

OLGU SUNUMU

SAÇLI HÜCRELİ LÖSEMİLİ HASTALARIMIZIN GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

RETROSPECTIVE EVALUATION OF OUR PATIENTS
WITH HAIRY CELL LEUKEMIA

Emel GÖNÜLLÜ
Özgür MEHTAP
Mehmet TUNCAY
Hakan KESKİ
Ayla DİŞÇİ ERDOĞAN
Abdullah HACIHANEFİOĞLU

ÖZET

AMAÇ: Saçlı Hücreli Lösemiye yaklaşımı ve bu hastalarla ilgili deneyimimizi geriye dönük değerlendirmek.

GEREÇ VE YÖNTEM: Son 9 yıl içinde Erişkin Hematoloji Polikliniğinde izlenen hastaların dosyaları taranarak Saçlı Hücreli Lösemi tanısı konan 6 olgunun verileri değerlendirilmeye alındı.

BULGULAR: Hastaların yaşı 52 ile 83 arasında değişmekteydi ve yaş ortalamaları 66,8 idi. Tüm hastalara tedavi başlandı. Beş hastada ilk tedavi olarak interferon- α seçildi. Interferon- α başlanan olgulardan 3'ü izlemi bıraktı. Diğer 2 hastanın birinde hiç yanıt alınmazken, diğer hastada kısmi yanıt alındı. Bu hastalara ikinci basamak tedavisi olarak 2-klorodeoksiadenozin tedavisi başlandı. Bu tedavi altında interferonla yanıt alınamayan hastada kısmi; kısmi yanıt alınan hastada ise tam yanıt elde edildi. İlk basamak tedavide 2-klorodeoksiadenozin başlanan 1 olguda tam yanıt alındı. Hiçbir hastaya splenektomi veya 2'-deoksikoforsinin uygulanmadı.

SONUÇ: Saçlı hücreli lösemnin gidişi özellikle yaşlı toplumda daha kötüdür ve pürin benzeşikleriyle tedaviye iyi yanıt vermektedir.

Anahtar Sözcükler: İnterferon- α , Saçlı hücreli lösemi, 2-klorodeoksiadenozin

Erişkin Hematoloji Bölümü

(Uz. Dr. E. Gönüllü, Uz. Dr. Ö. Mehtap, Uz. Dr. M. Tuncay,
Uz. Dr. H Keski, Uz. Dr. A Hacıhanefioğlu

İç Hastalıkları AD

(Dr. A D. Erdoğan)

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, KOCAELİ

Yazışma: Dr. E. Gönüllü

SUMMARY

AIM: To evaluate the management of hairy cell leukemia and search retrospectively our experience with hairy cell leukemia patients.

MATERIAL AND METHOD: The files of the patients which were followed up in our adult Hematology center were searched during the last 9 years and the data of 6 patients with hairy cell leukemia were evaluated retrospectively.

FINDINGS: The range of the age of the patients was 52-83 years and the mean age was 66,8. Treatment was started to all patients. Interferon-alpha was chosen as first line treatment for 5 patients. Three of these patients left the clinical management. One of the other two patients had no response and the other one had a partial response. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy were started to these patients as second line therapy. The patient who had no response with interferon- α therapy had partial response; and the other patient who had partial response with interferon therapy had complete response to chlorodeoxyadenosine. The case who had 2-chlorodeoxyadenosine therapy as first line therapy achieved a complete response. None of the patients had splenectomy or 2'-deoxycytosine.

CONCLUSION: Hairy cell leukemia seems especially in the older population and responds to the purine nucleoside analogs good.

