TÜRK PEDİATRİK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER




Editörler

Prof. Dr. Namık Yaşar Özbek

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş

Prof. Dr. Hale Ören

Prof. Dr. Hüsniye Neşe Yaralı

TÜRK PEDİATRİK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

**Editörler**

Prof. Dr. Namık Yaşar Özbek

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş

Prof. Dr. Hale Ören

Prof. Dr. Hüsniye Neşe Yaralı

EYLÜL 2021

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

ISBN: 978-605-06264-9-0
Basım Tarihi: Galenos Yayınevi, İstanbul, Eylül 2021

Kitabı hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirdiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kitabın amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir. Yazıların içerik ve özgünlük ile ilgili sorumlulukları yazarlara aittir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği, editörler, yönetim kurulu ve yayımcı kitaptaki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

**Yayına Hazırlık**
**Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.**
Molla Gürani Mh. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul, Türkiye
**Tel.:** +90 (212) 621 99 25 **Faks:** +90 (212) 621 99 27 **Yayıncı Sertifika No:** 14521
**Web:** www.galenos.com.tr **e-posta:** info@galenos.com.tr
**Baskı**
**Özgün Basım Tanıtım San. Tic. Ltd. Şti.**
Yeşilce Mah. Aytekin Sok. Oto Sanayi Sitesi No: 21 Kat: 2 Seyrantepe Sanayi, Kağıthane, İstanbul, Türkiye
**Tel.:** +90 (212) 280 00 09 **Sertifika No:** 48150

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

## ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

"Çocuk Hematolojide Olgularla Akut Lösemiler" kitabımız derneğimizin ''Çocuk Hematolojide Olgular" serisinin 3. kitabıdır.

Ülkemizde çocukluk çağı akut lösemilerinin tanısı ve tedavisi konusunda büyük bir bilgi ve deneyim birikmiştir. Kitabımızda merkezlerin bu konudaki bilgi ve deneyimleri olgu sunumları ile birlikte paylaşılmıştır. Olgu sunumları 3 ana başlık altında derlenmiştir;

I. Tanı sürecinde zorluklar,

II. Tedavi sürecinde gelişen yan etkiler,

III. Tedavi sonrasında gelişen yan etkiler.

Çocukluk çağı lösemilerinde sağ kalım 1960'lı yıllarda %10'dan az iken, 1970'li yıllarda dörtlü ilaç (VCR/DNR/L-Asp/Steroid) içeren indüksiyon ve ardından konsolidasyon tedavisinin verilmesi ile %70'lere, 1980'li yıllarda risk sınıflamasına göre tedavinin düzenlenmesi ile %80'lere ve 2000'li yıllarda itibaren de hem genetik özelliklerin daha iyi bilinmesi hem de minimal kalıntı hastalık bakılması ile %90'lara kadar ulaşmıştır.

Ülkemizde tüm hastaların verilerinin değerlendirildiği bir veri tabanı olmamakla birlikte, değişik merkezlerin birlikte verdiği sonuçlarda bu oran %80'ler civarında bildirilmektedir. Ülkemizin büyüklüğü ve kendine özgü sosyal-ekonomik sorunlarından dolayı farklılıklar olsa da, çocuk hemato-onkologlarının büyük özverili çalışmaları ile hasta bakım kalitesi artmış ve yaşam oranları da yükselmiştir. Bu kitaptaki deneyimlerin, özellikle genç hekim arkadaşlarımız için bir ışık olacağını umut ediyoruz. Ayrıca, bu yolda yetişmemize katkı veren tüm hocalarımızı saygıyla anıyoruz.

TPHD olarak eğitim serilerimize bir yenisinin daha eklenmesinden mutluyuz ve kitaba katkı veren tüm merkezlere çok teşekkür ederiz.

TPHD Yönetim Kurulu Başkanı
Prof. Dr. Namık Yaşar Özbek

TPHD Lösemi Alt Komite Başkanı
Prof. Dr. Adalet Meral Güneş

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

# İÇİNDEKİLER

## BÖLÜM 1 - TANI SÜRECİNDE ZORLUKLAR


Hidrosefali ile Başvuran Relaps Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 3
Ersin Töret, Zeynep Canan Özdemir, Özcan Bör

Pansitopeni ile Gelen, Tümör Lizis Sendromu Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 5
Ersin Töret, Zeynep Canan Özdemir, Özcan Bör

Akut Lenfoblastik Lösemide Nadir Bir Başvuru Nedeni: Priapizm ..... 7
Simge Çınar Özel, Başak Adaklı Aksoy

Çocukluk Çağında Çok Nadir Bir Lösemi Tipi: Hiperlökositoz ile Başvuran Philadelphia Kromozomu Pozitif Mikst Fenotip Akut Lösemi Olgusu ..... 9
Tuğba Belgemen Özer

Geç Tanı Alan Akut Promiyelositer Lösemi Olgusunda İntrakraniyal Kanama ..... 14
Yasin Yılmazer, İpek Uysal, Ebru Yılmaz Keskin

Mediastinal Kitle ile Prezente Olup T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı Alan Çocuk Olguda Tümör Lizis Sendromu Yönetimi ..... 17
Yeter Düzenli Kar,, Nilgün Eroğlu, İbrahim Eker

Tam Parapleji ile Prezente Olan İntrakranial ve Paravertebral Yerleşimli Granülositik Sarkom Olgusu ..... 20
Zeliha Güzelküçük, Dilek Gürlek Gökçebay

Akut Promiyelositer Lösemiye Bağlı Koagülopati ile Seyreden Olgu ..... 23
Alphan Küpesiz, Ayşe Çiğdem Sivrice

Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısında Hiperkalsemi ..... 26
Aylin Canbolat Ayhan

Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında EBV Enfeksiyonuna Sekonder Hemofagosititik Lenfohistiyositoz ..... 28
Aylin Canbolat Ayhan

İzole Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu ile Tanı Alan Bir Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 30
Ayşegül Ünüvar, Burcu Bakay, Şifa Şahin

Yaygın Lenfadenopati ile Başvuran ve Lenfomayı Taklit Eden Nadir Bir Olgu: Miyeloid Sarkom ..... 35
Ayşe Özkan

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

## İÇİNDEKİLER


T-hücreli Lenfoblastik Lenfomalı Hastada Akut Miyeloid Lösemi Relapsı ..... 37
Ayşenur Bahadır, Gökçe Pınar Reis, Erol Erduran, Ümit Çobanoğlu

Hiperlökositoz ile Başvuran T-ALL'li Kız Hastada Gelişen Tümör Lizis Sendromu ve Tedavi Yönetimi ..... 39
Begümhan Demir Gündoğan, Selma Ünal

Hemoperikardium: Miyeloid Lösemide Nadir Bir Başvuru Bulgusu ..... 42
Bilgen Işık, Elif Güler Kazancı

Tip B Laktik Asidoz ve Bilateral Renal Tutulum ile Başvuran Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 44
Burcu Akıncı

Nöroblastom Tedavisi Sırasında Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 47
Burcu Tufan Taş, Nurşah Eker

Fasiyal Paralizi ile Prezente Olan Relaps T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi ..... 50
Burçak Kurucu Bilgin, Gürses Şahin

Bilateral Parotis Tutulumu ile Başvuran Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocuk ..... 53
Canan Albayrak

Doğuştan Görme Engeli ve Meningoseli Olan Bir Çocukta Philadelphia Pozitif Akut Lenfoblastik Lösemi ..... 55
Canan Albayrak

Gama-Delta T-hücre Reseptörü Eksprese Eden T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuk Hastada Tanıda Pons Tutulumu ve Erken Kemik İliği Relapsı ..... 57
Davut Albayrak

Akut Lösemide Teşhis Zorluğu Olan Olgu Sunumu ..... 59
Defne Ay Tuncel

Hiperlökositoz ile Başvuran Adölesan T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusunda İntrakraniyal Kanama ..... 62
Şifa Şahin, Deniz Tuğcu

Lösemik Pulmoner İnfiltrasyonun Eşlik Ettiği Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 66
Didem Atay

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

## İÇİNDEKİLER


İskemik İnme Kliniği ile Başvuran Akut Promiyelositik Lösemi Olgusu ..... 70
Dilek Kaçar, Hüsniye Neşe Yaralı

Akut Yan Ağrısı ile Başvuran T-hücreli Lenfoma/Lösemi Olgusu ..... 73
Ebru Tuğrul Sarıbeyoğlu, Georg Schwabe, Lars Geerdts, Simone Stolz, Rainer Kube

FLT3-ITD Akut Miyeloid Lösemi ..... 76
Elif Habibe Aktekin, Ayşe Erbay, Nalan Yazıcı

Nadir Bir Ekstramedüller Tutulum Olarak Maksiller Kitle ile Başvuran Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 79
Rabia Emel Şenay, Ahmet Koç

Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı ile İzlenen ve İmmün Yetmezlik Saptanan Bir Olgu ..... 82
Esra Pekpak, Sinan Akbayram

Kronik Miyeloid Lösemi T-lenfoblastik Krizle Başvuran Bir Lösemi Olgusu ..... 85
F. Burçin Kurtipek, F. Tuba Yıldırım, Turan Bayhan, Dilek Gürlek Gökçebay

Hipereozinofilik Sendrom İzleminde Akut Lenfoblastik Lösemi Gelişimi: Olgu ..... 88
Fikret Asarcıklı, Banu Oflaz Sözmen, Fatih Erbey, Rejin Kebudi

Optik Sinir Tutulumu Olan Bir Akut Miyeloid Lösemi Olgusu ..... 92
Gülay Sezgin

Akut Promiyelositik Lösemide Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromu, İntrakraniyal Kanama ve Serebellar Herniasyon ..... 94
Hale Ören

MIS-C ve Lösemi: Olgu Sunumu ..... 98
V. Hülya Üzel, Murat Söker

Kemik Kitlesi Şeklinde Başvuran Pediatrik Granülositik Sarkoma Olgusu ..... 100
Hüseyin Tokgöz, Ümran Çalışkan, Ayşe Şimşek

Akut Lenfoblastik Lösemide Akım Sitometrinin Merkezi Sinir Sistemi Tutulumunu Değerlendirmedeki Rolü: Relaps Değil, Sadece Pleositoz! ..... 103
Işık Odaman Al

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

## İÇİNDEKİLER


Hiperlökositoz ve COVID-19 Enfeksiyonu ile Başvuran ve Başarılı Bir Şekilde Tedavi Edilen Bir Pediatrik AML Olgusu ..... 107
Nilgün Eroğlu, Yeter Düzenli Kar, İbrahim Eker

Tanıda Vertebral Tutulum Saptanan İki Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 110
Mediha Akcan, Yusuf Ziya Aral, Özgür Cartı, Mutlu Çobanoğlu, Tolga Ünüvar

Mikrogranüler Varyant Akut Promiyelositik Lösemi Olgusu ..... 113
Melek Işık, Hüsniye Neşe Yaralı

Akinetik Mutizm, Anemi ve Lökopeni Bulguları Olan, Beyin Omurilik Sıvısında COVID-19 Antikoru Saptanan Bir Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 115
Nazan Sarper, Sema Aylan Gelen, Hafize Emine Sönmez, Bülent Kara

Çocuk Acil Serviste Hiperdinamik Kalp Yetmezliği ve Pansitopeni: Akut Lenfoblastik Lösemide Tanıda Gecikme ..... 118
Nihan Şık, Hale Ören

Hiperlökositoz ile Başlayan, Kök Hücre Nakli Sonrası Başarıyla Sonuçlanan Bir İnfant Lösemi Olgusu ..... 121
Özlem Başoğlu Öner, Tunç Fışgın

Hiperlökositoz ile Başvuran İnfant Lösemi Olgusunda; Klinik Özellikler, Komplikasyonlar ve Primer Hastalığın Yönetimi ..... 124
Rumeysa Tuna Deveci, Demet Demirkol, Zeynep Karakaş

Tanısı Zor Konulan Karışık Fenotipli Akut Lösemi Olgu Sunumu ..... 127
Seda Aras, Ömer Doğru, Ahmet Koç

Tekrarlı Kemik İliği Aspirasyonları ile Değerlendirme için Uygun Yayma ve Boyama Yapılamayan Akut Lenfoblastik Lösemi Olguları ..... 132
Sibel Akpınar Tekgündüz

Shwachman-Diamond Sendromu ve Akut Miyeloid Lösemi ..... 135
Şule Ünal

Akut Miyeloid Lösemi Tanısı ile Eş Zamanlı COVID-19 Pnömonisi Saptanan İki Olgu ..... 138
Yeter Düzenli Kar, Duygu Özkorucu Yıldırgan, Konca Altınkaynak, Emine Hafize Erdeniz, Pervin Hancı

L-Asparaginaz'a Bağlı Akut Pankreatit Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Olgularımızın Değerlendirilmesi ..... 143
Yeter Düzenli Kar, Nilgün Eroğlu, Ayşegül Bükülmez, İbrahim Eker

# İÇİNDEKİLER

Down Sendromunda Hiperkobalaminemi Geçici Anormal Miyelopoiezin Öncü Bir Belirtisi Olabilir Mi? ..... 146
Zafer Bıçakçı, Dilşad Koca

Akut Miyeloid Lösemili Çocuk Hastada Tümör Genezis Sendromu ..... 149
Yunus Murat Akcabelen, Ayça Koca Yozgat

Akut Lenfoblastik Lösemi ve Hemofili B Tanılı Bir Olgu ..... 153
Banu Oflaz Sözmen, Fikret Asarcıklı, Rejin Kebudi

Kemik Tümörü Olarak Başvuran Ph+ ALL Olgusu ..... 156
Rejin Kebudi, Sema Bay Büyükkapu, Ömer Görgün, Başak Koç, Öner Doğan

**BÖLÜM 2 - TEDAVİ SÜRECİNDE GELİŞEN YAN ETKİLER**

Akut Lenfoblastik Lösemili Hastada Gelişen Geçici İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus ..... 161
Begümhan Demir Gündoğan, Selma Ünal

Akut Lenfoblastik Lösemi Hastasında Candida albicansa Bağlı Piyonefroz ve Perkütan Drenaj Sonrası Gelişen Methemoglobinemi ..... 163
Dildar Bahar Genç, Gökçe Kuru, Zeynep Yıldız Yıldırmak

Herediter Trombofilisi Olan Akut Lenfoblastik Lösemi Hastasında Osteonekroz Zemininde Osteomiyelit ..... 166
Dildar Bahar Genç, Zeynep Yıldız Yıldırmak, Sema Vural

Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Probiyotik Kullanımı ve Sonuçları ..... 169
Gürcan Dikme, Tülin Tiraje Celkan

Kandida Septisemisi Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 172
Mehmet Azizoğlu, Filiz Yetimakman, Emine Zengin

Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocuk Hastada *Trichosporon Mucoides* Fungemisinin Başarılı Tedavisi ..... 175
Sevdenur Yönder, Can Acıpayam, Ufuk Utku Güllü, Filiz Orak, Abdullah Enes Berksoy

Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Seyrinde Osteonekrozis Gelişen Çocuk Hastada Hiperbarik Oksijen Tedavisi ..... 178
Yeter Düzenli Kar, Zeynep Canan Özdemir, Çiğdem Öztunalı, Özcan Bör

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

## İÇİNDEKİLER


Malassezia Folikülitli Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 181
Zeynep Canan Özdemir, Yeter Düzenli Kar, Özcan Bör

Santral Sinir Sisteminde Yaygın Lösemik Tutulumu Olan ve İntraventriküler Kemoterapi Uygulanan İnfant Lösemi Olgusu ..... 184
Zeynep Canan Özdemir, Ayşe Bozkurt Turhan, Murat Vural, Özcan Bör

All Trans-retinoik Asidin Nadir Bir Komplikasyonu: Trombositoz ..... 187
Ceren Kılcı, Ali Fettah

Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocukta İndüksiyon Tedavisinde Gelişen İmmün Trombositopeni..... 189
Alper Özcan, Firdevs Aydın, Veysel Gök, Ebru Yılmaz, Ekrem Ünal, Musa Karakükcü

Ph (+) Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Olguda Gelişen Akut Metotreksat Toksisitesi ..... 191
Aslı Turgutoğlu Yılmaz, Dilek Gürlek Gökçebay

Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Fırsatçı Bir Enfeksiyon: Mukormikoz ..... 195
Ayşe Ceyda Ören, Sinan Akbayram

Akut Miyeloid Lösemili Çocukta Yaygın Aspergilloz Enfeksiyonunun ve Herpes Simpleks Virüs Ensefalitinin Başarılı Tedavisi ..... 198
Funda Tayfun Küpesiz, Ayşe Nur Akınel

Akut Lenfoblastik Lösemili Hastada Yüksek Doz Metotreksat Tedavisi Sonrası Gelişen Akut İnfarkt ... 201
Ayşenur Bahadır

Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Pankreatit Sorunu ..... 203
Barış Yılmaz

Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocuk Hastada Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu..... 207
Barış Kuşkonmaz

Lösemide Nadir Bir Enfeksiyon Komplikasyonu: BK Virüs Ensefaliti..... 210
Başak Adaklı Aksoy, Ceyhun Bozkurt

Akut Lenfoblastik Lösemili Hastada Nötropenik Enterokolit İlişkili İnvajinasyon ..... 212
Begümhan Demir Gündoğan, Selma Ünal

İndüksiyon Tedavisinde Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu..... 214
Bilgen Işık

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

## İÇİNDEKİLER


İndüksiyon Tedavisinde Wernicke Ensefalopatisi Gelişen Miyeloid Lösemili İki Olgu ..... 217
Bilgen Işık, Arzu Ekici, Elif Güler Kazancı

Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Olguda Gelişen Hipertrigliserideminin Plazmaferez ile Başarılı Tedavisi ..... 221
Burcu Akıncı

Akut Miyeloid Lösemili Bir Çocukta Pulmoner Kist Hidatik ..... 223
Büşra Topuz Türkcan, Zühre Kaya

Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısında ve Tedavi Sırasında Üç Kez Suçiçeği Enfeksiyonu Geçiren Çocuk Hasta ..... 226
Canan Albayrak

Ekstravazasyon Olgu Sunumu ..... 228
Defne Ay Tuncel

İndüksiyon Kemoterapisi Sırasında Nötropenik Enterokolit ve Çekum Perforasyonu Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Bir Olgu ..... 231
Deniz Kızmazoğlu

Akut Lenfoblastik Lösemide Nadir Bir Komplikasyon; Korsakoff Sendromu ..... 234
Nihal Karadaş, Deniz Yılmaz Karapınar

Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Deksametazon İlişkili Psikiyatrik Yan Etkiler ..... 236
Dilek Kaçar, Hüsniye Neşe Yaralı

Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Hastada İnvaziv Mantar Enfeksiyonu Gelişimi ..... 238
Elif Habibe Aktekin, Ayşe Erbay, Nalan Yazıcı

Philadelphia Pozitif Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Hastada Sekonder Hemofagositik Lenfohistiositoz Gelişimi ..... 241
Elif Habibe Aktekin, Ayşe Erbay, Nalan Yazıcı

Akut Lenfoblastik Lösemi Kemoterapisi Sırasında Gelişen İnvaziv Non-tifoid Salmonella Enfeksiyonu ..... 244
Emine Türkkan

Akut Lenfoblastik Lösemide Nadir Bir Komplikasyon: Aspergillus Apandisiti ..... 248
Emre Çapkınoğlu, Şule Yeşil

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

## İÇİNDEKİLER


Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Çocuk Olguda L-asparaginaz İlişkili Akut Pankreatit ..... 251
Esra Arslantaş, Hüseyin Avni Solgun

İndüksiyon Tedavisi Sorasında Vinkristine Bağlı Nöropati ve Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınım Sendromu Gelişen Bir Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 254
Fatma Demir Yenigürbüz

Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Hastada Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu ..... 256
Fatma Demir Yenigürbüz

Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusunda Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu ..... 258
Funda Tekkeşin

Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Bir Hastada Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu ..... 261
Gökçe Pınar Reis, Ayşenur Bahadır, Erol Erduran

Blinatumomab Tedavisi Sonrası Fournier Gangreni ..... 264
Gülay Sezgin

Akut B-hücreli Lenfoblastik Lösemi Tanılı Olguda Kimyasal Araknoidit ..... 267
Hatice Mine Çakmak

Lösemi Tedavisinin Nadir Bir Komplikasyonu: Transvers Miyelopati ..... 270
Hüseyin Tokgöz, Ümran Çalışkan, Ayşe Şimşek

Pediatrik Akut Miyeloid Lösemili Bir Olguda Gelişen ve Moleküler Yöntemler ile İdentifiye Edilerek Başarılı Bir Şekilde Tedavi Edilen, Primer Gangrenöz Kutanöz Mukormikoz Enfeksiyonu ..... 273
İbrahim Eker, Nilgün Eroğlu, Yeter Düzenli Kar, Çiğdem Özdemir, Evrim Suna Arıkan, Emek Türkekul Şen, Gülhan Gürel

Pediatrik Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Olguda Gelişen ve Başarı ile Tedavi Edilen, Diffüz Kutanöz Tutulumun Eşlik Ettiği Sistemik Fusariosis Enfeksiyonu ..... 277
İbrahim Eker, Nilgün Eroğlu, Yeter Düzenli Kar, Çiğdem Özdemir, Nilgün Karabıçak, Emek Türkekul Şen, Gülhan Gürel

Down Sendromlu Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Olguda Ampiyeme Neden Olan *Elizabetkinga Meningoseptica* ..... 281
Kamuran Karaman, Akkız Şahin Yaşar, Mecnun Çetin, Ahmet Fayik Öner

İntratekal Tedavi Sonrası İntrakraniyal Hipotansiyon; Akut Lenfoblastik Lösemili Olgu ..... 284
Kamuran Karaman, Hadi Geylan, Ahmet Fayik Öner

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

## İÇİNDEKİLER


Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Bir Olguda Santral Venöz Kateter İlişkili İnfektif Endokardit ..... 286
Mecnun Çetin, Hasan Hüseyin Yılmaz, Kamuran Karaman

T-hücreli Akut Lösemi Tanılı Çocukta Priapizm ve Epidural Blokaj ile Yönetimi ..... 289
Ahmet Gökçe, Deniz Gül, Mehmet Fatih Orhan, Mustafa Büyükavcı, Gürkan Demir, Serbülent Gökhan Beyaz

Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Psödohiponatreminin Nadir Bir Sebebi: L-asparaginaza Bağlı Hipertrigliseridemi ..... 292
Mediha Akcan, Yusuf Ziya Aral, Özgür Cartı

Hepatik Sinüsoidal Obstrüksiyon Sendromu Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 295
Mehmet Azizoğlu, Sema Aylan Gelen

Vorikonazol İlişkili Uzamış QT İntervali ..... 298
Melda Berber Hamamcı, Ali Fettah

Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuğun L-asparaginazla İmtihanı ..... 301
Meryem Albayrak

Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocukta İntratekal Tedavinin Nadir Bir Komplikasyonu: BOS Kaçağı ve Paraparezi ..... 304
Mustafa Bilici, Büşranur Tırtır, Rumeysa Tuna Deveci, Şifa Şahin, Serap Karaman, Ayşegül Ünüvar, Gülşah Tanyıldız, Deniz Tuğcu, Aydın Aydoseli, Zeynep Karakaş

Fusarium Enfeksiyonu Gelişen AML Tanılı Bir Olgu ..... 307
Nihal Karadaş, Şerife Şebnem Önen Göktepe, Deniz Yılmaz Karapınar

Kardiyak Trombüsü için Yanlış Doz Heparin Uygulanan Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 310
Nihal Özdemir, Tülin Tiraje Celkan

Akut Miyeloid Lösemi-M3 Sağaltımı Sırasında Gelişen COVID-19: Olgu Sunumu ..... 314
Mehmet Potak, Nihan Bayram, Yöntem Yaman, Murat Elli, Sema Anak

ALL Tedavisi Sırasında Avasküler Nekroz ve Yönetimi ..... 317
Nihan Bayram, Hatice Kübra Dursun, Yöntem Yaman, Murat Elli, Sema Anak

Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuk Hastada Tekrarlayan Kronik Çok Odaklı Osteomiyelit ..... 320
Özgü Hançerli, Ezgi Paslı Uysalol

Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusunda L-asparaginaz İlişkili Hipertrigliseridemi ..... 323
Özlem Arman Bilir, Dilek Gürlek Gökçebay

# İÇİNDEKİLER

Akut Promiyelositik Lösemili Bir Olguda Nadir Bir Komplikasyon: Uvulit ..... 326
Özlem Arman Bilir, Hüsniye Neşe Yaralı

Pandemi Günlerinde Guillain-Barré Sendromu Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi ..... 329
Bülent Zülfikar, Başak Koç

Perianal Apse Sonrası Anal Sifinkter Defekti ve Kolostomi ..... 331
Saadet Akarsu

Lösemi Tedavi Sürecinde Aspergilloza Bağlı Pnömomediastinum ..... 334
Saadet Akarsu, Yeşim Eroğlu

Lösemi Tedavisinde Gözlenen İnguinal Piyomiyozit..... 337
Saadet Akarsu, Yeşim Eroğlu

İntratekal Metotreksat Sonrası Koma ve Ölüm..... 340
Saadet Akarsu, Yeşim Eroğlu

Kemoterapi İleri Evrede Gelişen Pres Olgusu ..... 343
Saadet Akarsu, Yeşim Eroğlu

Splenik Arter Trombozu Gelişen Akut Promiyelositik Lösemi Tanılı Bir Olgu: Tedavi ve Takibi..... 345
Seda Şahin, Turan Bayhan, Neriman Sarı, Nazan Çiledağ Gökbayrak, İnci Ergürhan İlhan

Lösemi Tedavisi Sırasında Görülen Nadir Bir Tablo: Rabdomiyoliz..... 348
Sema Vural, Serap Karaman, Şebnem Yılmaz

Akut Promiyelositik Lösemili Oyun Çocuğunda Tedavi..... 352
Sırma Karamercan, Serap Kırkiz Kayalı, Sibel İlbasmış Tamer

Akut Lenfoblastik Lösemili Adölesan Olguda Osteonekroz..... 355
Şebnem Yılmaz

Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı Alan Hastada Tümör Lizis Sendromu ve Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu Birlikteliği ..... 358
Şefika Akyol

Port Kateter Uygulamasında Nadir Bir Komplikasyon: Kateter Embolisi ..... 362
Şeyma Ünüvar Gök, Vehbi Doğan, Sercan Tak, Nergiz Öner

Lösemi Tedavisi Sırasında Gelişen Nadir Komplikasyon: Bilateral Vokal Kord Paralizisi..... 365
Şifa Şahin, Serap Karaman, Levent Aydemir

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

## İÇİNDEKİLER


Akut Lenfoblastik Lösemi İndüksiyon Kemoterapisi Sırasında Gelişen Sinüsoidal Obstrüksiyon Sendromu ve Defibrotid ile Başarılı Tedavisi ..... 369
Tayyibe Sever, Ülker Koçak

Akut Lenfoblastik Lösemi Hastasında Vinkristin İlişkili Pitozis ..... 372
Tekin Aksu

Relaps Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Gelişen Subakut Methotreksat Nörotoksisitesi ... 375
Tuba Hilkay Karapınar

Hepatik Yetmezlik Kliniği ile Prezente Yaygın İnvaziv Fungal Enfeksiyonu Olan Prekürsör-B Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 378
Utku Aygüneş, Barbaros Şahin Karagün, Bülent Antmen, Hatice İlgen Şaşmaz

Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Gelişen Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salgılanması Sendromu ve Otonom Nöropati ..... 381
Ülkü Miray Yıldırım

İndüksiyon Kemoterapisi Döneminde Bilateral Fasiyal Paralizi Gelişen T-Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Hasta ..... 384
Volkan Köse, Tuba Yıldırım, Hamit Özyürek, Turan Bayhan, Dilek Gürlek Gökçebay

Lökostaz Gelişen T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 388
Yeşim Oymak

Akut Lenfoblastik Lösemi İndüksiyon Tedavisi Esnasında Gelişen Sinovenöz Tromboz ..... 392
Zafer Bıçakçı, Dilşad Koca, Gülçin Bozbeyoğlu

Yüksek Doz Siklofosfamid Kullanımı Esnasında Gelişen Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınım Sendromu, Akut Semptomatik Hiponatremi ve Tedavisi ..... 396
Zafer Bıçakçı, Dilşad Koca

Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı ile İzlenen Bir Olguda Derin Boyun Enfeksiyonu Sonrası İnternal Juguler Ven Trombozu: Lemierre Sendromu ..... 400
Zeliha Güzelküçük, Dilek Kaçar, Neşe Yaralı

İdame Kemoterapisi Sırasında Her İki Dizde Osteonekroz Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Bir Olgu ..... 403
Zühal Önder Siviş

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

## İÇİNDEKİLER


Toksik Epidermal Nekrolizis ve Makülopapüler Döküntü: Metotreksat İlişkili Dermatolojik Toksisite .... 406
Bilgen Işık, Hazel Tanrıkulu, Elif Güler Kazancı, Betül Orhaner

Bir Sekonder Lösemi Hastasında Gelişen Non-Bakteriyal Trombotik Endokardit ..... 409
Seda Öztürkmen, Ayşenur Paç, İnci Ergürhan İlhan, Lale Olcay

Akut Lenfoblastik Lösemi Kemoterapisi Sırasında Gelişen *Cryptosporidium* Enteriti ..... 413
Gökalp Rüstem Aksoy, Birol Baytan, Adalet Meral Güneş

Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Beyin Omurilik Sıvısında Saptanan Pleositoz ve Protein Artışı ..... 417
Birol Baytan, Salih Güler, Adalet Meral Güneş

ALL Tedavisi Sırasında BK-Virüs Sebebiyle Gelişen Hematüri ..... 420
Aytül Temuroğlu, Melike Sezgin Evim, Adalet Meral Güneş

ALL İndüksiyon Tedavisi Sırasında Kortikosteroid ve L-asparaginaza Bağlı Gelişen Metabolik Sendrom ..... 424
Melike Sezgin Evim, Adalet Meral Güneş

Primer Dirençli T-ALL Olgusunda Nelarabin Tedavisi ..... 429
Salih Güler, Adalet Meral Güneş

Lösemide Sık Kullanılan Bir İlacın Nadir Yan Etkisi: L-asparaginaza Bağlı Hiperamonyemi ..... 433
Hazal Demirer, Mustafa Bilici, Hikmet Gülşah Tanyıldız

Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Hastasında Blinatumomab İlişkili Nörotoksisite..... 437
Hatice Erkol Tuncer, Miraç Yıldırım, Mehmet Ertem

Asparaginaz İlişkili Pankreatit ve Yönetimi ..... 440
Hatice Erkol Tuncer, Ceyda Tuna Kırsaçlıoğlu, Mehmet Ertem

Down Sendromlu Lösemi Hastasında Metotreksata Bağlı Pulmoner Toksisite ..... 444
V. Hülya Üzel, Murat Söker

Pediatrik Akut Miyeloid Lösemi Olgusunda Sitarabin Sendromu ..... 447
Melek Yaman Ortaköylü, Hasan Fatih Çakmaklı, Dilber Talia İleri

Akut Miyeloblastik Lösemi Tanılı Çocuk Hastada Çoklu Sistem İnvaziv Candida Enfeksiyonunun Başarılı Tedavisi ..... 450
Özlem Terzi, Duygu Özkorucu Yıldırgan

# İÇİNDEKİLER

T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusunda Yüksek Doz Metotreksat Sonrası Metotreksat Toksisitesi ve Yönetimi ..... 453
Yasin Yılmaz, Hasan Fatih Çakmaklı

Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı ile Kemoterapi Alan Hastada Kefir Tüketimi Sonrasında Görülen Candida kefyr Septisemisi ..... 456
Zeynep Yıldız Yıldırmak, Dildar Bahar Genç

Rotavirüs Gastroenteriti Sonrası Akut Apandisit Gelişen Bir Akut Promiyelositik Lösemi Olgusu ... 459
Yusuf Ziya Aral, Özgür Cartı, Mediha Akcan, Soner Sertan Kara, Elif Gürkan, Ali Onur Erdem

Yanlışlıkla İntramusküler Vinkristin Uygulanan Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 461
Canan Albayrak

Yüksek Doz Sitarabine Bağlı Gelişen Serebellar Toksisite ..... 463
Özlem Tüfekçi

Akut Lenfoblastik Lösemili Hastada Rinoserebral Mukormikozis ve Pulmoner Aspergillus Birlikteliği ... 466
Elif Güler, Ayşe Nur Akınel

FLT3 Mutasyonlu Akut Myeloblastik Lösemi Hastasında Tedavi ..... 469
Erol Erduran, Gökçe Pınar Reis, Ayşenur Bahadır

**BÖLÜM 3 - TEDAVİ SONRASINDA GELİŞEN YAN ETKİLER**

Konjunktiva Relapsı Olan Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu ..... 475
Bülent Zülfikar, Başak Koç

Trichosporon Asahii Enfeksiyonuna Sekonder Hemofagositik Lenfohistiyositoz ve Sonrasında AML Geliştiren ALL Tanılı Bir Olgu ..... 477
Nihal Karadaş, Deniz Yılmaz Karapınar

Adölesan Akut Lenfoblastik Lösemisi Olgusu: Tedavi ve Psikolojik Etkileri ..... 479
Nihal Özdemir, Tülin Tiraje Celkan

Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sonrası Ayakta Osteokondroma ve Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü Gelişen Bir Çocuk ..... 482
Canan Albayrak

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

## İÇİNDEKİLER


Rekürren Metastatik Wilms Tümörü Tedavisi Sonrası Gelişen ve Rekürrensle Seyreden Akut Miyeloid Lösemi Olgusu ..... 484
Dildar Bahar Genç, Arzu Akçay, Zeynep Yıldız Yıldırmak

Akut Lenfoblastik Lösemi Hastasında Tedaviden Üç Yıl Sonra Gelişen Refrakter Burkitt Lenfoma ..... 487
Dildar Bahar Genç, Zeynep Yıldız Yıldırmak, Sema Vural

T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sonrası Gelişen Anaplastik Astrositom: Olgu Sunumu..... 490
Dilvin Çelik Ateş, Arzu Akyay

T-ALL Sebebiyle Yapılan Allojenik Kök Hücre Nakli Sonrasında Gelişen Tedavi İlişkili AML Olgusu ..... 493
Gizem Zengin Ersoy, Ceyhun Bozkurt

İzole Testis Relapsı Gelişen Miyeloid Sarkom Tanılı Çocuk ..... 496
Mustafa Büyükavcı, Zuhal Keskin Sarılar, Mehmet Koç, Mehmet Fatih Orhan, Fazlı Erdoğan

Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Gelişen ve Tanının Dokuzuncu Yılında Ölüme Neden Olan Kardiyotoksisite ..... 498
Nazan Sarper, Emine Zengin, Kadir Babaoğlu

Akut Miyeloid Lösemi: Çoklu Komplikasyon, 2. Kez Nakil, Uzun Süreli Morbidite ile Hayatta Kalan Kız Olgu ..... 501
Selime Aydoğdu, Tunç Fışgın

Çocuk Hastada Akut Miyeloblastik Lösemiden 12 Yıl Sonra Gelişen T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi ..... 505
Sema Aylan Gelen, Emine Zengin, Nazan Sarper

Akut Lenfoblastik Lösemiden Akut Miyeloid Lösemiye Dönüşüm ..... 508
Serap Kırkiz Kayalı

Akut Miyeloid Lösemili Bir Çocukta Nakil Sonrası Gelişen Tiroid Papiller Karsinomu..... 511
Sevgi Daşdemir, Zühre Kaya

Dördüncü Remisyondaki Akut Lenfoblastik Lösemili Olguda İkinci Kemik İliği Nakli Öncesi İnvaziv Fungal Enfeksiyonun Antifungal ile Birlikte Cerrahi Tedavisi ..... 513
Sultan Okur Acar, Ayşe Özkan Karagenç

# BÖLÜM 1

# TANI SÜRECİNDE ZORLUKLAR

# Hidrosefali ile Başvuran Relaps Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

**Ersin Töret, Zeynep Canan Özdemir, Özcan Bör**

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır ve bu çocuklarda merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu bir sorun olmaya devam etmektedir. İlk tanı sırasında %3-5 saptanan MSS tutulumu, relaps olgularda %25'lere kadar yükselmektedir. Bazı hastalarda saptanamayan MSS lösemisi, profilaktik profilaktik intratekal metotreksat tedavisinin uygulanması ile sağ kalıma olumlu yönde katkı verebilmektedir (1-3). MSS tutulumu için risk faktörleri, tanıda hiperlökositoz olması ve T-hücre immünfenotipi olarak belirlenmişlerdir. B-hücreli lösemilerde iki füzyon gen varlığı E2A-PBX1; t(1;19) ve BCR-ABL1 t(9;22) risk faktörü olarak saptanmıştır (2). Merkezi sinir sistemi tutulumu klinik bulguları; kafa içi basıncın artışına bağlı baş ağrısı, sabahları kusma veya 6. kafa çifti paralizisi, parankim tutulumuna bağlı konvülziyon, hemiparezi gibi bulguların yanı sıra MSS kanaması, diabetes insipidus veya Hipotalamik Sendrom olabileceği gibi bazı hastalarda hiç klinik bulgu olmayabilir (4). Kafa içi basınç artışı bulgularıyla başvuru sonrası hidrosefali saptanan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı yüksekliği nedeniyle tedavisi modifiye edilen bir olgu sunuldu. Hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam alındı.

## Olgu Sunumu

Prekürsör B-hücreli ALL tanısıyla ALL-IC BFM 2009 orta risk kolundan tedavisi tamamladıktan beş ay sonra, sağ frontal bölgede ağrı yakınmasıyla aile hekimine başvuran olguya, akut sinüzit ön tanısı tedavi başlanmış. Antibiyoterapi devam ederken konuşamama, ellerde uyuşma ve ilerleyici bilinç kaybı gelişmesi üzerine Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Acil Servisi'ne başvurdu. Olgunun göz dibi incelenmesinde papil ödemi saptanırken, acil bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde ventriküllerde genişleme saptandı. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) "supratentorial seviyede lateral ventriküller ve 3. ventrikül hafif derecede geniş olup ventrikül mediolateral çapı artmış, periventriküler beyaz cevherde serebral intertisyel ödem bulgusu saptanmamıştır" olarak raporlandı. Çocuk yoğun bakım ünitesine alınarak beyin ödemine yönelik tedavi başlanan olgunun Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı gözetiminde lomber ponksiyon yapıldı. BOS basıncı 26 cm$H_2O$, berrak görünümlü izlenen örnekte ışık mikroskobunda Thoma Lamı'nda milimetreküpte 66 lenfoblast görülmesi üzerine olgu santral sinir sistemi relapsı olarak değerlendirildi.

Periferik yaymasında atipi izlenmeyen olgunun eş zamanlı kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Olgunun kemik iliği örneklerinde morfolojik olarak blast klonu izlenmedi ve akım sitometride ölçerinde de hücre dağılımı normal olarak saptandı. Olgu, çocukluk çağı birinci relaps kılavuzuna göre (*Childhood ALL-IC 1st Relaps Guidance 2016*) erken-izole kemik iliği dışı relapsa uyması nedeniyle standart risk kolundan tedavi alması planlandı. Olgunun HLA-tam uyumlu kardeşi olması nedeniyle standart kondisyon 3 (SC3) sonrası hematopoetik kök hücre nakline (HKHN) yönlendirilmesi tanı anında planlandı. Olgunun BOS basıncı yüksek olması ve birinci haftanın ilk gününde intratekal tedavisinin olması nedeniyle Beyin ve Sinir Cerrahisi ve Çocuk Nöroloji Bilim Dalları ile görüşülen olguda işlem riskli görülmesi nedeniyle BFM relaps ALL protokol sorumlusunun görüşüne başvuruldu. Protokol hazırlayıcıların önerisiyle üçüncü hafta ile birinci hafta yer değiştirilerek üçüncü haftadaki yüksek doz sitarabin tedavisiyle indüksiyon başlandı. Beşinci günde yapılan lomber ponksiyonda devam eden BOS basınç yüksekliği nedeniyle intratekal tedavi verilemedi. İndüksiyon 15. güne gelindiğinde yer değiştirilen birinci haftanın başlangıcında olgunun semptomlarının belirgin gerilemesi ve papil ödeminin kaybolması üzerine BOS basıncı 22 cm$H_2O$ olmasına karşın olguya intratekal tedavi kontrollü bir şekilde uygulandı ve sonrasında komplikasyon izlenmedi. BOS sitolojik incelemesinde hücre izlenmedi. Devam eden tedavi sırasındaki lomber ponksiyonlarda BOS basıncı 20 cm $H_2O$ üzerinde devam etmesine karşın intratekal tedaviler komplikasyonsuz uygulandı. Hasta tedavisi tamamlanarak HKHN yapılacak merkeze yönlendirildi.

## Tartışma

MSS tutulum tanısı için "altın standart" lomber ponksiyon ile BOS'da lösemi hücrelerinin görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Ancak kafa içi basınç artışı bulgusu olan olgularda, lomber ponksiyon riskleri nedeniyle klinisyenler için endişe oluşturmaktadır. Bu olguda BOS basıncı yüksek devam etmesine karşın papil ödemi geriledikten sonra intratekal tedaviler uygulanabilmiş ve komplikasyon gözlenmemiştir. Bir diğer vurgulamak istediğimiz nokta, indüksiyon üçüncü hafta ile birinci haftanın yeri değiştirilerek santral sinir sistemi geçişi yüksek olan sitozin arabinozid ile tedavi önerisi başarı ile uygulanmış ve bulgular düzelmiştir.

## Kaynaklar

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:83-103.
2. Lenk L, Alsadeq A, Schewe DM. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. Cancer Metastasis Rev 2020;39:173-87.
3. Münch V, Trentin L, Herzig J, et al. Central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia is mediated by vascular endothelial growth factor. Blood 2017;130:643-54.
4. Lanzkowsky P, Lipton J, Fish J, eds. 'Acute Lynphoblastic Leukemia', Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. New York: Academic Press, 2016. p. 367-89.

