Dalak Büyüklüğü ve Lökositoz; Yakınması da Yok Sayılır. Kafam Karıştı!

Dr. Ali KESKİN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş

Dalak vücuttaki en büyük lenfoid organdır. İnfeksiyon ve enflamasyona karşı hücresel ve immün cevabın oluşturulmasında çok önemli bir role sahiptir. Mikroorganizmaların ve antijenlerin filtrasyonunda görev alır.

Splenomegali primer dalak hastalıklarından daha çok sistemik bir hastalığın sonucu olarak ortaya çıkar. Bu nedenle ayırıcı tanı için yapılacak çalışmalar öncelikle dalağın kendine yönelik değil, splenomegaliye yol açan sistemik hastalıklara yönelik olmalıdır.

Splenomegalinin oluşum mekanizmaları çok çeşitlidir. Lenfoid doku proliferasyonu, neoplastik hücre infiltrasyonu, ekstramedüller hematopoez, fagositik hücrelerin artışı veya vasküler akımın obstruksiyonu gibi mekanizmalardan bir veya birkaçı ile hastalarda splenomegali gelişebilir. Splenomegaliye çoğu zaman hepatomegali de eşlik eder ve hastalarda sistemik hastalığa ait semptomlar vardır(1).

Rutin labratuvar testleri sırasında lökositoz sık karşılaşılan bir bulgudur. Günlük pratikte lökositoz oluşturan nedenlerin çoğunluğu enfeksiyöz veya inflamatuar hastalıklardır. Daha az oranda ise primer kemik iliği bozuklukları nedeniyle lökositoz gelişir. En sık görülen kemik iliği bozuklukları akut ve kronik lösemiler ve myeloproliferatif hastalıklardır. Lökositozla birlikte eritrosit ve trombositlerle ilgili bozuklukların varlığı veya aşırı yüksek lökositozun görülmesi öncelikle primer kemik iliği bozukluklarını düşündürmelidir.

Splenomegali ve lökositoz birlikteliği genelde infeksiyon hastalıkları ve malign hastalıklarda görülür. Sistemik enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen splenomegalilerde dalak yumuşak kıvamdadır ve kot kavsinde palpe edilebilir, infeksiyonun iyileşmesinden hemen sonra splenomegali kaybolur. Malign hastalıklarda ise dalak daha sert kıvamdadır ve hafif, orta derecede veya masif splenomegali görülebilir.

Splenomegali ve lökositoz birlikteliğinde en yararlı test periferik yaymadır. Periferik yaymada hücrelerin morfolojileri değerlendirilerek ayırıcı tanı için çok önemli veriler elde edilir. Periferik yaymadan sonra en değerli test kemik iliği incelenmesi olup, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile primer kemik iliği bozuklukları, kemik iliğini infiltre eden hastalıklar saptanabilir. Ayrıcı tanıda kullanılan diğer tetkikler ise immünfenotipleme, sitogenetik ve moleküler analizlerdir. Ultrasonografik muayene dalak büyüklüğünü, dalakta yer tutan lezyonları ve batında lenfadenopati varlığını ortaya çıkarması açısından yararlıdır. Nadiren kesin teşhis splenektomiden sonra konur.

Splenektomi ve lökositoza yol açan patolojiler infeksiyon hastalıkları, myeloproliferatif hastalıklar ve lenfoproliferatif hastalıklar olmak üzere 3 başlık altında incelenecektir.

I) İnfeksiyon hastalıkları

Subakut Bakteryel Endokardit: Konjenital kalp hastalığı veya kapak hastalığı olan hastalarda daha sık görülür. Hastaların %15-50'inde splenomegali, %20-30'nda lökositoz görülür. Diğer bulgular, ateş, üfürüm, artralji, peteşi, anemi, proteinüri, mikroskobik hematüridir(2).

Tüberküloz: Hafif anemi ve lenfositoz görülür. Milier tüberkülozda ise aşırı nötrofilik lökositoz ve lökomoid reaksiyonun yanısıra.hepatosplenomegali ve lenfadenopati de görülebilir(3).

Tifo ve Brucella: Splenomegaliye yol açan bu enfeksiyonlarda genelde nötrofili görülmez, lökopeni ön plandadır. Bazen mutlak lenfositoz olur. Ancak hastalıkların başlangıcında veya yaygın olduğu durumlarda nötrofili görülebilir. Tifoda intestinal perforasyon ve piyojenik komplikasyonlarda sekonder lökositoz gelişir.(4,5)

Sıtma: Splenomegaliye yol açan enfeksiyon hastalıklarından olan sıtmada lökosit sayısı genelde düşük veya normaldir. Ancak şiddetli enfeksiyonlarda nadiren lökositoz görülebilir.

