

PRENATAL VE POSTNATAL DÖNEMDE EKSTRAMEDULLAR HEMOPOEZ

Serdar Yardımcı*

Mustafa Cihat Avunduk**

Ahmet Ergün*

Ekstramedullar hemopoez (EMH) kemik iliğinin kan hücrelerinin üretiminde yetersiz kaldığı durumlarda ortaya çıkabilen bir fenomendir. Karaciğer, dalak, lenf nodülleri ve daha az olarak yağ dokusu, trombüs içi, böbrek, sürrenal bez, kartilajlar, tiroid, deri, duramater ekstramedullar hemopoezin tesbit edilebildiği başlıca bölgelerdir. Ekstramedullar hemopoezin görülebildiği durumlar çok çeşitli olup bunlar arasında radyasyon alma, eritroblastozis fetalis, pernisiyöz anemi, talassemia, orak hücre anemisi, herediter sferositoz, lösemiler, miyelofibrozis ve aplastik anemi sayılabilir. Ancak adı geçen hastalıklara yakalanan ve radyasyon alan tüm vakalarda görülmesi şart değildir. Bu çalışmada, intrauterin hayatta ve bebeklik çağında ölen ve otopsi bulgusu olarak EMH tesbit edilen vakalardaki EMH etkenlerinin, organlara ve hastalıklara göre EMH'in görülme sıklıklarının tesbit edilmesi amaçlandı. Otopsi vakalarında EMH, intrauterin 5. aydan, doğum sonrası 7. aya kadarlık bir dönemde belirlendi. Normal canlı populasyonunda EMH'in görülme sıklığını belirlemek amacıyla çalışmanın deneysel kısmı planlandı. Çalışma kolaylığı nedeniyle albino fareler seçildi, prenatal ve postnatal dönemlerdeki farelerde EMH taraması yapıldı. Her iki çalışmadan elde edilen sonuçlar birlikte değerlendirildi.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada A.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalına 1977-1989 yılları arasında farklı kliniklerden gönderilen otopsi vakalarının sonuçları tarandı. EMH görülen vakalar ayrıldı. Ölüm nedenleri ve yaşlarına

* A.Ü. Tıp Fak. Fiziyojji Anabilim Dalı, Yardımcı Doçenti

** A.Ü. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı, Uzmanı

göre gruplandırıldı. Otopsi vakalarının hematoksilen-eosin (HE) kesitleri tekrar gözden geçirildi. Gereken vakalarda doku giemsa'sı (modification of Lannert, 1961) uygulandı. Ayrıca Fizyoloji Anabilim Dalında, prenatal ve postnatal dönemde 30 albino farede yapılan deneysel çalışmaların sonuçları değerlendirildi. Bunun için yaklaşık 21 gün süren hamileliklerinin 14. ve 21. günlerinde ve doğumdan sonraki 7 günlük dönemde, perirenal yağ dokusunda EMH araştırıldı. Prenatal dönemde 14, 16, 18, 20 günlük fare fetüsleri ve postnatal dönemde de 0, 1, 3, 5 ve 7 günlük fare yavruları üzerinde çalışıldı. Deney hayvanlarından alınan örnekler ise % 10'luk formaldehitle fikse edildikten sonra parafinde bloklanıp 6 mikronluk kesitler hazırlandı. Boyamalar HE ve doku giemsa'sı ile yapıldı. Işık mikroskobu ile değerlendirildi.

BULGULAR

1977-1989 yılları arasında yapılmış olan toplam 162 otopside 45'inde EMH'in tesbit edilmiş olduğu saptandı. Otopsi vakalarının yaşları intrauterin 5 aylıktan 70 yaşa kadar değişmekle birlikte EMH görülenler prenatal 5. aydan, postnatal 7. aya kadarlık bir dönemde sınırlıydı. EMH görülen 45 otopsi vakasının yaşlarına göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Bu vakaların 3'ü prematür, 12'si miyada yakın ölü doğum, 21 vaka doğumdan sonra 1. aya kadar, 9 vaka da doğumdan sonra en fazla 7. aya kadar yaşamış olanlardır.

