

Granülositik Sarkom

Tülin Mansur*, İkbal Esen Aydıngöz*, Gülşen Tükenmez Demirci*, Sevil Gündüz*, Önder Peker**

* Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

** Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

Özet

Granülositik sarkom (GS), immatür granülositlerin oluşturduğu nadir rastlanan bir tümördür. Hematolojik malignite tanısı almış hastalarda görülebilir veya bu hastalıkların ilk işareti olarak ortaya çıkabilir. Burada, daha önce bilinen bir patolojisi olmayan ve ilk olarak deri lezyonlarıyla başvuran bir GS olgusu sunulmaktadır.

Elli iki yaşında kadın hasta, kol ve bacaklarında 18 ay önce oluşan asemptomatik deri lezyonları ile kliniğimize başvurdu. Son bir hafta içinde sırtında yeni lezyonların çıktığı öğrenildi. GS tanısı, hiç bir kemik iliği tutulum bulgusu olmaksızın, yapılan ayrıntılı bir araştırma sonucunda kesinleşti. Kontrollerine gelmeyen hasta, 6 ay sonraki başvurusunda, kan tablosu bulguları ile akut miyeloid lösemi (AML) tanısını aldı. Hasta genel durumunun hızla kötüleşmesi üzerine hiçbir tedaviye başlanmadan kaybedildi.

Granülositik sarkomun, erken evrede sistemik tutulum olmaksızın, dermatologlar tarafından tanınması önemlidir. AML kötü prognozlu bir hastalıktır. GS'de tedavinin yeri tartışmalı olmasına rağmen, tedaviye başlamanın, löseminin ortaya çıkış süresini uzattığı öne sürülmektedir. Bu nedenle, erken tanı ve tedavi, bu hastaların prognozlarını iyileştirmeye yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kutanöz granülositik sarkom, akut miyeloid lösemi, miyeloproliferatif hastalık

Mansur T, Aydıngöz İE, Demirci GT, Gündüz S, Peker Ö. Granülositik Sarkom. TÜRKDERM 2004; 38: 136-139.

Summary

Granulocytic sarcoma (GS) is a rare tumor of immature granulocytes. It is associated with a number of hematologic malignancies either as the first sign of the disease or during the course of the disease. We report a case of GS presenting with skin lesions without a known hematologic pathology.

A 52-year-old woman presented with asymptomatic skin nodules on her arms and legs which have appeared 18 months ago. New lesions have erupted on her back within one week prior to her admission. A thorough evaluation confirmed a diagnosis of GS without any sign of overt bone marrow involvement. She was lost to follow-up for six months. Then she referred again and an acute myelogenous leukemia (AML) was diagnosed. Following a quick deterioration in her condition, she was lost before any treatment could be started.

Recognition of GS by the dermatologist at an early stage without systemic involvement is important. AML is associated with a poor prognosis. Though treatment is controversial in GS, it has been suggested to prolong the aleukemic period. Hence early treatment may help to improve the prognosis of these patients.

Key Words: Cutaneous granulocytic sarcoma, acute myelocytic leukemia, myeloproliferative disease

Mansur T, Aydıngöz İE, Demirci GT, Gündüz S, Peker Ö. Granulocytic sarcoma. TÜRKDERM 2004; 38: 136-139.

Granülositik sarkom (GS) terimi, ilk kez 1966 yılında Rappaport tarafından, miyeloid seriyeye ait kötü huylu öncü hücrelerden oluşan tümoral lezyonlar için kullanılmıştır¹. Akut miyeloid lösemi (AML) ve kronik miyeloid lösemi (KML)'de daha sık olmak üzere, miyeloid lösemili hastaların yaklaşık %3'ünde GS görülür². Ayrıca bu tablo miyelodisplastik sendromda (MDS) blast kri-

zinin ilk işareti olarak ortaya çıkabilir². Bunun dışında henüz AML tanısı almamış bir hastada hastalığın ilk göstergesi veya kemik iliği transplantasyonu sonrası relapsın belirtisi olarak da GS ile karşılaşılabilir^{2,3}. Burada deri lezyonları nedeniyle kliniğimize başvurup, GS tanısı alan ve 6 ay sonra AML geliştiği gözlenerek kısa sürede kaybedilen bir olgu sunulmaktadır.

