

# Nadirlerin Birlikteliği: Nekrotizan Sarkoid Granülatöz Seyrinde Kronik Miyelomonositer Lösemi Gelişimi\*

## Association of the Rares: the Occurrence of Chronic Myelomonocytic Leukemia During the Course of Necrotising Sarcoid Granulomatosis

Canan HAJIYEV<sup>1</sup>, Ali Kemal OĞUZ<sup>1</sup>, Mehmet ÖZEN<sup>2</sup>, Nurşen DÜZGÜN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

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

\* Çalışmamız Ekim 2016'da Bodrum'da düzenlenen 23. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresinde P-211 numarası ile poster olarak sunulmuştur.

### ÖZET

Kronik miyelomonositer lösemi (KMML), çevre kanında inatçı monositöz ve kemik iliğinde miyelodisplastik ve miyeloproliferatif özellikler ile ortaya çıkan, seyrek görülen neoplastik bir hematopoietik kök hücre hastalığıdır. Nekrotizan sarkoid granülatöz (NSG) ise, sarkoid benzeri granülomlar, vaskülit ve çeşitli derecelerde nekroz görülen nadir bir sistemik inflamatuvar hastalıktır. Burada acil servise pnömoni ile uyumlu yakınmalar ile başvuran, son iki yıldır solunum sistemine ait sık tekrarlayan yakınmaları ile birlikte eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği olan 69 yaşındaki bir kadın hasta sunulmaktadır. Monositozu açısından öncelikle reaktif nedenlerin araştırıldığı hasta, lenf nodu biyopsisi bulguları ile NSG olarak değerlendirilmiştir. Hastada NSG'ye yönelik olarak başlanan glukokortikoid tedavisine klinik olarak anlamlı yanıt alınmasına karşılık, hastanın hematolojik tetkiklerinde düzelme gözlenmemiştir. Hastanın kemik iliği değerlendirilmesi ve genetik tetkikleri sonucunda, düzelmeyen monositözünün ve hematolojik tetkik anormalliklerinin arkasında aynı zamanda KMML'nin de bulunduğu gösterilmiştir. Monositoza neden olabilecek iki farklı ve nadir durumun birlikteliği ve monositöz ayırıcı tanısı, sunulan olgu nedeniyle güncel literatür ışığında tartışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Sarkoidoz; Kronik miyelomonositer lösemi; Monositöz

### ABSTRACT

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a rare, neoplastic hematopoietic stem cell disorder characterized by persistent monocytosis in the peripheral blood together with both myelodysplastic and myeloproliferative features in the bone marrow. Necrotising sarcoid granulomatosis (NSG) is an uncommon systemic inflammatory disorder characterized by sarcoid-like granulomas, vasculitis, and varying degrees of necrosis. A 69-year-old-female presenting in the emergency department with complaints compatible with pneumonia who also had a two year history of frequently recurring respiratory tract symptoms and concomitant findings of elevated erythrocyte sedimentation rate is presented herein. The patient who was initially evaluated for causes of reactive monocytosis was eventually diagnosed as NSG with findings on lymph node biopsy. While a favourable clinical response was observed to the glucocorticoid therapy initiated for NSG, no improvements were detected in her hematological tests. The patient's bone marrow examination and genetic analysis were performed and it was documented that the co-occurrence of CMML was underlying the patient's unremitting monocytosis and other accompanying hematological test abnormalities. On this patient's occasion, the differential diagnosis and the association of the two unusual and distinct causes of monocytosis are reviewed in light of the current literature.

