B TİPİ KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE MYELOFİBROZİS*

[1]Dr. Rauf HAZNEDAR, [2]Dr. Kadri YAMAÇ, [3]Dr. Tülay TECİMER, [4]Dr. Ömür ATAOĞLU

ÖZET

B tipi kronik lenfositik lösemili (KLL) 12 hastanın kemik iliği biyopsileri myelofibrozis yönünden incelendi. Retikülin lifleri 7 hastada yok veya normal (grup A), 5 hastada artmış (grup B) olarak bulundu. İki grupdaki hastalar yaş, hemoglobin, mutlak lenfosit sayısı, platelet sayısı, serum immünoglobulin düzeyleri ve klinik evre için karşılaştırıldığında aralarında fark bulunmadı ($p>0.05$). Kemik iliği infiltrasyon paterni göz önüne alındığında diffüz infiltrasyon olan 4 hastadan da 1'inde, mikst infiltrasyon olan 3 hastadan 1'inde ve fokal infiltrasyon olan 1 hastadan 1'inde ve fokal infiltrasyon olan 1 hastadan 1'inde myelofibrozis olduğu anlaşıldı. Serum laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyleri A grubundakilerde ortalama 205±28 ünite/mL, B grubunda ise 400±149 ünite/mL olarak bulundu. Aradaki fark anlamlıydı ($p<0.05$).

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar KLL olgularında kemik iliğinde fibrozis görülebileceğini ortaya koymaktadır. Mylofibrozis gelişen KLL olgularında serum LDH düzeylerinin yüksek bulunması önemli bir bulgu olarak kabul edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, myelofibrozis.

SUMMARY

Bone marrow biopsy specimens of 12 patients with B cell chronic lymphocytic leukemia (CLL) were examined for myelofibrosis. Reticulin fibres were found to be absent or normal in 7 (group A7 and incresed in 5 (group B) patients. No difference was found, when two groups were compared with respect to age, hemoglobin, absolute lymphocyte count, serum immunoglobulin levels, platelet count, and clinical stage. Serum lactate dehydrogenase (LDH) levels were 205±28 units/mL in group A and 400±149 units/mL in group B, the difference was significant ($p<0.05$). Occurence of myelofibrosis in CLL patients seems to be independent of the well known prognostic parameters of the disease. Results of this study also indicates that serum LDH levels should be taken into account while evaluating CLL patients.

Key words: Chronic lymphocytic leukemia. myelofibrosis.

GİRİŞ

Kemik iliğinde anormal kollagen toplanması myelofibrozis olarak adlandırılır. Kemik iliği fibrozisi malign ve benign pek çok hastalıkta görülebilir. Malign hastalıklar arasında idyopatik myelofibrozis, kronik myelositik lösemi, polistemia vera, akut megakaryoblastik lösemi, akut myelositik lösemi, akut lenfositik lösemi, Hodgkin hastalığı, multiple myeloma, myelodisplastik sendrom, sistemik mastositozis ve karsinomalar; benign hastalıklar arasında da renal osteodistrofi, vitamin D eksikliği, hipoparatiroidizm, hiperparatiroidizm, gri platelet sendromu, sistemik lupus eritematosus, thorotrast kullanımı, granülomatöz hastalıklar, osteopetrozis ve Paget gibi kemik hastalıkları sayılabilir.

Kronik lenfositik lösemi matür görünümlü B lenfositlerinin klonal çoğalması ve periferik kan, kemik iliği, dalak ve lenf bezlerini işgali ile seyreden bir hastalıktır. Genellikle ileri yaşlarda görülen ve göre-

*Bu araştırma XXII. Ulusal Hematoloji Kongresinde (İstanbul-1991) bildiri olarak sunulmuştur.

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Doçenti, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı, Ankara
[3]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Yard. Doçenti, Malatya
[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Doçenti, Ankara

ce iyi prognoz gösteren bu lenfoproliferatif hastalıkta kemik iliği biyopsileri sık yapılmakta ve özellikle infiltrasyon paterni yönünden değerlendirilmektedir. Bu araştırma KLL olgularında kemik iliği fibrozisini ve fibrozisin hastalığın seyrinde etkili olduğu bilinen diğer paremetrelerle ilişkisini incelemek amacıyla yapıldı.