Alındığı Tarih: 22.10.2002 **Kabul Tarihi:** 06.03.2003

Yazışma Adresi: Dr. Tülin Mansur, Selamiçeşme, Güzel Sok. No: 16/15 PK34730, Kadıköy-İstanbul

Olgu

Elli iki yaşında kadın hasta, 1.5 yıldır kollarında ve bacaklarında, son 1 haftadır ise sırtında hafif kaşıntılı, ağrısız, kısmen kendiliğinden gerileme gösteren nodüllerle kliniğimize başvurdu. Halsizlik ve arasıra olan baş ağrısı dışında sistemik bir yakınması yoktu. Hasta 8 yıl önce diabetes mellitus tanısı almıştı ve oral antidiyabetik kullandığı öğrenildi. Dermatolojik muayenede, kollarda, bacaklarda ve sırtta 20 kadar 0.5-2cm boyutlarında, yuvarlak, lastik kıvamında, deri renginde veya morumsu nodüller görüldü (Şekil 1). Fizik muayene bulguları normaldi. Rutin tetkiklerinde lökosit: 6800/mm³, eritrosit: 4.670000/mm³, trombosit: 273000/mm³, Hb: 9.8g/dl, ortalama eritrosit hacmi: 66fl, serum demir düzeyi: 19µg/dl, demir bağlama kapasitesi: 381µg/dl ve açlık kan şekeri: 249mg/dl olarak bulundu. Diğer biyokimya tetkikleri ve akciğer grafisi normaldi.

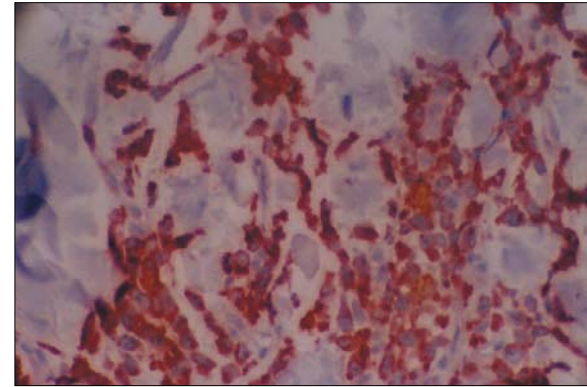


Şekil 1: Bacak ön yüzünde morumsu, yuvarlak nodüller.

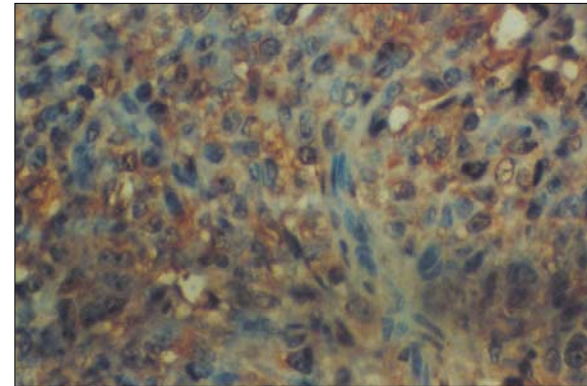


Şekil 2: Dermiste yer yer yaygın infiltrasyon gösteren, kollajen planlar arasında diziler ve geniş topluluklar oluşturan tümör hücreleri.

Batın ultrasonografisinde hepatosteatoz dışında patoloji yoktu. Hastanın sol bacak derisindeki bir nodülden yapılan eksizyonel biyopsi sonucunda dermiste yer yer odaklar halinde, yer yer yaygın infiltrasyon gösteren tümör hücrelerine rastlandı. Bu hücrelerin blastik miyeloid elemanlar büyüklüğünde olduğu, kollajen demetler arasında diziler ve geniş topluluklar oluşturduğu gözlemlendi. Belirgin pleomorfizm, nekroz ve mitoz saptanmadı (Şekil 2). CD68, lizozim, LCA, miyeloperoksidaz (Şekil 3-4) ile boyanma tespit edildi; CD20, CD3 ile boyanma olmadı. Bu bulgularla GS tanısı konuldu. Tanı sonrasında hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonu normal olarak değerlendirildi. Hasta tedavi olmayı kabul etmedi ve kontrollerine gelmedi. Ancak 6 ay sonra, menometroraji şikayeti nedeniyle Kadın Hastalıkları kliniğine başvurdu. Miyoma uteri tanısı ile total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomi uygulanan hasta, tam kan sayımında, Hb: 7.6gr/dl, lökosit: 36000/mm³, trombosit: 12000/mm³ olması üzerine lökoz ön tanısı ile İç Hastalıkları kliniğine sevk edildi.



