

ÇOCUKTA KRONİK GRANÜLOSİTİK LÖSEMİ

(Bir olgu nedeniyle)

Dr. Maḫmut Celal APAYDIN (x)

Dr. Şule KARAKELLEOĞLU (xx)

Dr. Salim Başol TEKİN (xxx)

ÖZET :

Kronik Granülositik lösemi primitif stem cell'den kaynaklanan kronik bir lösemi şeklidir. Myeloproliferatif hastalıkların tipik örneğini oluşturan bu hastalık genellikle orta yaşlarda görülür, 20 yaşın altında nadirdir. Olgumuzun 13 yaşında bir çocuk olması nedeniyle yayınlanmasını uygun karşıladık.

GİRİŞ :

Kronik myeloid lösemi (KML) granülositik seri hücrelerinin kontrol dışı çoğalmaları sonucu lökosit sayısının aşırı yükselmesiyle karakterize bir hastalıktır. Burada lökosit sayısını, hem matür ve hem de immatür formdaki granülositler etkilemektedir(1).

Etiyopatogenezi en iyi bilinen bir neoplastik hastalıktır. Etiyolojik ajanlar önem sırasına göre; iyonize radyasyon, lökomojen kimyasal ajanlar (solventler, insektidler, saç boyaları, özellikle alkile edici antineoplastik ilaçlar), kromozom bozuklukları şeklinde sıralanabilir. Özellikle antineoplastik ajanlarla radyasyonun birlikte kullanılması lösemi insidansını artırmaktadır(1).

Hastalık her yaşta görülebilmesine rağmen, ortalama görülme yaşı 45'dir. Bir çok memlekette ve ABD'de insidansı 100.000'de 1,5'dir. Kadınlara göre erkeklerde biraz daha sık görülmektedir(1,2). Tüm çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık % 5'ini oluşturur (2,3,4).

(x) : Atatürk Üniv. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Prof., Dr.

(xx) : Aynı Anabilim Dalı Uzmanı.

(xxx) : Aynı Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

Famlyal  zellik söz konusu edilmemektedir (1). Ancak yapılan  alışmalar ABD’de bir çocuğun 15 yaşından önce lösemiye yakalanma ihtimalinin 1: 3000 dolaylarında olmasına karşın, lösemili olguların kardeşlerinde bu ihtimalin 1: 700 olduğunu göstermektedir (5).

KML’li olguların % 90’ında Ph’(Philadelphia) kromozomu anomalisi saptanır. Bu anomalide 21. kromozomun uzun kollarından birisinin kısaldığı tesbit edilmiştir. Bu kısalığın, 21. kromozomun uzun kolundan ayrılan bir parçanın yine kromozoma yapışmasıyla (translokasyon) oluştuğuna inanılmaktadır. Böylece ortaya çıkan hibrid geninin hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı tahmin edilmektedir. Ancak bugün için bu patogenetik mekanizma yeterince aydınlatılamamıştır(1).

KML’li hastaların bazılarında Ph’ kromozomu negatiftir. Bu olgulardaki klinik semptom ve bulgular, Ph’ kromozomu pozitif olanlarla aynı olmasına rağmen, bunların tedaviye cevabı iyi olmayıp, prognozu daha kötüdür. Derinlemesine incelendiğinde, bu olgulara genellikle yanlış tanı konulduğu, gerçekte bunların “myelodisplastik hastalıklar” grubu içinde ve özellikle kronik myelomonositik lösemi tipinde bir neoplaziye sahip oldukları anlaşılmaktadır(1).

Kemik iliğinde Ph’ kromozomu pozitif lösemik hücre topluluğu oluşmasına yol açan ilk orđinal mutasyonel olay ile klinik semptomların başlaması arasında geçen süre yaklaşık 8 yıl kadardır. Tanı konulduktan sonraki ortalama yaşam süresi ise 3 yılı bulmaktadır(1).

KML’li olguların çoğunda hematolojik tabloya nötrofilik granülositer seri elemanları hakimdir. Ancak, eozinofili ve/veya bazofili ve monositoz da sıklıkla görülebilir. Megakaryosit sayısında artma ve trombositozis de bulunabilir. Trombositopeni nadirdir, değişik derecelerde anemi vardır, nadiren de eritrositozis gözlenebilir (1,2).

Kemik iliği kütlesi normalin on katına kadar çıkabilmektedir. Myeloblastlar artmıştır. Kemik iliği, dalak, kan ve diğer ekstremit ler bölgelerdeki myeloid doku kitlesi genişlemiştir. Granülosit ve monositlerin prekürsörleri de artmıştır.

