

Akut Myeloblastik Lösemili Bir Hastada Atipik Klinik Prezentasyon Gösteren İzole Merkezi Sinir Sistemi Relaps Olgusu

Ali BAY*, Ahmet F. ÖNER*, Ömer ETLİK**, Murat DOĞAN*, Mustafa İZMİRLİ***

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Kliniği

**Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Kliniği

***Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon onkolojisi Kliniği, VAN

ÖZET

Kemoterapi ve destekleyici tedavi alanında meydana gelen gelişmeler sonucunda akut myeloblastik lösemide (AML) yaşam süresinin uzamasıyla beraber ekstrapedüller relapslarda da artış gözlenmiştir. Bununla beraber kemik iliği tutulumu olmadan izole santral sinir sistemi (SSS) relapsı nadir görülen bir durumdur.

Biz AML idame kemoterapi protokolünün 30. haftasında sadece dispne ile prezente olan ve izole SSS relapsı tanısı konan 7 yaşında bir hasta sunduk. Olgumuz acil servisimize solunum sıkıntısı yakınması ile başvurdu. Fizik muayane, laboratuvar ve radyolojik tetkiklerinde solunum yolu enfeksiyonu veya başka bir patoloji saptanamadı. Klinik takipte solunum sıkıntısı düzelmeyen hastaya santral sinir sistemi patolojisini ekarte etmek için lomber ponksiyon yapıldı (LP). Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde çok sayıda blastik hücre görülmesi ile izole SSS relapsı tanısı kondu. Beyin MRI incelemesinde bulbus ve ponsda tutulum saptandı. Reindüksiyon kemoterapisi ve İT tedavi başlanan olgumuzun solunum sıkıntısı kısa sürede düzeldi.

Anahtar Kelimeler: Akut myeloblastik lösemi, Santral sinir sistemi relapsı

ABSTRACT

A Case of Isolated CNS Relaps with Atipik Clinical Presentation in an Acute Myeloblastic Leukemia Patient

After the recent advances in chemotherapy and supportive care, survival and the number of extrameduller relaps have increased in childhood acute myeloblastic leukemia (AML). However isolated central nervous system (CNS) relaps is a rare event in AML.

We reported a 7 years old child, who presented with dyspnea, diagnosed isolate CNS relaps at the 30th week of maintenance chemotherapy protocol of AML. He admitted to our emergency service with the complain of dispne. Respiratory track infection or other pathology was not found on phsycal examination and labaratuary tests. On follow up, lumbar puncture was performed to the patient having no any improvement in dispne to evaluate the CNS disorders. Cerebro spinal fluid examination showed a lot of blastik cell and thus isolated CNS relaps was diagnosed. Cranial MRI showed an enlargement at pons and bulbus corresponding leukemic infiltration. Dispne were resolved just after the beginning of administration intratechal and systemic reinduction chemotherapy.

Key Words: Acute myeloblastic leukemia, Central nervous system relaps

GİRİŞ

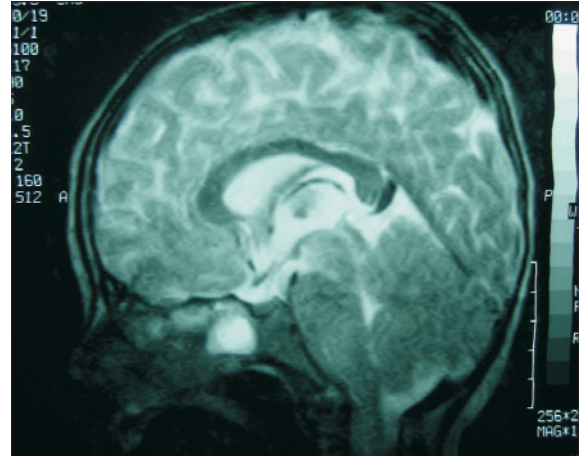
Kemoterapi ve destekleyici tedavi alanında meydana gelen gelişmeler sonucunda akut myeloblastik lösemide (AML) yaşam süresinin uzamasıyla beraber ekstrapedüller relapslarda da artış gözlenmiştir. Fakat kemik iliği tutulumu olmadan SSS relapsı nadir görülen bir durumdur (1).

Bu yazıda AML idame tedavi protokolünün 30. haftasında sadece takipne ile prezente olan ve yapılan BOS incelemesinde çok sayıda blastik hücre görülmesi sonucu izole SSS relapsı tanısı konan 7 yaşında bir hasta sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

