

Lökostaz Sonrası İntrakraniyal Kanama Gelişen Akut Myeloid Lösemi'li (AML) Bir Olgu Sunumu

Murat Doğan*, Ertan Sal*, Mehmet Açıkgöz*, Aydın Bora**, A. Faik Öner*

Özet:

Akut lösemili önemli sayıdaki hasta herhangi bir kemoterapi şansına sahip olmadan, erken dönemde gelişen ciddi komplikasyonlarla kaybedilmektedir. Bu erken mortaliteden kanama, lökostaz ve daha az olasılıkla da infeksiyonlar sorumludur. Akut lösemi tanısı alarak yoğun kemoterapi uygulanan hastalarda, trombosit transfüzyonu ve disemine intravasküler koagülasyonun (DIC) tedavisindeki ilerlemeler ağır hemorajik komplikasyonların insidansını azaltmışsa'da spontan intrakraniyal hemorajiye bağlı ani ölümler halen devam eden önemli bir sorundur. Akut myeloid lösemi (AML) tanısı alan 11 yaşındaki erkek hastaya hiperlökositozu nedeni ile intravenöz sıvı, allopürinol ve hidroksiüre başlandı. Hidroksiüre başlandıktan dört saat sonra şuur bulanıklığı, halüsinasyon gelişti. İntrakraniyal kanaması olan olgu takipte exitus oldu. Bu olgu bu tür vakalarda acil intravenöz sıvı, allopürinol ve kemoterapi ile birlikte geciktirilmeden lökoferez uygulanmasının gerektiğini vurgulamak amacı ile sunuldu.

Anahtar kelimeler: İntrakraniyal kanama, akut myeloid lösemi, lökostaz, çocuk

Hiperlökositoz, özellikle akut lösemi hastalarında aşırı blast artışı beyaz küre (WBC>100.000/microL) ile karakterize klinik tablodur. Akut lösemi hastalarının %5-8.5'inde tanı sırasında hiperlökositoz görülmektedir (1,2). Hiperlökositoz akut lösemilerin tümünde görülebilse de daha sık olarak çocukluk dönemi akut lenfoblastik (ALL), erişkin miyelomonositik (FAB-M4) ve monoblastik (FAB-M5) lösemilerinde görülmektedir (2,3). Lökostaz, progressif ve fatal seyirli bir klinik tablodur ve akut lösemi hastalarında, erken dönem mortalitesinin %20-40 nedenini oluşturur (4). Lökostaza bağlı en sık ölüm nedeni, intrakraniyal kanama ve solunum yetmezliğidir. Hiperlökositozla bağlı metabolik ve damar komplikasyonlarını azaltmak veya önlemek için hidrasyon, idrarın alkalileştirilmesi, allopürinol tedavisi ve lökoferez uygulanmaktadır. Lökoferez kısa sürede lökosit sayısını hızlı bir şekilde düşürebilir ve lökostaza bağlı klinik bulguları kontrol altına alabilir (5-7). Akut myeloid lösemi (AML) tanısı alan 11 yaşında erkek hastaya

hiperlökositozu nedeni ile intravenöz sıvı, allopürinol ve hidroksiüre başlandı. Sonraki takiplerde hidroksiüre verildikten 4 saat sonra şuur bulanıklığı, halüsinasyon gelişti. Tetkikler sonucu intrakraniyal kanama tanısı alan hasta exitus oldu. Bu olgu, bu tür vakalarda acil intravenöz sıvı, allopürinol ve kemoterapi ile birlikte geciktirilmeden lökoferez uygulanması gerektiğini vurgulamak amacı ile sunuldu.