Mononükleozis Sendromları:

Mononükleozis sendromlarında enfeksiyon etkenlerine bağlı olarak lökositlerin %50 den fazlasını lenfositler oluşturur ve en az %10 atipik-reaktif lenfosit vardır. Mononükleozis sendromlarına yol açan etkenler içinde en önemlisi heterofil antikorların oluştuğu Ebstein-Barr virüsüdür(EBV). Bu nedenle EBV'na bağlı infeksiyöz mononükleozise heterofil pozitif mononükleozis sendromu denir. Heterofil negatif mononükleozis sendromları ise, sitomegalovirüs(CMV), HİV, herpesvirüs, tokzoplazmozis, hepatitis A veya B, rubella gibi ajanların enfeksiyonu ile ortaya çıkar. Heterofil pozitif mononükleozda lökositoz görülürken, diğerlerinde görülmez veya nadiren görülür. Heterofil negatif mononükleozlarda lenfositoz ve atipik lenfosit oranları EBV mononükleozisinden daha düşüktür. Her iki grupta splenomegali değişik oranlarda görülür(6).

EBV mononükleozunda splenomegali geç bulgudur, ve 3 hafta içinde kaybolur. Lökosit sayısı 12000-20000/mm^3 arasında değişir. Ateş, faranjit ve lenfadenopatiler çocuk ve gençlerde hastalığın triadını oluşturur. Diğer belirtiler ise, periorbital ödem, raş, hepatomegali, sarılık, uvular ödem ve palatal peteşidir. Lenfadenopatiler bilateral ve simetriktir. Bilateral posterior servikal lenfadenopatiler yüksek oranda EBV enfeksiyonunu düşündürür(7,8).

Semptomatik akut tokzoplazmoziste en sık görülen bulgu lenfadenopatidir ve en çok posterior aurikular lenf bezleri tutulur. Ateş, hepatosplenomegali ve farenjit daha az oranda görülür.

CMV mononükleozisinin en önemli semptomu ateş ve halsizlik-kırgınlıktır. Farenjit ve lenfadenopati daha nadirdir. Sağlıklı yetişkinlerde primer CMV enfeksiyonu genelde asemptomatiktir. Ancak immün yetmezlikli kişilerde hayatı tehdit eden pnömoni, gastroenterit, retinit gibi tablolara yol açabilir(9).

Mononükleozis sendromlarında klinik bulguların hastalarda görülme yüzdeleri tablo I'de gösterilmiştir(6).

Tablo I. Mononükleozis sendromlarında klinik bulgular

	EBV	*CMV*	*Toxoplazma*
Ateş (%)	90	90	20
Farenjit (%)	80	10	10
Lenfadenopati (%)	80	10	80
Kırgınlık (%)	70	80	80
Splenomegali (%)	50	40	10
Hepatomegali (%)	40	40	10
Palatal peteşi (%)	30	5	-
Raş (%)		5	20

II) Kronik myeloproliferatif hastalıklar (KMPH)

KMPH kemik iliğindeki pluripotansiyel kök hücrelerin klonal bir bozukluğu sonucu oluşur. Neoplastik kök hücrelerin proliferasyon kapasitesi kontrol edilemez ve başlangıçta aşırı bir hematopoez oluşur. Neoplastik kök hücre aynı zamanda diferansiasyon yeteneğine de sahip olduğu için kanda ve kemik iliğinde hem matur hem de immatür hücrelerde artış olur. Bu hastalıklar ilerleyicidir ve kemik iliği yetmezliğine ve akut lösemiye kadar ilerlerler. KMPH'lar hücre orijini açısından benzerlik göstermelerine rağmen, prognozları ve optimal tedavileri farklılık gösterdiği için hastalıkların birbirinden ayırt edilmesi ve uygun teşhisin konulması zorunluluğu vardır(10).

Dünya sağlık örgütünün (WHO) sınıflamasına göre KMPH'lar içinde polisitemia vera(PV), esansiyel trombositoz(ET), kronik myelositik lösemi-(KML), myeloid metaplazili myeloskleroz(MMM), kronik nötrofilik lösemi(KNL), kronik eozinofilik lösemi(KEL) ve sınıflandırılamayan kronik myeloproliferatif sendrom vardır(11).

KML, PV ve ET aşırı proliferasyon ve diferansiyonu temsil ederler. MMM ise aşırı kemik iliği fibrozisi ile karekterizedir. KNL çok nadirdir ve KML de görülen myeloid öncüller olmaksızın aşırı nötrofil üretimi sözkonusudur. Kronik myelomo-

nositik lösemi MDS nin alt tipi olmasına rağmen klinik, histolojik ve patogenetik özellikleri KMPH ile uyumludur. KMPH pluripotansiyel kök hücreden köken aldığı ve birbirlerinden sadece bir hücre dizisinin daha fazla çoğalmasıyla ayrıldıkları için klinik ve morfolojik özellikler bazen örtüşür ve kesin teşhiste zorluklar yaşanır. Bu grup hastalar sınıflandırılamayan myeloproliferatif sendrom olarak isimlendirilir(11).

Kronik Myelositer Lösemi(KML): Orta yaş hastalığıdır. Tanı anında dalak boyutu kot kavsinde palpe edilebilir düzeyde olabileceği gibi tüm karnı dolduracak boyutta da olabilir. Hastaların %50'inde kosta kenarını 10 cm geçer. Dalak oldukça sert ve hassasiyeti yoktur. Sternal hassasiyet ve daha az oranda hepatomegali ve lenfadenopati görülebilir.