Hastalık normalde    devreye ayrılır. Bu dönemler kronik, akselere ve blastik fazdan oluşur. 3 yıllık bir kronik dönemin ardından hücreler malign transformasyon göstererek akselere yahut blastik faza d n şirler. Akselere faz ile blastik faz arasındaki en önemli fark; akselere fazda hücrelerin diferansiyasyon yeteneği kısmen de olsa vardır. Blastik fazda ise bu durum söz konusu değildir, olay blastik seviyede kalır (1).

KML’de semptomlar oldukça fazladır ve bunların çoğu genellikle lökosit sayısına bağlıdır. Başlıcalarını iştahsızlık, halsizlik, aneminin derecesine bağlı olarak gelişen egzersiz toleransında azalma, anoreksi, zayıflama, karnın sol-üst kadranda dolgunluk hissi ve ağrı oluşturur. Ayrıca başağrısı, terleme, ateş, kemik ağrıları ve kanamaya bağlı semptomlar (purpura, peteşi vb.) bulunabilir.

Fizik muayenede en sık karşılaşılan bulgu splenomegali'dir. Ancak olguların yaklaşık % 10'unda dalak palpabl değildir. Yine hafif hepatomegali, lenfadenopati, sternal hassasiyet, retinal hemorajiler ve ateş görülebilir.

Lökosit sayısı artmıştır, bazen mm³'de 1 milyonun üzerine kadar çıkabilir. Genellikle 50.000-500.000/mm³ kadardır. Bazofillerde de artış gözlenir.

Lenfositlerin yüzdesi düşmüştür. Ancak mutlak sayıları normaldir. Kemik iliğinde myeloid/eritroid oranı artmıştır. Kronik fazda blastların oranı kemik iliği ve periferik kanda % 3 dolaylarındadır. Tedaviyle bu oran azalır. Anemi, lökosit sayısı 50.000/mm³'ü geçtiğinde olağan hale gelir.

Kronik myeloid lösemi; lökomoid reaksiyonlar, polistemia vera, myelofibrozis ve diğer myeloproliferatif hastalıklarla ve bazan kronik bazofilik, eozinofilik ve nötrofilik lösemi ile karıştırılabilir (1,2).

Olgunun Takdimi :

Hasta N.Y., 13 yaşında, erkek, 11710 protokol no ile ve karnının sol-üst kadrnında ağrı, bacaklarında, karnında ve yüzünde şişme, solukluk, yüksek ateş ve halsizlik şikayetleriyle Erzurum Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne kabul edildi. Kliniğe başvurduğunda şikayetlerinin 2 ay önce başladığını ifade ediyordu.

Fizik muayenede; Ateş; 38°C (axiller), Nb: 120/dk ritmik, TA: 80-50 mmHg, konjonktivalar ve cild soluk görünümde, yüzde bifüssür tarzında ödem, boynur her iki tarafında, her iki aksiller çukurda ve inguinal bölgelerde değişik çaplarda LAP'ler saptandı. Akciğer alt zonlarında solunum seslerinde azalma vardı. Kostodiyafragmatik sinüsler kapalı, kardiyak ritm süratli, tüm odaklarda 2/6° den midsistolik üfürüm, perikardiyal frotman, sağda kosta kenarını 8-9 cm. geçen hepatomegali, solda kosta kenarını 13-14 cm. geçen sert, hassas splenomegali ve pretibial 4 (+) gode bırakan ödem mevcuttu. (Resim 1-A,B,C).

Göz dibinde; damarlarda kıvrım artışı ve 1 adet roth lekesi görüldü, kanama yoktu.

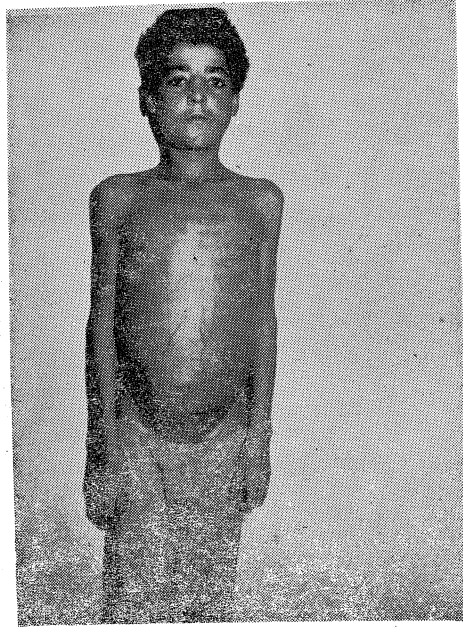
Echokardiyografide; sol ventrikül iç çapı 63 mm, sol atrium iç çapı 40 mm (normalden büyük), perikardda kalınlaşma ve minimal perikardiyal enfüzyon mevcuttu. Sol ventrikül çıkışı büyüktü ve global kalb büyüklüğü tesbit ediliyordu.

