

# İzole Kemik Lezyonları ile Ortaya Çıkan Saçlı Hücreli Lösemi\*

## Hairy Cell Leukemia Presenting with Isolated Bone Lesions

Mehmet GÜNDÜZ<sup>1</sup>, Mehmet ÖZEN<sup>2</sup>, Seher YÜKSEL<sup>3</sup>, Gülşah KAYGUSUZ<sup>3</sup>, Işın KUZU<sup>3</sup>, Taner DEMİRER<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

\* Çalışmamız poster olarak 2013 yılında Antalya'da düzenlenen 39. Ulusal Hematoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

### ÖZET

Çok az sayıda izole kemik tutulumu ile ortaya çıkan saçlı hücreli lösemi olgusu bildirilmiştir. Biz burada izole kemik lezyonları olan bir saçlı hücreli lösemi olgusunu bildiriyoruz. Hastanemize 48 yaşında bir erkek 3 yıldır olan sol diz ağrısı ile başvurdu. Hastanın önceki şikayetleri sırasında manyetik rezonans görüntüleme yapılmış olup herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştı. Direkt röntgen incelemede tibiada kistik infiltratif bir lezyon gözlemlendi. Hastanın bilgisayarlı tomografi görüntülemesi ilımlı splenomegali dışında normaldi. Tüm vücut pozitron emisyon tomografisinde kemiklerde çok sayıda patolojik tutulum mevcuttu. Kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonun morfolojisi ile akım sitometrisi herhangi bir tutulum olmaksızın normaldi. Bunun üzerine tibiadaki lezyondan kemik biyopsisi yapıldı. Yapılan kemik biyopsisinin morfolojisi tipik saçlı hücreli lösemi ile uyumluydu. İmmünohistokimya sonuçlarında güçlü CD20, CD25, anneksin A1; soluk siklin D1 pozitifliği ve %5'ten daha az Ki 67 proliferasyon indeksi saptandı. Sanger sekans yöntemiyle yapılan moleküler analizde saçlı hücreli lösemi tanısını destekleyen BRAF V600E mutasyonu gözlemlendi. Hasta 7 gün 0.1 mg/kg cladribin ve ek lokal radyoterapi aldı. Hasta 3 yıl sonra hala remisyonda olup ilerleyici lezyonları bulunmamaktadır. Sonuç olarak, saçlı hücreli lösemi hastalarında nadir bir ortaya çıkış şekli olan izole kemik tutulumuna tanısal araç olarak BRAF V600E mutasyonuna dikkat çekmek istiyoruz.

**Anahtar Sözcükler:** Saçlı hücreli lösemi; İzole kemik lezyonları; BRAF V600E mutasyonu

### ABSTRACT

A few cases with hairy cell leukemia presented by isolated bone involvement were reported. Herein we report a case with hairy cell leukemia with isolated bone lesions. A 48-year-old male admitted to our hospital with a left knee pain for three years. Magnetic resonance imaging was performed during his previous complaints and did not reveal any pathological findings. Conventional X-Ray revealed a cystic infiltrative left tibia lesion. The computed tomography scan was normal except slight splenomegaly. The total body positron emission tomography scan revealed multiple pathologic involvements in bones. Bone marrow biopsy and aspiration morphology with flow cytometry were normal without any involvement. Thus, bone biopsy was performed from the tibia lesion. The morphology of the bone biopsy with the immunohistochemistry revealed typical features of hairy cell leukemia with strong CD20, CD25, annexin A1, faint cyclin D1 positivity and less than 5% proliferation indexes with Ki67. Molecular analysis with sanger sequencing revealed BRAF V600E mutation supporting hairy cell leukemia diagnosis. The patient was treated with cladribine, 7 days, 0.1 mg/kg and additional local radiotherapy. After 3 years, the patient is still on remission and had no progressive lesions. As a conclusion, we would like to take an attention for isolated bone involvement as a rare presentation and BRAF V600E mutation as a diagnostic tool in hairy cell leukemia patients.