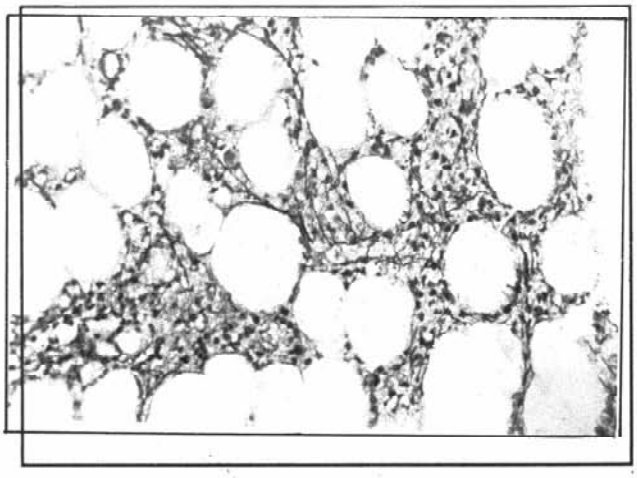
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma B tipi kronik lenfositik lösemi tanısı konulan 12 hasta üzerinde yürütüldü. Crista iliaca posterior superior üzerinden Jamshidi kemik iliği biyopsi seti ile kapalı, kemik iliği biyopsisi uygulandı. Biyopsi materyali %10'luk formalinle 24 saat tespit edildikten sonra %10'luk formik asitle dekalsifiye edildi. Rutin takip işleminden sonra parafin bloklardan 5 mikronluk kesitler alındı, hematoxylin-eosin ile boyandı ve retikülin fibrozis değerlendirmesi için Gomori'nin yöntemiyle gümüşleme yapıldı. Kemik iliği retikülin içeriği Donald E. Bauermeister'in önerdiği skorlama yöntemine göre 0, 1, 2, 3 ve 4 olmak üzere değerlendirildi (1). Buna göre 0: Retikülin lifi yok, 1: Az, ince tek lifler ve odak halinde ince lif ağı, 2: Kesitin pek çok bölgesinde ince lif ağı var, kaba lif yok 3: Yaygın lif ağı, dağınık kaba lifler, 4: Yaygın kaba lif ağı. Skoru 0 ve 1 olanlar normal, daha yukarı skoru olanlarsa retikülin lifleri artmış olarak değerlendirildi.

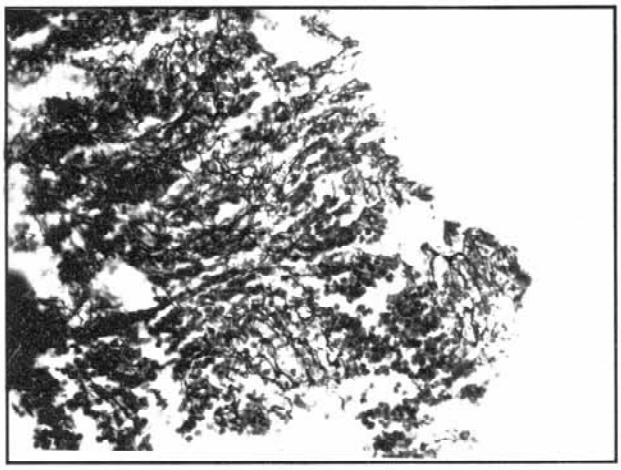
BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 4'ü kadın 8'i erkekti. Yaş ortalaması 59±11 (yaş aralığı 43-75), hemoglobin 10.7±2 g/dL (7.7-16.7), lökosit 41.795±30.000/mikroL, mutlak lenfosit sayısı 34.090±26.686/mikroL, platelet 147.454±42.739/mikroL olarak bulundu.

