

Çocukluk çağı kronik Myeloid Lösemilerinin iki tipi, iki olgu sunumu

Ümran ÇALIŞKAN*, Kaan DEMİRÖREN*, Hasan ACAR**, Saadet DEMİRÖREN*

* S.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

** Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Kronik myelositer lösemi (KML) çocukluk çağı lösemilerinin %2-5'ini oluşturur. Adult tip ve juvenil tip şeklinde iki formu vardır. Juvenil tipi (J-KML) çocukluk çağı tüm myelodisplastik sendrom vakalarının %18'ini oluşturmaktadır. Adult tip ise (A-KML) çocukluk çağında juvenil tipten iki kat daha fazla görülür. Lökositoz, splenomegali, lenfadenopati, periferik yaymada kemik iliği elemanlarının görülmesi ortak bulgulardır. Ciltte döküntü, monositoz, fetal hemoglobinin %10'dan fazla oluşu ve Philadelphia (Ph) kromozomunun olmayışı J-KML için tipik bulgular olup, kemik iliğinde megakaryosit ve eozinofilik serinin artmış olması, lökosit sayısının 100000/mm³'den fazla oluşu ve Ph kromozomu varlığı A-KML için karakteristik bulgulardır. Çocukluk çağında kronik lösemilerin nadir görülmesi dolayısıyla, bahsedilen bulgulara sahip, biri üç yaşında olup juvenil tip, diğeri dört yaşında olup adult tip KML tanısı alan iki vakayı literatür bilgilerini gözden geçirerek sunmayı düşündük.

Anahtar Kelimeler: Kronik myelositer lösemi, adult tip, juvenil tip, Philadelphia kromozomu, çocukluk çağı.

SUMMARY

Two types Of chronic Myeloid Leukemia In childhood, two cases report.

Chronic myeloid leukemia accounts for 2-5% of cases of childhood leukemia. There are two types: adult type (A-CML) and juvenile type (J-CML). Juvenile type accounts for 18% of cases of the childhood myelodysplastic syndrome. Adult type is seen in the childhood period two fold of juvenile type. Leucocytosis, splenomegaly, lymphadenopathy, bone marrow elements in the periferic smear are the common findings. Skin rash, monocytosis, fetal hemoglobin above 10% and absence of Philadelphia (Ph) chromosome are the typical findings of J-CML and increase in the number of the megakaryocytic and eosinophilic series in the bone marrow, leucocytosis above 100.000/mm³ and existence of Ph chromosome are the typical findings of A-CML. Since the chronic leukemia cases are rarely seen in the childhood period, we aimed to present two cases having mentioned symptoms, one of which is a 3 years old boy diagnosed as J-CML, the other is 4 years old boy diagnosed as A-CML.

Key Words: Chronic myeloid leukemia, adult type, juvenile type, Philadelphia chromosome, childhood.

Kronik myelositer lösemi (KML) çocukluk çağı lösemilerinin %2-5'ini oluşturur. Adult tip ve juvenil tip şeklinde iki formu vardır. (1-4)

Juvenil kronik myelomonositik lösemi (J-KML) kronik myeloid lösemisinin iki tipinden biridir. Çocukluk çağı tüm myelodisplastik sendrom vakalarının %18'ini oluşturur. Başlangıç yaşı vakaların %40'ında bir, %60'ında iki yaşın altındadır. Erkeklerde iki kat daha fazla görülür. En sık semptom ateş, en sık fizik mu-

ayene bulguları yüzde döküntü, lenfadenopati, splenomegali, kanama diatezine ve solunum yolu ait bulgulardır. (1,2)

Periferik kanda lökosit sayısı 10000/mm³'ün üzerinde, genellikle 50000/mm³'ün altında, monosit sayısı 1000/mm³'den fazla ve trombositler azalmış olarak görülür. İmmatür myeloid hücreler, normoblastlar ve nadir blast mevcuttur. Kemik iliğinde myeloid seri artış gösterir, bunun da %5-10'unu mo-

Haberleşme Adresi: Dr. Ümran ÇALIŞKAN, S.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

Geliş Tarihi : 16.02.2001

Yayına Kabul Tarihi : 12.07.2001

nositler ve azını da blastlar oluşturur. Fetal (Hb) düzeyi %10'un üzerindedir. (1-5)