**Key Words:** Hairy cell leukemia; Isolated bone lesions; BRAF V600E mutation

### Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Mehmet GÜNDÜZ

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Hematoloji Kliniği, Ankara-Türkiye

Geliş: 23.12.2016 - Kabul: 20.01.2017

E-posta: drmgunduz02@gmail.com

## GİRİŞ

Saçlı hücreli lösemi nadir görülen hematolojik malignitelere dendir. Saçlı hücreli lösemi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 kriterlerine göre B hücrelerden köken alan kronik lenfoproliferatif bir hastalıktır (1). Saçlı hücreli lösemi hastalarında splenomegali ve pansitopeni sık rastlanan bulgulardır (2,3). Saçlı hücreli lösemisinin izole litik kemik lezyonu tutulumu şeklinde klinik bulgularla karakterli olguları çok nadir olup literatürde sadece olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir (4). Bu hastalığın gelişimindeki rolü yeni tanımlanmış bir mutasyon olan BRAF mutasyonu saçlı hücreli lösemi tanısının konulmasında kullanılabilecek yeni belirteçler arasında yer almaktadır (5). Hatta Rider ve arkadaşları BRAF V600E mutasyonunun saçlı hücreli lösemi tanısında akım sitometriden daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (6).

Biz burada kliniğimizde takip ettiğimiz izole kemik tutulumlu bir saçlı hücreli lösemi olgusunu sunmayı amaçlıyoruz.

## OLGU SUNUMU

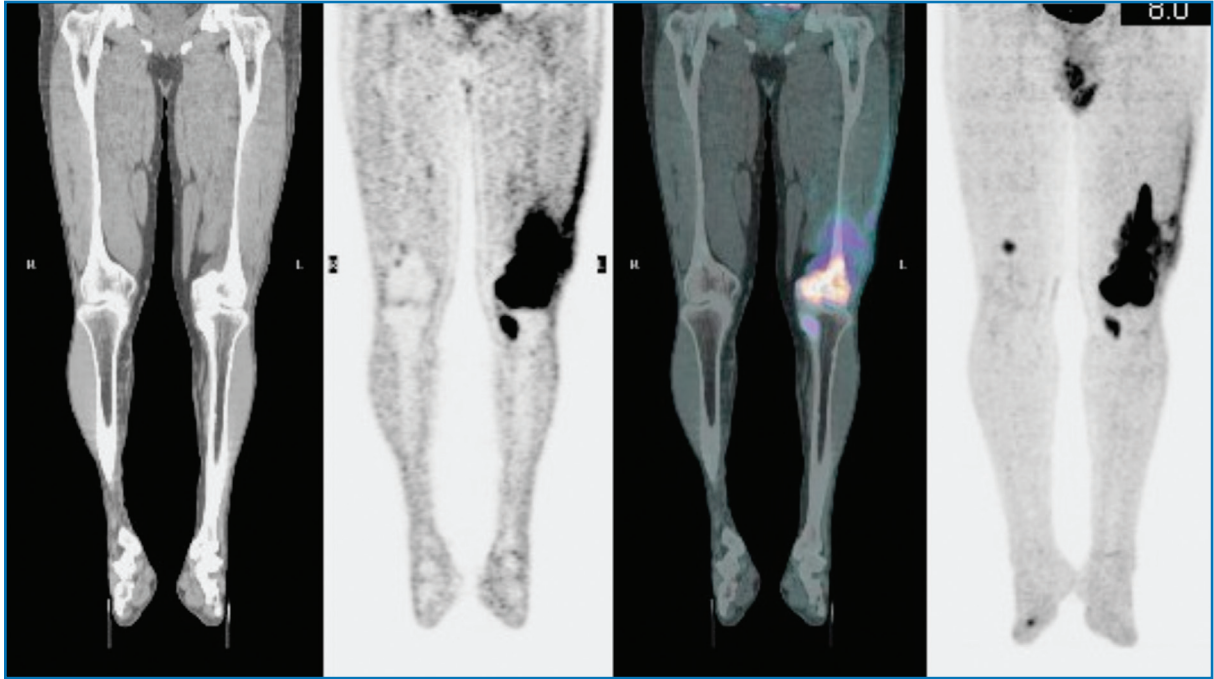
Sol diz ağrısı nedeniyle hastanemize başvuran 48 yaşında erkek hasta dizindeki ağrının 3 yıl önce spor sonrası ortaya çıktığını birkaç gün devam ettikten sonra ağrının geçtiğini belirtti. Bu dönemde hastanın diz eklemine yönelik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmış ve sonucunda bir patoloji saptanmamış. Takip eden sürede hastanın dizi ile ilgili bir şikayeti olmamış. Ancak yaklaşık 1 yıl önce hastanın aynı bölgede ağrı şikayeti tekrarlamıştır. Bunun üzerine hastaya tekrar MRG çekilmiş, kist olabileceği söylenerek artroskopik boşaltma önerilmiş fakat hasta kabul etmemiş. Hastanın en son gelişindeki fizik muayenesi normal olup ılımlı splenomegali dışında muayene bulgusu yoktu. Lökosit formülü dahil olmak üzere tam kan sayımı ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Kısmi bir total

