

Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Geçici Spontan Remisyon (3 Olgu Nedeniyle)

Ahmet Faik Öner*, Şükrü Arslan*, Avni Çelik*, Dursun Odabaşı*, Abdullah Ceylan*

Özet: Bu makalede geçici spontan tam remisyon (STR) gösteren 3 akut lenfoblastik lösemili çocuk hasta bildirilmiştir. Bu olgularda geçirdikleri enfeksiyonlara ve anemileri nedeniyle uygulanan kan ve kan ürünü transfüzyonlarına dikkat çekilmiş ve literatür bilgileri ile birlikte tartışılmıştır. Üç hastaya da ailelerin kemoterapiyi reddi veya izlemiden çıkmaları nedeniyle tedavi verilememiştir. Hastalarımızın hepsinde bir süre sonra relaps gözlenmesi, STR gösteren akut lösemili hastalarda lösemi tanısını takiben başlanan kemoterapiye devam edilmesi gereğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Spontan tam remisyon.

Akut lösemi hematopoietik veya lenfoid öncül hücrelerin kemik iliği ve periferik kanda kontrolsüz şekilde çoğalmasıyla karakterize malign bir hastalık grubudur. Akut lösemiler çocukluk çağında görülen kanser olgularının ortalama % 35'ini oluşturmaktadır. Çocukluk çağı akut lösemi olgularının % 80'i lenfoblastik, % 20'si myeloblastik tiptedir. Kemoterapi ile 1950'li yıllardan itibaren yaşam süresinde artan oranda uzama sağlanmıştır. Bugün için yoğun ve destekleyici tedavi protokolleri ile çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemili hastalarda 5 yıllık yaşam süresi % 70-80 oranına yükselmiştir (1). Bununla birlikte bu hastalarda kan transfüzyonu veya enfeksiyonu izleyen dönemde spontan tam remisyon (STR) olguları bildirilmiştir. STR yaklaşık yüz yıldan beri bilindiği halde bildirilen olgu sayısı azdır (2,3). Bu yazıda oldukça seyrek görülmesi nedeniyle geçici STR gözlenen 3 olgu bildirilmiştir.

OLGU 1: 12 yaşında erkek hasta, bir haftadan beri olan burun kanaması yakınması ile getirildi. Fizik muayenede servikal lenfadenopati, hepatosplenomegalisi olan hastada Hb: 6.8 g/dl, lökosit sayısı: 11100/mm³, trombosit sayısı: 89000/mm³ olarak bulundu. Formülde atipik lenfositleri görülmesi nedeniyle kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği incelemesinde; hipersellüler, yaygın, tek tip gevşek kromatin yapısına sahip, yer yer nükleolus içeren, stoplazmasını kaybetmiş, düzensiz yapıda

American-British: FAB) sınıflamasına göre akut lenfoblastik lösemi (ALL-L₁) olarak kabul edildi. Anemisi nedeniyle 1 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hastaya ateşi nedeniyle ampisilin-sulbactam ve amikasin tedavisi başlandı. ALL indüksiyon tedavisi planlanan hasta ailenin isteği üzerine taburcu edildi. Daha sonra anamnezinde; hastanın taburcu olduktan bir hafta sonra Ankara Sami Ulus Çocuk Hastanesine götürüldüğü, fizik muayene, laboratuvar ve kemik iliği bulgularının normal olduğu bildirildiği ve herhangi bir tedavi önerilmediği öğrenildi. Hasta daha sonra normal fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla kliniğimizce bir buçuk ay süre ile izlendi. Bu süre sonunda ilk başvurudaki benzer bulgularla getirildi, yapılan incelemelerle relaps olduğu gözlenen hastaya ALL indüksiyon tedavisi başlandı, ancak tedavi sırasında araya giren nötropenik sepsis nedeniyle yatışının 10. gününde exitus oldu.