EMH tesbit edilen vakalarda organ tutulumu Tablo 1'de verildi. Buna göre prematür, ölü doğum, 1. aya ve 7. aya kadar yaşayan her 4 grupta da karaciğer EMH'in en fazla görüldüğü organdır. 45 vakanın tümünde karaciğerde hemopoez tesbit edildi.

İkinci sırayı dalak almaktadır. Prematürlerde dalakta EMH hiç görülmezken, ölü doğumların sadece birinde, 1. aya kadar yaşayan grupta 7 vakada, 7. aya kadar yaşayan grupta ise 3 vakada EMH tesbit edildi. Toplam 11 vakada dalakta EMH mevcuttu.

Üçüncü sırada böbrek ve akciğer gelmektedir. Akciğer ve böbrekte benzer şekilde EMH ölü doğumların birinde, 1. aya kadar yaşayanların üçünde olmak üzere toplam 4 vakada görülmektedir.

Dördüncü sırada ise mide, sürrenal ve pankreas gelmektedir. Birinci aya kadar yaşayan bir vakada midede, 1 prematürde pankreasta ve 7. aya kadar yaşayan gruptan 1 vakada da sürrenalde EMH tesbit edildi.

Tablo 1 : EMG görülen vakalarda yaşlara göre gruplandırma ve EMH'in organlara göre görülme sıklığı.

| | Prematür | Ölüdoğum | 0 - 1 ay Yaşayanlar | 1 - 7 ay Yaşayanlar | Toplam |
|-----------|----------|----------|------------------------|------------------------|--------|
| n | 3 | 12 | 21 | 9 | 45 |
| Karaciğer | 3 | 12 | 21 | 9 | 45 |
| Dalak | — | 1 | 7 | 3 | 11 |
| Böbrek | — | 1 | 3 | — | 4 |
| Akciğer | — | 1 | 3 | — | 4 |
| Mide | — | — | 1 | — | 1 |
| Sürrenal | 1 | — | — | 1 | 1 |
| Pankreas | 1 | — | — | — | 1 |

EMH görülen vakaların ölüm nedenleri klinisyenler tarafından Tablo 2'deki şekilde bildirilmiştir. Bu tablodan anlaşıldığı üzere sadece 2 vakada kan hastalığı tanısı konmuştur. Bunlardan birisi talassemiya diğeri de eritroblastozis fetalis tanısı almıştır. Diğer ölüm nedenleri arasında EMH'e neden olan etkenler yer almamaktadır. Fareler üzerinde yapılan araştırmada ise doğumdan sonra 3 günlük yavrulardan sadece birinde perirenal yağ dokusunda EMH tesbit edildi.

Tablo 2 : EMH tesbit edilen vakaların ölüm nedenleri

| Ölüm Nedenleri | Prematür | Ölüdoğum | 0 - 1 ay Yaşayanlar | 1 - 7 ay Yaşayanlar | Toplam |
|-------------------------|----------|----------|------------------------|------------------------|--------|
| Dolaşım Yetmezliği | 1 | 4 | 6 | 4 | 15 |
| Solunum Yetmezliği | 1 | 2 | 5 | 4 | 12 |
| Sepsis | — | — | 1 | — | 1 |
| Thalassemia | — | — | — | 1 | 1 |
| Hepatorenal Yetmezliği | — | — | 1 | — | 1 |
| Sürrenal Kanaması | — | — | 2 | — | 2 |
| Sürrenal Enfeksiyonu | — | 1 | — | — | 1 |
| Eritroblastozis Fetalis | — | — | 1 | — | 1 |
| Nedeni Belli Olmayan | 1 | 1 | — | — | 2 |
| Diğer Çeşitli Hastl. | — | 4 | 5 | — | 9 |