Olgu Sunumu

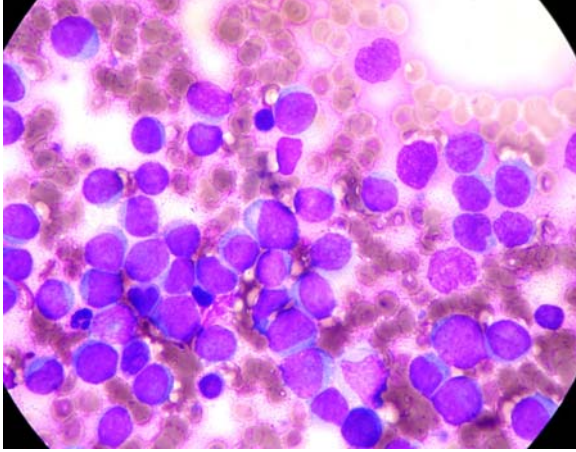
Onbir yaşında erkek hasta, 3 günden beri günde 4-5 defa olan sarı renkli, sulu, pis kokulu, kansız ishal ve halsizlik ile beraber başvurudan bir gün önce başlayan sızıntı şeklinde diş eti kanaması şikâyeti ile hastaneye getirildi. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açıktı. Kalp tepe atımı 140/dk, solunum sayısı 20/dk, vücut sıcaklığı 39 °C idi. Kardiyovasküler sistemde S1'de sertleşme, mezokardiak odakta 2/6 derecede sistolik üfürüm mevcuttu. İki cm kadar hepatomegalisi bulunan hastanın splenomegalisi yoktu ve traubesi açıktı. Servikal, aksiller ve inguinal çok sayıda ağrısız ve en büyüğü 2 cm çapında lenfadenomegalileri mevcuttu. Yapılan tetkiklerinde hemogramında beyaz küresi 185.000/mm³, kırmızı küre 4.5x10⁶/mm³, hemoglobin 14.3 gr/dl, hematokrit %38 ve trombosit sayısı 135.000/mm³ idi.

*YYU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**YYU Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet AÇIKGÖZ

YYU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



Resim 1 : Miyeloblastlarca infiltre kemik iliği

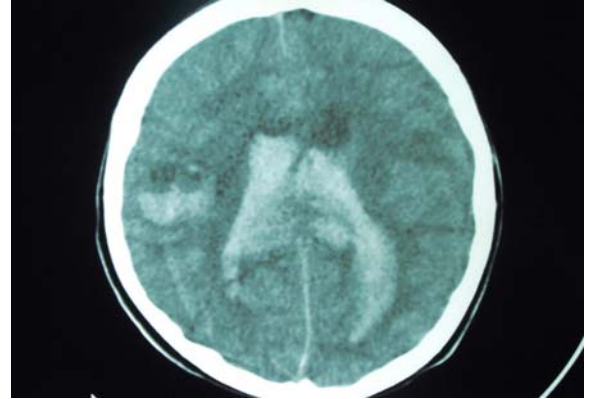
Periferik yaymada %100 miyeloblastik karakterde hücreler mevcuttu. Kan şekeri, üre, kreatinin, kan elektrolitleri normal sınırlardaydı. Laktik dehidrogenaz (3852 Ü/L) oldukça yüksekti. Protombin zamanı 39,6 (INR:3.82), aktive protrombin zamanı 47, D-dimer 41.4mcgr/ml, fibrinojen 15 mg/dl idi. Kemik iliği aspirasyonunda kemik iliğinin tamamen miyeloblastik karakterde blastik hücrelerce infiltre olduğu (Resim 1) görülen hastanın flow sitometride CD45 %100, CD 15 %74.5, CD33 %60, cMPO %62.0, cCD79a %41.1 idi, CD2,3,7,13,14,19,10,34,20, cCD3 negatifti. Hasta AML M1 tanısı ile servise kabul edilip 2 mg/kg/gün steroid, 20 mg/kg dozdan iki dozda hidroksiüre ve alopürinol başlanıp alkalize edildi. 3000 cc/m² den mayi başlanarak hidrate edildi. Takiplerinin ikinci günü beyaz küresi sayısı 250000/mm³ yükseldi. Hastaya düzenli olarak taze donmuş plazma (TDP) veriliyordu. Hastada takiplerinin ikinci günün akşamı hidroksiüre verildikten 4 saat sonra halüsinasyonlar, baş ağrısı, göz ağrısı, solunum sıkıntısı başladı. Bu dönemde bakılan tansiyon arteriyeli 140/100 mmHg idi. Kranial bilgisayarlı tomografide tüm ventriküler sistemde hematoma alanları, sağ paryetalde 3.5x2 cm ebadında hematoma alanı ile beraber lezyonlar çevresinde ödem saptandı (Resim 2). Spontan solunumu düzensizleşen hastaya antiödem tedavisi başlanıp, mekanik ventilasyon yapılmasına rağmen kaybedildi.

