

# Kemik İliği Biyopsilerinde Myelofibrozinin Varlığı Ve Derecelendirilmesi

Dr. Sare Kabukçuoğlu\*, Dr. Ülkü Öner\*, Dr. Özgül Paşaoğlu\*, Dr. Emine Dünder\*,  
Dr. Zafer Gülbaş\*\*, Dr. Ertugrul Çolak\*\*\*,

## ÖZET

Myelofibrozis, primer olarak agnojenik myeloid metaplazi şeklinde görülen, sekonder olarak da birçok malign ve malign olmayan hastalığa eşlik eden, aşırı olarak geliştiğinde hematopoezi etkileyerek kemik iliği yetmezliğine yol açan bir patolojidir. Myelofibroze yol açan hastalıkların tanımlanması tedavi ve prognoz farklılığı nedeniyle önemlidir. Bu çalışmada 1987- 1996 tarihleri arasında Anabilim Dalımızda histopatolojik tanısı verilen 591 adet kemik iliği biopsisi retrospektif olarak gözden geçirilerek çeşitli hastalıklarda myelofibrozis sıklığı ve derecesi ile bu hastalıklardaki megakaryosit sayısı arasındaki ilişkisi araştırıldı. Tüm biopsilerin %40.27 sinde myelofibrozis saptandı. Sırasıyla %19.96 sı +, %10.99 u ++, %3.89 u +++, %5.41 i ++++ fibrozis gösteriyor. Hastalık grupları arasında myelofibrozis varlığı ve derecesi açısından önemli derecede farklılık bulundu ( $p < 0.0001$ ). Tüm gruplarda megakaryosit sayıları ile myelofibrozis varlığı ve derecesi arasında korelasyon yoktu ( $p < 0.05$ ). Yaş ile myelofibrozis arasında korelasyon yoktu ( $p < 0.05$ ).

**Anahtar Kelimeler:** myelofibrosis, megakaryosit sayısı, yaş.

## GİRİŞ

Myelofibrozis, primer olarak agnojenik myeloid metaplazi (AMM, kronik megakaryositik granülositik myelozis, primer myelofibrozis ) şeklinde görülen, sekonder olarak da birçok malign ve malign olmayan hastalığa eşlik eden, aşırı olarak geliştiğinde hematopoezi etkileyerek kemik iliği yetmezliğine yol açan bir patolojidir(1). Myelofibroziste rol oynayan en önemli hücre megakaryositir. Myelofibrozinin patogenezi araştırma için en geniş çapta yapılan çalışmalar AMM'li hastalarda yapılmış ve megakaryositlerden veya plateletlerden salınan büyüme faktörlerinin (PDGF) fibroblast sayısını reaktif olarak çoğaltarak kollagen yapımını artırdığı hipotezi kabul edilmiştir. AMM'de oluşan en önemli stromal değişikliklerden birisi olan

## SUMMARY

### Grading and presence of myelofibrosis in bone marrow biopsies

Myelofibrosis is seen as a primary disorder which is known as agnogenic myeloid metaplasia and is also associated with many malign and non-malignant diseases. Increased amount of myelofibrosis can cause bone marrow failure. Prompt diagnosis of disease which resulted with various degrees of myelofibrosis has a vital importance because of therapeutic and prognostic differences. In this study, we investigated the frequency and degree of myelofibrosis and its relationship with number of megakaryocytes in 591 bone marrow biopsies which were reported in our Department from 1987 to 1996. There were 40.27% myelofibrosis of all biopsies, respectively 19.96% were +, 10.99% were ++, 3.89% were +++, 5.41% displayed ++++ degree of myelofibrosis. The frequency and degree of myelofibrosis had significant difference among groups of diseases ( $p < 0.0001$ ). There was no correlation between number of megakaryocytes and degrees of myelofibrosis ( $p < 0.05$ ). Correlation between ages and myelofibrosis had no significant difference among the groups ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** myelofibrosis; number of megakaryocytes, age.

hipervaskülarizasyonda da plateletlerden izole edilen transforming growth factor $\beta$  (TGF $\beta$ ), epidermal growth factor (EGF) ve platelet kaynaklı endotelial hücre büyüme faktörünün (PD-ECGF) sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sekonder myelofibrozis gelişen myelodisplastik sendrom gibi bazı hastalıklarda izlenen myelofibrozisten PDGF yanı sıra yine platelet kaynaklı olan TGF $\beta$  ile EGF sorumlu tutulmaktadır(2-4). Bazı myelofibrozisli hastalarda kemik iliğinde lenfoid folliküllerin görülmesinin de patogeneze rolü olabileceği ileri sürülmüştür(5). Lenfositlerin yaptıkları lenfokinlerin fibroblastik proliferasyonu stimüle ederek myelofibrozis gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir(6). İn vitro olarak, D vitamininin karaciğerde ve böbrekte hidroksilasyonu ile oluşan 1,25(OH) $_2$ D $_3$  fibroblast proliferasyonunu inhibe edebilmekte ve ciddi vitamin D eksikliğine bağlı rikets olgularında myelofibrozi geri döndürebilmektedir(7,8). Aşırı parathormon salımının da myelofibroze yol açan bir etken olduğu

\* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Eskişehir

\*\* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji AD, Eskişehir

\*\*\* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Eskişehir

bildirilmektedir(9). Sistemik mastositozda mast hücrelerinden salınan artmış serotonin ve hyaluronik asidin myelofibroze yol açtığı düşünülmektedir(10).

Normal kemik iliğinde interstisyel kollajenin tip I, tip III, tip V içerdiği ve bazal membran kollajeninin tip IV kollajen, fibronektin, laminin ile proteoglycanlardan oluştuğu immun floresans metodlarla gösterilmiştir. Myelofibroze oluşun fibröz dokunun esas komponentini tip I, tip III kollajen ve fibronektin oluşturmaktadır. Myelofibrozis histolojik yapısına göre, 1- Retikülün fibrozis; 2- Kollajen fibrozis olmak üzere iki grupta sınıflanır. Değişik faktörlerle oluşun fibroze neden olan hastalıkların tanımlanması tedavi ve prognoz farklılığı nedeniyle önemlidir(11).

Bu çalışmada 1988-1996 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında histopatolojik tanısı verilen 591 adet kemik iliği biyopsisi retrospektif olarak gözden geçirilerek çeşitli hastalıklarda myelofibrozis sıklığı ve derecesi araştırıldı. Bu hastalıklarda myelofibrozisin megakaryosit sayısı ile ilişkisi araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1988-1996 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında tanı alan 591 kemik iliği materyali retrospektif olarak tekrar incelendi. Bu biopsilerden 224 tanesi anemi, kollajen doku hastalıkları, sitopeni, hepatosplenomegali, tüberküloz ve diğer enfeksiyon hastalıkları gibi benign reaktif durumlarda alınmıştı. Bu biopsilerin 121 tanesi normosellüler (NSKİ); 43 tanesi hiposellüler (HSKİ), 60 tanesi hipersellüler kemik iliği (HpSKİ) olarak gruplandırıldı. Diğer 367 biopsinin 23'ü agnojenik myeloid metaplazi (AMM), 9'u polistemia vera (PV), 8'i esansiyel trombositemi (PTH), 31'i kronik myelositer lösemi (KML), 17'si kronik böbrek yetmezliği (KBY), 40'ı Hodgkin Hastalığı (HH), 48'i non-Hodgkin

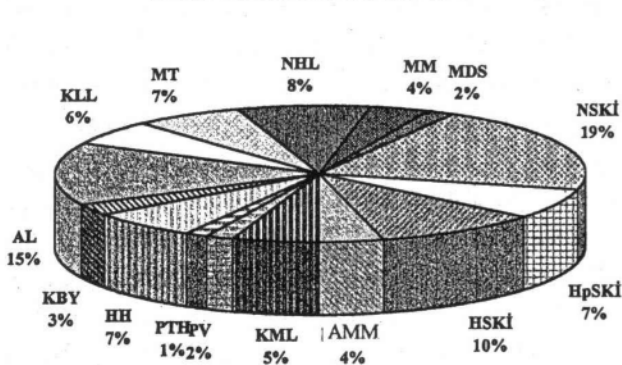
lenfoma (NHL), 10'u myelodisplastik sendrom (MDS), 21'i multiple myeloma (MM), 34'ü kronik lenfositik lösemi (KLL), 87'si akut lösemi (AL), 39'u malign tümörlü hastalardan metastaz aranması amacıyla (MT) yapılmıştı. Hastalık gruplarındaki hastaları dağılımı şekil 1 de izlenmektedir.

Tüm biopsiler Jamshidi iğnesiyle alınmıştı ve yaklaşık olarak 2x0,2x0,2cm boyutlarındaydı. %10'luk formalin de fikse edilen ve bir gün dekalsifiye edilen biopsilerden hazırlanan 4-5µ kalınlığında hematoksilen-eosin, gümüşleme, trichrome-Masson boyalı kesitler incelendi. Kemik iliği fibrozisi Hasselbalch'ın metoduna göre derecelendirildi. İzlenen retikülün fibrozis miktarına göre +, ++, +++ olarak, retikülün fibroze ek kollajen fibrozis bulunuşu ise ++++ olarak derecelendirildi. Bir kesit yüzeyi taranarak bulunan megakaryosit sayısı tüm yüzey alanına bölünerek mm<sup>2</sup> deki megakaryosit sayısı hesaplandı. Biopsiler ve biopsi raporları ile hasta dosyalarından elde edilen bilgilerle hastaların tanıları belirlendi.