# Pansitopeni ile Gelen, Tümör Lizis Sendromu Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

**Ersin Töret, Zeynep Canan Özdemir, Özcan Bör**

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir*

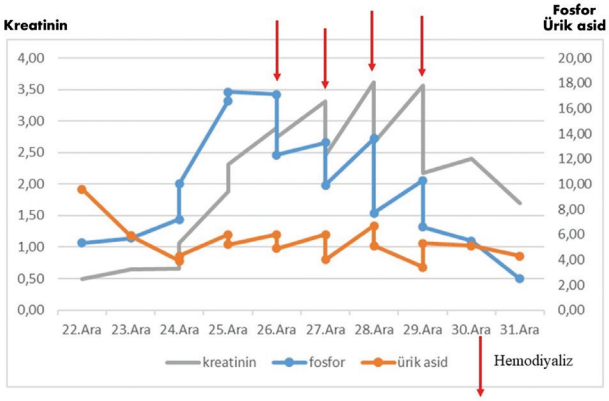
## Giriş

Tümör lizis sendromu (TLS) hayatı tehdit eden, en yaygın kanser ilişkili acildir ve özellikle proliferasyon hızı yüksek hematolojik malignitelerin tanı ve tedavinin erken aşamalarında meydana gelir. Hiperürisemi, hiperkalemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi ve böbrek yetmezliğiyle karakterize TLS'sinde, parçalanan hücrenin intrasitoplazmik içeriğinin serbest kalması sonucu oluşur. Burkitt ve Burkitt benzeri lenfomalar ile akut lenfoblastik lösemiler (ALL) (özellikle T-hücreli, immünofenotipli) hem hızlı hücre çoğalması hem yüksek kemosensitif özellikleri nedeniyle TLS riskli malignitelerdir. İki veya daha fazla metabolik bozukluğun varlığı laboratuvar TLS olarak adlandırılırken, bu tabloya ek olarak böbrek yetmezliği, kardiyak aritmi, nöbet veya ani ölüm eklenmesi klinik TLS olarak adlandırılır (1-3). Tanı sırasında hastalar kanser tipi, hücre sayısı veya tümör büyüklüğüne göre düşük, orta veya yüksek riskli gruplandırılsalar da tüm hematolojik maligniteli olgularda idrar çıkışının 3 mL/kg/saat üzerinde tutulduğu hidrasyon ve ürik asidi azaltan ilaçlarla TLS'ye karşı önlemler alınmaktadır (4). Hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam alındı.

## Olgu Sunumu

Bir aydır halsizliği olan ve soluk göründüğü için yaşadığı ilçede kan sayımı yapılan 13 yaşındaki erkek olgunun, hemoglobin 10,2 gr/dL (ortalama eritrosit hacmi: 82), beyaz küre 2.800/mm$^3$ (mutlak nötrofil sayısı: 570/mm$^3$) ve trombosit sayısı: 31.000/mm$^3$ görülmesi üzerine Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne yönlendirilmiştir. Fizik incelemesinde karaciğer kot altı 5 cm, dalak kot altı 7 cm palpable olarak kayıt altına alındı. Hastanın kemik iliği aspirasyon yaymasında %60 L1 tip lenfoblast izlenen olgunun akım akım sitometrisi preB-ALL ile uyumlu görüldü. Tanı anı beyin omurilik sıvısı sitolojisi benign olarak sonuçlandı (santral sinir sistemi-1). Lökopenisi olmasına karşın hepatosplenomegalisi belirgin olan olgunun izleminde, indüksiyon tedavisinin (ALL IC Berlin-Frankfurt-Münster 2009) üçüncü günü kreatinin yüksekliği (1,06 mg/dL) ve hiperfosfatemi (10,2 mg/dL) saptanan olguda laboratuvar TLS düşünülerek ileri tedavi ve izlem amacıyla çocuk yoğun bakım ünitesinde takibine başlandı. Hasta hiperfosfatemi ve akut böbrek yetmezliği nedeniyle ilk gün iki döngü, diğer üç gün bir döngü hemodiyaliz uygulandı (Grafik 1). Dört gün süren izlem sonunda protokol 1A yedinci gün çocuk onkoloji servisine alındı. Olguda sekizinci gün prednizolon iyi yanıtlı, 15.

gün minimal rezidü hastalığı %0,0 (DETAM) ve 33. gün kemik iliği remisyon saptandı. Genetik risk faktörü saptanmayan olgu orta risk kolundan tedavisine devam edilmektedir.




**Grafik 1.** Hastanın kreatinin, fosfor ve ürik asid değerlerinin seyri

## Tartışma

Olgumuzda periferik kanda blast yükü olmamasına karşın karaciğer ve dalaktaki blast yükü, indüksiyon başlandıktan sonra yıkılarak TLS oluşmasına yol açmıştır. Akut lösemilerde periferik kan lökosit sayısı, Burkittt ve diğer agresif lenfomalarda hasta yaşı, tümör kitlesinin büyüklüğü ve laktat dehidrogenaz tümör lizisinin riskini belirlemede kullanılan parametrelerdir (5). Rehberler hidrasyon ve allopurinol ile profilaksiyi düşük risk kabul edilen olgularda önermesine karşın organ tutulumunun ileri düzeyde olduğu hastalarda TLS gelişiminin öngörülenden daha yüksek olabileceğini, bu olgu nedeniyle TLS'ye dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamak isteriz.

## Kaynaklar

1. Lanzkowsky P, Lipton J, Fish J, (eds). 'Tumor Lysis Syndrome', Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. New York: Academic Press, 2016. p. 367-89.
2. Criscuolo M, Fianchi L, Dragonetti G, et al. Tumor lysis syndrome: review of pathogenesis, risk factors and management of a medical emergency. Expert Rev Hematol 2016;9:197-208.
3. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med 2011;364:1844-54.
4. Jones GL, Will A, Jackson GH, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2015;169:661-71.
5. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al; TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol 2010;149:578-86.

# Akut Lenfoblastik Lösemide Nadir Bir Başvuru Nedeni: Priapizm

**Simge Çınar Özel, Başak Adaklı Aksoy**

*Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi; Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü ve Kök Hücre Nakil Ünitesi, İstanbul*

## Giriş

Priapizm; penisin cinsel uyarı olmaksızın uzun süren, kalıcı ve ağrılı ereksiyonu ile karakterize bir tablodur. Çocuklarda nadir olarak görülmekle beraber, en sık orak hücreli anemi ile birlikteliği görülmektedir (1). Hiperlökositoz durumlarında özellikle erişkin kronik miyeloid lösemi (KML) ile birlikteliği %1-5 oranında görülürken, çocuklarda ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgularında oldukça nadirdir (2). Bu sunumuzda priapizm kliniği ile başvurmuş ve sonrasında ALL tanısı almış olgumuzu tanımlayıp, bu duruma yaklaşımı vurgulamaya çalıştık.

## Olgu Sunumu

Önceden sağlıklı olan 13 yaşında erkek hasta, 3 gün önce başlayan giderek artan peniste ağrılı ereksiyon nedeniyle dış merkeze başvurmuş ve tarafımıza yönlendirilmişti. Hastanın özgeçmişinde travma, ilaç kullanımı ve bilinen kan hastalığı öyküsü yoktu. Başvuru fizik muayenesinde penisin ödemli, ağrılı, hiperemik ve erektil durumda olması dışında ek özellik yoktu. Hastanın tam kan sayımında toplam beyaz küre: 430.000/$mm^3$, periferik yaymada %80 oranında atipik lenfosit saptandı. Hastanın periferik kandan gönderilen akım sitometri örneğinde yüksek oranda CD5, CD7 eksprese eden blastlar görülmesi üzerine T-hücre kökenli ALL tanımlandı. Hastaya hidrasyon ve analjezi desteğinin yanı sıra 3 gün üst üste lökoforez tedavisi uygulandı. ALL tedavisinin başlanmasının aciliyeti yanı sıra 72 saatten uzun süren priapizm durumlarında üreme fonksiyonlarının tehlikeye girmesi ve şiddetli ağrı nedeniyle üroloji bölümü ile işbirliğine gidilerek, penise yönelik müdahale ile sağ ve sol korpus kavernozuma adrenalin enjeksiyonu denendi. Başarılı olmaması üzerine flebotomi ve şant yapılarak detumesans sağlandı böylelikle hastanın başvurusunun 48. saatinde priapizm durumu kontrol altına alınabildi. Priapizm ile başvuran olgularda, tedavinin devamında yüksek beyaz küre sayıları görülmese bile klinik tablonun tekrarlaması riski mevcut olup tedavi sırasında yeni priapizm atağı görülmedi, ALL IC Berlin-Frankfurt-Münster 2009 protokolü ile tedavi edilen hastanın, remisyona girmesinin ardından, yüksek riskli hastalık olması nedeniyle, akraba dışı 9/10 uyumlu vericiden allojeneik kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası takiplerinde remisyonunu koruyan ve tam kimerik izlenen hastanın cinsel fonksiyonların izlemi ve pubertal gelişim evrelerinin eksiksiz tamamlanmasının kontrolü amacıyla üroloji ve pediatrik endokrinoloji bölümleriyle ortak takibi devam etmektedir.

## Tartışma

Çocukluk çağı lösemilerinde başvurusunda priapizm oldukça nadir görülen bir bulgudur. Genellikle bu olguları hiperlökositoz ile ilişkili olarak KML oluştursa da akut miyeloid lösemi ve ALL olgularında da bu durum tanımlanmıştır. ALL olgularında ise olgumuzda olduğu gibi B-ALL'den ziyade daha çok T-ALL olgularında görülmüş olup bunun nedeni T-ALL'de başvuru anında lökositozun daha sık görülmesi ile ilişkilidir. Priapizm tablosu iskemik ve iskemik olmayan olarak ikiye ayrılır. İskemik nedenlerde hematolojik hastalıklar, enfeksiyonlar, maligniteler yer alırken iskemik olmayan nedenler arasında travma ve ilaçlar bulunmaktadır. Çocukluk çağının priapizm olgularının %20'sinden hematolojik hastalıklar sorumludur.

Lösemide görülen priapizm iskemik tipte olup, organomegali ve penis dorsal veninde ve corpora cavernosadaki lösemik hücrelerin birikmesi sonucu oluşan tıkanıklık ve sonrasında gelişen konjesyon ile karakterizedir. Non-iskemik tipe göre çok daha ağrılı olup, acil müdahale gerektirir. İskemik priapizm; komplikasyonların önlenmesi amacıyla en geç 24-48 saat içerisinde düzeltilmelidir (3,4). Tedavi yönetimi için öncelikle nedenin saptanması ve detumesans sağlanması gereklidir. Opiyatlar ile analjezi sağlamak, fiziksel egzersiz, ejekülasyon ve miksiyon tedavide yarar sağlar. Özellikle hiperlökositoz ile oluşmuş priapizm olgularında lökoforez ile lökosit sayısının azaltılması bu hastalarda etkili bir tedavi seçeneğidir. Olgu takdimi için hasta ailesinin onamı alınmıştır (5).

## Kaynaklar

1. Gupta G, Kumar D, Trivedi M. Acute lymphoblastic leukemia in a child presenting primarily with priapism. J Indian Assoc Pediatr Surg 2020;25:52-4.
2. Güzelküçük Z, Kaçar D, Demir R, et al. Priapism: A rare presentation of precursor B-Cell acute lymphoblastic leukemia. Turk J Pediatr 2019;61:311-2.
3. More S, Kotru M, Sikka M, et al. Priapism in childhood b-cell acute lymphoblastic leukemia: a rare presentation. Indian J Hematol Blood Transfus 2020;36:215-6.
4. Donaldson JF, Rees RW, Steinbrecher HA. Priapism in children: a comprehensive review and clinical guideline. J Pediatr Urol 2014;10:11-24.
5. Hazra SP, Priyadarshi V, Gogoi D. Pediatric priapism: a rare first manifestation of leukemia. APSP J Case Rep 2013;4:39.

# Çocukluk Çağında Çok Nadir Bir Lösemi Tipi: Hiperlökositoz ile Başvuran Philadelphia Kromozomu Pozitif Mikst Fenotip Akut Lösemi Olgusu

**Tuğba Belgemen Özer**

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

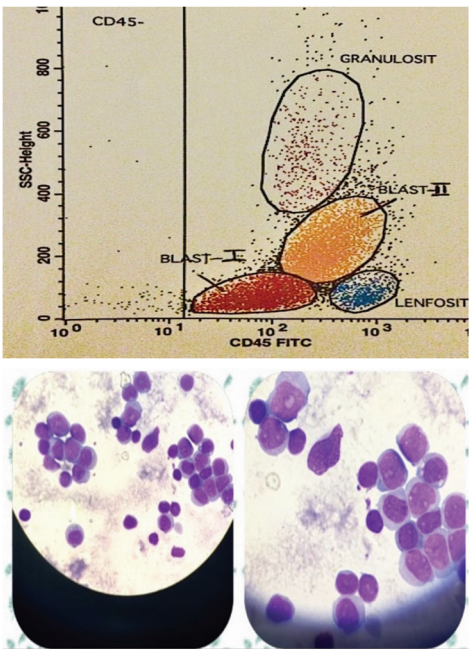
## Giriş

Mikst fenotip akut lösemi (MFAL), çocukluk çağı akut lösemilerinin %5'inden azını oluşturan nadir bir akut lösemidir. Nadir görülmesi nedeniyle klinik ve biyolojik karakteristik özellikleri hakkında yeterince bilgi yoktur (1-4). Olguların çoğunda blastlar erken evre farklılaşmayı gösterir şekilde CD34 ve CD177 belirteçleri taşıdıkları için miyeloid ve lenfoid farklılaşma potansiyeli olan çok erken evre bir hematopoietik öncül hücreden kaynaklandığı düşünülmektedir. Erişkinlerde ve infantlar da dahil çocuklarda görülebilir, erişkinlerde daha sıktır. Erkeklerde biraz daha sık görülür (2). Akut mikst lineage lösemi, bifenotipik lösemi, hibrid lösemi, andiferansiye lösemi, bilineal (bilineage) lösemi, belirsiz kökenli akut lösemi gibi farklı isimlerle adlandırılmıştır (5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 sınıflaması tüm bilineal ve bifenotipik olguları "mikst fenotip akut lösemi" terimi altında toplamış en güncel sınıflama ve tanı sistemidir (6). Morfolojik olarak heterojendir, birçok hasta ya akut lenfoblastik lösemi (ALL) ya da miyeloid veya monositik farklılışma özellikleri ile birlikte veya olmaksızın akut miyeloid lösemi (AML) şeklinde başvurur. Lenfoid veya miyeloid özellikler taşıyan çift blast popülasyonlu küçük bir alt grup dışında genel olarak morfolojik olarak belirlenemezler. Tanı her zaman immünfenotiplendirme ile displastik zeminin varlığını dışlayan bir morfolojininin ve tekrarlayan anomalilerle birlikte olan AML olgularının sitogenetik olarak dışlanması sonrası konulur (2). European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL) sınıflaması tanı için akım sitometrinin mutlaka içermesi gereken monoklonal antikorları; anti CD3, anti-CD19, B-hücre ilişkili belirteçler (CD22, CD79a, CD10), anti-miyeloperoksidaz (anti-MPO) (hem akım sitometrik hem de histokimyasal olarak bakılmalı) ve monosit ilişkili belirteçlerin (CD14, CD11c, CD64, CD36 veya anti-lizozim) ikisi veya üçü şeklinde tanımlamıştır (6). İmmünfenotipik alt tiplerin görülme sıklığı; B-lenfoid + miyeloid >(%50), T-lenfoid + Miyeloid >(%30), Miyeloid + B-lenfoid + T-lenfoid veya B-lenfoid + T-lenfoid şeklindedir. İmmünfenotipik alt tipler ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki bulanamamıştır. En sık görülen genetik anomaliler t(9,22), 11q23, kompleks karyotip +6q, kromozom 5 ve 7 anomalileridir. Olguların %13'ünde normal

karyotip görülür. Yaş, morfoloji, immünfenotip ve sitogenetik arasında da bir ilişki kurulamamıştır (2). Prognoz kötüdür, erişkinlerde daha kötü seyreder (2,3,7). Hiperlökositoz, 11q23 (MLL yeniden yapılanma) ve Philadelphia kromozomu kötü risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (1,2,7). Philadelphia kromozomu pozitif MFAL sıklığı erişkinlerde %28-35 iken, çocuklarda çok daha nadir olup, %3 civarındadır (1). t(9,22) en sık erişkin B-lenfoid + miyeloid MFAL'de, 11q23 ise daha çok çocukluk çağı B-lenfoid + miyeloid MFAL'de görülmektedir (2). Burada hiperlökositozla başvuran t(9,22) pozitif, B-lenfoid/miyeloid bilineal MFAL'li bir kız çocuk olgu çocukluk çağında çok nadir görülen bir lösemi tipi olması nedeniyle sunulmaktadır.

## Olgu Sunumu

Halsizlik ve yorgunluk yakınmalarıyla başvurduğu merkezde lökosit sayısı: 500.000/mm$^3$, hemoglobin: 2,6 g/dL, trombosit sayısı: 16.700/mm$^3$ saptanan 4 yaş 4 aylık kız hasta akut lösemi ön tanısıyla sevk edildi. Fizik incelemede karaciğer kot altı 4 cm, dalak 3 cm ele gelmekteydi. Periferik yayma ve kemik iliği tamamen blastlarla kaplı olup, morfolojik olarak bir kısmı lenfoblast, bir kısmı da miyeloblasta benzeyen iki ayrı hücre tipi görüldü (Figür 1). Akım sitometride biri B-hücre antijen ekspresyonu (CD22, CD10, CD19) ve terminal deoksinükleotidil transferaz (TdT) pozitifliği; diğeri miyeloid antijen ekspresyonu (CD13, CD33 ve CD64) gösteren iki ayrı blast grubu gözlendi. Tüm blastlarda CD22, CD13, CD33, HLA-DR, CD10, CD19, TdT ve %50,7 MPO ekspresyonu vardı (Tablo 1). Histokimyasal olarak bir grup sudan black (+), non-spesifik esteraz (+), asit fosfataz (-), periyodik asit-Schiff (-) bulunurken, diğer grup boyanma göstermedi. Bu bulgularla B-lenfoid/miyeloid MFAL tanısı düşünülen hastadan sitogenetik ve moleküler yöntemlerle ALL ve AML paneli gönderildi. Santral ve mediastinal tutulumu yoktu. Her iki blast grubundaki kuvvetli MPO pozitifliği nedeniyle AML tipi indüksiyon tedavisi başlanma kararı alındı. Hiperlökositoz nedeniyle sitozin arabinozid (ARA-C) ve hidroksiüre ile sitoredüksiyon sonrası AML Berlin-Frankfurt-Munich (BFM) 2013 tedavi protokolü başlandı. Aile içi ve yakın akraba çevresinin doku tipi incelemeleri yapıldı, ancak uyumlu verici bulunamadı ve akraba dışı verici taraması başlatılması planlandı. İndüksiyonun üçüncü günü karaciğer ve dalak büyüklüğü kayboldu. Kemik iliği 15. günde hiposelüler (%6 blast), minimal rezidüel hastalık (MRD) %1,07 bulunurken 21. günde çok hiposelüler (%3 blast), MRD % 7,3 bulundu. Tanı kemik iliğinde bakılan konvansiyonel sitogenetik incelemesinde 8 metafazda t(9,22) pozitif, floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) incelemesinde BCR/ABL füzyonunun %90 pozitif bulunması üzerine tedavi imatinib




**Figür 1.** Hastaya ait morfolojik ve immünfenotipik bulgular

| Tablo 1. Hastaya ait immünfenotipik bulgular | | | |
|---|---|---|---|
| **Kemik İliği** | **I. Blast %39** | **II. Blast %41** | **Total Blast %83** |
| Belirteç (%) | | | |
| CD3 | 6,25 | 0,69 | 3,61 |
| CD5 | 6,73 | 1,50 | 4,30 |
| CD20 | 13,3 | 8,02 | 10,9 |
| CD22 | 87,0 | 30,4 | 50,7 |
| CD13 | 18,0 | 86,1 | 54,3 |
| CD33 | 0,91 | 80,9 | 36,8 |
| CD34 | 3,57 | 1,58 | 4,20 |
| CD61 | 0,10 | 0,18 | 0,13 |
| HLA-DR | 85,7 | 91,8 | 89,0 |
| CD11b | 1,08 | 19,9 | 9,10 |
| CD14 | 0,08 | 5,94 | 2,64 |
| CD64 | 0,18 | 28,0 | 12,3 |
| CD7 | 7,45 | 1,57 | 5,59 |
| CD10 | 76,4 | 11,1 | 47,6 |
| CD19 | 93,9 | 97,2 | 93,0 |
| CD10+CD19 | 70,5 | 9,80 | 40,3 |
| CD45 | 99,3 | 99,9 | 99,6 |
| CD117 | 0,27 | 8,55 | 3,07 |
| CD1a | 0,10 | 1,64 | 0,64 |
| MPO | 11,0 | 10,5 | 50,7 |
| TdT | 47,5 | 13,3 | 33,3 |

mesilat içeren Çocuk Onkoloji Grubu (COG) çok yüksek risk ALL tedavi protokolü olarak değiştirildi. Tanıda kemik iliğinden bakılan t(12,21), t(4,11), inv 16, t(8,21), t(15,17) ve periferik kandan bakılan 11q23 negatif bulundu. COG çok yüksek risk ALL tedavi protokolünün birinci kürü öncesi kemik iliğinde %1 blast, MRD %1,2 iken kür sonunda kemik iliğinde %3 blast, MRD negatif (%0,01) ve FISH BCR/ABL negatif bulundu. Hastanın klinik ve hematolojik remisyonda olarak takip ve tedavisine devam edildi. Hastanın ebeveynlerinden onam alınmıştır.

## Tartışma

Çocuklardaki MFAL tedavisi tartışmalı olup, prognoz ve tedavi sonuçlarıyla ilgili veriler kısıtlıdır (1,3,7). DSÖ 2001 sınıflamasına göre BFM ile tedavi edilen 92 akut lösemili çocuk hastada sıklığı %2,4 (%85'i bifenotipik, %6,5'i bilineal, %8,5'i ise lineage switch akut lösemi) bulunmuştur. Diğer akut lösemilere göre büyük yaş (ortanca 8,9), yüksek ortanca lökosit sayısı (14,9x$10^9$/L), hiperlökositoz (%18,5) ve kraniyal tutulum (%24,1) daha sık bildirilmiştir. Sitogenetik anomalilerden en sık ETV6/RUNX1 füzyonu (%16) ve trizomi 8 (%14,6)

saptanmıştır. Tam remisyon (TR) (%91,8) oranı ALL'den anlamlı oranda düşük (%99,1), AML'ye (%87,9) benzer bulunmuştur. Olaysız sağkalım (EFS) ve tüm sağkalım (OS) oranları (%62,5±5) düşük saptanmıştır. Beş yıllık EFS, ALL'den düşük (%80±1), AML'den (%49±2) iyi bulunmuştur. Bilineal veya lineage switch, t(9,22) veya 11q23 pozitif olgular için yoğun kemoterapi rejimleri ve TR'de kök hücre nakli (KHN) önerilirken, *ETV6/RUNX1*, lenfoid morfoloji, cyCD22 ve cyCD79a ekspresyonu olanlarda ALL-yönetimli tedavi önerilmiştir (8). Akut lösemili 633 çocuktan oluşan bir başka seride sıklık EGIL'e göre %3,7 (n=24), DSÖ'ye göre %1,7 (n=11) bulunmuştur. En sık B-lenfoid/miyeloid (%58,3) ve T-lenfoid/miyeloid immünfenotip görülmüştür. Kromozomal anomaliler en sık 14q32 loküsünde saptanmıştır. Hastalar miyeloid etkili ajanları da içeren ALL rejimiyle tedavi edilmişlerdir. EGIL ya da DSÖ'ye göre sınıflandırılmalarından bağımsız olarak lenfoid ve miyeloid lösemiye karşı aktif ajanlar içeren ALL tipi indüksiyon tedavisi almalarının TR'yi sağlama ve idame ettirmede daha etkili olduğu, tüm hastalara birinci TR'de KHN gerekmeyebileceği belirtilmektedir. Tüm hastalara modifiye St Jude TXIII-B yüksek risk protokolü uygulanmıştır. Yüksek lökosit sayısı ve Philadelphia kromozomu olanlarda üçlü intratekal tedavi ve 1.800 cGy kraniyal radyoterapi, tam uyumlu akraba donorü olanlara birinci TR'de allojeneik KHN önerilmiştir. Ortanca 4 yıllık izlemde OS %75,7, EFS %73,5 bulunmuştur. Birinci TR sonrası KHN olanlarla sadece kemoterapi alanlar karşılaştırıldığında OS ve EFS açısından fark görülmemiştir (1). Otuz beş çocuk hastadan oluşan bir başka seride AML tipi indüksiyon tedavisi ile başlanıp, kötü yanıt alınırsa glukokortikoid, vincristin ve L-asparaginaz içeren lenfoid tipi indüksiyona geçiş önerilmektedir. Bu şekilde %91 TR, %49 lösemisiz yaşam sağlanmıştır. Kök hücre naklinin her zaman gerekli olmayabileceği, indüksiyon sonrası moleküler ve immünolojik remisyon (<%0,01 blast) sağlananlarda gerekmediği, >%1 blast saptananlara önerilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (3). Hastamızda yüksek MPO pozitifliği nedeniyle AML tipi indüksiyon başlanmasına karşın, indüksiyon sonu MRD'nin pozitif olması ve t(9,22)'nin pozitif saptanması nedeniyle tedaviye imatinib içeren yüksek risk ALL protokolü şeklinde devam kararı alındı. Tam uyumlu akraba vericisi olmadığı için protokolde de önerildiği şekilde birinci TR'den sonra da kemoterapi ile devam edildi ve klinik, hematolojik ve sitogenetik remisyonda olarak izlendi.

## Sonuç

Çocukluk çağı MFAL'li hastaların klinik ve biyolojik başvuru şekli ve tedavi sonuçları ile ilgili veriler yetersizdir. Kötü prognozlu bu lösemilerin tanı ve tedavisi hakkındaki soru işaretlerinin giderilmesi ve tedavinin optimize edilebilmesi için çok sayıda hasta verisini içeren, prospektif, uluslararası, çok merkezli çalışmalara acil ihtiyaç bulunmaktadır.

## Kaynaklar

1. Al-Sareihy AS, Owaidah TM, Ayas M, et al. Clinical characteristics and outcome of children with biphenotypic acute leukemia. Haematologica 2009;94:1682-90.
2. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. Blood 2011;117:3163-71.
3. Rubnitz JE, Onciu M, Pounds S, et al. Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. Blood 2009;113:5083-9.
4. Owaidah TM, Beihany AA, Iqbal MA, et al. Cytogenetics, molecular and ultrastructural characteristics of biphenotypic acute leukemia identified by the EGIL scoring system. Leukemia 2006;20:620-6.

5. Weir EG, Borowitz MJ. Acute leukemias of ambigous lineage. In: Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, et al. (eds). Hematopathology. Elsevier: Philadelphia, 2010.
6. Borowitz MJ, Bene MC, Harris NL, et al. Acute leukemias of ambigous lineage. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds). WHO classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon, 2008, pp 150-5.
7. Killick S, Matutes E, Powles RL, et al. Outcome of biphenotypic acute leukemia. Haematologica 1999;84:699-706.
8. Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, et al. Acute leukemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis, and therapy recommendations. Br J Haematol 2010;149:84-92.

# Geç Tanı Alan Akut Promiyelositer Lösemi Olgusunda İntrakraniyal Kanama

**Yasin Yılmazer, İpek Uysal, Ebru Yılmaz Keskin**

*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Isparta*

## Giriş

Tanıda gerçek bir tıbbi acil olarak yaklaşılması gereken akut promiyelositer lösemi (APL), geçmişte yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilirken, all-trans-retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit kullanımı sonrasında tedavide yüksek başarı oranları kaydedilmiştir. Ancak, erken ölüm olarak adlandırılan tanıdan sonraki ilk 30 gün içerisinde gerçekleşen ölümler, günümüzde de APL tedavi başarısızlığının ana nedenlerini oluşturmaya devam etmektedir. Santral sinir sistemi kanaması ve pulmoner kanama mortalitenin en sık sebeplerindendir (1-5). Burada geç tanı alan ve indüksiyon tedavisi sırasında intrakraniyal kanama sonrasında kaybedilen bir APL olgusu sunulmakta be bu hastalarda koagülopati ilişkili yüksek kanama riskine dikkat çekilmektedir.

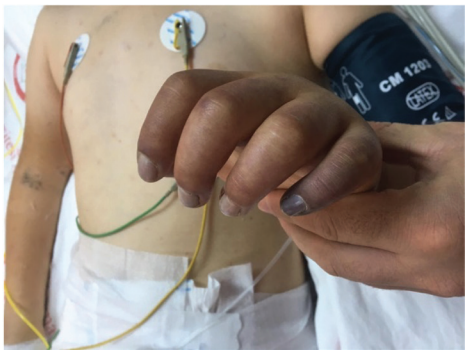
## Olgu Sunumu

Dokuz yaşındaki monozigotik ikiz eşi erkek hasta izlenmekte olduğu dış merkezde solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine akut respiratuvar distres sendromu, sepsis ön tanıları ile kliniğimizin çocuk yoğun bakım ünitesine yönlendirildi. Başvuruda genel durumu kötü olan hastada solunum sıkıntısı, taşikardi, solukluk, petesiyal tarzda kanamalar, ellerde ve ayaklarda purpura fulminans görünümü (Resim 1), sağ bacak ön yüzde kurutlanmış lezyon ve hepatosplenomegali dikkati çekti. Hasta entübe edilerek mekanik ventilasyon desteği başlandı.

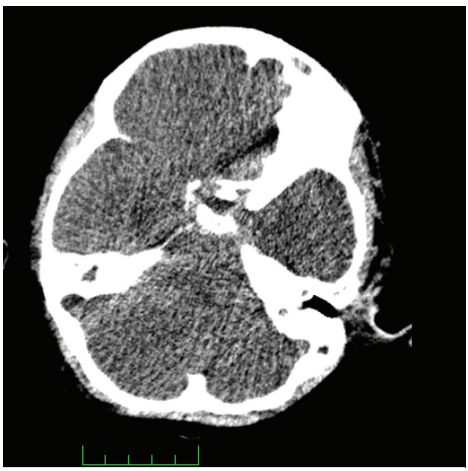
Hastanın başvurudan yaklaşık bir ay önce ateş ve sağ bacakta yara şikayetinin olduğu, lezyonun apse olarak düşünüldüğü, antibiyotik tedavisine karşın hastanın ateşlerinin devam ettiği ve halsizliğinin geliştiği bilgisi alındı. Hastanemize yönlendirilmesinden üç gün önce ise hastada kusma, baş ağrısı, sendeleyerek yürüme ve bilinç bulanıklığı geliştiği, izlemde hastanın konvülziyon geçirdiği ve çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografinin normal olarak yorumlandığı öğrenildi. Dış merkezde pansitopeni saptandığı ve hastaya kan ürünleri desteği, antimikrobiyal tedavi ve intravenöz immünoglobülin verildiği bilgisi alındı. Hastanın başvurudaki tetkiklerinde hemoglobin: 8,1 g/dL, beyaz küre: 28.200/mm$^3$, trombosit sayısı: 10.000/mm$^3$, laktat dehidrogenaz: 1.256 U/L, protrombin zamanı: 20,5 sn, aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 24 sn,

fibrinojen: 126 mg/dL, D-dimer: 60.700 ng/mL, C-reaktif protein: 251 mg/mL bulundu. Periferik kan yaymasında, bazıları blastoid karakterde, bazıları ise promiyelosit görünümünde atipik hücreler izlendi. Kemik iliği aspirasyon örneklerinin akım sitometri incelemesi APL ile uyumlu bulundu.

Arteriyel kan basıncı alt sınırda seyreden hastaya intravenöz mayi, inotrop destek tedavisi, antimikrobiyal tedavi, kan ürünleri destek tedavisi (aferez trombosit, taze donmuş plazma ve eritrosit transfüzyonu) ve yükleme dozu verilmeden anfraksiyone heparin infüzyonu başlandı. Hızlı şekilde ATRA temin edilerek akut miyeloid lösemi-Berlin-Frankfurt-Münster 2013 protokolü başlandı. İzlemde purpura fulminans görünümünde gerileme gözlendi, ancak uçlarda nekroze görünüm dikkati çekti. D-dimer düzeyi aşamalı şekilde azalarak birinci haftanın sonunda 10.419 ng/mL'ye kadar geriledi. Mekanik ventilasyon ayarları minimum değerlere kadar azaltıldı, ancak hasta ventilatör desteğinden ayrılamadı. Tedavinin 8. gününde pulmoner kanaması olan hastanın heparin tedavisi kesildi ve intravenöz protamin sülfat uygulandı. Hastanın kanaması durdu, ancak izlemde kardiyopulmoner arrest gelişti. Resüsitasyona yanıt alındı. Pupiller dilatasyon ve bilateral ışık reflekslerinde azalma gelişmesi üzerine 10. günde çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografide sağ frontal bölgede ekstraaksiyel milimetrik kanama alanı ve subaraknoid kanama ile uyumlu hiperdens görünüm kaydedildi (Şekil 1). İzlemde akut böbrek yetmezliği bulguları gelişen, $SpO_2$ ve arteriyel kan basıncı değerleri düşük seyreden hasta tedavinin 14. gününde kaybedildi.



**Resim 1.** Başvuru anında olgunun sol eldeki purpura fulminans görünümü



**Şekil 1.** Başvurunun 10. gününde çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografide sağ frontal bölgede izlenen subaraknoid kanama

*Not: Hastanın fotoğraflarını da (Resim 1, Şekil 1) içeren tüm verilerinin olgu takdimi amacıyla yayınlanması konusunda ebeveynlerden onam alınmıştır.*

## Tartışma

Belirgin koagülopatinin eşlik edebildiği yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK), sepsis gibi daha sık karşılaşılan durumlarda da görülebildiği için, APL hastalarının bir kısmının, hastamızda olduğu gibi, tanı almadığı veya geç tanı aldığı düşünülmektedir. Erken ölümlerin önlenmesi için, APL şüphesi olan hastalar, hemen hastaneye yatırılmalı ve sadece APL şüphesi durumunda bile, ATRA ve koagülopatiye yönelik yaklaşımlar hızlıca uygulanmalıdır (3). ATRA'nın erken kullanımı ile DİK bulgularının eşlik ettiği ölümcül kanamalarda azalma kaydedilmiştir (1).

APL hastalarında başlangıçta trombosit sayısı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombin zamanı, fibrinojen düzeyleri ve fibrin yıkım ürünlerinin günde en az bir kez çalışılması gerekmektedir. Fibrinojen ve/veya kriyopresipitat, trombosit ve taze donmuş plazma, tanıdan şüphelenilir şüphelenilmez verilmeli, transfüzyonlara günlük olarak veya günde birden fazla kez devam edilmelidir. Fibrinojen düzeyleri 100-150 mg/dL'nin, trombosit sayıları ise 30-50x$10^9$/L'nin üzerinde tutulmalıdır. İndüksiyon tedavisi süresince destekleyici tedavinin, koagülopati ilişkili tüm klinik ve laboratuvar bulgular kaybolana kadar devam edilmesi gerekmektedir (3). Koagülopatinin aktif olduğu erken dönemde lomber ponksiyon, santral venöz kateter yerleştirilmesi, bronkoskopi gibi kanama yönünden riskli girişimsel işlemler kontrendikedir (3).

Traneksamik asit, (düşük dozda) heparin ve diğer antifibrinolitik ya da antikoagülan ajanların rutin kullanımı önerilmemektedir. Heparin, ATRA öncesi dönemde standart tedavinin bir bileşeni olarak sıklıkla kullanılmış olmasına karşın, heparinin APL hastalarında net bir yararı gösterilememiştir. Serebral inme gibi ağır tromboz durumlarında anfraksiyone heparin kullanımı önerilebilir. Ancak, heparin kullanımı ile hemorajik dönüşüm riskinin yüksek olmasından dolayı hastalar çok yakından izlenmeli ve gereklilik durumunda protamin sülfat ile heparin etkisinin hızlıca sonlanması sağlanmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılması halinde ise, ilaç dozunun trombosit sayısına göre uyarlanması önerilir (örnek olarak, trombosit <70x$10^9$/L ise %70-80 dozda, <50x$10^9$/L ise %50 dozda verilmesi, <30x$10^9$/L ise ilacın kesilmesi önerilir).

## Kaynaklar


1. Abla O, Coco FL, Sanz MA. Acute Promyelocytic Leukemia: A Clinical Guide. Springer, 2018.
2. Aksu T, Fettah A, Bozkaya İO, et al. Acute promyelocytic leukemia in children: a single centre experience from Turkey. Mediterr J Hematol Infect Dis 2018;10:e2018045. doi: 10.4084/MJHID.2018.045.
3. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the european leukemianet. Blood 2019;133:1630-43.
4. de Azevedo AC, Matsuda E, Cervellini JY, et al. Early mortality in children and adolescents with acute promyelocytic leukemia: experience of the Boldrini Children's Center. J Pediatr Hematol Oncol 2020;42:e641-6. doi: 10.1097/MPH.0000000000001601.
5. Rajpurkar M, Alonzo TA, Wang YC, et al. Risk markers for significant bleeding and thrombosis in pediatric acute promyelocytic leukemia; report from the Children's Oncology Group Study AAML0631. J Pediatr Hematol Oncol 2019;41:51-5.

# Mediastinal Kitle ile Prezente Olup T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı Alan Çocuk Olguda Tümör Lizis Sendromu Yönetimi

**Yeter Düzenli Kar[1,2], Nilgün Eroğlu[1], İbrahim Eker[1]**

*[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar*
*[2]Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Erzurum*

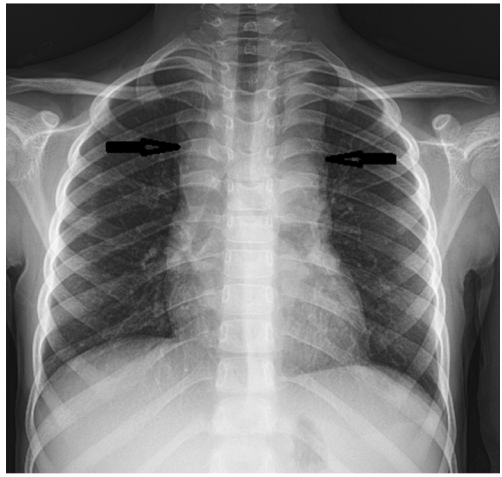
## Giriş

Akut lenfoblastik lösemiler (ALL) tüm çocukluk çağı malignitelerinin %25-30'unu oluşturmaktadır (1). Tüm çocukluk yaş grubu ALL'lerinin %10-15'ini ise T-ALL oluşturmaktadır. Akut lösemi olguları; ateş, kanama bulguları, solukluk, halsizlik, özellikle alt ekstremitelerde uzun kemiklerde ağrı ve eklem ağrısı şikayetleri ile başvurabilirler. Fizik muayenede peteşi-ekimoz, lenfadenopati, hepatosplenomegali, mediastinal kitle, mediastinal tutuluma bağlı olarak dispne, disfaji, yüzde-boyunda şişlik görülebilir (1,2). Mediastinal tutulum ve hepatosplenomegalinin adölesanlarda ve T-hücreli ALL olgularında daha sık görüldüğü bildirilmektedir (2). ALL'de gelişmiş kemoterapi protokollerinin ve gelişmiş destek tedavilerinin kullanımıyla birlikte kür oranları %80-90'lara ulaşmasına karşın, hastanın yaşı, klinik bulguların başlamasından tanıya kadar geçen süre, hastalığın yayılımı, löseminin tipi, organ disfonksiyonlarının varlığı, hastanın kemoterapi hassasiyetini artıran genetik polimorfizmlerin varlığı gibi risk faktörleri tedavi ilişkili yan etkilerin ortaya çıkmasında belirleyici olmaktadır (3). Burada; geniş mediastinal kitle ile prezente olan, tümör lizis sendromu gelişen 8 yaşında kız çocuk hasta sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Sekiz yaşında kız çocuk hasta; halsizlik, mide bulantısı, karın ağrısı, baş ağrısı, nefes alıp vermekte zorlanma şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Şikayetlerinin yaklaşık bir haftadır olduğu, şiddetinin giderek arttığı öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, halsiz, soluk görünümde, vücut sıcaklığı: 37,8°, solunum: 30/dk, kalp tepe atımı: 128/dk, tansiyon: 110/70 mmHg, $SPO_2$: 94 idi. Karaciğer midklavikular hatta son kosta altında 6-6,5 cm palpabl, dalak midklavikular hatta son kosta altında 9-10 cm palpabl, traube kapalı idi. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin: 5,6 gr/dL, ortalama korpüsküler hacim: 66 fl, kırmızı hücre dağılım genişliği: %28, beyaz küre: 102.000/$mm^3$, mutlak nötrofil sayısı: 4060/$mm^3$, mutlak lenfosit sayısı: 56310/$mm^3$, mutlak monosit: 41740/$mm^3$, trombosit sayısı: 24.000/$mm^3$, C-reaktif protein: 6,9

mg/L, aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 28/sn, protrombin tüketim zamanı: 22,6/sn, international normalized ratio: 1,76, laktat dehidrogenaz (LDH): 8207, ürik asit: 11 mg/dL, Na: 138 mmol/L, K: 3,73 mmol/L idi. Hastanın periferik kan yaymasında %95 lenfoid karakterde blast olması üzerine kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda %98 lenfoid tipte blast izlendi. Akım sitometrisinde CD:2, CD:3, CD:4, CD:5, CD:7 pozitif saptanması üzerine hastaya T-hücreli ALL CD45, CD117 tanısı konuldu. Hastanın kemik iliği aspirasyonundan t(9;22), t(4;11), t(12;21), t(1;19), hipo-hiperdiploidi açısından gönderilen genetik tetkikleri negatif olarak geldi. Postero-anterior akciğer grafisinde mediastenin geniş olduğu ve akciğerlere bası bulgularının olduğu görüldü (Şekil 1). Hastaya ALL-Intercontinental Berlin-Frankfurt-Münster 2009 protokolü başlandı. Protokole göre prednizolon dozu %10 dozdan başlanarak 5. günde 60 mg/m$^2$/gün olan %100 doza ulaşıldı. Eş zamanlı 3000 cc/m$^2$/gün hidrasyon ve alkalize mayi, allopürinol ve zorlu diürez için furosemid, profilaktik trimetoprim-sülfametoksazol başlandı. Ateşi olması üzerine sefepim eklendi. Batın ultrasonografisinde karaciğer boyutu 165 mm, ekojenitesi homojen, dalak boyutu 167 mm, parankimi homojen, peripankreatit-periportal alanda büyüğü 17x10 mm ebatlı multipl konglomere lenf nodları mevcuttur olarak raporlandı. Hastanın tedavisinin ikinci gününde beyaz küre: 128000/mm$^3$, LDH: 14250 iu/L, ürik asit: 15 mg/dL, P: 7 mmol/L, K: 6 mmol/L, kalsiyum: 6,4 mg/dL, kreatinin: 1,2 mg/dL idi. Hipokalsemi için intravenöz kalsiyum glukonat ile tedavi başlandı, D Vitamini 7, 3 U, paratiroid hormon: 336 olması üzerine tedavinin devamı oral kalsiyum laktat 4x2 gr ve D Vitamini damla ile devam edildi. Hastanın tümör lizis sendromu tedavisine hidrasyon, allopürinol ve yakın klinik takip ile devam edildi. Ürat nefropatisi gelişmedi. Toraks tomografisi kontrast nefropatisi riskinin hiperlökostaz durumunda artacağından beyaz küre sayısı 50.000/mm$^3$ altına düştükten sonra çekildi. Mediastende en büyüğünün kısa çapı 18 mm olan multipl konglomere lenf nodları olarak raporlandı. Protokolün sekizinci gününde beyaz küre: 1850/mm$^3$, LDH: 1351 iu/L, ürik asit: 2,5 mg/dL, K: 4,33 mmol/L, P: 4 mmol/L, kalsiyum: 8,7 mg/dL idi. Sekizinci gün periferik yaymada blast sayısı mm$^3$'te 1.000 altında olan hasta, 15. gün, 33. gün ve protokol M öncesi kemik iliği remisyonda olduğundan hasta T-ALL IRG risk grubunda idame protokolünde takip ve tedavisine devam etmektedir.