Key Words: Chlorodeoxyadenosine, Hairy cell leukemia, Interferon-alpha

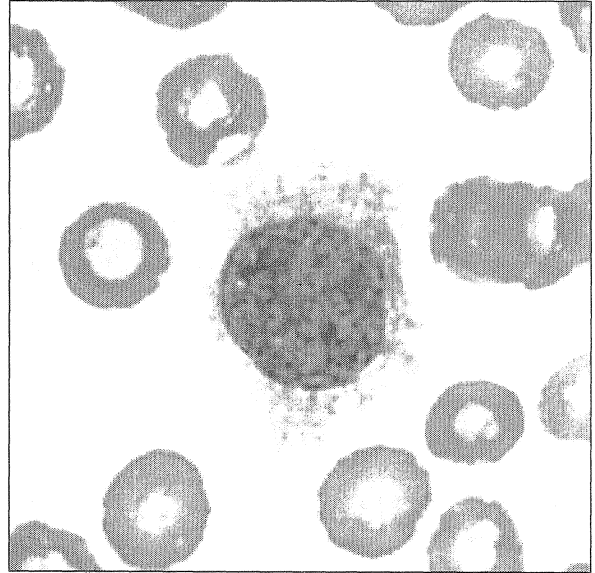
Saçlı hücreli lösemi (SHL) 1950'lerin sonunda tanımlanan kronik lenfoproliferatif, olgun B hücreli bir neoplazmadır. Kronik seyir gösteren hastalığa yakalanan olgularda, splenomegali, değişik derecelerde pansitopeni, periferik kan ve kemik iliğinde saçlı hücrelerin varlığı saptanabilir.

SHL tüm lösemi olgularının %2-3'ünü oluşturmaktadır (1). Çeşitli organ tutulumlarının da görülebildiği bu hastalıkta, tümörü ve pansitopeniyi azaltmak ve uzun gerileme süreleri elde edebilmek için tedavide pürin benzeşikleri, interferon-alfa ve splenektomi gibi tedavi seçenekleri önerilmektedir (2-5).

Genelde erkeklerde ve 52 yaş civarında görüldüğü bildirilmekle beraber yaş ortalamasının daha genç ve daha yaşlı bulunduğu çalışmalar da vardır (1,2,5). Saçlı hücreler olgunlaşmanın geç safhasında duraklamış klonal B hücrelerinden oluşmaktadır (6). Bu B hücrelerinin karakteristik mikrofilyamentöz (saçlı) uzantıları vardır (Şekil 1). Bu hücreler CD103 [cluster of differentiation=(farklılaşma kümesi)], CD25, CD22, CD11c'yi güçlü biçimde tanımlarlar (3). Bilindiği kadarıyla hastalığın etyolojisinde sigara, alkol, kahve kullanımı ya da radyasyonla karşılaşma gibi durumlar rol almamaktadır ama akrabalar arasında saçlı hücreli lösemi olguları bildirilmiştir (6-8). Klonal karyotipik anormallikler sık olmasına rağmen patolojik tanı koydurabilecek karyotipik bir anomali yoktur (7).

SHL'li hastaların kliniği daha çok kemik iliği, karaciğer ve dalağın lösemik tutulumuna bağlıdır. Başvuruda tipik olarak halsizlik, anemi, trombositopeni, nötropeni ve splenomegali saptanır (1). Bu hastalarda kemik iliği değerlendirilmesiyle tanı doğrulanmalıdır.

Kemik iliği genelde aspire edilemez ve kuru tapan denilen durum olur. Klasik olarak tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) pozitif boyanır. SHL'den kuşkulandığında ayırıcı tanı yapılmalıdır (Tablo 1) (1). İmmünotipik çalışmalar ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır (Tablo 2).



Şekil 1. Tipik saçlı uzantıları olan B lenfosit (8).

Tablo 1. SHL'de ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar (1).

Aplastik anemi
Miyelodisplastik sendrom
Miyelofitizis
Splenik marginal zon lenfoma
Kronik lenfositik lösemi
Hipersplenizm
Büyük granülosit hücreli lösemi
B proliferatif lösemi

Tablo 2. SHL'nin ayırıcı tanısındaki hastalıkların özellikleri (4)

Hastalık	İmünofenotipleme	Diğer özellikler
Saçlı Hücre Lösemisi	CD11c, CD25, CD103 CD123, Anneksin A1+, CD20 parlak	Monositopeni, sıklıkla lökopeni
Saçlı Hücre Türleri	CD11c, CD103, CD25	Monositopeni yok, lösemik hücre yükü negatif
Splenik sınır lenfoma/villöz lenfositli splenik lenfoma	CD11c, CD25 CD24, CD79b	
Kronik Lenfositik Lösemi	CD5, CD19, CD23	
Prolenfositik Lösemi	CD19, FMC7, CD79b, CD20 ve CD22 parlak	Yüksek lökosit sayısı

SHL yavaş seyirlidir. Genel olarak tedavi uygun koşullar varsa (Tablo 3) başlanması önerilmektedir.