Şekil 3: Lizozim pozitif hücreler.



Şekil 4: Miyeloperoksidaz pozitif hücreler.

Bu dönemde hastanın bacaklarında ve omuzlarında ağrı, halsizlik ve kilo kaybı şikayetleri vardı. Önceki başvurusunda gözlenmiş olan deri lezyonlarının çoğunun 3 ay içinde kendiliğinden gerilediği öğrenildi. Fizik muayenesinde, oskültasyon ile kalpte tüm odaklarda 2/6 sistolik üfürüm dışında patolojik bulgu saptanmadı. Batın ultrasonografisinde hepatosplenomegali, paraaortik ve karaciğer hilusuna yakın yerleşimli birkaç adet lenfadenopati tespit edildi. Batının bilgisayarlı tomografi incelemesinde, hepatosplenomegali, dalakta infarkt veya kitle ile uyumlu şüpheli hipodens alanlar, Douglas boşluğunda şüpheli minimal sıvı gözlemlendi.

Periferik yaymada ve kemik iliği aspirasyonunda, çok miktarda M4-M5 ile uyumlu, morfolojide blastik hücreler görüldü ve hastaya AML tanısı kondu. Bu sırada istenen dermatoloji konsültasyonunda, boyunda çok sayıda eritemli, 0.5-1 cm çaplarında kümelenmiş papüller görüldü (Şekil 5). Trombosit sayısının düşük olması nedeniyle biyopsi yapılamadı. Tanı konulduktan sonra durumu hızla kötüleşme gösteren hasta 10 gün içerisinde tedaviye başlanamadan kaybedildi.

Tartışma

Granülositik sarkom, granülositik seriye ait immatür hücrelerin infiltrasyonu ile oluşan, nadir karşılaşılan bir tümöral infiltrasyondur. Lösemik deri tutulumu, sıklıkla akut monoblastik ve akut miyelomonoblastik lösemilerle ilişkili bulunmuştur⁴. Granülositik sarkom görülme sıklığı, kronik granülositik lösemili hastalarda, akut granülositik lösemili hastalara göre 2 kat daha fazladır^{1,3}. Kutanöz GS'li az sayıda olgu bildiril-



Şekil 5: Baş ve boyunda oluşan nodüller.

miştir^{1,3,4}. Bu olgulardaki lezyonlar genelde tektir^{1,2,3}. Nadiren çok sayıda lezyon da olabilir^{2,3}. GS sıklıkla kemik, periost, yumuşak doku, deri, lenf nodları ve iç organları tutabilir^{1,2,3}. Deride görülen lezyonlar, kırmızı, kahverengimsi veya morumsu renkli sert nodüller şeklinde izlenir ve yüz, saçlı deri ve gövdede daha sık yerleşir². Bazı lezyonlar yeşil renkli dermal nodüller şeklinde gelişebilir, bu nedenle GS'ye kloroma da denmiştir^{1,2}. Yeşil rengin nedeni tümör hücrelerindeki miyeloperoksidazdır^{3,5}. Kutanöz GS'nin patogenezini kesinlik kazanmamıştır. Travmaya bağlı olarak miyelodisplastik hücrelerin damar dışına çıktığı ve bunu takiben deride replike olduğu öne sürülmüştür¹. Ancak lösemi bulguları henüz kan ve kemik iliğinde mevcut değilken GS ile karşılaşılabildiği artık bilinmektedir⁴. Kutanöz lösemik infiltrasyonlar genellikle kötü prognoz göstergesidir. Bu tanıyı alan hastaların %90'ı 1 yıl içinde kaybedilir¹. Lösemi olduğu bilinen bir hastada GS tanısı koymak zor değildir. Ancak periferik kan tablosu ve kemik iliği bulguları henüz normal iken bu tür deri lezyonları büyük hücreli lenfoma ile karıştırılabilir^{2,3,5}. Lezyonların histopatolojisinde eozinofilik öncülerin görülmesi, GS'yi destekler². Lizozim, miyeloperoksidaz, CD43, CD45 için pozitif boyanma karakteristiktir². Miyeloperoksidaz tanımı doğrulamada ve miyeloid kökenli hücreleri göstermede en uygun yöntemdir⁵. Atipik mononükleer hücrelerdeki intrasitoplazmik granüllerin, naftol-ASD-klorasetat esteraz (KAE) ile pozitif boyanması bu hücrelerin granülosit olduğunu gösterir⁶. Lösemik miyeloblastlar bol miktarda lizozim içerirler, bu nedenle KAE ile boyanmayan eozinofilik miyeloid hücrelerde immunoperoksidaz tekniği ile lizozimin gösterilmesi tanıda değerli bir yöntemdir³. Bizim olgumuzda da henüz periferik kan tablosu ve kemik iliği incelemesi normal iken GS tanısı, klinik, histopatolojik ve immunhistokimyasal bulgular sonucunda konmuştur. Lezyonlu deri kesitlerinde tümör hücrelerine rastlanmış, CD68, LCA, lizozim ve miyeloperoksidaz ile boyanma tespit edilmiştir.