Lenf bezi biopsisi "reaktif hiperplazi" olarak rapor edildi.

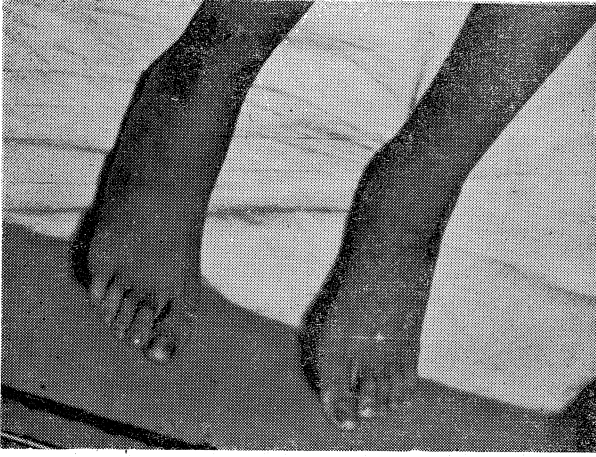
Hb: 4 gr/dk, Hct: % 14, Bk: 58.000 /mm³, sedimentasyon: 60 mm (1.saatte), 100 mm (2. saatte) idi. Periferik yaymada; % 17 PNL, % 9 lenfosit, % 15 bazofil, % 3 stab, %10 metamyelosit % 35 myelosit, % 4 promyelosit, % 15 myeloblast gözlemlendi. Trombosit 3 (+) idi, dev trombosit kümeleri izleniyordu. Eritrosit morfolojisi hipokromi ve anizositozis gösteriyordu (Resim 2-A,B.).



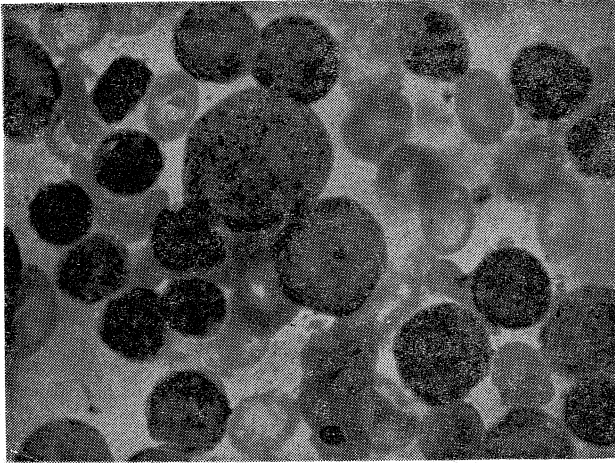
Resim 1-A : Olgu N.Y., prot. no: 11710, Lentadenomegali



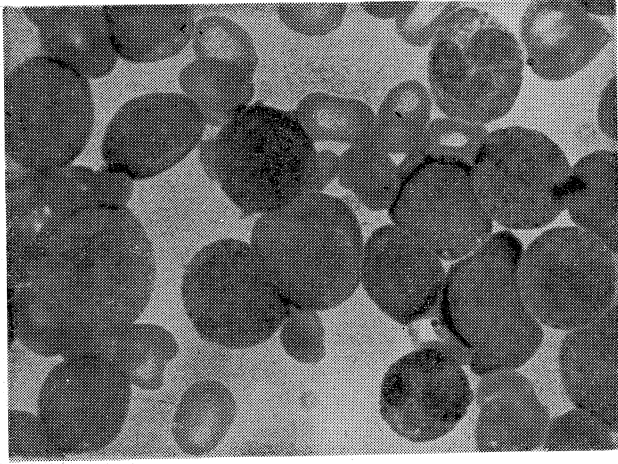
Resim 1-B : Aynı olgu, Hepato-splénomegali.



Resim 1-C: Aynı olgu, 4 (+) pretibial ödem.



Resim 2-A,: Olgu N.Y.,⁸⁷ prot. no. 11710 Çevre kanı yayması.

