

AKUT LÖSEMİDE DİZİ KAYMASI: OLGU SUNUMU

Melih AKTAN, Mustafa N. YENEREL, Tanju ATAMER*

ÖZET

Akut lenfoblastik lösemi olarak başlayıp akut miyeloid lösemi olarak nüks eden bir olgu sunuyoruz. Başlangıçtaki lösemnin klinik özellikleri, hücre morfolojisi (FAB L2) ve immunofenotipi (CD19 CD20 ve CD22 pozitif) lenfoblastik lösemi ile uyum gösteriyordu. Standart kemoterapi ile remisyona elde edildi. İdame tedavisi altındayken ekstramedüller nüksler (deri, testis) ortaya çıktı. Ardından kemik iliği nüksü oldu. Nüksdeki blastlarda başlangıçtakine göre 2 lenfoid belirteç yoktu, ancak 2 miyeloid belirteç taşıyorlardı. Bu bulgular blastik hücrelerde dizi kayması olduğunu düşündürdü. Şimdiye dek bildirilen dizi kaymalarının büyük bir kısmında immunofenotipik değişme lenfoidden miyeloidde doğrudur. Dizi kaymasının sebebi kesin olarak anlaşılamamıştır. Dizi kayma mekanizmaları yazıda tartışıldı. Sunulan bu olgu, akut lösemide nüks meydana geldiğinde incelemelerin titizlikle tekrarlanması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, dizi kayması

SUMMARY

Lineage switch in acute leukemia: Cases reports. A case of acute lymphoblastic leukemia that underwent a lineage switch to acute myeloid leukemia at relapse is described. The original leukemia had typical lenfoblastic features, as evidenced by clinical behaviour, blast cell morphology (FAB L2) and immunophenotype (CD19, CD20 and CD22 were positive). After successful remission induction with standart chemotherapy, extramedullary relapses (first skin, then testis) occurred and were followed immediately by medullary relapse. The absence of two previous lenfoid markers and the presence of two myeloid markers suggested a lineage switch in patient's leukemic blast cells.

Immunophenotypic switch in most of the cases reported have been in the same direction (from ALL to AML). Mechanisms underlying lineage switch have been poorly understood. Possible explanations are discussed. This case supports the need for careful and comprehensive analysis and immunophenotyping of blast cells in case of relapse before assuming that the relapse is in the same lineage.

Key words: Akut leukemia, lineage switch

GİRİŞ

Komplet remisyona elde edilen akut lösemili hastaların %50'den fazlasında nüks meydana gelmektedir. Nüksdeki blastlarla, başlangıçtaki blastlar fenotipik olarak çoğu kere birbirinin aynıdır. Nadir olarak nüks sırasında fenotipte değişimler olduğu bildirilmiştir (5). Blast fenotipindeki bu değişme dizi kayması olarak isimlendirilir. Kliniğimizde takip ettiğimiz ve remisyona elde edildikten sonra akut miyeloblastik lösemi (AML) immunofenotipik özellikleri ile nüks eden akut lenfoblastik lösemi (ALL) li bir olguyu sunuyoruz.

VAKA TAKDİMİ

BB, 25 yaşında erkek hasta. Ocak 1997'de halsizlik ateş ve cilt döküntüleri ile başvurdu. Muayenesinde yaygın lenfadenomegali, 7 cm hepatomegali ve 5 cm splenomegali bulundu. Çevre kanı ve kemik iliği L2 tipi lenfoblastlarla infiltreydi (%68 ve %96). Blastların immunofenotiplemesinde CD19 %60, CD20 %45, CD22 %48, CD10 %5.5, HLA-DR %90, CD34 %85 ve CD33 %4.3 bulundu. Bu bulgularla CALLA (-) pre-B ALL tanısı konuldu. Aynı tarihte başlanan ALLye yönelik remisyona induksiyonu tedavisi (daunorubisin 25 mg/m², vinkristin 1.4