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hemopoetik stem hücreleri embriyonal mezodermden köken alırlar (1,10,20). İlk kez vitellüs kesesinde insanda hamileliğin yaklaşık 19. gününde ortaya çıkarlar (2,4,6,10,15,16). Hamileliğin yaklaşık 6. haftasında vitellüs kesesinden eritrositlerin yapımı azalır, 10. haftada da önemsiz bir seviyeye düşer. Vitellüs kesesinden eritrositlerin üretimi azalırken karaciğerde yaklaşık 6. haftada, dalakta yaklaşık 12. haftada, kemik iliğinde de yaklaşık 20. haftada hemopoez görülür (20). Karaciğer hamileliğin 6. ayına kadar en önemli hemopoetik bölge olma özelliğini korur (4,7,14,15,17), doğuma kadar da kan hücrelerinin üretimi azalarak devam eder (15). Erişkin karaciğerinde ise hemopoetik stem hücreleri normal koşullarda son derece az sayıda bulunurlar (20). Dalakta da hemopoez hamileliğin 7. ayına kadar sürer (15).

Bugün için hemopoetik stem hücrelerinin başlıca 2 farklı bölgeden kaynaklandıkları bilinmektedir. Bunlardan birincisi vitellüs kesesi, diğeri ise karaciğerdir (20). Embriyonal hayatta hemopoetik hücreler vitellüs kesesinden üretiliyor ve diğer hemopoetik bölgelere göç ediyor (2,14,17,20) veyahut da embriyonda farklı bölgelerden gelişiyor olabilirler (2,20). Mamafih yapılan çalışmalar ile hem vitellüs kesesinden ve hem de embriyonal karaciğerden gelişen stem hücrelerinin hemopoetik bölgeler arasında göç edebildikleri gösterilmiştir (20).

İnsanda hamileliğin 6. ayından itibaren kemik iliği en önemli hemopoetik organ haline gelir (5,15,19). Doğumdan sonra ve yaşam boyunca da kemik iliği tüm kan hücrelerinin üretildiği yegane yer olma özelliğini korur (4,16). Bebek ve çocuklarda, aktif hemopoez hemen hemen bütün kemiklerin iliklerinde yaygın olarak görülürken, normal erişkinde vertebralar, kostalar, sternum, pelvis, skapula, kafatası ve uzun kemiklerin proksimal kesimlerinde bulunan epifizlerdeki kemik iliği ile sınırlıdır. Ekstremitelerdeki kemik kavitelerinin diğer kesimleri yağ hücreleri ile doludur (15,20).

Kemik iliğinin radyasyona bağlı haraplanmasından sonraki iyileşme döneminde, polisitemia vera gibi yapımın arttığı durumlarda veya hemolitik anemiler gibi yıkımın arttığı hastalıklarda yağlı kemik iliğinin yerini aktif hemopoetik doku alabilir. Yağ hücreleri kay-

bolurken parankimal hücreler çoğalır. Hücrenel olgunlaşma hızlanır (20). Doğumdan sonra kemik iliğinin kan hücrelerine olan ihtiyacı karşılayamaması durumunda EMH gelişebilir (5,13,18,19). EMH'in en fazla sıklıkla görüldüğü organlar fetal yaşamda hemopoetik sistemin elemanı olanlardır (1,3). Yaşın ilerlemesi ile EMH'in görülme sıklığı azalır (15). Karaciğer ve dalak EMH'in en fazla görüldüğü organları olmakla birlikte, lenf nodüllerinde, daha az yaygın olarak da yağ dokusu, trombüs içi, böbrek, sürrenal bez, kartilajlar, tiroid, deri ve duramaterde hemopoezin görülebildiği bilinmektedir (1,3,5,7,11,12,13, 14,16,18,20,21). Bizim değerlendirmeye aldığımız otopsi sonuçlarında da karaciğer ve dalak EMH'in en yaygın olarak görüldüğü bölgelerdir. Böbrek, akciğer, mide, sürrenal, pankreasta da daha az olmakla birlikte EMH tesbit edilmiştir.

Mediasten (5) ve intratorasik bölge (13,20), paraaortik (1), perirenal (1,5), retroperitoneal bölgeler (13), pelvis boşluğu (13) hatta intrakranial bölge (5,11) EMH'in tutulum alanları içindedir. Bu EMH adalarında eritrositer, granülositer veya megakaryositer seri hücreleri saf olarak veya birlikte bulunabilirler (20).