Kronik fazda en belirgin bulgu nötrofilik lökositoz ve bazofilidir. Lökosit sayısı 20.000-500.000/ mm^3 arasında değişir. Periferik kanda kemik iliğine benzer şekilde myeloblasttan olgun nötrofile kadar granülositik serinin tüm hücreleri görülür. Myeloblastlar genelde %3 ü geçmez. Granülositik seri hücrelerinin büyük çoğunluğunu nötrofiller ve myelositler oluşturur. Metamyelositler, myelositlerden daha azdır. KML de kemik iliği aspirasyonu diagnostik değildir. Kemik iliği hipersellülerdir. Yağlı ilik %5 in altına düşmüştür. Myeloblast %5 in altındadır. Myeloid/Eritroid oran 10:1 veya daha yüksektir. Megakaryosit sayısı normal veya artmış olabilir, ancak megakaryosit boyutu normallere göre daha küçüktür. Başlangıçta retikülin lifleri normaldir. Ancak %50 hastada hafif bir fibrozis görülebilir(12).

Polisitemia Vera: İleri yaş hastalığıdır, 6-7. dekadlarda sık görülür. Olguların %5 i 40 yaşın altındadır. Hastaların 2/3 ünde splenomegali görülür. Dalak boyutu kişiden kişiye farklılıklar gösterir. Proliferatif fazda görülen splenomegalinin nedeni eritrositlerin oluşturduğu sinüzoidal ve kordal konjesyondur. Ekstramedüller hematopoez minimaldir. Hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayısı yüksektir. Periferik yaymada eritrositler normaldir. Hafif anizositoz olabilir ancak poikilositoz görülmez. Seyrek olarak normoblast görülebilir. Lökosit sayısı genelde 12.000-14.000/mm^3 arasındadır. Nadiren 30.000/mm^3 e kadar çıkabilir. Lökositlerin çoğunu nötrofiller oluşturur. Çok az sayıda immatür granülositler görülebilir. Bazofil, eozinofil ve monositlerde artış olabilir. Hastaların %50' inde trombositoz görülür. Trombosit sayısı 400.000-800.000/mm^3 arasında seyreder. Hastaların %70' nde lökosit alkalen fosfataz skoru artmıştır(13).

Kemik iliğinde her üç serinin artışına bağlı olarak sellülerite artışı görülür. Myeloid/Eritroid oran 1:1 veya 1:2 olabilir. Megakaryosit sayısı ve boyutu artmıştır ve küçük kümeler oluşturabilirler. Eritropoez normoblastiktir. Granülopoez morfolojik olarak normaldir ve myeloblast oranı artmamıştır. Retikülin lifleri hastaların çoğunda normaldir, bazılarında artmış olabilir(14).

Polisitemia veranın tanı kriterleri tablo II'de gösterilmiştir (15).

Tablo II. Polisitemia Veranın tanı kriterleri

Major Kriterler:
- **A1:** Eritrosit kitlesinde artış (Normal beklenilen ortalamanın %25 inden yüksek veya hematokritin erkeklerde >%60, kadınlarda >%56 olması)
- **A2:** Sekonder eritrositoz nedenlerinin olmaması (normal arteryel oksijen saturasyonu ve serum eritropoetin düzeyinde yükseklik olmaması)
- **A3:** Palpe edilebilen splenomegali
- **A4:** Hematopoetik hücrelerde akkiz klonal genetik bozukluk

Minör Kriterler:
- **B1:** Trombositoz (>400.000/mm3)
- **B2:** Nötrofili (>10.000 /mm3)
- **B3:** Radyolojik splenomegali
- **B4:** Hematopoetik kök hücre kültürlerinde endojen eritroid koloni oluşumu veya düşük serum eritropoetin düzeyi

Polisitemia vera tanısı için: A1+ A2+ A3 veya
A1+ A2+ A4 veya
A1 +A2+ 2 minör kriter olması gerekir.

Esansiyel Trombositoz: Hastaların %20-50 inde orta derecede splenomegali saptanır. Lökosit sayısı 10.000-14.000/mm^3 arasındadır. Nadiren 30.000 /$mm^{3'}$ e çıktığı bildirilmiştir. Artan lökositler nötrofillerden oluşur, ancak hafif bir sola kayma görülebilir. KML'nin aksine bazofili yoktur, lökosit alkalen fosfataz artabilir.

Periferik kandaki en önemli bulgu belirgin trombositozdur. Hastaların çoğunda 1 milyon/ $mm^{3'}$ ün üzerindedir. Trombositlerde şekil değişiklikleri ve anizositoz çok belirgindir. Hemoglobin düzeyi normaldir, bazen hafif bir anemi olabilir.

Kemik iliği hipersellülerdir. Megakaryositler olgun, lobulasyonu artmış, oldukça büyük hücrelerdir ve sayıları çok artmıştır. Tanıda reaktif trombositoz nedenlerinin ekarte edilmesi gerekir. Reaktif trombositozda trombosit değerleri daha düşüktür. 1 milyon/mm^3 ü nadiren geçer.