Tedavide geleneksel olarak 1980'lere kadar splenektomi ve interferon kullanılmasına rağmen şu anda ilk basamak tedavide pürin benzeşikleri olan klorodeoksiadenozin ve deoksikoformisin kullanılmaktadır (1,8). Klorodeoksiadenozinin tek kullanımından sonra yanıt oranının %75 ila %100 oranında olduğu bildirilmiştir (8).

Tablo 3. SLH'de tedaviye başlama endikasyonları (1).

Sitopeni
Semptomatik splenomegali
Ateş, gece terlemesi, yorgunluk
Nötropeni ve tekrarlayan enfeksiyonlar
Hemoglobinin 11 gr/dL'den az olması
Trombositin 100.000/ μ l'den az olması

Klorodeoksiadenozin değişik şekillerde verilebilir

1. 7 gün boyunca 0,1 mg/kg/gün devamlı intravenöz infüzyon (bu uygulama daha sık yapılmaktadır)
2. 5 gün boyunca 0,14 mg/kg/gün 2 saat infüzyon
3. Haftada bir olmak üzere toplam 5 kez 0,14 mg/kg 2 saatlik infüzyon (9).

Tam yanıtta sitopeninin düzelmesi, periferik yaymada saçlı hücre olmaması, lenfadenomegali ve splenomegali olmamalıdır. Kısmi yanıtta ise periferde ve kemik iliğinde saçlı hücre sayısında %50'den fazla düşüş, sitopenilerde, splenomegali ve lenf düğümlerinde %50'den fazla küçülme vardır (1).

GEREÇ VE YÖNTEM

2000 - 2009 yılları arasında Hematoloji polikliniğinde izlenen hastaların dosyaları tarandı. Saçlı hücreli lösemi tanılı olgular seçildi. Dosyadaki veriler incelenerek bu olgulara yaklaşım ve uygulamalarımız değerlendirildi.

BULGULAR

İzlediğimiz hastaların yaşı 52 ile 83 arasında değişmekteydi yaş ortalaması 66,8 idi. Hastaların beşi erkek, biri kadın hastaydı. Başvuru sırasında iki hastada sol yan ağrısı ve halsizlik, üç hastada halsizlik, bir hastada kanama vardı ve bir hasta ise yakınmasızdı. Fizik bulguda beş hastada splenomegali vardı. Dört hastada pansitopeni vardı. İki hastada ise hemogram normaldi. Beş hastaya tedaviye interferon- α 3mU haftada 3 kez derialtı verildi ve bu hastaların üçü tedaviyi bıraktı. Diğer iki hastada tam yanıt alınmadığı için klorodeoksiadenozin tedavisine geçildi. Bu hastalardan birinde tam yanıt birinde kısmi yanıt elde edildi. Bir hastaya ilk basamak tedavide klorodeoksiadenozin başlandı ve tam yanıt alındı. Tedaviyi bırakan hastaların hepsi 70 yaş üstünde idiler. Tam yanıt alınan her iki hastamız da serideki en genç hastalardı. Bu iki hastamızda da tam yanıt klorodeoksiadenozin tedavisiyle alındı. Interferonla tam yanıt alınan olgu yoktu. Splenektomi veya deoksikoformisin hiçbir olguda uygulanmamıştı (Tablo 4).

