

**Atipik Başlangıç Gösteren Bir Lösemi Vak'ası: Trombositopeni ve
Dalakta Primer Lokalizasyonla Karakterize Akut Lösemi (x)**

Dr. Bilgin TİMURALP (xx)
Dr. Cemal LÜLECİ (xxx)
Dr. Yavuz AKSU (xxxx)
Dr. Fikri ÖZTOP (xxxxx)

ÖZET :

Semptomatik trombositopenik purpura tablosu gösteren, daha sonra splenektomi yapılarak yalnızca dalak lokalizasyonu tesbit edilen akut myeloblastik lösemi vak'asının etyolojik hipotezlerle ilişkisi tartışıldı.

GİRİŞ :

Lösemiler genel manası ile hemopoetik sistemin neoplazik bir hastalığı olmakla beraber, çözümlenmemiş yanları ile de maturasyon faktörlerinde bozukluk şeklinde düşünülmektedir. Patolojik-anatomik olarak retikülo-endotelyal sistem hücrelerinin bulunduğu bütün organlarda yaygın infiltrasyon görülmekte, diğer organlarda da daha az olmak üzere immatür veya olgun mononükleer ve miyelositer seri elemanlarına rastlanmaktadır (1, 2).

Lösemilerin oldukça klasikleşmiş başlangıç tabloları vardır. Ayrıca de-

şik şekildeki belirtilerle hastanın doktora müracaat ettiği de olabilmektedir (3, 4).

Klasik başlangıç tabloları içinde vücudun çeşitli yerlerinden kanamalar ile seyreden akut lösemiler ve kronik lösemilerin kilolara varan dalakları alınmış bulgulardır. Laboratuvar olarak da bazen alösemik şekillerin varlığı ortaya konabilmektedir.

Lösemilerin aksine lenfomalar tek bir organ lokalizasyonu ile başlayabilmekte, hatta bütün seyirlerinde

(x) IV. Balkan Tıp Günleri Kongresinde kısmen tebliğ edildi.
(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Öğ. Görevlisi.
(xxx) Aynı Klinik Asistanı.
(xxxx) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kürsü Direktörü. Prof. Dr.
(xxxxx) Aynı Kürsü Uzmanı.

nadir de olsa jeneralizasyon göstermeyebilmektedirler (2, 5).

Takip etme fırsatını bulduğumuz bir vaka bu yönden enteresan olduğu için takdim edilmiştir.

VAK'A :

İ. A., İshakoğlu, 1940 Ardahan - Alagöz köyü doğumlu, erkek Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Numune Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine 1.6.1971 tarihinde, 5143/5004 protokol numarası ile yatırıldı. Müracaatında sol hipokondrda dolgunluk ve kitle hissi, vücudunda lekeler, halsizlik ve ateş şikâyetleri vardı. Hastahaneye kabul edilmeden üç ay evvel müteaddit kereler kortizon kullanmış. Öz geçmişinde şikâyetinin başladığı 4 ay evvele kadar hiç bir müsbet bulgu mevcut değil, soy geçmişi hakkında kayda değer bilgi vermiyor.

Fizik muayenesinde: Zayıf yapılı, bütün vücutta yaygın purpura ve bir kaç ekimoz, ateş 38,8 C, hastalığından ileri derecede şikâyetçi davranışlar gösteriyor. Adenopati mevcut değil, dalak 5 parmak kot kavşını geçiyor, solunum ile hareketli, kenarı keskin, üzeri düz ve çentiği alınıyor, palpasyonda hafif ağrılı.

Laboratuvar bulguları; İdrar normal, sedim, 56 mm/saatte, normokrom normositer anemi mevcut, lökosit sayı ve formülü normal, periferik trombositler azalmış olarak tesbit edildi, 56,000/mm³ sayıldı. Lacet müsbet, diğer rutin kanama testlerinde trombositopeniye uyan sonuçlar elde edildi. Kemik iliğinde tesbit edilen normal sayıdaki megakaryositlerde trombosit formasyonu tesbit edilemedi. Diğer elemanlar normal miktar ve görünümde

idi. Daha sonra 2 defa tekrarlanan periferik yayma ve retikülosit sayısı özellik göstermedi. Kanda alkalen fosfataz, transaminazlar ve bilirubin normal sınırlarda idi. Eritrosit fragilite testleri normal bulundu. Gaitada gizli kan menfi, telede özellik yoktu.

