

İki Erkek Kardeşte Kronik Lenfositik Lösemi Olgusu

A Case of Chronic Lymphocytic Leukemia in Two Brothers

İlhami GÜLTEPE¹, Tuba ÖZKAN¹, Güven ÇETİN²

¹Department of Internal Medicine, Bezmalem Vakıf University, İstanbul, Turkey

²Department of Hematology, Bezmalem Vakıf University, İstanbul, Turkey

Öz

B hücreli lenfoproliferatif hastalıklara ait klinik belirti ve bulgular olmaksızın periferik kanda monoklonal B hücre sayısı < 5000/ μ L olmasıyla karakterize monoklonal B hücreli lenfositöz familial KLL'nin gelişiminde önemli bir risk faktörü kabul edilmektedir. Lenfositözu olan ve ailesinde KLL tanısı olan olguların erken dönemde akım sitometri ile tetkiki ise monoklonal B hücreli lenfositöz tanısı ve takibini sağlamaktadır. Olgumuzda, kardeşi kronik lenfositik lösemi olan ve erken dönemde lenfositöz ile prezente olan 56 yaşında hastanın 2 yıl sonra evre 1-2 kronik lenfositik lösemi tanısı aldığı anlatılmıştır. Aile öyküsü olan bireylerde lenfosit artışının yakından takibinin önemi vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, familial form, monoklonal B hücreli lenfositöz

ABSTRACT

Monoclonal B-cell lymphocytosis is accepted as an important risk factor for developing lymphocytosis familial chronic lymphocytic leukemia (CLL) but does not meet the criteria for B-cell lymphoproliferative disease, and patients with <5,000 (but not 0) CLL-phenotype B-cell lymphocytes per mm^3 . Individuals with lymphocytosis who have relatives diagnosed with CLL should undergo flow cytometry for early diagnosis. In our study, a 56-year-old patient's brother had been early diagnosed with CLL and with lymphocytosis, and the patient was diagnosed with class 1-2 CLL after 2 years. We emphasize that individuals having a family history of CLL should be closely monitored.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, familial form, monoclonal B-cell lymphocytosis

Giriş

Kronik lenfositik lösemi monoklonal orijinli, yetersiz fonksiyondaki lenfositlerin artışı ile karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. Olgun B hücreli küçük lenfositik lenfoma ile (small lymphocytic lymphoma-SLL) birlikte İndolent Non Hodgkin Lenfomalar içinde değerlendirilmektedir (1). Batı ülkelerinde lösemi hastalarının %30'unu oluştururken insidansın Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 4 /100.000, Avrupada ise 5 /100.000 olduğu saptanmıştır. Asya ülkelerinde ve Japonya' da ise batı ülkelerine göre çok daha az oranda görülmektedir. Kadın/erkek oranı ise 1/2' dir. Ülkemizde yapılan retrospektif çalışmalarda da benzer oranlar görülmüştür ve ortalama yaşın 63±2 olduğu belirtilmiştir. Ancak hasta analizlerinde genç popülasyonda da (<45 yaş) hastalara rastlanmaktadır (2).

Etyoloji tam olarak aydınlatılamasa da radyasyon, infeksiyon etkenleri, toksik ilaç ve kimyasala maruziyet gibi çevresel faktörler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak Amerikada yaşayan Asya'lı göçmenlerde hastalık insidansında farklılık görülmemesi, hastalığın ortaya çıkmasında çevresel faktörlerin yanı sıra genetik ve/veya yaşam tarzının da etkiliği olabileceğini göstermiştir (3). KLLde genetik yatkınlık, bazı ailelerde birden çok KLL olgusunun görülmesi ile desteklenmiştir (4).

Kronik lenfositik lösemi tanısı ile takipli hastaların akrabalarında lenfoid, hematolojik ve solid tümör maligniteleri beklenenden çok daha fazla sıklıkla görülmektedir (5). Sağlıklı grubun yakınları ile karşılaştırılmasında da KLL gelişme riskinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu malignite gruplarına ek olarak KLL hastalarının birinci derece yakınlarında daha sık rastlanan, KLL ile klinik benzerlik göstermesine rağmen daha düşük oranda B hücre çoğalması ile karakterize bir diğer tablo da monoklonal "B" hücreli lenfositöz (MBL) kavramıdır (5). Ancak akrabalarında asemptomatik seyir gösteren MBL varlığının da hastalarda KLL gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (6).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İlhami GÜLTEPE; Bezmalem Vakıf Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: drigultepe@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.02.2016
Kabul Tarihi / Accepted: 25.04.2016

©Telif Hakkı 2016 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2016 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalemscience.org

Familiyal KLL'nin klinik özelliklerine dair yeterli doküman bulunmamaktadır. Ancak ailesel KLL'nin klinik özellikleri ve prognostik belirteçleri ile sporadik KLL arasında çok belirgin bir fark görülmemiştir (7). KLL tanılı 1449 hastanın aile öyküsünün ele alındığı bir çalışmada kadınlarda familiyal KLL'nin daha sık görülmesi haricinde belirgin bir fark saptanmamıştır (7).

