

Lenfositozlu olguya yaklaşım / Monositozlu olguya yaklaşım

Doç. Dr. Oktay Bilgir

SSK İzmir Eğitim Hastanesi, Genel Dahiliye Kliniği, İzmir

Lenfositozlu olguya yaklaşım

Lenfositozis terimi, lenfosit sayısının yetişkinler için $>4,000/\mu\text{L}$ olması, çocuklar için ise $>9,000/\mu\text{L}$ olması olarak tanımlanır. Lenfositoz ikiye ayrılır. Mutlak (Primer) Lenfositoz terimi total lenfosit sayısında artışı ifade ederken, rölatif lenfositoz ise mutlak lenfosit sayısında artış olmaksızın nötropeniden dolayı lenfosit yüzdesinde artışı göstermektedir. Ayrıca Monoklonal Lenfositoz ile intrinsik bir defekt sonucunda oluşan lenfosit sayısında artış ifade edilirken (lenfoproliferatif hastalıkta olduğu gibi), Poliklonal Lenfositoz da ise lenfosit sayısında ekstrinsik bir defekt sonucunda uyarı ve reaksiyona sekonder artış (enfeksiyon veya enflamasyona bağlı) olarak tanımlanmaktadır. Periferik kandaki lenfositlerin yaklaşık %85'i T lenfositleridir. (CD4+/CD8+ yaklaşık 1,7 civarındadır). Reaktif lenfositozda

da periferik kan hücrelerinin çoğu T lenfositleri olmasına karşın lösemilerde B lenfositleri bulunmaktadır.

Lenfositoz nedenleri

Lenfositoz nedenleri Tablo 1'de gösterildi. Esas olarak çocuk ve genç yetişkinlerde çoğunlukla lenfositoz, enfeksiyonlara sekonder olarak reaktiftir. (Akut lenfoblastik lösemi, ALL hariç).Bütün yaş guruplarında reaktif lenfositoz görülmesine karşın, ileri yaş yetişkinlerde ise daha çok Kr.Lenfositler Lösemiyi (KLL) akla getirmektedir.

Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar

Özellikle çocuklarda olmak üzere viral enfeksiyonlar reaktif lenfositozu neden olurlar. Genel de bütün viral enfeksiyonlar lenfositozu neden olurken, özel de Epstein Barr Virusü, Cytomegalovirus ve Viral Hepatit genellikle lenfositozu oluştururlar. İnfeksiyöz Mononükleoz'lu olgularda lenfositler tipik olarak büyüktür, geniş açık mavi sitoplazmaları, ince nükleer kromatinli büyük nükleusları ve belirgin nükleolusları vardır. (1) Atipik lenfositler olarak adlandırılan bu reaktif lenfositler kendilerini çevreleyen eritrositleri kucaklar tarzda sararlar. Enteresan bir şekilde EBV B lenfositleri infekte ettiği halde çevresel kanda büyük T Lenfositleri ön plandadır. Bu da infekte B lenfositlerine yanıt olarak T hücre proliferasyonu olarak açıklanmaktadır.

Boğmaca

Bordetella Pertussis etkenli bakterial enfeksiyon genellikle çocuklarda enfeksiyona sebep olur ve beyaz küre sayısı 20.000-40.000/ml.ye ulaşır.Formulde belirgin lenfositoz gözlenir. (2) Lenfositler karakteristik olarak küçük ve olgun görünümlü olup derin çentikli ve çekirdeklerinde yoğun kromatin içermektedir. Bu görünüm boğmaca için karakteristiktir (But hücreleri) fakat tanıyı koydurmaz, nazofarengeal sürüntü ve kültür ile tanı konur, hasta izole edilmeli ve eritromisin başlanmalıdır.

Toksoplazmoz

T. Gondii genellikle kedi dışkılarından bulaşan bir parazittir ve klinik ve laboratuvar olarak enfeksiyöz Mononükleoza benzerdir (5).