Tartışma

Akut lösemili önemli sayıdaki hasta herhangi bir kemoterapi şansına sahip olamadan, erken dönemde gelişen ciddi komplikasyonlarla kaybedilmektedir. Bu erken mortaliteden kanama, lökostaz ve daha az olasılıkla da infeksiyonlar

sorumludur. Akut lösemi, hiperlökositoz olarak adlandırılan aşırı derecede yüksek blast sayısı ile ortaya çıkabilir. Hiperlökositik lösemilerde, solunum yetmezliği, intrakraniyal kanama ve ağır metabolik anormalliklere sık rastlanır (8). Bu komplikasyonlara yol açan süreç lökostaz olarak tanımlanır ancak gelişimi ve ilerlemesinde altta yatan biyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Lökostazda, mikrodolaşımda çok fazla sayıda lösemik blastlar bulunur.

Semptomatik hiperlökositoz akut myeloblastik lösemili (AML) hastalarda akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarına göre daha sık görülür. ALL' de hiperlökositoz görülme sıklığı %10-30 arasında olmakla birlikte lökostaz nadiren görülür (%2-6) (9-11). Bu durum lösemik hücrelerin büyüklükleri arasındaki farktan kaynaklanmaktadır (7,12). Özellikle monoblastların, vasküler yataktan kolaylıkla santral sinir sistemi (SSS) ve akciğer parankimine infiltrasyon yapma yeteneklerinin olması, AML-M5'de ve M4'de lökostaz tablosunun daha düşük blast varlığında ve daha sık ortaya çıkmasını sağlamaktadır (2,13).



Resim 2: Tüm ventriküler sistemde hematoma alanları, sağ paryetalde 3.5x2 cm ebadında hematoma alanı ile beraber lezyonlar çevresinde ödem

Çalışmalar, yeni tanı AML hastalarında hiperlökositoz (WBC>100x10⁹/l) görülme sıklığının % 5–8,5 olduğunu bildirmektedir. Hiperlökositoz, artmış erken ölüm oranı ve kemoterapiye cevabın düşük olması nedeni ile, AML hastalarında kötü prognostik kriter olarak kabul edilmektedir (2,5). Bu hastalarda artmış blast sayısına bağlı oluşan agregat ve trombüsler, özellikle pulmoner ve serebral kan akımını etkileyerek bu organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Bunun sonucunda solunum yetmezliği ve/veya intrakraniyal kanamaların ön planda olduğu ölümcül seyirli lökostaz tablosu ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca hiperlökositoz, ciddi metabolik bozukluklarla ve tedavi sırasında

tümör lizis sendromuna da neden olabilmektedir (14). Solunum sıkıntısı, hipoksi, akciğer grafisinde yaygın interstisyel ve alveolar infiltrasyonlar sıklıkla gözlenmekle birlikte, nadiren radyografi bulguları normaldir (15). Hastalar sıklıkla başağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması ve görme bozukluklarından yakınır. Bilinç düzeyi, konfüzyon, somnolans ve deliryumdan, stupor ve koma düzeyine kadar ilerleyebilir. Papilla ödemi ve retinal hemorajiler gözlenebilir (16). Bizim hastamızda da halüsinasyon, deliryum, baş ve göz ağrısı ve baş dönmesi şikayeti mevcuttu. Hastamız bu şikayetleri sonrası hipertansiyonu olması nedeni ile intrakraniyal patolojilerden şüphelenilip tomografi çekilmesi ile intrakraniyal kanama tanısı aldı. Solunum sıkıntısı ve düzensizliği de olan hastamızda lökosit sayısı'nda göz önünde bulundurularak lökostaz tanısı kondu.