Tablo III. Esansiyel trombositozun tanı kriterleri

- En az 2 aydır devam eden >600.000 /mm3 trombositoz
- Reaktif trombositoz nedenlerinin olmaması
- Normal eritrosit kitlesi veya hematokritin <%48 olması
- Demir eksikliğinin olmaması
- Philadelphia kromozomu veya bcr-abl geninin olmaması
- Kollagen fibrozisin yokluğu, retikülin fibrozisin yokluğu veya minimal olması
- MDS bulgusunun olmaması (displazinin olmaması, MDS yi destekleyecek sitogenetik bozukluğun olmaması)

Esansiyel trombositozda kemik iliği sellüleritesi, megakaryosit sayısı ve büyüklüğü reaktif trombositozdan daha fazladır. Reaktif trombositozda CRP ve İL-6 değerleri artmış olabilir. Esansiyel trombositozun tanı kriterleri tablo III'de belirtilmiştir(15).

Myeloid Metaplazili Myeloskleroz (MMM): İleri yaş hastalığıdır. Hastalık klonal hematopoez, kemik iliği fibrozisi ve ekstramedüller hematopoez ile karakterizedir. Lökosit sayısı genelde 12.000-20.000 /mm^3 arasında değişir. Ancak şiddetli lökopeni ve aşırı lökositoz da görülebilir. Splenomegali en önemli fizik bulgudur. Dalak pelvise kadar inebilir hatta tüm karnı kaplayabilir. Dalak genelde serttir. %50 hastada hepatomegali de görülebilir. Periferik kanda lökoeritroblastoz vardır. Eritrositlerde gözyaşı hücreleri, belirgin anizopoikilositoz ve çekirdekli eritrositler, granülositik seri öncül hücreleri ve %10 u geçmeyen myeloblastlar görülür. Anemi, trombositoz ve trombositopeni gelişebilir. Kemik iliği aspirasyonuyla materyal alınamaz. Fibrozisi göstermek için kemik iliği biyopsisi yapılması şarttır. Fibrozis ilerledikçe kemik iliği sellüleritesi azalır, megakaryositik hiperplazi görülür(10,16).

Kronik Nötrofilik Lösemi: Kronik myeloproliferatif hastalıklar içinde çok nadir görülen, kalıcı nötrofilik lökositozla seyreden, immatür granülositlerin, monositozun ve bazofilinin görülmediği bir klinik tablodur. Hastalarda splenomegali görülür. Kemik iliğinde displazi ve fibrozis olmaksızın granülositik hiperplazi saptanır. Lökomoid reaksiyona yol açan malignite ve infeksiyon gibi altta yatan bir hastalık olmaması gerekir(17). WHO'nun kronik nötrofilik lösemi için geliştirdiği tanı kriterleri tablo IV'de gösterilmiştir(18).

Tablo IV. Kronik nötrofilik lösemi tanı kriterleri

- Periferik kanda >25.000 lökositoz
  - Formülde nötrofil >%80, immatür granülosit <%10, myeloblast <%1 olmalıdır.
- Hipersellüler kemik iliği biyopsisi
  - Nötrofilik granülositlerin sayısı ve oranı artmış , myeloblast <%5 ve nötrofilik olgunlaşma paterni normal olmalıdır.
- Hepatosplenomegali
- Fizyolojik nötrofili nedenlerinin bulunmaması, eğer varsa klonalitenin gösterilmesi
- Philadelpina kromozomu veya BCR-ABL füzyon geninin bulunmaması
- Diğer myeloproliferatif hastalıklara ait belirtilerin olmaması
- Myelodisplastik sendroma ait belirtilerin olmaması

Hipereozinofilik Sendrom-Eozinofilik Lösemi: Hastalarda lökositoz ve splenomegali görülür. Eozinofiliye yol açacak belirgin bir etyoloji olmaksızın 6 aydan uzun süren 1500/mm^3 üzerinde eozinofil sayısı ve organ tutulumuna ait bulgular vardır. Eozinofiliye yol açan infeksiyoz, inflamatuvar ve neoplastik hastalıklar ekarte edildikten sonra, klonaliteye ait bulgular yoksa, hipereozinofilik sendrom, klonaliteye ait bulgular saptanırsa kronik eozinofilik lösemi denir. Klinik olarak bu iki tabloyu ayırmak zordur(19).

Kronik Myelomonositik Lösemi: İleri yaş hastalığıdır. Oldukça heterojendir. FAB tarafından lökosit sayısına göre displastik ve proliferatif olmak üzere 2 tipe ayrılmıştır. Son olarak WHO tarafından hem displastik hem de proliferatif karektere sahip olması nedeniyle yeni bir kategoriye alınmış ve MDS/MPH grubu içine dahil edilmiştir. Lökositoz belirgindir. Hastalığın esas karekterini monositoz oluşturur. Bazen KML ye benzer şekilde aşırı lökositoz görülebilir (>50.000/ mm^3). Anemi ve trombositopeni gelişebilir. Kemik iliği sellüleritesi artmıştır. Olguların çoğunda kemik iliği blast oranı %10 un altındadır. Hepatosplenomegali özellikle myeloproliferatif varyantında daha belirgindir. Proliferatif tipin prognozu displastik olana göre daha kötüdür.(20,21). Kronik myelomonositik löseminin tanı kriterleri tablo V'de gösterilmiştir(18).