5 yaşında erkek hasta, iştahsızlık, solukluk, vücutta mor renkte lekeler çıkması şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden daha önce hiçbir şikayetin olmadığı, iştahsızlığının ve solukluğunun 1 ay önce başladığı, 2 gün öncede tüm vücutta mor renkli döküntülerinin çıkması üzerine kliniğimize lösemi ön tanısı ile sevk edildiği öğrenildi. Fizik muayenede tüm vücutta en büyüğü 3x2 cm çapında olan çok sayıda ekimotik lezyon saptandı. Splenomegalisi olmayan hastanın 3 cm hepatomegalisi mevcuttu. Diğer sistem bulguları doğaldı. Tam kan sayımında; Hb:9.1 g/dl, Beyaz küre: 1400/mm³, trombosit: 12.000/mm³ idi. Sedimentasyon hızı 24 mm/saatti. Periferik yaymada atipik hücre saptanmayan hastanın biyokimyasal incelemesi LDH yüksekliği (1200 IU/L) dışında normal sınırlardaydı. TORCH, hepatit paneli ve HIV testi negatif olarak saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda %40 oranında myeloblast görülen hastanın BOS incelemesinde hücre saptanmadı. Flow cytometri incelemesinde CD33 ve CD13 yüzey belirleyicileri pozitif bulunan hastaya AML tanısı kondu. İndüksiyon kemoterapisinde ARA-C (150 mg/m² 19-22. ve 38-40. günlerde, 10mg/m² 4-11. günlerde), mitoksantron (10mg/m² 4,5,19 ve 26. günlerde), vepesid (150 mg/m² 4,5,38,39. günlerde) ve prednizolondan oluşan sistemik kemoterapi ve ARA-C, Metotreksat ve prednizolondan oluşan intratekal tedavi protokol kullanıldı. İndüksiyon kemoterapisi sonucunda remisyona giren hastaya ARA-C 1.5 g/m² 3 gün ve daunomycine 30 mg/m² 2 gün içeren 2 kür konsolidasyon tedavisi verildi. Daha sonra 12 haftada bir değişen ARA-C, 6-tioguanin ve siklofosamid ve ARA-C, 6-merkaptopürin ve metotreksattan oluşan ve arada 5 günlük mitoksantron ve yüksek doz metil prednisolon içeren reinforcement tedavisinden oluşan idame kemoterapisine geçildi.

İdame kemoterapisinde 30. haftaya kadar herhangi bir sorun yaşamayan hasta, son iki gündür olan soluk alıp vermede zorluk yakınması ile hematoloji polikliniğine başvurdu. Ateşi, öksürüğü, burun akıntısı olmayan hastanın fizik muayenesinde solunumu sıkıntılıydı ve interkostal çekilmeleri vardı. Her iki akciğer solunuma eşit katılıyordu ve oskültasyonda ral veya ronküs yoktu. Diğer sistem bulgularında patoloji saptanmayan hastanın çekilen akciğer grafisi normal sınırlarda idi. Tam kan sayımında Hb:11.8 g/dl, beyazküresi: 6.000/mm³, trombosit: 120.000/mm³ idi ve periferik yaymada atipik hücre saptanmadı. Solunum sıkıntısının psikolojik nedenlerden veya viral enfeksiyonlardan



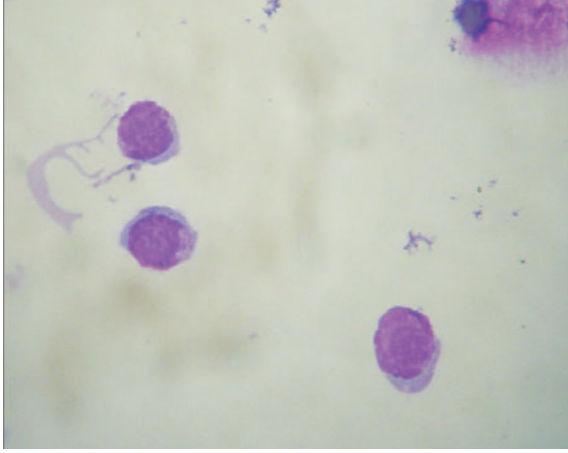
Resim 1. T2 ağırlıklı sagittal MR kesitinde bulbus süperioru ve ponsu diffüz olarak genişleten ve posteriorda bazal sisternaları oblitere eden kitle lezyon görülmektedir

kaynaklanabileceği düşünüldü ve hasta takibe alındı. On günlük izlemde solunum sıkıntısında düzelme olmayan hastada santral nedenleri ekarte edebilmek için beyin MR çekildi. MR da bulbus süperioru ve ponsu diffüz olarak genişleten ve posteriorda bazal sisternaları oblitere eden kitle lezyon saptandı (Resim 1). MSS rölapsı olabileceği düşünülen hastaya LP yapıldı ve çok sayıda myeloblast karakterinde blastik hücre görüldü (Resim 2). Bu bulgularla ekstramedüller izole SSS relapsı tanısı konan hastaya sistemik kemoterapi beraberinde BOS temizleninceye kadar haftalık IT kemoterapi başlandı. Bu kemoterapi rejimiyle tekrar remisyona giren hastanın kemoterapisine halen kliniğimizde devam edilmektedir.

TARTIŞMA

AML'li çocuklarda izole SSS relapsı çok nadirdir (1). Ekstramedüller relaps (EMR) için bildirilen risk faktörleri; ilk tanı anında yüksek beyaz küre sayısı ve deri invazyonunun olması, promyelositik lösemide all-trans retinoic asid kullanımı, M4/5 alt tipi, t(8:21), inv(16) gibi karyotipik anomaliler, t hücre (CD2, CD4, CD7) veya CD56 yüzey markırları taşımasıdır (2-5). Son zamanlarda AML'li hastalarda ekstramedüller rölapsın ortalama olarak ilk tanıdan 4.5 ay (1.5-74) ay sonra görüldüğü ve erkek/kız oranının 4.3/1 olduğu bildirilmiştir (1). Bizim olgumuzda SSS rölapsı ilk tanıdan 9 ay sonra saptandı ve risk faktörlerinden hiçbirisi yoktu.