Komplikasyonları nedeni ile hiperlökositozun lökoferez ve/veya sitotoksik tedavi (genellikle hidroksiüre) ile hızlı şekilde düzeltilmesi gerekmektedir. Bu tedavi seçeneklerinin uzun ve yakın dönem takiplerinde birbirlerine belirgin üstünlükleri gösterilememiştir (17,18). Bununla birlikte toksik olmayan ve hidroksiüre'ye göre daha hızlı hücre azalması sağlaması nedeniyle bazı yazarlar tarafından lökoferez önerilmektedir (18). Lökostaz tablosu geliştikten sonra etkili hücre azaltılmasına rağmen mortalite oranlarının yüksek olması, hiperlökositozlu hastalarda profilaktik lökoferezin önemini artırmaktadır. Bununla birlikte AML hastalarında prolaktik lökofereze başlamak için kritik lökosit değerinin ne olduğu bilinmemektedir. Ancak çalışmalar, $100 \times 10^9/l$ 'nin üzerindeki lökosit değerlerinde, lökostaz riski ve buna bağlı erken dönem mortalite oranlarının arttığını göstermektedir (5-7,19). Günümüzde genel eğilim AML hastalarına $100 \times 10^9/l$ 'nin üzerindeki lökosit değerlerinde profilaktik lökoferez uygulanmasıdır. Fakat erken dönem mortalitenin önlenmesinde uygun rehidratasyon ve kemoterapiden daha etkin değildir (7). Güncel tedavi, acil intravenöz sıvı, allopürinol ve kemoterapi uygulaması, ayrıca trombositopeni ile koagülapatinin agresif olarak düzeltilmesidir. Hastamıza lökoferez uygulanamadı ancak yeterli hidrasyonun ardından steroid uygulanıp, hidroksiüre ve allopürinol başlandı. Hastamıza akut hiperlökositik lösemi seyrinde sık gelişen koagülapatiyi önlemek için taze donmuş plazma desteği sağlandı. Hastamıza rutin kemoterapi protokolü uygulanmasına rağmen beyaz küre sayısında düşme olmamakla beraber artış olması ve lökostaz sonrası intrakraniyal kanamanın gerçekleşmiş olması nedeni ile biz, bu tür olgularda acil intravenöz

sıvı, allopürinol ve kemoterapi verilmesini takiben hızlıca lökoferez uygulanması gerektiğini vurgulamaktayız.

Case Report: Intracranial Hemorrhage In a Acute Myleoid Leukemia (AML) Patient After Leucocytosis

Abstract:

Many acute leukemia patients die without having a chance of taking any chemotherapy due to serious complications which develop at early period. Hemorrhage, leucocytosis and less probable infections are responsible from this early period mortality. Advances in disseminated intravascular coagulation (DIC) treatment and thrombocyte transfusion, decrease incidence of severe hemorrhage complications in patients who are diagnosed with acute leukemia and taking intensive chemotherapy sudden deaths due to spontaneous intracranial hemorrhages are stil important. In An eleven years old patient who diagnosed as acute myeloid leukemia (AML) and was given intravenous fluid, allupurynol and hydroxyurea due to hyperleucocytosis. Four hours after hydroxyurea, cloudiness of consciousness and hallucinations occurred. The patient developed intracranial hemorrhage and died. In this article, we emphasized that leucopheresis should be administered emergently in such cases with intravenous fluid, allupurynol and chemotherapy.

