

Akut miyeloblastik lösemili olguda trizomi 8, trizomi 9 ve trizomi 21 sitogenetik bulgularının birlikteliği

Salih Kozan (*), Erman Öztürk (**), Deniz Torun (*), Muhterem Bahçe (*), Halide Kaya (***), Cengiz Beyan (**), Şefik Güran (***)

ÖZET

Akut miyeloblastik lösemi tanısında ve tedavisinin planlanmasında genetik çalışmaların önemi çok büyüktür. Tanı aşamasında genetik bulgulara göre mutlaka risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Kırk dokuz yaşında erkek hastada lökositoz, trombositopeni ve anemi nedeni ile yapılan incelemelerde periferik yaymada %90 blast gözlemlendi. Akım sitometri incelemesinde CD13 %85.0, CD33 %35.1, CD34 %85.0, CD117 %87.7, miyeloperoksidaz %22.8, HLA-DR %89.0, CD3 %6.6, CD15 %2.2 ve CD19 %1.0 olarak tespit edildi. Olgunun tanısı "French-American-British" (FAB) sınıflamasına göre "Farklılaşmamış Akut Miyeloblastik Lösemi (M0)" ile uyumlu bulundu. Genetik incelemede trizomi 8, trizomi 9 ve trizomi 21 birlikteliği saptandı. Olgunun kesin tanısı 2008 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre "Miyelodisplazi ilişkili Değişikliklerle Seyreden Akut Miyeloblastik Lösemi" olarak kondu. Olgumuzda gösterilen trizomi 8, trizomi 9 ve trizomi 21 birlikteliği daha önce hiç rapor edilmemiş olup, kompleks karyotipik anormallik olması nedeni ile hastalığın klinik seyri önemli ölçüde kötüleştirilmiştir. Olguda kemoterapiye cevap alınamamış ve ilk tanı evresinden iki ay sonra olgu kaybedilmiştir. Sonuç olarak, genetik anormalliklerin mevcudiyeti akut lösemili olguların tanısında önemli olup, risk grubuna göre uygun tedavilerin belirlenmesini gerektirmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloblastik lösemi, kromozomal anormallikler, sitogenetik analiz, trizomi

SUMMARY

Coexistence of cytogenetic findings of trisomy 8, trisomy 9 and trisomy 21 in a case with acute myeloblastic leukemia

The importance of genetic studies is great in the diagnosis and planning of the treatment of acute myeloblastic leukemia. Risk analysis should absolutely be performed according to the findings of genetic studies at the stage of diagnosis. Examination of the peripheral blood smear demonstrated 90% blast in a 49-year-old male patient investigated because of leukocytosis, thrombocytopenia and anemia. Results of the flow cytometric analysis were CD13 85.0%, CD33 35.1%, CD34 85.0%, CD117 87.7%, myeloperoxidase 22.8%, HLA-DR 89.0%, CD3 6.6%, CD15 2.2% and CD19 1.0%. The diagnosis of the patient was "Acute myeloid leukemia without differentiation (M0)" according to the French-American-British (FAB) classification. Genetic tests revealed the coexistence of trisomy 8, trisomy 9 and trisomy 21. The ultimate diagnosis of the patient was "Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes" according to the World Health Organization (WHO) classification published in 2008. The coexistence of the trisomy 8, trisomy 9 and trisomy 21 in our patient has not been published before, and the presence of complex karyotypic abnormality made the clinical course of the disease poorer. The response to chemotherapy was poor in our patient and he expired two months after the initial diagnosis. As a conclusion, presence of the genetic abnormalities is very important in the diagnosis of acute leukemia, and determines the appropriate treatment on the basis of risk group.