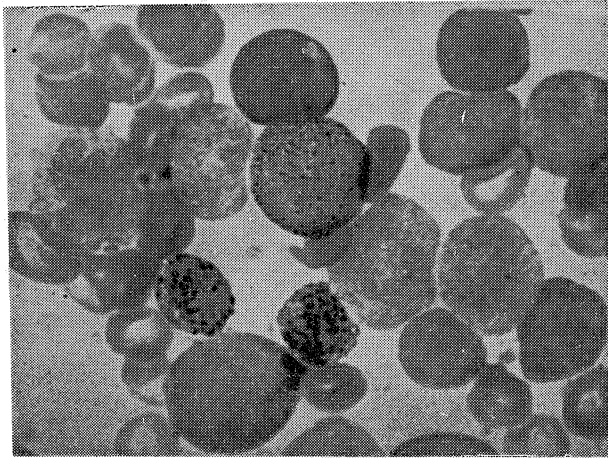


Resim 2-B.: Olgu N.Y., prot. no: 11710 Çevre kanı yayması

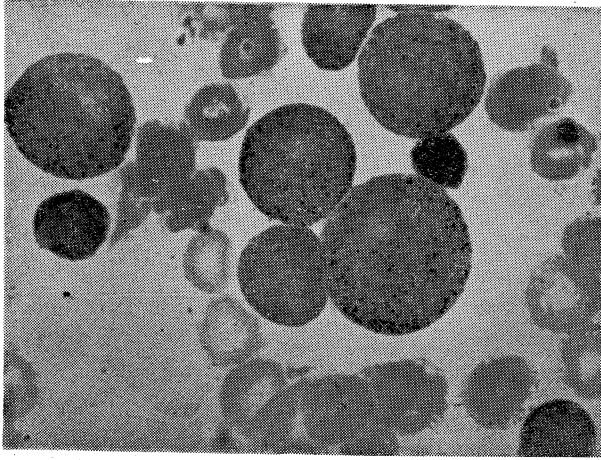
Total protein: 8,3 gr, Albumin: 2,8 gr, Globulin: 5, 5 gr, LDH: 426 Ü idi.

Kan kültüründe üreme olmadı. İdrar kültürü. E. Coli üredi. Boğaz kültüründe, staphylococcus coagulase pozitif, non-hemolitik streptokok, Neisseria üredi.

Kemik iliği; hipersellüler, granülositer serinin mutlak hakimiyeti var. M/E oranı artmış yer yer trombosit kümeleri var. Megakaryositlerde bir özellik yok, şeklinde değerlendirildi (Resim3-A,B).



Resim 3-A.: Olgu N.Y., prot. no: 11710 Kemik iliği yayması.



Resim 3-B.: Olgu N.Y., prot. no: 11710 Kemik iliği yayması.

Tartışma :

Kronik myelositik lösemi (KML), her yaşta görülebilir ise de, genellikle bir orta yaş hastalığı olarak ortaya çıkar (1).

Bizim olgumuz 13 yaşında bir çocuktur. Bu yaş döneminde daha çok akut lösemnin ve de özellikle lenfoblastik lösemnin sık görüldüğü bilinmektedir. Hastamız bütün özellikleriyle kronik granülositik lösemi tablosu gösteriyordu.

Hastanın gerek hikayesi ve gerekse semptomları literatür bilgileriyle tam bir uyum göstermektedir.

KML'li hastalarda saptanan tipik fizik muayene bulguları hastamızda da aynen vardı.

Literatürde bu hastalıktaki lenf bezi büyümelerinin genellikle çok belirgin olmadığı, daha çok 1cm. çapında bir büyümenin gözleendiği, daha büyük çaptaki lenf bezi büyümelerine ancak % 8 oranında rastlandığı kaydedilmektedir. Bizim olgumuzdaki lenf bezlerinin büyük bir kısmı 1 cm'den daha büyük çap gösteriyordu.

KML'de ateş, bizzat hastalığa bağlı olabileceği gibi, sonradan gelişen sekonder enfeksiyonlara da bağlı olabilir (1,2,6). Olgumuzdaki ateşin nedeni, primer hastalıktan ziyade tabloya eklenen pnömoninin bir bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Nitekim ateş, antibiyotik tedavisine iyi cevap vermiştir.

KML'de dalak genellikle infarktüs gelişmeden bir duyarlılık göstermemektedir (1,2). Olgumuzdaki dalak hassasiyeti de splenik infarktüse bağlanmıştır.

Kronik granülositik lösemili olguların yaklaşık % 90 'ında lökosit sayısı 100.000/mm³'ün üzerindedir. Lökosit sayısındaki bu artış bazan 1 milyon/mm³'e kadar ulaşabildiği gibi, bazan da hafif yükselme şeklinde olabilir (1,2,6). Olgumuzda lökosit sayısı 100.000/mm³ dolaylarında bir artış göstermiştir.