Tablo 4. Saçlı hücreli lösemiyle izlenen hastaların özellikleri

Hasta No	Yaş / cinsiyet	Başvurudaki yakınmalar	Başvurudaki hemogram ve fizik bulgu, özellikleri	Hastalığa bağlı komplikasyonlar	Tedavi	Prognoz ve son durum
1	70/erkek	Sol yan ağrısı, halsizlik	Hemogram normal, kot altında 2 cm splenomegali	yok	Interferon- α 3mÜ haftada 3 gün başlanmış.2 hafta kullanmış.	Tedaviyi bırakmış
2	71/erkek	Halsizlik	Pansitopeni, kot altında 4 cm splenomegali	Anemi nedeniyle kan transfüzyonu	Interferon- α 3mÜ (haftada 3 gün) (5 ay), ya yanıtız. klorodeoksiadenozin 0,15 mg/kg/hafta (toplam 5 hafta) tedavisiyle kısmi yanıt	Kısmi yanıt, 20 ay sonra , masif plevral effüzyon ile ölüm.
3	52/erkek	Kilo kaybı, ağızdan ve idrardan kan gelmesi	Pansitopeni, kot altında 3 cm splenomegali, 2 cm hepatomegali	Kanama ve kilo kaybı	Klorodeoksiadenozin. 0,1 mg/kg/gün (7 gün)	Tam yanıt . 24 aydır iyi
4	55/erkek	Yakınmasız tesadüfen hemogram bakılmış.	Pansitopeni, Normal fizik muayene bulguları	Yok	Interferon- α 3mÜ (haftada 3 gün) (6 ay) kısmi yanıt sonrası klorodeoksiadenozin 0,15 mg/kg/hafta(toplam 5 hafta)	33 aydır iyi.
5	70/erkek	Sol yan ağrısı, halsizlik	Hemogram normal, kot altında 2 cm splenomegali	Yok	Interferon- α 3mÜ (haftada 3 gün) (1 ay)	Tedaviyi Bırakmış.
6	83/Kadın	Halsizlik	Pansitopeni, 4 cm splenomegali	Anemi, çoğul kan transfüzyonu, ürik asit nefropatisi	Interferon- α 3mÜ (haftada 3 gün) (birkaç hafta)	Tedaviyi bırakmış.

TARTIŞMA

SHL yaklaşık 50 yıl önce tanımlanmış özel bir klinik durumdur (1,4). Tanımın temeli bu lösemik hücrelerin kan ve kemik iliğinde gösterilmesidir (3). Çoğu hastada kemik iliği aspirasyonu zor yapılı, kuru tapa denilen durum olur. SHL karakteristik olarak CD19, CD20, CD22, CD11c, CD25, CD103 ve CD123 tanımlar (3,4). Bizim hastalarımızda tanı periferik kan ve kemik iliği biyopsi sonuçlarına göre konulmuştur. Pansitopeni ile başvuran hastaların periferik kanında Giemsa boyanması ile karakteristik saçlı çıkıntılı olan B lenfositler belirlenip kemik iliği biyopsi örneklerinin imündokukimyasal boyaması ile tanı doğrulanmıştır. Hastaların dördünde sitopeni bulguları, ikisinde ise halsizlik, yanağrısı ve dalak büyüklüğü ve olduğu için tedavi başlandı.

SHL tedavisinde standart tedavi konusunda henüz ortak görüş yoktur. Yeni tedavi şekilleri bilinmezden önce hastaların ortalama yaşam süresi 4 yıldır (4). Daha önce tek tedavi şekli splenektomi iken 1984'ten beri interferon tedavi seçeneği olarak uygulanmak-

tadır. İnterferonla beraber yaşam süresinde belirgin gelişmeler kaydedilmiştir. Aynı yıl bir pürin benzeşiği olan deoksikoformisine yanıt bildirilmiştir. Bu gelişmelerden 4 yıl sonra da diğer bir pürin benzeşiği olan klorodeoksiadenozinin kullanımı devreye girmiştir (10). Pürin bileşikleriyle beraber bu hastalık yüksek oranda tedavi edilebilir bir lösemi türü haline dönüşmüş ve hastalardan normale yakın yaşam beklentisi oluşmaya başlanmıştır (4). Klinik pratikte başlangıç tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar pürin benzeşikleridir. Bunlardan da en sık kullanılanı klorodeoksiadenozindir (4). Bizim hastalarımızın çoğunda başlangıç tedavisinde interferon kullanılmasının nedeni son yıllar hariç, klorodeoksiadenozinin temini konusunda bazı sıkıntılar olmasıdır. Başlangıç tedavisinde klorodeoksiadenozin kullandığımız bir hastada tam yanıt alınmış olup halen gerilemiş durumdadır. Bir başka hastamızda ise interferonla kısmi yanıt alınmış ve ikinci basamak tedavide klorodeoksiadenozinle tam yanıt alınmıştır. Hastaların hiçbirine splenektomi yapılmamıştır. Deoksikoformisin deneyimimiz de olmamıştır.