Granülositik sarkom tedavisi hala tartışmalıdır⁷. Lezyonlar radyosensitifdir^{1,6,8}. "Elektron beam", konvansiyonel radyoterapi ve kemoterapi uygulamaları denenmiştir¹. GS'li 72 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, akut non-lenfoblastik lösemi için uygulanan kemoterapinin bu hastalarda lösemisiz dönemi en uzun süre devam ettiren yöntem olduğu görülmüştür⁷. Lezyonun cerrahi olarak çıkarılması veya radyo-

terapi uygulanmasının, kemoterapi kadar başarılı olmadığı bildirilmiştir⁷.

Hastamızda GS tanısı konduktan 6 ay sonra akut miyeloid lösemi gelişti. Bu süre içerisinde hasta kontrollerine gelmedi ve tedavi olmayı kabul etmedi. AML tanısı konduktan sonra hastanın genel durumu hızla kötüleşerek, herhangi bir tedaviye başlanamadan hasta kaybedildi. Daha önce miyeloproliferatif hastalık tanısı konan olgularda GS gözlenmesinin prognoz açısından büyük önemi vardır. Tümör varlığı blast krizinin ilk belirtisi veya AML gelişeceğinin habercisi olabilir². Prelösemik bir evrede GS tanısını koymak da önemlidir, çünkü bu hastalarda ortalama 10 ay içerisinde AML geliştiği gözlenmiştir³. Tedavinin ne şekilde yapılması gerektiği hala tartışmalı olsa bile, artık tanı konar konmaz tedaviye başlanmasının gerektiği kanısına varılmıştır. Olgumuz da tanı konduktan kısa süre sonra fatal sonlanması nedeniyle, bu hastaların erken devrede tedaviye alınması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, prelösemik GS'nin dermatologlar tarafından tanınmasının ve bu hastaların erken evrede tedaviye yönlendirilmesinin hastalığın prognozuna önemli katkılar sağlayacağına inanıyoruz.

Kaynaklar

1. Harris DWS, Ostlere LS, Rustin MHA. Cutaneous granulocytic sarcoma (chloroma) presenting as first sign of relapse following autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. *Br J Dermatol* 1992;127:182-184.
2. Odom RB, James WD, Berger TG: *Andrew's Diseases of the Skin. Clinical Dermatology*. 9th edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000;939.
3. Neiman RS, Barcos M, Berrard C, et al. Granulocytic sarcoma: A clinical study of 61 biopsied cases. *Cancer* 198;48:1425-1437.
4. Hansen RM, Barnett J, Hanson G, et al. Aleukemic leukemia cutis. *Arch Dermatol* 1986;122:812-814.
5. Lee RG, Bitcell TC, Foerster J, Athens JN, Lukes JN: Cutaneous T cell lymphoma mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Wintrobe's Clinical Hematology*. John ZK, Salhany KE, Greer JP, King JR. 10th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999:2586-2587.
6. Sadick N, Edlin D, Myskowski PL, et al. Granulocytic sarcoma. A new finding in the setting of preleukemia. *Arch Dermatol* 1984;120:1341-1343.
7. Yamuchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of non-leukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer* 2002;15;94(6):1739-1746.
8. Sayoko O, Tadashi Y, Miyuki O, et al. A leukemic leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:374-377.