Tablo V. Kronik myelomonositik löseminin tanı kriterleri

- >1000 /mm3 monositoz
- Philadelpiha kromozomu veya bcr-abl füzyon geninin yokluğu
- Periferik kanda veya kemik iliğinde <%20 blast
- Bir veya birden fazla myeloid seride displazi
  - Eğer displazi yoksa veya minimal ise, kemik iliği hücrelerinde akkiz klonal sitogenetik anormallik bulunmalı veya monositoz en az 3 aydır devam etmeli ve monositoz yapan diğer sebepler ekarte edilmelidir.

Tablo VI. Lenfoproliferatif hastalıkların immünfenotipik özellikleri

Antijen	*B-KLL*	*Mantle cell lenfoma*	*Marginal zone L.*	*Folliküler Lenfoma*	*Prolenfositik lösemi*	*Lenfoplaz-mositik L.*	*Saçlı H. lösemi*
sIg	-/+	++	++	++	++	++	++
CD5	++	++	-	-	-	-	-
CD19	++	++	++	++	++	++	++
CD20	-/+	++	++	++	++	++	++
CD22	-/+	++	++	++	++	++	++
CD23	++	-	-	-	-/+	-	-
CD10	-	-	-	++	-	-	-
CD 11c	-/+	-	-	-	-	-	++
FMC7	-/+	+	++	++	++	+	+
CD25	-/+	-	-	-	-	-	++
CD103	-	-	-	-	-	-	++

Juvenil Myelomonositik Lösemi(JMML): Nadir bir hastalıktır. Nötrofil ve monositik seri proliferasyonuyla karekterize klonal hematopetik bir bozukluktur. Bebek ve çocuklarda görülür. Philadelphia negatiftir. Eskiden juvenil KML, kronik myelomonositik lösemi ve infantil monozomi 7 sendromları olarak adlandırılan hastalıklar WHO sınıflamasıyla bu grubun içine sokulmuştur. Hastalarda hepatosplenomegali, periferik kanda 1.000/mm^3 ün üzerinde monosit, immatür myeloid hücreler, 10.000/mm^3 üzerinde lökositoz, kemik iliğinde <%20 blastik hücre bulunur (22).

III) Lenfoproliferatif hastalıklar

Lökositoz ve splenomegalinin birlikte görüldüğü önemli bir hastalık grubudur. Myeloproliferatif hastalıkların tersine lenfositik lökositoz görülür. Eskiden lenfoproliferatif hastalıkların değerlendirilmesinde semptom ve fizik muayene bulgularıyla birlikte morfolojik bulgulardan yararlanılırken, günümüzde ayırıcı tanı için morfolojinin yanı sıra immünfenotipleme, moleküler genetik ve sitogenetik çalışmaların da yapılması gerekmektedir. Hastaların değerlendirilmesinde lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegalinin varlığı ya da yokluğu önemli bulgulardır.

Periferik yaymada normal görünümlü olgun lenfositlerle birlikte basket hücrelerinin görülmesi kronik lenfositik lösemiyi, çentikli nükleusa sahip küçük lenfositler folliküler lenfoma ve mantle hücreli lenfomanın lösemik formunu, ince tüysü çıkıntıları olan lenfositler saçlı hücreli lösemiyi, polar villöz çıkıntıların görülmesi splenik villöz lenfomayı, büyük granüllü lenfositler büyük granülositer lenfositik lösemiyi, küçük lenfositlerle birlikte lenfoplazmositoid hücrelerin görülmesi waldenstrom makroglobulinemisini, lenfositten daha büyük, kaba kromatinli ve nükleolusa sahip mononükleer hücrelerin varlığı prolenfositik lösemiyi düşündürür.

Lenfoproliferatif hastalıkların ayırıcı tanısı için morfolojik değerlendirmenin yanı sıra akım sitometrisi ile hücre yüzey antijenlerine de bakılması gerekir. Hücre yüzey antijenlerinden CD19 %20 den fazla ise B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar düşünülmelidir.

B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarda;

a) CD5 (-), CD 10 (+) ise folliküler lenfoma düşünülmeli ve t(14:18) araştırılmalıdır.

b) CD5 (+) , CD10 (-) olgularda B hücreli KLL veya mantle hücreli lenfoma düşünülmelidir. Bu iki hastalık morfolojik olarak benzerlik gösterir. B hücreli KLL de yüzey immünglobulini zayıf(+), CD23 (+) ve FMC7 (-) iken, mantle hücreli lenfomada yüzey immünglobulini kuvvetli(+), CD23(-) ve FMC7(+) dir.

c) CD5(-), CD10 (-) ise WM, splenik villöz lenfoma, prolenfostik lösemi, saçlı hücreli lösemi olabilir. CD11c, CD25 ve CD103 pozitif ise saçlı hücreli lösemi düşünülmelidir.

Lenfoproliferatif hastalıkların immünfenotipik özellikleri tabloVI' da gösterilmiştir(23,24,25).