Üç hastamız yanıt değerlendirilmesi yapılamadan izlemi bırakmıştır. Bu hastaların başka Hematoloji merkezlerinde izlendiğine ilişkin bilgiye ulaşılamamıştır. Bir hastamız tedaviye yanıt vermeyerek kaybedilmiştir. Serideki en genç iki hastamızda ise tam yanıt alınmıştır.

Saçlı hücreli lösemiye yaklaşım özetle řu şekilde olmaktadır. Periferik yayma, kemik iliği biyopsisi ve imünfenotiplleme çalışmalarıyla tanı konduktan sonra sitopeni bulguları veya yakınmalarla birlikte splenomegali varsa pürin benzeşikleri ile tedaviye başlanır. Tam yanıt sağlanırsa hasta izleme alınır. Sağlanamazsa başka bir pürin benzeşiği tek başına ya da rituksimabla birlikte kullanılması bir çalışma olarak düşünülebilir. Ayrıca yanıt alınamayan bu hastalarda interferon tedavisi ve splenektomi de tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Bizim hastalarımızın geriye dönük değerlendirilmeleri sonucunda yaşlı hastaların tedavinin sürdürülmesi konusunda sorun yaratabilecekleri ve tedavide pürin benzeşiklerinin interferona kıyasla daha etkili olabileceği düşünceyi oluşmuştur. Bu hastalarda başlangıç tedavisinde pürin benzeşiklerinin yeğlenmesi düşüncesini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Cannon T, Mobarek D, Wegge J, Tabbara IA. Hairy cell leukemia: current concepts. *Cancer Invest.* 2008 Oct; 26(8): 860-5.
2. Altınbaş M, Alkış N, Güllü İ, Sungur A, Tekuzman G: Hairy cell Lösemi (Bir vaka nedeniyle). *T Klin Tıp Bilimleri* 1995; 15: 268-71.
3. Goodman GR, Bethel KJ, Saven A. Hairy cell leukemia: an update. *Curr Opin Hematol.* 2003 Jul; 10(4): 258-66.
4. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood.* 2010; 115 (1): 21-8.
5. Chatterjee T, Panigrahi I, Mahapatra M, Pati HP, Kumar R, Naithani R, Wadhwa S, Choudhry VP, Saxena R Hairy cell leukemia: clinical, pathological and ultrastructural findings in Asian-Indians. *Indian J Cancer.* 2008 Apr-Jun; 45 (2): 41-4.
6. Colovic MD, Jankovic GM, Wiernik PH Hairy cell leukemia in first cousins and review of the literature. *Eur J Haematol.* 2001 Sep; 67(3): 185-8.
7. Haglund U, Juliusson G, Stellan B, Gahrton G. Hairy cell leukemia is characterized by clonal chromosome abnormalities clustered to specific regions. *Blood* 1994 May 1; 83(9): 2637-45.
8. Yu YB, Li CY, Chen CC, You JY, Chau WK, Hsu HC, et al. Combined treatment with splenectomy and cladribine in hairy cell leukemia in Taiwan: a clinicopathologic study of 5 cases. *J Chin Med Assoc.* 2007 Dec; 70 (12): 551-5.
9. 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 Mar; 89(3): 309-13.
10. Golomb HM. Hairy cell leukemia: treatment successes in the past 25 years. *Clin Oncol.* 2008 Jun 1; 26 (16): 2607-9.

İLETİŐİM

Dr. Emel GÖNÜLLÜ
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Erişkin Hematoloji Bölümü, Sopalı/KOCAELİ
Tel: (505) 249 33 22
e-posta: emelorge@yahoo.com

Başvuru : 12.07.2010

Kabul : 12.08.2010