez (2,5). Nadiren rutin tetkikler esnasında tanı konan olgular olmasına rağmen, çoğu vaka masif splenomegaliye bağlı karında dolgunluk, şişkinlik şikayetleri ile başvurur. Hastaların çoğunda tanı anında lökositoz saptanırken %10 oranında normal beyaz küre sayısı ile karşılaşılabılır. Beyaz küre sayısı normal olan hastaların periferik yaymaları incelendiğinde atipik tüylü hücreler gözlenir. Olguların yarısından azında görülen anemi ve trombositopeni kemik iliği yetmezliğinden ziyade masif splenomegali ile ilişkili hipersplenizme bağlıdır. Biyokimyasal parametrelerden karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükseklik, ürik asit yüksekliği ve hafif LDH artışı görülebilir (2).

Morfolojik olarak variant tip lenfositler bol stoplazmalı, stoplazmik projeksiyonların gözleendiği santral yerleşimli yuvarlak nükleuslu, belirgin tek nükleolus gözlenen, nükleusların prolenfositlere, stoplazmanın hairy-cell hücrelerine daha çok benzediği hücrelerdir (2,4,5,6).

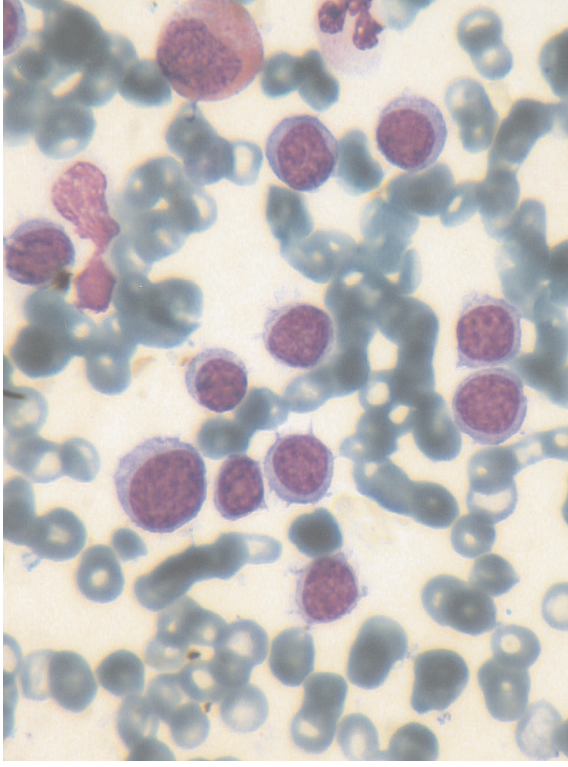
Kemik iliği kolaylıkla aspire edilebilir (5), tipik HCL'ye nazaran retikülün fibrozis hafiftir (2,5). Bu da aspirasyonun daha rahat yapılmasını açıklar. Kemik iliği tutulum paterni çoğu vakada intersitisyeldir. Daha az oranda mikst, interstisyel ve nodüler tutulum paterni görülür (2). İmmünofenotipik olarak membran FMC7, CD19, CD20, CD22, HLA-DR, smIg, CD11c, CD103 pozitif bulunur. CD23 CD25, anti-HC2, CD5 negatiftir. Nadiren CD10, CD38 pozitif olabilir (2,5,6). Ortamla survey 9 yıldır. Tedavide splenektomi, splenik radyasyon, nükleozit analogları, fludarabine kullanılmıştır (2).

OLGU SUNUMU

72 yaşında bayan hastanın 2 yıldır devam eden karında şişkinlik, erken doyma, zaman zaman gece terlemesi mevcuttu. İki buçuk yıl önce yapılan ultrasonografide hafif dalak büyüklüğü tespit edilmiş. O zaman bakılan hemogram normal bulunmuş. Bir yıl önce başvurduğu merkezde KLL tanısı konulmuş ve o zamandan beri 15 günde bir 40 mg klorambusil alıyormuş. Fizik muayenede kot kavisini 12 cm geçen masif splenomegali saptandı. Lenfadenopati yoktu. B.K. 134.000, Hgb 10.2 g/dl, Plt 88.100 bulundu. Ürik asit 6.5 mg/dl idi. Periferik yaymada normal lenfositlerin yaklaşık iki katı boyunda, santral nükleuslu, bazılarında tek nükleolus olan, bol stoplazmalı, belirgin dağınık stoplazmik projeksiyonları olan hücreler izlendi. Kemik iliği rahat aspire edildi. Periferik yaymadakine benzer lenfositlerle infiltrate olduğu görüldü. İmmünofenotipik analizde CD19, CD20, CD22 pozitif bulundu. CD5, CD10, CD25 negatif saptandı. Batın tomografisinde dalak ileri derecede büyük olup (230 mm), lenfadenopati yoktu. Toraks tomografisi normaldi. Mevcut bulgularla variant form HCL tanısı konan hastaya cladribine veya alternatif olarak splenektomi önerildi.