Kronik Lenfositik Lösemi: İleri yaş hastalığıdır. WHO'nun yeni sınıflamasında KLL ve küçük lenfositik lenfoma tek bir antite olarak düşünülmüştür(26). Lenfoproliferatif hastalıklar içinde en sık görülen hastalıktır. Lökosit sayısı 5.000-500.000/mm^3 arasında değişir. Fizik muayenede hepatosplenomegali ve lenfadenopatiler vardır. Periferik kan ve kemik iliği her zaman lösemik hücrelerle infiltredir. Periferik yaymada olgun dar sitoplazmalı küçük lenfosit hakimiyeti ve bu hücrelerin yayma sırasında tahrip olmasına bağlı olarak oluşan basket hücreleri görülür. Morfolojik

olarak daha büyük prolenfosit benzeri hücreler görülebilir. Bu hücrelerin oranı %10-55 arasında olduğu zaman KLL/PLL ismi verilir. Bu hastalarda splenomegali daha belirgindir ve prognoz daha kötüdür. Periferik kanda %15 in üzerinde çentikli lenfositlerin görüldüğü buna karşılık prolenfositlerin %10 un altında olduğu hastalar ise mikst tip KLL olarak isimlendirilir(27).

KLL de otoimmüniteye, hipersplenizme veya kemik iliği yetmezliğine bağlı olarak trombositopeni ve anemi gelişebilir. Kemik iliğinde %30-99 arasında değişen lenfosit infiltrasyonu vardır. Eritroid, myeloid ve megakaryositik seri hücreleri normal veya azalmıştır. İleri dönemde kemik iliği yetmezliği meydana gelir.

KLL %95 oranında B hücre kökenlidir. B hücreli KLL için karekteristik immünfenotipik özellikler CD5 ve CD23 pozitifliği, FMC 7 negatifliği, yüzey immünglobulini ve CD79b nin zayıf veya negatif olmasıdır(28).

IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) ve NCI (National Cancer Institute) tarafından geliştirilen tanı kriterleri tablo VII'de gösterilmiştir (29,30).

TabloVII. KLL tanı kriterleri

NCI	*IWCLL*
>5000 lenfositoz	>10.000 lenfositoz + B fenotipi veya kemik iliği tutulumu
<%55 atipik hücre oranı	<10.000 lenfositoz + B fenotipi + kemik iliği tutulumu
>%30 kemik iliği lenfosit oranı	>%30 Kemik iliği lenfosit oranı
En az 1 adet B hücre işareti (CD19,CD20, CD23)+CD5	

Prolenfositik Lösemi(PLL): KLL nin subakut varyantıdır. Prognozu kötüdür. Belirgin splenomegali, lenf nodlarında minimal tutulma ve yüksek lökositozla seyreder. Lenfosit sayısı 5.000-250.000 arasında değişir. Prolenfosit oranı %55 in üzerindedir. Prolenfositler KLL hücrelerinden daha büyük, orta veya büyük çaplı lenfoid hücrelerdir. Daha bol sitoplazmaları, kaba kromatin ağı ve belirgin nükleolusları vardır. Matür kromatinle, immatür nükleolus arasında bir uyumsuzluk sözkonusudur. Kromatin lenfoblasttan daha yoğun, tipik lenfositten ise daha az yoğundur. Hastalarda t(11;14), t(6;12) gibi sitogenetik bozukluklar görülebilir.

PLL immünfenotipik olarak B veya T hücre kökenli olabilir. B hücreli PLL'nin immünfenotipik özelliği, yüksek yoğunluklu yüzey immünglobulin varlığı, CD5 negatifliği ve kuvvetli FMC7 pozitifliğidir (31).

Saçlı Hücreli Lösemi (HCL): Hastaların çoğunda belirgin bir splenomegali vardır. Lenfadenopati çok nadirdir. %80 hastada pansitopeni görülür. Ancak %10 hastada lökositoz görülebilir. HCL teşhisinde hastalığın 3 özelliğinden yararlanılır. 1.Periferik kanda karekteristik mononükleer hücrelerin varlığı: Bu hücreler normal lenfositten daha büyüktür. Nükleus yuvarlak veya oval, gevşek kromatinlidir. Hücre yüzeyinde ince tüysü çıkıntılar vardır. 2.Kemik iliği infiltrasyonunun tipik histolojik görünümü: Kemik iliği hipersellülerdir ve retikülin lifleri artmıştır. Aspirasyonla materyal alınamaz. 3. İmmünolojik profil: Yüzey immünglobulini, CD19, CD20, CD22, CD25, CD11c pozitiftir. CD5 ise genelde negatiftir. Hücreler tartarata rezistan asid fosfatazla boyanır(32).