Key words: Acute myeloblastic leukemia, chromosomal aberrations, cytogenetic analysis, trisomy

Giriş

Akut miyeloblastik lösemi (AML) kemik iliğindeki miyeloid öncül hücrelerden köken alan hematolojik bir malignitedir. Tanısında hücre morfolojisi, akım sitometri ve sitogenetik incelemeler kullanılmaktadır. AML tanı ve sınıflaması 2001 ve 2008 yıllarında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından düzenlenmiş ve yeni sınıflamada genetik anormalliklerin tespiti önem kazanmıştır. Genetik anormalliklerin kendi arasındaki birliktelikleri de ayrıca kliniği değiştirebilmektedir. Bu yazıda French-American-British (FAB) sınıflamasına göre "Farklılaşmamış AML (M0)" ile uyumlu olan bir olguyu sunduk. Bu olguda genetik olarak kompleks karyotipik anormallik tespit edilmesi sonrasında WHO sınıflamasına göre tanısındaki değişiklikleri ve tek başlarına iyi prognoz ile ilişkili olan farklı genetik patolojilerin nadir olarak gerçekleşen birlikteliğinin kötü prognoza yol açabildiğini vurgulamak istedik.

Olgu Sunumu

Kırk dokuz yaşındaki erkek hasta lökosit sayısının aşırı yüksek olması nedeni ile kliniğimize sevk edildi. Özgeçmişinden 10 yıldır diyabetes mellitusu, iki yıldır mutlak değeri yaklaşık olarak $2.5 \times 10^9/l$ olan monositozu ve üç aydır tekrarlayan ağız içi enfeksiyonları nedeni ile izlendiği öğrenildi. Kliniğimize lökosit yüksekliği nedeni ile sevk edildiği Diş Hekimliği Merkezi tarafından son kontrolünde mandibulada osteomiyelit saptanmıştı. Fizik muayenede ağız içi sağ alt çene molar diş hizasında mukoza altında kemik lezyonu gözlenen enfekte bir alan ve sağ servikal ve aksiller yaklaşık iki cm boyutlarında lenfadenopatiler mevcuttu. Tam kan sayımında lökosit sayısı $49.3 \times 10^9/l$, hemoglobün 11.4 gr/dl, trombosit sayısı $6 \times 10^9/l$ olarak bulundu. Periferik yaymada %90 oranında dar sitoplazmalı, granülsüz, gevşek retiküler ağ yapısına sahip çekirdekleri olan blastlar gözlemlendi. Akım sitometri incelemesinde CD13 %85.0, CD33 %35.1, CD34 %85.0, CD117 %87.7, miyelo-

* GATF Tıbbi Genetik Bilim Dalı

** GATF Hematoloji Bilim Dalı

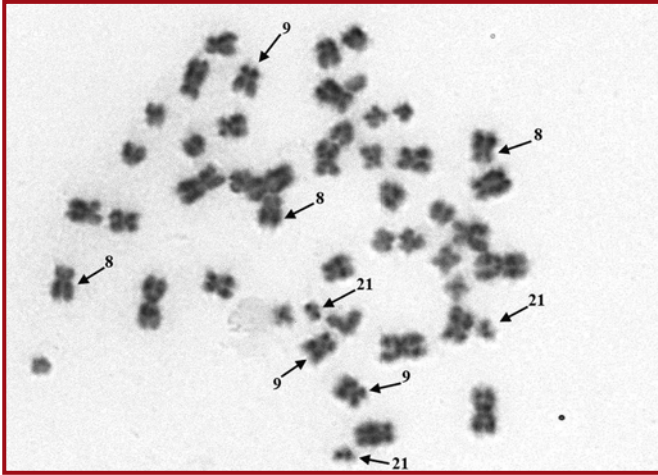
***GATF Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Aynı basım isteği: Dr. Salih Kozan, GATF Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Etilik-06018, Ankara