Genellikle EMH; eritroblastozis fetalis, pernisiyöz anemi, talassemi, orak hücre anemisi, herediter sferositoz (5,16,18,19,20), paget hastalığı (13), polisitemia vera ve lösemiler gibi miyeloproliferatif hastalıklar (1,11,12,14,19), hemolitik anemiler, immun trombositopeniler (11,13,19), kronik enfeksiyonlar ve miyelofibrozis (14) ile birlikte bulunabilir. Mamafih bu hastalıklara yakalanan tüm hastalarda EMH görülmeyebilir (16,20). Aplastik anemide ise nadiren meydana gelebilir (20).

Değerlendirdiğimiz otopsi bulgularına göre hamileliğin son aylarında ve erken bebeklik döneminde ölen vakalarda EMH'e sıkça rastlanmaktadır. Bu sonuç dolaşım yetmezliği, solunum yetmezliği, sepsis gibi yaygın görülen ölüm nedenleri ile tanı almış vakalarda gizli kalmış bir hematolojik hastalığın mevcutiyesini akla getirmektedir. Bu vakalardan otopsi istenmesi de ölümün şüpheli bulunduğunu göstermektedir. Normalde EMH'in hamileliğin son aylarında çok önemsiz bir seviyeye geldiği ve doğumda kan hücrelerinin hemen hemen yegane üretim yerinin kemik iliği olduğuna dikkat edildiğinde ölü do-

ğum ve erken bebeklik döneminde ölen vakalarda EMH nedenlerinin çok daha fazla bir sıklıkla ölüm sebebi olabileceği akla gelmektedir. Nitekim EMH nedenlerinden önemli bir kısmının kan hastalıkları olduğu göz önüne alındığında, bebeğini kaybetmiş anne, baba ve çocukları ile bundan sonra doğacak çocukların sağlığı için çok yönlü bir araştırmanın gereği kaçınılmaz olmaktadır.

Farelerde doğumdan birkaç hafta sonrasına kadar karaciğer hemopoetik yönden aktif bir bölge olma özelliğini korumaktadır (20). Bu nedenle EMH'in nadiren görüldüğü bir bölge olan perirenal yağ dokunun incelenmesine karar verildi. Fare fetüsleri ve yavruları üzerinde yapılan deneysel çalışmada fare yavrularından yalnız birinde; 3 günlük olanda perirenal yağ dokusunda EMH tesbit edildi. Normalde görülmemesi gereken yerde veya zamanda EMH'in mevcudiyeti buna sebep olan bir patolojiyi akla getirmektedir. Nitekim bu fare üzerinde tanıya yönelik daha ayrıntılı bir incelemenin yapılması da gerekmektedir.

Postnatal dönemde hemopoezin kemik iliğinde sınırlı kalmasının nedeni açık değildir. Hepatik mikroçevrenin değişikliği, muhtemelen hepatik hemopoezin kaybına neden olurken, bazı olumlu şartlardan dolayı kemik iliği hemopoetik stem hücrelerinin gelişimi için daha cazip bir bölge haline gelmektedir (20). Fetal hepatik hemopoez döneminde karaciğerin hemopoezi stimüle edici faktörler ürettiği tesbit edilmiş fakat bunlar henüz pürifiye edilememiştir (4). Doğumdan sonra ise hepatositlerin hemopoezi inhibe edici bir etkinlik göstermeleri ihtimali olduğu bildirilmektedir (20). Postnatal dönemde kan hücrelerine olan talebin artması ile, intrauterin hayatta hemopoezin görüldüğü organlarda bazı değişiklikler ortaya çıkabilmekte ve tekrar aktif hemopoetik bölgeler haline gelebilmektedirler.

EMH kanda anormal immatür hücrelerin görülmesine neden olmaktadır. Bunun nedeninin normal kemik iliğinden immatür hücrelerin salınımının mikroçevrede bulunan bazı faktörlerce inhibe edilmesi, ekstramedullar hemopoetik bölgelerde ise bu düzenlemenin bulunmaması olduğu bildirilmektedir (20).