Periferik yaymada parçalı ve band nötrofillerin çoğunlukta olduğu, bunları azalan oranlarda ve sırasıyla metamyelosit, myelosit, promyelosit ve myeloblastların izlediği belirtilmektedir(2). Bununla birlikte, lökosit sayısı arttıkça immatür hücrelerin sayılarında da artma olacağı kuşkusuzdur. Olgumuzda sözü edilen duruma kısmen uyan bir nötrofilik kompozisyon gözlenmektedir. Ancak blastik formasyondaki hücrelerin diğer genç hücelere göre biraz daha yüksek oranda (yaklaşık %10) olduğu dikkati çekmektedir. KML'de genellikle bazofil ve eozinofillerde de artış görülür. Olgumuzda bu hücre gruplarında belirgin bir artış gözlenmemiştir.

Anemi, tanı konulduğunda çoğunlukla (% 90 olguda) hafif derecededir. Ancak bizim olgumuzda olduğu gibi (% 10 olguda) derin anemi de görülebilmektedir(2).

KML'de trombosit sayısının hastaların yaklaşık % 50'sinde oldukça yüksek olduğu ve 1 milyon /mm³'ün üzerine çıkabildiği, trombositopeninin ise nadiren görüldüğü bilinmektedir (1,2,4). Olgumuzda trombosit sayısı normal sınırlarda olup, periferik yaymada dev trombosit kümelerine rastlanmıştır.

Lökosit içi alkalen fosfatazi (LAP) değerlerinin bu hastalıkta düşük olduğu bildirilmektedir (2). Olgumuzda yetersiz laboratuvar imkanları nedeniyle, LAP seviyelerini tesbit edemedik. Öte yandan, hücre üretim ve turnover'indeki artışı gösteren serum ürik asid ve laktik dehidrogenaz seviyelerindeki yükselmelere olgumuzda da rastladık.

LDH seviyesinde gözlenen yükselmenin, hastamızda hepatik infiltrasyon nedeniyle gelişebilecek olan hepatosellüler hücre yıkımına da bağlı olabileceğini düşündük. B12 vitamini ve transkobalamin seviyelerini, yine yetersiz laboratuvar koşulları nedeniyle belirleyemedik.

Yine KML'de nadir görülen, hiperkalemi ve akselere yahutta blastik fazın belirtilerinden biri olarak kabul edilen hiperkalsemiye olgumuzda rastlamadık.

KML'nin tedavisinde en sık kullanılan ilaç busulphan'dır. Bunun yanında cyclophosphamide gibi alkile edici ajanlar ve antimetabolitler de etkili bulunmuştur (1). Kronik fazdaki hastalarda etkili olan diğer bir ilaç hydroxyurea'dır (1,2). Akut lökostatik ve trombotik komplikasyonların tedavisinde cytosine arabinoside ve hydroxyurea'nın yanında, beyaz küre sayısını süratle düşürmek amacıyla lökoforesis de uygulanabilir(1,2). Beyaz küre sayısını düşürmek ve dalağı küçültmek için splenik radyasyondan da yararlanmak mümkündür(1,2,6). Bir başka seçenek ise kemik iliği transplantasyonudur.

SUMMARY :

CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA IN CHILDHOOD.

Chronic myelogenous leukemia (CML) is a cronic form of leukemia originating from a primitive myeloid stem. It forms a typical example of the myeloproliferative diseases and the median age is seen after the fourth decade. CML is uncommon prior to the age of 20. However we have diagnosed CML in a case thirteen years old. We have published it because since we have found this case very interesting.

KAYNAKLAR :

- 1- Clarkson. B.: The chronic leukemias. Cecil Text Book of Medicine, W.B. Saunders Company, 18 th. edition. Volume: 1, 1988, P: 988-993.
- 2- Wintrobe. M.: Chronic myeloid Leukemia. Clinical Hematology. Eighth edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1981, p: 1565-1595.
- 3- Altman A.J. : Chronic leukemias of childhood. The Pediatric Clinics of North America, Volume 35, Number: 3, 1988. p: 765-788.
- 4- Nathan DG., Oski F.A.: Hematology of Infancy and Childhood. W.B. Saunders Company, 1974, p: 698.
- 5- Torunoğlu M: Dolaşım, Solunum ve Kan Hastalıkları Fizyopatolojisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Say: 412, 1981. P: 389-394.
- 6- Adamson J.W.: The myeloproliferative Diseases. Harrison's Principles of Internal Medicine, Eleventh Edition Mc. Graw- Hill Book Company, 1986, p: 1527-1527.