Akut infektif lenfositoz

Sıklıkla çocukluk çağında gözlenen ve spesifik ajanı henüz tanımlanamayan hastalıkta da diyare, karın ağrısı, ateş, dispne, baş ağrısı gibi sistemik semptomları bulunmaktadır.Bulaşma şekli ve epidemiler yapması nedeniyle enfeksiyöz olduğu düşünülmektedir. (3) İlk hafta sonrasında beyaz küre sayısı 40.000-50.000/ml.ye ulaşmakta ve bunun çoğunu da lenfositler oluşturmaktadır. Çoğu T lenfositli olan bu hücreler küçük ve olgun görünümlüdür. (4)

Persistent poliklonal B hücreli lenfositoz

Ağır sigara içen genç ve orta yaşlı kadınlarda görülen nadir bir sendromdur (6, 7, 9). Makenizması bilinmeyen, daha çok B

Tablo 1. Lenfositoz nedenleri

I-Mutlak (Primer) Lenfositoz

A-Lenfositik Kanseller

- 1-Akut ve Kronik Lenfositik Lösemi
- 2-Hairy Cell Lösemi
- 3-Adult T Cell Lösemi
- 4-Large Granuler Lenfositik Lösemi

B-Esansiyel Monoklonal B Hücreli Lenfositoz

C-Persistent Poliklonal B Hücreli Lenfositoz

II-Reaktif Lenfositoz

A-Enfeksiyöz Nedenler

- 1-Ebstein Barr Virusü
- 2-Sitomegalovirus
- 3-HIV
- 4-Human Herpes virusu (tip 6 ve 8)
- 5-Herpes Simpleks virus tip II
- 6-Toxoplasma Gondii
- 7-Bordetella Pertussis
- 8-Rubella virusu
- 9-İnfeksiyöz Hepatit virusu
- 10-Adenovirus
- 11-Varicella Zoster Virusü
- 12-Brusella

B-Stres Lenfositozu (Akut)

- 1-Kardiyovasküler Kollaps (Akut Kalp Yetm., M.İnfarktüsü)
- 2-Stafilokokal Toksik Şok Sendromu
- 3-Major Cerrahi, travma
- 4-Status Epileptikus

C-Hipersensitivite Reaksiyonu (İlaça bağlı, böcek ısırması v.s.)

D-Persistent Lenfositoz (Subakut veya kronik)

- 1-Sigara
- 2-Kanser
- 3-Hipospelenizm

hücrelerini içeren, lenfositözle karakterize olan ve çoğunlukla semptom vermeyen, nadir olarak ateş, halsizlik, zayıflama lenfadenopati ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları saptanan bir durumdur (8,9).

Esansiyel monoklonal B hücreli lenfositöz

Flow Sitometri ve diğer moleküler tanısal teknikler ile identifiye edilen bir sendromdur. Herhangi bir klinik semptom ve bulgu içermemektedir. Yüksek sensitiviteli flow sitometri ile tedavi gören KLL'li olgular ile sağlıklı şahıslardan alınan örneklerin ayırımı yapılabilmektedir. Bu sendrom daha çok myelom klinik tablosu olmayan esansiyel monoklonal gamopatili olgulara benzemektedir (10,11).

Lenfositöz hastaya yaklaşım

İlk yapılacak olan şey, mutlak lenfositözün relatif formundan ayırt etmek için mutlak lenfosit sayısını hesaplamaktır. Eğer mutlak lenfositöz var olduğu saptanırsa, bundan sonraki adım reaktif lenfositözün lenfositik lösemiden identifiye etmek olmalıdır. Çocuklarda ALL veya diğer lösemi türlerini reaktif lenfositözden ayırmak, yetişkinlerde de KLL'nin reaktif lenfositözden ayırıcı tanısını yapmak hedef olmalıdır.

Öykü

Hastanın yaşı ve reaktif lenfositözle ilişkili olabileceği hastalığa ait belirti ve bulgular (infeksiyöz mononükleoz, viral hepatit, boğmaca gibi) anamnezde dikkat edilecek noktalardır. Daha önceden lenfositöz öyküsü varsa ne kadar sürdüğü araştırılmalıdır.