**Şekil 1.** Mediastende genişleme görülen postero-anterior akciğer grafisi

## Tartışma

T-hücreli ALL tanılı çocukların 2/3'sinde mediastinal kitle saptanmaktadır (4). Mediastinal kitleler; süperior vena kava sendromuna neden olabilmeleri, akciğerlere bası yapabilmeleri ve artmış tümör yükü nedeniyle tümör lizis sendromuna yol açabilmelerinden dolayı önem arz etmektedirler (2). Mediastinel kitlenin büyüklüğü yanında, tanı anında yüksek beyaz küre ve hepatosplenomegali varlığı da tümör lizis sendromu

için risk teşkil etmektedir. Artmış blast hücrelerinin kemoterapi sonrası veya kendiliğinden parçalanarak hücre içi elemanların dolaşıma salınması ve takiben organ fonksiyon bozukluklarının gelişmesine neden olmaları tümör lizis sendromu olarak adlandırılmaktadır. Bu tabloda ürik asit ve kalsiyum fosfat tuzlarının böbrek tübüllerine çökmesi sonucunda akut böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Tümör lizis sendromunun önlenmesi ve tedavisinde yoğun hidrasyon, sodyum bikarbonat ile alkalizasyon, diürez, allopürinol, ürat oksidaz tedavileri, hiperkalemi, hiperfostatemi ve hipokalemi gibi elektrolit bozukluklarının tedavisi önem arz etmektedir. Bazı hastalarda bütün bu tedaviye karşın akut böbrek yetmezliği gelişmekte ve hemodiyaliz ihtiyacı gelişmektedir. Bizim hastamızda hem beyaz küre yüksekliği, hem geniş mediastinal kitle hemde hepatosplenomegali tümör lizis için risk faktörleri idi. Hastanın tümör lizis yönetimi yoğun hidrasyon, sodyum bikarbonat ile alkalizasyon, zorlu diürez ve allopürinol ile başarılı bir şekilde yönetilerek hastada hemodiyaliz gereksinimi oluşmadı.

## Kaynaklar


1. Garipardıç M, Karakaş Z, Tuna R, et al. Immunophenotyping and its association with clinical characteristics in acute lymphoblastic leukemia. Çocuk Dergisi 2019;19:21-6.
2. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. Haematologica 2013;98:1702-10.
3. Akyay A, Olcay L. Çocuklarda akut lenfoblastik lösemi tedavisinin erken ve geç yan etkileri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2014;8:46-54.
4. Aksu Uzunhan T, Karakaş Z. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. Çocuk Dergisi 2012;12:6-15.

# Tam Parapleji ile Prezente Olan İntrakranial ve Paravertebral Yerleşimli Granülositik Sarkom Olgusu

Zeliha Güzelküçük, Dilek Gürlek Gökçebay

*Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*

## Giriş

Akut miyeloid lösemi (AML), yeni tanı alan pediatrik lösemilerin yaklaşık olarak %20'sini oluşturmaktadır (1). AML'li çocuk hastalar, erişkinlere göre daha sık oranda granülositik sarkom (GS) olarak tanımlanan, miyeloid öncül hücrelerin ekstramedüller yerleşimli tümörlerini geliştirmeye eğilimlidirler. GS; deri, lenf nodu, yumuşak doku, kemik doku merkezi sinir sisteminde (MSS) görülebilir (2,3). Burada; karın ağrısı sebebi ile başvurduktan sonra hızla parapleji gelişen intrakraniyal ve paravertebral yerleşimli GS saptanan AML olgusu sunulmuştur. Hastanın ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

## Olgu Sunumu

On yaşında kız hasta, 1 haftadır devam eden karın ağrısı nedeni ile dış merkeze başvurduğunda şikayetleri kabızlığa bağlı bulgular olarak değerlendirilmiş ancak, karın ağrısı geçmemesi nedeni ile tekrar hastaneye gittiğinde aniden bacaklarında güçsüzlük ve idrar kaçırma şikayeti geliştiği öğrenildi. Spinal manyetik rezonans görüntülemede (MRG); torakal 4 ve 7. vertebraya uzanan 13x21x63 mm boyutunda, nöral foraminalara uzanım gösteren kitle lezyonu (Şekil 1) saptanan hastaya beyin cerrahisi bölümü tarafından; acil olarak T4-T5-T6-T7-T8 vertebralara laminektomi ve mikroskobik total kitle eksizyonu yapıldığı öğrenildi.



**Şekil 1.** Hastanın spinal manyetik rezonans incelemesinde; torakal 4 ve 7. vertebraya uzanan 13x21x63 mm boyutunda, nöral foraminalara uzanım gösteren kitle lezyonu

Postoperatif patoloji sonucu; miyeloid malignite ile uyumlu olarak değerlendirilmesi üzerine AML ön tanısı ile servisimize kabul edildi. Öz ve soygeçmişinde özellik saptanmadı. Genel durumu iyi ancak huzursuz görünümde olan hastanın alt ekstremitede bilateral kuvvet ve duyu kaybı mevcuttu. Derin tendon refleksleri alınamadı. Ameliyat sonrası dönemde olması sebebi ile meningeal irritasyon bulguları değerlendirilemedi. Tam kan sayımında; hemoglobin; 14,7 gr/dL, beyaz küre sayısı; 7.400/$mm^3$, trombosit sayısı; 411.000/$mm^3$ idi. Biyokimyasal parametrelerinde; ürik asit; 9,2 mg/dL (3,4-7,2) ve laktat dehidrogenaz; 1.871 IU /L (120-300) idi. Periferik kan yaymasında blast görülmedi. Kemik iliğinin morfolojik değerlendirilmesinde; bazofilik stoplazmalı ve bazılarında ince granüller bulunan yaygın miyeloid blastlar görüldü. Akım sitometride; blastik hücrelerde CD13, CD15, CD 33, CD 38, CD 45, MPO, CD 117 pozitif saptandı. Kraniyal MRG'de sağ maksiller sinüs komşuluğunda 16x20x18 mm boyutlarında ikinci bir lezyon saptandı. Beyin omurilik sıvısında blast görülmedi. Akciğer grafisi, göz ve kardiyolojik değerlendirmeleri normaldi. Genetik incelemede; t(8,21) ve WT 1 ekspresyonu pozitif saptandı. DEB testi negatif idi. AML BFM 2004 tedavi protokolü başlanan ve indüksiyon sonrası remisyonda olan hasta, 2. kemoterapi kürü sonrası ağır febril nötropeni, akciğerde invazif mantar enfeksiyonu ve sonrasında gelişen perirenal apse nedeniyle kaybedildi.

## Tartışma

Granülositik sarkom; AML hastalarında ilk tanıda, hastalığın relapsında veya oldukça nadir olarak AML tespit edilmeden önce periferik kanda blast olmaksızın görülebilir. Yapılan bir literatür derlemesinde, MSS GS olgularının %38'inin AML tanısından önce MSS semptomları ile başvurduğu bildirilmiştir. Eş zamanlı hem intrakraniyal hem spinal kitle bulunması ise 24 GS olgusundan 2'sinde bildirilmiştir. İntrakraniyal tutulum, lösemik hücrelerin kafatasının kemik iliğinden duraya ve ardından subaraknoid boşluklarına geçişi ile ilişkilendirilmiştir. Çocukluk çağında görülen spinal kord tümörleri çoğunlukla ekstradural kitlelerdir. Spinal kitlelerin ayırıcı tanısında menenjiom, lenfoma, nöroblastom ve Ewing sarkom gibi solid tümörlerin yanı sıra lösemi de akılda tutulmalıdır (4). Hastamızın da tam kan sayımı ve periferik yayması normal olmasına karşın çıkarılan kitlenin patolojik incelemesi sonucunda lösemik infiltrasyon saptandı.

GS'li olgularda spinal kord tutulumu %13-19 sıklıkta bildirilmiş olup en sık torakal bölgede (%64) görülmektedir. Kitlenin yerleşimine göre başvuru şikayetleri değişkenlik gösterir ve hastalarda uyku hali, nöbet, baş ağrısı, idrar ve dışkı inkontinansı, paraparezi, parapleji, lokalize sırt ağrısı ortaya çıkabilir (3,5). Granülositik sarkom bilgisayarlı tomografide genellikle kontrastlanmayan hiperdens kitle lezyonu şeklinde tespit edilir. Çocukluk çağında kanserlerinde spinal kord kompresyonu %3-4 sıklıkta bildirilmiştir. Spinal kord basısına ait nörolojik bulgular kalıcı hasar ile sonuçlanabileceği için onkolojik bir acildir. Tedavide kortikosteroidler, radyoterapi ve/veya dekompresif cerrahi tedavi seçenekleri gecikmeden uygulanmalıdır (5). Hastamızda da torakal bölgede yerleşim gösteren kitle eksize edilerek acil laminektomi uygulandı. Nörolojik bulguların geri dönüşü, ilk müdahalenin zamanlamasına ve motor defisitin evresine bağlıdır.

Granülositik sarkom olgularında t(8;21) saptanma sıklığı artmıştır. MSS kaynaklı GS olgularında, prognozun MSS kaynaklı olmayan GS-AML hastalarına göre daha iyi olduğu bildirilmektedir (1). Ancak, hastamız enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir.

## Sonuç

Hastalar GS kitlesinin yerleşim yerine bağlı olarak farklı klinik bulgularla başvurabilir. Bu nedenle, hastaların tam kan sayımı normal olsa bile ayırıcı tanıda hematolojik maligniteler akılda tutulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Anak S, Uysalol E. Akut miyeloid lösemi (AML). Çocuk Dergisi 2012;12:153-8.
2. Meena JP, Yadav M, Gupta AK, et al. Acute myeloid leukemia presenting as a central nervous system mass in a child: a case report. J Pediatr Neurosci 2018;13:84-7.
3. Arslantaş E, Bayram C, Odaman Al, et al. A rare cause of paraplegia: myeloid sarcoma. Turk J Hematol 2018;35:206-7.
4. Cervantes GM, Cayci Z. Intracranial CNS manifestations of myeloid sarcoma in patients with acute myeloid leukemia: review of the literature and three case reports from the author's institution. J Clin Med 2015;4:1102-12.
5. Gunes D, Uysal KM, Cetinkaya H, et al. Paravertebral malignant tumors of childhood: analysis of 28 pediatric patients. Childs Nerv Syst 2009;25:63-9.

# Akut Promiyelositer Lösemiye Bağlı Koagülopati ile Seyreden Olgu

**Alphan Küpesiz, Ayşe Çiğdem Sivrice**

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Antalya*

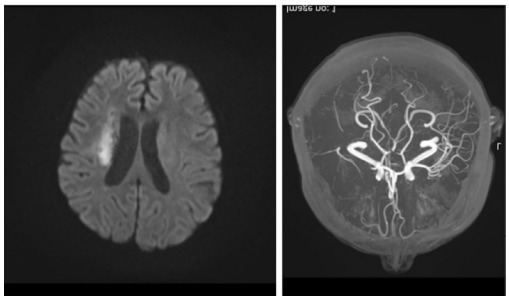
## Giriş

Akut promiyelositer lösemi (APL) hastalarında koagülopatiye bağlı hemoraji ilişkili yüksek erken mortalite oranları bildirilmektedir (1). PML-RARA protein ürünü, neredeyse tüm APL olgularından sorumlu olarak tanımlanmıştır. PML-RARA'nın APL'ye yol açtığı mekanizmanın daha iyi anlaşılması, bu hastalığın terapötik yaklaşımını ve sonuçlarını büyük ölçüde değiştirmiş olsa da koagülopati halen bu hastaların yönetiminde önemli bir sorundur (2). Bu sunumda APL tanısı alan ve yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu olan bir olgunun tedavi yönetimi sunuldu.

## Olgu Sunumu

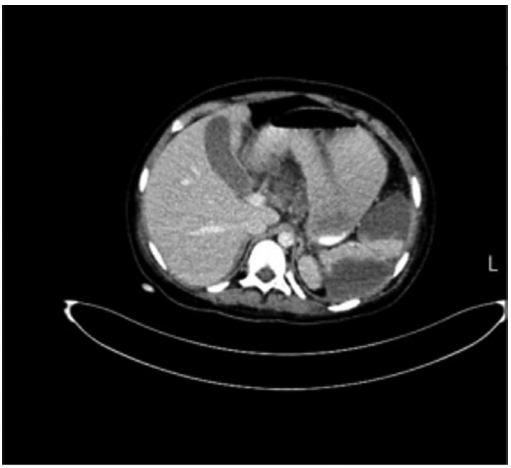
On üç yaşında kız hasta menstruel kanama miktarında artış, diş eti kanaması ve karın ağrısı şikayeti ile dış merkeze başvurusunda kan sayımında lökositoz saptanması üzerine kliniğimize sevk edildi. Fizik bakısında sadece hepatosplenomegalisi olan olgunun lökosit: 145.000/$mm^3$, hemoglobin: 8,2 g/dL, trombosit sayısı: 34.000/$mm^3$ idi. Periferik kan yaymasında %90 blast saptandı. Kemik iliği yaymasında %95 oranında miyeloblast olarak değerlendirilen hücrelerin bazılarının içinde Auer cisimcikleri görüldü. Akım sitometride CD13, CD117, CD33 pozitif olması üzerine hastaya APL tanısı kondu. Sitoredüktif tedavi sonrası AML-2004 BFM protokolüne göre All-trans retinoik asit (ATRA) tedavisi ve lökoferez başlandı. Sitogenetik tetkiklerinde t(15,17) ve FLIT-3 pozitif saptandı. Koagülasyon parametrelerinde PT: 21,2 sn, aPTT: 37 sn, fibrinojen: 137 mg/dL, D-dimer: 22 mg/L olan hastada yaygın damar içi pıhtılaşma hastalığı düşünülerek düzenli taze donmuş plazma infüzyonu başlandı. Hiperlökositozu devam eden olgunun tedavisinin 3. gününde santral fasiyal paralizi gelişti. Beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde; sağ insüler korteks ve frontal lob beyaz cevherde akut-subakut infarkt, hemoraji, serebral ve serebellar hemisferde multipl kronik hemorajik ürünlerin olduğu raporlandı. Fasiyal paralizi geliştikten iki gün sonra hastada sol hemiparezi ve uyku hali gelişmesi üzerine yapılan MR anjiyo görüntülemesinde sağ orta serebral arterde oklüzyon saptandı (Şekil 1). Beyin bilgisayarlı tomografide (BT) ise sağ frontal lob ve sağ temporal lob posterior kesimde, sol temporal ve frontalde parankimal hematom odakları tespit edildi. Aktif kanama alanlarının devam etmesi nedeni ile antikoagülan tedavi başlanamadı ve taze donmuş plazma desteğine devam edildi. Takipte hastanın gaita çıkışı olmaması ve batın distansiyonu gelişmesi üzerine ileus ön tanısıyla abdomen BT görüntülemesi

yapıldı (Şekil 2). Abdomen BT'sinde subileus bulgusu ve splenik infarkt ve böbreklerde fokal infarkt alanları saptandı. Ekokardiyografide ise trombüs saptanmadı. Hastanın tromboz etiyolojisi açısından gönderilen tetkiklerinde Protrombin *G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C* genlerinde heterozigot mutasyon saptandı. Protein C: %140 (referans aralığı %70-140), protein S: %61 (referans aralığı %70-140) antitrombin III: %109 (referans aralığı: %80-120), lupus antikoagülanı negatif saptandı. Hastanın kraniyal hemoraji bulguları geriledikten sonra kemoterapi bitimine kadar enoksaparin profilaksisine devam edildi.



**Şekil 1.** Difüzyon manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde sağ insüler kortekste sağ frontal subkortikal-derin beyaz cevherde akut-subakut infarkt ile uyumlu olabilecek difüzyon kısıtlılığı MR anjiyografide sağ orta serebral arterde oklüzyon

İdame kemoterapi sürecinde perisplenik alanda tekrarlayan apseler gelişti. Bu nedenle hastanın kemoterapisine sıklıkla ara verildi ve uzun hastane yatışları oldu. Yaygın infarkt alanları içeren dalağa splenektomi yapıldı. Kraniyal kanama nedeni ile santral sistem tutulumu olduğu kabul edilen hastaya kraniyal radyoterapi verildi. Hemiparezi bulguları gerileyen hastanın güncel sağ kol ve bacak motor kuvveti fizik muayenede 4/5 olup hastamız yürüyebilmekte ve bilişsel aktivitesi normal olup, AML idame tedavisi devam etmektedir.




**Şekil 2.** Dalak parankiminde yaygın hipodens sahalar (splenik infarkt). Bilateral böbrekte kortikal alanda sınırları düzensiz hipodens sahalar (fokal infarkt sahaları)

## Tartışma

Çocuklarda, tanı anında lösemik blastlarda başlangıçtaki lökosit sayısı ≥100.000/mm$^3$ ve FLT3 mutasyonunun varlığı artmış erken ölüm riski ile ilişkilidir. Abla ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmada trombohemoraji için hiperlökositoz ve obezite risk faktörü olarak bildirilmiştir (4).

APL'de lösemi hücreleri direkt veya indirekt yollar ile koagülasyon kaskadını başlatır. Hiperkoagülapati kemoterapi başlanmadan önce veya tedavinin başladığı ilk haftalarda görülür. APL blastlarının artmış doku faktörü ekspresyonu ve blast partikülleri koagülasyon kaskadını tetikler. Doku faktörü, sistein proteazlarının prokoagülan aktivitesi ve anneksin-II, doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatöre bağlı abartılı fibrinolitik yanıt nedeniyle yaygın damar içi pıhtılaşma görülmektedir (4,5).

ATRA, A vitamini türevi olup APL hücrelerinde PML-RARA füzyon proteininin RARA bölgesine bağlanır ve lösemik promiyelositlerin olgun granülositlere farklılaşmasını sağlar. ATRA tedavisi ile sağkalım süresinin

uzamasına katkıda bulunur. Ancak koagülopati halen ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Koagülopati yönetimi için ilk 10 gün trombosit >50.000/$mm^3$ ve fibrinojen 100 mg/dL'nin üzerinde tutulacak şekilde desteklenmesi önerilmektedir (6).

## Sonuç

APL hastalarında tedavinin başlangıcında kanama ve tromboz görülme oranı çocukluk çağı kanserleri içinde en sık görülen kanser olup tedavi başlangıcından itibaren kanama ve tromboz açısından trombosit, fibrinojen, D-dimer düzeylerinin yakın takibi gerekmektedir.

Olgu sunumu için hasta onamı alınmıştır.

## Kaynaklar


1. Aksu T, Fettah A, Bozkaya İO, et al. Acute promyelocytic leukemia in children: a single centre experience from Turkey. Mediterr J Hematol Infect Dis 2018;10:e2018045. doi:10.4084/MJHID.2018.045
2. Conneely SE, Stevens AM. Advances in pediatric acute promyelocytic leukemia. Children (Basel) 2020;7:11.
3. Abla O, Ribeiro RC, Testi AM, et al. Predictors of thrombohemorrhagic early death in children and adolescents with t (15;17)-positive acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and chemotherapy. Ann Hematol 2017;96:1449-56.
4. Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. Thepathogenesisandmanagement of thecoagulopathy of acutepromyelocyticleukaemia. Br J Haematol 2012;156:24-36.
5. Kongstad C, Mikkelsen TS, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation in children with cancer: a systematic review. Pediatr Hematol Oncol 2020;37:390-411.
6. Rajpurkar M, Alonzo TA, Wang YC, et al. Risk Markersfor significant bleedingand thrombosis in pediatric acute promyelocytic leukemia; report from the Children's Oncology Group Study AAML0631. J Pediatr Hematol Oncol 2019;41:51-5.

# Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısında Hiperkalsemi

**Aylin Canbolat Ayhan**

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi; Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde (ALL) hastaların %50'sinden fazlasında tanı sırasında ateş, halsizlik, solukluk, ekimoz, peteşi, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati gibi semptom ve bulgular saptanmaktadır (1,2). Bulguların çoğu kemik iliği tutulumuna bağlı olarak gelişmektedir. Göz, deri, kemik, böbrek, mesane deri perikard gibi ekstramedüller tutulumlar ve endokrinolojik bozukluklar ilk tanıda daha nadirdir ve sıklıkla relaps veya refrakter olgularda görülmektedir (2). Bu çalışmada hiperkalsemi ve alt ekstremitede şiddetli ağrı bulguları ile başvuran ve ALL tanısı alan olgu sunuldu. Çalışma için hasta ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Daha öncesinde sağlıklı olduğu bilinen 3 yaşında erkek hasta yaklaşık bir ay önce başlayan ve giderek artan her iki bacakta ağrı ve yürümede güçlük yakınmaları ile hastaneye getirildi. Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde ağrıya bağlı olarak huzursuzluğu mevcut olan hastanın vital bulguları doğal idi. Patolojik boyutlu lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali saptanmadı. Üst ekstremite bulguları normal sınırlarda olmakla birlikte her iki alt ekstremitede ağrıya bağlı olarak hareket kısıtlılığı, kas gücünde azalma, her iki ayak dorsalinde ve ayak bileklerinde ödem saptandı. Laboratuvar tetkikleri: tam kan sayımında beyaz kan hücresi: 10.600/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: %52, mutlak lenfosit sayısı: %37, monosit: %9, bazofil: %1, eozinofil: %1, hemoglobin: 9,9 gr/dL, ortalama eritrosit hacmi: 78 fl, trombosit sayısı: 349.000/mm$^3$ idi. Periferik yaymada atipik hücre görülmedi. Biyokimyasal tetkiklerinde üre: 28 mg/dL, ürik asit: 8,9 mg/dL, kreatinin: 0,49 mg/dL, laktik dehidrogenaz: 230 U/L, sodyum: 136 mEq/L, potasyum: 3,7 mEq/L, fosfor: 4,5 mg/dL, magnezyum: 1,5 mg/dL, kalsiyum: 18 mg/dL, alkalen fosfataz: 251 U/L, sedimentasyon: 96 mm/saat ve parathormon düzeyi düşük olarak saptandı. Hastanın alt ektremite grafilerinde litik lezyonlar görüldü. Yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde %5'in altında patolojik hücre görüldü. Akım sitometride tanı için yeterli düzeyde patolojik hücre saptanmadı. Hastaya hiperkalsemiye yönelik hidrasyon ve furosemid başlandı. Hidrasyonun ikinci gününde ürik asit düzeylerinde düşüş olmakla birlikte hiperkalsemi devam etti, serum kalsiyum düzeyi 17,7 mg/dL saptandı. Hastaya

bifosfanat tedavisi başlandı. Bifosfanat ile serum kalsiyum düzeylerinde ikinci günden itibaren hızlı bir düşüş sağlandı ve kalsiyum düzeyi 12,7 mg/dL düzeyine kadar geriledi. Hastanın yatışının altıncı gününde ağrı yakınmalarının devam etmesi ve serum kalsiyum düzeyinin tekrar yükselerek 15,8 mg/dL olması üzerine kemik iliği aspirasyonunun tekrarlanması planlandı. Bu dönemde tam kan sayımında beyaz kan hücresi: 8.900 $mm^3$, mutlak nötrofil sayısı: %50, hemoglobin: 9,7 gr/dL, trombosit sayısı: 353.000 $mm^3$ idi ve periferik yaymada atipik hücre saptanmadı. Kemik iliği aspirasyonunda %88 oranında lenfoblast saptandı, akım sitometri common-ALL ile uyumlu bulundu. Hastanın Berlin-Frankfurt-Münster protokolüne uygun olarak kemoterapisi başlandı. Steroidin üçüncü gününden itibaren kalsiyum düzeyleri normal sınırlara düştü ve tekrar artış saptanmadı.

## Tartışma

Çocukluk çağı lösemileri ekstramedüller tutuluma bağlı bulgular ile başvurabilmekte ve bu sıklıkla tanıda güçlüklere yol açabilmektedir. Hiperkalsemi çocukluk çağı kanserlerinde %0,4-1,3 oranında saptanmakta olup; sıklıkla solid tömörler, lenfomalar ve daha nadir olarak lösemilerde görülmektedir. Parathormone-ilişkili-proteinin hiperkalsemiden sorumlu olduğu düşünülmektedir (2,3). Hiperkalseminin ALL'de B-prekürsör lineage, t(17;19) pozitifliği, CD13 ve CD33 aberrant ekspresyon varlığında ve lökosit değeri <20.000/$mm^3$ olan hastalarda daha sık geliştiği gösterilmiştir (3-5). Benzer şekilde hastamızın da lökosit sayısı <20.000 $mm^3$ idi. Hiperkalseminin tedavisinin kalsiyum düzeyine göre planlanması önerilmektedir. Erken dönemde yoğun hidrasyon ve diüretikler ile tedaviye başlanması, yanıt alınamaması durumunda bifosfonat kullanımı önerilmektedir (4,5). Hastamızda da benzer şekilde bifosfonat kullanılmış ve geçici bir düşüş sağlanmış idi. Hiperkalsemi gibi ekstramedüller bulgular ALL tanısında gecikmelere yol açabilir, bu nedenle lösemi düşünülen olgularda kemik iliği aspirasyonlarının hastamızda olduğu gibi farklı zamanlarda tekrarlanması gerekebilir.

## Sonuç

Akut lösemiler çocukluk çağındaki hiperkalsemilerin ayırı tanısında düşünülmelidir. Başlangıçta kemik iliği tutulum bulguları olmaksızın lösemilerin erken bulgusu olarak gelişebilir.

## Kaynaklar

1. Shahriari M, Shakibazad N, Haghpanah S, et al. Extramedullary manifestations in acute lymphoblastic leukemia in children: a systematic review and guideline-based approach of treatment. Am J Blood Res 2020;15;10:360-74.
2. Dhivyasree S, Dhivyalakshmi J, Sankaranarayanan S, et al. Severe hypercalcemia : A rare and unusual presentation of acute lymphoblastic leukemia. J Cancer Res Ther 2018;14:1244-6.
3. Rico PM, Rodriguez-Cuellar CI, Aya LNA, et al. Renal involvement at diagnosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatric Reports 2020;12:8382.
4. Antony R, Roebuck D, Hann IM. Unusual presentations of acute lymphoid malignancy in children. J R Soc Med 2004;97:125-7.
5. Inaba H, Mullighan GC. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2020;105:2524-39.

# Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında EBV Enfeksiyonuna Sekonder Hemofagosititik Lenfohistiyositoz

**Aylin Canbolat Ayhan**

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi; Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

Down sendromlu çocuklarda akut lenfoblastik lösemi (ALL) gelişme riski normalden 20 kat daha fazladır (1). Sıklıkla prekürsör B-hücreli ALL gelişir. Bu hastalarda kemoterapiye bağlı toksisiteler ve yan etkiler diğer hastalara oranla daha sık görülmekle birlikte sağkalım oranları benzer düzeylerdedir. Çocukluk çağı lösemilerinin tedavisi sırasında gelişen komplikasyonlar arasında literatürde hemofagosititik lenfohistiyositoz da (HLH) yer almaktadır. Kemoterapi sırasında gelişen HLH sıklıkla remisyon gelişmiş olan hastalarda ve immünosüpresyona bağlı olarak görülmektedir (2-4). Bu çalışmada ALL tanısı ile idame tedavisi devam etmekte iken Epstein-Barr virüs (EBV) ilişkili HLH gelişmiş olan Down sendromlu hasta sunulmuştur. Çalışma için hasta ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Daha öncesinde Down sendromu tanısı ile izlenmekte olan dokuz yaşında kız hasta bir ay önce başlayan ve giderek artan halsizlik, iştahsızlık, ateş, kollarda ve bacaklarda morluk yakınmaları ile hastaneye getirildi. Fizik muayenesinde vücudunda yaygın peteşi ve ekimozlar, servikal bilateral ön ve arka zincirde multipl patolojik boyutlu lenfadenopatiler, hepatomegali (kot altı 3 cm) ve splenomegali (kot altı 5 cm) saptandı. Laboratuvar tetkikleri: tam kan sayımında beyaz kan hücresi: 4.500/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: %18, mutlak lenfosit sayısı: %80, monosit: %2, hemoglobin: 8,2 gr/dL, trombosit sayısı: 11.000/mm$^3$ idi. Laktik dehidrogenaz: 588 U/L mg/dL olup diğer biyokimyasal tetkikleri normal sınırlarda saptandı. Periferik yaymada atipik hücre görülmesi üzerine hastaya ALL ön tanısı ile kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği akım sitometrisi yaygın-ALL ile bulunan hastaya kemoterapi başlandı. Remisyon indüksiyon tedavisi sorunsuz olarak tamamlanan hastanın 33. gün kemik iliğinde tam remisyon saptandı. Hastanın konsolidasyon ve reindüksiyon kemoterapileri çok ağır bir komplikasyon gelişmeksizin tamamlanarak idame tedavisine geçildi. İdame tedavisinin ikinci ayında hastanın halsizlik ve ateş şikayetleri gelişti. Fizik muayenesinde sol submandibüler bölgede 3x2 cm çapında lenfadenopati, hepatomegali (2 cm), splenomegali (4 cm saptandı) saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde pansitopenisi mevcut olan hastaya kemik iliği aspirasyonu

yapıldı, patolojik hücre ve hemofagositoz saptanmadı. Hastanın ateşinin ve pansitopenisinin devam etmesi ve antibiyoterapiye karşın lenfadenopatide regresyon olmaması üzerine biyopsi uygulandı. Patolojik değerlendirmede yoğun EBER pozitifliği saptandı ve EBV ile uyumlu bulundu. Bu dönemde ferritin: 5.390 ng/mL, fibrinojen: 63 mg/dL, EBV polimeraz zincir reaksiyon: 5.447 saptandı. Hastanın sitopenisinin ağırlaşması üzerine kemik iliği tekrarlandı; lenfoblast oranı <%5 idi ve hemofagositoz görüldü. Hastaya EBV ilişkili HLH tanısı ile rituximab ve sonrasında HLH-2004 protokolü başlandı. Hastanın klinik ve laboratuvar bulgularında tedaviye karşın iyileşme sağlanamadı ve yoğun destek tedavisi almasına karşın hasta kaybedildi.

## Tartışma

Hemofagositik lenfohistiyositoz ağır sitopeniler ve hiperenflamasyon ile seyreden hayatı tehdit edici ağır bir hastalıktır (3,4). Çocuklarda sıklıkla lenfomalar, hematolojik maligniteler ve solid tümörler ile birlikteliği gösterilmiştir. Malignite-ilişkili HLH nadir olmakla birlikte ölümcül bir seyir gösterebilir. Hem primer hem sekonder HLH, malign hastalıkların seyrinde ve enfeksiyonlarla aktive olabilir. Malignite ilişkili-HLH malignite tanısıyla eş zamanlı olabildiği gibi kemoterapi sırasında gelişebilir (3,5). Kemoterapi sırasında gelişen HLH genellikle remisyon elde edilmiş olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Tedaviye bağlı olarak gelişmiş olan immünosüpresyonun bir sonucu ile geliştiği düşünülmektedir. Her yaşta görülebilir. EBV ile enfekte B lenfositlerinin sitotoksik T-hücrelerini uyararak anormal sitokin salınımına yol açtığı gösterilmiştir. EBV-ilişkili HLH tedavisinde rituximabın etkili olduğu, mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (2-5).

## Sonuç

HLH çocukluk çağındaki hematolojik malignite tanılı hastalarda remisyon elde edildikten sonra gelişebilmekte ve ölümcül bir seyir gösterebilmektedir. Hastaların tanı ve tedavisinin hızlı bir şekilde planlanması gerekir.

## Kaynaklar

1. Murphy BR, Roth M, Kolb EA, et al. Development of acute lymphoblastic leukemia following treatment for acute myeloid leukemia in children with Down syndrome: a case report and retrospective review of Children's Oncology Group acute myeloid leukemia trials. Pediatr Blood Cancer 2019;66:e27700.
2. Farias MG, Freitas PAC, Spagnol F, et al. Hemophagocytosıs by blasts ın a chıld wıth acute monocytıc leukemıa after chemotherapy. Rev Paul Pediatr 2021;39:e2019290.
3. Goudarzipour K, Kajiyazdi M, Mahdaviyani A. Epstein-Barr Virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2013;7:42-5.
4. Henter J I, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007;48:124-31.
5. Lehmberg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. Br J Haematol 2015;170:539-49.

# İzole Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu ile Tanı Alan Bir Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

**Ayşegül Ünüvar, Burcu Bakay, Şifa Şahin**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Bu yazıda; fasiyal paralizi, gözde dışa bakma kısıtlılığı gibi çocukluk çağında nadir rastlanan nörolojik bulgular ile gelen, tanı güçlüğü yaşanmış, izole santral sinir sistemi tutulumu ile zor tanı alan bir akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgusu sunulmaktadır.

## Olgu Sunumu

Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumlu ALL tanısıyla ALL idame tedavisi devam eden 5 yaşında erkek hasta, son iki haftadır zaman zaman kusma şikayeti ile dört gün önce hematoloji-onkoloji polikliniğimize başvurdu.

Aralarında akraba evliliği olmayan sağlıklı baba ve Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı annenin (G1P1A0C0), ilk ve tek çocuğu olan hastamızın soygeçmişinde, babanın babasında kolon kanseri, anne ve annenin tüm kardeşlerinde (1 erkek, 3 kız kardeş), anneanne ve annenin babasında FMF, babaanne ve 2 amcasında 20 yıl önce geçirilmiş tüberküloz öyküsü mevcuttu.

İlk kez 5 aylıkken sepsis tanısıyla çocuk enfeksiyon servisine yatırılan ve o sırada IgG düşüklüğü de saptandığı için intravenöz immünoglobülin (İVİG) tedavisi (0,4 gr/kg/tek doz) verilen hastaya takiben İVİG tedavisi uygulanmamış, geçici hipogamaglobülinemi olabileceği söylenerek hasta poliklinik takibine alınmış. İzlemde sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları (İYE) nedeniyle 9 aylıkken sünnet operasyonu yapılmış, sonra İYE hiç olmamış. Ancak, sık tekrarlayan ateş ve antibiyotik kullanımı öyküsü devam etmiş. FMF açısından yoğun aile öyküsü olan, kendisinde de FMF mutasyonu heterozigot olarak saptanmasına karşın aile öyküsü ve FMF ile ilişkili olduğu düşünülen yineleyen yakınmaları nedeniyle dış merkezde, 2 yaşından itibaren günde tek doz kolşisin tedavisi başlanmış. Ancak, bu tedaviye karşın düzenli aralıklarla (10-12 günde bir) yineleyen ateşleri ve beraberinde boyunda lenf bezlerinde de şişme yakınmaları olan hasta yaklaşık 15 ay sonra çocuk romatoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Aft, faranjit, adenit ile birlikte olan periyodik ateş sendromu düşünülerek ayda bir metilprednizolon tedavisi başlanmış. İkinci metilprednizolon tedavisinden yaklaşık bir ay sonra yüzde kayma, ağız köşesinde sağa çekilme, baş ağrısı yakınmaları ile acil polikliniğe başvurmuş. Yüzde fasiyal paralizi dışında fizik bakısında, laboratuvar tetkiklerinde ve kraniyal görüntülemelerinde bir özellik saptanamamış. Hasta kulak-burun-boğaz hastalıkları ile konsülte

edilerek "bell paralizisi" tanısı ile 8 gün süresince, 2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon tedavisi almış. Yüzündeki asimetri yakınması gerileyen hasta, takibinin yaklaşık birinci ayında kulak ağrısı nedeniyle tekrar çocuk acil polikliniğine başvurmuş. Akut otitis media tanısı konularak sefalosporin grundan bir ilaç tedavisi verilmiş. Antibiyotik tedavisi devam eden hasta, tedavinin üçüncü gününde halsizlik, ateş ve baş ağrısı şikayetleri ile tekrar başvurmuş. Bulguları gerilemeyen ve tekrarlayan başvurusu olan hastada MSS enfeksiyonu, otit komplikasyonu olabileceği düşünülerek enfeksiyon servisine yatışı yapılmış. Fizik bakısında özellik saptanmayan, nörolojik muayenesi doğal, meninks irritasyon bulguları olmayan hastanın kraniyal difüzyon manyetik rezonansı (MR) çekilmiş, normal olarak yorumlanmış. Lomber ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklemesinde direkt bakıda hücre görülmemiş, biyokimyasal incelemeleri normal saptanmış ve viral menenjit panelinde ve BOS kültüründe üreme olmamış (Candida parapsilosis üremesi saptanmış, ancak mikrobiyoloji anabilim dalı tarafından kontaminasyon olarak değerlendirilmiş). Ayrıca, otit ve olası menenjit komplikasyonlarına yönelik temporal kemik yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki de yapılmış ve sağ mastoidit saptanarak 100 mg/kg/gün seftriakson tedavisi başlanmış. Bu tedavi ile ateşleri ve akut faz reaktanları gerileyen, kontrol tetkiklerinde herhangi bir patolojiye rastlanmayan hasta yatışının 12. günü taburcu edilmiş. Hasta taburculuğunun 20. gününde (1,5 yıl önce), sol gözde içe kayma, dışa bakış kısıtlılığı şikayetleriyle tekrar acil polikliniğimize başvurmuş. Tek taraflı 6. kraniyal sinir felci dışında fizik muayenesinde özellik saptanmayan hastaya menenjit ön tanısıyla tekrar lomber ponksiyon yapılması planlanmış, öncesinde yapılan göz dibi muayenesinde optik disk sınırları silik ve kraniyal MR'de leptomeningeal belirgin kontrast tutulumu, optik sinir kılıfında ödematöz görünüm saptanınca kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) düşünülerek lomber ponksiyon ertelenmiş ve bu değerlendirmeler sonrası menenjit ön tanısıyla çocuk enfeksiyon servisine yatırılmış. Hastaya hipertonik salin ile anti-ödem tedavisi ve ön planda menenjit olasılığı nedeniyle antibiyotik (seftriakson 19 gün, vankomisin 14 gün) ve bir önceki BOS kültüründe kontaminasyon olarak yorumlanan Candida parapsilosis üremesi de dikkate alınarak flukanozol (20 gün) tedavisi verilmiş. Bu tedavinin bitiminde 6. sinir felci dışında ek bir klinik ve laboratuvar bulgusu gelişmeyen, stabil seyreden hastaya kontrol MR çekilmiş, ancak belirgin değişiklik saptanamadığı için ön planda menenjit, leptomeningeal infiltrasyon yapan maligniteler düşünülerek lomber ponksiyon yapılmış. BOS incelemesinde mebzul atipik hücre görülmesi üzerine hasta tarafımızca konsülte edildi ve çocuk hematoloji-onkoloji servisine alındı.

Fizik bakısında; ağırlık: 14 kg (25.p), boy: 98 cm (25-50.p), ateş: 37,5 °C (aksiller), genel durumu orta-iyi, bilinci açık, koopere, vital bulguları olağan idi. Tek taraflı 6. kraniyal sinir felci dışında nörolojik muayenesinde ve diğer sistemlerde fizik muayenede bir özellik saptanmadı, testisler normal boyuttaydı.

Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin: 13,1 gr/dL, lökosit: 11.450/$mm^3$ (mutlak nötrofil sayısı: 4.280/$mm^3$, mutlak lenfosit sayısı: 6.260/$mm^3$, monosit: 470/$mm^3$, eozinofil: 380/$mm^3$) ve trombosit sayısı 359.200/$mm^3$ idi, periferik yaymada özellik yoktu. Rutin biyokimyasal tetkiklerinde laktat dehidrogenaz: 320 IU/L (N:150-300), kalsiyum: 11,02 mg/dL, fosfor: 6,2 mg/dL olması dışında diğer tüm tetkikler normal sınırlar içindeydi. Bos frottide mebzul dar sitoplazmalı, iri blastik hücreler görüldü. BOS sitosantrifüj incelemesinde Tdt ekspresyonu gösteren atipik lenfoid hücre proliferasyonu rapor edildi ve BOS immünofenotiplendirme için yeni örnek alınması istendi. Hastanın kemik iliği aspirasyonu ile birlikte lomber ponksiyonu da tekrar yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda kemik iliği tutulumu düşündürecek blastik hücre infiltrasyonu görülemedi.

BOS materyali ile yapılan akım sitometrik incelemede ışık saçılımı ve CD45 ekspresyonuna göre hücrelerin büyük çoğunluğunun blastik hücrelerden oluştuğu görüldü. CD34, CD10, CD19, CD22, HLA-DR ekpsresyonu gözlenen olguda immünofenotipik incelemeye göre blast oranı %98 (CD22: %92, CD34: %70, HLA-DR: %91, CD10: %93, CD19: %98, CD10+19: %92, TdT: %60) olarak saptandı. Kemik iliği akım sitometrik incelemesinde düşük oranda blastik hücre varlığı düşünülen incelemede CD34 ekspresyonu %2,8, CD19 ekspresyonu %8,6 oranında saptandı. Öyküsü nedeniyle altta yatan immün yetmezlik şüphesi olan hastada kemik iliği incelemesi normal olarak saptandığından olası lenfoma ve MSS tutulumu birlikteliğini acilen değerlendirme açısından boyun, batın ultrasonografi (USG), toraks ve batın BT çekildi. Ancak tüm incelemeler normal sınırlardaydı. Pozitron emisyon tomografisi-BT görüntülemesinde; bilateral parafarengeal, servikal bölgede üst, orta jugular yerleşimli sferik görünümlü lenf nodlarında düşük düzeyde hipermetabolizma saptandı (enfektif/enflamatuvar süreçlere sekonder reaktif lenfoid hiperplaziyle ilgili olabileceği gibi, ayırıcı tanıda lenfoproliferatif malignitenin infiltrasyonu düşünülmelidir). USG ile değerlendirmede, gereklilik halinde histopatolojik doğrulama önerildi. Dalak parankiminde diffüz tarzda hafif yoğunlukta hipermetabolizma ve iskelet sisteminde vertebral kolon, bilateral humerus, femur proksimal ve distalinde belirginleşen diffüz hipermetabolizmanın kemik iliği aktivasyonuna sekonder değişikliklerle ilişkili olabileceği, ancak lenfoproliferatif malignitenin infiltrasyonunu ayırt edemeyeceği yorumu yapıldı. Bunun üzerine tekrarlanan boyun ultrasonunda, boyunda en büyüğü solda düzey 2'de 8,8x6,6 mm boyutlarında olmak üzere yağlı hilusları izlenen, kalın korteksli ovosferik şekilli lenf nodu görüntüleri izlendi, reaktif lenf bezleri olarak yorumlandı. Diğer vücut bölgeleri de çok ayrıntılı değerlendirildiği halde anlamlı bir sonuç alınabilecek, biyopsiye uygun patolojik görünümde bir lenf bezi ya da kitlesel lezyon bulunamadı. Hastanın spinal MR'si planlandı ve kontrastlı kraniyospinal MR çekimi yapıldı. Spinal MR normal bulundu ve bir önceki kraniyal MR ile karşılaştırıldığında radyolojik bulgularda belirgin bir farklılık saptanmadı.