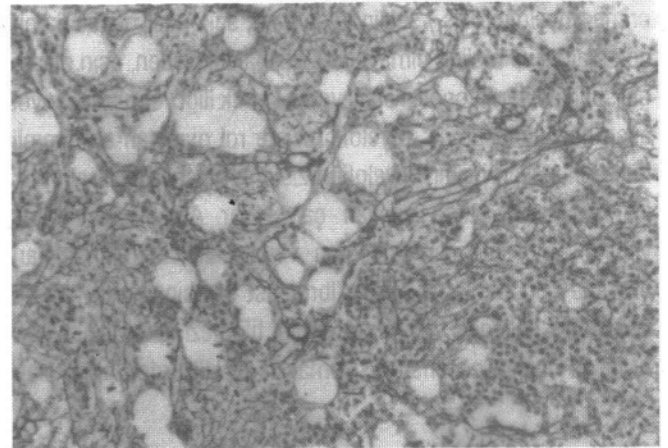
## BULGULAR

Hastaların yaşları 12-84 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 47,95 idi. 70 yaş üzerindeki olgu sayısı 49 (%8.31) idi. NSKİ grubunda 19 (%15.70) olguda +, HSKİ grubunda 5 (%11.62) olguda +, HpSKİ grubunda 19 (%31.66) olguda 2 si +, 6 si ++, 1 si +++, AMM grubunda 22 (%95.65) olguda 2 si +, 5 i ++, 3 ü +++, 12 si +++++, PV grubunda 7 (%77.77) olguda 2 si +, 4 ü ++, 1 si++++; PTH grubunda 2 (%25) olguda 1 i ++, 1 i +++, KML grubunda 26 (%83.87) olguda 3 ü +, 17 i ++, 4 ü +++, 2 si +++++, KBY grubunda 5 (%29.41) olguda 3 ü +, 1 i ++, 1 i +++++, HH grubunda 19 (%47.5) olguda 7 si +, 2 si ++, 5 i +++,

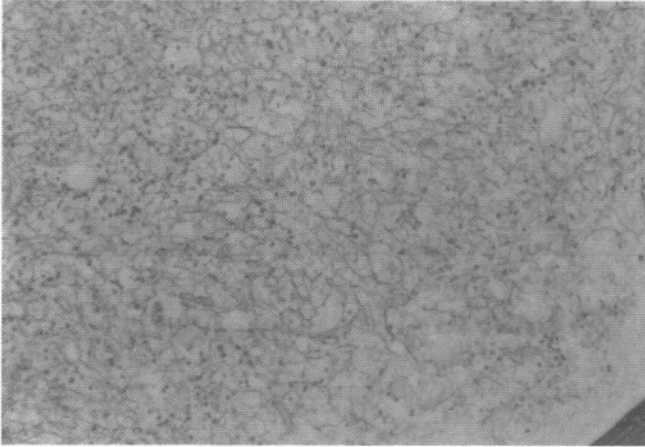
HASTALIK GRUPLARININ DAĞILIMI



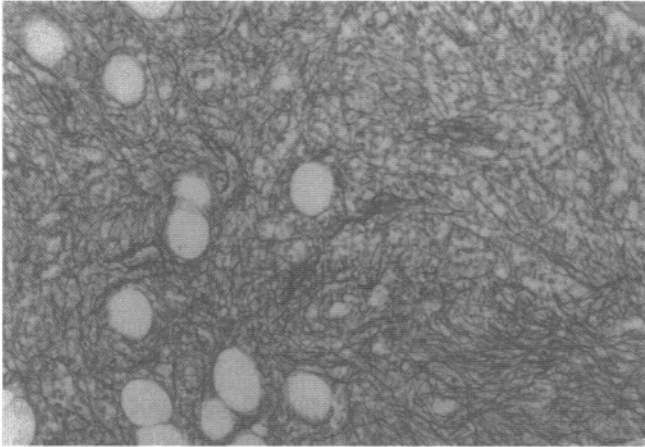
Şekil 1 : Hastalık gruplarındaki hastaların dağılımı