Genel durumun idyopatik trombositopenik purpurada beklenildiği kadar iyi olmaması, kortizona çok çabuk cevap vermesi, kortizonun kesildiği veya azaltıldığı zaman purpuraların tekrarlaması ile birlikte genel durumun derhal bozulması, bu trombositopeninin semptomatik olduğunu düşündürdü. Kat'i teşhis konulmayınca splenektomiye karar verildi.

Hasta 21.6.1971 de cerrahi servisine nakil ile 26.6.1971 tarihinde laparotomi yapıldı. Dalak haricen normale yakın görünümde, fakat normalden bir kaç misli büyük, hafif sert bulundu. Karaciğer, normal, batında lenf bezi veya başka bir patolojiye rastlanamadı, splenektomi yapıldı. Postoperatif komplikasyon olmadı. Gönderilen materyal patolojiden primer dalak lenfoması (reticulum cell lymphoma) olarak bildirildi. 10. gün genel durum çok iyi idi. Bu sebepten hasta dahiliye servisine tekrar yatmayı kabul etmedi, kortizon verilerek taburcu edildi.

Üç ay sonra dalak preparatının mikroskopik incelenmesi bir başka patoloji ekibi tarafından yapılarak lösemi yönünden klinikce araştırılması tavsiye edildi. Bunun üzerine tekrar çağrılarak yatırılan hastanın durumunun çok bozuk olduğu, boyun ve koltuk altında çok sayıda lenfadenopati ile karaciğerin 6 parmak palpabl olduğu müşahade edildi. Deri ve ağız mukozasında kanama odakları vardı. Laboratuvar tet-

kiklerinde derin mikrositer hipokrom anemi ve periferde 70,000/mm³ lökosit mevcuttu, periferik yaymada; % 50 miyeloblast, % 11 promiyelosit, % 17 miyelosit, % 15 genç ve % 17 parçalı lökosit tesbit edildi. Kemik iliğindeki hücrelerin büyük kısmı miyeloblast, promiyelosit ve miyelositten ibaretti. Üç şişe kan nakli yapıldı, şuur bulanıklığının teessüs etmesi üzerine hasta sahipleri tarafından çıkarıldı.

TARTIŞMA :

Vak'anın bizce enteresan tarafı: Retrospektif olarak lösemi tanısına varılarak hastanın geri çağırılması ve neticenin sürpriz olmamasıdır. Birinci yatışında genel durumun bozukluğu tek başına non-megakaryositik veya idyopatik (megakaryositik) trombositopeniye uymadığı için sistemik veya retroperitoneel lenfoma düşünülerek cerrahiye verilmiş, batin dalak hariç normal bulunmuştu.

Literatürde dalağın primer tümörleri çok seyrek değildir. Bilhassa dalak lenfomaları hemanjiomları oranında bulunabilmektedir. Nitekim hastanın genel durumunun splenektomi sonunda oldukça düzelmesi de lokalizasyonun yalnızca dalakta olduğunu doğrular mahiyettedir. Dalaktan başka RES'in herhangi bir yerinde lokalizasyon ayrıca mevcut olsa idi trombosit sayısındaki düzelme dışında iyilik beklenmezdi. Kanama diatezine rağmen lenfomalarda sebep ne olursa olsun yapılan splenektomilerin yüksek mortaliteye sebep oldukları bilinmektedir. Vak'amızda ise muhtemelen lokalize olan hadise sebebi ile postoperatif devrede komplikasyon meydana gelmedi.