Olguların %22'sinde çeşitli sitogenetik anomaliler bildirilmiştir. Philadelphia kromozomu (t(9;22)) bulunmaz. Monozomi 7 bütün vakaların %16'sında görülür. Monozomi 7 çocukluk çağı myelodisplastik sendromu vakalarında en sık görülen sitogenetik anomalidir, fakat "monozomi 7" ile birlikteliği olan özel bir sendrom da tariflenmiştir. J-KML ile pek çok özellikleri benzeyen ve her ikisi de myelodisplazinin FAB sınıflamasına göre sınıflandırılan "monozomi 7 sendromu" fetal Hb'in nadiren yüksek oluşu, erken dönemde trombositopeninin olmayışı, çoğu hastaların akut myeloid lösemiye dönüşümü ve ailevi olması ile J-KML'den ayrılır. (1,2)

Kür için tek tedavi şekli yüksek doz bir alkilleyici ajan, total vücut ışınlanması ve kemik iliği transplantasyonudur. Kemoterapinin etkisi sınırlıdır. Prognoz oldukça kötüdür ve ortalama yaşam süresi 9 aydan daha azdır. (1)

Adult KML (A-KML) çocukluk çağında juvenil tipen iki kat daha fazla görülür (4). Erkeklerde görülme sıklığı kızlardan iki kat fazladır. A-KML 4 yaş altında nadir görülür. En sık görüldüğü yaşlar 10-14 yaşlarıdır. En sık şikayetler ateş, halsizlik, ağrı, kilo kaybı ve abdominal şişkinliktir. En bariz bulgular fizik muayenede splenomegali, periferik kanda ise genellikle $100000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindeki lökosit sayısıdır. Anemi olabilir, varsa genellikle normokrom normositerdir. Trombositler artış gösterebilir veya azalabilir. Dolaşan lökositler myeloid farklılaşmanın tüm evrelerine ait hücreleri içermektedir. Kemik iliğinde myeloid, megakaryositer, eozinofilik ve bazofilik seride artış görülmektedir. Blast sayısı kronik fazda genellikle %5'in altındadır. (1-6)

A-KML'li hastaların %90-95'inde Philadelphia (Ph) kromozomu görülmektedir. Bu translokasyon sonucu oluşan bcr/abl gen birleşiminin hastalığın patogenezinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Moleküler sitogenetik çalışmalar ile Ph kromozomu olmayan KML'li bireylerde de bcr-abl gen birleşiminin olduğu gösterilmiştir. (1-8)

A-KML'nin klinik gidişi üç fazlı olup ilk faz kronik seyirlidir ve ortalama 2.5 yıl sürer. Bunu hızlanmış faz izler. Bu fazda giderek bazofil sayısı artar, trombosit sayısı artmaya ya da daha çok azalmaya başlar, tedaviye dirençli lökositoz gelişir, nötrofil fonk-

siyonları bozulur, anemi ortaya çıkar, lökosit alkalen fosfataz artabilir, splenomegali artar ve myelofibroz gelişir. İlk anomalilerin yanısıra yeni kromozomal anomaliler meydana gelebilir. Bu faz da genellikle 3-6 ay sürüp akut blastik lösemi ile neticelenir. Akut blastik lösemisinin 3/4'ü myeloid, 1/7'ü lenfoid karakterdedir. (1-5)

Kronik fazda klasik tedavi busulfan veya hidrokortikosteroidlerle monoterapi şeklindedir. Son zamanlarda interferon tedavisi yaygınlık kazanmıştır. Bu tedavi ile hematolojik düzelme ile birlikte Ph kromozomu geçici bir süre de olsa elimine edilebilmektedir. Sitogenetik remisyonda elde edilebilmesine rağmen, bcr-abl gen birleşiminin PCR yöntemi ile analiz edildiğinde minimal seviyede mevcut olduğu bildirilmiştir. İnterferon tedavisi ile birlikte blastik ve hızlanmış dönem, dolayısıyla yaşam süresi daha uzun olmaktadır. Kombine tedaviler denenmiştir. Blastik faz ise geliştiği lösemi tipine göre uygun kombine tedavi gerektirir, ancak tedaviye yanıt iyi değildir. Tek doğru ve küratif tedavi ise mümkün olduğunca en kısa sürede yapılacak olan allojeneik kemik iliği naklidir. (1-4)

Çocukluk çağında kronik myelositer lösemi nadir görüldüğünden farklı iki tipinde tanı alan iki vakayı sunmayı uygun gördük.