OLGU 2: 4.5 yaşında kız hasta; ateş, solukluk, halsizlik yakınması ile getirildi. Fizik muayenede alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan hastada Hb: 6.1g/dl, lökosit: 17100/mm³, trombosit: 52000/mm³ olarak bulundu. Formülde %86 atipik lenfositleri görülmesi üzerine yapılan kemik iliği incelemesinde; tüm sahada tek tip, gevşek kromatin yapısına sahip, nükleolus içeren, stoplazması belirgin, düzensiz yapıda lenfoblastik hücre infiltrasyonu saptandı. Bu bulgularla ALL-L₂ olarak kabul edilen hasta yatırıldı, eritrosit süspansiyonu verildi ve alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle ampisilin-sulbactam ve amikasin tedavisi başlandı. Kemoterapi başlanamayan hastada hematolojik bulgularının normal olması üzerine yatışının 11. gününde yapılan kemik iliği incelemesinde sellüler kemik

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Van

Yazışma adresi: Dr. Ahmet Faik ÖNER

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Maraş Cad. VAN

lenfoblastik hücre infiltrasyonu görüldü. Hasta bu bulgularla Fransız, Amerikan, İngiliz (French-

iliği ve blast sayısı % 2 idi. Hastaya ALL indüksiyon tedavisi planlandı ancak aile kemoterapiyi reddetti. İki ay sonraki kontrolde fizik muayene ve hematolojik bulguları normaldi. Ancak 5 ay sonraki kontrolde relaps olduğu belirlendi. ALL St Jude total XIII protokolü başlanan hasta halen 8 aydan beri remisyonda ve idame tedavisi almaktadır.

OLGU 3: 4 yaşında kız hasta bir aydan beri olan burun kanaması yakınması ile getirildi. Yapılan incelemede purpurik döküntüleri, aksiller lenfadenopatisi vardı. Hb:3.2 g/dl, lökosit: 1500/mm³, trombosit: 20000/mm³, periferik yaymada atipik hücreleri vardı. Hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonu incelemesinde hiposellüler ve tek tip stoplazmasını kaybetmiş, düzensiz, gevşek kromatin yapısına sahip, morfolojik olarak L₁ kabul edilen lenfoblastik hücre infiltrasyonu vardı. ALL kabul edilen hastaya iki kez kan transfüzyonu yapıldı. Ancak tedavi başlanamayan hastanın bir hafta sonra lökopenisi ve formülde atipik hücreleri kaybolması nedeniyle kemik iliği aspirasyonu incelemesinde blast sayısı % 5'den azdı. Bir hafta sonra kontrole gelmek üzere taburcu edilen hasta, ancak yakınmalarının tekrarlaması üzerine bir yıl sonra getirildi. Yapılan incelemelerde Hb:5.8g/dl, lökosit: 2500/mm³, trombosit sayısı 32000/mm³ ve kemik iliği aspirasyonunda bir yıl öncekine benzer şekilde lenfoblastik hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Kemik iliğinin histopatolojik incelemesinde bu hücrelerin CD19, CD 20 yüzey antijeni taşıdıkları belirlendi. ALL (B hücre serili) relaps olduğu belirlenen hastaya St Jude total XIII protokolü başlandı. Ancak hasta indüksiyon tedavisinin 10. gününde araya giren enfeksiyon nedeniyle exitus oldu.

Tartışma

Akut lösemili hastalarda STR 1878'den beri bilinmektedir. 1950'li yıllardan itibaren bu hastalara beklenmeden kemoterapi başlandığı için STR olguları azalmıştır (1,2). Bizim vakalarımızda araya giren hastalıklar nedeniyle STR gözlemlendi. İlk olguda bir kaç gün sonra başka bir merkezde yapılan kemik iliği ve bizim klinik gözlemlerimiz hastanın remisyona girdiğini göstermekteydi. Diğer iki olguda kemoterapi planlandığı halde aileler tedaviyi reddetmiş veya izlemekten çıkmıştı.

Zipursky ve arkadaşları yaptıkları literatür derlemesinde Down sendromlu çocuklardaki görülen lösemi olgularının %20'sinin geçici olduğunu, bu geçici olguların da % 20'sinde sonradan relaps geliştiğini bildirmişlerdir (3). Literatürdeki STR olgularının büyük kısmında