İkinci yatışında, perifer, kemik iliği ve lenf bezlerinin immatür elemanlar ile infiltrasyonu, şiddetli kanamaların tesbiti, akut myeloblastik lösemi ile karşı karşıya olduğunu düşündürdü. Retrospektif olarak, patoloğun hastanın yeni durumunu bilmeden ikazda bulunması ciddi bir problem ortaya çıkardı. Nasıl oluyorda hasta ancak prelösemik denebilecek bir fazda iken yalnız dalağında lösemik infiltrasyon tesbit ediliyor? Diğer taraftan prelösemik faz dediğimiz tablolarda lösemik infiltrasyon vücudun hiç bir yerinde yoktur. Alösemik tablo ise perifer normal görünümde iken RES'in lösemik hücrelerle infiltrasyonunu gerektirir (6). İlk kemik iliği aspirasyonunda normal miyelositler elemanların görülmesi, fibroz veya kuru kemik iliğine rastlanmamış olması, lösemik kemik iliği infiltrasyonlarının nadiren de olsa yerel olduğu düşüncesi ile bu vakanın bağdaştırılmayacağı kabul ettirir. Alösemik perifer tesbit edilen lösemilerde kemik iliğinden materyal alınmayabilir. ya da hipoplastik ilik teşhisi konur. İkinci defa bir başka yerden yapılan biopsilerin çoğunlukla lösemik infiltrasyonu ortaya çıkarması mümkündür.

Patologların lösemik lenf histolojisini teşhiste bazen çaresiz kaldıklarını biliyoruz (7). Buna rağmen vak'amızda ekstra-medüller blastik krizin mevcut olmadığını zannediyoruz. Çünkü ekstra-medüller blastik kriz hemen hemen daima kronik miyelositler lösemisinin terminal fazında meydana gelir (8). Vak'amızda ise immatür elemanların diğer mononükleerler yanında tesbit edilmesi başlangıçta primer dalak lenfoması tanısını koydurdu.

Eğer bunun aksini düşünürsek; lenfoproliferatif bir hastalığın myeloproliferatif bir hastalıkla birlikte olduğunu söylemiş olacağız. Bu da takdir edilir ki şimdiye kadar iki düzineyi bulmamış vaka adedi ile mukayeseyi gerektirir (8, 9, 10, 11, 12, 13). Kaldı ki bunların ne ölçüde spontan veya ne derecede tedavi için kullanılan karsinojenik maddelerle ilgili olduğu sorunu henüz çözülmemiştir (14, 15, 16, 17, 18, 19).

Vak'amızın histoşimik ve değişik boyama metodları ile ileri tetkiklerini maalesef yapamadık. Belki otopsi ile aydınlatıcı deliller elde edebilirdik. Bu olmadığından vak'amızda iki ayrı proliferatif hastalığın varlığını yeterince müdafaa edemeyeceğiz.

Ayrıca görülür ve palpe edilir adenopatisi olmayan, normal sternal kemik iliği ve operasyonda tesbit edilmiş normal bir batın ile karşımıza gelen vak'anın (akut löseminin dalakta soliter olarak bulunabileceğini bildiren bir rapor elde edemediğimiz için) literatürdeki yerini tam ve kesin olarak tayin edemedik. Dalak hariç diğer bir organda böyle soliter lokalizasyonların lösemiler için mevcut olup olmadığını bilmiyoruz.

Lösemilerin RES'in her tarafında birden başlamaları, hele miyelositer lösemilerin lenfositik serinin aksine lenfoma veya diğer soliter neoplazilerle ilişki göstermemeleri (20, 21) bunların etyolojisinde neoplazi dışında maturasyon faktörlerinin de rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Fakat bu humoral hipotez kabul edilecek olur ise bir bölüm hücrenin soliter neoplazilerde olduğu gibi normal olgunlaşma ve çoğalma durumunda devam edebilmeleri diğerlerinin etmemeleri makul görünmemektedir.

Şunu da unutmamak lazımdır ki; neoplazik hücreler otonom karakterdedir ve mutad stimulanlara cevap vermezler.