mg/m², prednizolon 60 mg/m²) ile remisyona girdi. Erken konsolidasyon (siklofosfamid 600 mg/m², sitozin-arabinozid 75 mg/m² ve 6-merkaptopurin 60 mg/m²) ve merkez sinir sistemi profilaksileri (intratekal metotreksat 15 mg ve 1800 cGy kranyal iradyasyon) yapıldı. Eylül 1997de geç konsolidasyon tedavisi (hidroksirubisin 25 mg/m², vinkristin 1.4 mg/m², deksametazon 10 mg/m², siklofosfamid 600 mg/m², sitozin-arabinozid 75 mg/m² ve 6-tiyoguanin 60 mg/m²) yapıldı. Kasım 1997de idame tedavisi altındayken gövde ve ekstremitelerinde çok sayıda 1-2 cm çapında, ciltaltı nodülleri saptanınca "Punch" biyopsi yapıldı ve lösemik infiltrasyon saptandı. Bu sırada testislerde büyüme ve vücudunda yaygın ağrılar ortaya çıkan hasta yatırıldı. Fizik muayenesinde solukluk, ciltaltı nodülleri, yaygın lenfadenomegali, 5 cm hepatomegali ve 7 cm splenomegali saptandı. Testisler büyük, lobüle ve sertti. Sinir sistemi muayenesi normaldi. Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı saatte 100 mm, Hb 8.3 g/dl, Hct %24, lökosit 2.000/mm³, trombosit 35.000/mm³; serum biyokimyasında ürik asit 3.6 mg/dl, kalsiyum 7.9 mg/dl, fosfor 2.3 mg/dl, SGPT 1515 IU/l, SGOT 18 IU/l, LDH 3317 IU/l, GGT 107 IU/l; protein elektroforezinde total protein 3.16 g/dl, gammaglobulin 0.73 g/dl bulundu. Kemik iliği remisyondaydı. Şiddetli ağrıları sebebiyle ve lenfoblastik nüks olduğu düşünülerek vinkristin, prednizolon ve daunorubisinden oluşan tedavi başlandı. Tedavinin 5. gününde cilt lezyonları ve kemik ağrıları hafiflese de, sekizinci günde lökosit sayısı 22.700/mm³e yükselen hastanın ağrıları tekrarladı. Tekrarlanan perifer yaymasında %45 blastik hücre saptandı. Prednizolon dozu günde 80 mg'a çıkarıldı. Tekrarlanan immunofenotiplemede blastların CD20 dışında diğer lenfoid belirteçlerin hiçbirini taşımadıkları, aksine bu kez miyeloid işaretleyicileri (CD13 ve CD33) eksprese ettikleri görüldü. "Punch" biyopsinin immunohistokimyasal

incelemesinde anti-miyeloperoksidaz (anti-MPO), CD68 ve lizozim pozitif bulunurken, CD3, CD20, CD79a, HLA-DR ve CD56'nn negatif olduğu görüldü. Bu bulgularla lösemisinde dizi kayması olduğuna karar verilen hastaya 26.12.1997 tarihinde "3+7" protokolüne (daunorubisin 45 mg/m²/gün IV 3 gün ve sitozin-arabinozid 100 mg/m²/gün IV sürekli perfüzyon 7 gün) göre tedavi başlandı. Aplazi döneminde (kemoterapinin 16. gününde) sol gözünde strabismus ve dışa bakışta kısıtlılık gelişti. Nörolojik muayenede 6. kranyal sinir tutulumu ile birlikte silik bir hemiparezi vardı, sağda hipoestezi bulundu ve yine sağda Babinsky refleksi fleksör bulundu. Kranyum bilgisayarlı tomografisinde patoloji yoktu. Meningeal infiltrasyon düşünüldü ve lomber ponksiyonla elde edilen beyin-omurilik sıvısında mm³de 300 hücre görüldü. Bu hücrelerin tümü miyelomonoblastik karakterdeydi. Lomber ponksiyon sırasında 15 mg metotreksat ve 20 mg sitozin-arabinozid verildi. Kemoterapinin 19. gününde sağ gözde içe, yukarı ve aşağıya bakış kısıtlılığı ve sağ palpebrada ptoz ortaya çıktı. Tabloya eklenen 3. kranyal sinir tutulumundan sonra aynı gün paropleji gelişti. Nörolojik muayenesinde Aşil refleksi negatifdi ve D9da seviye veren duyu kaybı mevcuttu ve alt ekstremitelerde kas gücü sıfırdı. İntratekal 3lü tedaviye (metotreksat 15 mg, sitozin-arabinozid 40 mg, deksametazon 4 mg) başlandı. İki gün içinde lökosit sayısı düştü, kas gücü arttı, ptoz geriledi ve strabismus kısmen düzeldi. Beyin-omurilik sıvısında hücre kayboldu. Kas gücü daha da düzeldi. 24. günde nefes darlığı ortaya çıktı. Sağ akciğer alt zonda krepitan railer saptandı. Obstrüksiyon bulgusu yoktu ve ateş normaldi. Tedaviye rağmen hasta aynı gün sıkıntılı solunum tablosu içinde vefat etti.