ise bir enfeksiyon veya kan transfüzyonu olduğuna dikkat çekilmiştir (1,2,4). Sözkonusu olgularda remisyona sebep olan kan transfüzyonu veya enfeksiyon gibi etkenler bulunsa da, bu olgular kemoterapi almadıklarından genel olarak STR olarak nitelendirilmişlerdir. Ayrıca graft versus host hastalığı, beyaz küre sayısı, kemik iliği sellüleritesi, natural killer hücrelerinin varlığı, hipergamaglobulinemi, sitokin ve bazı sitogenetik anomalilerin antilösemik etkileri olduğu ileri sürülmüştür (4,5,6). Bizim olgularımızın hepsinde kan transfüzyonu, ikisinde ise ilaveten enfeksiyon söz konusu idi. Takatsuki ve arkadaşları yoğun kan transfüzyonu yapılan aplastik anemi veya akut lösemili hastaların anti adult T-cell lösemi-lenfoma antijeni (anti-ATLA) geliştirdiklerini bildirmişlerdir (7). Bu bulgu literatürde dikkat çekilen kan transfüzyonunun, anti-ATLA veya benzer bir mekanizma ile etki ettiğini düşündürmektedir. Kan transfüzyonunun antilösemik etkisinin de olabileceğini göz önüne alarak indüksiyon tedavisi sırasında Hb düzeyini yüksek tutmanın yararlı olacağı kanısındayız.

Bilindiği gibi, enfeksiyonlar konağın immun reaksiyonunu önemli ölçüde etkilemektedirler. Son yıllarda kanser tedavisinde hastaların immun yanıtını değiştirmeye yönelik değişik tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında intravezikal BCG uygulanması, tümör hücrelerinin (tümör nekrozis faktör- α , interlökin-2 gibi) sitokinlerle veya T lenfositlerin ve dentritik hücrelerin genetik olarak immun yanıtının modifikasyonu sayılabilir (8,9). Bu bilgiler ışığında bizim olgularımızda enfeksiyon sonrası gelişen STR, bu hastalarda immunoglobulin veya sitokin düzeylerindeki değişiklikler gibi immun yanıtındaki önemli değişiklikleri düşündürmektedir (4).

Hastalarımızın hepsinde değişik sürelerde relaps gelişmiştir. Bu nedenle literatürde de önerildiği gibi remisyona girse dahi bu hastaların kemoterapisine devam edilmelidir.

Transient Spontaneous Complete Remission In Acute Lymphoblastic Leukemia In Children (Three Cases Presentation)

Abstract: In this article, 3 child patients with acute lymphoblastic leukemia showing transient spontaneous complete remission (SCR) were presented. The role of blood transfusion and/or infection in obtaining transient SCR have been emphasized, and possible mechanisms have been discussed. Induction treatment could not continued in these patients because of refusing or discontinuing

chemotherapy of their parents. Because relaps occurred in all patients we have noticed that chemotherapy should be continued in patients presenting SCR.

Key words: *Acute lymphoblastic leukemia, Spontaneous complete remission*

Kaynaklar

1. Charak BS, Parikh PM, Giri N, Ahuja RP, Advani SH: Spontaneous remission in acute lymphoblastic leukemia. Indian J Cancer 26:10-13,1989.
2. Yetgin S, Tuncer M, Güler E, Özbek N: Spontaneous complete remission in a child with acute lymphoblastic leukemia. Turkish J Pediatr 38: 227-229, 1996.
3. Zipursky A, Peeters M, Poon A: Megakaryoblastic leukemia and Down's syndrome: a review. Pediatr Hematol Oncol 4: 211-230,1987.
4. Mitterbauer M, Fritzer SM, Mitterbauer G, et al: Spontaneous remission of acute myeloid leukemia after infection and blood transfusion associated with hipergamaglobulinemia. Ann Hematol 73: 189-193, 1996.
5. Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm Ch, et al: Donor leukocyte transfusions treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. Blood 76: 2462-2465, 1990.
6. Tucker J, Murphy MF, Gregory WM, et al: Apparent removal of graft-versus-leukemia effect by the use of leucocyte-poor blood components in patients with acute myeloblastic leukemia. Br J Haematol 73: 572-574, 1989.
7. Takatsuki K, Yamaguchi K, Kawano F, et al: Clinical aspects of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). Int Symp Princess Takamatsu Cancer Res Fund (abstract) 15: 51-57, 1984.
8. Harry WH, MD: Intravesical therapy for superficial bladder tumors. In: Current urologic therapy. Edited by: JJ kaufman JJ (2nd ed). Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp: 290-293.
9. Whu P: Current challenges in cancer gene therapy. J Int Med 242 (Suppl 740): 109-114, 1997.