Lösemi ve lenfomalar solid organ tümörleri gibi yalnızca bir grup hücre topluluğunun sınırsız çoğalması gibi kolayca izah edilemez. Bunun bir sebebi de lösemilerin dolaşım ile yakın ilgileri, solid organ tümör hücrelerinin dolaşımında bulunabildiği orandan çok fazla miktarlarının dolaşım ile yer değiştirebilmeleri şeklinde izah edilebilir. Böylece daha hastalığın başında mutad yerleşme yerlerinde (metastaz muadili) malin karakterlerini göstermiş olabilirler.

Lenfoproliferatif hastalıklarda semptomatik trombositopeninin tesbit edilmesine karşılık myeloproliferatif hastalıklarda bu cins bir immunolojik trombositopeni çok şüphelidir (22). Vak'alarımızda tesbit edilen trombositopeni lösemik dalak büyüklüğü ile teşekkül eden bir hipersplenizm bunun sonucu trombositlerin dalakta göllemesi ve tahriplerinde orta derecede bir artma şeklinde izah edilebilir (23, 24).

Vak'anın özelliği, birtek vak'a da olsa löseminin neoplazik karakterde olduğunu müdafaa eden hipotez lehine görünmektedir. Bu hipotez gibi vak'amızın da çözümlenmeye muhtaç pek çok yanı olduğu kanaatindeyiz.

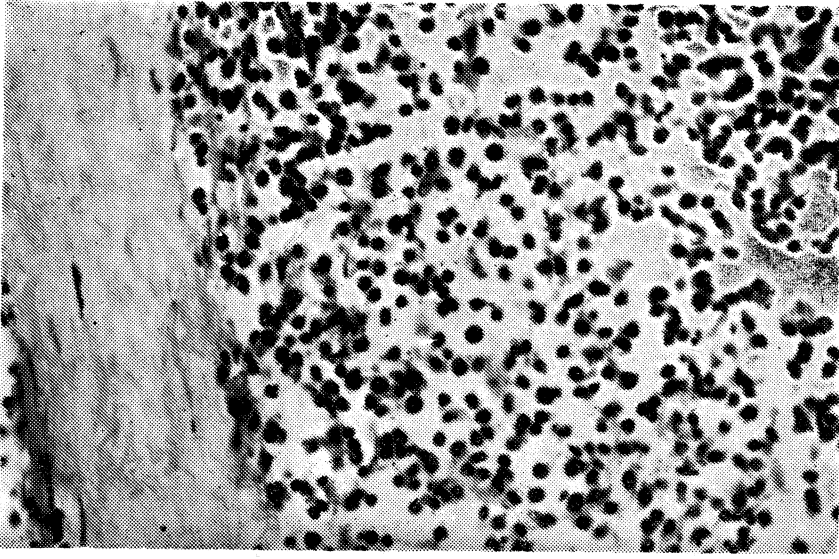
Summary :

A patient with symptomatic thrombocytopenic purpura has been presented. Acute myeloblastic leukemia developed after splenectomy, and there was no leukemic cell invasion in the any part of his body, excluded the spleen. Primary splenic infiltration of the acute myeloblastic leukemia was concluded.

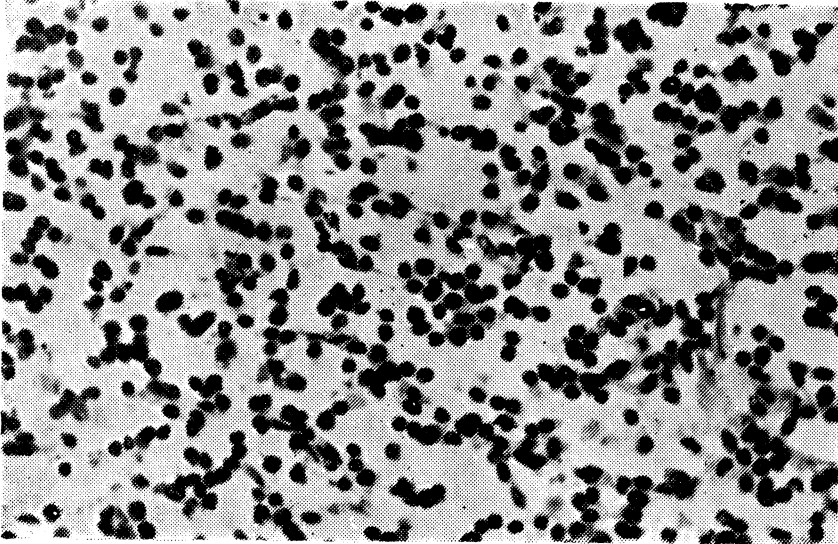
Literatür :