(1.23 mg/dL, normal: < 1.1) ve indirekt bilirubin artışı (1.04 mg/dL normal: < 0.8) dışında karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Ürik asit, laktat dehidrogenaz ve alkalen fosfataz sonuçları da normal aralıktaydı. Periferik yaymada da atipik bir bulguya rastlanmadı. Ayrıca immünglobulin düzeyleri ve tümör belirteçleri de normaldi. Eritrosit sedimentasyon hızı da normal olup ılımlı bir C-reaktif protein artışı (12.4 mg/L normal: 0-3) mevcuttu. Hastamıza çekilen sol diz direkt grafisinde sol tibia ve femurda kistik, infiltratif lezyon gözlemlendi (Resim 1). Diğer uzun kemiklere ve vertebralara yönelik direkt grafilerde ise patolojik lezyon gözlenmedi. Bunun üzerine yapılan boyun, toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT)'de servikal zincirde milimetrik lenf nodları ve ılımlı splenomegali (dalak boyutu 13 cm) saptandı.

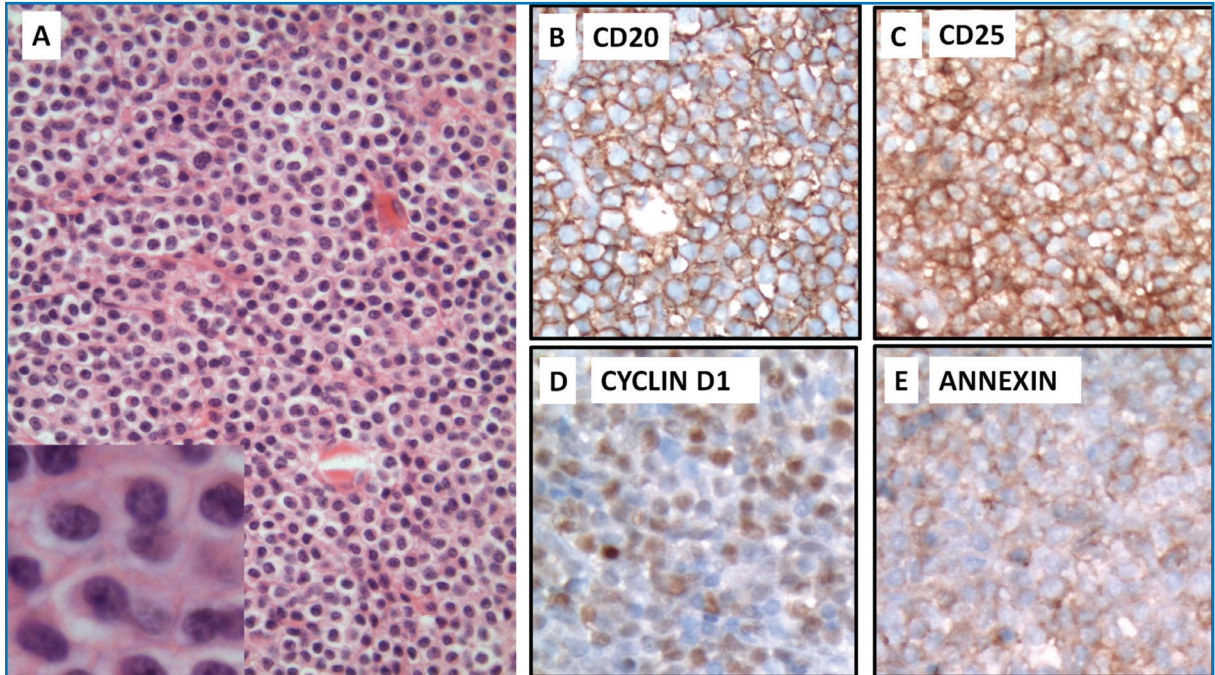
Hastaya hastanemizde tekrar diz bölgesine yönelik MRG çekildi. Sol diz MRG'de femur ve tibiada şüpheli malign infiltratif yumuşak doku tespit edildi. Malign hastalık şüphesi nedeniyle hastaya çekilen pozitron emisyon tomografisi (PET)'de: Sol ( $SUV_{max} = 18.7$ ) ve sağ ( $SUV_{max} = 6.0$ ) femurda, sol tibiada ( $SUV_{max} = 8.0$ ) çevresindeki yumuşak dokuya infiltre eden fokal patolojik 18F-FDG tutulumları izlendi (Resim 2). Hastanın sol dizinden tanı amacıyla yapılan aspirasyonun patolojisi minimal inflamasyon bulguları şeklinde idi. Krista iliaca bölgesinden alınan kemik iliği aspirasyon, biyopsisi ve akım