Bir başka görüş de şudur. Hiperaktif kemik iliğinde ortaya çıkan çok sayıda hücre, kemik iliği sinüoidlerindeki ince porlara doğru itilmekte ve endoteliyal bariyer zedelenmektedir. Böylece immatür

hücreler kana çıkmaktadır. Bu genç ve yapışkan hücreler kemik iliği dışında tutunabilmekte ve buralarda birkaç mitotik bölünmeye uğrayarak geçici hemopoetik odaklar oluşturabilmektedir (19).

Son olarak da EMH'in ortaya çıkmasına neden olarak intrauterin hemopoetik organlarda kalan az sayıda hemopoetik stem hücresi gösterilmektedir (20).

Fetal karaciğer kaynaklı hemopoetik stem hücreleri, erişkin kemik iliği kaynaklı olanlar ile karşılaştırıldığında önemli farklılıkların olduğu dikkati çekmektedir. Fetal karaciğer kökenli stem hücreleri daha büyüktürler. DNA sentezi gösterenlerin oranı daha fazladır (20). Kan hücrelerine farklılaşma süreleri daha kısadır (2,20). Sürekli ve hızlı bir şekilde çoğalabilirler (2). Radyasyona daha hassastırlar (20). Çoğunlukla eritrositer seriye farklılaşırlar (2). Farklılaştıkları eritrositler çekirdekli ve büyük hücrelerdir. Bu yüzden hemopoezin stimülasyonu ile fetal karaciğerin hemopoetik cevabı, erişkin kemik iliğinden daha kuvvetli olabilmektedir (20). Her ne etki ile meydana gelirse gelsin, postnatal dönemde ortaya çıkan EMH amaca uygun olarak kan hücrelerine olan ihtiyacı karşılamada önemli bir rol üstlenebilmektedir. Bununla birlikte ortaya çıktığı bölgeye göre semptom-suz seyredebileceği gibi çok çeşitli şikayetlere de yol açabilmektedir. EMH'e neden olan, ciddi ve uzun süren kan hastalıklarında ise EMH cevabı yetersiz kalabilmekte ve kan hücrelerine duyulan ihtiyaç karşılanamamaktadır.

ÖZET

Retrospektif ve deneysel olarak ekstramedullar hemopoez (EMH)'i inceleyen bu çalışmada ,intrauterin hayatta ve bebeklik çağında ölen otopsi vakalarında dokular yeniden incelendi. 162 vakanın 45'inde çeşitli organlarda ekstramedullar hemopoetik odaklar tesbit edildi. Ayrıca çalışmanın deneysel kısmında, farelerde prenatal dönemin 14. gününden postnatal dönemin 7. gününe kadarlık kesiminde, perirenal yağ dokusunda EMH araştırıldı. EMH tesbit edilen 45 otopsi vakasında, karaciğer ve dalakta tutulumun en fazla olduğu belirlendi. Bu otopsi vakalarının sadece ikisinde ölüm nedenlerinin hematolojik bir hastalık olarak konduğu dikkati çekti. Farelerde yapılan çalışmada ise sadece 1 vakada perirenal yağ dokusunda EMH belirlendi. Gerçek otopsi vakaları ve gerekse hayvan deneylerinden elde edilen so-

nuçlara göre EMH oldukça sık rastlanılan bir fenomendir ve belirlenmesi, teşhis edilmemiş hematolojik bir hastalığın işareti olabilir. Bu nedenle EMH tesbit edilen olgularda aile içi hematolojik incelemenin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Hemopoez, ekstramedullar hemopoez, hemopoetik kök hücreleri.

SUMMARY

«Extramedullary hemopoiesis in prenatal and postnatal life»

In this research, extramedullary hemopoiesis (EMH) was investigated retrospectively and experimentally. Tissues were examined over again in autopsy cases who died intrauterine life and babyhood period. Extramedullary hematopoietic focuses determined in 45 cases that of 162. Furthermore, in experimental part of the study, mice were used. In mice, EMH was examined in perirenal fat tissue at a period of which was from 14th day of prenatal life until 7th day of postnatal life. 45 autopsy cases in which EMH were determined; extramedullary hematopoietic focuses were seen the most in liver and spleen. But in only 2 cases, dead cause was the hematologic diseases. On the other hand, in experimental part of the study EMH was determined in only case in perirenal fat tissue in mice. As a result, EMH is common phenomenon and it may be a sign of an undefined hematologic disease. For this reason, cases in which EMH were determined, hematologic examine should be done in patients and their family.