Hastanın lenfoma/lösemi ayrımını hızla yapıp, kesin tanıya yönelik tedavisini acil başlayabilmek için tetkikleri tamamlanıp hızla sonuçları toparlanırken aradan kısa süre geçse de kemik iliği tutulumunu yeni örnekte saptayabilme olasılığı nedeniyle kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi tekrarlandı, aspirasyonda yine bir özellik saptanamazken kemik iliği biyopsisinde minimal Tdt+ muhtemelen B hücre fenotipli blastik hücre popülasyonunun görüldüğü (%3 civarı), ancak bulguların tek başına ALL yorumu için yeterli olmadığı, BOS'da Tdt+ B hücre fenotipli neoplastik infiltrasyon varlığı dikkate alındığında kemik iliğinde minimal bir lösemik popülasyon olduğu yorumunun yapılabileceği raporlandı.

Kemik iliğinde belirgin blastik hücre artışı olmamakla birlikte son değerlendirmeyle minimal de olsa blastik hücreler saptanan, tüm radyolojik ve laboratuvar incelemeleriyle [t(8:14) de negatif saptandı] lenfoma tanısı dışlanan hasta ortak akut lenfoblastik lösemi antijeni (+) B-hücreli ALL olarak kabul edildi ve ALL-Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 2000 kemoterapi protokolü başlandı. Kemik iliği bulguları tanı öncesi, farklı zamanlarda kullandığı kortikosteroid tedavilerine bağlandı (ALL tanısı öncesinde yapılan tam kan sayımlarına ulaşıldığında parametrelerin normal sınırlar içinde olduğu görüldü. Hastanın uzun süreli yineleyen benzer yakınma ve bulguları, malignite düşündürmeyen fizik bakı ve laboratuvar özellikleri dikkate alınarak izleyen birimlerce steroid tedavileri uygulanmıştı). Kemik iliği sitogenetik (kromozom analizi 46, XY) ve moleküler genetik çalışmada [t(12;21) (TEL-AML1), t(9;22)-p190, t(9;22)-p210, t(4;11) MLL-AF4 negatif] özellik saptanmadı. ALL-BFM 2000 protokol 1 faz 1 (P1F1) tedavisi almakta olan hastanın her bir intratekal

tedavi öncesinde difüzyon MR'si çekilerek, KİBAS bulguları değerlendirilerek intratekal tedavileri sorunsuz yapılmakla birlikte indüksiyon dönemi oral alımı çok az olduğundan (steroid tedavisine karşın) beslenme, sıvı desteği ile tedavisi sürdürüldü. Bu fazda sinovenöz (sagittal sinüs) ve santral venöz kateter ilişkili derin ven trombozu gelişen hastaya enoksaparin tedavisi başlandı. Trombotik faktörlerden metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C heterozigotluğu ve protein S düşüklüğü (%36) dışında özellik saptanmadı. İndüksiyon tedavisinde 15. gün değerlendirilen minimal kalıntı hastalık (MRD) sonucu %0,0831 idi, 33. gün MRD testinde blastik hücre saptanmadı. BOS'da blastik hücreleri ilk haftalarda hızla kaybolan hastanın P1F1 sonu tedavi değerlendirmesinde kraniyal MR bulgularının da tama yakın düzeldiği görüldü. Bu dönemde mevcut tüm bulgular tekrar çok ayrıntılı olarak tartışıldı ve tedavinin BFM protokolüne uygun olarak orta risk ALL tedavi protokolü olarak devamına karar verildi. Protokol 1 faz 2 sonunda ciddi bir periorbital sellülit tablosu gelişti. Tüm tedavilerini zamanında verebildiğimiz, MSS tutulumuna yönelik intratekal tedavilerini ve terapötik kraniyal radyoterapisini (18 Gy/12 Fr) de alan hasta (santral venöz kateterde metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok üremeleri dışında) ALL idame tedavisini alırken 1,5 ay önce anne, babası ve kendisi Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tanısı aldı. İshal ve kusması olan, beslenmesi belirgin azalan hasta 2 gün COVID-19 servisinde yatırıldı, intravenöz destek tedavisi verildi, pnömoni gelişmedi. COVID-19 testi negatifleştikten sonra (2,5 hafta idame tedavisi alamadı) idame tedavisine yeniden başlanan hasta son iki haftadır zaman zaman kusma yakınması nedeniyle dört gün önce poliklinik kontrolüne geldiğinde fizik bakısı, kan sayımı ve periferik yaymasında özellik olmamasına karşın, istenen göz dibinde papilödem saptanması üzerine servisimize yatırıldı. Acil çekilen kraniyal MR'si ilk tanıdaki görüntülemelerle benzer özellikler taşıyordu. Nörolojik bakısı normal olan hastaya KİBAS düşündüren MR bulguları nedeniyle nöroradyoloji ve nöroşirürjiden lomber ponksiyon yapılabilir onayı alınarak lomber ponksiyon yapıldı. Eş zamanlı intratekal tedavi de uygulandı, deksametazon 6 mg/m$^2$/gün başlandı. BOS'da mebzul blastik hücre artışı saptandı, kemik iliği yine remisyonda gözükmekteydi, ileri tetkikler çalışılmaya devam etmektedir. BOS immünofenotipik incelemede ilk tanıdaki tetkikle benzer sonuçlar alındı. BOS örneğinden COVID-19 IgM ve IgG tetkikleri de negatif bulundu. (COVID-19 polimeraz zincir reaksiyon testi negatif saptandı). Mevcut bulgularla ilk tanıdan 17 ay sonra relaps gelişimi saptanan hastaya ALL-IC 2016 ALL relaps yüksek risk protokolü başlandı ve anne, baba ve çocuk doku grupları istendi. Bu yazı hazırlanırken hasta relaps tedavisinin ilk haftasını almaktaydı ve t(1;19) testi de negatif olarak sonuçlandı.

İlk tanıda yatışında IgG: 387 mg/dL, IgA: 31,2 mg/dL (N), IgM: 52,5 mg/dL (N) saptanmıştı. Yaşına göre düşük saptanan IgG düzeyi nedeni ile çocuk immünoloji ile konsülte edilmiş, IgG düzeylerinin alt sınırda olduğu, ancak aşı yanıtının varlığı ve CD19 sayısı ve oranının normal olması nedeniyle ön planda geçici hipogamaglobülinemi olarak yorumlandığı, İVİG replasmanına şimdilik gerek olmadığı, kemoterapiye ikincil takipte gelişebilecek daha belirgin IgG düşüklüğü ya da ağır enfeksiyon varlığında duruma göre gereğinde verilebileceği belirtilmişti. Ancak, izlemde IgG düzeylerine göre gereğinde İVİG desteği uygulandı. Son başvurusunda da IgG düzeyi yine düşük saptandı. Hastanın öyküsü ve IgG düzeyleri nedeniyle ilk tanıda immün yetmezlik açısından genetik çalışması için kan örnekleri de gönderildi. Yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak yapılan tüm ekzom analizi de iki gün önce gelişen relapsı sırasında sonuçlandı. *CASP12* geninde "patojenik" p.C205X non-sense değişimi ve *MEFV* geninde patojenik p.M694V missense değişimi heterozigot olarak saptandı. *CASP12* genindeki varyant nedeniyle testi yapan merkez ve çocuk immünoloji ile görüşüldü, ancak anlamlı bir varyant olarak değerlendirilmedi. Lösemiye eğilim yaratan genler ve immün yetmezlik

(yeni tanımlamaya göre "doğuştan immün sistem kusuru") açısından patolojik bir sonuç bulunmadığı tekrar konuşularak teyit edildi, tüm genom analizi yapılması planlandı.

## Tartışma

ALL'de ilk tanıda olguların yaklaşık %10'unda periferik yaymada blastik hücre görülemeyebileceği ve %30'unda MSS tutulumunun saptanabileceği bildirilmektedir (1). MSS tutulumu olan hastalar KİBAS bulguları (baş ağrısı, sabah kusmaları, papilödem, 6. sinir felci gibi), parankimal tutulum bulguları (nöbet, hemiparezi, kraniyal sinir felçleri, ataksi, dismetri, hipotoni gibi serebellar bulgular), hipotalamik sendrom (aşırı tartı alımı ile birlikte polifaji, hirsutizm, davranış değişiklikleri), leptomeningeal tutuluma bağlı meningismus ve/veya posterior pituiter tutuluma bağlı diabetes insipidus ile başvurabilir. Nörolojik bulgular tedavilerine karşın, kraniyal kanamaya sekonder de gelişebilir (2,3). Diğer taraftan, ALL'de MSS koruyucu tedavilere karşın relaps ALL'de MSS tutulumu olguların yaklaşık %3-8'inde, bazı yayınlarda ise %15'inde gelişmektedir (1,2,4). T-hücreli ALL, tanıda yüksek lökosit sayısı, ilk tanıda BOS'da blastların varlığı ve olumsuz (unfavorable) genetik bozukluklar MSS relapsı için başlıca risk faktörleri olarak sıralanabilir (1,4). İlk tanıda kemik iliğinde ALL tanısını destekleyecek blastik hücre artışı saptanamayan, izole MSS tutulumu ile gelen olgu örnekleri araştırmalarımıza göre literatürde şimdiye kadar bildirilmemiştir. Hastamızda bu durumu tanı öncesi kullandığı kortikosteroid tedavileri açıklayabilir, nörolojik ve MR bulguları nedeniyle acil tanı ve tedavi gereksinimi olan hastamıza lenfoma/lösemi ayırımı için yapılması gereken tüm tetkikler hızla yapılarak tanı ve tedavi başlanmıştır. Tedavilerini BFM protokolüne uygun olarak ve zamanında almasına, tüm ekzom analizinde lösemiye yatkınlık yapan genetik zemin gösterilememesine karşın ilave tetkikler yapılmaktadır. Ayrıca, son başvurusundan 1,5 ay önce COVID-19 enfeksiyonu geçirmesinin de relapsta rolünün olabileceğini düşünmekteyiz. İlk tanıdan sonra 18 aydan daha kısa bir sürede MSS relapsı gelişen hastaya relaps kemoterapi protokolü başlanmış, takiben uygun verici bulunduğunda hematopoetik kök hücre nakli yapılması planlanmıştır. CAR T-hücreleri ve diğer yeni tedavi yaklaşımları da araştırılmaktadır. Bu olgu bildirimi için aileden onam alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Pui C. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pui C, (ed). Childhood leukemias. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2012. p. 332-66.
2. Carroll WlL, Bhatla T. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, (eds). Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. London: Elsevier Academic Press, 2016. p. 367-89.
3. Gaudichon J, Jacobczyk H, Debaize L, et al. Mechanisms of extramedullary relapse in acute lymphoblastic leukemia: reconciling biological concepts and clinical issues. Blood Rev 2019;36:40-56.
4. Chang JH, Poppe MM, Marcus KJ, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2021;68 (Suppl 2):S1-S7.

# Yaygın Lenfadenopati ile Başvuran ve Lenfomayı Taklit Eden Nadir Bir Olgu: Miyeloid Sarkom

**Ayşe Özkan**

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi, Adana*

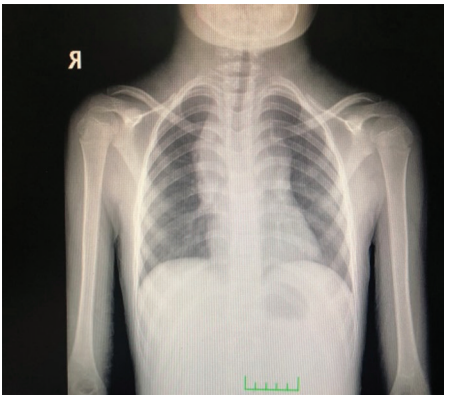
## Giriş

Granülositik sarkom, miyeloblastom veya kloroma olarak da adlandırılan miyeloid sarkom (MS), immatür miyeloid hücrelerin ekstramedüller infiltrasyonu sonucu oluşur. MS, sıklıkla akut miyeloid lösemi (AML) ile eş zamanlı olarak, nadiren kemik iliği tutulumu olmadan ortaya çıkar. Nadir görülen izole MS sıklıkla kemik, periost, yumuşak doku ve lenf nodlarına yerleşim gösterir (1,2). Bu yazıda, yaygın lenfadenopati (LAP) ile başvuran ve klinik olarak lenfomayı taklit eden izole MS tanısı alan bir çocuk olgu sunulmaktadır.

## Olgu Sunumu

Dokuz yaşındaki kız hasta ateş ve boyunda şişlik yakınmaları ile başvurdu. Dış merkezde verilen antibiyotik tedavisini 10 gün boyunca kullanmış, buna karşın boyundaki şişlik küçülmemiş, hatta giderek daha da büyümüştü. Muayenesinde, boyunda bilateral en büyüğü sağ orta servikalde 3 cm'yi bulan sert fikse lenf nodları, inguinal bilateral 2 cm'yi bulan lenf nodları mevcut idi. Aksiller LAP'ı yoktu. Karaciğer kot altından 3 cm, dalak 2 cm palpe edildi. Hemogramında beyaz kan hücresi: $4,7x10^9$/L, hemoglobin: 10,9 g/dL, trombosit sayısı: $238x10^9$/L saptanan hastanın periferik yaymasında atipik karakterde hücre görülmedi. Kan biyokimyasında bakılan değerler normal sınırlarda idi. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi normal sınırlarda olarak değerlendirildi. Akciğer grafisinde mediasten geniş olarak saptandı (Şekil 1). Boyun, toraks ve tüm abdomen tomografisinde bilateral tüm servikal zincirde ve mediastende 3 cm'ye ulaşan, yer yer konglomere, bilateral inguinal 2,5 cm'ye ulaşan lenf nodları ve hepatosplenomegali saptandı. Boyundan alınan eksizyonel lenf nodu biyopsisi sonucu MS ile uyumlu geldi. Hastaya idarubisin+ARA-C temelli AML kemoterapi protokolü başlandı. Tedavisinin 10. ayında inguinalde ve boyunda büyümüş lenf nodları ile başvurdu, bakılan kemik iliği incelemesi normal sınırlarda idi. Boyundan alınan doku biyopsisi MS ile uyumlu geldi. Hastaya nüks AML kemoterapisi (FAG-IDA) başlandı ve insan lökosit antijenleri doku grubu 10/10 uyumlu kardeş vericisinden kök hücre nakli planlandı. Ancak hasta 1. kür kemoterapi sonrası septik şok ve solunum yetmezliği nedeniyle eksitus oldu. Olgunun ebeveynlerinden aydınlatılmış onam alındı.

## Tartışma




**Şekil 1.** Olgunun akciğer grafisi

MS; miyeloid seri progenitör hücrelerini içeren ekstramedüller alanlarda yer alan tümöral kitledir. Belirli yaş ve cinsiyet gözetmeksizin vücudun herhangi bir yerinde gelişebilir. MS'nin primer miyeloid neoplazi tanısı veya öyküsü olmaksızın izole kitle şeklinde, herhangi bir anatomik lokalizasyonda ortaya çıkabilmesi bu tümörün benzer histomorfolojiye sahip tümörler ile ayrıcı tanısının yapılmasını önemli kılar (2). Hematolojik bulgusu olmayan hastalarda kolaylıkla lenfoma, özellikle non-Hodgkin lenfoma-lenfoblastik tip, Burkitt lenfoma, büyük hücreli lenfoma, Hodgkin lenfoma, küçük yuvarlak hücreli tümörler ve sarkomla karışabilir. İmmünohistokimyasal çalışmalar ile histomorfolojik inceleme doğru tanı için oldukça önemlidir (3). Olgumuzda da öykü, fizik muayene ile ilk olarak lenfoma düşünülmüş ancak histopatoloji ile MS tanısına gidilmiştir. Nandedkar ve ark. (4) ve ülkemizden Gedük ve ark. (5) bizim hastamıza benzer şekilde lösemi bulgusu olmaksızın bilateral multipl LAP ile başvuran MS olgusu bildirmişlerdir. MS için kabul edilen standart bir tedavi yoktur. Prospektif çalışmalar eksiktir, bu nedenle tedavi önerileri yetişkin hastalara odaklanan retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Çoğu MS olgusu AML'ye ilerlediği için, hastaların AML gibi tedavi edilmesi önerilmektedir. Çoğu olgu kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt vermektedir. Cerrahi girişim, bası yapan lezyonlar için düşünülebilir. MS olguları kötü klinik seyirli olup, yüksek riskli AML gibi kabul edilmelidir. İlk remisyondan sonra allojenik/otolog kemik iliği transplantasyonunun yapılması önerilmektedir (2). Olgumuza litetartürde önerildiği gibi uygun kemoterapi verilmiş ve kök hücre nakli planlanmıştır ancak olgunun prognozu kötü seyretmiştir.

## Sonuç

MS, yumuşak dokuda miyeloid hücre infiltrasyonu ile oluşan ve AML alt grubunda sınıflandırılan bir patolojidir. Klinik bulguları ve tutulum yerinin farklı olması nedeniyle nadir görülen bir hematolojik malignite olan MS, akılda tutulmalıdır. Saldırgan seyirli bu hastalığın erken tanı ve tedavisi ile daha iyi sonuçların alınması sağlanabilir.

## Kaynaklar

1. Aplenc R, Elgarten CW, Choi JK, et al. Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. In Blaney SM, Adamson PC, Helman LJ eds. Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology, 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2021;445-95.
2. Yilmaz AF, Saydam G, Sahin F, et al. Granulocytic sarcoma: a systematic review. Am J Blood Res 2013;3:265-70.
3. Samborska M, Derwich K, Skalska-Sadowska J, et al. Myeloid sarcoma in children-diagnostic and therapeutic difficulties. Contemp Oncol (Pozn) 2016;20:444-8.
4. Nandedkar S, Kawatra M, Malukani K. Myeloid sarcoma de novo presenting as generalized lymphadenopathy. Clin Cancer Investig J 2013;2:86.
5. Gedük A, Demirsoy ET, Bozkurt SU, et al. Non-leukemic granulocytic sarcoma presenting with multiple lymphadenopathies. Turk J Haematol 2017;34:190-2.

# T-hücreli Lenfoblastik Lenfomalı Hastada Akut Miyeloid Lösemi Relapsı

**Ayşenur Bahadır[1], Gökçe Pınar Reis[1], Erol Erduran[1], Ümit Çobanoğlu[2]**

*[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Trabzon*
*[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Trabzon*

## Giriş

Lenfoblastik lenfoma (LBL) immatüre B veya T-hücre serisinden köken almakta olup tüm lenfomaların %2'sini oluşturmaktadır. Tanısı histopatolojik olarak kemik iliğinden ve/veya doku biyopsisinden koyulmaktadır. T LBL'ler genellikle yirmili yaşlarda ve erkeklerde görülür, mediastinal kitleye eşlik eden servikal, aksiller, supraklavikuler lenfadenopatilerle başvururlar. Tedavide akut lenfoblastik lösemi (ALL) için kullanılan kemoterapi protokolleri kullanılır (1-3). Biz 1,5 yaşında ön mediastende kitle ile başvurup, T LBL tanısı koyduğumuz ve tanıdan dört ay sonra akut miyeloid lösemi (AML) gelişen hastayı burada tartıştık.

## Olgu Sunumu

Dış merkezde acil servise solunum sıkıntısı nedeni ile başvuran 20 aylık erkek hastanın çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) 83x47 mm boyutunda ön mediastende kitle (lenfoma?, germ hücreli tümör?) tespit edilmesi üzerine hasta ileri tetkik ve tedavi için merkezimize gönderildi. Merkezimizde yapılan değerlendirilmesinde, nabız: 150/dakika, solunum sayısı: 60/dakika, oksijen satürasyonu: %98, fizik muayenesinde bilateral solunum sesleri azalmıştı, karaciğer, dalak büyüklüğü yoktu. Beyaz küre: 13.900/$mm^3$, hemoglobin: 12 mg/dL, trombosit: 51.2000/$mm^3$, laktat dehidrogenaz: 345 U/L, diğer biyokimyasal parametreler normal sınırlarda idi. Hastanın genel durumunun eksizyonel biyopsi için uygun olmaması nedeni ile girişimsel radyoloji tarafından biyopsi alındı. Hastanın biyopsi sonucu Prekürsör T-hücreli LBL [TdT(+), CD3 (+), CD2 (+), CD5 (+), CD 7 (+)] olarak değerlendirildi (Şekil 1). Kraniyal ve kemik iliği tutulumu yoktu. Hastaya ALLIC Berlin-Frankfurt-Münster 2009 protokolü başlandı. Takibinde protokol 1B augmented tedavisinin 54. gününü almakta iken göğüs ön duvarında parasternal bölgede toraks BT'de lenfoma tutulumu olarak değerlendirilen yeni bir kitle gelişti. Kan sayımında beyaz küresi 33.600/$mm^3$'e yükseldi. Hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonun da %64 miyeloblast izlendi. Hastanın akım sitometrik analizinde MPO(+), CD 34(+), CD33(+), CD13(+), CD 117 (+), immünhistokimyasal incelemede MPO(+), CD33(+) idi (Şekil 2). Hasta AML olarak değerlendirilerek AML-BFM 2013 tedavi protokolü başlandı. Hasta AML tedavisi almakta olup, lenfoma açısından pozitron emisyon tomografi/BT ile takip edilmesi planlandı. Hastanın

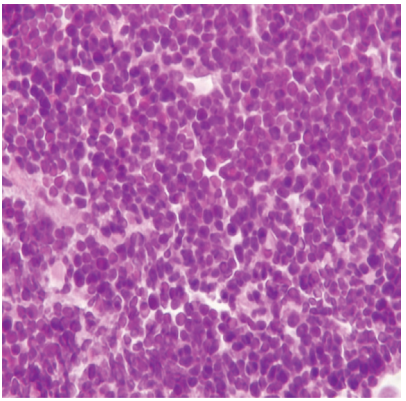
genetik değerlendirilmesi devam etmekte olup, 11q23 MLL negatif, t(9; 22) (q34; q11.2) BCR/ABL1 negatif, t(8;14) (q24; q32) - IGH/MYC negatif, t(12; 21) (p13;q22) TEL/AML1 negatif saptandı. Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## Tartışma

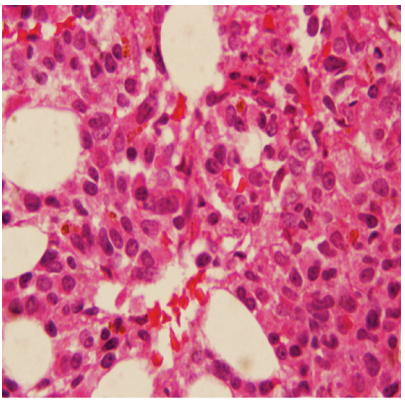
LBL ve AML birlikteliği çok sık görülmemesi nedeni ile genellikle olgu raporları şeklinde bildirilmiştir. T-LBL'lı olgularda t(8:13)(p11;q11) sitogenetik anormallik taşıyanlarda eozinofili ve miyeloid hiperlazi gözlenmiş ve bu olgularda AML, miyelodisplastik sendrom ve ekstramedüller tümör geliştiği rapor edilmiştir (1). On dört yaşında kız hastada T-LBL tedavisinden 18 ay sonra AML gelişimi rapor edilmiş olup, hasta tanıdan 5 ay sonra aspergillozis pnömonisi nedeni ile kaybedilmiş. Hastada 47 XY +8,t(12;20)(p13;q13.1)[18]/46,XY[2] karyotipi saptanmış (4). Bizim hastamızda mediastende kitle ile gelip, T LBL tanısı aldı. LBL tanısından yaklaşık 4 ay sonra AML gelişti.

## Sonuç

LBL ve AML birlikteliği nadir görülmekte olup, genellikle kromozomal anomali eşlik ettiği ve bu hastaların prognozunun kötü olduğu gözlenmiştir. Bizim hastamızın sitogenetik çalışması devam etmekte olup, şu ana kadar sitonetik anormallik saptanmadı. Kemik iliği nakli için donör taraması başlatılan hastanın kemik iliği remisyonda olup hastanın tedavisi devam ediyor.



**Şekil 1.** Mediasten biyopsisi; lenfoblastik hücre infiltrasyonu



**Şekil 2.** Kemik iliği biyopsisi; miyeloblastik hücre infiltrasyonu

## Kaynaklar


1. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, et al. Lymphoblastic lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2011;79:330-43.
2. Teachey DT, O'Connor D. How I treat newly diagnosed T cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma in children. Blood 2020;135:159-66.
3. Boybeyi Türer Ö, Karnak I. Çocukluk çağında lenfomalar. Çocuk Cerrahisi Dergisi 2016; 30(Ek sayı 5):490-5.
4. Jang W, Kim M, Wook Lee J, et al. Acute myeloid leukemia of mixed megakaryocytic and erythroid origin following chemotherapy for T-cell lymphoblastic lymphoma. Int J Hematol 2014;99:213-4.

# Hiperlökositoz ile Başvuran T-ALL'li Kız Hastada Gelişen Tümör Lizis Sendromu ve Tedavi Yönetimi

**Begümhan Demir Gündoğan, Selma Ünal**

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Mersin*

## Giriş

Pediatrik akut lenfoblastik löseminin (ALL) tedavisindeki yenilikler, bu hastaların sağkalımını uzatmakla birlikte, tanı sırasında görülen hiperlökositoz ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar tedavi başarısını olumsuz olarak etkilemektedir (1). ALL'li hastalarda tanı anındaki lökosit sayısının, tam remisyon ve olaysız sağkalım için güçlü bir tahmin edici olduğu bildirilmektedir. Hiperlökositoz beyaz küre sayısının >100x$10^9$/L olması olarak tanımlanırken, ALL'li hastaların %5-20'sinde görülmekte ve insidansı infantlarda, erkeklerde ve T-hücre fenotipine sahip olan hastalarda artmaktadır (2). Hastalarda pulmoner, metabolik ve nörolojik komplikasyonlara yol açması nedeni ile erken mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur. Tümör Lizis sendromu (TLS) hiperlökositoza bağlı gelişen en önemli komplikasyonlardan biridir (2,3). Bu yazıda hiperlökositoz ile başvuran ve TLS gelişen T-ALL'li genç erişkin bir kız hastanın klinik ve laboratuvar bulgularını sunmayı amaçladık.

## Olgu Sunumu

On dört yaşında kız hasta, boyunda şişlik şikayeti ile dış merkeze başvurmuş ve bakılan kanlarında lökositoz ve trombositopeni saptanması üzerine hastanemizin çocuk acil polikliniğine yönlendirilmiştir. Hastanın fizik bakısında, en büyüğü sol ön servikalde 2x1 cm olmak üzere bilateral servikal zincirde lenfadenopati, hepatosplenomegali ve tüm vücutta yaygın peteşiler mevcuttu. Nörolojik ve solunum sistemi muayenesi normaldi. Hastanın tam kanında beyaz küre: 603.4 x$10^9$/L, hemoglobin: 6,9 g/dL ve trombosit sayısı: 26 x$10^9$/L'di. Periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonunda silme L1 tipi lenfoblastlar mevcuttu. Biyokimyasında; üre 58 mg/dL, kreatinin: 1,53 mg/dL, ürik asit: 18,54 mg/dL, fosfor: 1,24 mg/dL, kalsiyum: 11,34 mg/dL, AST: 218 U/L, ALT: 51 U/L, LDH: 6216 U/L, total bilirubin: 1,57 mg/dL, direkt bilirubin: 0,73 mg/dL saptandı. Akım sitometri sonucu ile hasta T-hücreli ALL olarak kabul edildi. Sitonetik olarak t(9;22) ve t(4;11) negatif bulundu. Çekilen toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde; mediastende 105x65 mm yumuşak doku dansitesi, her iki hemitoraksta solda belirgin olmak üzere en geniş yerinde 1,5 cm ulaşan plevral sıvı, perikardiyal 1,5 cm sıvı ve bilateral aksillalarda en büyüğünün boyutu 15x10 mm lenf nodları izlendi. Hiperlökositozu olan hastaya lökoferez uygulandı ve lökoferez sonrası alınan kontrolde beyaz küre düzeyinin 344.8 x$10^9$/L'ye

gerilediği saptandı. Aynı zamanda 3.000 mL/m² olacak şekilde intravenöz alkali hidrasyon ve allopurinol tedavisi verildi. ALL IC-BFM 2009 protokolü de eş zamanlı olarak başlanan hastanın alınan kontrollerinde elektrolit dengesizliğinin artması üzerine, TLS nedeni ile 3 gün hemodiyaliz uygulandı. Tedavinin 8. gününde elektrolit dengesizliği düzelen, böbrek fonksiyonları gerileyen hastanın kemoterapisine devam edildi. Sekizinci günde beyaz küre sayısı 9.1 x$10^9$/L olarak saptandı. On beşinci gün kemik iliğinde %40-50 blast, minimal kalıntı hastalık (MRD) %40, 33. günde ise kemik iliği remisyonda olarak kabul edildi ve MRD %0,14 olarak bulundu. Protokole göre yüksek risk kabul edilen hastaya en son HR2 tedavi bloğu verildi ve tam uygun kardeş vericisi olması nedeni ile kök hücre transplantasyonu için yönlendirilmesi planlandı. Bu olgu sunumu hazırlanırken hasta ve yakınlarından sözlü olarak onam alınmıştır.

## Tartışma

ALL'li hastalarda lökosit sayısının azaltılması; kemoterapi, lökoferez ya da hidroksiüre kullanımı ile sağlanabilirken, tümör yükünü azaltmak için lökoferez kullanımı hala tartışmalıdır. Lökoferezin hiperviskositeye bağlı komplikasyonları ortadan kaldırması ve metabolik anormallikleri düzeltmesi avantajlı yönleri olarak kabul edilirken, santral venöz kateterlerin yerleştirilmesi ve özel ekipman ve eğitimli personel ihtiyacının olması da dezavantajları olarak belirtilmektedir. Yeni tanı almış AML'li hastaların erken dönem mortalite ve morbidite riskini azalttığı bildirilirken, uzun süreli yaşam üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Porcu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada lökoferez yapılan ve yapılmayan hastalar arasında erken mortalite arasında fark olmadığı, Lowe ve arkadaşlarının çalışmasında ise lökoferezin hastalarda santral sinir sistemi hemorajisi ve pulmoner komplikasyonları düzeltmediği bildirilmiştir (1-3). Amerikan Aferez Derneği, lökosit sayısı 400x$10^9$/L'nin üzerinde olan, ya da lökostaza bağlı komplikasyonları olan hastalarda lökoferezi önermektedir. Biz de olgumuzda lökostaza bağlı klinik bulgu olmamasına karşın, çok yüksek lökosit sayısı olması nedeni ile lökoferez uyguladık ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gözlemlemedik. Hiperlökositozlu hastaların yönetimindeki acil sorunlardan biri de, TLS'dir. TLS, tümör hücrelerinin hızlı bir şekilde yıkılmasıyla ortaya çıkan ve yaşamı tehdit edebilen metabolik anormalliklerle seyreden klinik bir tablodur. Bu hızlı salınan metabolitler vücudun normal hemostatik mekanizmasını bozarak üremi, hiperürisemi, hiperkalemi, hipokalsemi ve hiperfosfatemiye neden olabilir. TLS, genellikle kemoterapinin başlanmasından sonra görülse de, nadiren hızlı büyüyen tümörlerde, malign hücrelerin kendiliğinden yıkımı sonucunda tedaviden önce de ortaya çıkabilir. Çoğalma hızı fazla, tümör yükü yüksek olan Burkitt lenfoma ve ALL gibi malignitelerde, TLS görülme ihtimali daha yüksektir. Çok yüksek lökosit sayısı olan ve mediastinal lenfadenopati ile birlikte artmış tümör yüküne sahip olan hastamızda TLS gelişmesi kaçınılmazdı. İntravenöz alkali hidrasyon, ürikoliz tedavisine karşın tedavinin ilk gününde TLS gelişti ve hemodiyaliz gereksinimi oldu.

## Sonuç

Sonuç olarak, ALL ve hiperlökositozlu hastalarda lökoferez uygulaması halen tartışmalıdır. Ancak çok yüksek lökosit sayısı olan ya da lökostaza bağlı klinik bulguları olan hastalarda erken dönemde uygulanması düşünülebilir. Hiperlökositozlu hastalarda görülen en önemli komplikasyonlardan biri de TLS'dir. Hastaların TLS gelişimi yönünden çok yakından takip edilmesi gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Maloney KW, Devidas M, Wang C, et al. Outcome in children with standard risk b cell acute lymphoblastic leukemia:results of children's oncology group trial ALL0331. J Clin Oncol 2020;38:602-12.
2. Nguyen R, Jeha S, Zhou Y, et al. The Role of leukapheresis in the current management of hyperleukocytosis in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2016;63:1546-51.
3. Abla O, Angelini P, Giuseppe G, et al. Early complications of hyperleukocytosis and leukapheresis in childhood acute leukemias. J Pediatr Hematol Oncol 2016;38:111-7.

# Hemoperikardium: Miyeloid Lösemide Nadir Bir Başvuru Bulgusu

**Bilgen Işık, Elif Güler Kazancı**

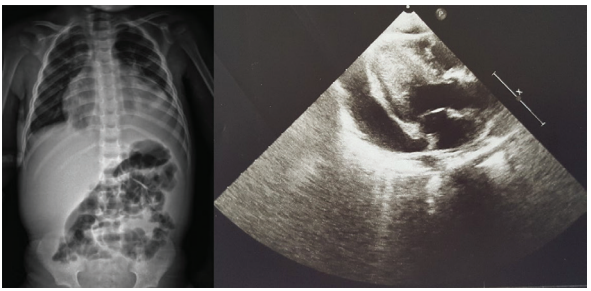
*Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü, Bursa*

## Giriş

Lösemilerde efüzyonlar nadir olmakla birlikte sıklıkla akut lenfoblastik lösemi ile ilişkilidir. Akut miyeloblastik lösemide immatür miyeloblastların seröz membranları infiltre etmesi sonucu asit, perikardiyal ve plevral efüzyonlar görülebilmektedir. Masif perikardiyal efüzyon ile başvuran pediatrik akut miyeloid lösemi olgusu ise son derece nadirdir ve sadece birkaç tane olgu bildirilmiştir. Poliserozit ve masif perkardiyal efüzyon nedeni ile perikardiyal kateter takılan akut miyeloblastik lösemi olgusu sunulacaktır. Hastanın ebeveynlerinden onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Halsizlik, yorgunluk ve ateş yakınmaları ile başvuran 3 yaş 6 aylık erkek hastanın hepatomegalisi, solukluğu ve taşikardisi vardı. Lökosit sayısı: 140.000/mm$^3$, hemoglobin: 6 gr/dL olan hastanın kemik iliği aspirasyonunda FAB sınıflamasına göre AML-M4 ile uyumlu miyeloblastlar saptandı. Postero-anterior akciğer grafisinde kardiyomegalisi ve plevral efüzyonu olduğu görüldü (Şekil 1). Ultrasonografik incelemelerinde plevral 4 cm, peritoneal 4 cm ve perikardiyal efüzyonları saptandı. Ekokardiyografik incelemesinde kalbi çepe çevre saran, en geniş yerinde 2 cm olan masif perikardiyal efüzyon tespit edildi (Şekil 1). Tamponat bulgusu olmayan hastaya AML-BFM 2013 protokolüne göre indüksiyon tedavisi başlandı. Takiplerinde batın distansiyonunda artma, dispne, yaygın ödemi gelişen hastaya albümin desteği, oksijen ve lasix infüzyonu başladı. Ekokardiyografik incelemede perikardiyal sıvısının en geniş yerinde 28 mm'ye kadar artması üzerine hastaya perikardiyal tüp takıldı. Toplamda 440 cc hemorajik vasıfta sıvı boşaltıldı. Plevral mayiden de örnekleme yapıldı. Her iki sıvının akım sitometrik incelemelerinde kemik iliğindeki ile benzer blast popülasyonuna sahip



**Şekil 1.** PA akciğer grafisi ve Ekokardiografik görüntüleri
*PA: Postero-anterior akciğer*

oldukları görüldü. İndüksiyon tedavisi sonrasında her 3 boşluktaki sıvıları giderek azaldı ve tekrarlamadı. İdame tedavisini tamamlayan hasta remisyonda takip edilmektedir.

**Tablo 1.** Kemik iliği, perikardiyal ve plevral sıvıların akım sitometrik incelemeleri

| | Kemik iliği | Perikardiyal sıvı | Plevral sıvı |
|---|---|---|---|
| CD 33 | 96 | 86 | 84 |
| HLA-DR | 64 | 27 | 62 |
| i.c. MPO | 61 | 74 | 48 |
| CD 11c | 70 | 47 | 76 |
| CD 11b | 82 | | |
| CD 64 | 91 | | |
| CD 13 | 7 | 73 | 39 |

## Tartışma

Lösemi karaciğer, böbrek, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemi tutabilen multisistemik bir hastalıktır. Lösemili hastalarda perikart tutulumu ile ilgili çok az bilgi mevcut olup olgu sunumları şeklindedir (1,2). Patofizyolojisi net olarak açıklanamamakla birlikte lösemili hastalarda ki perikardiyal efüzyonlar ve serozitler koagülasyon bozuklukları, enfeksiyonlar ve direkt malign hücre infiltrasyonu ile ilişkilendirilmiştir (3).

Özellikle AML-M4 ve AML-M5 subtiplerinde tanı anında perikardiyal efüzyon görülebilirken masif efüzyon sıklığı tüm AML olgularının %0,5'ten daha azdır. Çoğu lösemik efüzyon asemptomatiktir (3,4). Özellikle masif perikardiyal efüzyonlarda kardiyak tamponat açısından dikkatli ve yakın takip gerekmektedir. Perikardiyal efüzyonlu kanser hastalarında, yaşamı tehdit eden kardiyak tamponat varlığında mortalite belirgin olarak artmaktadır. Bu nedenle acil dekompresyon gerektirebilmektedir. Masif efüzyon varlığında ortak bir tedavi algoritması belirlenmemiş olsa da hastanın yakın takibi, altta yatan primer hastalığın tedavisi, mevcut tedavilere karşın tamponada ilerleyen olgularda ise kateter ile boşaltılmasıdır (5). Biz hastamızda indüksiyon tedavisinin tamamlanmasına ve destek tedavilere karşın efüzyon miktarının artıp kiniğinin bozulması nedeni ile drenaj yaptık.

## Kaynaklar


1. Sampat K, Rossi A, Garcia-Gutierrez V, et al. Characteristics of pericardial effusions in patients with leukemia. Cancer 2010;116:2366-71.
2. Malbora B, Ozyurek E, Yildirim SV, et al. Cardiac involvement in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol 2010;27:476-81.
3. Karmo D, Hafeez A, Halalau A, et al. Cardiac tamponade as the ınitial presentation of acute myeloid leukemia: a case report with review of the literature. Case Rep Oncol Med 2018;2018:8201917.
4. Pi Y, Wang B, Wang L, et al. Polyserositis as a primary clinical manifestation of CD7+ acute myelogenous leukemia with myeloid sarcoma: a case report. Medicine (Baltimore) 2020;99:e23615. doi: 10.1097/MD.0000000000023615
5. Jama GM, Scarci M, Bowden J, et al. Palliative treatment for symptomatic malignant pericardial effusion†. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2014;19:1019-26.

# Tip B Laktik Asidoz ve Bilateral Renal Tutulum ile Başvuran Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

**Burcu Akıncı**

*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acıbadem Altunizade Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü, İstanbul*

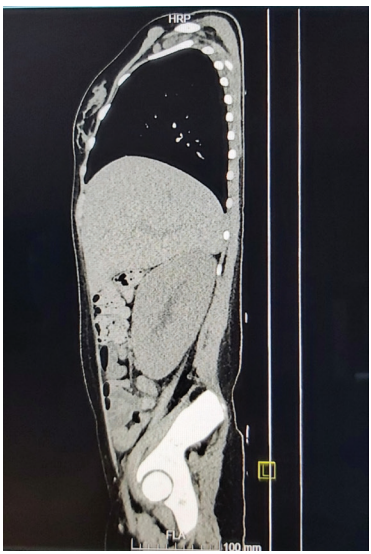
## Giriş

Çocukluk çağında en sık görülen kanser tipi olan akut lenfoblastik lösemiye (ALL) bağlı ilk başvuru sırasında gelişen en sık metabolik komplikasyonlar; hiperürisemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hiperkalemidir. Laktik asidoz da ALL'nin ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilen nadir ancak hayatı tehdit edebilecek kadar ciddi bir metabolik komplikasyondur (1). Bu süreçte laktik asidozun patogenezinde pek çok faktör etkili olabilir. Burada, başvuru esnasında dirençli laktik asidoz ve bilateral renal lösemik tutulumu olan bir ALL olgusu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On bir yaşında kız hasta, yaklaşık 10 gün önce başlayan halsizlik, solukluk, ateş yüksekliği şikayeti ile tarafımıza başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde dikkat çekici bir bulgu yoktu. Fizik muayenesinde genel durumu kötü, soluk ve halsiz görünümlüydü. 38,5 °C'ye varan ateş yüksekliği mevcuttu. Diğer vital bulguları yaşına göre normaldi. Solunum ve kardiyovasküler sistem muayenesinde patolojik bulgusu olmayan hastanın, karaciğeri kot altında 4 cm, dalak ise 8 cm olarak palpe edildi. Yapılan tam kan sayımında lökosit sayısı: $810x10^3$/µL, mutlak nötrofil sayısı: $20x10^3$/µL, mutlak lenfosit sayısı: $680x10^3$/µL, monosit sayısı: $110x10^3$/µL, hemoglobin: 9,5 gr/dL, trombosit sayısı: $119x10^3$/µL idi. Venöz kan gazında metabolik asidoz mevcuttu (pH: 7,2, $pCO_2$: 32,3 mmHg, $HCO_3$: 14 mmol/L, BE:-10 mmol/L, laktik asit: 5,9 mmol/L). Biyokimyasal testlerinde glukoz: 105 mg/dL, üre: 61 mg/dL, kreatinin: 1,2 mg/dL, aspartat aminotransferaz: 17 IU/L, alanin aminotransferaz: 18 IU/L, ürik asit: 5,1 mg/dL, laktat dehidrogenaz: 175 IU/L, sodyum: 139 mmol/L, potasyum: 2,3 mmol/L, fosfor: 2,8 mg/dL, kalsiyum: 8,6 mg/dL (iyonize kalsiyum: 1,28 mmol/L), klor: 104 mmol/L olarak saptandı. Laktik asit düzeyinin yüksek olması nedeni ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilebilmesi amacıyla ekokardiyografi yapıldı, ayrıca kreatin kinaz-MB ve troponin testleri istendi ve normal bulundu. Hastaya intravenöz hidrasyon başlandı. Nötropenik ateş nedeni ile kan ve idrar kültürü alınarak meropenem ve teikoplanin tedaviye eklendi. Kan gazındaki parametrelere göre sıvı ve yoğun bikarbonat replasmanı yapıldı. Takipte idrar çıkışı aktif olarak mevcuttu. İntravenöz hidrasyon, elektrolit replasmanı ve bikarbonat tedavisine

karşın hipopotasemi, hipofosfatemi, dirençli laktik asidozu ertesi gün de devam etti. Periferik yaymasında %25 oranında blastik hücre görülmesi nedeni ile takibinin ikinci gününde kemik iliği aspirasyonu yapıldı. %80 oranın da blast saptanan hastaya akım sitometrisi yöntemi ile prekürsör B-hücreli akut lenfobastik lösemi tanısı ($CD45^+$ $CD19^+$ $CD10^+$ $CD34^-$ $CD38^+$ $CD22^+$ $TdT^+$) konuldu. Batın ultrasonografisinde hepatosplenomegali ve bilateral böbreklerde boyut artışı saptandı. Yer kaplayan kitle araştırılması nedeni ile çekilmiş olan batın bilgisayarlı tomografisinde karaciğer boyutu 17 cm ve dalak boyutu 15 cm artmış olarak bulundu. Hem karaciğerde, hem de dalakta lösemik tutulum olduğu belirtildi. Ayrıca her iki böbrekte boyut artışı (>15 cm), kortekslerinde kalınlaşma (>3,5 cm) saptandı ve böbrek parankiminde diffüz lösemik tutulum olarak yorumlandı. Yer kaplayan kitle görülmedi (Şekil 1, 2). Hastaya AIEOP-Berlin-Frankfurt-Münster 2017 protokolüne göre prednizolon tedavisi düşük doz olarak başlandı ve protokole göre artırıldı. Laktik asit ve kreatinin değerleri steroid tedavisinin 3. gününde tamamen normale döndü. Tedavinin birinci haftasında yapılan ultrasonografide ise böbrek boyutları normale dönmüştü. Hastanın klinik ve biyokimyasal laboratuvar bulguları şu an normal olup, tedavisi halen servisimizde devam etmektedir.