Tam kan sayımı

Lenfositöz dışında başka bir problem varlığı araştırılmalıdır. Reaktif lenfositöz genellikle anemi ve trombositopeni ile beraberliği olmasa da nötropeni ile birlikte olabilir. ALL sıklıkla anemi ve/veya trombositopeni ile birlikte gözlenirken nötropeni de saptanabilir. KLL'de ise tanı esnasında lenfositöz dışında tam kan sayımı genellikle normaldir.

Periferik yayma incelemesi

Lenfositlerin morfolojisi önemlidir. Reaktif Lenfositler sıklıkla büyük ve bazofilik sitoplazmalı olup çekirdek genişlemiş ve ince kromatin ile nukleolus içerir. Çekirdek ve sitoplazma oranı düşüktür. Reaktif lenfositler genellikle çevresindeki eritrositleri kucaklar tarzda sararlar. Bazen reaktif lenfositleri blastlardan ayırmak güç olabilir, reaktif lenfositler aynı yayma üzerinde farklı morfoloji gösterirken blastlar genellikle monomorfiktir. KLL'de küçük matür görünümlü lenfositler tüm tabloyu içerir. Çekirdek kromatini 'futbol topunu' andıran yoğunlaşmalar gösterir. Yine ezilmiş ve parçalanmış lenfosit çekirdekleri (Gumprecht lekeleri) saptanabilir.

Fizik muayene

Lenfositöz ile beraber lenf nodu ve dalak muayenesi önemlidir. İnfeksiyöz Mononükleoz'lu çocuk ve genç erişkinlerde

sıklıkla splenomegali ile servikal LAP gözlenmektedir. Adultlarda yaygın LAP ile splenomegali lenfoproliferatif hastalıkları akla getirir. Eğer p.yaymada blastlar veya diğer immatür hücreler görülüyorsa veya açıklanamayan anemi, nötropeni veya trombositopeni saptanıyorsa rutin bir kemik iliği aspirasyonunun yanı sıra flow sitometri, sitogenetik ile diğer spesifik testlere gereksinim vardır. Ateş, diğer sistemik semptomlar, kanama, anemi, nötropeni ve trombositopenili olguların hospitalize edilerek araştırılması gerekir.

Yapılan tüm tetkiklere karşın lenfositözünün nedeninin identifiye edilemediği olgularda malign bir lenfoproliferatif hastalığın araştırılması için periferik kandan flow sitometri yapılmalıdır. Özellikle çocuk ve genç erişkinlerde daha pahalı testlere geçmeden önce lenfositözün düzelip düzelmediğini görmek için birkaç hafta izlemek yerinde olur. Asemptomatik yaşlı hastalarda hafif lenfositöz yanında anemi, trombositopeni ve nötropeni de yoksa birkaç hafta izlemek doğru davranış olacaktır. Fakat hasta semptomatik ise belirgin splenomegali ile LAP varsa yahutta önemli ölçüde anemi, trombositopeni veya nötropeni de eşlik ediyorsa flow sitometri de dahil olmak üzere tüm tetkikler hızla yapılmalıdır.

Flow sitometri

Lenfositik Lösemi ile reaktif lenfositözlerin ayırımını yapmada yararlıdır. Ayrıca lösemilerin subgrup ayırımının belirlenmesinde de (B veya T gibi) bu tetkik yardımcıdır.