Splenik Marjinal Zon Lenfoma(SMZL): İleri yaş hastalığıdır. Tüm hastalarda orta veya ileri derecede splenomegali vardır. Lenfadenopati son derece nadirdir. Hepatomegali bazen olabilir. Hastaların büyük çoğunluğunda lenfositoz olur. Lökosit sayısı 3.000-38.000 arasında değişir. Periferik kandaki lenfoid hücre popülasyonu heterojendir. Hücrelerin çoğunluğunu küçük yuvarlak lenfoid hücreler oluştururken, beraberinde lenfoplasmasitoid hücreler, sentrosit benzeri hücreler ve villöz lenfositler görülür. Villöz lenfositlerin boyutları KLL hücrelerinden biraz daha büyüktür, sitoplazması boldur, nükleolus ihtiva ederler ve villusları hücrenin bir tarafında toplanmıştır. Lenfoid popülasyonun %20 den fazlası villöz lenfositlerden oluşursa splenik villöz lenfositli lenfoma (SLVL) ismi verilir(33). Kemik iliği biyopsisinde intrasinüzoidal tutulum paterni bu hastalık için çok tipiktir. İmmünfenotipik olarak yüzey immünglobulini, CD19, CD20, CD22, CD24 ve FMC7 pozitif; CD5, CD10, CD23, CD 103 ve Siklin D1 negatiftir (34,35).

Mantle Hücreli Lenfoma(MCL): İleri yaş hastalığıdır. Prognozu düşük dereceli lenfomalara göre daha kötüdür. Lenfadenopatiler ve splenomegali görülür. Periferik kan ve kemik iliği tutulumu sık görülür(36). Lenfoid hücreler küçük veya orta büyüklükte, dar sitoplazmalı, yoğun kromatinli ve düzensiz kenarlı nükleuslu, yüzeylerinde B hücre antijeni exprese eden hücrelerdir. CD19, CD20, CD22, CD5 ve yüzey immünglobulin pozitif;

CD10 ve CD23 negatiftir. Hastalığın en belirgin özelliği t(11;14) translokasyonudur(37). B hücreli KLL gibi gözüken lenfadenopati olmaksızın lenfositozla seyreden ve t (11;14) saptanan, CD5 pozitif, CD23 negatif özellik gösteren hastalık tablosuna mantle hücreli lösemi ismi verilmiştir(38).

Lenfoplazmositik lenfoma / Waldenstrom Makroglobulinemisi: Nadir görülen bir ileri yaş hastalığıdır. WHO ve REAL sınıflamasında Waldenstrom makroglobulinemisi lenfoplazmositik lenfoma grubu içine alınmıştır. Monoklonal immünglobulin M sentezleyen klonal B lenfositlerin oluşturduğu bir kronik lenfoproliferatif hastalıktır. İg M artışı nedeniyle krioglobulinemi ve hiperviskoziteye bağlı semptomlar oluşur. Hastalarda lenfadenopati, splenomegali ve hepatomegali görülebilir. Kemik iliğinde küçük ve orta boyda lenfositler, lenfoplasmositoid hücreler ve olgun plazma hücrelerinin oluşturduğu diffüz veya interstisiyel infiltrasyon görülür. Hastalığın immünfenotipik karekteristiği CD19 ve CD 20 pozitifliği ile CD5, CD10 ve CD 23 negatifliğidir. Splenik marjinal zon lenfomadan immünfenotipik olarak ayırt edilemez. Bu iki grup hastalığın klinik seyirlerinin de benzer olduğu bildirilmiştir(39).

Büyük granüler lenfositik lösemi: Hastaların yarısında splenomegali, daha az oranda hepatomegali görülür. Lenfadenopati çok nadirdir. Ortalama görülme yaşı 60 civarında olup romatoid artritle birlikteliği çok sıktır. Şiddetli nötropeni ve buna bağlı tekrarlayıcı enfeksiyonlar görülür. Periferik kanda büyük granüllü lenfositlerin artışına bağlı olarak lökositoz görülür. Bu hücreler, normal lenfositten daha büyük, bol stoplazmalı ve belirgin azurofilik granülleri bulunan yuvarlak veya böbrek şeklinde nükleusa sahip mononükleer hücrelerdir. Büyük granüllü lenfositler immünfenotipik olarak CD3 pozitif (T hücreli) veya daha az oranda CD3 negatif (natural killer hücreli) olabilir. T hücreli büyük granüler lenfositik lösemide CD4 (-), CD8 (+), CD16 (+), CD56 (-), CD 57 (+) iken NK hücreli büyük granüler lenfositik lösemide CD4 (-), CD8 (-), CD16 (+), CD56 (+), CD 57 (-) bulunur(40,41).