SSS relapsının sık görülen klinik bulguları baş ağrısı, bulantı-kusma, laterji, iritabilite, ense



Resim 2. BOS wright boyamada blastik hücreler görülmektedir.

sertliği, papil ödemi ve intrakraniyal basınç artışına bağlı diğer belirtilerdir. Kraniyal sinirlerden ensik 3., 4., 6. ve 7. sinirler tutulur ve bunlara bağlı lokal belirtiler görülebilir. Optik sinir tutulumuna bağlı görme kaybı, 8. sinir tutulumuna bağlı kulak çınlaması, baş dönmesi ve sağırılık gelişebilir. Dilek ve ark. santral diabetes insipidus ile prezente olan 2 olgu bildirmişlerdir (6). Çok nadiren hipotalamik tutulumuna bağlı hiperfaji ve patolojik kilo alımı ile seyreden hipotalamik obezite sendromu ile SSS rölapsı prezente olabilir. Bizim olgumuzda SSS rölapsının ilk klinik bulgusu dispne ve takipne idi ki, literatürde daha önce böyle bir pezentasyon rapor edilmemiştir.

Genellikle EMR kemik iliği rölapsının habercisi sayılır. EMR'nin doğal seyri kötüdür ve 7-10 ay içinde sistemik lösemiye ilerler (7). Bizim olgumuzda EMR'nin nedeni tam belli değildir. Fakat çocukluk çağı AML'de SSS lösemik hücreler için çok iyi bir saklanma yeridir (8). Santral sinir sisteminden lösemi hücrelerinin eradike edilememesinin sebebi SSS radyoterapisinin kullanılmıyor olması olabilir.

İzole SSS rölapslı hastalarda tedavi tartışmalıdır ve birkaç seçenek vardır. Bunlar kök hücre transplantasyonu, lokal veya sistemik kemoterapi, radyoterapi ve immunoterapidir. Genellikle izole SSS rölaps tedavisinde lokal intratekal tedaviyi takiben minimal rezidüel lösemi hedeflenerek sistemik kemoterapi ve kraniyal radyoterapi kullanılır. Remisyona girdikten sonra da kök hücre nakli yapılması da önerilmektedir (9). Sistemik kemoterapi EMR eradikasyonunda katkı sağlarken getirdiği ek toksisite de hesaba katılmalıdır. Pui ve ark. EMR olan 4 hastayı sadece IT kemoterapi ve RT ile

tedavi ettiklerini bildirmişlerdir (10). Pek çok izole SSS rölapsı RT ye iyi cevap verir fakat RT nin uzun dönem sonuçları yayınlanmamıştır.

Sonuç olarak AML hastalarında nedeni açıklanamayan solunum sıkıntısı ve takipne geliştiğinde kemik iliği remisyonunda olsa bile SSS rölapsı olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ginsberg JP, Orudjev E, Bunin N, et al. Isolated extramedullary relapse in acute myeloid leukemia: A retrospective analysis. *Med Pediatr Oncol* 38:387-90, 2002.
2. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukaemia: A clinical review. *J Clin Oncol* 13: 1800-1816, 1995.
3. Michel G, Boulad F, Small TN, et al. Risk of extramedullary relapse following allogeneic bone marrow transplantation for acute myelogenous leukaemia with leukaemia cutis. *Bone Marrow Transplant* 20: 107-112, 1997.
4. Forrest DI, Dalal BI, Naiman SC, et al. Testicular relapse of acute promyelocytic leukaemia after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 20: 689-690, 1997.
5. Wiernik PH, De Bellis R, Muxi P, Dutcher JP. Extramedullary acute promyelocytic leukaemia. *Cancer* 78: 2510-2514, 1996.
6. Dilek I, Uysal A, Demirer T, et al. Acute myeloblastic leukemia associated with hyperleukocytosis and diabetes insipidus. *Leuk Lymphoma*. 30:657-60, 1998.
7. Neiman RS, Barcos M, Berard C, et al. Granulocytic sarcoma: A clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer* 48: 1426-1437, 1981.
8. Ritter J. Pediatric update: Acute myeloid leukaemias. *Eur J Cancer* 34: 862-872, 1998.
9. Mehta J, Powles R, Kulkarni S, et al. Induction of graft-versus-host disease as immunotherapy of leukaemia relapsing after allogeneic transplantation. single-center experience of 32 adult patients. *Bone Marrow Transplant* 20: 129-135, 1997.
10. Pui CH, Dahl GV, Kalwinsky DK, et al. Central nervous system leukemia in children with acute non-lymphoblastic leukemia. *Blood*. 66:1062-7, 1985.

Yazışma Adresi:

Dr. Ali BAY

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı / VAN