TARTIŞMA

Oldukça nadir görülen B hücreli kronik lenfoproliferatif bir hastalık olan HCL variant form WHO klasifikasyonunda HCL içinde değerlendirilmesine rağmen çoğu araştırmacı tarafından morfolojik ve immünofenotipik özellikleri dikkate alınarak B-PLL ve HCL arasında bir ara form olarak farklı bir



Resim 1. Kemik iliği aspirasyonu: Santral nükleuslu, belirgin stoplazmik projeksiyonlu lenfoid hücreler (Giemsa X100).

klıniko-patolojik antite olarak değerdendirilmiştir (6). Prognoz ve tedaviye cevabı HCL'den farklıdır.

Kronik lenfoproliferatif hastalıklarda; sitomorfolojik bulgular, immünojenotipik analiz, klinik, sitogenetik ve moleküler çalışmalar birlikte değerdendirilerek tanı konur. Bununla birlikte çoğu zaman klinik ve morfolojik bulgular dikkatli değerdendirilirse tanı ve ayırıcı tanı yapmamız kolaylaşır.

HCL variant formda ayırıcı tanıda önemli olan malign B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar B-PLL, Splenik villöz lenfositli lenfoma ve HCL' dir.

Variant form HCL daha yaşlı hastalarda görülür. Yaş ortalaması V-HCL'de 71 iken, HCL'de 52'dir (2,4,6). HCL erkeklerde daha sıktır. Erkek kadın oranı 4/1'dir. Variant formda ise erkekler ile kadınlar arasında hemen hemen eşit oranda (1.6/1) görülür (2). Variant form vakaların %90'ında lökositoz ile seyrederek (2,6). HCL vakalarının %80'inde ise tanı esnasında pansitopeni gözlenir. Ancak %20 vakada total beyaz küre artmıştır.

Beyaz kürenin 50.000'i geçtiği hasta oranı ise %4'tür (5,7,8).

HCL'de %80 oranında nötropeni, %98 monositopeni gözlenir (5). Variant formda ise nötropeni ve monositopeni olağan değildir (2,6).

TRAP boyası HCL'de spesifik olmamakla beraber %95'ten fazla vakada pozitifdir (5). Variant formda ise TRAP pozitif vakalar bildirilmişse de genellikle negatiftir (5,6,7).

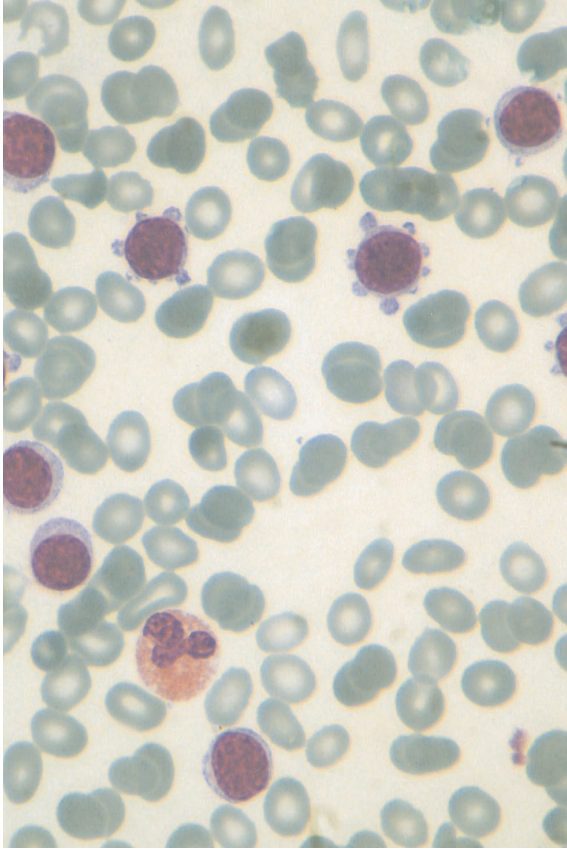
Morfolojik olarak variant form ile klasik HCL lenfositleri arasında farklar vardır. Variant formda nükleus santral yerleşimli, nükleer kromatin ağı daha kaba-heterokromatik görünümlü, nükleolus belirgindir. Nadiren bilobe nükleuslu hücreler gözlenebilir. Nükleo-stoplazmik oran artmıştır (4-7). HCL'de ise nükleer kromatin paterni homojendir. Belirgin nükleolus nadiren gözlenir. Nükleo-stoplazmik oran düşüktür. Çekirdek ekzantrik yerleşimli olabilir (5,7).