Bu yazıda kardeşi kronik lenfosit lösemi tanısı ile takip edilen ve kliniğimize lenfadenopati ile başvurmuş yeni tanı KLL olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Hasta tıbbi bilgilerinin tıbbi makalelerde ve dergilerde kullanımına yazılı onay vermiştir.

56 yaşında erkek hasta polikliniğimize boyunda şişlik nedeniyle başvurdu. Özgeçmişinde kronik bir hastalık öyküsü olmayan hastanın öyküsünde erkek kardeşinin 5 yıl önce KLL tanısı aldığı ve evre 0-1 KLL olarak ilaçsız takip edildiği öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde boyunda en büyüğü 20*10 mm boyutlarında olmak üzere multipl lenfadenopati (LAP) ve traubede matite saptandı. Diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Periferik yayması lenfosit hakimiyetinde olup atipik hücre görülmedi. Laboratuvar tetkikleri; Hb: 13,5 g/dL, Plt: 164.000/uL, Wbc: 58150/ uL, Lenfosit: 53070/ uL, BUN: 16,8 mg/dL, Kreatinin: 0,7 mg/dL, Na: 137 mmol/L, K: 4 mmol/L, Ca: 8,8 mg/dL, T. Protein: 7,1g/dL, Albumin: 4,1 g/dL, AST: 19 U/L, ALT: 11 U/L, GGT: 10 U/L, ALP: 98 U/L, T. Bilirubin: 0,4 mg/dL, D. Bilirubin: 0,09 mg/dL, ESR: 8mm/sa, CRP: 0,1 mg/L, INR: 1,2, viral seroloji negatif, serum IgA, IgG, IgM düzeyleri normal olarak sonuçlandı. Periferik kan akım sitometri analizinde lenfositlerin %94'ünü oluşturan ve CD19⁺⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD5⁺, CD23⁺, CD43⁺, DR⁺, sIg⁺, Kappa⁺ immunfenotipi gösteren monotipik B-lenfosit hücre proliferasyon saptandı. Kemik iliği aspirasyon yaymada prolenfosit artışı olmaksızın %60 oranında lenfosit hakimiyeti görüldü. Karyotip inceleme 46XY olup kromozom analizinde kromozom anomalisine rastlanmadı. Kemik iliği biyopsi, immünofenotipik ve morfolojik bulgular ışığında kronik lenfositik lösemi ile uyumlu değerlendirildi. Bilgisayarlı tomografi görüntüleme boyun, toraks ve batında en büyüğü 24*15 mm boyutlu multipl LAP ile splenomegali (163mm) görüldü. 2 yıl önce yapılan tetkiklerinde lenfosit hakimiyetinin olduğu görülen hasta RAİ evrelemesine göre Evre-2 KLL olarak değerlendirildi. Mevcut bulgular ve klinik ile hematoloji poliklinikte tedavisiz 3 ay aralıklı takibe alındı. 1. yıl sonu kontrolünde laboratuvar değerleri stabil seyretmektedir.

Tartışma

Kronik lenfositik lösemi (KLL), lösemilerin içinde en sık görülen ve popülasyonun yaklaşık % 2'sini etkileyen bir formdur. Hastalığın familiyal subtipi aile üyelerinden en az bir bireyde bile görülmesi ile sporadik olgulardan ayrılmaktadır (4). Etkilenen bireylerin ailelerinde KLL görülme riskinin 3-7 kat

arttığı gösterilen epidemiyolojik çalışmalar hastalığın familiyal formunun daha iyi tanınmasını sağlamış ve KLL hasta grubunun % 5'ini oluşturduğunu göstermiştir (8).

Familiyal formun ortaya çıkmasında öncelikle genetik faktörler sorumlu tutulmasına rağmen çevresel faktörlerin de etkili olduğu gösterilmiştir. KLL ailelerinin genetik yapısının incelendiği çalışmalarda bu aile üyelerinin içinde KLL yanı sıra birçok başka lenfoproliferatif hastalığın da (Hodgkin -NonHodgkin Lenfoma, Waldenström Makroglobulinemi, MBL) olduğu saptanmıştır (4). Uzak aile üyeleri arasındaki geçişi de gösteren pedigril analizleri varyant B-hücreli malignitelere paylaşılan genlerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu analizler basit bir genetik geçiş ile izah edilememektedir (9). Genetik epidemiyolojiye dair yapılan çalışmalardan birinde aile üyelerinde kromozom 1q, 3q, 6q, 12q, ve 13q'da; bir diğerinde ise kromozom 11p11,5q22-23, 6p22, 10q25, ve 14q32'de etkilenen bölgelerin olduğu gösterilmiş. Ancak bu bölgelerde belirgin bir germline mutasyon belirlenmemiştir (4).

