

## Bölüm 3

# KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ KLİNİK BULGULARI VE HİSTOLOJİK TANI

Sinan DEMİRCİOĞLU<sup>1</sup>

### 1. GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma (KLL/SLL), progresif monoklonal B lenfosit birikimi ile karakterize olgun B hücresi neoplazmidir. KLL/SLL, batı ülkelerinde yetişkinlerde en yaygın görülen lösemidir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm lösemilerin yaklaşık %25-30'unu oluşturur (1). Hastalık erkeklerde daha sık görülür (1, 2). Kronik lenfositik lösemi yaşlı hastalıdır, ortalama görüme yaşı 70'dir. İnsidansı yaşla birlikte hızla artmaktadır (3).

KLL ve SLL aynı hastalığın farklı klinik davranışlara sahip olan formları olarak kabul edilir. KLL ve SLL'de görülen malign hücreler aynı patolojik ve immünofenotipik özelliklere sahiptir. KLL oluşturduğu lösemik tablo ile SLL'den ayrılır. SLL de ise klinik olarak lenf bezi tutulumunun ön planda olur, buna karşılık çevresel kan tutulumunun geri plandadır (4).

### 2. KLİNİK BULGULAR

Çoğu hasta başlangıçta asemptomatiktir ve %70-80'ine rastlantısal olarak kan sayımlarında saptanan lenfositoz ile, erken evrede (Rai 0-1) iken tanı konur (5). Semptomatik olgular lenfadenomegali veya organomegali (splenomegali veya hepatomegali) ile ilgili yakınmalar ve/veya halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık, ateş gibi genel belirtilerle başvurabilir (6). En sık görülen şikayet halsizlik veya belirsiz bir hasta olma duygusudur. Daha az sıklıkla, büyümüş lenf nodları veya enfeksiyonlar ilk şikayettir. Ateş ve kilo kaybı şikayetleri ilk tanıda nadirdir, ancak ileri ve ilaca dirençli hastalıklarla ortaya çıkabilir (7). Hastaların bir kısmı tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ile başvururlar (8).

<sup>1</sup> Dr.Öğr.Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, sinandemircioglu@gmail.com

### 3.3. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi

KLL tanısı için kemik iliği aspiratı ve biyopsisi gerekli değildir. İlk tanı sırasında kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu yapılırsa, normal veya hiperselüler kemik iliği izlenir, lenfositler tüm çekirdekli hücrelerin >% 30'unu oluşturur.

KLL'de kemik iliği tutulumu interstisyel, nodüler, karışık (interstisyel ve nodüler kombinasyonu) veya diffüz olabilir. Diffüz tutulum ileri evre hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir (29, 30). Kemik iliği aspirasyonunda >%80 üzerinde lenfosit infiltrasyonu olması <%80'nin altında olanlara göre daha hızlı hastalık progresyonu ve daha kısa sağkalımla ile ilişkilidir (30).

### 3.4. Lenf düğümü ve dalak histolojisi

Tutulan lenf düğümlerinde, nodal yapıda yaygın silinme izlenir (21, 25). Lenf düğümü infiltrasyonu, ağırlıklı olarak yoğunlaştırılmış kromatine, yuvarlak çekirdeklere ve zaman zaman küçük bir nükleolusa sahip olan küçük lenfositlerden oluşur (31). Daha belirgin nükleol ve dağılmış kromatin içeren daha büyük lenfoid hücreler (prolenfosit ve paraimmunoblastlar) her zaman mevcuttur. Bu daha büyük lenfoid hücreler genellikle psödofoliküller (proliferasyon merkezleri) içinde kümelenir, bu da KLL/SLL'nin patognomonik olduğu kabul edilen bir bulgudur (25).

Bazı durumlarda hücreler, mantle hücreli lenfomanın ayırıcı tanısına yol açabilecek orta derecede nükleer düzensizlik gösterir. Nadiren vakalar plazmasitoid farklılaşma göstermektedir (32, 33). Dalağın histolojik değerlendirmesinde genellikle beyaz ve kırmızı pulpanın infiltrasyonunu gözlenir, ancak beyaz pulpanın tutulumu genellikle daha belirgindir. Proliferasyon merkezleri görülebilir (25).

## 4. SONUÇ

Asemptomatik KLL hastalarına çoğunlukla raslantısal olarak tanı konmaktadır. Semptomatik hastalar sıklıkla lenfadenomegali, organomegali, B semptomları, halsizlik gibi şikayetler ile başvurmaktadır. Tanı için kemik iliği veya lenf nodu biyopsisine gerek yoktur. Tanı periferik yayma ve akış sitometrisi ile rahatlıkla koyulabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi, immunofenotip, histoloji, tanı

## 5. KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019 Jan;69(1):7-34.
2. Hernandez JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. Cancer. 1995 Jan 1;75(1 Suppl):381-94.
3. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011 Nov 22;105(11):1684-92.