Key Words : Hemopoiesis, extramedullary hemopoiesis, hemopoietic stem cells.

KAYNAKLAR

1. Beham AS Seewann HL : Extramedullary haematopoiesis in the thyroid gland. *Histopathology*. 15 : 423-425, 1989.
2. Christensen RD : Hematopoiesis in the fetus and neonate. *Pediatr. Res.* 26 : 531-535, 1988.
3. Dardi LE Marzano M Floula E : Fine needle aspiration cytologic diagnosis of focal intrahepatic extramedullary hematopoiesis. *Acta Cytol.* 34 : 567-569, 1990.

4. Dewood KA Briscoe CV Thomas DB Riches AC : Regulation of haematopoietic stem cell proliferation by stimulatory factors produced by murine fetal and adult liver. *J. Anat.* 168 : 209-216, 1990.
5. Dewar G Leung NWY Bradley M Li AKC : Massive, solitary, intrahepatic, extramedullary hematopoietic tumor in thalassemia. *Surgery.* 107 : 704-707, 1990.
6. Dieterlen-Lievre F Pardannaud L Yassin F Cormier F : Early haemopoietic stem cells in the avian embryo. *J. Cell Sci. (Suppl)* 10 : 29-44, 1988.
7. Güttnner J : Peculiarities of the liver histology of laboratory rodents. *Exp. Pathol.* 39 : 115-121, 1990.
8. Jordan CT McKearn JP Lemisschka IR : Cellular and developmental properties of fetal hematopoietic stem cells. *Cell.* 61 : 953-963, 1990.
9. Kamps WA Timens W Boer GJ Spanjer HH : In situ study of haemopoiesis in human fetal liver. *Scandinavian J. Immunol.* 30 : 399-408, 1989.
10. Katagiri C Maeno M Tochinai S : Differential commitment of hemopoietic stem cells localized in distinct compartments of early xenopus embryos. *Curr. Top. Dev. Biol. Chapter* 21 : 315-323, 1986.
11. Kobayashi A Sugihara M Kurosaki M Ishida Y Takayanagi N Matsui O Takashima T : CT Characteristics of intrahepatic, periportal, extramedullary hematopoiesis. *J. Comput. Assist Tomogr.* 13 : 354-356, 1989.
12. MacCallum PK Newbould MJ Sambrook PS Burton IE : Extramedullary haemopoietic tumors complicating polycythaemia vera. *J. Clin. Pathol.* 41 : 609-614, 1988.
13. Muthuswamy PP Shah P Patel R Ahuja J Barker WL : Intrathoracic extramedullary hematopoiesis stimulating post-traumatic intrathoracic hemorrhage. *J. Med.* 86 : 358-360, 1989.
14. Pipoly GM Fogers J : Cardiac tamponade resulting from pericardial extramedullary hematopoiesis. *Cancer.* 44 : 1504-1507, 1979.
15. Smith LH Thier SO : Pathophysiology. The Formation of Blood. 2nd edition. WB Saunders Company, Philadelphia, USA. 1985.
16. Sodeman WA Sodeman TM : Pathologic Physiology. Extramedullary Hematopoiesis. Seventh edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA. 1985.
17. Timens W Kamps WA Rozeboom-Uitwijk T Poppema S : Haemopoiesis in human fetal and embryonic liver. *Virchows Archiv. (A)* 416 : 429-436, 1990.
18. Verani R Olson J Joel AU Moake JL : Intrathoracic extramedullary hematopoiesis. *Am. J. Clin. Pathol.* 73 : 133-137, 1980.

19. William J : Hematopoiesis the human spleen. Arch. Intern. Med. 143 : 1321-1322, 1983.
20. Wintrobe MM Lee GR Boggs RD Athens JW Lukens N : Clinical Hematology. Blood formation in the enbryo and fetus. Eighth. Edition. Printed by : Lea Febriger, Philedelphia USA, 1981.
21. Yefey JM : Cellular migration streams. The integration of the lypomyeloid complex. Lypology. 18 : 5-21, 1985.