1. Maizels, M. Pranker, T.A.J. Richards, J. D. M.: Hematology in diagnosis and treatment, London, Bailliere, Töndall and Cassel, 1968. 1. ed. p. 187.
2. Platt, W. R.: Color atlas and textbook of hematology, J. B. Lippincott Com., Philadelphia, 1969, 308.
3. Meacham, C. C., Weisborgor, A. J.: Early atypical manifestation of leukemia, Ann. Intern. Med., 41: 780, 1954.
4. Wintrobe, M. M. Mitchel, D. M.: Atypical manifestations of leukemia, quart. J., Med., 9: 67, 1940.
5. Anderson, W. A. D.: Pathology, St. louis, G. V. Mosby Com., 1971, p. 1971.
6. Wintrobe, M. M.: Clinical hematology, 6. ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1967, p. 1028.
7. Walter, J., et al: A case of follicular Brill-Symmers lymphoblastoma with a terminal Hodgkin's malignant lymphoma, med. welt., 21: 1778, 1950 (abstract).
8. Gorfinkel, L. S.: Extramedullary myeloblastic transformation in chronic myelocytic leukemia stimulating a coexistent malignant lymphoma Amer. j. Clin. path., 51: 638, 1969.
9. Catowasky, D., Galton, D. A. C.: Myelomonocytic leukemia superimposed on chronic lymphocytic leukemia, lancet, 1: 478, 1971.
10. Erdinli, E. Z., Sokal, J. E., Langut, C. W., Kim, V. V., Sandberg, A.A.: Myeloid Leukemia in Hodgkins disease: Chromosomal abnormalities, Ann. Intern. Med., 71: 1097, 1969.
11. Fukude, T.: Neoplastic reticulosis with chronic myelogenous leukemia, wirhoma Arch. path. Anat., 345: 310, 1968.
12. Fukada, T.: Malignant reticulosis, j. Exp. Med., 94: 351, 1968.
13. Gosselin, G. et al.: Appearance of acute myeloid leukemia during the development of lymphosarcoma, Uh. Med. Canada, 99: 866, 1970 (abstract).
14. Libre, E. P., Mc Farland, W.: Chronic myelogenous leukemia, Possible association with reticulum cell sarcoma, Arch. Intern. Med. 199, 626, 1967.
15. Mavor, F.C., Adams, P.: Hodgkin's disease: An unusual termination, Postgrad Med. J., 43: 490, 1967.
16. Taylor, J. J., Evans, D. W.: Lymphosarcoma during the course of myeloid leukemia, Postgrad, Med. J., 44: 558, 1968.
17. Valge-Garcia E., Santiago, J. V., Malonado, N.: Coexistence of chronic granulocytic leukemia and a lymphoproliferative disorders, Ann. Intern. Med., 70: 219, 1969.
18. Mc Arthur, J. R., Athems, J. W., Wintrobe, M. M., Garturight, G. E.: Melphalan and myelom. Experience with a low degree continuous regimen, Ann. Intern. Med., 72: 665, 1970.
19. Albarcht, M.: Lymphogranulomatosis bei chronisch lymphatischer