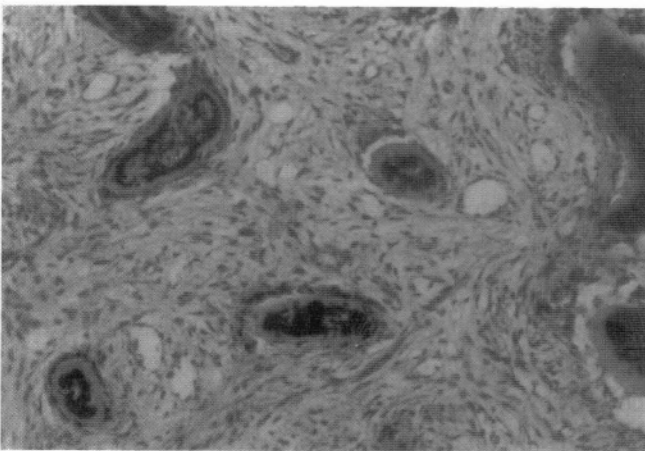
Şekil 2 : Kemik iliği biopsisinde minimal derecede retikülün fibrozis (Gomori'nin gümüşlemesi x200)



**Şekil 3 :** Retikülün fiberlerde orta derecede artış (Gomori'nin gümüşlemesi x200)



**Şekil 4 :** Hairy cell lösemi olgusunda hücreleri tek tek saran artmış retikülün fibrozis (Gomori'nin gümüşlemesi x200)



**Şekil 5 :** Kronik böbrek yetmezlikliği olan olguda kollagen fibrozis (trichrom Gomori x200).

5 i + + + +; NHL grubunda 18 (%37.5) olguda 10 u +, 6 si + +, 2 si + + + +, MDS grubunda 9 (%90) olguda 5 inde +, 3 ünde + +, 1 inde + + +, MM grubunda 11 (%52.38) olguda 5 inde +; 3 ünde + +, 2 sinde + + +, 1 inde + + + + KLL grubunda 25 (%73.52) olguda 17 sinde +, 6 sında + +, 2 sinde + + +, AL grubunda 36, (%41.37) olguda 21 inde +, 10 unda + +, 3 ünde + + +, 2 sinde + + + +, MT grubunda 15 (%38.46) olguda 6 sında +, 2 sinde + +, 1 sinde + + +, 6 sında + + + + derecede myelofibrozis saptandı. Toplam 591 olgunun 238 inde (%40.27) myelofibrozis vardı. Sırasıyla: %19.96 si +, %10.99 u + +, % 3.89 u + + +, % 5.41 i + + + + derecede fibrozis gösteriyordu (Şekil 2-5). Çeşitli hastalık gruplarında myelofibrozis görülme sıklığı ve dereceleri şekil 6 ve 7 de izlenmektedir. Çeşitli hastalık gruplarında yaşları 70-84 arasında yer alan 49 hastanın 23 ünde (%46.93) myelofibrozis izlendi ve bunlardan 11 i +, 7 si + +; 2 si + + +, 3 ü + + + + olarak derecelendirildi. 80 yaşın üstündeki 4 hastanın 2 sinde +, birisinde + + +, birisinde + + + + derecede fibrozis vardı.

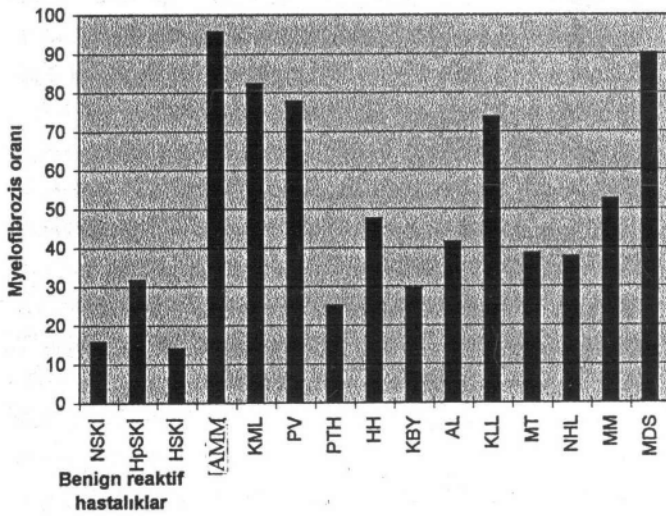
#### İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar Spearman korelasyon testi, Tukey-HSD testi ile analiz edildi. Minimum önemlilik derecesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

Ortalama megakaryosit sayıları ve standart hata NSK grubunda  $5.3 \pm 0.36$ , HpSK grubunda  $7.05 \pm 0.64$ , HSK grubunda  $2.14 \pm 0.54$ ; AMM grubunda  $17.52 \pm 3.64$ , KML grubunda  $15.41 \pm 2.35$ , PV grubunda  $31.34 \pm 7.16$ , PTH grubunda  $24.11 \pm 8.07$ , HH grubunda  $3.61 \pm 0.47$ , KBY grubunda  $5.05 \pm 0.77$ , AL grubunda  $1.5 \pm 0.2$ ; KLL grubunda  $2.82 \pm 0.56$ , MT grubunda  $3.35 \pm 0.50$ ; NHL grubunda  $3.34 \pm 0.50$ , MM grubunda  $3.74 \pm 0.93$ , MDS grubunda  $5.59 \pm 1.54$  idi.