Etyolojiye dair tüm bu bilinmezliklere rağmen flow sitometrinin pratikte sık kullanımı, ailesinde 2 veya daha fazla KLL tanısı olan bireylerde periferik kanda KLL fenotipli "B" hücre popülasyonu varlığının sağlıklı bireylere nazaran daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur (7). B hücreli lenfoproliferatif hastalıklara ait klinik belirti ve bulgular olmaksızın periferik kanda monoklonal B hücre sayısı <5000/ m L olmasıyla karakterize MBL de familiyal KLL'nin gelişiminde önemli bir risk faktörü kabul edilmektedir. Erişkinlerde < %1, 40 yaş üstünde %4-5, fakat KLL olgularının akrabalarında daha sık (%10) saptanan bir tablo olması nedeniyle yakın bir takip gerektirmektedir (1). MBL klasifikasyonu içinde değerlendirilen KLL dışı olguları (CD5⁻ ve KLL fenotipli "B" hücre popülasyonu) da göz önünde bulundurduğumuzda lenfositozu olan ve ailesinde KLL tanısı olan olguların akım sitometri ile takibi önem kazanmaktadır (10).

Olgumuz, ailede iki kardeşte KLL görülmesi nedeni ile familiyal KLL olarak ele alınmıştır. 5 yıl önce kardeşi KLL tanısı alan hastanın 2 yıl önce klinik belirti ve bulguları olmaksızın tetkiklerinde lenfositoz görülmüş ve MBL açısından anlamlı kabul edilmiştir. Burada aktif şikayeti olmayan ve tesadüfen lenfosit hakimiyeti saptanan bireylerde özellikle aile öyküsünde KLL tanısı olması durumunda MBL ve familiyal KLL açısından takibin önemi vurgulanmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - G.Ç.; Tasarım - G.Ç.; Denetleme - İ.G.; Kaynaklar - T.Ö.; Malzemeler - T.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - T.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - İ.G.; Literatür Taraması - İ.G.; Yazıyı Yazan - İ.G.; Eleştirel İnceleme - İ.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - G.Ç.; Design - G.Ç.; Supervision - İ.G.; Funding - T.Ö.; Materials - T.Ö.; Data Collection and/or Processing - T.Ö.; Analysis and/or Interpretation - İ.G.; Literature Review - İ.G.; Writing - İ.G.; Critical Review - İ.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Soysal T. Kronik Lenfositik Lösemi- Küçük Lenfositik Lenfoma, in Türk Hematoloji Derneği Hematolog. 201. p. 253-270.4. Pamuk, G.E., Ö.N. Pamuk, T. Soysal, Ş. Öngören, Z. Başlar, B. Ferhanoglu, et al. An Overview Of Young CLL Patients: A Single-Centre Experience From Turkey. *Haematologia* 2001; 31: 303-11. [\[CrossRef\]](#)
2. Howlader, N., A. Noone, M. Krapcho, N. Neyman, R. Aminou, S. Altekruze, et al. *Seer Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations)*. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2012. 2012, Apr.
3. Pang JWY, Cook LS, Schwartz SM, Weiss NS. Incidence Of Leukemia In Asian Migrants To The United States And Their Descendants. *Cancer Causes & Control* 2002; 13: 791-5. [\[CrossRef\]](#)
4. Goldin LR, Slager SL. Familial CLL: Genes And Environment. *ASH Education Program Book, 2007*. 2007: 339-45.
5. Goldin LR, Lanasa MC, Slager SL, Cerhan JR, Vachon CM, Strom SS, et al. Common Occurrence Of Monoclonal B-Cell Lymphocytosis Among Members Of High-Risk Cll Families. *Br J Haematol* 2010; 151: 152-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Damle RN, Calissano C, Chiorazzi N. Chronic Lymphocytic Leukemia: A Disease Of Activated Monoclonal B Cells. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010; 23: 33-45. [\[CrossRef\]](#)
7. Mauro FR, Giammartini E, Gentile M, Sperduti I, Valle V, Pizzuti A, et al. Clinical Features And Outcome Of Familial Chronic Lymphocytic Leukemia. *Haematologica* 2006; 91: 1117-20.
8. Houlston RS, Sellick G, Yuille M, Matutes E, Catovsky D. Causation Of Chronic Lymphocytic Leukemia-Insights From Familial Disease. *Leukemia Research* 2003; 27: 871-6. [\[CrossRef\]](#)
9. Goldin LR, Landgren O, Marti GE, Caporaso NE. Familial Aspects Of Chronic Lymphocytic Leukemia, Monoclonal B-Cell Lymphocytosis (Mbl), And Related Lymphomas. *European Journal Of Clinical & Medical Oncology* 2010; 2: 119.
10. Ahmad E, Steinberg SM, Goldin L, Hess CJ, Caporaso N, Kreitman RJ, et al. Immunophenotypic Features Distinguishing Familial Chronic Lymphocytic Leukemia From Sporadic Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2008; 74: 221-6. [\[CrossRef\]](#)