Kemik iliği biyopsi materyalinde retikülin lifleri 7 hastada yok veya normal (grup A), 5 hastada artmış (grup B) olarak bulundu (Resim 1,2). İki gruptaki hastalar yaş, hemoglobin, mutlak lenfosit sayısı, platelet sayısı, serum immünoglobulin düzeyleri (IgG, IgA, IgM) ve klinik evre için karşılaştırıldığında aralarında fark bulunmadı (p>0.05). Serum LDH düzeyleri A grubunda (retikülin artmış) 400±149 (200-516) olarak bulundu. İki grup arasındaki fark anlamlıydı (p<0.05) (Tablo I)



Resim 1 : *Grade 2 olarak değerlendirilen ince retikülüm lif artışı (gomori trikrom) x 200.*



Resim 2 : *Grade 3 olarak değerlendirilen kaba ve dağınık retikilim lifleri (gomori trikrom) x 100.*

Tablo-1 : Kemik İliğinde Retikülin Artışı Olan ve Olmayan Olgulara Ait Bulguların Karşılaştırılması

		Retikülin normal	Retikülin Artmış	P
n	:	7	5	
Yaş	:	58±10	60±13	>0.005
Hb	:	10.5±2	11.1±3	>0.005
Lenfosit	:	34.984	32.839	>0.005
Platelet	:	150.428	142.250	>0.005
LDH	:	205±28	400±149	<0.005
IgG	:	1510±744	1031±686	>0.005
IgA	:	180±91	80±35	>0.005
IgM	:	100±77	34±14	>0.005

Kemik iliği infiltrasyon paterni göz önüne alındığında diffüz infiltrasyon olan 4 hastadan da 1'inde, mikst infiltrasyon olan 3 hastadan 2'sinde, intersitisyel infiltrasyon olan 4 hastadan 1'inde ve fokal infiltrasyon olan 1 hastadan 1'inde myelofibrozis olduğu anlaşıldı (Tablo II).

Tablo-2 : Kemik İliği Lenfosit İnfiltrasyonu Paternine Göre Retikülin Normal ve Artmış Olguların Dağılımı

	İntersitisyel	Noduler	Mist	Diffüz
Normal :	3	0	1	3
Artmış :	1	1	2	1

Hastalar Rai sınıflamasına göre evrelendirildiklerinde 6 kişi evre II, 3 kişi Evre III ve 3 kişi Evre IV'de idi. Evre II'deki 6 olgudan 1'inde, Evre III'deki 3 olgudan 1'inde ve Evre IV'deki 3 olgunun 3'ünde retikülin artışı vardı. Alt gruplardaki olgu sayısı az olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılmadı (Tablo III).

Serum LDH düzeyi ile araştırmada incelenen diğer parametreler arasında korelasyon incelendi. Sadece kemik iliği retikülini ile LDH arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı. Yaş, Hb, lenfosit sayısı, klinik evre, platelet ve Ig düzeyleri ile LDH arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

Tablo-3 : Hastaların Klinik Evrelerine Göre, Retikülin Normal ve Artmış Olguların Dağılımı

	Evre 0	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	Toplam
Normal :	-	-	5	2	-	7
Artmış :	-	-	1	1	3	5
Toplam	0	0	6	3	3	12

TARTIŞMA

Normal kemik iliği stromasını fibroblastlar, endotel hücreleri, retikulum hücreleri, fibronectin, kollagen tip I ve kollagen tip III oluşturur (2,3,4,5). Kollagen fibroblastlar tarafından yapılır. Normal kemik iliğinde egemen olan kollagen, tip III'dür (6,7). Kemik iliğinde iki tür fibrozis görülür. Birincisi retikülin fibrozis olarak bilinir ve gümüşleme yöntemiyle gösterilebilir. Diğeri kollagen fibrozisdir ve Van Gieson veya Masson trikrom boyama yöntemleriyle gösterilebilir. Kronik lenfositik lösemi olgularında kemik iliği biyopsisi çok yaygın kullanılan bir girişimdir. Ancak biyopsi materyalinindeki fibrozis bulgularına ait yayınlar çok sınırlıdır. R. Bartl ve ark. 167 KLL olgusunu içeren geniş incelemelerinde, kemik iliği biyopsilerinde, yerleşimi lenfosit infiltrasyon alanları üzerinde olmak üzere, orta derecede retikülin artışı olduğunu, hiç birisinde kaba-yaygın (coarse) fibrozis saptanmadığını bildirmişlerdir (8).