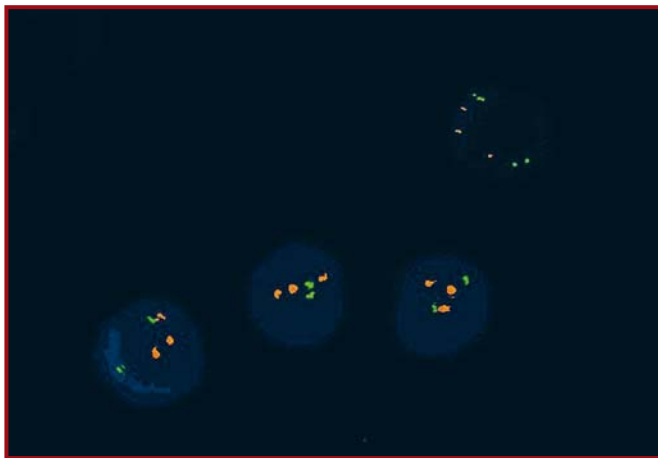
E-mail: sakoza@gmail.com

Makalenin geliş tarihi: 21.04.2010 • **Kabul tarihi:** 02.09.2010

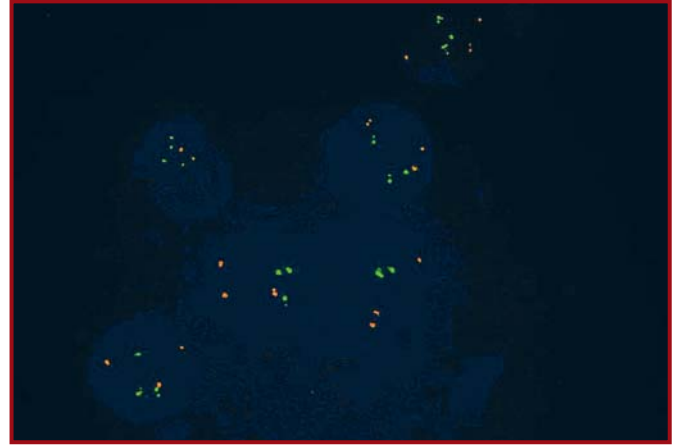
peroksidaz %22.8, HLA-DR %89.0, CD13 + HLA-DR %80.9, CD34 + HLA-DR %81.8, sitCD3 %8.5, CD3 %6.6, CD4 %3.9, CD5 %5.5, CD8 %3.0, CD10 %0.1, CD15 %2.2, CD19 %1.0, CD20 %1.7, CD22 %1.4 olarak bulundu. Morfolojik özellikler ve akım sitometri bulguları ile olgunun tanısı FAB sınıflamasına göre "Farklılaşmamış AML (M0)" olarak yorumlandı (1). Olgunun periferik kandan yapılan sitogenetik analizinde klonal 49,XY karyotip örnekleri (2,3) bulundu (Şekil 1). Saptanan psödohiperdiploidi alanlarında sayısal anormallik gösteren kromozomların tespiti ve AML'de oluşabilecek olası translokasyonları gösterebilmek için floresan in situ hibridizasyon (FISH) [CEP8, CEP9, LSI PML/RARA, LSI BCR/ABL, LSI AML1/ETO, Aneuvysion Probe Set (CEPX, CEPY, LSI 13, LSI 18, LSI 21)/Vysis] analizi yapıldı. CEPX, CEPY, LSI 13, LSI 18, LSI PML/RARA problemleri ile normal sayıda sinyal alındı. LSI BCR/ABL probu ile 9 numaralı kromozomdan 3 kırmızı sinyal alındı ve t(9;22)(q34;q11) varlığını gösteren yeniden düzenlenme ("rearrangement") izlenmedi (Şekil 2). t(8;21)(q22;q22) varlığı-



Şekil 1. Trizomi 8, 9 ve 21 sitogenetik bulgularını gösteren metafaz alanı



Şekil 2. LSI BCR/ABL Dual Color, Dual Fusion (VYSIS) prob seti ile interfaz nükleuslarında yapılan FISH analizinde trizomi 9 bulgusu [Kırmızı sinyaller LSI ABL (9q34), yeşil sinyaller LSI BCR (22q11.2)]



Şekil 3. LSI AML1/ETO Dual Color, Dual Fusion (VYSIS) prob seti ile interfaz nükleuslarında yapılan FISH analizinde trizomi 8 ve trizomi 21 bulgusu [Kırmızı sinyaller LSI ETO (8q22), yeşil sinyaller LSI AML1 (21q22)]