**Key Words:** Sarcoidosis; Monocytosis; Chronic myelomonocytic leukemia

### Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÖZEN

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji Bilim Dalı, Ankara-Türkiye

Geliş: 28.11.2016 - Kabul: 06.02.2017

E-posta: kanbilimci@gmail.com

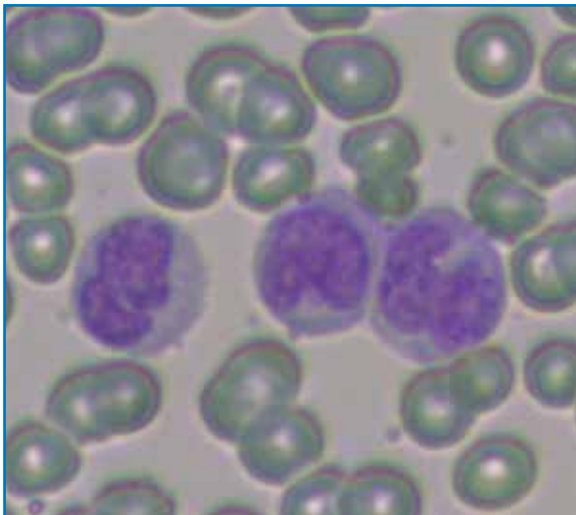
## GİRİŞ

Nekrotizan sarkoid granümatöz (NSG) sarkoid benzeri granülomlar, vaskülit ve çeşitli derecelerde nekrozun izlendiği sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Diğer sistemik granümatozlar ile karşılaştırıldığında oldukça nadir görülmektedir. Tanısı büyük ölçüde patolojik inceleme ile konmaktadır (1). Akciğer tutulumu yanında diğer organların tutulumu da görülebilmektedir. NSG'nin sarkoidozun bir alt tipi olduğu, hatta nodüler sarkoidoz ile aynı olduğu öne sürülmektedir (2-4). Sarkoidoz ve NSG monositoz nedenleri arasında yer almaktadır (5).

Kronik miyelomonositer lösemi (KMML) çevre kanında şiddetli ve inatçı monositoz ve kemik iliğinde miyelodisplastik ve miyeloproliferatif özelliklerin görüldüğü, nadir bir klonal hematopoietik kök hücre hastalığıdır (6). Monositozu bulunan bir hastada hematolojik tanılardan önce reaktif monositoz nedenlerinin dışlanması gerekmektedir (6). Bu yazıda biri inflamatuvar diğeri neoplastik iki nadir durumun birlikte görüldüğü bir olgu sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

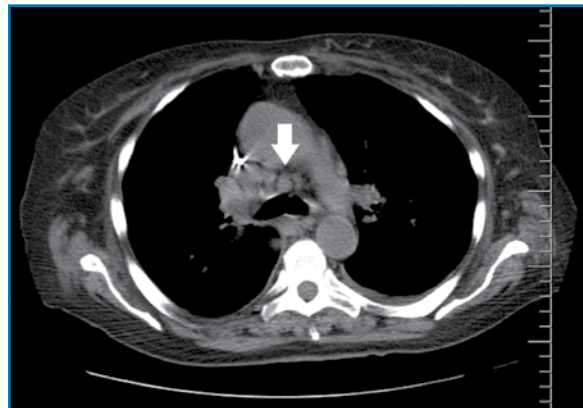
Altmış dokuz yaşındaki kadın hasta, 3 gündür devam eden öksürük, balgam ve ateş şikayetleri ile hastanemize acil servisine başvurdu. İlk değerlendirmesi sırasında sağ akciğer orta loba uyan dinleme bölgesinde ralleri işitilen hastanın laboratuvar incelemelerinde, şiddetli lökositoz, monositoz, anemi ve trombositopeni (lökosit: 38.600/mm<sup>3</sup>, monosit: 5100/mm<sup>3</sup>, hemogloblin: 7.8 g/dL, trombosit: 64.000/mm<sup>3</sup>, MCV: 85 fL), akut faz reaktanlarında yükseklik (eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 151 mm/saat, C reaktif protein (CRP): 245 mg/L) ve akciğer grafisinde sağ orta lob yerleşimli lobar konsolidasyon belirlendi (Resim 1). Monositozu çevre kanı yaymasının incelemesi ile doğrulanan hasta, lobar pnömoni ön tanısı ile ileri tetkik ve tedavisi için iç hastalıkları servisine yatırıldı.