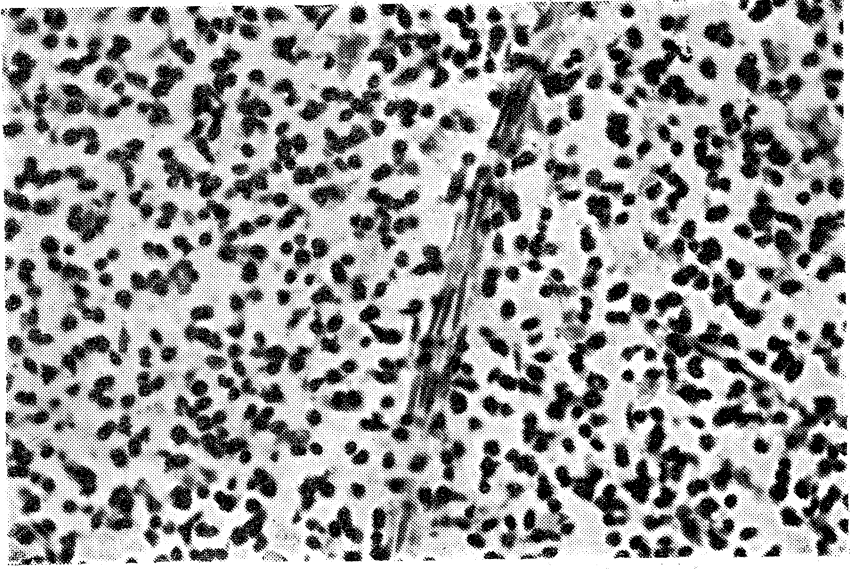
- leukemia, *Med. Klin.*, 63: 2016, 1969.
20. Brodovaky, H. S., Sammal, M. L., Migliore, P. J., Howe, G. D.: Chronic lymphocytic leukemia, Hodgkin's disease and the nephrotic syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 171: 71, 1968.
21. Mc Milan, A. Smith, R.S., Longmire, R. L., Reid, R. T. Craddock, G. G.: A technique for the quantitation of platelet associated immunoglobulins, *Blood*, 34: 850, 1969.
22. Astor, R. H.: Splenic Platelet pooling as cause of "hypersplenic" thrombocytopenia, *Trans. Assoc. Amer.*, 78: 362, 1965.
23. Boldini, M. G.: Platelet circulation and survival, *Böbl. Hcmat*, 29: 107, 1968.



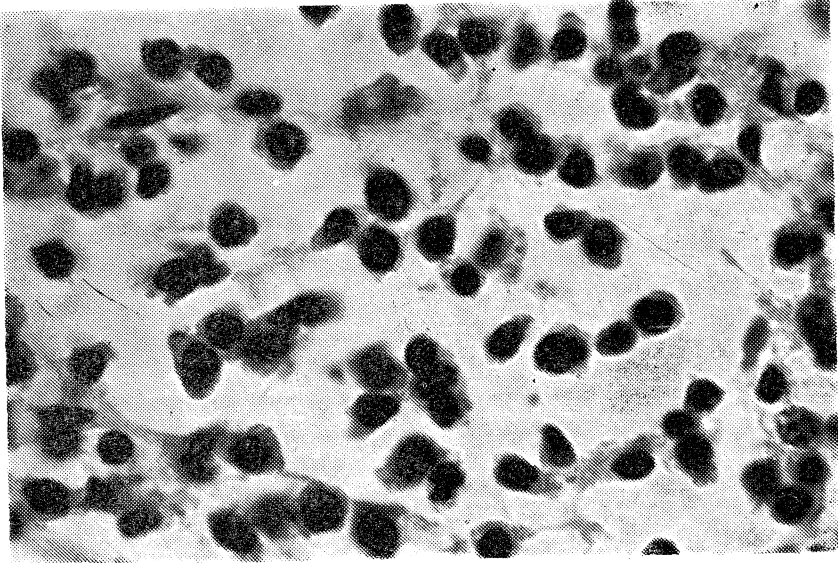
Resim: 1- Sol kenarda bir dalak trabekülü görülmekte. Diğer dalağın normal yapısını tamamen ortadan kaldıran üniform hücre infiltrasyonu mevcut. H. E.(x 440).