Variant formda serumda paraprotein tespit edilmez (6). HCL'de ise monoklonal gamapati bildirilmiştir (4). Variant formda kemik iliği rahat aspire edilir. Biyopside hematopoetik rezerv iyidir. Vakaların %75'inde interstisyel tutulum paterni gözlenirken %10 oranında daha ağır interstisyel ve nodüler tutulum gözlenir. Çoğu vakada hafif-orta dereceli retikülin fibrozis artışı vardır (2,6). Tipik HCL'de ise diffüz retikülin fibrozis nedeniyle ilik aspire edilemez (Dry tap). Klasik infiltrasyon paterni diffüzdür. Bal peteği görünümü (honey comb) olarak tarif edilmiştir (5).

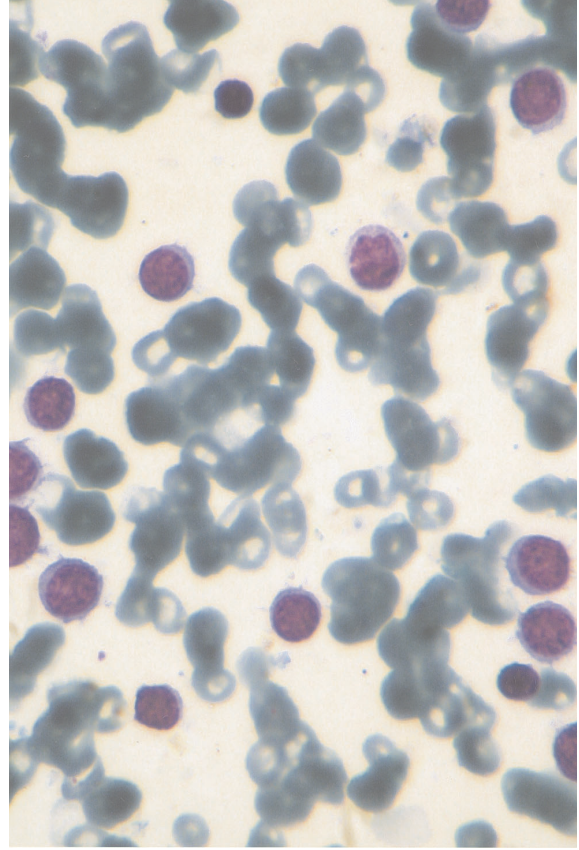
Hücrelerin immünojenotipik analizinde de bazı farklılıklar vardır. Tipik HCL'de çoğu vakada CD19, CD20, CD22, surface Ig, FMC7, HLA-DR, CD25, HC2, CD11C, CD103 pozitif bulunur. Variant formda ise CD25, HC2 negatiftir. CD103 vakaların yarısında pozitif olabilir (2,5,6,7).

Variant formun tedaviye cevabı ve prognozuda HCL'den farklıdır. IFN- α cevabı kötüdür. Cladribine ile komplet remisyona bildirilmiştir. HCL ile kıyaslandığında ortalama survey 9 yıla karşılık HCL'de 12 yıldan fazladır (2,5,9).

Variant form HCL'nin B-PLL ve villöz lenfositli splenik lenfomadan da ayrılması gerekir. B-PLL'de stoplazmik villöz projeksiyonlar gözlenmez. Lenfositler biraz daha küçüktür. Stoplazma variant form lenfositlerine nazaran daha azdır. Dalak his-



Resim 2. Periferik yayma: Santral nükleuslu, belirgin stoplazmik projeksiyonlu lenfoid hücreler (Giemsa X100).



Resim 3. Periferik yayma: Santral nükleuslu, belirgin stoplazmik projeksiyonlu lenfoid hücreler (Giemsa X100).

tolojik olarak incelendiğinde beyaz pulpa ve kırmızı pulpa birlikte tutulmuştur. İmmünofenotipik olarak B-PLL vakalarının %39'unda zayıf CD25 pozitifliği saptanır (2,10).