4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446-56.
5. Shanafelt TD, Byrd JC, Call TG, Zent CS, Kay NE. Narrative review: initial management of newly diagnosed, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Ann Intern Med*. 2006 Sep 19;145(6):435-47.
6. Soysal T. Kronik Lenfositik Lösemi-Küçük Lenfositik Lenfoma. *Hematolog*. 2013 05.10.2013;3(2):253-70.
7. Johnston JB PS, Gibson SB., Kenderian JE KN. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 2019:5917-6030.
8. Awan FT., Byrd JC. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Williams Hematology*, 2016:1527-51.
9. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981 Jul 1;48(1):198-206.
10. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975 Aug;46(2):219-34.
11. Barzilai A, Feuerman H, Quaglino P, David M, Feinmesser M, Halpern M, et al. Cutaneous B-cell neoplasms mimicking granulomatous rosacea or rhinophyma. *Arch Dermatol*. 2012 Jul;148(7):824-31.
12. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, Matutes E, Bunker CB. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*. 2004 Jun;150(6):1129-35.
13. Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ, Nabhan C, Parikh SA, Hanson CA, et al. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2016 Apr;101(4):458-65.
14. Hanse MC, Van't Veer MB, van Lom K, van den Bent MJ. Incidence of central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukemia and outcome to treatment. *J Neurol*. 2008 Jun;255(6):828-30.
15. Moulin B, Ronco PM, Mougénot B, François A, Fillastre JP, Mignon F. Glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia and related B-cell lymphomas. *Kidney Int*. 1992 Jul;42(1):127-35.
16. Favre G, Courtellemont C, Callard P, Colombat M, Cabane J, Boffa JJ, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis, chronic lymphocytic leukemia, and cryoglobulinemia. *Am J Kidney Dis*. 2010 Feb;55(2):391-4.
17. Da'as N, Polliack A, Cohen Y, Amir G, Darmon D, Kleinman Y, et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol*. 2001 Sep;67(3):158-64.
18. Poitou-Verkinder AL, François A, Drieux F, Lepretre S, Legallier B, Moulin B, et al. The spectrum of kidney pathology in B-cell chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma: a 25-year multicenter experience. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119156.
19. Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2014 Nov;89(11):1055-62.
20. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*. 2010 Dec 2;116(23):4771-6.
21. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745-60.
22. Shvidel L, Shtalrid M, Bassous L, Klepfish A, Vorst E, Berrebi A. B-cell prolymphocytic leukemia: a survey of 35 patients emphasizing heterogeneity, prognostic factors and evidence for a group with an indolent course. *Leuk Lymphoma*. 1999 Mar;33(1-2):169-79.

23. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. *J Clin Pathol.* 1989 Jun;42(6):567-84.
24. Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD, Zent CS, Call TG, Bone ND, et al. Percentage of smudge cells on routine blood smear predicts survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 10;27(11):1844-9.
25. Swerdlow SH CE, Harris NL, et al. World health organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, revised 4th edition,, 2017.
26. Kern W, Bacher U, Schnittger S, Dicker F, Alpermann T, Haferlach T, et al. Flow cytometric identification of 76 patients with biclonal disease among 5523 patients with chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL) and its genetic characterization. *Br J Haematol.* 2014 Feb;164(4):565-9.
27. Menter T, Dirnhofer S, Tzankov A. LEF1: a highly specific marker for the diagnosis of chronic lymphocytic B cell leukaemia/small lymphocytic B cell lymphoma. *J Clin Pathol.* 2015 Jun;68(6):473-8.
28. Menter T, Trivedi P, Ahmad R, Flora R, Dirnhofer S, Tzankov A, et al. Diagnostic Utility of Lymphoid Enhancer Binding Factor 1 Immunohistochemistry in Small B-Cell Lymphomas. *Am J Clin Pathol.* 2017 Mar 1;147(3):292-300.
29. Montserrat E, Marques-Pereira JP, Gallart MT, Rozman C. Bone marrow histopathologic patterns and immunologic findings in B-chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 1984 Aug 1;54(3):447-51.
30. Montserrat E, Villamor N, Reverter JC, Bragues RM, Tassies D, Bosch F, et al. Bone marrow assessment in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: aspirate or biopsy? A comparative study in 258 patients. *Br J Haematol.* 1996 Apr;93(1):111-6.
31. Ben-Ezra J, Burke JS, Swartz WG, Brownell MD, Brynes RK, Hill LR, et al. Small lymphocytic lymphoma: a clinicopathologic analysis of 268 cases. *Blood.* 1989 Feb;73(2):579-87.
32. Perry DA, Bast MA, Armitage JO, Weisenburger DD. Diffuse intermediate lymphocytic lymphoma. A clinicopathologic study and comparison with small lymphocytic lymphoma and diffuse small cleaved cell lymphoma. *Cancer.* 1990 Nov 1;66(9):1995-2000.
33. Bonato M, Pittaluga S, Tierens A, Criel A, Verhoef G, Wlodarska I, et al. Lymph node histology in typical and atypical chronic lymphocytic leukemia. *Am J Surg Pathol.* 1998 Jan;22(1):49-56.