**Resim 1.** Hastanın çevre kanı yaymasında monositoz.

Hastanın tıbbi özgeçmişini ayrıntılı olarak sorgulandığında, hastada son iki yıldır tekrarlayan üst ve alt solunum yolları infeksiyonlarına ek olarak ESH ve CRP düzeylerinde nedeni tespit edilememiş sebat eden bir yükseklik ve daha önceden tam kan sayımında anormal bulgu yokken son altı ay içinde tedricen artış gösteren monositoz, anemi ve trombositopeni olduğu görüldü. Bilgisayarlı Tomografi (BT) incelemelerinde, zaman içinde değişiklikler gösteren pulmoner parankimal nodüller ve mediastinal alan ile karaciğer hilusunda lenfadenopatiler belirlenen hastada malign bir süreci dışlamak amacıyla pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET/BT) çekilmiş. Bu incelemede sol retrofarengeal, mediastinal, bilateral aksiller ve abdominal lenf nodlarında SUV<sub>max</sub> değerleri 4.2 ile 5.8 arasında değişen metabolik aktivite artışları izlenmiş ve öncelikle lenfoproliferatif bir hastalık olasılığı üzerinde durulmuş (Resim 2). Aksiller bölgeden gerçekleştirilen eksizezyonel lenf nodu biyopsisinin patolojik inceleme sonucu, "kazeifiye nekrotizan granülatöz inflamasyon" olarak raporlanmış. Patoloji raporu sonucuyla, "infeksiyöz ya da otoimmün/romatolojik neoplastik olmayan hastalıkların öncelikli olarak düşünülmesi" gerektiği vurgulanmış. Bu nedenle tüberküloz ve sarkoidoz şüphesiyle incelemelerine başlanan hasta, başlangıçtaki tüberküloz sonuçlarının negatif gelmesi ve kendisini iyi hissetmesi nedenleriyle takip muayenelerini bırakmış. O dönemde önerilen kemik iliği biyopsisini de hasta kabul etmemiş.

Klinik izlemi sırasında lökositozu, monositozu, anemi ve trombositopenisi düzelmeyen hastanın tekrarlanan çevre kanı yaymalarında %20-25 civarında olgun görünümlü monositler, seyrek normoblastlar, daha seyrek miyelosit ve promiyelositler gözlemlendi. Eozinofil artışı gözlenmedi (< %1). Trombositleri her sahada tekli ya da ikili kümeli ve sayımla uyumlu olarak izlenen hastanın eritrosit morfolojisinde anizositoz ve nadir şistosit varlığı dikkat çekmekteydi. Wegener şüphesi ile gönderilen c-ANCA testi negatif olarak raporlandı. Biyokimyasal incelemelerinde hiperü-



**Resim 2.** Eski toraks BT'de prekarinal lenfadenopatiler.

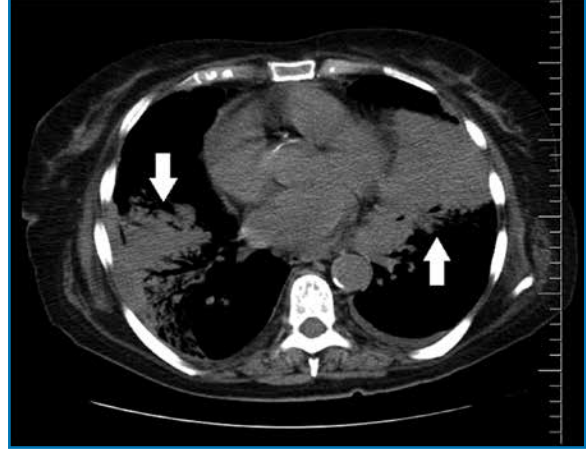
risemi de belirlenen hastadan lökositoz/monositoz ayırıcı tanısı için, kan örneğinden genetik incelemeler (*PDGFRA*, *PDGFRB* ve *BCR-ABL*) gönderildi. Yapılan genetik tetkiklerde pozitif bulgu saptanmadı.