TARTIŞMA

Sunduğumuz hastada löseminin başlangıcındaki klinik ve laboratuvar bulguları ve teda-

viye yanıtı akut lenfoblastik lösemi ile uyumludur. Yaygın lenfadenomegali ve organomegalilerle klinik olarak başlamış ve lenfoblastik lösemileri için uygulanan tedaviye de tam yanıt vermiştir. Başlangıçtaki immunofenotiplemede B lenfositlerine özgü 3 antijen birlikte eksprese edilirken miyeloid dizi ile ilişkili herhangi bir antijenin ekspresyonu saptanmamıştır. Bu sebeple blastların B lenfosit kökenli oldukları sonucuna varılmıştır. Olgumuzda %90 düzeyinde HLA-DR ekspresyonu da B-ALL ile uyumluymdu.

Hastada 10. ayda nüks başlamıştır. Nüks önce ekstramedüller olup ciltte ve testislerde ortaya çıkmıştır. Ardından kemik iliği nüksü meydana gelmiş ve daha sonra tedavi altında progresyon ve santral sinir sistemi tutulumları (meningeal infiltrasyon ve medulla spinalis tutulumu [D9da seviye veren duyu kaybı]) olmuştur. Ekstramedüller tutulumlar daha çok lenfoblastik ve monositik lösemilerin beklenen biyolojik tavrıdır. Hastamız ALL için uygulanan tedaviye hiç cevap vermemiş, hatta tedavi altında progresyon göstermiştir. Bu durum orijinal hücrelerin rezistans kazanmasının yanı sıra yeni bir klonun ortaya çıkması ile de izah edilebilir. Nükse yol açan hücrelerin immunofenotipik analizi iki biçimde yapılmıştır (Tablo 1). Birincisi derialtı nodül biopsisinin immunohistokimyasal incelemesi, diğeri kemik iliğinden elde edilen örnektir. Bu iki kaynaktan elde edilen hücreler birbirinin aynısı olmalıdır. Ancak uygulanan immunofenotipleme panelleri farklıdır. Miyeloid dizi kökenli olduğu kararına vardığımız bu hücrelerde immuno-histokimyasal olarak sadece anti-MPO pozitif bulunmuştur. Ancak anti-MPO miyeloid dizi olduğu kararını vermede kullanılan en önemli belirteçtir. Ayrıca başlangıçta blastların yüzeyinde eksprese edildiği belirlenen üç lenfoid belirteç nüks sırasında saptanamamıştır. Kemik iliğinden yapılan immunofenotiplemede ise CD19 ve CD22 ekspresyonları tamamen kaybolurken,

Tablo 1. Tanı ve nükse immunofenotipleme sonuçlarının karşılaştırması

Belirteç	Tanıda	Nükste	Deri biopsisinde
CD2			
CD3		1.6	
CD5		1.3	
C7			
CD10	5.5	16.3	
CD19	60	0.5	
CD20	45	45	
CD22	48	1.4	
CD79a			Negatif
HLA-DR	90		Negatif
Anti-MPO			Pozitif
CD13		98	
CD33	4.3	76	
CD34	85	76.9	
CD14		1.5	
CD56			Negatif
CD14		1.5	

CD20 ekspresyonu yerini korumuş, daha önce negatif olarak değerlendirilen CD33 ve CD13 ekspresyonları ise sırasıyla %76 ve %98 gibi yüksek oranlarda pozitif saptanmıştır. Sonuç olarak, nüks sırasında 3 miyeloid ve 1 lenfoid antijen ekspresyonu yapan hücreler vardır ve nükse yol açan blastların miyeloid diziyeye ait olduğu söylenebilir.