**Şekil 1.** Batın bilgisayarlı tomografisinde böbrek boyutundaki artış (lösemik tutulum)



**Şekil 2.** Batın bilgisayar tomografisinde karaciğer, dalak ve böbrek boyutlarındaki artış (lösemik tutulum)

## Tartışma

Laktik asidoz; serum laktat seviyesinin >5 mmol/L ve pH <7,35 olması şeklinde tanımlanır (2). 1975 yılında Cohen ve Woods tarafından tip A ve B laktik asidoz olarak sınıflandırılmıştır. Tip A laktik asidoz; hipoksi ve bozulmuş perfüzyondan kaynaklanmakta olup, yaygın nedenler arasında septik şok, kalp yetmezliği ve multiorgan yetmezlik gelmektedir. Tip B laktik asidozda ise; oksijenasyon ve perfüzyon genellikle normal olup; böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, diabetes mellitus, malignite, tiamin eksikliği, elektron taşıma sistemini etkileyen ilaçlar ve doğuştan metabolizma hastalıklarına sekonder olarak ortaya çıkmaktadır (3,4). Hematolojik malignitelerde, laktik asit yüksekliğinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. En sık görülen neden karaciğer ve böbrek disfonksiyonudur. Vücutta üretilen laktik asit, böbreklerden ve karaciğerden elimine edilmektedir. Bu nedenle, bu organların tümörle infiltrasyonu veya herhangi bir hasara uğraması durumunda laktik asidoz ortaya çıkabilir. Bir diğer önemli mekanizma; kemik iliğinin blastik hücreler ile infiltrasyonuna sekonder oluşan doku hipoksisi anaerobik glikolizi ve dolayısıyla laktik asit üretimini artırır. Bir başka olası mekanizma;

tümör hücrelerinin salgılamış olduğu "insülin benzeri büyüme faktörü-1" ve "hekzokinaz" gibi çeşitli maddelere bağlı olarak laktik asit üretiminin artmasıdır. Yine tümör nekrozis faktör-alfa seviyesindeki artış, piruvat dehidrogenaz aktivitesini baskılayarak laktik asidoza neden olabilir (1,5). Bizim olgumuzda karaciğer ve bilateral böbreklerdeki radyolojik olarak tanımlanmış yoğun lösemik infitrasyon başta olmak üzere tüm bu mekanizmalara bağlı olarak laktik asidoz gelişmiş olabilir. Maligniteye bağlı olarak gelişen laktik asidoz genellikle alkalinizasyon ile düzelmediğinden, kemoterapinin hızlıca başlatılması gerekir. Laktik asidozun etiyolojik nedeni araştırılırken süreç uzayacak olursa, laktik asidoz hızlıca vücuttan uzaklaştırmak adına, hemodiyaliz ve periton diyalizi yapılabilir. Bizim olgumuza, başvurunun ikinci günü tanı konulmuş olup kemoterapisi başlatıldığından, diyaliz ihtiyacı doğmamıştır.

## Kaynaklar

1. Gökçe M, Unal S, Gülsen H, et al. A rare metabolic complication of acute lymphoblastic leukemia in childhood: Lactic acidosis. Turk J Pediatr 2012;54:61-3.
2. Luft D, Deichsel G, Schmulling RM, et al. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. Am J Clin Pathol 1983;80:484-9.
3. Cohen RD, Woods HF. Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis. Oxford English. Philadelphia: Blackwell Scientific Publications; 1976.
4. Foucher CD, Tubben RE. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-2020 Nov 21.
5. Friedenberg AS, Brandoff DE, Schiffman FJ. Type B Lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia. A case series from a single institution and literature review. Medicine 2007;86:225-32.

# Nöroblastom Tedavisi Sırasında Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

**Burcu Tufan Taş, Nurşah Eker**

*Marmara Üniversitesi, İstanbul Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

Sekonder lösemiler, antineoplastik ilaç tedavisi sonrası geç komplikasyon olarak görülebilirler. Akut miyeloid lösemi (AML) görülme sıklığı, akut lenfoblastik lösemiden (ALL) daha fazladır (1). İkincil lösemi olarak ALL görülme sıklığının %5-10 arasında olduğu bildirilmiştir (2). Alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz II inhibitörleri kullanımı sonrası AML daha sık görülürken, DNA topoizomeraz II inhibitörleri tedavisi sonrası ALL olguları da görülebilmektedir (1,2). Genellikle epipodofilotoksin tedavisinden 2-3 yıl, alkilleyici ajanlarla tedaviden ise 5-7 yıl sonra sekonder lösemi olguları görülmektedir (1,3).

Burada nöroblastom tanısı alan ve ilk kür idame tedavisi sonrasında ALL tanısı alan bir olgu sunulacaktır. Hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Daha önce bilinen bir hastalığı olmayan altı aylık kız hasta, tarafımıza üç aydır devam eden sol göz kapağında düşüklük nedeni ile başvurdu. Geliş fizik muayenesinde ateş 36,4 °C, nabız: 96/dk, ritmik, solunum sayısı: 22/dk, tansiyon: 90/50 mmHg, boyu ve baş çevresi 50 persentil, kilosu: 25-50 persentil idi. Sistemik muayenesinde sol gözde pitozu ve miyozisi mevcut, aynı bölgede terleme azlığı vardı, solunum sesleri her iki akciğerde eşit olarak alınıyor, batın rahat, ele gelen kitlesi yoktu, diğer sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı, nöromotor gelişimi yaşına uygundu. Tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon parametresi ve tam idrar testi normal sınırlarda idi. Horner sendromu saptanması nedeni ile etiyolojiyi saptayabilmek için yapılan spinal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) C6-T2 seviyesinde paravertebral alanda kontrast tutan kitle saptandı. Nöroblastom ön tanısı nedeni ile yapılan, idrar vanilmandeik asit, homovalinik asit değerleri normal iken nöron spesifik enolaz (NSE) 75 ng/mL değeri ile yüksek saptandı. Kitleden yapılan tru-cut biyopsisinin histopatolojik incelemesi sonucu, mitoz karyoreksis indeksi düşük, iyi diferansiye nöroblastom tanısı konuldu. Moleküler tetkiklerinden N-myc negatif, 11q23 pozitifliği mevcuttu. Meta-iodo-benzyl guanidin (MIBG) görüntülemesinde kitlede sadece lokal tutulum vardı. Kemik iliği incelemesinde rozet formasyonu görülmedi, kemik iliği biyopsi incelemesinde malign infiltrasyona rastlanmadı. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Nöroblastom-2009 kemoterapi protokolü

sınıflandırma sistemine göre olgumuza, evre 3 orta risk kötü histoloji nöroblastom tanısı ile protokole uygun olarak kemoterapisi başlandı (Tablo 1). Altı kür kemoterapi sonrası yapılan değerlendirmede NSE değeri normal, spinal MRG'de T1-T3 paravertebral alanda 3,5 mm'lik rezidü kitlesi mevcuttu. MIBG tutulumu yoktu. Rezidü kitlenin operasyona uygun olmaması nedeniyle, protokol gereği idame tedavisine geçildi (Tablo 2). İlk kür idame tedavisi sonrası poliklinik kontrolünde fizik muayenesinde patoloji saptanmayan hastamızın, kan sayımında beyaz kan hücresi: 50,4x109/mL, hemoglobin: 9,6 g/dL, ortalama eritrosit hacmi: 96 fL, trombosit sayısı: 31.000/mL, periferik yaymasında L1 tipi blastik hücreleri mevcuttu. Kemik iliği incelemesinde, %90 oranında CD19, CD34, CD58, CD38, hücre içi CD79a ve TdT pozitif, CD56, CD10, CD20 ve CD66 c negatif blastik hücre infiltrasyonu saptanarak pre-B ALL tanısı konuldu. Karyotipik incelemesi 46, XX idi. Bu dönemde nöroblastom açısından yapılan batın, toraks ve MIBG görüntülemesinde patolojik tutulum yokken tümör markerları da negatifti. Beyin omurilik sıvısı incelemesi ile santral sinir sistemi tutulumu olmadığı saptandı. Nöroblastom tanısı sırasında tümör dokusunda saptanan 11q23 pozitifliği kemik iliği sitogenetik incelemesinde de pozitif saptandı. Bu nedenle hastadan miyeloid lenfoid lösemi geni gönderildi. Diğer sitogenetik incelemeleri negatif saptandı. Hastaya ALL IC 2009 tedavi protokolüne göre kemoterapi başlandı. Sekizinci gün steroid yanıtı alındı. On beşinci gün ve 33. gün kemik iliği incelemelerinde hastanın remisyonda olduğu görüldü. Orta risk grubunda olmasına karşın sekonder malignite gelişimi olarak değerlendirilen hastaya, 10/10 tam uyumlu kardeşi de olması nedeni ile allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılması planlandı.

**Tablo 1. TPOG-2009 orta risk kötü histoloji tedavi protokolü**

| |
|---|
| **A8 kürü** |
| **Siklofosfamid** 200 mg/m²/doz/gün, 1 saatlik IV infüzyon; 1, 2, 3, 4 ve 5. günler |
| **Etoposid** 60 mg/m²/doz/gün 5 saatlik IV infüzyon; 1, 2, 3, 4 ve 5. günler |
| **Sisplatin** 20 mg/m²/doz/gün, 18 saatlik IV infüzyon; 1, 2, 3, 4 ve 5. günler |
| **A9 kürü** |
| **Vinkristin** 1,5 mg/m²/doz/gün, IIV puşe, 1. ve 5. günler |
| **DTIC (Dakarbazin)** 200 mg/m²/doz/gün, 30 dakikalık IV infüzyon; 1, 2, 3, 4 ve 5. günler |
| **Ifosfamid** 1500 mg/m²/doz/gün, 20 saatlik IV infüzyon; 1, 2, 3, 4 ve 5. günler |
| **Adriamisin** 30 mg/m²/doz/gün, 4 saatlik IV infüzyon; 4 ve 5. günler |
| TPOG: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu-2009, IV: İntravenöz |

**Tablo 2. TPOG-2009 orta risk kötü histoloji idame tedavi protokolü**

| | |
|---|---|
| A10 kürü | **Siklofosfamid + %60 Mesna:** 400 mg/m²/gün 1 saatlik IV infüzyon; 1, 2 ve 3. günler, 3 hafta arayla, 3 kür |
| 13-cis retinoik asit tedavisi | 160 mg/m²/doz/gün, po, 14 gün süreyle toplam 8 kür A10 kürleri tamamlandıktan sonra |
| TPOG: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu-2009, IV: İntravenöz | |

## Tartışma

Çocukluk çağı malignitelerinde iyileşme oranları arttıkça kullanılan antineoplastik ilaçlar, radyasyon tedavisi uygulaması, primer tümörün çeşidi ve tedavi durumu, hastanın immün fonksiyonları ve genetik nedenlere bağlı olarak sekonder kanser gelişimi görülme oranı artmaktadır. Sekonder kanser gelişimine ilişkin literatür incelendiğinde Smith ve arkadaşlarının yaptığı 162 olguluk, 40 yıllık bir çalışmada primer tümörü nöroblastom olan 5 olgunun ikincil kanser olarak kemik sarkomu ve tiroid kanseri geliştirdiği görüldü, bunlar içerisinde lösemi olgusu hiç yokken, Pediatrik Onkoloji Grubu'nun Japonya'da yaptığı bir çalışmada 6 nöroblastom

olgusunda ikincil kanser olarak 5 akut miyeloid lösemi (AML), 1 akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgusuna rastlandı. Nöroblastom hastalarının tedavisinde kullanılan epipodofilotoksin grubu ilaçların AML gelişimine neden olduğu ve tedaviden 2-3 yıl sonra ikincil kanserlerin görüldüğü belirtildi (3).

Hunger ve ark.'nın (2) yaptığı bir çalışmada nöroblastom tedavisi sonrası lösemi gelişen 3 hastanın 2'sinde epipodofilotoksin kullanımının yanı sıra t (4;11) (q21;q23) pozitifliğinin önemi vurgulandı. Miyelodisplastik sendromu olan hastalarda tedavi sırasında alkilleyici ajan kullanımı lösemi gelişimine neden olabilir, bu duruma 5q ve 7q delesyonu da eşlik ediyorsa prognoz kötüdür. Eğer hastalarda 11q23 pozitifliği mevcut ve DNA topoizomeraz II kullanımı varsa bu durum sekonder lösemi gelişimini hızlandırır (4,5). Bizim hastamızda da hem nöroblastom hem de ALL tanısı sırasında *11q23* gen rearrajmanı pozitifti. Her ne kadar yayınlarda tedaviden genellikle 2-3 yıl sonra sekonder lösemi geliştiği belirtilse de bizim olgumuzda altta yatan 11q23 pozitifliği olması ve alkilleyici ajan ve DNA topoizomeraz inhibitörü kullanımının (ilaç kümülatif dozları, etoposid 180 mg/m$^2$, siklofosfamid 600 mg/m$^2$, ifosfamid 4500 mg/m$^2$, adriamisin 90 mg/m$^2$) süreci hızlandığını düşünmekteyiz. Sekonder lösemiler de prognozu kötüdür (1,3). Hastalara kemik iliği nakli yapılmasının yaşam süresini uzattığı önerilmektedir (3). Bizim hastamızın da sekonder lösemi kabul edilmesi ve 10/10 tam uyumlu kardeşinin de olması nedeniyle allojenik kemik iliği nakli yapılması planlanmıştır.

Bu olgu sunumu ile nöroblastom tanısında 11q23 kromozomal anomalisi pozitifliği saptanan ve tedavisinde alkilleyici ajan ve/veya DNA topoizomeraz II inhibitörü kullanılan hastaların sekonder lösemi gelişimi açısından yakın takip edilmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

## Kaynaklar

1. Le Deley MC, Leblanc T, Shamsaldin A, et al. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. J Clin Oncol 2003;21:1074-81.
2. Hunger SP, Sklar J, Link MP. Acute lymphoblastic leukemia occurring as a second malignant neoplasm in childhood report of three cases and review of the literature. J Clin Oncol 1992;10:156-63.
3. Imashuku S, Hibi S, Kosaka K, et al. Secondary lymphoid malignancy in two children with neuroblastoma. Med Pediatr Oncol 1996;27:54-6.
4. Yue ZX, Xing TY, Gao C, et al. Chromosome band 11q23 deletion predicts poor prognosis in bone marrow metastatic neuroblastoma patients without MYCN amplification. Cancer Commun (Lond) 2019;39:6.
5. Mosad E, Abdou M, Zaky AH. Rearrangement of the myeloid/lymphoid leukemia gene in therapy-related myelodysplastic syndrome in patients previously treated with agents targeting DNA topoisomerase II. Oncology 2012;83:128-34.

# Fasiyal Paralizi ile Prezente Olan Relaps T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

**Burçak Kurucu Bilgin, Gürses Şahin**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*

## Giriş

Çocukluk çağı lösemilerinin %15'ini oluşturan T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL), daha çok adölesan dönemde ve erkeklerde görülür. T-ALL; timusta, genetik ve epigenetik anormalliklerin aşamalı birikiminin bir sonucu olarak, olgunlaşmamış timositten ortaya çıkar. Özellikle yüksek lökosit sayısı ve büyük mediastinal kitle ile kendini gösterir. İmmün fenotiplendirme ile CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 ve CD8 pozitif saptanabilir. HOX11L2 ve NOTCH1 gibi mutasyonlar ile t(1;7), t(11;14), t(10;14) gibi genetik değişikliklerin prognoz üzerine etkileri vardır. Bununla birlikte minimal rezidüel hastalık (MRD) ve santral sinir sitemi (SSS) tutulumu diğer önemli prognoz belirteçleridir (1).

T-hücreli ALL hastalarının yaklaşık %11'inde tanıda SSS tutulum bulguları vardır (1). Bu hastalarda kafa içi basıncın artışına bağlı baş ağrısı, bulantı ve kusma, papil ödem; parankimal tutuluma bağlı hemiparezi, kraniyal sinir paralizileri, konvülsiyon; lökostasize bağlı trombüs, infarkt veya kanamalar görülebilir. Kraniyal sinir tutulumu lösemik hücrelerin kraniyal sinirleri infiltre etmesi ve iskemik hasarı sonucu gelişir. En sık etkilenen kraniyal sinirlerden biri 7. kraniyal sinirdir (2). Lösemik tutuluma bağlı fasiyal paralizi genellikle tek taraflıdır ancak nadiren çift taraflı da olabilir (3). Burada tek taraflı periferik fasiyal sinir paralizisi ile relaps tanısı alan T-ALL olgusu sunulmuştur. Hasta ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Daha önce sağlıklı olan 7 yaşındaki kız hasta boyun ağrısı ve öksürük şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde bilateral servikal zincirde en büyüğü 2 cm olan çok sayıda lenfadenopati ve boyun orta hatta şişlik mevcuttu. Diğer sistem muayenesi ve vital bulguları normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin: 9,6 gr/dL, beyaz küre sayısı: 27.300/mm$^3$, trombosit sayısı: 78.000/mm$^3$, laktat dehidrogenaz: 339 IU/L idi. Diğer biyokimyasal parametreleri normaldi. Yapılan görüntülemelerde mediastende kitle saptandı. Periferik yaymasında %80 oranında lenfoblast görüldü. Kemik iliği aspirasyonu değerlendirmesinde silme lenfoblast ve akım sitometri incelemesinde timik T-hücreli ALL saptandı. Tanıdaki genetik incelemelerinde patoloji saptanmayan hastanın beyin omirilik sıvısı (BOS) incelemesinde SSS tutulumu gözlenmedi. Hastaya risk grubu sınıflandırması

yapılarak ALLIC-BFM 2019 orta risk grubu protokolü başlandı. İndüksiyon ve konsolidasyon tedavisinde prognostik risk grubu belirteçlerinde yanıtı iyi olan hasta; idame tedavisinin 56. haftasında diş ağrısı ve ağzında kayma şikayeti ile başvurdu. Hastanın fizik incelemesinde sistem muayenesi doğaldı. Ancak nörolojik muayenesinde sağ fasiyal sinir alanında hipoestezi, nazolabial sulkusta silikleşme ve evre 1-2 periferik fasiyal paralizi mevcuttu. Kontrastlı beyin manyetik rezonans (MR) incelemesinde; sağ fasiyal sinir kanaliküler, labirintin, timpanik, mastoid segmentinde ve genikülat ganglion düzeyinde kontrastlanma saptandı. Lomber ponksiyon sitosantrifüj incelemesinde silme lenfoblastlar, kemik iliği aspirasyon yaymasında %15 lenfoblast görülmesi üzerine hasta erken kombine relaps olarak kabul edildi ve ALLIC-2016 Relaps protokolü yüksek risk kolundan tedavisi başlandı. İndüksiyon tedavisi sonrası MRD incelemesinde 48,8/10.000 blast görülmesi ve erken kombine relaps olması üzerine kök hücre nakli yapılmasına karar verildi. Aile içi vericisi olmayan hastanın Türk kök akraba dışı verici taraması yapıldı. Uyumlu vericisi bulunması üzerine kök hücre nakli yapıldı. Hasta nakil sonrası remisyonda izlenmektedir.

## Tartışma

Ekstramedüller tutulum olarak SSS tutulumu; akut lösemide tedavi ve prognozu değiştirebilen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. SSS tutulumuna karşı profilaksi yapılmayan ALL'li çocukların yaklaşık %60'ında, tedavinin herhangi bir döneminde, SSS lösemisi meydana gelebilir. Yüksek riskli hastalarda; özellikle T-ALL, infant lösemi, hiperlökositoz, t(9;22), t(4;11), t(1;19) ve hipodiploidi gibi yüksek riskli genetik değişiklikler, ilaç metabolizmasındaki gen polimorfizmleri, tanıda BOS'da lösemik hücre bulunuşu SSS relapsını artıran faktörlerdir (4).

SSS lösemisinde; leptomeningeal tutulum, lösemik menenjit, serebral hemisferler, kraniyal sinirler ve spinal korda ait belirti ve bulgular görülebilir. Hastalar bilinç değişikliği, çift görme, nöbet geçirme, sinir paralizisi, yürüme güçlüğü gibi şikayetler ile başvurabilir. SSS relapsı olan lösemili çocukların %50'sinde özellikle fasiyal sinir olmak üzere kraniyal sinir tutulumu olabileceğinden nörolojik semptomlar ve meningeal bulgular her zaman dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır (2). Semptomu olmayan hastalarda, tanısal testlerden lomber ponksiyon ile BOS incelemesinde, mikrolitrede 5 ve üzeri blast görülmesi veya santrifüjde lösemik hücrelerin tespiti ve kraniyal MR görüntüleme ile tanı anında kraniyal tutulum tanısı konabilir. BOS'da hücre olmamasına karşın görüntüleme ile kraniyal kitle saptanması veya kraniyal sinir tutulumu da SSS tutulumu olarak kabul edilmektedir (5). Hastalarda SSS'yi korumak için çeşitli profilaktik tedaviler uygulanmaktadır. Kraniyal radyoterapi, intratekal sitotoksik ilaçlar ve yüksek doz metotreksat tedavilerinin tek veya birlikte uygulanması lösemiye bağlı SSS tutulumunun önlemesinde ve oluşmuş lösemik tutulumun tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Bununla birlikte ALL tedavisindeki son çalışmalar, SSS relapsını azaltmaya, kraniyal radyoterapiyi elimine etmeye, uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonları minimalize etmeye yönelik kişiselleştirilmiş tedaviyi hedeflemektedir. Olgumuzda uygulanan protokol gereği tanı anında beyaz küre değerinin düşük olması nedeniyle profilaktik radyoterapi yerine idame tedavide intratekal tedaviler uygulanmıştır. Ancak ALL'li çocuk hastaların %2-10'unda intensif tedavi veya profilaktik radyoterapiye karşın SSS relapsı görülebilmektedir (4).

Lösemi tanısında SSS tutulumu prognoz ve tedavi sonuçlarını belirlemektedir. Bu dönemde dolaşımda çok sayıda bulunan blastlar, travmatik bir ponksiyon ile serebrospinal sıvıya karışarak SSS relapsına neden olabileceği için, ilk lomber ponksiyon deneyimli bir hekim tarafından uygun koşullarda yapılmalıdır.

Morfolojiye ek olarak terminal deoksinükleotidil transferaz, immünofenotip, sitogenetik veya moleküler genetik gibi yöntemler ile blastların reaktif lökositlerden ayırt edilmesi sağlanmalıdır. Doğru tanıyı koyabilmek üzere BOS örneğinin dikkatlice incelenmesi (direkt bakı, sitoloji, immünohistokimyasal boyalar) oldukça önemlidir (4).

## Kaynaklar

1. Karrman K, Johansson B. Pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. Genes Chromosomes Cancer 2017;56:89-116.
2. Lakhotia M, Pahadiya HR, Kumar H, et al. Bilateral Facial Palsy a rare presenting symptom of acute lymphoblastic leukemia with CNS and BM relapses. J Neurosci Rural Pract 2015;6:630-32.
3. Chiang LY, Crawford JR, Kuo DJ. Unilateral facial nerve palsy as an early presenting symptom of relapse in a paediatric patient with acute lymphoblastic leukaemia. BMJ Case Rep 2017;2017:bcr2017219501.
4. Ağaoğlu L, Akçay A. Akut Lenfoblastik Lösemi:Tedavi. Anak SS, Aydoğan G, Çetin M, et al. (ed). Pediatrik Hematoloji, Türk Pediatrik Hematoloji Derneği. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2011:611-22.
5. Pui CH. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2003;21:179-81.

# Bilateral Parotis Tutulumu ile Başvuran Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocuk

Canan Albayrak

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Samsun*

## Giriş

Parotis bezinin büyümesinin çocuklardaki en sık sebepleri enfeksiyonlar ve enflamatuvar durumlardır. Bilateral parotis tutulumu akut lenfoblastik lösemide (ALL) tanı anında nadiren bildirilmiştir (1,2). Yine nadiren relapslarda da parotis tutulumu olabilir (3).

Burada bilateral parotis tutulumu ile başvuran ALL tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Üç yaşında erkek çocuk ateş ve yüzünde bilateral şişlik nedeniyle on beş gün önce hastaneye götürülmüş, antibiyotik tedavisi verilmiş, antibiyotik kullanımıyla şikayetleri düzelmeyince hastanemize sevk edildi. Fizik muayenesinde; genel durumu orta, halsiz görünümde, bilateral parotis bölgesinde şişlik palpe edildi. Batın muayenesinde hepatosplenomegali mevcuttu. Parotis bölgesi yüzeyel ultrasonografisinde; her iki parotis lojunda 1,5x1,5 cm boyutlarında lenfadenopati tespit edildi. Tam kan sayımında: hemoglobin 8,2 g/dL, beyaz küre sayısı $15x10^6$/L, trombosit $303x10^6$/L, periferik yaymada %30 lenfoblast, kemik iliğinde %90 L2 tipinde lenfoblast görüldü. Akan hücre ölçer ile pre B-hücreli ALL tanısı konuldu. Viral seroloji testlerinde akut hastalık bulgusu yoktu. ALL IC Berlin-Frankfurt-Münster 2009 protokolü başlanan hasta orta risk olarak değerlendirildi. Kemoterapi başlandığında ilk üç günlük steroid dozu ile parotis şişliği düzeldi. Kemoterapisi tamamlanan hasta, tanıdan bu yana altı yıldır remisyonda izlenmektedir. Olgunun yayınlanması için hasta ve ailesinden onam alınmıştır.

## Tartışma

Çocuklarda bilateral parotit şişliğinin en sık sebepleri kabakulak, stafilokokus aureus, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs, koksaki virüs, tüberküloz ve insan immün yetmezlik virüsüdür. Diğer daha az sıklıkla görülen nedenler enflamatuvar hastalıklardır; Sjögren sendromu, Wegener granülomatozis, kronik sialadenit, juvenile rekürren parotitisdir. Geniş lösemi serilerini içeren bir çalışmada tek bir olgu bilateral parotis tutulumu ile başvurmuştur (2). Literatürde az sayıda olgu bildirilmiştir (4). Bilateral parotis şişliği olan hastalarda enfeksiyonlar ekarte edildikten sonra ALL akla gelmelidir.

## Kaynaklar

1. Kulkarni KP, Marwaha RK. Unusual manifestations of childhood ALL: Isolated parotid involvement at presentation. Asian Pac J Cancer Prev 2010;11:267-8.
2. Ünal S, Kuskonmaz B, Balci YI, et al. An unusual presentation of pediatric acute lymphoblastic leukemia with parotid gland involvement and dactylitis. Turk J Haematol 2010;27:117-9.
3. Saha A, Dandekar S, Milla S, et al. Bilateral parotid gland enlargement and palpable nephromegaly in infant acute lymphoblastic leukemia: Case report and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol 2014;36:246-8.
4. Sneha LM, Subbiah KS, Scott JX, et al. Bilateral parotidomegaly as an initial manifestation of acute lymphoblastic leukemia in a child: a case report and review of literature. Natl J Maxillofac Surg 2017;8:55-7.

# Doğuştan Görme Engeli ve Meningoseli Olan Bir Çocukta Philadelphia Pozitif Akut Lenfoblastik Lösemi

**Canan Albayrak**

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Samsun*

## Giriş

Doğum kusurları yaklaşık 33 çocuktan birini etkiler. Bazı doğum kusurlarının çocukluk kanseri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bilinmektedir (örneğin; Down sendromu ve akut lösemi). Bu konuda yapılan çalışmalarda kromozomal anomalilerin dahil edilmesi veya hariç tutulmasına göre elde edilen sonuçlar değişmektedir. Doksan bin çocuğun takibi yapılan bir çalışmada, anomalisi olan çocuklarda yaşamın ilk yılında kansere yakalanma riskinin yaklaşık 6 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Doğum kusurları olan çocukların lösemi [risk oranı (RO) 2,7; %95 güven aralığı (GA), 2,1-3,6], merkezi sinir sistemi tümörleri (RO 2,5; %95 GA, 1,8-3,4), sempatik sinir sistemi tümörleri (RO 2,2; %95 GA, 1,4-3,4) ve yumuşak doku sarkomları (RO 1,9; %95 GA, 1,0-3,5) gelişmesi açısından daha yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir. Doğum kusurları olan çocuklar arasında Down sendromlu, sinir sistemi anomalileri ve üriner sistem anomalileri olan çocukların en yüksek kanser insidansına sahip olduğu gösterildi (1,2).

Burada doğuştan görme engeli ve meningoseli olan bir çocukta philadelphia pozitif akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ve izlemi sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Yirmi dört yaşındaki annenin ilk gebeliğinden miadında normal yolla 3000 gram doğan kız bebeğin lumbal bölgesinde kese olması nedeniyle hastanemize sevk edildiği, dört günlükken opere edildiği, gebelikte annenin folik asit profilaksisi almadığı, bir yaşında görmediğinin fark edildiği, görsel uyarılmış potansiyellerinin bilateral anormal tespit edildiği, bilateral tam körlük olan hastanın üç yaşında yürüdüğü, konuşması ve işitmesinin normal olduğu öğrenildi.

Dört yaşında ateş ve lökositoz nedeniyle hastanemize sevk edilen hastanın ateş yakınmasının on gündür devam ettiği bildirildi. Fizik muayenesinde; genel durumu orta, halsiz görünümde, lumbal bölgede meningosel operasyon skarı ve bilateral tam körlük mevcuttu. Başka bir fiziksel anomalisi yoktur. Batın muayenesinde hepatosplenomegali saptandı. Tam kan sayımında: hemoglobin: 9,8 g/dL, beyaz küre sayısı: $81x10^6$/L, trombosit $42x10^6$/L, periferik yaymada %60 lenfoblast, kemik iliğinde %90 L2 tipinde

lenfoblast görüldü. Akan hücre ölçer incelemesi ile pre B-hücreli ALL tanısı konuldu. ALL IC Berlin-Frankfurt-Münster 2009 protokolü başlanan hasta Philadelphia kromozomu pozitif bulunarak yüksek risk olarak değerlendirildi, tedaviye imatinib eklendi. Uygun verici bulunamadığından allogeneik kök hücre nakli yapılmadı. Kemoterapisi tamamlanan hasta, tanıdan bu yana sekiz yıldır remisyonda izlenmektedir. Görme engelli olarak ortaokula giden, Braille alfabesi ile okuyan hastamız, müzikle çok ilgili ve piyano çalmaktadır. Annesi gebelik öncesi ve gebelik sırasında folik asit profilaksisi ile sağlıklı bir kız çocuk sahibi olmuştur. Olgunun yayınlanması için hasta ve ailesinden onam alınmıştır.

## Tartışma

Doğum kusurları, çocukluk çağı kanserleri için belirlenmiş risk faktörleridir. Bununla birlikte, doğum kusurları olan çocuklarda kanser epidemiyolojisi iyi tanımlanmamıştır. Son yıllarda yapılan 4 ABD eyaletindeki nüfusa dayalı kayıtlardan elde edilen verileri kullanan bir çalışmada, kanserli ancak doğum kusuru olmayan çocukları (n=13,111), kanserli ve bir veya daha fazla sendromik olmayan doğum kusurlu çocuklarla (n=1,616) karşılaştırdılar. Doğum kusurlu çocuklar, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, bunlarda daha fazla embriyonal tümör (%26,6'ya karşı %18,7; q<0,001), nöroblastom (%12,5'e karşı %8,2; q<0,001) ve hepatoblastom (%5,0'a karşı %1,3; q<0,001), teşhisi konduğu, ancak daha az ALL dahil olmak üzere hematolojik malignite (%12,4'e karşı %24,4; q<0,001) tanısı konduğu gösterildi. Yaşa göre tabakalı analizlerde, bir yaşından küçük çocuklar ve 1-4 yaş arası çocuklar arasında tümör tipindeki farklılıklar belirgindi, ancak beş yaş ve üzeri çocuklarda bu farklılıklar zayıf olarak bulundu. Lösemi, lenfoma, astrositom, medulloblastom, ependimom, embriyonal tümörler ve germ hücreli tümörler (tümü q<0,05) dahil olmak üzere çoğu kanser için doğum kusurları olan çocuklarda tanı yaşı daha genç olarak bulundu (3).

Bilimsel çalışmalar, doğum kusurları olan çocukların kanser için yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Anomalili çocuklarda anomali olmayan çocuklara göre lösemi riski 2,7 kat artmıştır. Göz anomalilerinde kanser riski 33 kat, spina bifidada 14 kat, diğer sinir sistemi anomalilerinde ise 50 kat artmıştır (1).

## Sonuç

Bizim olgumuz doğuştan meningosel ve görme engeli olup dört yaşında philadelphia pozitif ALL gelişen bir hastadır. Kanser gelişen tüm hastalar doğuştan kusurlar açısından ayrıntılı muayene edilmeli ve görüntüleme yöntemleri ile araştırılmalıdır ve bu bulgular kayıt altına alınmalıdır.

## Kaynaklar

1. Agha MM, Williams JI, Marrett L, et al. Congenital abnormalities and childhood cancer. Cancer 2005;103:1939-48.
2. Lupo PJ, Schraw JM, Desrosiers TA, et al. Association between birth defects and cancer risk among children and adolescents in a population-based assessment of 10 million live births. JAMA Oncol 2019;5:1150-8. Erratum in: JAMA Oncol 2019;5:1232.
3. Schraw JM, Desrosiers TA, Nembhard WN, et al. Cancer diagnostic profile in children with structural birth defects: an assessment in 15,000 childhood cancer cases. Cancer 2020;126:3483-92.

# Gama-Delta T-hücre Reseptörü Eksprese Eden T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuk Hastada Tanıda Pons Tutulumu ve Erken Kemik İliği Relapsı

**Davut Albayrak**

*VM Medical Park Samsun Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü, Samsun*

## Giriş

T-hücreli lösemi ve lenfomalardan gama-delta T-hücre reseptörü eksprese edenler, kötü prognoz gösterirler. Son yıllarda yapılan geniş olgu sayısı olan bir çalışmada T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı alan çocukların %13'ünün gama-delta T-hücre reseptörü eksprese ettiği ve diğer T-hücreli hastalara göre daha kötü prognoz gösterdikleri bildirildi (1,2). Gama-delta T-hücre reseptörü eksprese eden primer kutanöz ve hepatosplenik lenfoma tanılı hastalarda da kötü prognoz görülmektedir.

Burada gama-delta T-hücre reseptörü eksprese eden T-hücreli ALL tanısı alan, tanı anında belirgin hepatosplenomegali ve pons tutulumu olan, yoğun kemoterapiye ve radyoterapiye karşın kısa sürede relaps gösteren olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On beş yaşında kız hasta ateş ve halsizlik nedeniyle hastanemize sevk edildi. Şikayetlerinin bir aydır artarak devam ettiği öğrenildi. Fizik muayenesinde; genel durumu orta, soluk ve halsiz görünümde idi. Batın muayenesinde belirgin hepatosplenomegali vardı. Tam kan sayımında; hemoglobin 8,7 g/dL, beyaz küre sayısı $13x10^6$/L, trombosit $89x10^6$/L, periferik yaymada %30 lenfoblast, kemik iliğinde %50 L2 tipinde lenfoblast görüldü. Batın ultrasonografisinde karaciğer vertikal uzunluğu 15 cm, dalak 18 cm ölçüldü. Akan hücre ölçer incelemesinde Anti-TCR gama-delta pozitif T-hücreli ALL tanısı konuldu. Tanı anında baş dönmesi ve senkop bulguları nedeniyle çekilen manyetik rezonans görüntülemesinde ponsta 12 mm boyutlarında sınırları belirsiz kitlesel lezyon izlendi. Beyin omurilik sıvısında hücre yoktu. ALLIC Berlin-Frankfurt-Münster 2009 kemoterapi protokolü başlandı. Santral sinir sisteminde parankimal lösemi tutulumu olarak değerlendirildi, protokol 1A sonrasında 18 Gy kraniyoservikal radyoterapi aldı. Yüksek riskli olarak değerlendirilen hasta HR1A protokolü sonrasında kemik iliği relapsı oldu. Kemoterapiye yanıt vermedi, tüm müdahalelere karşın, tanıdan dört ay sonra kaybedildi. Hasta verileri yayın onamı alındı.

## Tartışma

Çocukluk çağında ALL hastalarının %15'i T-hücrelidir, bu olguların da yaklaşık %15'i gama-delta T-hücre reseptörü eksprese eden lösemilerdir (1). Bu olguların belirgin bir sitogenetik ve moleküler markerleri yoktur. Tanıda masif karaciğer dalak büyüklüğü, santral sinir sistemi tutulumu bu tanıyı akla getirmelidir. Bizim hastamız beyin tutulumlarının da bu tip için uyarıcı olması gerektiğini düşündürüyor. Akan hücre ölçerlerle tanı konulması mümkündür. T-ALL panelinde, TCR alfa-beta ve TCR gama-delta antikorlarının bulunmaması halinde bu hastalar atlanacaktır. Özellikle hepatosplenomegalinin belirgin olduğu T ALL hastalarında bu antikorların bakılmış olup olmadığı bakılmalıdır. TCR gama-delta pozitif normal T-hücreler, T-hücrelerin küçük bir kısmını oluşturduğundan bu oranın yüksek olduğu hastalar lösemi tanısı açısından daha dikkatle incelenmelidir.

Tanı sonrasında minimal kalıntı hastalığı takibi ile yakından izlenmelidir. TCR gama-delta pozitifliği minimal kalıntı hastalık izleminde de yardımcı olabilir. Bu hastalar yüksek risklidirler. Allogeneik kök hücre yapılan olgularda da yüksek relaps ihtimalinden bahsedilmektedir. Bu hastalara özel moleküler tedavilerin geliştirilmesi prognozun iyileştirilmesi için gereklidir.

## Kaynaklar

1. Pui CH, Pei D, Cheng C, et al. Treatment response and outcome of children with T-cell acute lymphoblastic leukemia expressing the gamma-delta T-cell receptor. OncoImmunology 2019;8:1599637. doi: 10.1080/2162402X.2019.
2. Asher MM, Quider BS, Abed A, et al. A γ/δ T-cell Receptor Prolymphocytic Leukemia and CD4−/CD8− Double-negative Immunophenotype in a Pediatric Patient, Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2015;37:e218-e219.

# Akut Lösemide Teşhis Zorluğu Olan Olgu Sunumu

Defne Ay Tuncel

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Adana*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi, lenfoblastların anormal bir şekilde kontrolsüz ve aşırı çoğalmasından oluşur. Lenfoblastlar kemik iliğinde çoğalır ve buradan kana ve beyin-omurilik gibi diğer organlara geçerler. Lenfoblastların olgun hücreler (lenfosit) meydana getirememeleri nedeni ile bağışıklık sistemi bozulur. Lenfoblastlar eritrosit, granülosit ve trombosit gibi diğer olgun hücrelerin yapılmasını da bozarlar. Bu nedenle kansızlık, lökopeni ve trombositopeni meydana gelir. Akut lösemiler akut lenfositik ve akut miyelositik, kronik lösemiler kronik lenfositik ve miyelositik olmak üzere ikiye ayrılırlar (1).

Kan sayımında düşüklük sıklıkla saptanabilir. Periferik yaymada blastların görülmesi tanıyı destekler. Kesin tanı için kemik iliği aspirasyonu ve/veya kemik iliği biyopsisi yapılması gerekir. Lösemi tiplendirme için akım sitometri kullanılır. Kromozom anomalilerinin tayini için genetik inceleme yapılır (2).

## Olgu Sunumu

Olgumuz; sekiz yaş kız hasta, son üç aydır başlayan yürüme güçlüğü, halsizlik, yorgunluk ve son zamanlarda tamamen yürüyememe şikayetleri ile dış merkezde ortopedi ve pediatri bölümlerine başvurmuştu. Kan parametreleri edilen hasta lösemi ön tanısı ile pediatrik hematoloji bölümüne refere edilmişti. Dış merkezde aralıklı birkaç kez kontrol kemik iliği aspirasyonu yapılmış; ancak tanısal anlamda kemik iliğinde yeterli lösemi hücre yüzdesi elde edilemediği için lösemi tanısı konulamamıştı. Polikliniğimize başvuran hastadan öncelikle hemogram-biyokimya, periferik yayma istendi.