Kaynaklar

1. Hudnall SD, Patel J, Martinez J: Comparative immunophenotypic features of EBV-positive and EBV-negative atypical lymphocytosis. *Cytometry* 55B: 22, 2003.
2. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD: Clinical findings in Bordetella Pertussis infections: Results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics* 100: E10, 1997.
3. Scalletar HE, Maisel JE, Bramson M: Acute infectious lymphocytosis: Report of an outbreak. *Am J Dis Child* 88: 15, 1954.
4. Arnez M, Cizman M, Jazbec Z, Kotnik A: Acute infectious lymphocytosis caused by coxsackievirus B2. *Pediatr Infect Dis J* 15: 1127, 1996.
5. Sijpkens YW, de Knecht RJ, van der Werf SD: Unusual presentation of acquired toxoplasmosis in an immunocompetent adult. *Nether J Med* 45: 174, 1994.
6. Troussard X, Flandrin G: Chronic B-cell lymphocytosis with binucleated lymphocytes (LWBL): A review of 38 cases. *Leuk Lymphoma* 20: 275, 1996.
7. Mossafa H, Malaure H, Maynadie M: Persistent polyclonal B lymphocytosis with binucleated lymphocytes: A study of 25 cases. *Groupe Français d'Hematologie Cellulaire. Br J Haematol.* 104: 486, 1999.
8. Wang C, Amato D, Fernandes B: CD5-negative phenotype of monoclonal B-lymphocytosis of undetermined significance (MLUS). *Am J Hematol.* 69: 147, 2002.
9. Delannoy A, Djian D, Wallef G, et al: Cigarette smoking and chronic polyclonal B-cell lymphocytosis. *Nouv Rev Fr Hematol.* 35: 141, 1993.
10. Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A, et al: Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of 'indolent' chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts. *Blood* 100: 635, 2002.
11. Marti GE, Carter P, Abbasi F, et al: B-cell monoclonal lymphocytosis and B-cell abnormalities in the setting of familial B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cytometry* 52B: 1, 2003.

Monositozlu olguya yaklaşım

Monositoz, periferik kanda mikrolitrede 1000'in üstünde monosit bulunmasıyla karakterizedir (>1,000 monosit / μ L). Monositoz yapan nedenler Tablo 1'de özetlenmiştir. Bir araştırmaya göre monositozun %50'den fazlası hematolojik hastalıklarda, yaklaşık %10 civarında kollajen vasküler hastalıklarda saptanırken, malign hastalıklarda ise bu oran toplam monositozun yalnızca %8'ini teşkil etmektedir (1).

Hematolojik hastalıklar

Myelodisplastik Sendromların yaklaşık ¼'ünde mutlak monosit sayısında artış saptanır. (2,3) Kr.monositoz, kr.klonal myeloid bir hastalığın başlangıcı olabilir ve yıllar sonrasında akut veya kr.myelomonositik lösemi geliştirebilir. (3) AML'nin monositik ve myelomonositik grubunda promonosit ve monositlerde artış saptanır (4,5). Ayrıca lenfomalarda, özellikle hastalığın aktivitesinin arttığı dönemlerde monositoz gözlene-

bilir. (6) Hodgkin Hastalığının %25'inde monositoz gözlenmesine karşın, bunun prognozla ilgisi yoktur. (7) M.Myelomalı olgularda kan monosit konsantrasyonunda artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve bunun monoklonal gamopatinin γ hafif zincir fraksiyonunun var olduğu durumlarla korelasyon gösterdiği saptanmıştır. (8) Ayrıca sıklık nötropeni ile agranulositozun iyileşme fazında da monositoz gözlenir (9). Yine splenektomi yapılan olgularda da monositoz sık rastlanan bulgudur. (10)

İnfeksiyonlar ve immün hastalıklar

Monositozda sık nedenlerden birisi de enfeksiyondur. Geçici monositoz viral enfeksiyonların nekahat döneminde gözlenir. Özellikle sitomegalovirus ile V.Zoster'de kan monosit sayısında artış saptanır (11). Subakut Bakterial Endokardit vakalarının %15-20'sinde monositoz saptanırken hastalığın aktivasyonu ile kan makrofajlarının mevcudiyeti arasında bir ilgi olmadığı gözlenmiştir (12). Riketsiya, tifo, leishmaniasis, sıtma gibi hastalıklar eskiden beri monositoz yaptığına inanılmaktadır. Brusella da monositoz bazen gözlenmektedir (13). Tüberküloz da, özellikle granulom oluşumunda monositozun rolü olduğuna dair eskiden beri görüş olsa da ne monosit sayısının ne de monosit/lenfosit oranının tüberküloz evresi ya da aktivitesi ile ilgili korelasyon gösterilememiştir. AIDS esnasında gözlenen mikobakterial enfeksiyonlarında monositoz ile birlikte olabileceği gösterilmiştir (14). R.Artrit, SLE, T.Arterit ve Periarteritis Nodosa gibi Kollajen Vasküler Hastalıklarda monositozun saptanması nadir değildir. Örneğin SLE'de lenfopeni ve nötropeni yanında monositozun tabloya eklenmesi %10 olguda saptanmıştır (15). Sprue, ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve sarkoidozda da monositoz gözlenebilir. Sarkoidozda monositoz, T Lenfositlerinin azalması ile doğru orantılı olarak monosit sayısında artış saptanır (16).