Hastada progressif nefes darlığı ve kreptan railer ortaya çıkmış ve kısa süre sonra ölmüştür. Bu hızlı gidiş, pneumocytis carinii pnömonisi veya sitomegalovirusa bağlı interstisyel pnömoni tablosunu düşündürmüştür.

Akut lösemide dizi kayması morfolojik, sitosimik ve en önemlisi immunofenotipik olarak bir dizinin özelliklerini gösteren blastik hücrelerin, nüks sırasında başka bir diziyeye ait özellikleri göstermesidir. Değişik kaynaklar lösemide dizi kaymasının "nadir" olduğunu ifade etmişlerdir (3,4,9). Ancak dizi

saptanmasında kullanılan laboratuvar yöntemleri son yıllarda çok hassaslaşmıştır. Bu sebeple eskiye oranla daha fazla olgu bildirilmektedir. Stass ve ark. akut lösemide dizi kaymasının %6.7-%8.6 olarak bildirmişlerdir (9). Çoğunlukla bildirilen ALLden AMLye kaymadır (3,5,7,8). Bununla beraber AMLden ALLye 7 vakada (1,2,3,5,6,8,9) dizi kayması bildirilmiştir. Bunların ikisinde başlangıçta karışık dizi vardı (1,2,6).

Dizi kaymasında başlangıçtaki hücrelerle sonradan ortaya çıkan hücrelerin kökeni açısından iki olasılık söz konusudur: Ya bu hücreler aynı hücrelerdir (tek klon), ya da yeni bir klon ortaya çıkmıştır (iki klon). Birinci olasılık "gerçekten" bir dizi kaymasıdır. Her ikisinin de aynı klon olduğu güvenilir olarak DNA incelemeleriyle gösterilebilir. Hücrelerdeki yüzey belirteçlerindeki bu değişikliğin açıklaması, yüzey belirteçlerinin genlerinin ekspresyonundaki azalma ve artmalar olabilir (5). Bunun sebebi de intrinsek değişiklikler (DNA hasarı) veya kemoterapötik ilaçlar olabilir. Aynı diziye ait birden fazla belirteçin ekspresyonundaki artma veya azalma, bu genlerin ortak transkripsiyon faktörlerinin yapımındaki değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir. İkinci olasılık (iki klon) ise kendi içinde başka olasılıkları kapsamaktadır. İkinci bir klon şu gibi kurumsal olasılıklarla ortaya çıkabilir: 1) Zaten başlangıçta iki klon vardır: (a) bunlardan biri uygulanan kemoterapiye dirençlidir, diğer klon kemoterapi ile ortadan kalkınca büyüme avantajı elde etmiştir (5), (b) iki klondan biri, diğerini inhibe eden sitokinler salgılamaktadır, kemoterapi ile birinci klon yok edilince ikinci klon gelişmektedir. 2) Başlangıçta sadece bir klon vardır, ancak kemoterapinin etkisiyle normal hücrelerde de novo lösemik transformasyon meydana gelmiştir (ikincil lösemi). Bu açıklamaların bazı deneysel kanıtları vardır:

• T-ALLden AMLye dizi kayması gözlenen bir hastanın blastları ağır kombine immun

yetersizlikli ("SCID") fareye transplante edilmiştir. Miyeloid lösemi hücrelerinin engraftmanı kolaylıkla olmuştur, ancak T-lenfoid lösemi hücrelerinin engraftmanı için sitokinlere (GM-CSF ve IL-3) gerek duyulmuştur. TCR gamma geni miyeloid ve T-lenfoid lösemi hücrelerinde farklıdır, ancak N-ras mutasyonları aynıdır. Bu durum iki klonun ortak bir kökten geldiğini, birinin sitokinlerden bağımsızlaştığını ve tedavi ile suprese edilince diğerinin büyüme avantajı elde ettiğinin kanıtıdır (3).

• Dizi kaymasında iki klonun aynı klon olabileceği değişik yazılarda bildirilmiştir: Whitlock ve ark. t(5;14) gösteren T-ALLli çocuğun nüksteği AML hücrelerinin de aynı translokasyonu gösterdiğini bildirmişlerdir (11).