Kaynaklar

1. Chapman WC, Newman M: Disorders of the spleen. İn: Wintrobe's Clinical Hematology (eds:Lee RG, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM) 1999 pp:1969-1989
2. Moreillon P, Qe YA: Infective endocarditis. Lancet 363:139-149, 2004
3. Martin GJ, Marthy AM: Clinicopathologic aspects of bacterial agents. Clin Lab Med, 21(3): 513-48, 2001
4. Sarinas PS; Chitkara RK: Brucellosis. Semin Respir Infect 18(3): 168-82, 2003
5. Araj GF: Human brucellosis: a classical infectious disease with persistent diagnostic challenges. Clin Lab Sci 12(4): 207-12, 1999
6. Betts R.B: Mononücleosis syndromes in:Williams Hematology (eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ) 1995 pp:997
7. Okano M: Overview and problematic standpoints of severe chronic active Epstein/Barr virus infection syndrome. Crit Rev Oncol Hematol 44: 273-282, 2002
8. Macsween KF, Crawford DH: Epstein-Barr virus: recent advances.Lancet Infect Dis 3:131-140, 2003
9. Taylor GH: Cytomegalovirus. Am Fam Physician 67(3):519-524, 2003
10. Tefferi A. The Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders: a practical overview. Mayo Clin Proc 73:1177–1184, 1998
11. Spivak JL, Barosi G, Tognoni G et al.: Chronic Myeloproliferative Disorders. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 200-224, 2003
12. Li CY: The role of morphology, cytochemistry and immünohistochemistry in the diagnosis of chronic myeloprolipherative diseases. Int J Hematol 76 (suppl 2):6-8, 2002
13. Spivak JL: Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. Blood 100(13): 4272- 4290, 2002
14. Pearson TC, Messinezy M, Westwood N, Gren AR, Bench AJ, Huntly BJ et al: A polycythemia vera updated: diagnosis, pathobiology, and treatment. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 51-68, 2000
15. Gren AR, Vassiliou GS, Curtin N, Campbell PJ: Management of the myeloproliferative disorders: distinguishing data from dogma. Hematol J 5(suppl 3):126-132, 2004
16. Tefferi A: The forgotten myeloproliferative disorder: Myeloid Metaplasia. Oncologist 8:225-231, 2003
17. Elliott MA: Chronic Neutrophilic Leukemia: A Contemporary Review. Curr Hematol Rep 3:210–217, 2004
18. Vardiman JW, Haris NL, Brunning RD: The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 100:2292-2302; 2002
19. Bıgonı R, Cuneo A, Robertı MG et.al:Cytogenetic and molecular cytogenetic characterization of 6 new cases of idiopathic hypereosinophilic syndrome Haematologica 85:486-491; 2000
20. Nösslinger T, Reisner R, Grüner H, et al.: Dysplastic versus proliferative CMML: a retrospective analysis of 91 patients from a single institution. Leuk Res 25:741–747, 2001
21. Onida F, Beran M: Chronic Myelomonocytic Leukemia: Myeloproliferative Variant. Curr Hematol Rep 3:218–226; 2004

22. Emanuel PD:Juvenile Myelomonocytic Leukemia. Curr Hematol Rep 3:203–209, 2004
23. Montserrat E: Treatment options in chronic lymphocytic leukemia. Hematol J 5(suppl 1):2-9, 2004
24. Soysal T: Kronik lenfositik lösemi: Güncel Yaklaşımlar. XXIX Ulusal Hematoloji Kongresi Mezuniyet sonrası eğitim kursu. 26-28 ekim 2002 Kemer-Antalya
25. Kay NE, Hamblin TJ, Jelinek DF et al. Chronic Lymphocytic Leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 193-213, 2002
26. Haris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting-Aierlie House. Virginia, November 1997, J Clin Oncol 17: 3835-3849, 1999
27. Criel A, Michaux L, Wolf-Peeters C: The concept of typical and atypical chronic lymphocytic leukaemia. Leuk Lymphoma 33(1-2):33-45, 1999
28. Shanafelt TD, Call TG: Current approach to diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia. Mayo Clin Proc 79:388-398, 2004
29. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations for diagnosis, stage and response criteria. Ann Intern Med 110:236, 1989
30. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, Rai KR: National Cancer Institute-Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia: Revised Guidelines for Diagnosis and Treatment Blood 87(12): 4990-4997, 1996
31. Shvidel L, Shtalrid M, Bassous L, Klepfish A, Vorst E, Berrebi A: B-cell prolymphocytic leukemia: a survey of 35 patient emphasizing heterogeneity, prognostic factors and evidence for a group with an indolent course. Leuk Lymphoma 33(1-2):169-179, 1999
32. Mey U, Strehl J, Gorschlüter M, Ziske C, Glasmacher A, Pralle H, Schmidt-Wolf I: Advances in the treatment of hairy-cell leukaemia. Lancet Oncol 4: 86–94; 2003
33. Parry-Jones N, Matutes E, Gruszka-Westwood AM et al. Prognostic features of splenic lymphoma with villous lymphocytes: a report on 129 patients Brit J Haematol 120(5):759–764, 2003
34. Thieblemont C, Felman P, Callet-Bauchu E et al.Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity Lancet Oncol 4: 95–103, 2003
35. Franco V, Florena AM, Iannitto E:Splenic marginal zone lymphoma Blood.101:2464-2472, 2003
36. Bosch F, Lopez-Guillermo A, Campo E, et al. Mantle cell lymphoma, presenting features, response to therapy, and prognostic factors. Cancer 82(3): 567–575; 1998
37. Lenz G, Dreyling M, Hiddemann W: Mantle cell lymphoma: established therapeutic options and future directions. Ann Hematol 83:71–77; 2004
38. Neilson JR, Fegan CD, Milligan DW: Mantle cell leukaemia? Br J Haematol 93:494–495, 1996
39. Owen RG, Johnson SA, Morgan GJ: Waldenstrom's macroglobulinaemia: Laboratory diagnosis and treatment. Hematol Oncol 18:41-49, 2000
40. Zambello R, Semenzato G: Large granular lymphocytosis. Haematologica 83:936-942, 1998
41. Lamy T , Loughran TP: Clinical features of large granular lymphocyte leukemia. Semin Hematol 40(3): 185-95, 2003