Malign hastalıklar

Hematoloji dışındaki malign hastalıklarda metataz olunsun ya da olmasın %60 olguda monositoz saptanabilmektedir. Metastatik kolon kanseri ile yumuşak doku sarkomunda monositoz sıklıkla mevcuttur (17, 18). Eğer bir vakada açıklanamayan monositoz sebat ediyorsa akla malign bir olay gelmelidir.

Diğer durumlar

Eksojen sitokin uygulamaları (granulosit-monosit koloni stimüle edici faktör, interlökin-10, granulosit stimüle edici faktör, makrofaj koloni stimüle edici faktör gibi) monositleri ortalama olarak 8.günden itibaren 3 veya 4 katına kadar yükseltmektedir (19,20). Ayrıca doğum zamanında monositoz sıklıkla gözlenir (21). Myokard İnfarktüsünün özellikle 3. gününde monositoz saptanabilir. Kreatin Kinaz ile beraber monositoz arasında infarktüsün yaygınlığını belirlemek açısından doğru bir orantı bulunmaktadır (22). Myokard infarktüsü sonrasında dirençli monositoz saptanması, kalp yetmezliği gelişiminin habercisidir (23). Ayrıca kardiyopulmoner bypass'tan sonra monositoz sıklıkla gözlenir (24).

Genel olarak klinik yaklaşımda en önemli sorun reaktif monositozun lösemiden identifiye edilmesidir. Böyle durumlarda periferik yaymada monositlerin immatür formlarının ya da blast varlığının bulunup bulunmadığı kontrol edilmeli ve gerekirse kemik iliği aspirasyonu incelenmesi yapılmalıdır. Buna ek olarak flow sitometride tanı konamayan durumlarda yapılabilir. Yine de tanı konamıyorsa tabloda belirtilen diğer nedenler araştırılmalıdır.

Tablo 1. Monositoz nedenleri

I-Hematolojik Hastalıklar

A-Hematopoietik Stem Hücre Hastalıkları

- 1-Myelodisplastik Sendromlar
- 2-Akut Myeloblastik Lösemi (M4,M5)
- 3-Kr.Myelositer Lösemi
- 4-Polistemia Vera

B-Lenfositik Malign Hastalıklar

- 1-Non Hodgkin Lenfoma
- 2-Hodgkin Hastalığı
- 3-Makroglobulinemia
- 4-M.Myeloma

C-İmmün Hemolitik Anemi

D-İdiopatik Trombositopenik Purpura

E-Kr.Nötropeniler

F-Postsplenektomi

II-İnflamatuvar ve İmmün Hastalıklar

A-Konnektif Doku Hastalıkları

- 1-R.Artrit
- 2-S.Lupus Eritematosus
- 3-Temporal Arteritis
- 4-Poliarteritis Nodosa

B-Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

- 1-Alkolik Karaciğer Hastalığı
- 2-İnflamatuvar Barsak Hastalığı
- 3-Sprue

C-Sarkoidoz

D-İnfeksiyonlar

- 1-Sitomegalovirus İnfeksiyonu
- 2-Varisella Zoster
- 3-Mikobakterial İnfeksiyonlar
- 4-Subakut Bakterial Endokardit
- 5-Sifiliz,
- 6-Brusella,

III-Nonhematopoietik Malign Hastalıklar

IV-Diğerleri

- 1-Glukokortikoid kullanımı
- 2-Doğum
- 3-Myokard İnfarktüsü
- 4-Kardiyak Bypass Cerrahisi
- 5-Eksojen Sitokin Uygulaması