Hastanın pnömoni tablosuyla ilgili tedavisi sürdürülürken, bir yıl önce yapılan aksiller lenf nodu eksizyonel biyopsisi yeniden değerlendirildi. Öyküye ve kliniğe ait özelliklerin de dikkate alınmasıyla patolojik inceleme sonucunda "nekrotizan sarkoid granülomatoz" düşünülmesi üzerine hastaya 60 mg/gün prednizolon tedavisi başlandı. Tedavinin ilk gününden itibaren hastada klinik ve laboratuvar iyileşme izlendi. Şiddetli halsizlik yakınması kaybolan, enerji düzeyi artan, iyilik hissi oluşan ve iştahı normale dönen hastanın akut faz reaktanları incelemelerinde ESH 20-30 mm/saat ve CRP 8 mg/L düzeylerine geriledi. Eş zamanlı olarak hastanın pnömoni ile ilgili yakınma ve bulguları da düzelmeye gösterdi. Bununla birlikte, hastanın hematolojik tetkiklerindeki bozukluklar (lökositoz/monositoz, anemi ve trombositopeni) devam etmekteydi. Hastaya bir kez daha kemik iliği incelemesi önerildi. Hastanın kabul etmesi üzerine alınan kemik iliği hiperselüler ve eritroid/miyeloid oranı 1/2 idi. Ayrıca %28 oranında monositer seri elemanları, immünohistokimyasal incelemede %30 civarında CD68 (+) mononükleer hücre ve %1 oranında blastik CD 34 + hücre gözlemlendi. Eritrositer ve granulositer seride hafif dismorfizm vardı ve gümüş boyası ile grade I/II retikülin lif varlığı gözlemlendi.

Hasta, yeni elde edilen bulgular ve önceki tüm veriler ile birlikte son 6 ay içinde gelişen KMML olarak değerlendirildi. Azasitidin tedavisi başlanması planlanan hastaya, yeniden ortaya çıkan pnömoni ile uyumlu yakınma ve bulguları nedeniyle bu tedavi başlanamadı. Hastada gözde bulanık görme şikayeti nedeniyle yapılan göz muayenesi sonucunda her iki göz dibindeki damarlarda genişleme ve kanama görülerek hiperviskozite tanısı konuldu. Bu nedenle hastaya iki gün, gün aşırı terapötik aferez tedavisi uygulandı. Hastanede yatışı sırasında gelişen pnömoni tablosu nedeniyle de meropenem ve KMML'ye yönelik olarak da hidroksiüre başlandı.

Pnömoni ile ilgili yakınma ve bulgularında gerileme gözlenmeyen hasta için toraks BT ve bronkoskopi planlandı. Toraks BT incelemesinde her iki akciğer sahasını ilgilendiren lobar ve yer yer bronkopnömonik infiltrasyon alanları izlendi (Resim 3). Hastanın bronkoskopisi sırasında alınan "korunmuş" örneklerinde *Pseudomonas* spp. üredi. Hastanın antibiyotik tedavisi buna göre düzenlendi.

İzlemi sırasında genel durumu kötüleşen hastada dispne, ateş ve hipotansiyon gelişti. Hipoksisi belirginleşmiş olan hastaya invaziv olmayan mekanik ventilasyon başlandı. Uygun sıvı ve vazopresör tedaviye yanıt verme-



**Resim 3.** Yeni toraks BT'de bilateral lobar konsolidasyon alanları.

mesi üzerine hasta septik şok olarak kabul edildi. Sürdürülen tedavisine rağmen klinik tablosu giderek ağırlaşan hasta, hematolojik malignitesi ve immün baskılanma yaratan medikal tedavisi zemininde gelişen akciğer infeksiyonu nedeniyle kaybedildi.

### TARTIŞMA ve SONUÇ

Hastamız 69 yaşında bir kadın olup NSG'yi takiben KMML'nin gözlemlendiği bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Sıklıkla 40 yaş üzerinde ve kadınlarda belirlenen NSG, akciğerler ve aralarında karaciğerin de bulunduğu birçok organ/organ sistemini etkileyebilmektedir (2). Nitekim hastamızda da bu tarz bir organ tutulumu mevcuttur.