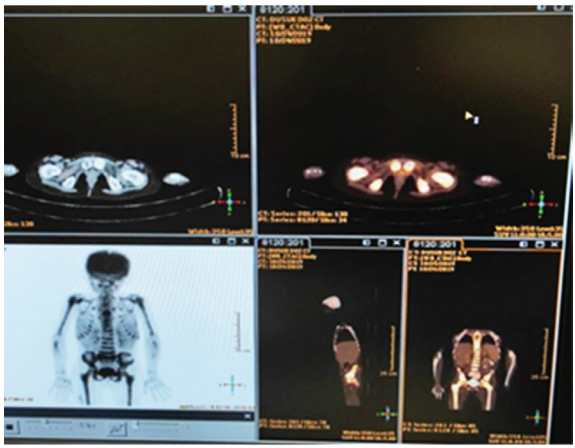
Beyaz kan hücresi: 4600 µ/L, hemoglobin: 7,2 g/dL, hematokrit: %20,9, trombosit sayısı: 211.000 µ/L, periferik yayma: LY: %36, monosit: %8, NE: %56, ürik asit: 4,8 mg/dL, laktat dehidrogenaz: 315 mg/dL, vitamin B12: 165 pg/mL, ferritin: 244 mg/dL.

İncelenen periferik yaymada; atipik lenfositler görülmekle beraber parçalı hakimiyeti vardı. Yapılan kontrol kemik iliği aspirasyonu akım sonucu; kemik iliği dry tap geldi. Akım sitometride immünfenotipik analizi eritrositler lize edildikten sonra lökositler üzerinde yapıldı. Total hücre popülasyonunda; %30,53 lenfosit, %33,89 granülosit, %3,39 lizise dirençli eritroid seri hücreleri, %17,6 CD45 dim atipik hücre popülasyonu

izlendi. İmmünofenotipik analiz %17,6 oranındaki CD45 dim atipik (lenfoblast) hücrelerden yapıldı. Atipik hücre popülasyonunda; CD10, CD19, cCD79a, terminal deoksinükleotidil transferaz (Tdt), CD34, HLA-DR, CD38, CD13 ekspresyonu saptanmıştır.

Aspirasyon esnasında yeterli örnek gelmediği için tam tanı koyulamadı. Etiyoloji tetkiklerinde romatolojik tetkikleri, viral tetkikler, enfeksiyon tetkikleri, malignite tümör markerları bakılmıştır. Hastanın etiyolojik tetkiklerinde tanı olarak en çok lösemi düşündürdü. Hastanın dış merkezde birkaç kez ve bizim bölümümüzde de kemik iliğinden alınan materyalde yeterli lösemi yüzdesi elde edilememesi üzerine ve malignite düşünüldüğü için bu süreçte hastadan pozitron emisyon tomografisi (PET)/bilgisayarlı tomografi istendi, hastanın görüntüleri göre tutulum yerlerinden kemik iliği biyopsisi için iliak bölge belirlenip o bölgeden yapılan kemik biyopsisi ile akut lenfoblastik lösemi teşhisi koyulmuştur (Resim 1).

Kemik iliği biyopsi: Materyalde fokal birkaç odakta, immünohistokimyasal olarak; miyeloperoksidaz(-), glikoforin A (-), CD3(-), CD20(+), CD79a(+), CD34(+), TdT(+) olarak saptanan blastik hücre infiltrasyonu izlenmiştir (Resim 2).



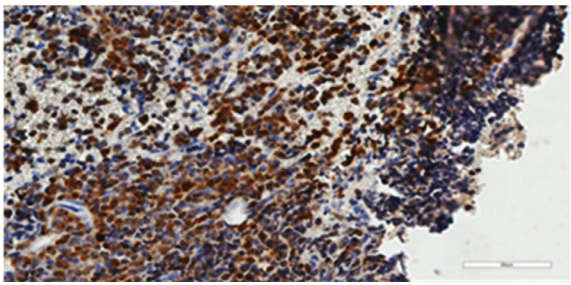
**Resim 1.** PET yaygın kemik iliği tutulum alanları görülmektedir. İliak bölge işaretlenmiştir

*PET: Pozitron emisyon tomografisi*

## Tartışma

Lösemiler çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülmektedir. Akut lenfoblastik lösemi çocukluk çağı lösemilerinin %80'ini oluşturmaktadır. Tedavi edilmez ise ölümcül bir hastalıktır. Lösemilerde prognoz hastanın vücut direnci, psikolojisi ve bakımına göre farklılıklar göstermektedir (1,3).

Çoğu zaman nedeni bilinmez. Ancak radyasyon, çevresel etkenler, bazı toksinler, bazı ilaçlar, kimyasal maddeler lösemi oluşumuna sebep olur. Anormal kromozomlar özellikle Down sendromu, çocuklarda akut lösemi için zemin oluşturabilir. Lenfoblastlar, hücrelerin yapımını bozması nedeni ile bağışıklık sisteminde çalışan hücreler de azaldığı için yüksek ateş, çeşitli enfeksiyonlar görülür. Aynı zamanda lenfoblast artışı ile kemik eklem ağrıları giderek artan ağrı nedeni ile hastayı yürüyemez hale getirir (4). Solukluk, halsizlik, iştah azalmasına bağlı kilo kayıpları görülür. Bizim hastamızda



**Resim 2.** Kemik iliği biyopsi: Materyalde fokal birkaç odakta, immünohistokimyasal olarak; miyeloperoksidaz -, glikoforin A-, CD3-, CD20+, CD79a+, CD34+, TdT + olarak saptanan blastik hücre infiltrasyonu

da özellikle son üç aydır artan kemik ağrıları nedeni ile yürüyemiyordu. Halsizlik, yorgunluk ve kilo kaybı mevcuttu. Hemogram değerlerinde lenfoblastlar nedeni ile kansızlık ve trombositopeni mevcuttur. Lökosit değerleri hastadan hastaya değişir. Lökopeniden hiperlökositoza kadar değişken değerlerde bulunabilir. Kemik iliği aspirasyon ve akım sitometri ile inceleme yapılarak teşhis konur. Kesin tanı için kemik iliği biyopsisi gerekir (3).

Dış merkez ve bizde yapılan kemik iliği aspirasyonunda tanı koydurucu skalaya göre tanı koyulamamıştır. Ancak PET sonucu tutulum olan bölgeden alınan biyopsi sonrası tanı koyulmuştur (5). Bazı olgularda tanı koyma güçlüğü bizim hastamızda olduğu gibi mutlaka yaşanacaktır. Tanı güçlüğü yaşanan olgulara ışık tutması amacı ile, lösemi hastamın ailesinden onam alınarak bu olgu paylaşılmıştır.

## Sonuç

Lösemi ölümcül bir hastalıktır. Tanı anında detaylı ve bütüncül yaklaşım içerisinde hastaya erken teşhis koyabilmek ve tedaviye erken başlamak önem taşımaktadır.

## Kaynaklar

1. Akut Lösemiler Tanı ve Tedavi Kılavuzu ISBN: 978-605-4334-58-2 2. Basım, Mart 2011.
2. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia 1995;9:1783-6.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009;114:937-51.
4. Ye Z, Wang S. Mixed phenotype acute leukemia. Chin Med J 2014;127:2999-3003.
5. Bene MC. Biphenotypic, bilineal, ambiguous or mixed lineage: strange leukemias! Haematologica 2009;94:891-3.

# Hiperlökositoz ile Başvuran Adölesan T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusunda İntrakraniyal Kanama

Şifa Şahin, Deniz Tuğcu

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

## Giriş

Hiperlökositoz, akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocuklarda erken morbidite ve mortaliteye yol açabilen onkolojik acil durumdur. Lökosit sayısının 100.000/mm$^3$ üzerinde olması olarak olarak tanımlanır ve genç yaş, T-hücreli ALL alt tipi ve KMT2A veya BCR-ABL'nin yeniden düzenlenmeleri ile ilişkilidir (1). Yeni tanı konmuş akut lösemili çocukların yaklaşık %10-20'si hiperlökositozla gelir ve bu hastalar, akut solunum sıkıntısı sendromu, intrakraniyal kanama, inme ve akut böbrek hasarı şeklinde ortaya çıkan lökostaz riski altındadır (2). Hiperlökositoz ALL'li çocuklarda tanıda akut miyeloid lösemili (AML) olanlara göre daha yaygın olmasına karşın, AML hastalarında hiperviskozite ve lökostaz daha düşük lökosit sayısında ortaya çıkar ve AML hastalarında daha fazla klinik semptom ve ölüm oranlarından sorumludur (3). Bu olguda adölesan yaş grubunda hiperlökositoz ilişkili yaygın intrakraniyal kanama ile takip edilen T-hücreli ALL olgusu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On altı yaşında erkek hasta, üç gündür olan kanlı balgam şikayeti ile başvurdu. Tam kan sayımında lökosit 656.440/mm$^3$, hemoglobin 11,7 gr/dL, trombosit 64.000/mm$^3$ olarak görüldü. Periferik yaymasında yaygın blastlar vardı. Acil şartlarda toraks ve batın bilgisayarlı tomografi (BT) çekilerek yaygın lenfadenopatiler saptandı. Toraks BT akciğer bulguları normaldi. Perifer ve kemik iliği aspirasyon örneklerinin immünfenotiplemesi sonucunda T-hücreli ALL ile uyumlu sonuç elde edildi. Blast yüzey antijenleri CD3 %75, CD4 %93, CD5 %89, CD7 %96, CD45 %99 oranlarında saptandı. Kemik iliği histopatolojik incelemesi ALL FAB L2 ile uyumlu bulundu. Hastaya ALL-Berlin-Frankfurt-Münster 2000 protokolü başlandı, pediatrik yoğun bakıma alınarak sitoredüksiyon amaçlı kemoterapi ile eş zamanlı lökoforez iki gün yapıldı. Tedavinin ikinci gününde hiperfosfatemi (p=6,2 mg/dL) saptanan, üre 104 mg/dL, kreatinin 1,4 mg/dL, ürik asit 8,5 mg/dL ve idrar çıkışı 1,8 mL/kg/saat olan hasta tümör lizis sendromu olarak değerlendirildi. Rasburikaz verilerek hemodiyaliz yapıldı. Tedavinin ikinci gününün sonunda hastanın baş ağrısı, kusma ve ajitasyon şikayetleri gelişti. Kan sayımı incelemesinde hemoglobin 9,5 g/dL, lökosit 382.000/mm$^3$, trombosit 60.000/mm$^3$ olan hastanın protrombin zamanı 12,5 sn, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 37 sn, uluslararası

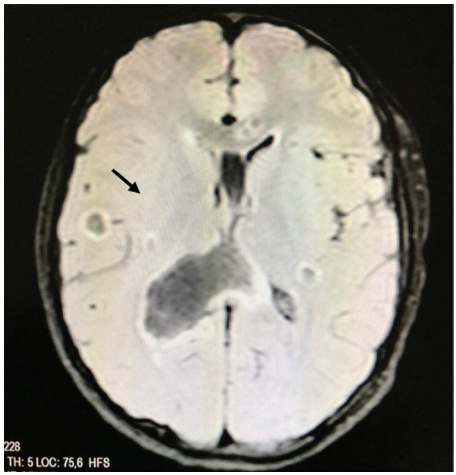
normalleştirilmiş oran 0,8 ve fibrinojen 192 mg/dL idi. Beyin BT görüntülemesinde, hem serebral hem de serebellar hemisferlerde çok sayıda milimetrik yaygın punktuat kanama alanları görüldü. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) en büyük hemorajik lezyonun korpus kallozum spleniumunda bulunduğu ve sağ lateral ventriküle uzandığı görüldü (Şekil 1). Kanamanın yer kaplayan oluşum etkisi nedeni ile lomber ponksiyon ve intratekal tedavi uygulaması herniasyon riski yaratacağından tedavinin başlangıç döneminde yapılmadı.

Hastanın metilprednizolon dozu ikinci gün tam dozdan (48 mg/m$^2$/gün) verilmeye başlandı. Tam doza çıkıldıktan 24 saat sonra (tedavinin üçüncü günü) lökosit 80.000 mm$^3$'e geriledi. Serebral ödem için destek tedavisi verildi. Serebral ödemi azaltmak, nörolojik semptomlar açısından antiödem tedavisi olarak %3 NaCl ve antiepileptik ajan olarak levetiracetam 40 mg/kg/gün verildi. Hastaya ilk sekiz günde çekilen seri kontrol kraniyal BT görüntülmelerinde, destek tedavilere karşın hemorajik alanlarda progresyon oldu. Dokuzuncu günde hemorajik odaklarda gerileme başladı ve beyin ödemi 13 gün devam etti. Tedavinin 13. gününde beyin ödemi gerilemeye başladı. Sekizinci gün prednol yanıtı olan hastanın, kemik iliği 15. gün değerlendirmesi hiposellüler ve remisyonda idi. Minimal kalıntı hastalık 15. günde %2 olarak sonuçlandı. On beş gün sonra nörolojik iyileşme saptanan hastanın, kontrol kraniyal MRG sonucunda splenium sağında yaklaşık 3 cm çapında hematom sebat etmekte idi. Çevre dokuda ödem gerilemiş olarak görüldü. Orta hatta kayma ve herniasyon yoktu. Pediatrik nöroradyoloji ve beyin cerrahisi bilim dalları ile görüşülerek multidisipliner yaklaşım içerisinde intratekal tedavileri sorunsuz şekilde BOS drenajı minimal uygulanarak verildi. Yüksek risk kemoterapi protokolü uygulanan ve idame öncesi kraniyal radyoterapi alan hastanın tedavisinin 18. ayında bakılan kontrol kraniyal MRG'sinde kronik hemoraji ile uyumlu hipointens spot alanlar dışında patoloji saptanmadı. Tedavisi sırasında febril nötropeni atakları, indüksiyon fazında hipertansiyonu, asparaginaz tedavi dönemlerinde hipofibrinojenemileri olan hasta, idame tedavisi altında remisyonda olarak takip edilmektedir, hafif ataktik yürüyüşü dışında nörolojik sekel bulunmamaktadır.

## Tartışma

Başlangıçta hiperlökositozu olan akut lösemili çocuklarda daha yaygın olarak görülen lökostaz, lösemik hücrelerin mikrosirkülasyona karışarak iskemik doku hasarı ve organ hasarına yol açtığı tıbbi acil durumdur. Lökostazın belirti ve semptomları genellikle solunum veya merkezi sinir sistemi tutulumu ile ilgilidir. Solunum sıkıntısı ve intrakraniyal kanama, hiperlökositik lösemilerde erken dönemde mortaliteye neden olan hayatı tehdit eden komplikasyonlardır. İntrakraniyal kanama lösemili ve hiperlökositozlu hastalarda ilk olarak 1959 yılında bildirilmiştir. Görme problemleri, mental durumda değişiklikler, konvülsiyon, kraniyal sinir paralizileri ve senkop, lökostazda görülen diğer nörolojik bulgulardır. Pediatrik ALL hastalarında hiperlökositoz erken komplikasyonlara ve mortaliteye sahiptir, ancak lökosit sayısının 200.000/mm$^3$'ten yüksek olduğu hastalarda prognoz anlamlı olarak daha kötüdür. Bu grup hastalarda, remisyonun devamının sağlanabilmesi için, kök hücre naklinin tedaviye eklenmesi konusunda öneriler bulunmaktadır. Yine AML tanılı ve lökosit sayısının 300.000/mm$^3$'ün üzerinde olan olgularda intrakraniyal kanama olasılığının arttığı belirtilmiştir. Bu durum, miyeloid lösemilerle ilişkili ciddi kanama bozukluklarının daha sık gelişmesine bağlanmıştır. Seksen dört hiperlökositozlu pediatrik ALL hastasının incelendiği çalışmada 12 yılık izlemde, 16 hastada (%19) pulmoner lökostaz, 6 hastada (%7) nörolojik komplikasyon geliştiği ve 1 hastanın (%1,2) merkezi sinir sistemi kanaması nedeniyle öldüğü

bildirilmiştir (1). Yine 178 hiperlökositozlu ALL hastasını içeren bir çalışmada, nörolojik komplikasyon 16 hastada (%9), solunum komplikasyonu 11 hastada (%6) olmuştur, 7 hasta (%4) ölmüştür, ölüm nedeni 2 hastada sepsis, 1 hastada hiperkalemi, 2 hastada solunum yetersizliği, 2 hastada intrakraniyal kanama olarak bildirilmiştir (1). İntrakraniyal kanama gelişen tüm hastalarda lökosit sayısının 400.000/mm$^3$ üzerinde olduğu bildirilmiştir (1,2). Hiperlökositozlu lösemi hastalarda lökoforezin kimlere yapılması gerekliliği konusunda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Lökosit sayısı >400.000/mm$^3$ olan hastalarda lökostaz ve komplikasyonları sık olduğundan, kemoterapi ile birlikte önerilmektedir (4). Amerikan Aferez Derneği, çeşitli çalışmalara dayanarak, 2016 yılındaki terapotik aferezin klinik kullanım rehberinde lökosit sayısı ≥400.000 olan ALL tanılı hastalara profilaktik lökoferez önermiştir (5). Ancak hiperlökositoza ikincil erken advers olayların sıklığının ve hiperlökositozlu hastaların nihai sonuçlarının lökoferez kullanımıyla düzelmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (6). Yine lökoforezin laboratuvar tümör lizis sendromunu düzelttiği, klinik tümör lizis ve nihai sonuçlara etki etmediği şeklinde sonuç bildiren çalışmalar da mevcuttur (7). Bu hastaların takibinde önemli konulardan biri de viskoziteyi artırmamak için gereksiz eritrosit süspansiyonu replasmanlarından kaçınmak olmalıdır.




**Şekil 1.** Sağ lateral ventriküle uzandığı görülen (ok), korpus kallozum spleniumunda bulunan hemorajik lezyon ve yaygın punktuat lezyonlar

Thapa ve ark. (8) pediatrik yaş grubunda hiperlökositozun eşlik ettiği 19 lösemi hastasında yaptıkları değerlendirmede, kaybedilen tek olgunun intrakraniyal kanama komplikasyonu ile izlenen 2,7 yaşında AML tanılı kız hasta olduğunu belirtmişlerdir. Lim ve ark.'nın (9) bildirdiği 7 yaş ALL tanılı intrakraniyal kanaması olan hiperlökositozlu olgu sunumunda ise literatürde yer alan diğer üç pediatrik, iki yetişkin hasta özetlenmiştir. Beş olgunun hepsinde lökosit sayısının 400.000/mm$^3$'ten yüksek olduğu, görüntülemelerde beyaz cevherde yaygın çoklu kanama saptandığı bildirilmiştir (9).

## Sonuç

ALL ve hiperlökositoz birlikteliği olan olgularda, hiperlökositoza bağlı lökostaz bulguları hızlıca müdahele edilmesi gereken onkolojik bir acildir. Yaygın hemorajik lezyonlar görülebilmesine karşın, acil destek ve sitoredüktif tedavi ile, bu grup hastalarda tam veya tama yakın nörolojik iyileşme sağlanabilmektedir.

## Kaynaklar

1. Abla O, Angelini P, Di Giuseppe G, et al. Early complications of hyperleukocytosis and leukapheresis in childhood acute leukemias. J Pediatr Hematol Oncol 2016;38:111-7.
2. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, et al. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. Pediatr Blood Cancer 2005;45:10-5.
3. Ruggiero A, Rizzo D, Amato M, et al. Management of hyperleukocytosis. Curr Treat Options Oncol 2016;17:7.

4. Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis? Transfus Apher Sci 2018;57:4-7.
5. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for apheresis: The seventh special issue. J Clin Apher 2016;31:149-62.
6. Nguyen R, Jeha S, Zhou Y, et al. The role of leukapheresis in the current management of hyperleukocytosis in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2016;63:1546-51.
7. Park KM, Yang EJ, Lee JM, et al. Treatment outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis in the Yeungnam region of Korea: A multicenter retrospective study. J Pediatr Hematol Oncol 2020;42:275-80.
8. Thapa N, Pham R, Cole C, et al. Therapeutic leukocytapheresis in infants and children with leukemia and hyperleukocytosis: A single institution experience. J Clin Apher 2018;33:316-23.
9. Lim WK, Fong CY, Li L, et al. Extensive intracranial haemorrhage as a complication of acute lymphoblastic leukaemia with hyperleukocytosis. J Clin Neurosci 2019;64:11-4.

# Lösemik Pulmoner İnfiltrasyonun Eşlik Ettiği Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

**Didem Atay**

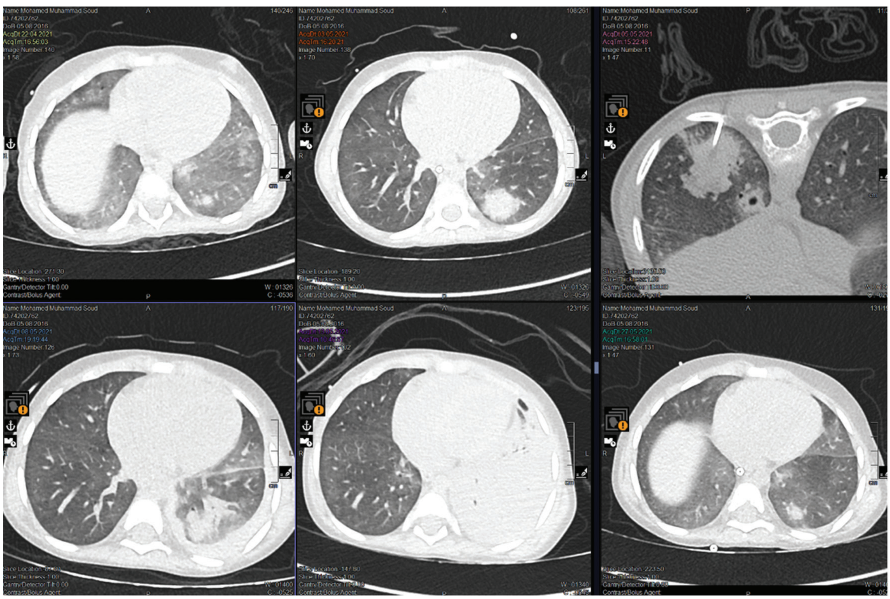
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Altunizade Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematolojisi Bölümü ve Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul*

## Giriş

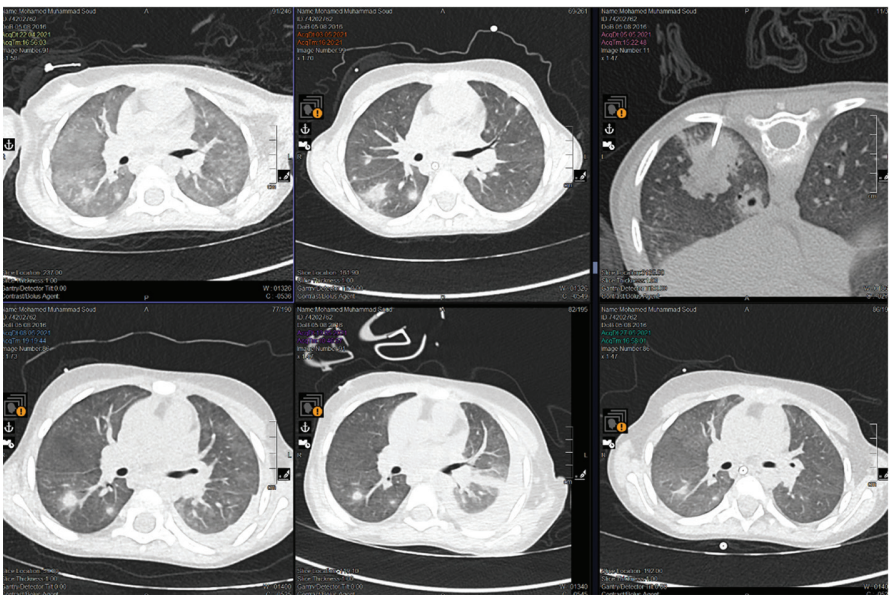
Çocukluk çağının en sık görülen kanser tiplerinden olan akut lenfoblastik lösemide (ALL) organ tutulumu nadir olarak tanımlanmaktadır. ALL'li hastaların otopsisinde lösemik pulmoner infiltrasyon (LPİ) %60 oranında saptanmaktayken hasta hayatta iken tanı nadiren konmaktadır (1,2). Burada LPİ'nin eşlik ettiği bir ALL olgusu sunulacaktır.

## Olgu Sunumu

Dört yaş 10 aylık, relaps ALL tanılı erkek hasta merkezimize Kenya'dan relaps tedavisi ve sonrasında allojenik kemik iliği nakli yapılmak üzere yönlendirildi. Mart 2018 yılında ateş, halsizlik, iştahsızlık şikayetleriyle ülkesinde aberran CD33 ekspresyonu pozitif pre B-hücreli ALL tanısı konulduğu (merkezi sinir sistemi ve testis negatif, genetik sonuçlar ve risk grubu bilinmiyor), primer kemoterapisi tamamlandıktan sonra Mart 2019 yılında idame tedavisi başlandığı öğrenildi. Aylık idame tedavinin 23. ayında kemoterapi için hastane başvurusunda, fizik muayenesinde yaygın peteşi, servikal aksiller lenfadenopati ve hepatomegali saptandığında yapılan kemik iliği aspirasyonu incelemesinde Mart 2021'de izole kemik iliği relapsı olduğu görülen hasta merkezimize Nisan 2021'de kabul edildi. Başvuru fizik muayenesinde genel durumu iyi, aktif, koopere, ateşi yok, sistem muayenesinde aksiller ve servikal lenfadenopati ve karaciğer kot altı 5 cm olması dışında patolojik bulgu saptanmadı, akciğer dinleme bulgusu yoktu. Tam kan sayımında lökosit sayısı: 0,74x$10^3$/µL, hemoglobin: 9,7 g/dL, trombosit sayısı: 97x$10^3$/µL, laktat dehidrogenaz: 305 IU/L, C-reaktif protein: 8 mg/dL, prokalsitonin: 0,13 ng/mL idi. Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi nedeniyle servisimize ait rutinler gereği nazotrakeal aspirattan COVID-polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gönderildi, yüksek rezolüsyonlu akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi yapıldı. BT'de her iki akciğer tüm loblarda yaygın, periferin nispeten korunduğu, silik homojen diffüz buzlu cam dansiteleri, sağ alt lob superiorda 5,5 mm ve 3,5 mm çaplı silik konturlu, iki adet nodül, sol akciğer alt lob medial bazalde 7 mm ve 9 mm çaplı benzer iki adet nodül saptandı. Tanımlanan odaklar pnömosistis jirovecii pnömonisi, fungal infiltrasyon odakları, pulmoner ödem ile uyumlu olabileceği, ilk planda COVID-19 pnömonisi düşünülmediği şeklinde raporlandı (Şekil 1, 2). Hastanın COVID-19-PCR test sonucu negatif olmasına karşın, endemik bölgeden



**Şekil 1.** Akciğerde silik homojen diffüz buzlu cam dansiteleri, sağ alt lob superiorda 5,5 mm ve 3,5 mm çaplı silik konturlu, iki adet nodül, sol akciğer alt lob medial bazalde 7 mm ve 9 mm çaplı benzer iki adet nodül



**Şekil 2.** Akciğerde yaygın buzlu cam dansiteleri ve alt lobda nodüler görünüm

gelmesi, pandemi döneminde olunması ve varyant koronavirüs görünümü ile ayrım yapılamaması nedeniyle enfeksiyon hastalıklarının da önerisiyle tedavisi geniş spektrumlu antibiyoterapi, antifungal tedavi ve COVID-19 pnömonisine göre planlandı. Hastaya meropenem, linezolid, yüksek doz trimetoprim sulfometaksazol, amphoterisin B, favipiravir, düşük molekül ağırlıklı heparin ve metilprednizolon tedavisi başlandı. Ayırıcı tanıya yönelik yapılan respiratuvar viral panel, aspergillus ve candida antijen testleri, pnömosistis jirovecii PCR testi negatif bulundu. Bu sırada hastanın klinik durumu stabildi, genel durumu kötüleşmedi, ateş yüksekliği olmadı. Kemik iliği aspirasyonunda %62 blast saptanarak pre-B-ALL tanısı doğrulandı. Hastanın stabil olduğunu görene kadar kemoterapi başlanmamasına karar verildi. Hastanın endemik bölgeden gelmesi nedeniyle istenen Quantiferon testi pozitif olarak sonuçlandı (1:40 IU/mL). Üç gün boyunca mide açlık suyundan ve idrar örneğinden tüberküloz PCR tetkiki gönderildi, negatif bulundu. Favipiravir tedavisi on güne tamamlandıktan sonra kontrol akciğer BT çekimi yapıldı, görüntülemede diffüz buzlu cam paternin yoğunluğunda belirgin oranda azalma fakat daha önce tanımlanan nodüler odaklarda üç kat büyüme saptandı. Ön tanı olarak fungal enfeksiyon düşünüldü. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu yapıldı. Nocardia enfeksiyonu olasılığı için balgamda Nocardia PCR testi istendi ancak negatif sonuçlandı. Tanıya yönelik bu lezyonlardan biyopsi yapılması planlandı. Girişimsel radyoloji tarafından işlem gerçekleştirildi. Patolojik incelemede akciğer parankimini temsil eden kesitlerde alveoller arasında ve respiratuvar bronşioller çevresinde infiltrasyon gösteren orta boyutta, yuvarlak nükleuslu, ince taneli kromatinli blastik hücreler saptandı. Hücreler CD34+, TdT+, PAX5+, CD3+ bulundu. Materyalde gerçekleştirilen PAS, GMS, gram, EZN ve Giemsa boyalarında patojen mikroorganizma görülmedi. İmmünohistokimyasal sitomegalovirüs (CMV) çalışmasında CMV pozitif hücre görülmedi. Biyopsi işlemi sonrasında hastada hemotoraks gelişti, desatüre olan ve taşikardi gelişen hasta akut solunum yetmezliği ile çocuk yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Toraks ultrasonografi (USG) ile yapılan kontrolde sol hemitoraksta en derin yerinde 1,5 cm'ye ulaşan hemorajik içerik izlendi. Yoğun bakım takibi sırasında yüksek akımlı nazal oksijen desteği uygulandı, solunum sıkıntısı geriledi. Takipleri sırasında hastanın genel durumunda kötüleşme olmadı. Beşinci günde kontrol akciğer BT çekildi, hemorajinin gerilemeye başladığı görüldü. Hastanın hemorajisi kaybolurken en derin yerinde 1,5 cm'ye ulaşan plevral efüzyon saptandı. Hastanın klinik bulguları stabildi, medikal tedavileri uygulanmaya devam ediyordu. USG takibi sırasında efüzyon miktarında kademeli artış saptanması üzerine (en geniş 27 mm) sol tarafa toraks tüpü yerleştirildi. Efüzyonun biyokimyasal incelemesi eksüda karakterindeydi (glukoz 60 mg/dL, protein: 4,9 g/dL laktat dehidrogenaz (LDH): 639 IU/L, eş zamanlı plazma glukoz: 102 mg/dL, protein: 6,2 g/dL, LDH: 184 IU/L). Mikroskobik incelemede bol eritrosit saptandı, mikroorganizma görülmedi, ARB negatifti. Toraks tüpü üçüncü günde tüpte ossilasyon olmaması ve efüzyonun gerilemesi üzerine çekildi. Solunum bulguları düzelen, oksijen ihtiyacı kalmayan hasta servisimize tekrar devralındı. İzole kemik iliği relapsı ve lösemik akciğer tutulumu saptanan hastanın durumu stabil olduktan sonra ALL-IC study Group 2016 protokolüne göre risk sınıflaması yapılarak ailesinden onam alındıktan sonra kemoterapisi başlatıldı. Kemoterapi başladıktan sonra kontrol akciğer tomografisinde lezyonlarda belirgin gerileme olduğu görüldü. Hasta stabil olarak halen kemoterapisine devam etmektedir.

## Tartışma

Hasta hayattayken klinik olarak belirgin lösemik pulmoner tutulum tanısı nadirdir ve lösemili hastaların %7'sinden daha azında saptanır. Otopsilerde ise akciğerin lösemik tutulumu oranı %25-64 arasında

değişmektedir (1,2). Pulmoner lösemik infiltrasyon ve buna bağlı tutulumlar ilk tanı anında veya relaps sırasında görülebilir. Pulmoner tutulumun en sık görülen formu peribronkovasküler, septal ve plevral interstisyel dokunun içindeki lenfatikler boyunca lösemik hücre infiltrasyonunu içermektedir. Daha az sıklıkla miyeloid sarkomlar, lökostaz, lösemik hücre lizis pnömopatisi ve hiperlökositik reaksiyon izlenir. Pulmoner lösemik hücre infiltrasyonunun ve lökostazın radyolojik görüntüsünü esas olarak pulmoner ödemi andıran şekilde bilateral peribronkovasküler interstisyum ve interlobüler septanın kalınlaşması oluşturmaktadır. Lösemik hücre lizis pnömopatisi ve hiperlökositik reaksiyon ise radyolojik olarak simetrik bilateral konsolidasyon alanları olarak görülür. Lösemilerin en sık görülen intratorasik radyolojik tutulumları mediastinal lenfadenopatilerdir. Perikardiyal efüzyon, plevral efüzyon, plevral kitleler de görülebilir (3).

## Sonuç

Bu olgu aracılığıyla lösemili hastada pulmoner enfeksiyon kaynaklı olmayan komplikasyonların ayırıcı tanısında primer lösemik akciğer tutulumunun önemi vurgulanmak istenmiştir. Hiperlökositoz olmadan da lösemili hastada akciğer bulguları tespit edilebilir. Yüksek rezolüsyonlu akciğer BT'si tanıda yardımcıdır. Enfeksiyon etkeninin tespit edilemediği, antibiyoterapi ve antifungal tedaviye yanıt vermeyen olgularda kesin tanının ancak akciğer lezyonlarından alınacak biyopsi ile konulabileceği unutulmamalıdır.

## Kaynaklar

1. Hildebrand FL Jr, Rosenow EC, Habermann TM, et al. Pulmonary complications of leukemia. Chest 1990;98:1233-9.
2. Koh TT, Colby TV, Müller NL. Myeloid leukemias and lung involvement. Semin Respir Crit Care Med 2005;26:514-9.
3. Shroff GS, Truong MT, Carter BW, et al. Leukemic Involvement in the Thorax. Radiographics 2019;39:44-61.

# İskemik İnme Kliniği ile Başvuran Akut Promiyelositik Lösemi Olgusu

**Dilek Kaçar, Hüsniye Neşe Yaralı**

*Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü, Ankara*

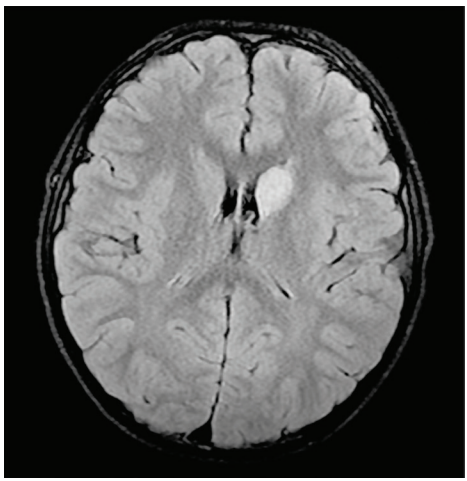
## Giriş

Akut promiyelositik lösemi (APL) hastalık başlangıcından itibaren ciddi koagülopati ile ilişkili olması sebebiyle akut miyeloid löseminin özellikli bir alt grubudur (1). Kanama APL ilişkili koagülopatinin en sık rastlanan bulgusu olmakla birlikte APL'de tromboza yatkınlık da görülmektedir (2). Derin ven trombozu APL'li hastalardaki en sık trombozken; periferik arter oklüzyonu, miyokard infarktüsü hatta iskemik inme gelişebilir (3). Burada, orta serebral arter (OSA) trombozu sonucu iskemik inme tablosu ile başvuran ve sonrasında APL tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Hastanın ebeveynlerinden aydınlatılmış onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Sekiz yaşındaki erkek hasta, ani başlangıçlı konuşma bozukluğu, vücudunun sağ yarısında güç kaybı ve uykuya meyil sebebi ile acil servise getirildi. Öncesinde ateş, ilaç kullanımı veya travma öyküsü yoktu. Muayenesinde hasta letarjikti ancak uyandırılabiliyordu ve kooperasyon sağlanabiliyordu. Kas gücü sağ üst ekstremite distalinde 3/5, sağ alt ekstremite distalinde 2/5'e kadar gerilemişti. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde nörolojik veya otoimmün hastalık, trombotik bozukluk, migren yoktu. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde; akut iskemi ile uyumlu olarak sol kaudat çekirdekte hiperintens lezyon (Şekil 1) ve sol frontoparietal ve temporal kortekste difüzyon kısıtlaması, bilgisayarlı tomografi anjiyografide OSA'da tromboz (Şekil 2) görüldü. Tam kan sayımında hemoglobin 12,5 g/dL, beyaz küre (BK) sayısı $4x10^9$/L ve trombosit sayısı $209x10^9$/L idi. Biyokimyasal değerler, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein düzeyleri normaldi. Protrombin zamanı (PZ) uzamış (PZ: 18,4 s, n=9,4-13,7 s), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) hafifçe uzamış (aPTZ: 29,8 s, n=19,7-27,6 s) ve fibrinojen seviyesi düşüktü (67 mg/dL, n=200-393 mg/dL). Periferik kan yaymasında çok sayıda anormal hipergranüler promiyelositler ve fragmente eritrositler görüldü. Hastaya kriyopresipitat ve taze donmuş plazma (TDP) destekleri ile düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi (enoksaparin 1 mg/kg/doz, günde 2 doz) başlandı. Kemik iliği aspirasyon değerlendirmesinde ise Auer rodlar içeren anormal hipergranüler promiyelositler ve Faggot hücreleri görüldü. İmmünofenotiplendirmede APL tanısı ile uyumlu MPO, CD13, CD33 pozitif ve HLA-DR, CD34, CD2 ve CD15 negatif blastik popülasyon izlendi. Kemoterapi ve all-trans retinoik asit yanında TDP/kriyopresipitat

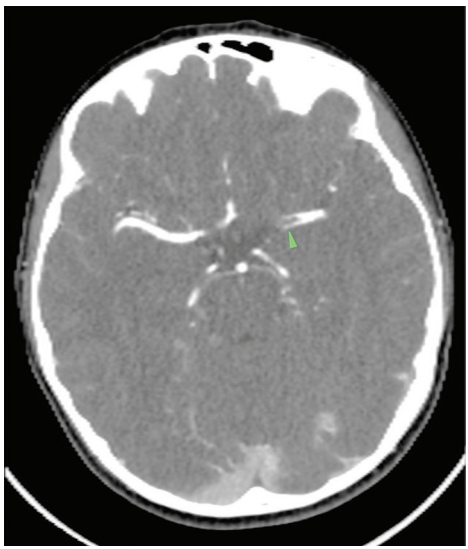
desteklerine, enoksaparin tedavisine devam edildi. Eş zamanlı olarak hasta yoğun bir fizyoterapi programına alındı. Plazminojen aktivatör inhibitör (PAİ) 4G/4G polimorfizmi dışında trombofili testleri normaldi. Blastlarda promyelösitik lösemi-retinoik asit reseptör alfa (PML-RARA) rearanjmanına ek olarak FLT3-ITD mutasyonu da saptandı. İndüksiyon sonunda remisyonda olan hastanın hemiplejisinde belirgin iyileşme izlendi.



**Şekil 1.** Beyin manyetik rezonans görüntülemede sol kaudat nukleusta hiperintens keskin kenarlı infarkt alanı

## Tartışma

Koagülopatinin laboratuvar bulgularından; trombositopeni, hipofibrinojenemi, uzamış PZ, aPTZ ve trombin zamanı APL'li hastaların çoğunluğunda bulunmaktadır. Ancak fibrinojen düşüklüğü ve D-dimer yüksekliği, PZ- aPTZ uzunluğu ve trombositopeniyle orantısızdır ve daha belirgindir. Bu da, blastik hücrelerin endojen özelliklerinin sonucu olan APL ilişkili koagülopatide, yaygın damar içi pıhtılaşmadan farklı olarak düşük seviyede koagülasyon yolağı aktivasyonunu göstermektedir. Kanser prokoagülanın faktör X'i direkt aktive ederek faktör VII'den bağımsız olarak trombin oluşumu sağladığı, blastik hücrelerden salınan elastazın ise trombin oluşumuna alternatif bir mekanizma ile fibrinojeni fibrine dönüştürdüğü düşünülmektedir. Blastik hücreler; interlökin 1b ve tümör nekroz faktör aracılığı ile endotel hücrelerinde doku faktörü ve PAİ-1 ekspresyonunu artırırken, trombomodulin ekspresyonunu azaltmaktadır. Diğer yandan plazminojen ve doku plazminojen aktivatörün hücre yüzey reseptörü olan anneksin II, APL hücrelerinde yoğun olarak eksprese edilmektedir (1).



**Şekil 2.** Beyin bilgisayarlı tomografi anjiyografide sol orta serebral arterde tromboz

APL ilişkili 94 tromboz olgusunun gözden geçirildiği bir çalışmada tromboembolik olayların %84'ünün indüksiyon sırasında ve öncesinde gerçekleştiği, serebrovasküler olayların tüm trombozların %21,3'ünü oluşturduğu görülmüştür. Bu grup içinde tromboz yalnızca 2 olguda ilk bulgu olarak ortaya çıkmıştır (4). Başka bir çalışmada ise trombozlu APL hastalarında PAİ-1 4G/4G polimorfizmi trombozu olmayanlara göre daha sık saptanmıştır ve immünofenotiplendirmede CD2 ve CD15 pozitifliği, PML-RARA bcr 3 izoformu, FLT3-ITD mutasyon varlığı ve yüksek BK sayısı trombozla ilişkili bulunmuştur (3,5).

## Sonuç

Tanı ve tedavileri sırasında kanamanın yakından izlendiği APL olguları, çeşitli trombozlarla da başvurabilirler ve özellikle fibrinojen düşüklüğünün ön planda olduğu koagülopatilerde hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir. Sunulan olgudakine benzer şekilde FLT3-ITD mutasyonu gibi maligniteye ait özellikler ve PAİ 4G/4G polimorfizmi gibi hastaya ait özellikler APL zemininde tromboz gelişimine katkı sağlayabilir.

## Kaynaklar

1. Arbuthnot C, Wilde JT. Haemostatic problems in acute promyelocytic leukaemia. Blood Rev 2006;20:289-97.
2. Chang H, Kuo MC, Shih LY, et al. Acute promyelocytic leukemia-associated thrombosis. Acta Haematol 2013;130:1-6.
3. Mitrovic M, Suvajdzic N, Elezovic I, et al. Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia. Thromb Res 2015;135:588-93.
4. Rashidi A, Silverberg ML, Conkling PR, et al. Thrombosis in acute promyelocytic leukemia. Thromb Res 2013;131:281-9.
5. Breccia M, Avvisati G, Latagliata R, et al. Occurrence of thrombotic events in acute promyelocytic leukemia correlates with consistent immunophenotypic and molecular features. Leukemia 2007;21:79-83.