Kaynaklar

1. Maldonado JE, Hanlon DG: Monocytosis: A Current appraisal. *Mayo Clin. Proc.* 40: 248,1965.
2. Cunningham I, MacCallum SJ, Nicholls MD et al: The myelodysplastic syndromes: An analysis of prognostic factors in 226 cases from a single institution. *Br. J. Haematol.* 90: 602,1995
3. Castaldi G, Rigolin GM: The monocytic component in myelodysplastic syndromes. *Cancer Treat Res.* 108: 81,2001
4. Odom LF, Lampkin BC, Tannous R, et al: Acute Monoblastic Leukemia. *Leuk.Res.*14: 1, 1990
5. Onida F, Kantajarian HM, Smith TL, et al: Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: A retrospective analysis of 213 patients. *Blood* 99: 840, 2002.
6. Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, Craver LF: Lymphosarcoma: A review of 1269 cases. *Medicine* 40: 31,1961.
7. Ultmann JE: Clinical features and diagnosis of Hodgkin's disease. *Cancer* 9: 297,1966
8. Blom J, Nielsen H, Larson SO, et al: A study of certain functional parameters of monocytes from patients with multiple myeloma: Comparison with monocytes from healthy individuals. *Scand J Haematol.*33: 425, 1984
9. Wright D, Dale DC, Fauci AS, Wolff SM: Human cyclic neutropenia: Clinical review and long term follow-up of patients. *Medicine* 60: 1,1981.
10. Durig M, Landmann RMA, Harder F: Lymphocyte subsets in human peripheral blood after splenectomy and autotransplantation of splenic tissue. *J.Lab.Clin.Med.*104: 110,1984
11. Tsukahara T, Yogushi A, Horiuchi Y: Significance of monocytosis in varicella herpes zoster. *J Dermatol.*19: 94,1992.
12. Myhre EB, Braconier JH, Sjögren U: Automated cytochemical differential leucocyte count in patients hospitalized in acute bacterial infections. *Scand J Infect. Dis.* 17: 201, 1985.
13. Tsolia M, Drakonaki S, Messaritaki A, et al: Clinical features, complications and treatment outcome of childhood brucellosis in central Greece. *J.Infect.* 44: 257,2002.
14. Smith MB, Schnadig VJ, Boyars MC, Woods GL: Clinical and pathological features of *Mycobacterium fortuitum* infections: A emerging pathogen in patients With AIDS. *Am J. Clin. Pathol.* 116: 225,2001.
15. Budman DR, Steinberg AD: Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. *Current concepts.* *Am Intern Med.*86: 220, 1977.
16. Daniele RP, Dauber JH, Rossman MD: Immunologic abnormalities in sarcoidosis. *Ann Intern Med.*92: 406, 1980.
17. Melichar B, Touskova M, Vesely P: Effect of irinotecan on the phenotype of peripheral blood leucocyte populations in patients with metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 49: 967, 2002.
18. Ruka W, Rutkowski P, Kaminska J: Alterations of rutin blood tests in adult patients with soft tissue sarcomas: Relationships to cytokine serum levels and prognostic significance. *Ann Oncol.*12: 1423, 2001.
19. Schmitz LL, McClure JS, Litz CE, et al: Morphologic and quantitative changes in blood and marrow cells following growth factor therapy. *Am J Clin Pathol.*101: 67, 1994.
20. Chernoff AE, Granowitz EV, Shapiro L, et al: A randomized controlled trial of IL-10 in humans. *J Immunol.* 154: 5492, 1995.
21. Buchan GS, Gibbins BL, Griffin JFT: The influence of parturition on peripheral blood mononuclear phagocyte subpopulation in pregnant women. *J Leukoc.Biol.*37: 231,1985.
22. Meisel SR, Panzner H, Schechter M, et al: Peripheral monocytosis following myocardial infarction. *Cardiology* 90: 52, 1998.
23. Maekawa Y, Anzai T, Yoshikawa T, et al: Prognostic significance of peripheral monocytosis after reperfusion acute myocardial infarction: Possible role for left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol.*16: 241.2002.
24. Fingerle-Rowson G, Auers J, Kreuzer E, et al: Down-regulation of surface monocyte lipopolysaccharide-receptor CD14 in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aorta-coronary bypass operation *J Thorac Cardiovasc Surg* 115: 1172,1998.