I. OLGU

Hasta ateş, vücutta kırmızı lekeler ve karın ağrısı şikayeti ile getirilen üç yaşında bir erkek çocuğu. Şikayetleri bir aydır mevcut olup değişik antibiyotikler kullanmasına rağmen düzelmemişti. Özgeçmişinde ve soy geçişinde önemli bir özellik, anne ile baba arasında akrabalık yoktu.

Fizik muayenesinde boyunda en büyüğü 1,5 cm çapında, aksiller ve inguinal bölgede daha küçük olmak üzere çok sayıda lenfadenopatileri vardı. Ekstremitelerinde, gövde ön ve arka tarafta nodüler tarzda 1 cm çapında hiperpigmente cilt lezyonları ve yüzde 1-2 mm çapında cilt renginde papüler cilt lezyonları mevcuttu. Karaciğer ile dalak 3-4 cm kadar ele geliyordu. Akut tonsillit tablosu vardı. Diğer sistem muayeneleri ve vital bulguları normaldi.

Laboratuvar tetkiklerinde lökosit sayısı $59800/\text{mm}^3$, Hb değeri 10.3 g/dl, trombosit sayısı $88000/\text{mm}^3$, eritrosit sedimentasyon hızı 2 mm/saat, C-reaktif protein (++) , AST, ALT, LDH ve ürik asit dahil olmak üzere kan biyokimyası ve idrar tetkiki normal olarak

bulundu. Periferik yaymasında %57 nötrofil, %14 lenfosit, %8 monosit, %12 çomak, %3 myelosit, %2 promyelosit, %1 eozinofil, %2 normoblast ve %1 myeloblast mevcuttu. Trombositler en fazla altılı kümeler halindeydi. Eritrositler normokrom ve normositerdi. Kemik iliğinde hiperselülerite, normoblastik eritropoez, belirgin granülositer seri hiperplazisi mevcuttu. Megakaryosit görülmezken, trombositler nadir ve tekli idi. Atipik hücre izlenmedi. %22 nötrofil, %9 lenfosit, %10 monosit, %24 çomak, %16 myelosit, %3 metamyelosit, %15 promyelosit, %1 eozinofil mevcuttu. Hepatit A, B, C, HIV, EBV, CMV, salmonella, brucella, tüberküloz için yapılan tetkikler ve ANA, antiDNA negatif sonuç verdi. Fetal Hb %31.9 bulundu. Lökosit alkalen fosfatazi artmış olarak tespit edildi (%170). Batın ultrasonografisinde karaciğer ve dalak büyüklüğünden başka bir özellik yoktu. Akciğer filmi normaldi. Sitogenetik incelemede kromozom anomalisine rastlanmadı.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda J-KML tanısı alan hastaya tek tedavi seçeneği olan kemik iliği nakli için gerekli ön hazırlıklar başlatıldı.

II. OLGU

Dört yaşında bir erkek çocuk boyunda şişkinlikler ve iştahsızlık sebebiyle getirildi. Boyundaki şişkinliklerden ilk kez iki yaşındayken farkında olunmuş, büyümüş oldukları da iki gün önce farkedilmişti. Anne ile baba arasında akrabalık yoktu.

Fizik muayenesinde en büyüğü her iki submandibular bölgede (1x0,5 cm) olmak üzere, servikal, oksipital, aksiller ve inguinal 1 cm'yi geçmeyen lenfadenopatileri mevcuttu. Karaciğer 5 cm, dalak inguinale kadar ele geliyordu. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Kan sayımında beyaz küre sayısı 243000/mm³, Hb 8.3 g/dl, trombosit sayısı 342000/mm³ idi. Kan biyokimyasında LDH 3068 U/L, ürik asit, AST, ALT ve diğer parametreler, tam idrar tetkiki ve eritrosit sedimentasyon hızı normal idi. Periferik yayması kemik iliği görümümündeydi (%4 promyelosit, %20 myelosit ve metamyelosit, %62 nötrofil, %10 lenfosit ve %4 bazofil mevcuttu). Trombositler bol ve kümeli olarak izlenmekteydi. Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde belirgin granülositer ve megakaryositer hiperplazi, bazofilik ve eozinofilik formlarda artış mevcuttu. %3 myeloblast tespit edildi. Akciğer filmi normaldi. Batın ultrasonografisi hepatosplenomegali haricinde bir pa-