PV grubu diğer gruplardan megakaryosit sayısı açısından önemli derecede farklılık gösteriyordu ( $p < 0.05$ ). PTH ve PV grubu ile AMM ve KML, grupları arasında, AMM, KML, PTH ve PV gruplarıyla HpSK ve KBY grupları arasında önemli derecede farklılık gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). NSK grubu ile KML, AMM, PTH, PV grupları arasında önemli derecede farklılık vardı ( $p < 0,05$ ). AL grubu ile NSK; HpSK, KML, AMM, PTH, PV grupları arasında megakaryosit sayısı açısından önemli derecede farklılık vardı ( $p < 0,05$ ). HSK, KLL, NHL, MDS, HD, MM, AL gruplarıyla KML, AMM, PTH, PV grupları arasında megakaryosit sayısı açısından önemli derecede farklılık görüldü ( $p < 0,05$ ).

Onbeş grup arasında myelofibrozis varlığı ve derecesi açısından önemli derecede farklılık vardı. (Kruskal Wallis testi,



Şekil 6 : Çeşitli hastalık gruplarında myelofibrozis varlığı ve derecelendirilmesi

| Gruplar | Myelofibrozis bulunan hasta sayısı ve derecesi |            |           |           | Toplam      |
|---------|------------------------------------------------|------------|-----------|-----------|-------------|
|         | +                                              | ++         | +++       | ++++      |             |
| NSKİ    | 19                                             |            |           |           | 19          |
| HSKİ    | 5                                              |            |           |           | 5           |
| HpSKİ   | 12                                             | 6          | 1         |           | 19          |
| AMM     | 2                                              | 5          | 3         | 12        | 22          |
| PV      | 2                                              | 4          |           | 1         | 7           |
| PTH     | 1                                              |            | 1         |           | 2           |
| KML     | 3                                              | 17         | 4         | 2         | 26          |
| KBY     | 3                                              | 1          |           | 1         | 4           |
| HH      | 7                                              | 2          | 5         | 5         | 19          |
| NHL     | 10                                             | 6          |           | 2         | 18          |
| MDS     | 5                                              | 3          | 1         |           | 9           |
| MM      | 5                                              | 3          | 2         | 1         | 11          |
| KLL     | 17                                             | 6          | 2         |           | 25          |
| AL      | 21                                             | 10         | 3         | 2         | 36          |
| MT      | 6                                              | 2          | 1         | 6         | 15          |
| TOPLAM  | 118(%19.96)                                    | 65(%10.99) | 23(%3.89) | 32(%5.41) | 238(%40.27) |

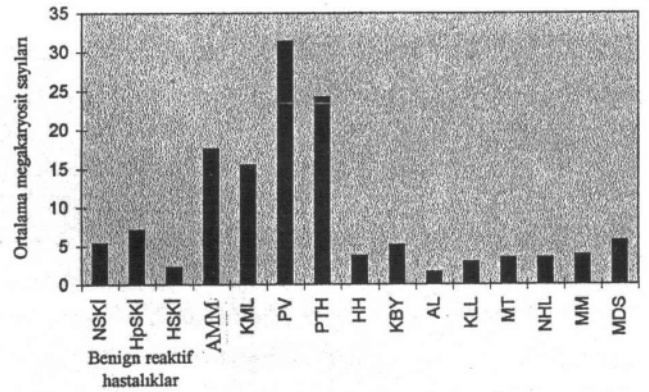
Şekil 6 : Çeşitli hastalık gruplarında myelofibrozis varlığı ve derecelendirilmesi

chi-square=181.35,  $p<0.0001$ ) Çeşitli hastalık gruplarındaki megakaryosit sayıları Şekil 8 de izlenmektedir.

Tüm gruplarda megakaryosit sayıları ile myelofibrozis varlığı ve derecesi arasında korelasyon yoktu ( $p>0.05$ ). Yaş ile megakaryosit sayıları arasında korelasyon gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Malign ve malign olmayan çeşitli hastalıklarda kemik