nın tespiti için LSI AML1/ETO probu kullanılarak yapılan FISH analizinde ise her iki prob bölgesinden 3'er sinyal alınmış olup, t(8;21)(q22;q22) varlığı tespit edilememiştir (Şekil 3). LSI BCR/ABL ve LSI AML1/ETO problemleri ile saptanan trizomilerin doğrulanması amacıyla CEP8 ve CEP9 ve aneuvysion prob setinde bulunan LSI 21 problemleri kullanılarak her üç kromozoma ait trizomi gösterilmiştir (4). Kompleks karyotipik anormallikler içeren genetik sonuçları, kronik miyelomonositer lösemi ile ilişkili olabileceği öngörülen kronik monositoz öyküsü ile birlikte değerlendirildiğinde, 2008 yılında yayınlanmış WHO sınıflamasına göre olgunun kesin tanısının "Myelodisplazi İlişkili Değişikliklerle Seyreden AML" olduğu anlaşıldı (5). Hastaya remisyona indüksiyon tedavisi olarak idarubicin 12 mg/m², üç gün süre ile intravenöz olarak ve sitozin arabinozid 100 mg/m², yedi gün süre ile intravenöz olarak başlandı. Olguda uygulanan tedaviye cevap alınmamış, olgu ilk tanı evresinden iki ay sonra hastalığın ilerlemesi sonucu kaybedilmiştir.

Tartışma

Hematolojik malignitelerin sınıflaması üzerinde henüz bir fikir birliğine varılamamıştır. Yeni gelişen genetik yöntemler ve bu bilgiler ışığında yapılan gruplandırma ve izlemlerle hastalıkların sınıflamasında sürekli bir değişim ve arayış devam etmektedir. Lösemide risk faktörleri arasında önemli bir yer tutan genetik bozuklukların tespiti ile birlikte tedavisinde giderek artan bir başarı sağlanmaya başlamıştır. Bu gelişmeler ışığında WHO morfolojik bir sınıflama olan FAB sınıflamasından ayrı olarak 2001 yılında ayrı bir hematolojik malignite sınıflaması yayınlamış ve gelişmeler ışığında 2008 yılında mevcut sınıflamayı güncellemiştir. WHO sınıflamasında tekrarlayan genetik bozukluk alt tipi başlığı altında t(8;21)(q22;q22),

inv(16)(p13.1;q22) veya t(16;16)(p13.1;q22), t(15;17)(q22;q12), t(9;11)(p22;q23), t(6;9)(p23;q34), inv(3)(q21;q26.2) veya t(3;3)(q21;q26.2), t(1;22)(p13;q13), NPM1 mutasyonu, CEBPA mutasyonu özel bir yere sahiptir ve WHO bu genetik bozukluğu olan hastaları ayrıca sınıflamıştır (5). Bu nedenle tanı anında hastaların genetik patolojilerinin tespiti lösemi tanısı koymak kadar önemlidir (6,7). Bizim olgumuzda da tanı aşamasında uygun tedavi seçimi ve prognoz belirlenmesi için detaylı genetik çalışmalar yapılmıştır.

AML M0'da en sık görülen genetik anomalilerden birisi inv(3)(q21;q26) iken, bu hasta grubunda kompleks karyotipik bozukluklar saptanması halinde WHO sınıflamasına göre hastanın tanısı değişmekte ve kompleks karyotipik patolojili, miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle beraber akut miyeloblastik lösemi tanısı olmaktadır (5). Bu alt grupta trizomi 8 sık görülen bir genetik bozukluktur (8). Kompleks karyotipik patoloji üç ve daha fazla karyotipik bozukluklar saptanması halinde söz konusu olmaktadır. Bu karyotipik patolojiler değişik birliktelikler sergileyebilmektedir. Literatür incelendiğinde AML'li hastalarda trizomi 8, trizomi 9 ve trizomi 21'in rapor edilmiş birlikteliklerine rastlayamadık. Trizomi 8, AML tanısı alan hastalarda %10-15 oranında görülmektedir (9). Tek başına gözleendiğinde iyi prognostik faktör olurken, kompleks karyotiple beraber kötü prognostik özellik sergilemektedir (9,10). Trizomi 21, AML tanısında en sık görülen ikinci trizomi olmasına karşın, AML M0'da nadir olarak saptanmaktadır. Daha sık olarak akut lenfoblastik lösemide ve AML M7'de rapor edilmiştir. 1187 olguluk seride 37 hastada trizomi 21 saptanırken, bunların yedisinde ek olarak trizomi 8 saptanmıştır (11). Trizomi 9 AML'de trizomi 8 ve trizomi 21 kadar sık tanımlanan bir sitogenetik anomali değildir. Ancak az da olsa özellikle AML M2, M4 ve M5 subtiplerinde tanımlanmaktadır (12,13). Morfolojik bir sınıflama olan FAB sınıflamasına göre AML M0 ile uyumlu olan hastamızın kompleks karyotip bulguları ile tanı ve tedavi seçenekleri bir üst basamağa taşınmış ve hastanın yakın gelecekteki tedavi başarısı ve yaşam beklentisi daha net belirlenir hale gelmiştir.