sitometrisi bulgularında patoloji saptanmadı. Bunun üzerine tibia bölgesindeki lezyondan yapılan açık biyopside morfolojik olarak saçlı hücreli lösemi düşünülmüş ve immünhistokimyasal olarak bu yönde araştırılmıştır. İmmünhistokimyasal olarak tipik saçlı hücreli lösemi bulguları olan güçlü CD20, CD25, aneksin A1; zayıf siklin D1 pozitifliği ve < %5 Ki67 proliferasyon indeksi gözlenmiştir (Resim 3). Ek olarak BRAF mutasyon değerlendirmesi için Sanger DNA dizi yöntemi ile yapılan moleküler analizde BRAF V600E mutasyonu saptanan hastaya tüm bu bulgularla saçlı hücreli lösemi tanısı konuldu.



**Resim 1.** Diz direkt grafisinde tibia ve femurda litik lezyonlar.



**Resim 2.** Pozitron emisyon tomografide tutulum bölgeleri.



**Resim 3.** Hastadan alınan diz biyopsisindeki litik lezyonun mikroskopik görüntüsü. (A) Tipik şeffaf geniş sitoplazmalı saçlı hücreli lösemi görünümü. (B) İnfiltratif hücreler immünohistokimyasal özellikleri ile CD20, (C) CD25, (D) kısmen Cyclin D1 ve (E) kuvvetli yaygın anneksin A1 pozitifliği göstermektedir.

Hastaya bunun üzerine 2 kür kladrinin, 7 gün 0.1 mg/gün tedavisi verilip takiben de lokal radyoterapi yapıldı. Bu tedavi sonrası hastanın semptomları geçti. Hasta tedavinin üçüncü yılında halen tam remisyonda olarak takip edilmektedir.

#### TARTIŞMA ve SONUÇ

Saçlı hücreli lösemi hastalarının çoğunda büyük boyutlara ulaşabilen splenomegali gözlenmektedir (2,3). Bizim hastamızda dalak boyutları normalin üst sınırında olup bu bulgular saçlı hücreli lösemi için tipik değildir.