Villöz lenfositli splenik lenfomada klinik olarak belirgin splenomegali mevcuttur. Lenfadenopati gözlenmez. Beyaz küre sayısı artmıştır. Fakat $25 \times 10^9/L$ 'yi pek geçmez. Bazı vakalarda IgM sınıfında paraprotein ve Coomb's pozitif hemolitik anemi saptanır. Splenik beyaz pulpa infiltrasyonu görülür. Değişik derecelerde kırmızı pulpa tutulumu olabilir. Morfolojik olarak neoplastik hücreler KLL lenfositlerinden biraz büyük fakat HCL lenfositlerinden küçüktür. Lenfositler daha bazofilik sitoplazmalıdır. Nükleo-sitoplazmik oran çekirdek lehine artmıştır. Sitoplazmik projeksiyonlar daha kısa ve incedir. Tek uzun bir projeksiyon halinde hücrenin bir kutbunda toplanmış gibi görülürler. Variant form hücrelerine nazaran daha

oval bir görüntü sergilerler. Kemik iliği biyopsisinde retikülün fibrozis gözlenmez. Kemik iliği tutulum paterni değişiklikler gösterebilir. Yamalı, nodüler, interstisyel, diffüz, intrasinuzoidal olabilir. İmmünofenotipik özellikler ise variant forma benzer (2,5,7).

Daha önce KLL tanısı konan olgumuzda klorambusil kullanılmış ve herhangi bir yanıt alınmamıştı. Yeniden değerlendirilen olguya variant form HCL tanısı kondu. Olguya yedi gün 0.1 mg/kg/gün sürekli intravenöz infüzyonla cladribine uygulandı. Parsiyel remisyon elde edildi.

Sonuç olarak; Masif splenomegalinin ön planda olduğu, lenfadenopatinin pek gözlenmediği klinik prezentasyonda, benzer özellikler taşıyan bazı B hücreli kronik lenfoproliferatif hastalıkların ayrıca tanısını variant form HCL olgusu aracılığıyla yapmaya çalıştık. Ayrıca tanıda faydalı olabilecek morfolojik, dalak ve kemik iliği tutulum paterni,

immünofenotipik özellikleri inceledik. Dikkatli yapılan sitomorfolojik inceleme ve klinik değerlendirmenin ayrıntıdaki önemini gözlemledik.

KAYNAKLAR

1. Wong KF, Kwong YL, Hui K. Hairy Cell Leukemia Variant with t(2;8)(p12;q24) abnormality. *Cancer Genet Cytogenet* 98;102-105, 1997.
2. Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D. The Variant Form of Hairy Cell Leukemia. *Best Practice&Research Clinical Haematology* 16(1):41-66, 2003.
3. Cawley JC, Burns GF, Hayhoe FJ. A Chronic Lymphoproliferative Disorder with Distinctive Features: a distinct variant of hairy cell leukemia. *Leuk Res* 4:547-559, 1980.
4. Saven A. Hairy Cell Leukemia. In: Williams Hematology. Beutler E, Lichtman M.A, Coller B.S, Kipps TJ, Seligsohn U.(Eds) 6 th. Ed Mc Graw-Hill Comp. 2001:1195-1202.
5. Johnston JB Hairy Cell Leukemia. In: Wintrob's Clinical Hematology. Greer.JP, Foerster J, Lukens JN, et al. (Eds) 11 th.ed. Philadelphia Lipincott Williams&Wilkins 2004:2465-2484.
6. Sainati BL, Matutes E, Mulligan S, et. al. A Variant Form of Hairy Cell Leukemia Resistant to α -Interferon: Clinical and Phenotypic Characteristics of 17 Patients. *Blood* 76(1):157-162, 1990.
7. Gascoyne RD. Differential diagnosis of the Chronic B-Cell Lymphoid Leukemias. In:Chronic Lymphoid Leukemias. Cheson B.D(ed) 2 th.ed. Marcel Dekker, Inc. 2001:209-230.
8. Bouroncle BA. Leukemic Reticuloendotheliosis (hairy cell leukemia). *Blood* 53:412-436, 1979.
9. Palomera L, Domingo JM, et.al. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) therapy in hairy cell leukemia variant. A report of three cases. *Haematologica* 87:107-108, 2002.
10. Dearden C. Prolymphocytic Leukemia of B-and T-cell Types.In: Chronic Lymphoid Leukemias. Cheson B.D(ed) 2 th.ed. Marcel Dekker, Inc. 2001, p: 525-541.

Yazışma Adresi:

Yard. Doç. Dr. Abdullah ALTINTAŞ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları-Hematoloji Bilim dalı
21280 DİYARBAKIR

Tel: (0.412) 248 82 33

Faks: (0.412) 248 84 40

e-mail: draaltintas@dicle.edu.tr