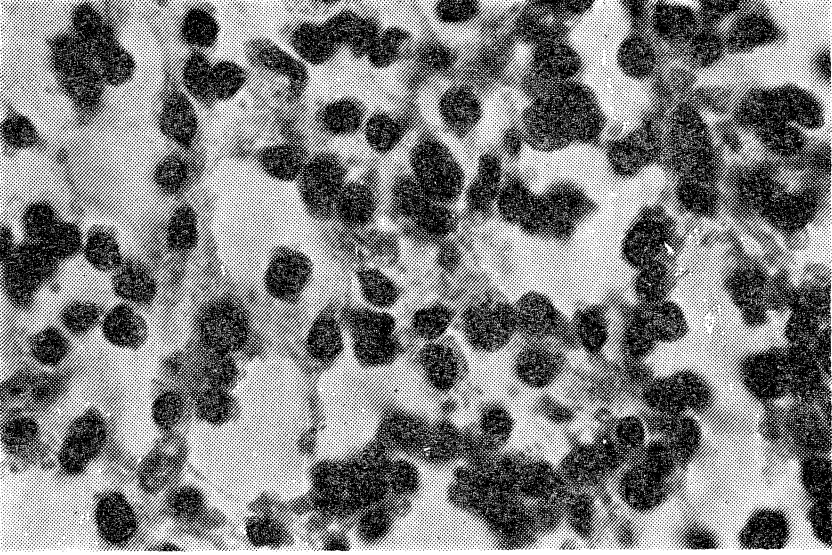
Resim: 2- Dalak dokusunu ortadan kaldıran hücrelerin genel görünümü. H. E. (x 440).



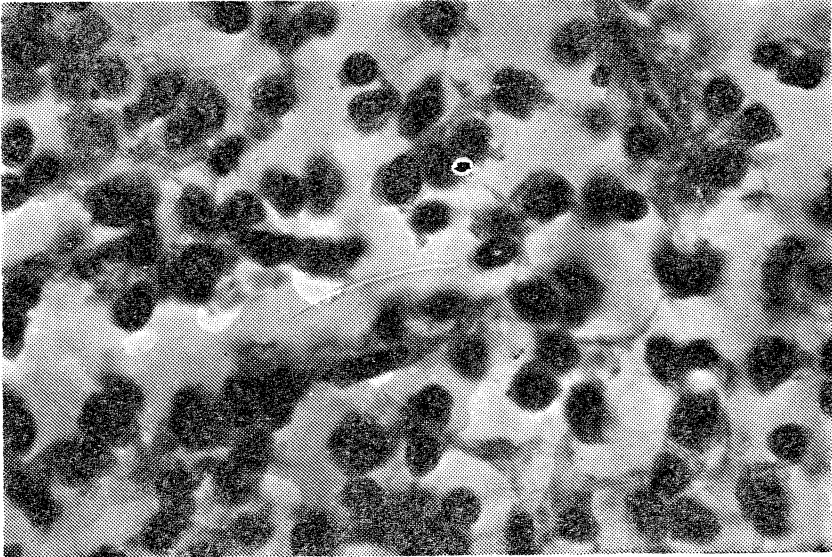
Resim: 3- Üniform hücre infiltrasyonu dalağın normal elemenlarını tamamen ortadan kaldırmış. Orta bölümde mekik biçiminde hücrelerden meydana gelen çok ince bir trebekül görülmekte H.E. (x 440)



Resim: 4- Dalağı istila eden tümör hücrelerinin yakından görünümü. Hücreler genellikle meylblast. Bazı kısımlarda tümör hücrelerinin protoplasmaları uzantılı ve hücreler küçük sinsityal topluluklar meydana getiriyor. H.E. (x 1100 immersiyon ile).



Resim: 5- Tümör hücrelerinin sinsityum meydana getirdikleri bir alan. H.E. (x 1100)



Resim: 6- Tümör hücreleri arasında stromal olarak sayılabilecek bir tek fibroblast mevcut H.E. (x 1100).