Şekil 8 : Çeşitli hastalık gruplarında ortalama megakaryosit sayıları

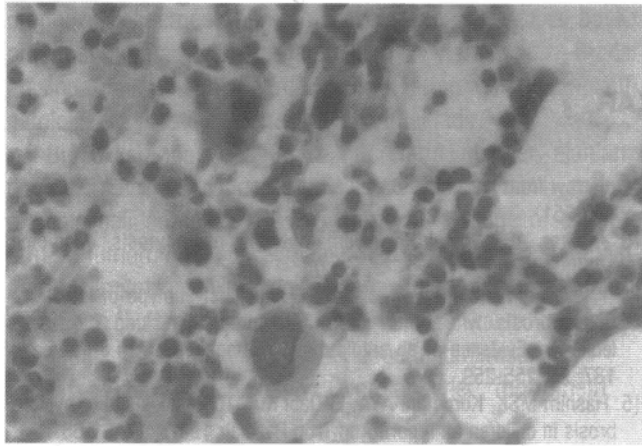
iliğinde değişik derecelerde myelofibrozisin varlığı bildirilmiştir.(1) Liu, Takanari, Yatani ve Nelson Birleşik Devletlerde 287, Japonya'da 304 otopside kemik iliğini incelemişler, malignensiden ölenler çalışma dışı bırakıldığında, kemik iliği fibrozisinin yaşla arttığını bildirmişlerdir. Birleşik Devletlerde 70 yaşın üstünde %16.1, Japonya'da ise %19.5 oranında myelofibrozis görüldüğünü saptamışlardır. Bizim çalışmamızda tüm hastalık gruplarında 70 yaşın üstündeki hasta sayısı 49 (%8.31) olup, bunların 23 ünde (%46.93) değişen derecelerde myelofibrozis izlenmiştir. 80 yaşın üstünde izlenen 4 olgunun tümünde myelofibrozis görülmüştür. Çalışmamızda, NSKİ, HSKİ, HpSKİ olarak gruplandırılan etyolojisinde malignensi bulunmayan 224 hasta saptanmış olup bu grupta yer alan yaşları 70-78 arasında 11 olgu vardır. Bunlardan ikisinde (% 18,18) + ve ++ düzeyinde olmak üzere retikülin fibrozis bulunmuştur. Bu bulgu literatürle uyumlu olmakla birlikte, çalışma gruplarımızda myelofibrozis ile yaş arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ( $P>0.05$ ) (Şekil 9).

Myelofibrozisten esas sorumlu hücre megakaryositler ve onlardan sızan mediatörlerdir. Reaktif trombositozlarda kemik iliğinde myelofibrozis gözlenmemektedir(5). Kronik hastalıklarda myelofibrozis gelişmesinde otoimmün fenomenler, coombs pozitif hemolitik anemi, LE hücre varlığı ve organ spesifik antikorların rol oynadığı rapor edilmiştir (5,6,13.14). Hasselbach ve arkadaşları immün komplekslerin, platelet membranına Fc reseptörleri ile bağlanıp aktivasyona neden olarak PDGF salınımını artırabileceklerini bildirmiş ve myelofibrozisli 18 hastanın 15 inde, platelet disfonksiyonuna yol açan yüksek seviyede Ig G ve Ig M saptamışlardır. İmmün yolla gelişen bu platelet disfonksiyonu kemik iliğinde fibrozis gelişiminde rol oynayabilir(6). Reiner ve Spivak etyolojisinde enfeksiyonlar, kollagen doku hastalıkları, hematolojik malignensi ve diğer malignensilerin rol oynadığı 23 hematofajik histiyositoz

|                |       |         | Myelofibrozis derecesi |      |         |            |     |         |            |     |         |            |
|----------------|-------|---------|------------------------|------|---------|------------|-----|---------|------------|-----|---------|------------|
|                |       |         | +                      |      |         | ++         |     |         | +++        |     |         |            |
|                | ABD   | Japonya | Çalışmamız             | ABD  | Japonya | Çalışmamız | ABD | Japonya | Çalışmamız | ABD | Japonya | Çalışmamız |
| 70 yaş ve üstü | %15.3 | %18.2   | %9.09                  | %0.8 | %0.6    | %9.09      | %0  | %0.6    | %0         |     |         |            |
| Tüm hastalar   | %12.3 | %13.5   | %16.07                 | %1.8 | %1.3    | %2.6       | %0  | %0.3    | %0.4       |     |         |            |

\*Çalışmada ABD'de malign hastalığı olmayan 284, Japonya'da 304 otopside kemik iliği incelenmiştir. Bizim olgularımız ise reaktif değişiklikler gösteren benign hastalıklara ait 224 kemik iliği iğne biopsisini kapsamaktadır.

**Şekil 9 :** Malign olmayan hastalara ait gruptaki kemik iliği fibrozisinin ABD ve Japonya'da yapılan bir çalışma ile karşılaştırılması.