Hastamızda pansitopeninin olmaması ve dalak boyutlarının normalin üst sınırında olması ancak izole litik kemik lezyonu tutulumu olması nedeniyle hastamızı izole litik kemik lezyonu olan saçlı hücreli lösemi olarak değerlendirdik. Saçlı hücreli lösemisinin bu şekilde izole kemik tutulumu çok nadirdir. Literatürde bu durumda sadece birkaç olgu bildirilmiştir (4,7-9). Bu açıdan bakıldığında sunduğumuz olgu literatüre katkı sunmaktadır. Aynı zamanda saçlı hücreli lösemisinin de nadir gözleendiği dikkate alındığında bu olgu sunumu ile nadir görülen bir hastalığın daha nadir bir formunu tanımlamaya çalışmış bulunuyoruz (1).

Bununla birlikte belirtmek istediğimiz bir diğer husus da kemik biyopsisinde BRAF V600E mutasyonunu çalışmamızın kesin tanıyı koymamıza yardımcı olmasıdır. BRAF mutasyonu saçlı hücreli lösemi tanısının konulmasında en az akım sitometri kadar etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır (6). Bu nedenle bu mutasyonun rutinde de çalışılmasının tanı açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

Saçlı hücreli lösemi tanısı alan hastalarda kemik tutulumu açısından değerlendirme yapılması önerilmekte olup bir çalışmada saçlı hücreli lösemide kemik tutulumu oranı %3 olarak gözlenmiştir (4). Biz de yaptığımız değerlendirmede hastada litik kemik lezyonları olduğunu ancak bunların izole olduğunu gözlemledik.

Saçlı hücreli lösemi kladrinin tedavisine oldukça iyi yanıt vermektedir (10). Nitekim bizim hastamızda da üç yıllık bir takip süresinde herhangi bir relaps gözlenmemesi izole kemik tutulumunda da kladrinin etkin olduğu yönünde yorumlanabilir. Ancak, hastamıza kemik tutulumu nedeniyle uyguladığımız lokal radyoterapinin de bu açıdan etkili olabileceği akıld tutulmalıdır.

Sonuç olarak kemik iliği tutulumu olmayan, pansitopenisi olmayan hastalarda bile izole saçlı hücreli lösemi olabileceği ve bu durumdan şüphelenildiği durumlarda BRAF mutasyonu ve diğer tanı koydurucu tetkiklere bakılması gerektiği tanı ve tedavinin doğru uygulanabilmesi açısından gereklidir.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

#### YAZAR KATKISI

Veri toplama: MG, SY, GK; Verileri analiz etme: IK; Makalenin yazımı: MG, MÖ; Kritik gözden geçirme: TD

#### HASTA ONAMI

Hastadan yazılı onam alınmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. In ASH Education Program Book 2009. 2009;1: 523-31.
2. Cornet E, Tomowiak C, Tanguy-Schmidt A, Lepretre S, Dupuis J, Feugier P, et al. On the behalf of the Société Française d'Hématologie. Long-term follow-up and second malignancies in 487 patients with hairy cell leukaemia. Br J Haematol 2014;166:390-400.
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011;364:2507-16.
4. Filippi AR, Franco P, Marinone C, Tarella C, Ricardi U. Treatment options in skeletal localizations of hairy cell leukemia: a systematic review on the role of radiation therapy. Am J Hematol 2007;82:1017-21.
5. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, et al. B. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. N Engl J Med 2011;364:2305-15.
6. Rider T, Powell R, Gover R, Ansell R, Bastow S, Ghurye RR, et al. Molecular detection of BRAF-V600E is superior to flow cytometry for disease evaluation in hairy cell leukaemia. Hematol Oncol 2014;32:158-61.
7. Karmali R, Farhat M, Leslie W, McIntire MG, Gregory S. Localized bone disease as a presentation of hairy cell leukemia. Clin Adv Hematol Oncol 2008;6:290-4.
8. Spedini P, Tajana M, Bergonzi C. Unusual presentation of hairy cell leukemia. Haematologica 2000;85:548.
9. Rosen DS, Smith S, Gurbuxani S, Yamini B. Extranodal hairy cell leukemia presenting in the lumbar spine. J Neurosurg Spine 2008;9:374-6.
10. Altıntaş A, Ayyıldız O, Atay AE, Çil T, Müftüoğlu E. Cladribine treatment outcomes of hairy cell leukemia. UHOD 2014;24:67-70.