Key words: intracranial hemorrhages, acute myeloid leukemia, hyperleucocytosis, child

Kaynaklar

1. Lichtman MA, Heal J, Rowe JM: Hyperleukocytic leukemia: rheological and clinical features and management. Balliere's Clin Hematol 1:725, 1987.
2. Wang X, Lin G, Wang J: [244 patients with hyperleukocytic acute leukemia. Shanghai Leukemia Cooperation Group] Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 36(8):532-535, 1997.
3. Wurthner JU, Kohler G, Behringer D, Lindemann A, Mertelsmann R, Lubbert M: Leukostasis followed by hemorrhage complicating the initiation of chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis: a clinicopathologic report of four cases. Cancer. 15;85(2): 368-374, 1999.
4. Porcu P, Farag S, Marcucci G, Cataland SR, Kennedy MS, Bissell M: Leukocytoreduction for acute leukemia. Ther Apher. 6(5): 399-400, 2002.
5. Thiebaut A, Thomas X, Belhabri A, Anglaret B, Archimbaud E: Impact of preinduction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. Ann Hematol. 79 (9): 501-506, 2000.

6. Basade M, Dhar AK, Kulkarni SS, Sastry PS, Yadav RP, Parikh BS, Pai SK, Nair CN, Kurkure PA, Advani SH: Rapid cytoreduction in childhood leukemic hyperleukocytosis by conservative therapy. *Med Pediatr Oncol*. 25(3): 204-207, 1995.
7. Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM, Kunkel K, Rivera GK: Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Blood*. 15 ; 79 (4) : 871-875, 1992.
8. Porcu P, Farag S, Marcucci G, Cataland S, Kennedy MS, Bissel M: Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher* 6: 15- 23, 2002.
9. Porcu P, Cripe LD, NgEW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, McCarthy LJ: Hyperleukocytic leukemias: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 39: 1- 18, 2000.
10. Hammond D, Sather H, Nesbit M, Coccia P, Bleyer A, Lukens J :Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 14: 158- 163, 1989.
11. Maurer HS, Steinherz PG, Gaynon PS, Fincklestein JZ, Harland NS, Reaman GH, Bleyer WA, Hammond GD: The effect of the initial management of hyperleukocytosis on early complications and outcome of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 6: 1425- 1432, 1988.
12. Maurer JM, Schell MJ, Gaynon PS et al: The effect of initial management of hyperleukocytosis on early complications and outcome of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 6(9):1425-1432, 1988.
13. Lester TJ, Johnson JW, Cuttner J: Pulmonary leukostasis as the single worst prognostic factor in patients with acute myelocytic leukemia and hyperleukocytosis. *Am J Med* 79(1):43-48, 1985.
14. Kuku İ, Kaya E, Erkurt MA, Elmas U, Özgül M, Dikilitaş M, Orhan M, Görgel A, Aydoğdu İ: Hiperlökositozlu Lösemi Hastalarımızda Terapötik ve Proflaktik Lökoferez Deneyimlerimiz. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 11(4) 243-246, 2004.
15. 15) Van Buchem MA, Wonderdergem JA, Kool LJS, te Velde J, Kluin PM, Bode PJ, Busscher DLT: Pulmonary leukostasis: radiologic pathologic study. *Radiology* 165: 739 - 741, 1987.
16. Karesh JW, Goldman EJ, Reck K, Kelman SE, Lee EJ, Schiffer CA: A prospective ophthalmologic evaluation of patients with acute myeloid leukemia: correlation of ocular and hematological findings. *J Clin Oncol* 18: 327- 330, 1989.
17. Porcu P, Danielson CF, Orazi A et al. Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukemias: lack of correlation between degree of cytoreduction and early mortality rate. *Br J Haematol* 98:433, 1997.
18. Thiebaut A, Thomas X, Belhabri A, Anglaret B, Archimbaud E: Impact of preinduction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Ann Hematol*. 79(9):501-506, 2000.
19. Zarkovic M, Kwaan HC: Correction of hyperviscosity by apheresis. *Semin Thromb Hemost*. 29(5):535-542, 2003.
20. Porcu P, Danielson CFM, Orazi A, Buckwalter K, Lurito J, Skipworth E, McCarthy LJ: Acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis (HL) and supratentorial hemorrhage treated with leukapheresis. *J Clin Apheresis* 13: 82 (abstract) 1998.