**Şekil 10 :** Takibinde akut lösemi gözlenen +++ retikülin fibrozis bulunan bir myelodisplastik sendrom olgusunda artmış sayıdaki megakaryositlerin nüvelerinin az loplu, iri ve hiperkromatik yapıda olduğu izlenmekte (H-Ex200)

olgusundan 15'inde kemik iliği biopsisi yapmış 6 sında myelofibrozis tespit etmişlerdir(13). Çalışmamızda malign hastalık içermeyen reaktif nedenli 224 olgudan oluşan grupta 36 olguda +, 6 olguda ++, 1 olguda +++ düzeyinde (toplam % 19.2) retikülin fibrozis bulundu. Bu oran literatürdeki(12) 70 yaşın üzerinde malignensi dışında myelofibrozis görülme sıklığı ile yakın benzerlik göstermekte olup myelofibrozisle yaş arasında korelasyon olmadığını gösteren istatistiksel sonucumuzu açıklamaktadır. Bu gruptaki olgulardan 3'üne milier tüberküloz, 2'sine akciğer tüberkülozu, birisine de salmonellozis tanısı konmuştur. Enfeksiyonla ilişkili bu olgularda gelişen fibrozis + düzeyinde idi. Bu bulgular uzun süren enfeksiyon hastalıklarında hafif derecelerde kemik iliği fibrozisi bulunabileceğini göstermektedir. Hashim ve ark. da benzer olarak yaşları 2-15 arasında değişen 7 olguda saptadıkları myelofibrozinin tüberküloza ikincil geliştiğini belirtmişlerdir(15). Çalışmamızda 15 grup arasında myelofibrozis varlığı ve derecesi arasında

önemli derecede farklılık bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ). Kronik myeloproliferatif hastalıklarda megakaryosit sayısı diğer hastalık gruplarından anlamlı ölçüde farklı olmasına rağmen, megakaryosit sayıları ile myelofibrozis arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $p < 0.05$ ). Bu bulgu Blue JT nin kedilerde yaptığı deneysel çalışmanın sonuçları ile uyumludur(5). Myelofibrozinin sayı ile değil fonksiyon ile ilgili olduğunu gösteren bulgumuz reaktif megakaryositlerde kemik iliği fibrozisi bulunmayışını açıklamaktadır. Thiele ve ark. idiopatik myelofibrozisli olgularda megakaryositlerde apoptozisin, normal kemik iliklerinden ve akut myeloblastik lösemilerden yüksek oranda görüldüğünü fakat, myelodisplastik sendromdan daha düşük oranda olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu apoptoz sonucu megakaryositlerden sızan mediatörlerin myelofibrozinin oluşmasında rol oynadığını düşündürmektedir (16)(Şekil 10).

Periferde lenf nodu bulunmayan Hodgkin hastalığı olguları, multiple myeloma ve enfeksiyon hastalıklarında elde edilen ilk klinik bulgu kemik iliği fibrozisi olabilir. hastalarımızdan 2' sinde ilk bulgu kemik iliği fibrozisi idi. Bunlardan ilki kemik iliği biopsisinde hiposellülarite ve + derecede myelofibrozis saptanan, 22 yaşında, otoimmün trombositopeni, karaciğerde submasif nekroz tanısıyla bir yıl takip ve tedavi edilen erkek hastadır. Daha sonra yapılan splenektomi ve karaciğer biopsisinde nekrozsuz granulomların görülmesi ve akciğerde milier yayılım olması üzerine olgu milier tüberküloz tanısı alınmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, idiopatik trombositopenik purpura tanısı ile takip edilen 65 yaşındaki bir diğer olguda da splenektomi materyalinin incelenmesi sonucunda milier tüberküloz tanısı konulmuştur. Sebebi bilinmeyen myelofibrozisli olgularda AMM ile ayırtıcı tanı gereklidir. AMM olguları, kemik iliği biopsisindeki megakaryosit sayısı, megakaryosit morfolojisi ile idiopatik myelofibrozisten ayrılabilir. AMM; myelofibrozis, leukoeritroblastik anemi, anisopoikilositoz ve ekstrasmedüller hematopoez ve büyük bir dalakla karakterizedir.

Leukoeritroblastik anemi, periferik kanda immatür myeloid hücreler ve çekirdekli eritrositlerin bulunması ile tanımlanır. Bu durum metastatik kanser; lenfoma, bazı Hodgkin hastalarında, hemorajik enfeksiyonlarda, hipoksi ve hemolizde görülebilir. Serimizde AMM tanısı alan 23 (%3.89) hasta vardır. Bunların 19'unda değişen derecelerde myelofibrozis bulunmuştur. Bu olgular, tüm myelofibrozisli olguların %7.98' ini (19/238) oluşturmuştur. Bu gruptaki 4 olguda myelofibrozis izlenmesine rağmen, kemik iliği biopsi bulguları megakaryosit sayı ve morfolojisi açısından yukarıda tanımlanan AMM bulguları ile uyumsuzluk göstermektedir.