Nadir rastlanan bir hematolojik kanser olan KMML'de klinik, açıklanamayan lökositoz/monositoz, anemi, trombositopeni ve değişen derecelerde splenomegaliden oluşmaktadır (7). Hastamızda splenomegali yoktu ancak belirtilen tam kan sayımı bulguları mevcuttu. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) KMML 2008 tanı ölçütleri; çevre kanında monositoz varlığı (monosit  $> 1.000/mm^3$ ), t(9;22) ve *BCR-ABL* negatifliği, *PDGFRA* ve *PDGFRB* rearanjmanlarının negatif olması (özellikle eozinofili varlığında), çevre kanı ve kemik iliğinde blast yüzdesinin %20'nin altında bulunması (miyeloblast, monoblast ve promonositlerin sayılmasıyla) ve bir ya da daha çok seride displazi bulunmasıdır (6). KMML tanısı olan hastalar çevre kanı ve kemik iliğindeki blast veya promonosit sayısına göre ikiye ayrılırlar. Çevre kanında  $< \%5$  ve kemik iliğinde  $< \%10$  blast veya promonosit varsa KMML-1 iken; blast veya promonosit sayısı çevre kanında %5-19 veya kemik iliğinde %10-19 arasında veya auer rod varsa KMML-2 olarak sınıflandırılır (6). Sunulan hastamız NSG tanısını izleyerek, DSÖ 2008 sınıflamasına göre KMML-1 tanısı da almıştır. KMML tanısı için aranan ölçütlerinden bir diğeri de, aralarında sarkoidozun da bulunduğu monositoz nedeni olan diğer etyolojilerin dışlanması gerekliliğidir.

Çevre kanında reaktif ya da klonal olarak izlenebilen monositozun reaktif türü daha yaygındır. Aralarında sarkoidozun ve tüberkülozun da bulunduğu inflamatuvar/infeksiyöz granülatöz inflamasyon durumlarında, kollajen doku hastalıklarında, viral infeksiyonların seyri sırasında, *Brucella* ve *Leishmania* infeksiyonlarında ve subakut bakteriyel endokardit seyrinde monositoz gelişebilmektedir (6). Bu nedenle, monositozu olan bir hastada hematolojik bir tanıya yönelmeden önce reaktif nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Sunulan hastada da monositozun reaktif nedenleri araştırılmış ve lenf nodu biyopsisi ile NSG tanısı konulmuştur. Ek olarak, hastanın eski lenf nodu patolojisinde, çevre kanından yapılan genetik incelemelerde ve plevral sıvı sitolojisinde hematolojik tanı lehine bir bulgu izlenmemiş ve hastanın monositozunun ilk önce inflamatuvar hastalığıyla ilişkili olduğu öngörülerek, NSG tanısına yönelik glukokortikoid tedavisine başlanmıştır. NSG glukokortikoid tedavisine iyi yanıt vermektedir (1-3). Olgumuzda glukokortikoid tedavisine başlangıçta olumlu bir yanıt alınmış, ancak eşlik eden KMML nedeniyle hastanın hematolojik anormalliklerinde beklenen iyileşme gözlenmemiştir.

Klonal monositoz KMML, kronik miyelositer lösemi (KML), primer miyelofibrozis ve akut miyeloblastik lösemi gibi hematopoietik kök hücre neoplazilerinde görülebilmektedir (8). KMML tanısı konulmadan önce, monositoz nedeni olan diğer klonal hematolojik hastalıklar da gözden geçirilmelidir. Bu amaca yönelik olarak *BCR-ABL* geni ve/veya gen ürünleri çalışılarak KML, *PDGFRA* ve *PDGFRB* negatifliği ile de özellikle eozinofili ile seyreden miyeloid neoplaziler ekarte edilmelidir (6). Hastamızda bu genetik incelemeler yapılmış ve negatif sonuç elde edilmiştir.