# Akut Yan Ağrısı ile Başvuran T-hücreli Lenfoma/Lösemi Olgusu

**Ebru Tuğrul Sarıbeyoğlu[1], Georg Schwabe[1], Lars Geerdts[2], Simone Stolz[2], Rainer Kube[3]**

*[1]Hospital Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Cottbus, Almanya*
*[2]Hospital Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma Bölümü, Cottbus, Almanya*
*[3]Hospital Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Genel Cerrahi Kliniği, Cottbus, Almanya*

## Giriş

Non-Hodgkin lenfoma çocukluk çağı lenfomalarının %60'ını oluşturur ve en sık dördüncü çocukluk çağı kanseridir. Hastalığın klasik tablosu dışında değişik arteriyel trombozlar ile de kendini göstermesi mümkündür (1). Burada tartışılan olguda akut karın ağrısı ile başvuran, fizik muayene ve laboratuvar bulguları malignite düşündürmeyen bir hastada akut splenik arter trombozu saptanmıştır. Arteriyel tromboz etiyolojisi araştırılırken genişletilen tanısal yaklaşım ile lenfomadan lösemiye transmisyon saptanan bir olgu tartışılmaktadır. Hastanın anonimize bilgileri ve radyolojik görüntüleri hasta ve ailesinin onamı ile kullanılmıştır.

## Olgu Sunumu

On altı yaşında erkek hasta acile çok şiddetli sırt ve karın ağrısı yakınması ile başvurmuştu. Ağrı yaklaşık iki gündür şiddeti giderek artmakta olup, sırttan sol üst kadrana yayılım göstermekteydi. Ek olarak bulantı ve kusma şikayetleri de vardı. Eşlik eden başka bir yakınması yoktu.Travma öyküsü olmayan hastada miksiyon sıkıntısı da saptanmadı. Aile öyküsünde özellik bulunmadı ve böbrek taşı öyküsü yoktu. B semptomları tarif edilmiyordu. İki hafta önce geçirilen ateşsiz üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü dışında başka bir enfeksiyon yakınması ve bulgusu yoktu.

Acilde yapılan kan sayımı ve biyokimya tetkiklerinde (C-reaktif protein, elektrolit, laktat dehidrogenaz, amilaz, lipaz, karaciğer enzimleri) herhangi bir patolojiye rastlanmamıştı. Fizik muayenesinde batında rebound bulgusu yoktu, şiddetli sırt ve karın ağrısı nedeni ile yürümekte bile zorlanıyordu. İdrar tahlilinde özellik saptanmamıştı.

Renal ultrasonografide taşa rastlanmamıştı. Akciğer grafisinde özellik yoktu. İlk çekilen torakolomber vertebra bilgisayarlı tomografisinde (BT) de herhangi bir patolojiye rastlanmamıştı. Ön planda musküler patolojiler düşünülerek intravenöz ağrı kesici, lokal ısı uygulaması ve fizyoterapi önerilmişti. Ancak destek tedavilerine karşın ağrı şiddetinde azalma olmaması üzerine tekrarlanan batın ultrasonografisinde dalakta

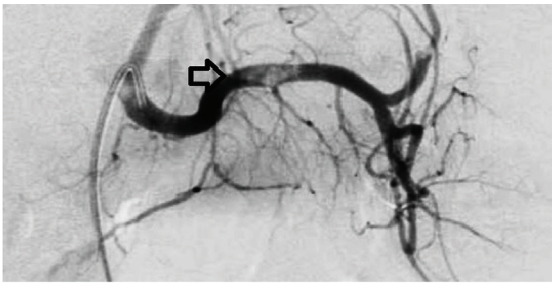
homojen olmayan ekojenite görüntüsü ve belirgin bir demarkasyon hattı saptandı. Batın BT'sinde de dalak infarktı teyit edildi. Bunun üzerine yapılan mezenteriyografide arteria splenicada trombüs gösterildi (Şekil 1). Radyolojik olarak yaklaşık dalağın yarısının perfüzyonunun mevcut olduğu düşünüldüğü için splenektomi uygulanmadı. Tedavi düşük moleküler ağırlıklı heparin olarak düzenlendi.

Arteriyel trombüs etiyolojisine yönelik yapılan tetkiklerde enfeksiyon, ailevi tromboza yatkınlık etkeni trombofili, kardiyolojik etiyolojiler, romatolojik hastalıklar, vaskülitler, orak hücreli anemi, sferositoz dışlandı.

Fizik bakıda organomegali veya periferik lenfadenopati yoktu. Batın BT'sinde ve akciğer grafisinde batın içi lenfadenopati veya mediastinal genişleme gösterilememişti.

Ayırıcı tanıda hematolojik maligniteler de düşünüldüğü için tekrarlanan kan tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmadı.

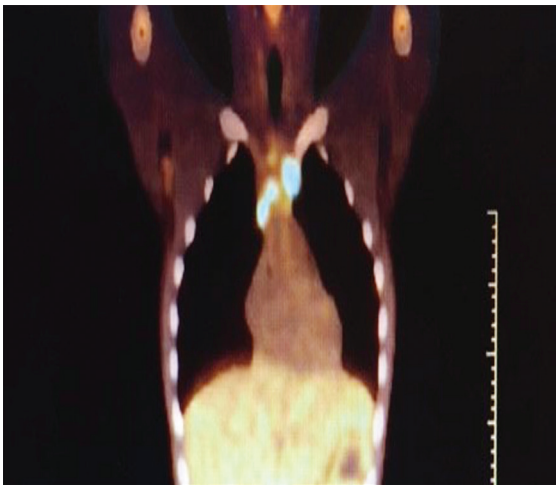
Trombüs etiyolojisine yönelik yapılan tüm tetkiklerin sonuçsuz kalması üzerine çekilen pozitron emisyon tomografisi sintigrafisinde sınır büyüklükte mediastinel lenfadenopatiler saptandı (Şekil 2).



**Şekil 1.** Mezenteriografide gösterilen a. splenika trombüsü

Bu görünüm üzerine video destekli torakoskopik biyopsi ile alınan örnekle, T lenfoblastik lenfoma tanısı konuldu. Kemik iliğinde %30 lenfoblast saptanan hastanın kesin tanısı lenfomadan lösemiye geçiş oldu.

Kemoterapiye çok iyi yanıt alındı. Hastanın idame tedavisi Temmuz 2020'de sonlandırıldı. Halen remisyonda olarak izlenmektedir. Tedavi sırasında ve sonrasında başka bir tromboz saptanmadı.



**Şekil 2.** Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografide şüpheli mediastinel tutulum

## Tartışma

Dalak arter trombozu oldukça nadir rastlanılan bir durumdur. Literatürde sıklığı çok farklı olarak bildirilmekle birlikte en sık 5. ve 6. dekadda görülmektedir (2). Çocuklardaki sıklığına dair net bir veri yoktur. Genellikle sağ üst batın ağrısı ve defans ile kendini gösterir, bazı hastalarda akut batın tablosunu taklit eder. Bizim hastamızda tipik olmayan bir şekilde sırt ağrısı ön planda idi.

Schattner ve ark.'nın (3) verilerine göre splenik arter trombozunun en sık nedeni ilk sırada kardiyojenik embolidir (hipertansiyon veya atriyal fibrilasyon, infektif endokardit, romatolojik mitral kapak hasarı gibi). Bunun takiben ikinci sırada etiyolojik faktör olarak otoimmün hastalıklar (antifosfolipid sendromu, Behçet, PAN gibi) bulunmaktadır. Diğer bir sık görülen etiyolojik faktör de enfeksiyonlardır (pankreatit, Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, malarya gibi). Daha nadir olarak da benign (orak hücreli anemi gibi) ve malign hematolojik hastalıklar (akut miyeloid lösemi, kronik miyeloid lösemi, polisitemia vera gibi) etiyolojide rol oynamaktadır. Tedavide antikoagülasyonun yanında amaç mümkün olabildiğince dalağı korumak ve apseleşme gibi bir komplikasyon gelişmedikçe splenektomiden kaçınmaktır (4).

Kanserli hastalarda tromboza eğilim bulunmaktadır. Paraneoplastik sendrom olarak kanser hastalarında trombozun esas nedeni doku faktörü ve kanser prokoagülan gibi maddelerin kanda düzeylerinin artması ve sonuçta prokoagülan aktivitenin hızlanmasıdır. Tümör hücreleri, monosit ve makrofajlarla etkileştiğinde; tümör nekrozis faktör, interlökin-1 ve interlökin-6 gibi sitokinlerin salınmasına ve neticede endotel hücrelerinin dökülmesine neden olurlar. Bu olay, normalde non-trombotik olan endoteli, trombotik endotel şekline dönüştürür. Tümör hücreleri ile makrofajlar arasındaki bu etkileşim ve normal endotelin sitokinler tarafından bozulması, faktor XII'in subendotel bölgesinde bulunan kollagen ile temasa geçip onu aktive etmesine neden olur. Doku faktörünün salınması faktör VII'i aktif faktör VII'ye (VIIa) dönüştürmektedir. Kanser prokoagülanının en önemli etki mekanizması faktör X'u aktive etmesi (Xa) ve koagülasyonu ana (ortak) yoldan başlatmasıdır. Bazı kanser hücreleri tarafından salgılanan müsin de kuvvetli bir prokoagülan etki gösterebilmekte ve ana (ortak) yoldaki protrombini aktive edebilmektedir (5).

Bizim olgumuzda olduğu gibi sebebi bulunamayan arteriyel tromboz olgularında malignite mutlaka akla getirilmeli ve tetkikler bu yönden genişletilmelidir.

## Kaynaklar


1. Boybeyi Türer Ö, Karnak İ. Çocukluk çağında lenfomalar. Çocuk Cerrahisi Dergisi 2016;30(Ek sayı 5):490-5.
2. Antopolsky M, Hiller N, Salameh S, et al. Splenic infarction: 10 years of experience. Am J Emerg Med 2009;27:262-5.
3. Schattner A, Adi M, Kitroser E, et al. Acute splenic infarction at an academic general hospital over 10 years: presentation, etiology, and outcome. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1363. doi: 10.1097/MD.0000000000001363
4. Lawrence YR, Pokroy R, Berlowitz D, et al. Splenic infarction: an update on William Osler's observations. Isr Med Assoc J 2010;12:362-5.
5. Gezer S. Kanser ve tromboz. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi VIII. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. Erişim adresi: https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/kanservetromboz.pdf

# FLT3-ITD Akut Miyeloid Lösemi

**Elif Habibe Aktekin, Ayşe Erbay, Nalan Yazıcı**

*Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Adana*

## Giriş

Çocukluk çağı akut lösemileri günümüzde var olan tedavi rejimlerine yüksek oranlarda yanıtlı kabul edilmekle birlikte akut dönemde karşımıza çıkan hiperlökositoz ve benzeri durumlar nedeniyle morbidite ve mortalite belirgin artmaktadır. Biz de ciddi nörolojik sorunlara yol açan hiperlökositoz ile başvuran, takibinde çoklu relapslarla seyreden ve sorafenib tedavisi ile hızla remisyona giren FLT3-ITD (Fms-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication) pozitif akut miyeloid lösemi (AML) tanılı hastayı sunduk.

## Olgu Sunumu

On beş yaşında erkek hasta ilk defa yedi yıl önce yüksek ateş nedeniyle başvurduğu bir merkezde yapılan tetkiklerinde kan değerlerinde anormallikler saptanması üzerine merkezimize yönlendirilmişti. Hastanın fizik muayenesinde belirgin solukluk ve splenomegali saptandı. Tam kan sayımında hemoglobin: 5,6 g/dL, beyaz kan hücresi (WBC): 243.000/mm$^3$, trombosit sayısı: 85.000/mm$^3$ olup laktat dehidrogenaz: 2.382 U/L saptandı. Periferik yaymada çok sayıda blastik karakterde hücre görülen hastaya alkali hidrasyon ve allopurinol başlanıp kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Akım sitometrik inceleme AML-M0 ile uyumlu bulunan hastanın kemik iliği örnekleri FISH ve FLT3-ITD için çalışmaya alındı. Hastanın ilk 24 saatlik takibinde lökosit sayısında hızlı artış olması sonrası hasta yoğun bakıma alınarak lökoferez yapıldı. Ancak saatler içinde uykuya meyil ve anizokori gelişmesi üzerine tekrar lökoferez yapılıp kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Mezensefalon sol kesimde 10x8 mm hiperdens nodüler lezyon saptandı, akut löseminin santral sinir sistemi tutulumu lehine yorumlandı. Hipertonik salin, deksametazon ve mannitol ile beyin ödemi tedavisi başlandı. AML-BFM 2004 protokolüne göre intratekal tedavi uygulanmaksızın intravenöz sitozin arabinozid uygulanan hastanın takibinin 3. gününde ani görme kaybı olması üzerine tekrar kraniyal BT çekildi, daha önce tanımlanan lezyonda büyüme olduğu görüldü. Takibinde sol fasiyal paralizi, sağ pupilde zayıf ışık refleksi ve sağ gözde 4. sinir paralizisi gelişti. Kontrol tam kan sayımında WBC: 214.000/mm$^3$ olması üzerine 36 saat içinde üçüncü kez lökoferez yapıldı. Uygun hidrasyon, kan ürünleri ve geniş spektrumlu antibiyotik replasmanları ile kemoterapi ve beyin ödemi tedavilerine devam edildi. Lökosit sayısı düşmeye başlayan hastanın indüksiyon bloğunun son gününde WBC: 500/mm$^3$ idi. Genel durumu iyi olan ve nörolojik defisitleri düzelen hasta pediatrik hematoloji onkoloji servisine devir alındı. On beşinci gün kemik iliği direk mikroskobik bakıda remisyonda olup minimal rezidüel hastalık (MRD) analizi %3 olarak raporlandı.

Hastanın bir sonraki blok (HAM) bitiminde ilk tanıda kemik iliğinden yapılan moleküler çalışmada FLT3-ITD pozitif olduğu raporlandı. Bunun üzerine hasta yüksek riskli kabul edilip hematopoetik kök hücre nakli yapılması açısından bir nakil merkezi ile görüşülerek donör taramalarına başlandı. İdame tedavisi öncesi ilk tanı esnasında santral sinir sistemi tutulumu olduğu için hasta kemik iliği aspirasyonu yapılıp remisyonda olduğu görülerek terapötik kraniyal radyoterapi uygulandı. İdame tedavisi boyunca hastanın tam uyumlu akraba ve akraba dışı uygun donörü bulunamadı. Tam uyumlu olmayan akraba dışı donörü ailenin kabul etmemesi üzerine sorafenib başlanmasına karar verildi. Öncesinde kemik iliği aspirasyonu yapıldı, hem direkt bakı hem de akım sitometri analizi nüks ile uyumlu idi. Bunun üzerine hastaya relaps protokolü FLAG-IDA ile sorafenib birlikte başlandı. Toplam 5 kür relaps bloğu alan hastanın tüm bloklar öncesi, idame tedavisi başlangıcı ve bir yıllık idame sonrası yapılan kemik iliği örneklemeleri, flow-MRD ve FLT3-ITD analizleri normal saptandı. Bir yıllık idame bitiminde kemoterapötik ilaçları kesildi, sorafenib ile tedavisine devam edildi. Sorafenib monoterapisi ile dört yıllık takibinde ilk yılda üç ayda bir, ardından altı ayda bir kemik iliği örneklemeleri ve moleküler analizleri remisyonda seyretti. Ardından sorafenibin kesilmesine karar verildi. Tedavisiz izlemin 4. ayında rutin poliklinik kontrolünde periferik yaymasında blastik hücreler görülen hastanın kemik iliği çalışmaları ve FLT3-ITD analizi ikinci relaps ile uyumlu idi. Hasta kemik iliği nakil merkezine yönlendirildi, donör taramaları tekrar başlatıldı. FLAG ve sorafenib ile tedavisine yeniden başlanan hasta sorunsuz olarak izlenmekte olup hematopoetik kök hücre nakli için beklemektedir.

## Tartışma

Çocukluk çağı akut lösemilerinin yaklaşık %30 kadarını akut miyeloblastik lösemiler oluşturmaktadır. FLT3-ITD mutasyonları da pediatrik AML olgularının yaklaşık %10-15 kadarında saptanmaktadır (1). Bu hastaların genelde ilk tanıda yüksek lökosit sayısı ve ciddi blast yükü ile gelmesi ve erken relapsa meyilli olmaları nedeniyle prognozları daha kötüdür (2). Bu yüzden mevcut kemoterapi rejimlerine, tespit edilen moleküler anormalliği hedefleyen ilaçları ekleme çalışmaları son yıllarda hızla devam etmektedir. Hastamızda ilk relaps, idame kemoterapi tedavisi almaktayken sorafenib başlanmadan önce gerçekleşmiş olup ikinci relaps ise tek başına uzun süreli verilen sorafenib'in kesilmesinden kısa süre sonra meydana gelmiştir. Literatürde de bahsedilmekte olan sorafenib ve benzeri tirozin kinaz inhibitörlerinin bu hastaların mevcut kemoterapi blokları hatta hematopoetik kök hücre nakli ve sonrasındaki takiplerinde kullanılmasının yaşam sürelerinin uzatılmasında olumlu katkısı tanımlanmaktadır (3,4). Ancak pediatrik FLT3-ITD pozitif AML olgu sayısı az olduğundan hedeflenmiş tedavinin ne kadar süreyle devam edilmesi gerektiğine ait kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. Özellikle de hematopoetik kök hücre nakli yapılamamış olan olgularda tirozin kinazların kullanım süresine ait yeterli veri yoktur. Bu hastada ilk hastalık nüksü sırasında başladığımız sorafenib tedavisine kemoterapi tedavisi tamamlandıktan sonra dört yıl daha devam edilmiş olup kemik iliğinden moleküler düzeyde FLT3-ITD negatifliği birçok kez teyit edilmiştir. Buna karşın nüks yaşanmıştır. Hematopoetik kök hücre nakli yapılamayan ve özellikle moleküler düzeyde remisyonda olgularda, kronik miyeloid lösemilerde belirsiz süre kullanılan yine bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat gibi, sorafenib ve türevlerinin hastalık nüksüne kadar kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz. Hastanın bilimsel amaçla klinik verilerinin kullanıldığına dair onamı alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Creutzig U, Van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosisand management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from an international expert panel. Blood 2012;120:3187-205.
2. Wu X, Feng X, ZhaoX, et al. Prognostic significance of FLT3-ITD in Pediatric acute myeloid leukemia: A meta-analysis of cohort Studies. Mol Cell Biochem 2016;420:121-8.
3. Choi S, Kim BK, Ahn HY, et al. Outcomes of pediatric acute myeloid leukemia patients with FLT3-ITD mutations in the pre-FLT3 inhibitor era. Blood Res 2020;55:217-24.
4. Manara E, Basso G, Zampini M, et al. Characterization of children with FLT3-ITD acute myeloid leukemia: A report from the AIEOP AML-2002 Study Group. Leukemia 2017;31:18-25.

# Nadir Bir Ekstramedüller Tutulum Olarak Maksiller Kitle ile Başvuran Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

**Rabia Emel Şenay, Ahmet Koç**

*Marmara Üniversitesi, İstanbul Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), daha çok 1-4 yaş arasında görülür ve çocukluk çağının en sık gözlenen malign hastalığıdır. Kemik iliği, lenforetiküler sistem ve yumuşak dokudaki lenfoid öncü hücrelerden kaynaklanan ALL, ekstramedüller tutulumla da ortaya çıkabilir. Ekstramedüller tutulumda yaygın bölgeler arasında testis ve merkezi sinir sistemi (MSS), daha az yaygın olan diğer bölgeler arasında deri ve deri altı dokusu, kemik, meme, baş ve boyun ile gastrointestinal sistem bulunur. Literatürde rapor edilen sadece iki tane ekstramedüller tutulum olarak fasiyal sinüste kitlesi olan ALL olgusu bulunmaktadır (1-3). Bu yazıda, ilk bulgusu olarak maksiller sinüsü dolduran kitle nedeni ile yüzde şişlik yakınmasıyla başvuran bir ALL hastası çok nadir görülen bir durum olması nedeniyle sunulmuştur.

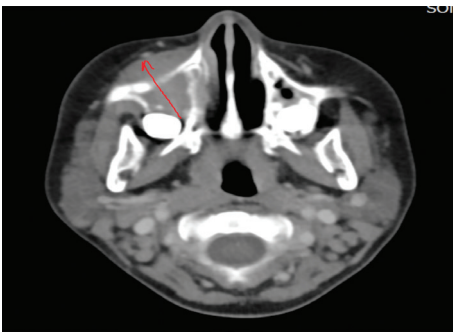
## Olgu Sunumu

Yedi yaşında kız hasta başvurudan 15 gün önce başlayan aralıklı ateş ve son 2 gündür bu yakınmasına eklenen yüzün sağ tarafında şişlik yakınması ile başvurdu. Yapılan fizik bakısında yüzün sağ yarısında, infraorbital bölgeden başlayıp üst çeneye kadar uzanan yaklaşık 3x2 cm boyutlu sert şişlik ve eşlik eden, sağda daha belirgin, bilateral, en büyüğü 2x1 cm boyutlu, sert, immobil karakterde multipl servikal lenfadenopatisi saptandı. Hastanın kitlesine yönelik kontrastlı fasiyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) çekildi. Görüntülemesinde sağ maksiler sinüste tama yakın havalanma kaybına eşlik eden, sağ maksiller sinüs anterior duvarından maksiller kemik boyunca deri altı dokuya uzanan ve kemik korteksinde erozyona neden olan yaklaşık 3x1,5 cm çapında kitle görüldü (Şekil 1). Yapılan kan sayımında pansitopenisi de olan hasta ileri tetkik tedavi amaçlı servisimize devir alındı.

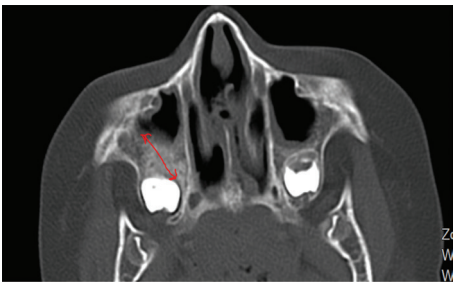
Özgeçmişinde belirgin özellik olmayan hastanın geliş kan sayımında total lökosit sayısı $2.700x10^3$/µL, mutlak nötrofil sayısı: $800x10^3$/µL, trombosit değeri $8.000x10^3$/µL ve hemoglobin değeri 5,5 gr/dL idi. Periferik kan yaymasında L1 tipi blast görülmesi üzerine kemik iliği incelemesi yapıldı. Kemik iliği yayması ışık mikroskobu incelemesinde %90 oranında lenfoid özellikte blastlar görüldü. Kemik iliğinin akım

sitometri incelemesinde blastlar üzerinde CD34, CD10, CD19 ve CD79a antijenleri pozitif olarak bulundu. Bu sonuçlarla pre-B-ALL tanısı alan hastanın maksiller sinüsü dolduran kitlesinden alınan biyopsi materyalinde de aynı özelliklerde pre-B-ALL hücreleri görüldü. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde malign hücreye rastlanmadı. Mevcut bulgular doğrultusunda hastamıza St Jude Total XV ALL tedavi protokolü orta risk grubuna göre indüksiyon kemoterapisi başlandı. Protokole göre yapılan 19. gün kemik iliği incelemesinde kemik iliğinin remisyona girdiği görüldü. Takipte sonuçlanan, başlangıç kemik iliği genetik incelemesinde herhangi bir pozitif sitogenetik özellik saptanmayan hastanın 46 gün süren indüksiyon tedavisi bitiminde fasiyal MRG kontrolü çekildi ve hastanın sağ maksiller kitlesinde belirgin regresyon saptandı (Şekil 2).

Ana ilacı 5 g/m$^2$ metotreksat olan konsolidasyon tedavisini de sorunsuz tamamlayan hastanın tedavi bitiminde çekilen kontrol MRG'de sağ maksiller sinüste sadece mukozal kalınlık şeklinde kalıntı bırakan kitlesine ek olarak kemik iliği incelemesinin de remisyonda olduğu görüldü. İçinde iki adet 2 haftalık süre ile devam eden reindüksiyon aşaması olan ve 120 hafta süren idame tedavisini 41 ay önce tamamlayan hasta halen remisyonda ve sorunsuz izlenmektedir. Hasta ile ilgili yukarıdaki bilgileri paylaşabilmemiz için öncesinde aile bilgilendirme formu ile aile onamı alınmıştır.



**Şekil 1.** Sağ maksiller sinüsü dolduran ve kemik destrüksiyonu yapan kitle



**Şekil 2.** Kontrastlı fasiyal MRG: Sağ maksiller sinüs komşuluğunda deri-deri altı dokudaki yumuşak doku lezyonunda tama yakın regresyon ve yine sağ maksiller sinüsü dolduran kitlede belirgin küçülme izlenmektedir

*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*

## Tartışma

ALL, yaklaşık %90'lık bir sağkalım oranı ile tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık üçte birini oluşturan, çocuklarda en sık görülen malignitedir (1,2). ALL'nin kesin etiyolojisi bilinmemektedir. Lösemi patogenezinde önemli rol oynayan faktörler arasında iyonlaştırıcı radyasyon, kimyasallar, ilaçlar, enfeksiyonlar, genetik faktörler ve kromozomal anormallikler yer alır (1-3).

ALL'nin en yaygın klinik semptomları genellikle lökopeni, trombositopeni ve anemi dahil olmak üzere kemik iliği yetmezliğinden kaynaklanır. Bu nedenle hastalarda kanama, peteşi, purpura, halsizlik, iştahsızlık, halsizlik, kemik ağrısı, genellikle uzun kemikler, solukluk ve ateş görülebilir. Bu semptomlar medüller tutulumla ilişkilidir (1-3). Lösemik hücrelerin infiltrasyonuna bağlı olarak sık görülen klinik bulgular ise genellikle ağrısız olan lenfadenopati ve hastaların %68 kadarında görülen ve genellikle asemptomatik olan hepatosplenomegalidir. Timusta lösemik hücrelerin infiltrasyonu kendini anterior mediastinal kitle olarak gösterir. Özellikle T-hücreli ALL (T-ALL) olmak üzere yeni teşhis edilen ALL'nin %10'unu oluşturur (2). Akut

lösemili çocuk hastalarda sık görülen ekstramedüller bölge tutulumları ise MSS, testis, kemik, böbrek ve orbital tutulumlardır. Nadir olarak ilk başvuru sırasında karın, mesane, deri, oral, perikard ve pankreas tutulumları da görülebilir (1,2,4).

MSS tutulumu, baş ağrısı, konfüzyon ve kusma, nöbetler ve boyun sertliği gibi kafa içi basıncının artması semptomları olarak ortaya çıkabilir. Nadiren lösemi, trigeminal nevralji, fasiyal sinir felci ve nöropati gibi kraniyal sinir anormallikleri ile kendini gösterebilir (4). ALL'de testis büyümesi, erkek çocukların yaklaşık %2'sinde ilk tanı sırasında görülen ağrısız, tek taraflı bir kitle olarak kendini gösterir. Bu splenomegali, mediastinal kitle ve hiperlökositoz ile ilişkili olabilir. Çocukluk çağı lösemili hastaların yaklaşık %40'ı başlangıçta topallama, kemik veya eklem ağrısı ve kemik kırığı gibi kas-iskelet sistemi belirti ve semptomları ile başvurur. Kemik ağrısı, periosteumdaki lösemik infiltrasyona bağlı olarak esas olarak uzun kemikleri içeren, ilk tanı sırasında yaygın bir klinik tablodur.

Maksillofasiyal kitleler, genellikle benign/malign primer maksiller sinüs neoplazmı olarak görülür. ALL'nin bir maksillofasiyal kitle olarak ilk prezentasyonu son derece nadir olsa da, olgumuz bu tür kitlelerde akut löseminin de akılda tutulması gerektiğini göstermiştir.

## Kaynaklar

1. Shahriari M, Shkibazad N, Haghpanah S, et al. 'Extramedullary manifestations in acute lymphoblastic leukemia in children: asystematic review and guideline-based approach of treatment. Am J Blood Res 2020;10:360-74.
2. Sathitsamitphong L, Natesirinilkul R, Choeyprasert W, et al. Unusual presentation with orbital mass in a child with precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. Case Rep Hematol 2019;2019:8264689. doi: 10.1155/2019/8264689.
3. Zhang Y, Li L, Ma L, et al. Maxillofacial mass as the first presentation of acute lymphoblastic leukemia in a nine-year-old girl. Auris Nasus Larynx 2010;37:377-80.
4. Ramamoorthy J, Jain R, Trehan A, et al. Orbital mass in a child with acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol 2016;38:646-8.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı ile İzlenen ve İmmün Yetmezlik Saptanan Bir Olgu

**Esra Pekpak, Sinan Akbayram**

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Gaziantep*

## Giriş

Primer immün yetmezliklerin (PİY) çoğu otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır ve ülkemizde akraba evliliğinin sık olması nedeniyle sıklığı 30,5/100.000 olarak bilinmektedir (1). PİY tanısıyla takipli olan hastalarda malignite gelişme riski ise %0,9-25 arasında değişmektedir (2,3). Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) ve ataksi telenjiektazi tanılı hastalarda malignite görülme sıklığı ise en yüksektir (4). Bu hastalarda sıklıkla lenfoma görülmekle birlikte diğer kanser türlerininde görülebildiği bilinmektedir (2). Primer immün yetmezliği olan hastalarda malignite ilişkili ölümler enfeksiyonlardan sonra görülen en sık ölüm nedenidir (3). Bu olgumuzda lösemi tanısı ile takip ettiğimiz ve CVID tanısı alan bir hastayı nadir olması nedeniyle sunmayı amaçladık.

## Olgu Sunumu

Sekiz yaşında kız hastaya, pro B-hücreli ALL tanısı ile ALL IC-BFM-2009 kemoterapi protokolü orta risk grubu başlandı ve yüksek risk grubu (15. gün minimal kalıntı hastalık değeri %25) ile tedaviye devam edildi. Sık sık ateş, solunum enfeksiyonu bulguları ve nötropeni nedeniyle hastanede yatırıldı. Tedavinin 4. ayında ateş nedeniyle yatırıldığında idrar kültüründe ESBL (+) *Escherichia coli* üremesi oldu, uygun antibiyotik tedavisi ile üreme kayboldu. Tedavinin 5. ayında ise ateş nedeniyle başvurduğunda kan kültüründe *Sphingomonas paucimobilis* üremesi oldu, antibiyotik tedavisi verildi ve port kateteri çekildi. Üç haftada bir febril nötropeni nedeniyle hastanede yatan hastanın üçüncü yatışında yeniden kan kültüründe *Sphingomonas paucimobilis* üredi. Tedavi altında yeniden kan kültürü negatifleşti, hastada enfektif endokardit ya da rekürrren enfeksiyona neden olabilecek herhangi bir odak saptanmadı. İki hafta sonra ise ateş nedeniyle yeniden başvurduğunda kan kültüründe *Bacillus cereus* üredi, antibiyotik tedavisi altında üreme kayboldu. Bir ay sonra 2. HR2 bloğu bittikten bir hafta sonra (tedavinin 9. ayında) ateş ve göğüs ağrısı nedeniyle başvurdu. Çekilen PAAC grafisinde sağda parankimde infiltrasyon, mediastende hafif genişleme ve sağ diyafragmada elevasyon saptandı. Koronavirüs hastalığı-2019 polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) negatif olan hastada herhangi bir solunum yolu patojeni gösterilemedi. Ekokardiyografi ve elektrokardiyografisi normaldi. Toraks bilgisayarlı tomografide (BT) ise sağ hemidiyafragmanın eleve olduğu görüldü ve üst-ön mediastende

20x19 mm boyutunda koleksiyon saptandı. Koleksiyonun küçük olması ve yakın dönemde Vinkristin (VCR) almış olması nedeniyle sağ diyafragmadaki elevasyonun ön planda VCR toksisitesi nedeniyle olabileceği düşünüldü. VCR ilişkili herhangi bir ek toksisite bulgusu ise görülmedi. Pridostigmin, piridoksin başlandı ve antibiyoterapisi genişletildi. Radyoloji tarafından görüntü spesifik bir enfeksiyon ile ilişkilendirilmedi. Galaktomannan düzeyi negatif olmakla birlikte olası fungal enfeksiyon açısından liposomal amfoterisin B tedavisine eklendi. İzlemde hastanın kliniği stabil iken solunum sıkıntısı gelişti. Tekrarlanan görüntülemelerde mediastendeki koleksiyonda bir değişiklik yokken AC parankiminde infiltrasyonda artış görüldü ve bu dönemde sitomegalovirüs (CMV) PZR: 2.900 kopya/mL olarak saptanarak valgansiklovir tedavisi başlandı. Valgansiklovir tedavisi altında CMV kopya sayısı 10.000 kopya/mL'ye kadar yükseldi ve izlemde negatifleşti, hastanın kliniği ise tedavi ile düzeldi. Koleksiyonun devam etmesi nedeniyle antibiyoterapisine ve antifungal tedavisine devam edildi. Bir ay sonra yeniden solunum sıkıntısı gelişen hastada toraks BT'de sağda belirgin 4,5 cm'ye ulaşan plevral efüzyon görüldü, ön mediastendeki koleksiyon ise 27x20 mm boyutuna ulaşmıştı ve sağ hemidiyafragmadaki elevasyon artmıştı. Torasentez yapıldı ve plöreken takıldı. Direkt bakıda plevra sıvısında hücre görülmedi, sitoloji normaldi ve tüberküloz dahil etkenleri içeren kültürlerde herhangi bir üreme olmadı. Antifungal ve antibiyotik tedavisi altında hastanın ön mediastendeki koleksiyonunda artış olması, radyolojik olarak görüntünün etiyolojisinin açıklanamaması, yoğun antibiyotik ve antifungal tedavi altında büyümesi nedeniyle hastaya bronkoskopi yapıldı. Koleksiyon olarak tarif edilen bölgeden biyopsi alındı ve bronkoalveolar lavaj (BAL) yapıldı. Biyopside *Aspergillus* görüldü BAL'de ise *Acinetobacter baumanii* üredi. Bunun üzerine hastaya kombine antifungal tedavi verildi (liposomal amfoterisin B + vorikonazol). Bu dönemde galaktomannan hala negatifti. Göğüs cerrahisi tarafından lezyonun yerleşim yeri ve hastanın klinik olarak stabil olmaması nedeniyle cerrahi olarak drenaj yapılamayacağı belirtildi ve hasta medikal tedavi ile izlenmeye devam edildi. Kemoterapi verilemeyen hastada kombine antifungal tedavinin 10. gününde pansitopeni, ateş, splenomegali, trigliserid yüksekliği (430 mg/dL), fibrinojen (90 mg/dL) düşüklüğü, ferritin (9.021 ug/L) yüksekliği gelişti ve kemik iliği aspirasyonunda hemofagositoz görüldü. Hastaya sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) tanısıyla dekort ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavileri başlandı ancak bu tedavi ile kontrol altına alınamayınca HLH 2004 protokolü başlandı. Etoposid eklendikten sonra hastanın HLH kliniği yatıştı. Hastanın klinik olarak lösemi tedavisi alan diğer hastalardan ağır olması, tekrarlayan dirençli ve atipik mikroorganizmalarla enfeksiyonu olması nedeniyle gönderilmiş olan genetik immün yetmezlik panelinde *TNFRSF13B* geninde mutasyon saptandı. Bu mutasyon "Yaygın değişken immün yetmezlik 2" (CVID2) olarak adlandırılan, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara neden olan, antikor eksikliği, hipogamaglobülinemi ve antijene antikor yanıtı oluşturamamaya neden olan bir PİY idi. Hasta çocuk immünoloji bölümünce de değerlendirildi IVIG desteğinin devamı dışında ek önerileri olmadı. Hastanın izleminde akciğer bulguları ilerlemeye devam etti, galaktomannan pozitifleşti. Antifungal tedaviye karşın bulguları kontrol altına alınamadı, ALL tanısının 13. ayında kaybedildi. Bu olgu sunumu için aileden sözlü onam alındı.

## Tartışma

PİY tanısı ile izlenen hastalarda görülen malignitelerin sıklığı normal popülasyondan farklı olup en sık Non-Hodgkin lenfoma ve bunu takiben Hodgkin lenfoma görülür (2). PİY ilişkili malignitelerin yarısından fazlası ataksi telenjiektazi ve CVID tanılı hastalarda görülür. Wiskott-Aldrich sendromu, ağır kombine immün

yetmezlik, ve selektif IgA eksikliği olan hastalar ise malignite geliştiren PİY tanılı hastaların 1/3'ünü oluşturur (4). CVID, heterojen bir hastalık grubu olup intrensek B-hücrelerde ve T-hücrelerinde görülen defekt sonucu enfeksiyonlara yatkınlık yaratmaktadır, özellikle tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara neden olmaktadır (4). Hastamızın da benzer şekilde ALL tanısı almadan önceki dönemde de sık sık solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü vardı ve tedavi sırasında dirençli ve atipik mikroorganizmalara sekonder bakteriyemi görüldü. Bu hastalarda B-hücre sayısı normal veya artmış, serum IgG düzeyleri ise azalmıştır (4). Hastamızın tedavi başlanmadan önce yapılan ilk değerlendirmelerinde serum IgG düzeyi yaşına göre düşük bulunmuştu ancak IgA ve IgM düzeyleri normaldi. Periferik kan lenfositleri değerlendirildiğinde ise B-hücre düzeyleri yaşına göre normaldi. Tam olarak CVID hastalarında moleküler mekanizma anlaşılamamış olmakla birlikte ICOS, CD19, BAFF-R, TNFRSF13B, CD81 ve MSH5 ilişkili mutasyonlara sekonder hastalık görülebilmektedir (4). Hastamızda *TNFRSF13B* geninde mutasyon saptanarak tanı desteklendi. CVID tanılı hastalarda lenfoma, mide, meme, mesane, servikal epitelyal kanser sıklığındaki artış bilinmektedir ancak hematolojik maligniteler çok nadir olarak olgu takdimleri şeklinde belirtilmiştir ve erişkin yaştadır (5). Toh ve ark. (5) yaptığı bir çalışmada 228 CVID tanılı hastanın sadece birinde lösemi saptanmış olup bu hasta 55 yaşındadır. Bilgimize göre literatürde çocukluk çağında lösemi tanısı almış olan CVID hastası bildirilmemiştir ve bu nedenle olgumuz nadirdir. PİY'lerin klinik spektrumunun çok geniş olması nedeniyle özellikle PİY tanısı konulmadan önce malignite geliştiğinde tanı almaları daha da zorlaşır ve bu hastalar klinisyenin dikkati ile tanı alır. Bu nedenle sık tekrarlayan, tedaviye dirençli ve alışılmadık enfeksiyonlar maligniteli hastalarda görüldüğünde bu durumun sekonder hipogamaglobülinemi ile ilişkili olmayabileceği altta yatan bir PİY olabileceği unutulmamalıdır ve hastalar immün yetmezlik açısından araştırılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, et al. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey–two centers study. J Clin Immunol 2013;33:74-83.
2. Cekic S, Metin A, Aytekin C, et al. The evaluation of malignancies in Turkish primary immunodeficiency patients; a multicenter study. Pediatr Allergy Immunol 2020;31:528-36.
3. Mueller BU, Pizzo PA. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. J Pediatr 1995;126:1-10.
4. Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: implications for hematologists/oncologists. Am J Hematol 2011;86:48-55.
5. Toh J, Eisenberg R, Bakirhan K, et al. Myelodysplastic syndrome and acute lymphocytic leukemia in Common Variable Immunodeficiency (CVID). J Clin Immunol 2016;36:366-9.

# Kronik Miyeloid Lösemi T-lenfoblastik Krizle Başvuran Bir Lösemi Olgusu

**F. Burçin Kurtipek, F. Tuba Yıldırım, Turan Bayhan, Dilek Gürlek Gökçebay**

*Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*

## Giriş

Philadelphia (Ph) kromozomu t(9;22) (q34;q11), kronik miyeloid lösemili (KML) hastaların çoğunda ve akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocuk hastaların %5'inde bulunur. ALL'li hastalarda Ph kromozomu yüksek beyaz küre sayısı, erkek cinsiyet ve B-hücre fenotipi ile ilişkili olup prognozu daha kötüdür. Ayrıca Ph (+) ALL grubunda oluşan *BCR-ABL* füzyon geni sıklıkla p190 proteininin oluşumu ile sonuçlanırken, KML'de p210 proteini ortaya çıkar (1). KML kronik miyeloproliferatif bir hastalık olup, hastalar daha sıklıkla B-hücreli blastik krizle başvururken T-hücreli blastik kriz nadiren bildirilmiştir (2). Bu durumda Ph(+) T-ALL ve KML-T blastik kriz ayrımında güçlükler yaşanabilir. KML tanılı hastalar genel olarak kronik fazdayken saptanır ancak nadiren de olsa blastik krizle de başvurabilir. Burada KML-T lenfoblastik krizle prezente olan bir lösemi olgusu sunulacaktır. Hastadan ve ebeveyninden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

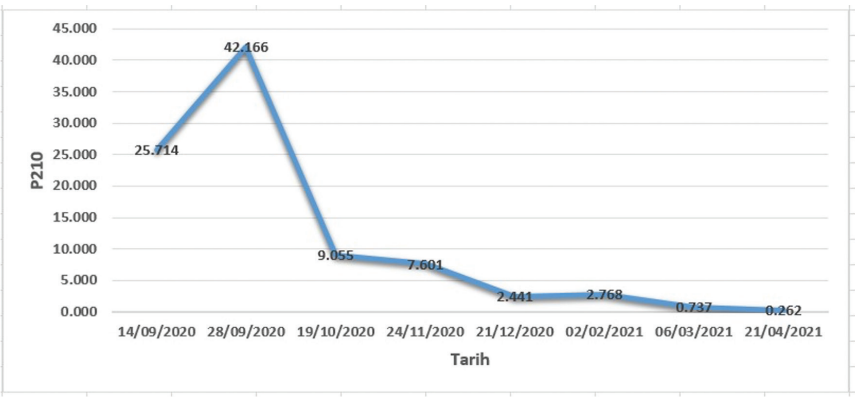
## Olgu Sunumu

On bir yaşında erkek hasta, yaygın lenfadenopati ve solunum sıkıntısı nedeniyle Somali'den merkezimize yönlendirilmişti. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu kötü, takipneik, bilateral akciğer bazallerinde solunum sesleri azalmış, bilateral submandibuler, servikal, aksiller konglomere lenfadenopatileri ve masif hepatosplenomegalisi mevcuttu; testisler inguinalde pake yapan lenfadenopati basısı nedeniyle ödemliydi. Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre sayısı 176.800/mm$^3$, hemoglobin 5,6 g/dL, trombosit sayısı 363.000/mm$^3$, laktat dehidrogenaz: 533 U/L, böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal sınırlardaydı. Hastanın akciğer grafisinde sinüsleri kapalı olup toraks ultrasonografisinde bilateral plevral efüzyon saptandı ve solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastaya oksijen desteği ve hidrasyon sağlandıktan sonra yapılan kemik iliği aspirasyon yaymasında geniş sitoplazmalı gevşek nükleuslu atipik hücreler %69 oranında izlendi ve akım sitometri sonucu T/NK hücreli lösemi ile uyumlu idi. Yapılan lomber ponksiyonunda santral sinir sistemi tutulumu pozitif olarak değerlendirildi. Sağ aksiller lenf nodu tanısal amaçlı eksize edildi ve patoloji sonucu T-lenfoblastik lenfoma olarak raporlandı. Hastaya akut lösemi ön tanısıyla ALLIC BFM 2009 protokolü başlandı. Üçüncü günde steroid tam doza geçildi, ancak solunum sıkıntısı ve masif splenomegalisinin (215x96 mm) olması, beyaz küre sayısının giderek artması nedeniyle L-asparaginaz

tedavileri öne çekildi ve yanıt görüldü. Sekizinci gün periferik yaymasında absolu blast sayısı >1.000, 15. gün kemik iliği yaymasında %22 blast, akım sitometride MRD %24 blast, 33. gün kemik iliği yaymasında %15 blast olması nedeniyle non-remisyon olarak değerlendirildi. Hastanın splenomegalisinde artış görüldü (200x90 mm). Tanı anında gönderilen sitogenetik analizinde t(9;22) p210 kopya sayısı 25,714 saptandıktan sonra tedaviye imatinib eklendi. Hastanın blastik fazda KML olması nedeniyle kemik iliği nakli (KİT) planlandı ancak uyumlu akraba veya yurt içi vericisi olmadığı için kemoterapi ile devam edilmesine karar verildi. HR1 blok öncesinde gönderilen genetik tetkikinde p210 kopya sayısı azalmakla birlikte, %6,7 oranında trizomi 8 saptandı. Birinci HR2 blok sırasında L-asparaginaz anafilaksisi gelişti tedavisine peg-asparaginaz ile devam edildi. İkinci HR1 blok tedavisi sırasında metotreksat infüzyonu alırken jeneralize tonik klonik nöbet geçirdi ve manyetik rezonans görüntülemesinde posterior reversibl ensefalopati sendromu ile uyumlu bulguları olması üzerine hastaya antihipertansif tedavi başlandı. İkinci HR blok sonrasında yetersiz sitogenetik yanıt alınması nedeniyle (p210 kopya sayısı 2,441) imatinib direnci düşünülerek nilotinibe geçildi. İmatinib direnci için gönderilen T815I mutasyonu negatif olarak sonuçlandı. Hastanın halen protokol 2 tedavisinde izlemine devam edilmektedir (Grafik 1).