Hodgkin hastalığı grubunda yer alan hastalarımızın tümü evrelendirmek amacıyla biopsi alınan olgulardan oluşmuş olup

bu olgulardan 4 ünde (%10) kemik iliği tutulumu saptanmıştır. 19 olguda myelofibrozis bulunmuştur.

MM tanısı alan 21 hastada hastalığın yaygınlığını tespit etmek amacıyla yapılan biopsilerde serimizde % 52.38 oranında myelofibrozis saptanmıştır.

Kemik iliği biopsilerinde farklı derecelerde izlenebilen myelofibrozis, tanı koydurucu bir parametre olmamakla birlikte, değişik nedenlerle gelişen tedavi ve prognozu farklı bir çok malign ve malign olmayan hastalığın bulgusudur. Bu çalışma, kemik iliği biopsilerinde megakaryosit sayı ve morfolojisi ile myelofibrozis derecesinin belirlenmesinin; problemlı olgularda ayırıcı tanı çalışmalarında yol gösterici olduğunu düşündürmektedir.

### KAYNAKLAR

- McCarthy DM: Fibrosis of the bone marrow: content and causes. Annoton. Br J Haematol 1985;59: 1-7.
- Gewirtz AM, Hornan R. Human megakaryocyte production: Cell biology and clinical considirations: Hematol Oncol Clin N Am. 1990;1 : 43-64.
- Kimura A, Krtoh O, Hyôdo H, Kuramoto A. Transforming growth factor-3 regulates growth as well as oilagen and fibronectin synthesis of human marrow fibroblasts: Br J Haematol 1989; 72: 486-491.
- Hasselbach H. Letter to editor: On the pathogenesis of angiogenesis - in idiopathic myelofibrosis. Am J Hematol 1990; 33: 151.
- Blue JT. Myelofibrosis in cats with myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. Vet Pathol 1988; 25: 154-160.
- Hasselbach H, Nielsen H, Berild D; Kappelgaard E. Circulating immun complexes in myelofibrozis. Scand J Hematol; 1985; 34: 177-180.
- Caen JP, Deschamps JF, Bodevin E, Bryckaert MC, Dupuy E, Wasteson A. Megakaryocytes and myelofibrosis in gray platelet syndrome. Nouv Rev Fr Hematol 1987; 23: 109-114.
- Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets: Katkı Pediatri Dergisi 1990; 11: 368-380.
- Meytes D, Shacked N, Blum M, Ramot B: Effect of excess parathyroid hormone on human bone marrow fibroblasts: Nephron 1990; 55: 6-9.
- Mirra JM. Mastocytosis: In Mirra JM, Picci P, Gold RH eds. Bone Tumors. Lea and Febiger, Philadelphia, .1989; 2: 1187-1202.
- Hasselbach H, Lisse L A sequential histoligical study of bone marrow fibrosis in idiopathic myelofibrosis. Eur J Haematol 1991; 46: 285-289.
- Liu IP, Takanari H, Yatani R, Nelson G. Comparative studies of bone marrow from the United States and Japan . Ann Clin Lab Sci 1989; 5: 345-351.
- Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. Medicine 1988;67:369-388.
- Hasselbach H, Jans H, Nielsen PB. A distinct subtype of idiopathic myelofibrosis with bone marrow features mimicking hairy cell leukemia: Evidence of an autoimmune pathogenesis. Am J Haematol 187; 25: 255-259.
- Hashim MSK, Kordofani AYA, El Dabi MA. Tuberculosis and myelofibrosis in children : a report. Ann Trop Paediatr 199-7; 17: 61-65.
- Thiele J, Lorenzen J, Manich B, Kvasnicka HM, Zirbes TK, Ficher R. Apoptosis (Programmed cell death) in idiopathic (Primary) Osteo-/Myelofibrosis. Naked nuclei in megakaryopoiesis reveal features of para-apoptosis. Acta Haematol 1997; 97: 137-143.
- Sobrinho-Simoes M, Paiva ME, Gonçalves V, Saldanha C, Salerio JV, Serrao D. Hodgkin's disease with predominant infradiaphragmatic involvement and massive invasion of bone marrow. Cancer 1983;52 : 1927-1932.
- Meerkin D, Ashkenazi Y, Gottschalk-Sabag S, Herskho C. Plasma cell dyscrasia with marrow fibrosis. Cancer 1994; 73: 625-628.
- Özen S, Ferhanoğlu B, Şenocak M, Tüzüner N. Idiopathic myelofibrosis (Agnogenic myeloid metaplasia): Clinicopathological analysis of 32 patients: Leuk Res 1997; 21: 125-131.
- Rubins JM: The role of myelofibrosis in malignant leukoerythroblastosis. Cancer 1983; 51: 308-311.