Bu çalışmada retikülin liflerinin varlığı ile KLL'deki diğer prognoz parametreleri arasında ilişki olup olmadığı belirtilmemiş ve myelofibrozisin yaygınlığı üzerinde ayrıntılı durulmamıştır. Loan C. Peterson ve ark. da KLL olgularının kemik iliği biyopsi kesitlerini retikülin için incelemişler, ancak elde ettikleri sonucu sadece bazı hastalarda retikülin artışı saptadıklarını belirtmekle yetinmişler ve bu konuda yorum getirmemişlerdir (9). B. Frish ve ark. 503 KLL hastasının kemik iliği biyopsilerinde retikülin varlığını ve retikülin liflerinin klinik evre, hücre tipi ve prognoz ile olan bağıntısını incelemişler ve evre I ve evre II olgularının hiçbirisinde, evre III olgularının %1', evre IV olgularının da %3'ünde kaba (coarse) fibrozis bildirmişlerdir (10). Aynı çalışmada fibrozis gelişimi ile histolojik tip arasındaki ilişki de incelenmiş ve kendi sınıflamalarına göre nodüler infiltrasyonda %0, intersitisyel infiltrasyonda %1, packed infiltrasyonda %3

oranında kaba fibrozis saptamışlardır. Fibrozis gelişiminin hücre tiplerine göre dağılımında da kaba fibrozis gelişimi small lenfosit infiltrasyonunda %1, notched (çentikli) olanlarda %3, mikst olanlarda %5 olarak bildirilmiştir. Myeloproliferatif hastalıklarda kemik iliğinde fibrozis gelişimi sıktır ve primer hastalığın sekonder bir sonucudur (11). Myelofibrozis gelişiminde kemik iliğinde megakaryosit ve plateletlerin anormal degranülasyonu önemli yer tutar (12). Kronik myeloproliferatif hastalıklarda platelet aktivasyonunda artış ve platelet degranülasyonu ile myelofibrozis arasında bağıntı saptanmıştır (13). Fibrozise neden olabilen diğer hastalıklarda ise fibroblastlar ile fibroblast fonksiyonları üzerinde etkili olabilecek faktörlerin rolü henüz çok kesin anlaşılmış değildir. KLL'de kemik iliği fibrozisin nedeni kesin bilinmemektedir. KLL'de görülen fibrozisin lenfosit kaynaklı hümoral maddeler etkisine bağlı olması düşünülebilir. Wahl SM ve ark. lenfositlerden salınan bazı peptidlerin fibroblast proliferasyonuna yol açarak myelofibrozis oluşturabileceğini bildirmişlerdir (14). Bir başka araştırmada da phytohemagglutinin ile stimüle edilmiş periferik kandaki mononükleer hücrelerin, insan embryosunun akciğer fibroblastlarında kollagen yapımını arttırdığı gösterilmiştir (15).

KLL'de prognoz üzerine etkili olabilen pek çok faktör vardır. Bunlar arasında en önemlilerinden birisi kemik iliği infiltrasyon paternidir. Diğer faktörler klinik evre, yaş (>70), lenfosit sayısının >100.00 olması, lenfosit katlanma süresi sayılabilir. Öte yandan KL'de kemik iliği fibrozisi saptanması ve fibrozis yaygınlığının, hastalığın evresi başta olmak üzere diğer prognoz parametreleri ile olan ilişkisi hakkındaki bilgiler yetersizdir. Frish ve ark.nın araştırmasında KLL'de fibrozis gelişimi prognoz yönünden değerlendirildiğinde tüm olgularda fibrozis olanlarda median sağkalım 38 ay; olmayanlarda 74 aydır (10).

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar KLL olgularında kemik iliğinde fibrozis görülebileceğini ve KLL olgularındaki myelofibrozis gelişiminin, prognoz yönünden önemli olduğu bilinen parametrelerden bağımsız davranış gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu çlışmada myelofibrozis gelişen KLL olgularında serum LDH düzeylerinin yüksek bulunması önemli bir bulgu olarak kabul edilmiştir. KLL'de serum LDH düzeyi yüksek bulunabilir. LDH düzeylerinin KLL için prognoz faktörü olabileceği Han ve ark. tarafından da bildirilmiştir (16). M.D. Anderson hastanesinden Lee ve ark.nın KLL olgularına prognoz yönünden yaklaşan sınıflamalarında, serum LDH artışı kötü prognoz belirtilerinden birisi olarak kabul edilir (17).