toloji olmadığı şeklinde rapor edilmişti. Viral çalışmaları (hepatit A,B,C, HIV, CMV antikorları, monotest), salmonella ile brucella aglütinasyon testleri ve tüberkülin deri testi negatifti. Direkt Coombs (-) idi. Vitamin B12 yüksek (1200 pg/ml), folik asit normal olarak tesbit edildi. Fetal Hb normal bulundu. Lökosit alkalen fosfataz normaldi (%90). Kemik iliğinden yapılan sitogenetik çalışmada elde edilen metafazların kalitesinin düşük olması nedeni ile Ph kromozomunun varlığı hakkında tereddütte kalındı. Bu yüzden hastanın direkt kemik iliğinden hazırlanan preparatlarında bcr ve abl problemleri (Vysis) kullanılarak flurosan in situ hibridizasyon (FISH) tekniği ile hem metafaz, hem de interfaz hücrelerinde bcr-abl gen birleşiminin olduğu tesbit edildi.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda A-KML tanısı alan hastaya kemik iliği nakli yapılması amacıyla ön hazırlıklar ve bu süreç devam ederken interferon ile hidroksiüre tedavisi başlandı. Olgu halen bu tedaviyi almaktadır.

TARTIŞMA

Her iki vakamızda fizik muayene ve kan bulguları KML tanısını düşündürmekteydi. Bu amaçla yapılan kemik iliği aspirasyonu incelenmesinde her iki vaka için KML tanısı kondu. Hastanın lökomoid reaksiyonla ayırıcı tanısı amacıyla olası viral ve bakteriyel etkenler için yapılan tetkikler bir infeksiyonun olmadığını göstermekteydi. Elde edilen bulgular hastamızda başka bir primer veya metastatik malign hastalığı düşündürmüyordu.

Olgularımızın KML'nin adult veya juvenil tipinden hangisine uyduğu incelendi. Tablo I'de her iki vakanın bazı özellikleri özetlenmektedir (Tablo). Ciltte döküntü, sık bakteriyel enfeksiyon, monositoz, lökositozun 100000/mm³'ü geçmemesi J-KML için, kemik iliğinde megakaryosit ve eozinofilik serinin artmış olması, lökosit sayısının 100000/mm³'den fazla oluşu A-KML için alışıldık bulgulardır (1-5). Bu bulgulara göre ilk vaka J-KML ile ikinci vaka ise A-KML ile uyumludur. Fetal Hb'in %10'dan fazla oluşu J-KML için tipiktir, A-KML'de ise %10'a kadar yükselebilir (1-5). İlk olguda fetal Hb'in %31.9 oluşu J-KML, ikinci vakada fetal Hb'in olmayışı daha çok A-KML ile uyumludur. Ph kromozomu J-KML'de yok iken, A-KML'de müspettir (1-5). Birinci olguda Ph kromozomu tespit edilmezken, ikinci olguda Ph kromozomu hakkında tereddütte kalınmış ve FISH me-

Tablo I: Olguların bazı klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Klinik ve laboratuvar bazı özellikler	1. olgu	2. olgu
Ciltte döküntü	Mevcut	Yok
Bakteriyel enfeksiyonlar	Mevcut	Yok
Monositoz	Mevcut	Yok
Fetal Hb	%31.9	Yok
Lökosit sayısı (/mm ³)	59000	243000
Kemik iliğinde artmış megakaryosit	Yok	Mevcut
Kemik iliğinde artmış eozinofil	Yok	Mevcut
Ph kromozomu	Yok	Mevcut?
Bcr-abl gen birleşimi	Bakılmadı	Mevcut
Lökosit alkale fosfatazi	Yüksek	Normal

todu ile bcr/abl gen birleşimi gösterilmiştir. Bcr/abl gen birleşimi A-KML'de alışıldık bir bulgu iken J-KML'de de nadir olarak bulunabilmektedir (1-5,9,10). Bu nedenle birinci olgu J-KML'ye uymakta, ikinci olgu ise A-KML'ye daha yakın görülmektedir. A-KML tanısı alan olgumuzda, lökosit alkale fosfatazi düşük olması gerekirken normal olarak bulunmuştur. Lökosit alkale fosfatazi postmitotik granulositlerin bir belirleyicisidir ve A-KML'de lökosit alkale fosfatazin mRNA'sının eksikliğine bağlı olarak azalmış veya yoktur. A-KML'de az da olsa normal bu-

lunabileceği, bir enfeksiyon esnasında veya blastik faz öncesinde yükseldiği bilinmektedir. Hastamızda aktif bir enfeksiyon bulgusu yoktu (11,12).