Sarkoidoz olgularında artmış kanser riski yaklaşık olarak kırk yıldır bilinmektedir. Güncel bir sistematik tarama ve meta-analiz, sarkoidoz ile malign hastalıklar arasında önemli bir birliktelik ortaya koymuştur (9). Hematolojik kanserler, özellikle de lenfomalar ("sarkoidoz-lenfoma sendromu") burada özel dikkat çekmektedir. Sarkoidozu takiben KMML gelişimi, iki hastanın birlikte takdim edildiği istisnai bir olgu sunumu şeklinde literatürde yer almaktadır (10). Olgumuz, KMML tablosunun sarkoidozun bir tipi olan NSG'yi takiben gelişmesi nedeniyle bu olgu sunumu ile benzerlik göstermektedir. NSG zemininde KMML gelişiminin monosit ve makrofaj hücre gelişim yollarının ortak bir hastalığına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (10). NSG şimdiye kadar literatürde yaklaşık 100 hastada bildirilmiş olup KMML de 1 milyonda 4 kişide gözlenen bir hastalıktır (1). Olgu, iki nadir hastalığın bir arada görülmesinin yanı sıra, reaktif veya klonal monositozu açan monositer seriye ait stimülasyon/proliferasyon anormalliklerini ortaklaşa barındıran NSG ve KMML'nin birbirlerini izleyerek gelişmesi açısından da önem taşımaktadır. İki nadir hastalığın

bir arada birbirini takiben gelişmesi bu iki durumun tesadüfen olmayabileceğini düşündürmektedir. Monositoz ayırıcı tanısı amacıyla, reaktif monositoz nedenlerinin klonal monositoz etyolojilerinden önce araştırılması önerilirken, nadir de olsa reaktif ve klonal nedenlerin birlikte bulunabileceği hatırdta tutulmalıdır. Olgumuzda da olduğu gibi, NSG ve KMML gibi iki önemli monositoz nedeninin birliktelikleri, tanı, ayırıcı tanı ve uygun tedavinin başlanmasında güçlük ve/veya gecikmeye neden olabilir. Sunumumuzun, literatürde yer alan sınırlı sayıda benzer olguyla birlikte düşünüldüğünde, bu iki nadir hastalığın akla gelmesini kolaylaştırarak klinik uygulamalarımıza katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

### 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: CH, AKO; Verileri Analiz Etme: AKO, MÖ; Makalenin yazımı: CH, AKO, MÖ; Kritik gözden geçirme: ND

### HASTA ONAMI

Hasta yakınlarından gerekli onam alınmıştır.

### KAYNAKLAR

1. Rosen Y. Four decades of necrotizing sarcoid granulomatosis: what do we know now? Arch Pathol Lab Med 2015;139:252-62.
2. Yeboah J, Afkhami M, Lee C, Sharma OP. Necrotizing sarcoid granulomatosis. Curr Opin Pulm Med 2012;18:493-8.
3. Huang H, Li C, Bai C, Li Q, Zheng W, Zhu Z, et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis with hemoptysis: a case report and literature review. Diagn Pathol 2013;8:79.
4. Popper HH, Klemen H, Colby TV, Churg A. Necrotizing sarcoid granulomatosis-is it different from nodular sarcoidosis? Pneumologie 2003;57:268-71.
5. Kunkel SL, Chensue SW, Strieter RM, Lynch JP, Remick DG. Cellular and molecular aspects of granulomatous inflammation. Am J Respir Cell Mol Biol 1989;1:439-47.
6. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2016 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol 2016;91:631-42.
7. Geary CG, Catovsky D, Wiltshaw E, Milner GR, Scholes MC, Van Noorden S, et al. Chronic myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol 1975;30:289-302.
8. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: Focus on clinical practice. Mayo Clin Proc 2016;91:259-72.
9. Bonifazi M, Bravi F, Gasparini S, La Vecchia C, Gabrielli A, Wells AU, et al. Sarcoidosis and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. Chest 2015;147:778-91.
10. Serratrice J, Granel B, Swiader L, Disdier P, Weiller-Merli C, Lepidi H, et al. Sarcoidosis preceding chronic myelomonocytic leukemia. Report of two cases. Dermatology 2002;205:409-412.