Bu çalışmada LDH düzeyi ile total lenfosit sayısı arasında korelasyon olmaması da, LDH yüksekliğinin tümör kitlesine bağlı olmaksızın ayrı bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. KLL olgularında kemik iliğinde myelofibrozis gelişimi ve fibrozis gelişimi ile LDH arasındaki ilişkinin klinik ve prognoz yönünden öneminin daha geniş hasta gruplarında değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Bauermeister DE.: Quantitation of bone marrow retikülin - A normal Range. A.J.C.P., 1970, Vol 56, 24-31.
2. Bentlet SA, Alabaster O, Foidart JM.: Collagen heterogenecity in normal human bone marrow. Br. J Haematol 1981; 48: 287-291.
3. Gordon MY.: Extracelluler matrix of the marrow microenvironment. Br. J Haematol 1988; 70: 1.
4. Smith RE, Chelmowski MK, Szabo EJ.: Myelofibrozis: a concise review of clinical and pathologic features and treatment. Am J Hematol 1988; 29: 174.
5. Tavassoli M, Friedenstein A.: Hemopoietic stromal microenvironment. Am J Hematol 1985; 15: 195.
6. Gay S, Miller EJ: Collagen in the Physiology and Pathology of Connective Tissue. Stuttgart, Gustav Fisher, 1978.
7. Hugo Castro-Malaspina, Renate E. Gay, Gene Resnick, Neena Kapoor, Paul Meyers, Dominick Chiarieri, Susan McKenzie, Hal E. Broxmeyer, and Malcolm A.S. Moore: Characterization of Human Bone Marrow Fibroblast Colony-Forming Cells (CFU-F) and their Progeny. Blood, 1980, Vol. 56, No.2 (August), 289-301.
8. R. Bartl, B. Frish, R. Burkhardt, G. Hoffmann-Fezer, K. Demmler and M. Sund.: Assessment of marrow trephine in relation to staging in chronic lymphocytic leukaemia. Br J of Haematology, 1982; 51: 1-15.

9. Loann C. Peterson, Clara D. Bloomfield, R. Dorothy Sunberg, K.J. Gajl-Peczalska, Richard D. Brunning.: Morpology of Chronic Lymphocytic Leukemia and its Relationship to Survival. Am J of Medicine, 1975, volume 59, september, 316-324.

10. B. Frisch, R. Bartl.: Histologic Classification and Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. A Retrospective and Prospective Study of 503 cases. Acta Haemat. (1988), 79: 140-152.

11. Jacobson RJ, Salo A, Fialkow PJ.: Agnogenic myeloid metaplasia: a clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis. Blood 1978; 51: 189.

12. Castro-Malaspina H, Rabellino EM, Yen A, Nachman RL, Moore MAS.: Human megakaryocyte stimulation of proliferation of bone marrow fibroblasts. Blood, 1981; 57: 781.

13. Rauf Haznedar.: Kronik myeloproliferatif hastalıklarda myelofibrozis ile platelet alfa-granül salınım ürünleri ve immünkompleksler arasındaki ilişki ve 1.25-dihydroxyvitamin D3 etkisi. Ankara, 1989.

14. Wahl SM, Wahl LM, Mc Carty JB.: Lymphocyte-mediated activation of fibroblast proliferation and collagen production. J Immunology 1978; 121: 942.

15. Robert Lee Johnson and Morris Ziff.: Lymphokine stimulation of Collagen accumulation. The Journal of Clinical investigation 1976, Volume 58, July, 240-252.

16. Han T, Fitzpatrick J, Bhargava A.: Serum lactate dehydrogenase in chronic lymphocytic leukemia. Clin Chem 1983; 2: 1215-1216, (abstr).

17. Lee JS, Dixon DO, Kantarjian HM, et al.: Prognosis of chronic lymphocytic leukemia. A multivariate regression analysis of 325 untreated patients. Blood 1987; 69: 929-936.