Olgumuzda önceki yıllarda semptomsuz monositozun da olması dikkate alınarak 2008 yılında yayınlanan WHO sınıflamasına göre "miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle beraber akut miyeloblastik lösemi" tanısı konuldu. Bu grup hastalarda öncesinde miyelodisplastik sendrom ve/veya miyeloproliferatif neoplaziler olması ve üç veya daha fazla kromozomal anomali içeren kompleks karyotip mevcudiyeti belirleyicidir (5). Bu grup AML hastalarında prognoz çok daha kötü seyretmekte ve bu hastalara daha agresif tedaviler ve kemik iliği nakli gibi yaklaşımların planlaması

önerilmektedir. Olgumuzda tedaviye ilk baştan itibaren yanıt alınmamıştır. Olgu ilk tanı evresini takip eden iki ay içinde kaybedilmiştir. Hastamızın yaşamda kalım süresinin kısalığı ile saptanan kompleks sitogenetik anomalinin birlikteliği saptanan sitogenetik anomalilerin olgunun prognozunu ortaya koymadaki önemini açıklamaktadır.

Sonuç olarak, hematolojik malignitelerde, özellikle akut lösemilerde genetik patolojilerin rolü ve yerinin önemi kanıtlandığından akut lösemi tanısı alan hastalarda genetik incelemeler tartışmaya yer bırakmayacak düzeyde detaylı bir şekilde çalışılmalıdır.

Kaynaklar

1. Jennings CD, Foon KA. Recent advances in flow cytometry: application to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood* 1997; 90: 2863-2892.
2. Yunis JJ. New chromosome techniques in the study of human neoplasia. *Hum Pathol* 1981; 12: 540-549.
3. Seabright M. Improvement of trypsin method for banding chromosomes. *Lancet* 1973; 1: 1249-1250.
4. http://www.abbottmolecular.com/CEPXSpectrumOrangeYSpectrumGreenDirectLabeledFluorescentDNAProbeKit_5572.aspx (Son erişim tarihi: 13 Eylül 2010).
5. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115: 453-474.
6. Casas S, Aventín A, Fuentes F, et al. Genetic diagnosis by comparative genomic hybridization in adult de novo acute myelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 153: 16-25.
7. Trost D, Hildebrandt B, Beier M, Müller N, Germing U, Royer-Pokora B. Molecular cytogenetic profiling of complex karyotypes in primary myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 165: 51-63.
8. Paulsson K, Säll T, Fioretos T, Mitelman F, Johansson B. The incidence of trisomy 8 as a sole chromosomal aberration in myeloid malignancies varies in relation to gender, age, prior iatrogenic genotoxic exposure, and morphology. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 130: 160-165.
9. Wolman SR, Gundacker H, Appelbaum FR, Slovak ML; Southwest Oncology Group. Impact of trisomy 8 (+8) on clinical presentation, treatment response, and survival in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 2002; 100: 29-35.
10. Schoch C, Haase D, Fonatsch C, et al. The significance of trisomy 8 in de novo acute myeloid leukaemia: the accompanying chromosome aberrations determine the prognosis. German AML Cooperative Study Group. *Br J Haematol* 1997; 99: 605-611.
11. Cortes JE, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Clinical and prognostic significance of trisomy 21 in adult patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1995; 9: 115-117.
12. Haim S, Mitelman F. Acute myeloid leukemia. In: Haim S, Mitelman F (eds). *Cancer Cytogenetics*. New York: Wiley Liss Inc, 1995: 69-140.
13. Cheng Y, Wang Y, Wang H, et al. Cytogenetic profile of de novo acute myeloid leukemia: a study based on 1432 patients in a single institution of China. *Leukemia* 2009; 23: 1801-1806.