• Reardon ve ark. Ph1(+) ALLden AML nüksünde her ikisinin de aynı klon olduğunu hem sitogenetik, hem de moleküler (bcr-abl) düzeyde göstermişlerdir (7).

• Van Lierde ve ark.nın bildirdiği ALL olgusu AML olarak nüks ederken monositik lösemilere özgü bir translokasyonla [t(9;11)] ortaya çıkmıştır. Hastalığın başlangıcında olmayan bu translokasyon, dizi kaymasının aslında ikincil bir lösemi olduğu ve farklı iki klonun varlığını düşündürmektedir (10).

Sunduğumuz olgudaki dizi kayması yukarıda sıralanan teorik olasılıklardan herhangi biri ile olabilir. Bunları destekleyecek veya reddettirecek veri elimizde yoktur.

Dizi kaymasını tetikleyen sebep bilinmemektedir. Ancak oluş mekanizması açısından en önemli etkenin uygulanan kemoterapi olduğu söyleyebiliriz. Kemoterapi bir klonu supresse ettiği gibi DNA hasarı yaparak gen ekspresyonlarında değişikliklere veya ikincil lösemilere de yol açabilir. Ancak bu olgularda ikincil lösemilerin daha geç (genellikle 2 yıldan sonra) ortaya çıktığı bilinmektedir.

Dizi kayması lösemik klonun doğasını ve tedavi sırasındaki değişikliklerle lösemnin doğasını anlamamıza yardımcı olmaktadır. Olayın klinik olarak önemi, nüks sırasında kural olarak aynı lösemi tipinin nüks edeceği öngörüsünün doğru olmadığı ve nüks sırasında lösemik hücrelerin özelliklerin ortaya koymak için yapılacak incelemelerin eksiksiz ve şüpheli bir tutumla yapılması gerektiğini göstermesidir.

KAYNAKLAR

1. Burck KB, Levitt LJ: Immunophenotypic transformation from acute undifferentiated leukemia to Burkitt's-like acute lymphoblastic leukemia. *Am J Med* 81:551 (1986).
2. Ciolli S, Leoni F, Caporale R, Carbone A, Francia di Celle P, Foa R, Ferrini PR: Mixed acute leukemia with genotypic switch: a case report. *Leukemia* 7:1061 (1993).
3. Fujisaki H, Hara J, Takai K, Nakanishi K, Matsuda Y, Ohta H, Osugi Y, Tokimasa S, Taniike M, Hosoi G, Sako M, Okada S: Lineage switch in childhood leukemia with monosomy 7 and reverse of lineage switch in severe combined immunodeficient mice. *Exp Hematol* 27:826 (1999).
4. Gagnon GA, Childs CC, LeMaistre A, Keating M, Cork A, Trujillo JM, Nellis K, Freireich E, Stass SA: Molecular heterogeneity in acute leukemia lineage switch. *Blood* 74:2088 (1993).
5. Ihle R, Matthes H, Ihle H: Phenotype switch in acute leukemia patients after intensive chemotherapy. *Hematol Bluttransfus.* 32:101 (1989).
6. Pekçelen Y, Timurağaoğlu A: Conversion of an acute leukemia from a mixed lineage to lymphoid phenotype. *Am J Hematol* 57:259 (1998).
7. Reardon DA, Hanson CA, Roth MS, Castle VP: Lineage switch in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 73:1526 (1994).
8. Shimizu H, Culbert SJ, Cork A, Iacuone JJ: A lineage switch in acute monocytic leukemia. A case report. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 11:162 (1989).
9. Stass S, Mirro J, Melvin S, Pui CH, Murphy SB, Williams D: Lineage switch in acute leukemia. *Blood* 64:701 (1984).
10. Van Lierde S, Mecucci C, Casteels-Van Daele M, Van den Berghe H: Lineage switch and translocation t(9;11) in acute leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 11:20 (1989).
11. Whitlock JA, Raimondi SC, Harbott J, Morris SW, McCurley TL, Hansen-Hagge TE, Ludwig WD, Weimann G, Bartram CR. T(5;14)(q33-34;q11), a new recurring cytogenetic abnormality in childhood acute leukemia. *Leukemia* 8:1539 (1994).