Her iki tipte vitamin B12'nin artışı görülebil-mektedir. Bunun, lökositlerden derive olan B12 vitaminini bağlayan proteinin artması sonucu olduğu düşünülmektedir (3). LDH'nın yüksek oluşu, normokrom normositer bir anemi, normal trombosit sayımı A-KML'de beklenen bulgulardır (1-5). Anemi ve trombositopeni J-KML'de artmış olan TNF salınımına bağlı olarak beklenen bir bulgudur (1).

A-KML tanısı alan olgumuzun lenfadenopatilerinin iki yıl önce farkedilmiş olması, lökosit sayısının oldukça yüksek olması, hafif bazofilisi, splenomegalisinin ileri derecede oluşu ve lökosit alkale fosfatazinin düşük olmak yerine normal bulunuşu hastanın hızlanmış faza yakınlaşmış olabileceğini düşündürmektedir (3,5).

Sonuç olarak, KML çocukluk çağında nadir görülen, çeşitli kromozomal anomalilerle birlikte bulunabilen, farklı ve benzer özellikleri olan iki tipi mevcut bir hastalıktır. Kesin ve tek tedavisi kemik iliği nakli olduğundan kesin tanısında gecikilmemeli ve gerekli çalışmalar bir an önce başlatılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, third edition. Academic Press, San Diego, USA 2000:344-7, 399-406.
2. Chessells JM. Myelodysplastic syndromes. Roberts IAG, Dokal IS. Adult-type chronic myeloid leukemia. In: Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS editors. Pediatric Hematology, second edition. Churchill Livingstone, London. England 1999:92-4, 403-16.
3. Grier HE, Civh CI. Myeloid leukemias, myelodysplasia and myeloproliferative disease in children: In Nathan DG, Orkin SH editors. Nathan's and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 5th edition. WB Saunders Company, Philadelphia. USA 1998:1300-7.
4. Steuber CP. Chronic myeloproliferative disorders: In Steuber CP, McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, editors. Oski's Pediatrics, third edition. Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia. USA1999:1504-5.
5. Pereira IT. Chronic myeloproliferative disorders: In Stiene-Martin EA, LotSpeich-Steminger CA, Koepke JA, editors. Clinical Hematology Principles, Procedures, Correlations, second edition. Lippincott, Philadelphia. USA, 1998:455-72.
6. Crist WM. Chronic myelogenous leukemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 16th edition. WB Saunders Company, Philadelphia USA 2000:1547-8.
7. Chinnappan D, Verma IC, Choudhry VP, Arya LS. Cytogenetics investigation in childhood chronic myeloid leukemia. Indian J Pediatr 2000;67(2):107-12.
8. Acar H, Stewart J, Connor MJ. Philadelphia Chromosome in Chronic Myelogenous Leukemia: Confirmation of Cytogenetic Diagnosis in Philadelphia Positive and Negative Cases by Fluorescence In Situ Hybridization. Cancer Genet Cytogenet 1997;94:75-8.
9. Acar H, Caliskan U, Cora T. Paediatric myelodysplastic syndrome (MDS) and juvenile chronic myelogenous leukaemia (JCML) detected by cytogenetic and FISH techniques. Clin Lab Haematol 1999;21(6):403-6.
10. Mahon FX, Labourey E, Aurich-Costa. Philadelphia negative BCR-ABL positive chronic myeloid leukemia mimicking juvenile chronic myeloid leukemia in a 2 year old child, Leuk Lymphoma 1997;26:615-9.
11. Bosch F, Cervantes F, Rozman M, Terol MJ. Granulocyte alkaline phosphatase activity in the chronic phase and blastic crisis of chronic myeloid leukemia. Sequential study of 43 patients. Sangre (Barc) 1992;37(4):245-7.
12. Dotti G, Garattini E, Borleri G. Leucocyte alkaline phosphatase identifies terminally differentiated normal neutrophils and its lack in chronic myelogenous leukaemia is not dependent on p210 tyrosine kinase activity. Br J Haematol 1999;105(1):163-72.