## Tartışma

Kronik miyeloid lösemi (KML), hayatın ilk birkaç dekadında nadiren ortaya çıkar ve çocukluk çağı lösemilerinin %2-3'ünü oluşturur (3). Çocuk ve ergenlerde ortanca tanı yaşı 12,5 (1-18) yıldır. Hasta, klinik olarak üç farklı fazda başvurabilir: kronik faz, akselere faz, blastik kriz. Çocuklarda da pek çok hasta kronik fazda başvurur. Bu fazda hastaların çoğunda belirti bulunmamakta veya klinik hafif olmaktadır. Genel bir yorgunluk (%45), kilo kaybı (%17,5), ateş, solukluk, organomegali, özellikle splenomegali (%70), sık görülen başvuru bulgularındandır. Santral sinir sistemi, retinal, pulmoner bulgular, artrit, priapizm gibi bulgularda görülebilir. Lökosit sayısı genellikle 100.000/µL üzerinde ve periferik yaymada immatür miyeloid formlar hakimdir; bazofili ve eozinofili görülebilir. Trombositler sıklıkla (%60) 400.000/µL'nin üzerindedir, ancak trombositopeni de bulunabilir. Anemi değişken sıklıkta görülür (4). Kemik iliğinde miyeloid hiperplazi, normal bir miyeloid matürasyon ile birlikte myeloid:eritroid oranında artış bulunabilir; displastik bazofil ve




**Grafik 1.** Hastanın kemik iliği BCR-ABL p210 kopya sayısının zamana göre değişimi

eozinofiller görülebilir. Kronik fazda, perifer ve kemik iliğinde blast oranı %10'dan azdır. Akselere fazda, hem kemik iliğinde hem de periferde blast oranı, %10-19 civarındadır. Periferde bazofili (>%20), tedaviden bağımsız trombositopeni veya tedaviye cevapsız trombositoz, dalak boyutunda veya lökosit sayısında artış akselere fazda görülmektedir. Blastik krizde ise, kanda ve kemik iliğinde, blast sayısı %19'un üzerindedir. Blastik kriz, miyeloid, lenfoblastik veya mikst tipte görülebilir. Miyeloid blastik kriz daha sık görülmekte olup, prognozu daha kötüdür. Hastaların üçte birinde, lenfoblastik kriz görülür. Lenfoblastik tip kriz genellikle B öncül hücre kökenli olmakla birlikte, nadiren T-hücre kökenli de olabilir. Akselere ve blastik krize giren KML'li hastalarda, çift Ph kromozomu veya başka ek kromozom anomalilerinin bulunduğu bildirilmektedir (5).

Literatürde T-hücreli blastik kriz görülen 44 KML olgusunun tamamı erişkindir. KML'den T-blastik krize kadar geçen median süre 29 ay olup (B-hücreli blastik krize göre daha erken) 6 olguda önceden KML öyküsü olmadığı bildirilmiştir. Bu hastaların yarısında kemik iliği tutulumu saptanırken, ekstramedüller tutulum da (özellikle lenf nodu, karaciğer ve dalak) oldukça sıktır. Hastaların tamamında p210 pozitif saptanmış olup, yarısında eşlik eden kompleks karyotip saptanmıştır. Bu hastaların da prognozu kötü olup sadece 8 hastanın hayatta olduğu bildirilmiştir (2).

Ph(+) T-ALL oldukça nadir olup şimdiye kadar 23 adet olgu raporu sunulmuştur. Bunların %43'ü çocuk, çoğunlukla erkek, ortanca yaş 7,5 (aralık, 5-16) ve 16'sında ekstramedüller tutulum olduğu bildirilmiştir. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yapılan 8 olgunun 5'inde p210, diğerlerinde p190 pozitif tespit edilmiştir. Prognozu çok kötü olup 3 hasta dışında tamamı kaybedilmiştir (2). Bizim hastamızda da p210 pozitif, ekstramedüller tutuluma sahip, klasik ALL tedavisine yanıtı kötü olduğundan KML-T blastik kriz ön planda düşünüldü. Ancak uyumlu vericisi olmadığından KİT yapılamadı.

## Sonuç

Ph(+) T-ALL ve KML-T blastik kriz ayrımı her zaman tam olarak yapılamasa da her ikisinin de prognozu oldukça kötüdür. Bu hastalarda tirozin kinaz inhibitörlerinin tedaviye eklenmesinin yanı sıra, KİT ve diğer hücresel ve monoklonal antikor tedavileri de ön planda düşünülmelidir.

## Kaynaklar

1. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;340:1330-40.
2. Raanani P, Trakhtenbrot L, Rechavi G, et al. Philadelphia-chromosome-positive T-lymphoblastic leukemia: Acute leukemia or chronic myelogenous leukemia blastic crisis. Acta Haematol 2005;113:181-9.
3. Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. Blood 2019;133:2374-84.
4. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;341:164-72.
5. Valent P, Orazi A, Savona MR, et al. Proposed diagnostic criteria for classical chronic myelomonocytic leukemia (CMML), CMML variants and pre-CMML conditions. Haematologica 2019;104:1935-49.

# Hipereozinofilik Sendrom İzleminde Akut Lenfoblastik Lösemi Gelişimi: Olgu

Fikret Asarcıklı[1], Banu Oflaz Sözmen[1], Fatih Erbey[1], Rejin Kebudi[2]

*[1]Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*
*[2]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji, İstanbul*

## Giriş

Periferik kanda eozinofili (eozinofil sayısı ≥0,5x10$^9$/L) farklı durumlarda görülebilir ancak sebat eden hipereozinofili (eozinofil sayısı ≥1,5x10$^9$/L) ve organ etkilenmesi nadir görülmektedir. Hipereozinofili nedeniyle bir organ sisteminin etkilenmesi hipereozinofilik sendrom olarak tanımlanır. Hipereozinofilik sendrom varlığında altta yatabilecek reaktif ve neoplastik nedenler değerlendirilmelidir. Burada hipereozinofili ile başvuran ve izleminde akut lenfoblastik lösemi gelişen bir olgu verilerek, hipereozinofiliye tanısal yaklaşım gözden geçirilmiştir (Grafik 1).

## Olgu Sunumu

Yedi yaş 4 aylık erkek hasta son bir aydır olan mide ve boyun ağrısı, aralıklı ateş, kilo kaybı ve döküntü şikayetleri ile başvurdu. Özgeçmişinde tekrarlayan enfeksiyon ya da alerji öyküsü olmayan hastanın fizik muayenesinde, deride hafif kızarıklık dışında bir bulgusu yoktu. Tam kan sayımında, eozinofil (79,4x10$^9$/L) hakimiyetinde belirgin lökositoz (94x10$^9$/L) ve hafif normositer anemi (9,1 g/dL) saptandı. Periferik yaymada, displastik eozinofiller (Şekil 1A) görülürken miyeloid öncüller, bazofili ya da blast görülmedi. Laktat dehidrogenaz 308 U/L idi. Hipereozinofiliye neden olabilecek ilaç kullanımı, enfeksiyöz, alerjik, otoimmün etken, bağ dokusu hastalığı yoktu. Boyun, toraks ve abdomende kitle ya da patolojik lenfadenopati saptanmadı. Periferik kanın akım hücre incelemesinde anormal T-hücre artışı yoktu. Kemik iliğinde displastik ve normal eozinofil sayı artışı dışında akut ya da kronik lösemi, mastositoz, miyelodisplastik sendrom ya da miyeloprofileratif hastalık düşündürecek bulgu saptanmadı. Kemik iliği ve periferik kandan bakılan FIP1L1/PDGFRA füzyonu, PDGFRB, PDGFRB ve FGFRR1 yeniden düzenlemesi, JAK2, KIT ve BCR/ABL mutasyonu yoktu. Hipereozinofilinin organ tutulumları açısından değerlendirildiğinde sadece akciğerde bilgisayarlı tomografide dansite artışı, interstisiyal kalınlaşmalar ve her iki alt lobda multifokal konsolidasyon alanları görüldü (Şekil 1B). Hipereozinofilinin organ tutulumu olması nedeniyle metilprednizolon 2 mg/kg/gün dozunda başlandı.

Hastada FIP1L1/PDGFRA füzyonu saptanmadı ancak displastik eozinofiller, yüksek vitamin B12 düzeyi (>2000 pg/mL), artmış triptaz aktivitesi (16,4 µg/L), bilgisayarlı tomografide hafif hepatosplenomegali görülmesi

nedeniyle miyeloid varyant hipereozinofilik sendrom (M-HES) düşünülerek imatinib başlanması ve steroidin azaltılarak kesilmesi planlandı. Ancak tedaviyi kabul etmeyen ebeveynler kontrollere gelmedi.

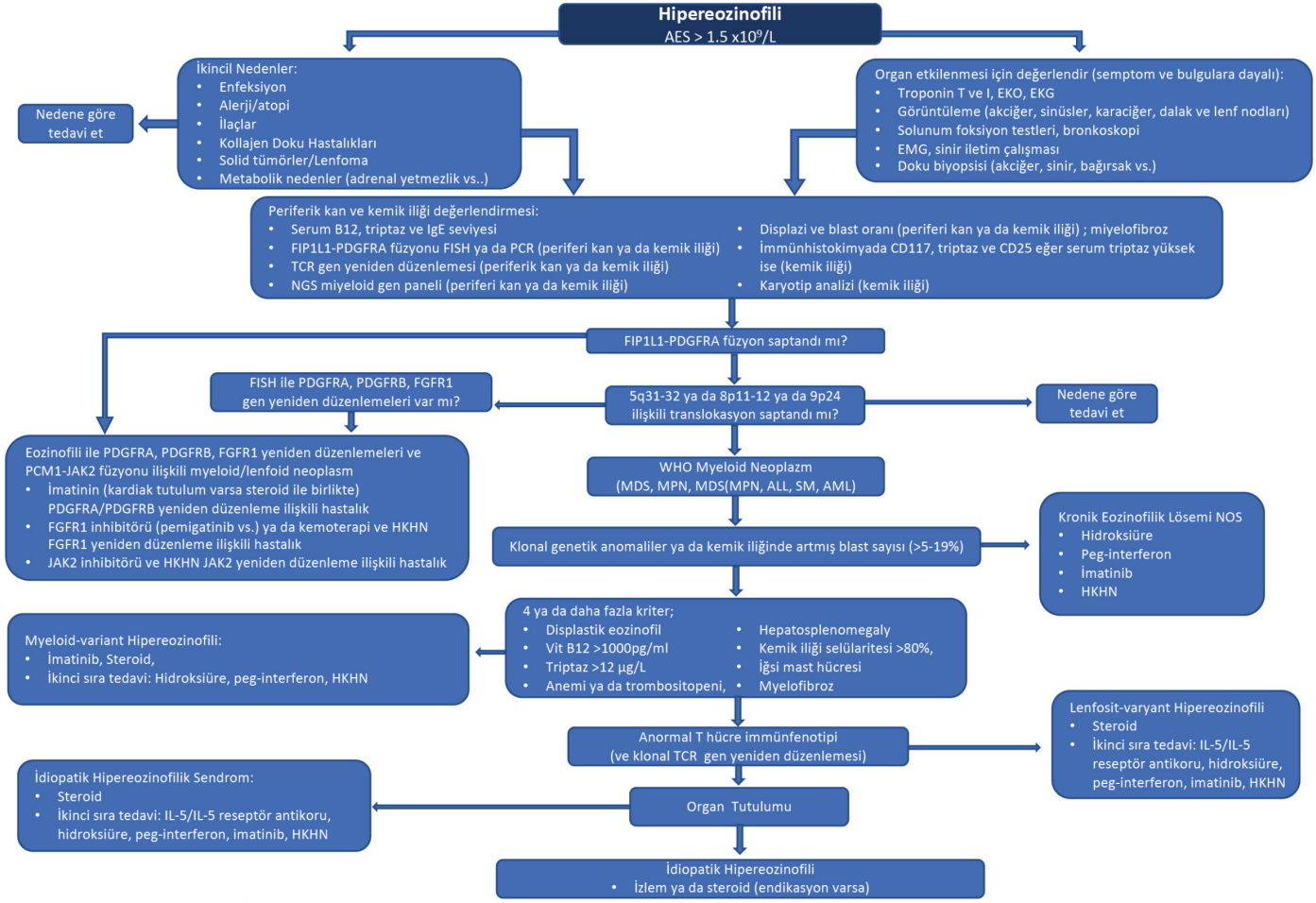
İlk başvurusundan 4 ay sonra ateş, belirgin halsizlik ve merdiven çıkamama yakınmaları ile başvurduğu başka bir merkezde, Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tanısı ile favipiravir kullanıldı [Anne, baba COVID pozitif, hastanın COVID polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) negatif ancak serolojisi pozitif saptandı]. Ciddi solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen desteği verildi. Bu dönemde hipereozinofilinin devam etmesi nedeniyle kemik iliğinin değerlendirilmesi istendi, ancak aile sedasyonu kabul etmedi. Hipereozinofilinin akciğer tutulumu ekarte edilemediği için yine de steroid 5 gün uygulandı. Aile takibine merkezimizde devam etmek istedikleri için ikinci kez hastanemize başvurdular. Hasta geldiğinde, serbest akım oksijen ile belirgin interkostal retraksiyonu, takipnesi ve kosta altında mid klavikular hatta 7 cm splenomegalisi vardı. Akciğer bilgisayarlı tomografisindeki değişiklikler COVID ile ilişkilendirilmedi ancak belirgin eozinofili tutulumu olarak yorumlandı (Şekil 1C). Hipereozinofilisi ($61,7x10^9$/L) ve hafif anemisi yanında trombositopeni ile periferik yaymada %1 blast ve displastik eozinofiller vardı. Aspirasyon ile yeterli kemik iliği alınamaması nedeniyle yapılan kemik iliği biyopsisinde HLA-DR, CD34, TdT, CD79a, CD19, CD10 pozitif pre-B-hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı konuldu ve hastaya AIEOP-Berlin-Frankfurt-Münster ALL 2017 (kontrol kolu) protokolü başlandı. Kompleks karyotip ve 14q32 bölgesinde translokasyon ile NGS'de IKZF1 ve PTPN11 delesyonu saptanan hastada floresan *in situ* hibridizasyonda (FISH) IGH-IL3, BCR-ABL1, ETV6-RUNX1 ve KMT2A ile TCF3 yeniden düzenlenmesi ve NGS ile MLPA çalışmasında CDKN2A, CDKN2B, PAX5, PAR1, ERG saptanmadı. Hastanın indüksiyon tedavisi sırasında yaygın ekstremite derin venöz trombozları gelişti ve LMWH tedavisi kemoterapi rejimi boyunca uygulandı. İndüksiyon sonunda remisyon elde edilmeyen ve konsolidasyon sonunda yüksek minimal rezidüel hastalık (MRD) değeri (qRT-PCR MRD: $10^{-2}$) olan hasta yüksek risk kolunda tedavi edilmektedir.

## Tartışma

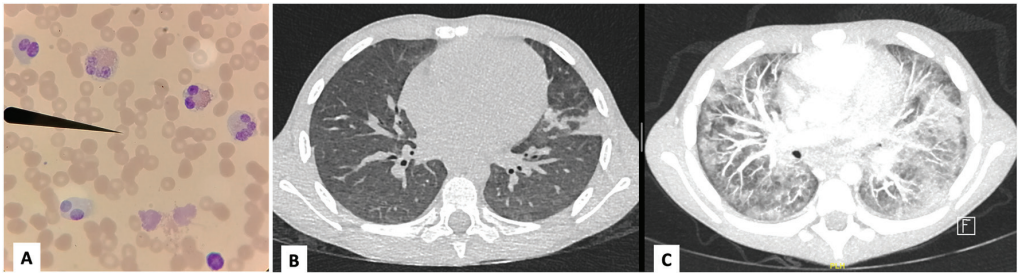
Hipereozinofili nadir görülen bir laboratuvar bulgusudur ancak sebat ettiğinde ya da organ tutulumu olduğunda muhtemel reaktif ve neoplazik nedenler sorgulanmalıdır. Hipereozinofili tedavisi, etiyoloji ve organ tutulumu göz önüne alınarak düzenlenmelidir (1). Buradaki olguda ilk başvuru anında hipereozinofili ile birlikte displazik eozinofiller, vitamin B12 ve serum triptaz aktivitesi yüksekliği yanında, FIP1L1/PDGFRA füzyonu negatif saptanmış ve akciğer tutulumu olması nedeniyle imatinib başlanmıştı.

Hipereozinofili ve hematolojik malign hastalık birlikteliği nadiren bildirilmiştir. Bir çalışmada eozinofilili 2.249 hastanın 5'inde (%0,2) ve hipereozinofililı 393 hastanın 20'sinde (%5,1) non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin lenfoma ve kronik lösemi olguları bildirilmiştir (2). Akut lenfoblastik lösemi ve hipereozinofili birlikteliği oldukça nadir ve genellikle olgu bildirimleri şeklindedir (3-5). Hipereozinofili ALL tanısından önce, ilk tanı anında ya da nükste görülebilir. Genellikle hipereozinofiliye B-hücreli ALL olguları eşlik ederken, nadiren T-hücreli ALL olguları da eşlik etmektedir. Bu nedenle hipereozinofili olguları tanıda ve izlemde hematolojik malin hastalıklar açısından incelenmelidir. Olgumuz da hipereozinofili nedeniyle ilk değerlendirildiği dönemden 4 ay sonra eklenen yeni klinik ve laboratuvar bulguları sonucunda B-hücreli ALL tanısı almıştır.

Hipereozinofili ile seyreden ALL olgularında genellikle görülen 5q ve 14q bölgeleri ile ilgili sitogenetik değişiklikler lökomogenez ve eozinofil yapımı ile ilişkilendirilebilir (3). Bu bölgeler sırasıyla *IL-3* ve *IGH*




**Grafik 1.** Hipereozinofili tanı algoritması




**Şekil 1.** (A) Displastik eozinofil, (B) Hipereozinofili ile başvurduğunda toraks görüntülemesi, (C) ALL ile başvurduğunda toraks görüntülemesi

genlerini içermektedir. Olguda 14q32 bölgesinin yeniden düzenlenmesi saptanmış ancak hangi kromozom ile translokasyon yaptığı belirlenememiştir. Tedavinin seyrinde FISH ile izlenen 14q32 yeniden düzenlenmesi saptanmamıştır. Hipereozinofili ile başvuran ALL olguları arasında tedaviye cevap oldukça farklıdır (3-5). Hipereozinofili ya da sıklıkla saptanan sitogenetik değişikliklerin prognostik bir önemi gösterilmemiştir. Bu nedenle hastalar klasik ALL kemoterapi protokolleri doğrultusunda tedavi edilmelidir (3-5). Bu olgu sunumu için hastanın kendisinden ve ebeveynlerinden izin alınmıştır.

## Sonuç

Hipereozinofili ile başvuran olgular uzun bir etiyoloji listesi ışığında değerlendirilmeli ve tedavi başlamadan önce özellikle neoplazik tanılar aydınlatılmalıdır. ALL olguları da klasik kemoterapi protokolleri ile tedavi edilebilir ancak tromboz gibi ek komorbiditeler için yakın izlenmelidir. Bu olgu sunumu için hastanın kendisinden ve ebeveynlerinden izin alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Dispenza MC, Bochner BS. Diagnosis and novel approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes. Curr Hematol Malig Rep 2018;13:191-201.
2. Jin JJ, Butterfield JH, Weiler CR. Hematologic malignancies ıdentified in patients with hypereosinophilia and hypereosinophilic syndromes. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3:920-5.
3. Parasole R, Petruzziello F, De Matteo A, et al. Hypereosinophilia in childhood acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis: Report of 2 cases and review of the literature. Ital J Pediatr 2014;40:36.
4. Odaman Al I, Akici F, Ersoy G, et al. A pediatric case of idiopathic hypereosinophilia preceeding precursor B-cell lymphoblastic lymphoma of nasopharynx. J Pediatr Hematol Oncol 2020;42:248-9.
5. Ayhan AC, Timur C, Ayhan Y, et al. Does hypereosinophilic syndrome precede common B acute lymphoblastic leukaemia in childhood? A case report. Acta Haematol 2012;127:90-2.

# Optik Sinir Tutulumu Olan Bir Akut Miyeloid Lösemi Olgusu

**Gülay Sezgin**

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi, Adana*

## Giriş

Akut lösemilerde orbital ve oküler lezyonlar, meninks ve testisten sonra üçüncü sırada yer alan ekstramedüller tutulum odağıdır. Hastalığın ilk başlangıcında veya relapsta görülebilir. Oküler ve orbital bulgular, dolaşımdaki lösemik hücrelerin uvea, retinal sinir lifleri, optik disk, diğer intraoküler dokular ve sıvılarda yerleşmesi sonucu meydana gelir. İntraoküler bulgular ayrıca hematolojik bulgulara (anemi, trombositopeni ve hiperviskoziteye bağlı iskemi, enfeksiyonlar) veya kemoterapiye (özellikle vincristine ve fludarabine sonrası optik atrofi) ikincil olarak da gelişebilir. İntraoküler belirtiler vitröz hücrelerin varlığı, retinal venöz konjesyon, optik sinir infiltrasyonu, retinal ayrılmalar, lokalize veya yaygın koroidal infiltrasyon, retinal kanama, neoplastik hipopiyon ve irisin infiltrasyonu sonucu olabilir. Optik sinir tutulumu santral sinir siteminin (SSS) lösemik hücreler tarafından direkt tutulumu veya artmış intrakraniyal basınca bağlı olabilir (1,2).

Burada SSS tulumu olmaksızın ani görme kaybı gelişen ve orbital manyetik rezonans (MR) incelemesinde optik sinir tutulumu saptanan relaps akut miyeloid tanılı bir hasta tartışılacaktır.

## Olgu Sunumu

Bir buçuk yaşında erkek hasta ateş, karın şişliği ve karın ağrısı şikayetiyle başvurduğu dış merkezde apse nedeniyle opere edilmiş. Yapılan kan tetkiklerinde beyaz küre sayısı 50.000x$10^3$/µL saptanınca kliniğimize sevk edildi. Hastanın yapılan fizik muayenede genel durumu orta, vital bulguları stabil, hepatosplenomegali ve servikal ve inguinalde lenfadenomegalileri mevcut idi. Laboratuvarda hemoglobin: 5,5 g/dL, beyaz küre: 51.500x$10^3$/µL, trombosit sayısı: 29x$10^3$/µL, laktat dehidrogenaz: 420 U/L, ürik asit: 3,6 mg/dL, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal idi. Periferik yaymada yaygın blastlar görüldü. Kemik iliği aspirasyonu (Kİa) akut miyeloid lösemi (AML) M0 ile uyumlu idi. Moleküler çalışmada MLL yeniden düzenlenmesi pozitif saptandı. Hastaya AML Kapizzi protokolü başlandı. Hasta üç ay tedavi aldıktan sonra tedaviye beş ay kadar gelmedi. Tekrar başvurduğunda hastanın relaps olduğu saptandı. Yapılan Kİa AML-M1 ile uyumlu idi. Hasta idame tedavi alırken her iki gözde görme kaybı sebebiyle çocuk acil polikliniğine başvurdu. Servise yatışının ardından yapılan göz muayenesinde görme keskinliği değerlendirilemedi, göz hareketleri serbest, ışık/obje

takibi mevcut, sağda rölatif aferan pupil defekti mevcut olup solda izlenmedi. Fundoskopik incelemede bilateral optik disk silik ve kabarık, hemorajik, makula soluk, yaygın retinal hemoraji saptandı. Orbital MR'e sağda daha belirgin olmak üzere optik sinirler kiazmaya kadar kalın görünümde, dinamik incelemede yoğun kontrastlanma mevcut, bulgular optik sinir tutulumunu desteklediği düşünüldü. Hastanın tekrarlanan KİA'da %5-7 blast mevcut idi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi normal saptandı. Kraniyal MR'da patoloji saptanmadı. Hastaya deksametazon tedavisi, intratekal tedavi verildi ve radyasyon onkolojisi konsültasyonu istendi. Hastanın izleminde nötropeni, sepsis ve akut respiratuar distres sendromu gelişti ve hasta kaybedildi.

## Tartışma

Oküler tutulum lösemi hastalarında %42-49 oranında görülen bir durumdur ve hastalığın ilk bulgusu olabilir. Russo ve ark.'nın (1) 180 çocukluk çağı lösemisi ve göz bulguları olan hastaları incelediklerinde oküler bulguların %66,6 oranında AML'de, %15,1 oranında ise akut lenfoblastik lösemide olduğunu saptamışlar. Her iki tip lösemide oküler ve orbital tutulumun artmış kemik iliği relapsı ve SSS tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (2). Arpaci ve Karagun (3) yaptıkları çalışmada lösemili çocuklarda optik sinirin MR incelemesinde, optik sinir kılıfında saptanan kalınlaşmanın erken SSS tutulumunun ilk bulgusu olabileceğini göstermişlerdir. Literatürde optik sinir tutulumu genellikle SSS tutulumu veya relapsı ile beraber tanımlanmıştır. Bu olguda BOS incelemesinde ve kraniyal MR'de SSS tutulumu saptanmamış olup izole optik sinir tutulumu bulundu. Tedavide intratekal tedavi, sistemik tedavi ve radyoterapi uygulanmaktadır. Oküler ve orbital tutulum pediatrik lösemilerde akılda tutulması gereken önemli ekstramedüller odaklardan biridir ve erken müdahale hastanın görme kaybını önleyebilir (4).

Hastanın ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

## Kaynaklar

1. Russo V, Scott IU, Querques G, et al. Orbital and ocular manifestations of acute childhood leukemia: Clinical and statistical analysis of 180 patients. Eur J Ophthalmol 2008;18:619-23.
2. Sharma T, Grewal J, Gupta S, et al. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: The ophthalmologist's role. Eye 2004;18:663-72.
3. Arpaci T, Karagun BS. Early detection of central nervous system relapse of pediatric leukemia with measurement of optic nerve sheath diameter on MRI. Curr Med Imaging Rev 2019;15:237-41.
4. Kaikov Y. Optic nerve head infiltration in acute leukemia in children: An indication for emergency optic nerve radiation therapy. Med Pediatr Oncol 1996;26:101-4.

# Akut Promiyelositik Lösemide Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromu, İntrakraniyal Kanama ve Serebellar Herniasyon

**Hale Ören**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*

## Giriş

Akut promiyelositik lösemi (APL) akut miyeloid lösemilerin (AML) 1-4 yaşta %5, 5-14 yaşta %8-12, 15-19 yaşta %15'ini oluşturur (1). APL'li hastaların >%90'ında t(15;17) pozitiftir. Tanıda lökosit sayısı <10.000/mm$^3$ ise düşük, ≥10.000/mm$^3$ ise yüksek risk kabul edilir (2,3). APL'de tedavi başlangıcında koagülopatiye yatkınlık nedeniyle yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (YDP) ve buna bağlı bulgular gelişebilir (2,4). Bu olgu sunumunda APL tanısı almış, indüksiyonda intrakraniyal kanama ve serebellar tonsillerde foramen magnuma doğru herniasyon gelişmiş bir hastanın takip ve tedavisi tartışılacaktır.

## Olgu Sunumu

On yedi yaşındaki erkek hasta beş gün önce başlayan yüksek ateş, kanlı ishal ve öksürürken kanlı balgam çıkarma yakınmalarıyla çocuk acil servisimize başvurdu. Fizik muayenesinde ateş yüksekliği dışında patoloji yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımında hemoglobin 12,2 g/dL, ortalama ertrosit hacmi 88 fL, retikülosit %1, beyaz küre sayısı 2.700/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı 400/mm$^3$, trombosit sayısı 7.000/mm$^3$ saptandı. Periferik yaymada şistositler ve blastlar izlendi, trombositler nadir tekliydi. protrombin zamanı: 15,2 sn, aPTT:40 sn, fibrinojen 1,0 mg/dL, D-dimer 29.500 ng/mL bulundu. Kemik iliği aspirasyon incelemesinde %80 oranında promiyelositler saptandı. CD13, CD15, CD33, CD117, MPO pozitif; HLA-DR negatifti. APL-yaygın intravasküler koagülasyon tanısı alan hastaya taze donmuş plazma, trombosit desteği ve kültürler alındıktan sonra geniş spektrumlu intravenöz (İV) antibiyotik başlandı. Başvuru lökosit sayısı <10.000 mm$^3$ olan hastaya AML-BFM 2013 protokolüne uygun olarak 25 mg/kg/gün olacak şekilde all trans-retinoik asit (ATRA) tedavisi verildi. Servis yatışının ikinci gününde hastada aniden şiddetli baş ağrısı, fışkırır tarzda kusma ve uykuya eğilim başladı; kan basıncı yükseklikleri ve kardiyak nabzın <60 atım/dk seyrettiği görüldü. İntrakraniyal kanamaya bağlı ve/veya primer hastalığının santral sinir sistemi tutulumu ile ilişkili kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) geliştiği düşünülen hastanın çekilen beyin bilgisayarlı tomografisinde sağ serebellar hemisferde ve beyin sapında lezyonlar tanımlandı; manyetik rezonans görüntülenme (MRG) genel durumu stabil olmadığından hemen yapılamadı. Beyin ödemine yönelik %3 NaCl infüzyonu ve deksametazon 10 mg/m$^2$/gün'den antiödem dozunda başlandı; İV sıvısı kısıtlandı. APL'de YDP'ye bağlı kanama sık görüldüğünden,

intrakraniyal kanama riski nedeniyle trombositleri 100.000/mm$^3$ üzerinde tutacak şekilde trombosit süspansiyonu ve TDP desteği verilmeye devam edildi. Kanamayı artırabileceği düşünülerek mobilizasyonu kısıtlandı. Hastanın durumu uygun hale gelir gelmez beyin MRG çekildi; sağ serebellar hemisfer ve sağ orta serebellar köşede kanama ile uyumlu sinyal değişiklikleri; vazojenik ödem ve serebellar tonsillerde foramen magnuma doğru 5 mm'lik herniasyon saptandı (Şekil 1).

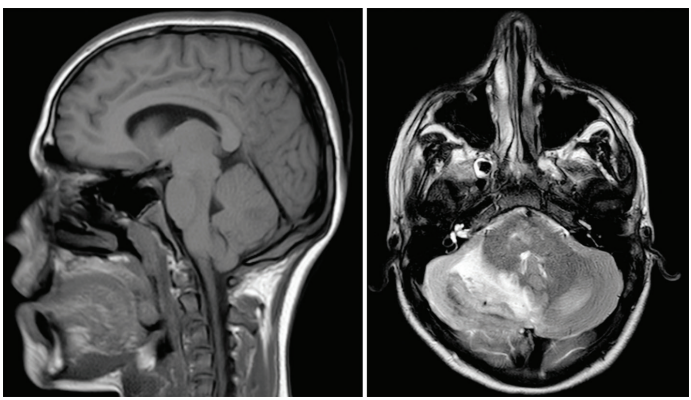
Kemik iliği FİSH ile yapılan moleküler genetik analizde t(15;17) pozitif saptandı. İzleminin 9. gününde lökosit sayısında artış (>10.000/mm$^3$) saptanması nedeniyle hastaya sitoredüksiyon amaçlı 100 mg/m$^2$/gün dozunda sitarabin İV yolla 24 saat devamlı infüzyon olarak 4 gün süre ile verildi. Hasta tümör lizis sendromu açısından yakın takip edildi. Genel durumu iyi olan, KİBAS bulguları gerileyen, kontrol radyolojik görüntülemelerinde aktif kanama saptanmayan hastaya izleminin 13. gününde AML-BFM 2013 protokolüne uygun olarak indüksiyon kemoterapisi (ATRA + AİE + sitarabin) başlandı. ATRA kullanımı sırasında diferansiasyon sendromu profilaksisi için 0,5 mg/kg/gün prednizon 15 gün verildi. Kontrol radyolojik görüntülemelerinde intrakraniyal kanama alanlarında regresyon ve herniasyonda tam gerileme saptandı. İntratekal sitarabin blok tedavinin 10. gününden sonra yapıldı. Beyin omurilik sıvısında blast görülmedi.

İndüksiyonun 28. gününde kemik iliği tam remisyondaydı ve t(15,17) negatifti. Tedavisinin AML-BFM 2019 protokolünde olduğu gibi ATRA + arsenik trioksit (ATO) + intratekal sitarabin ile sürdürülmesine karar verildi. Yedi blok ATRA, 4 kür ATO, 7 kez intratekal sitarabin tedavisini Temmuz 2019'da tamamladı. Tedavi kesimi sonrası, 18. aya kadar üç ayda bir gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile t(15;17) analizi yapıldı, hepsi negatif saptandı. Hastanın poliklinik izlemleri halen devam etmektedir. Hastadan onam alınmıştır.

## Tartışma

APL'de lösemik blastlardan doku faktörü, sistein proteaz, anneksin II, doku plazminojen aktivatör, ürokinaz benzeri plazminojen aktivatör reseptörü gibi faktörlerin salınımı hiperkoagülapati ve fibrinoliziste artışa neden olur (2,4). Trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, trombosit agregasyonunda rol oynayan podoplaninin artmış ekspresyonu ve enfeksiyonların varlığı koagülopati ve YDP gelişimine katkıda bulunur (2,5). Ek olarak elastaz artışıyla birlikte alfa-2 antiplazmin deplesyonu da fibrinolizisi artırır (4).

APL'de indüksiyonda intrakraniyal kanama ve pulmoner hemorajiler %10-15 oranında gözlenebilir ve erken kayıplara yol açar (4). Tanıda lökositoz, trombositopeni, PT ve aktive parsiyel tromboplastin



**Şekil 1.** MRG'de sağ serebellar hemisfer ve sağ orta serebellar köşede kanama ile uyumlu sinyal değişiklikleri; vazojenik ödem ve serebellar tonsillerde foramen magnuma doğru 5 mm'lik herniasyon

*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*

zamanı uzaması, fibrinojen düşüklüğü, D-dimer yüksekliği olması kötü prognoz göstergesidir (6,7). Periferik kanda yüksek beyaz küre sayısı kanama riskini öngörmede önemlidir (6); bu nedenle APL tanısı konur konmaz ATRA başlanması, kanama riski açısından hastanın yakın takibi, koagülasyon test sonuçlarının iyi izlenmesi, uygun destek tedavi ve lomber ponksiyon ve intratekal tedavinin tedaviye başladıktan sonra, koagülopatinin kontrolü ve kanama bulgusu olmadığından emin olunduktan sonra, geç yapılması (AML-BFM 2019 protokolünde 10. gün) önerilmektedir. Hastamızda kemik iliği aspirasyon incelemesiyle APL tanısı konmuş, ilk gün ATRA'ya başlanmıştır. Koagülopati bulguları nedeniyle hemen trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma desteği başlanmasına karşın 2. gün intrakraniyal kanama ve serebellar herniasyon gelişmiştir. Ani ortaya çıkan şiddetli baş ağrısı, fışkırır tarzda kusma ve uykuya eğilim semptomlarıyla birlikte kan basıncı yüksekliği ve bradikardi olması intrakraniyal kanama-herniasyon açısından çok uyarıcıdır; acil tanı ve tedavi morbidite ve mortaliteyi azaltır. Hastamızda acil yaklaşım ve gerekli tedaviyle nörolojik sekel gelişmemiştir.

Hastada genetik olarak t(15;17) *PML-RARA* füzyon geni gösterilmiş, intrakraniyal kanama geriledikten sonra AML-BFM 2013 kemoterapi protokolüne başlanmıştır. Ancak 2013'ten sonra yapılan çalışmalarda düşük risk hastalarda ATRA'nın ATO ile birlikte kullanımıyla %97-100 dolayında sağkalım elde edildiği, yüksek risk hastalarda indüksiyon tedavisine sitarabin ve antrasiklin (lipozomal daunorubisin veya idarubisin) eklenmesiyle sağkalımın benzer olduğu ve tedavinin daha az toksik olduğu bildirildiğinden, indüksiyon bloklarını alan hastada ATRA + ATO tedavisine (AML-BFM 2019 APL yüksek risk kolu) geçilmiştir (1-4,8). Hasta 2 yıldır tam remisyondadır. Protokolde önerildiği şekilde 18. aya kadar üç ayda bir t(15;17) takibi yapılmıştır (düşük risk hastalarda 12. aya kadar önerilmektedir).

ATRA başlandığında lökosit sayısında hızlı bir artış, kaşıntı, deride kuruluk, soyulma, stomatit, baş ağrısı, psödotümör serebri, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve diferansiasyon sendromu (%20-25) gözlenebilir. Diferansiasyon sendromu promiyelositik lösemik hücrelerin olgun nötrofillere farklılaşması sonucu oluşur. Ateş, perikardiyal ve plevral efüzyon, kilo artışı, solunum sıkıntısı, lökositoz ve trombozla karakterizedir; deksametazon verilmesi ile düzelir (2,9). Diferansiasyon sendromu profilaksisi için ATRA ile birlikte 0,5 mg/kg/gün prednisolon verilmesi önerilmektedir. ATO da APL'de lösemik hücreleri differansiye eder, apopitozu indükler (2).

APL'de güncel tedavi yaklaşımlarıyla hastaların sağkalım oranı artmıştır, ancak indüksiyonda hasta kaybının önlenmesi için hastaların tanı sırasında çok yakın takip ve erken tedavisi gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Creutzig U, Kutny M, Schlenk RF. Acute myelogenous leukemia. In: Bleyer A, Barr, R, Ries L, et al, (eds). Cancer in Adolescents and Young Adults, Pediatric Oncology, New York: Springer International Publishing AG, 2017. p. 135-48.
2. Aplenc R, Elgarten CW, Choi JK, Meshinchi S. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. In: Blaney SM, Adamson PC, Helman LJ (eds). Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology, eighth edition, Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021. p. 454-94.
3. Testi AM, Pession A, Diverio D, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: Results from the International Consortium for Childhood APL. Blood 2018;132:405-12.
4. Conneely SE, Stevens A. Advances in pediatric acute promyelocytic leukemia. Children 2020;7:1-11.

5. Kuchenbauer F, Buske C. Revisiting thrombocytopenia in acute promyelocytic leukemia. Leukemia 2018;32:1477-8.
6. Naymagon L, Mascarenhas J. Hemorrhage in acute promyelocytic leukemia: Can it be predicted and prevented? Leukemia Research 2020;94:e106356.
7. Rajpurkar M, Alonzo TA, Wang YC, et al. Risk markers for significant bleeding and thrombosis in pediatric acute promyelocytic leukemia; report from the Children's Oncology Group Study AAML0631. J Pediatr Hematol Oncol 2019;41:51-5.
8. Creutzig U, Dworzak MN, Bochennek K, et al. First experience of the AML-Berlin-Frankfurt-Münster group in pediatric patients with standard-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide and all-trans retinoid acid. Pediatr Blood Cancer 2017;64:e26461.
9. Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia. Br J Haematol 2019;187:157-62.

# MIS-C ve Lösemi: Olgu Sunumu

**V. Hülya Üzel, Murat Söker**

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi-Onkolojisi Bilim Dalı, Diyarbakır*

## Giriş

Çocukluk çağının multisistemik enflamatuvar hastalığının (MIS-C) koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonu ile ilişkili nadir bir komplikasyon olduğu düşünülmektedir (1). Hastaların büyük çoğunluğunda iki-dört hafta öncesinde geçirilmiş bir COVID-19 enfeksiyonu ya da pozitif olgu ile temas öyküsü mevcuttur ve SARS-CoV-2'ye karşı antikorlar pozitiftir. Otuz sekiz derecenin üzerinde ateşle getirilen çocuklarda döküntü, gastrointestinal semptomlar, el ve ayaklarda ödem, oral mukoza değişiklikleri, konjonktivit, lenfadenopati veya nörolojik semptomlardan en az ikisinin varlığında MIS-C'den şüphelenilmelidir (2). Bu yazıda ilk başvuruda MIS-C düşünülen ancak akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı alan hastayla ilgili deneyimimizi paylaştık.

## Olgu Sunumu

Daha önce bilinen bir hastalığı olmayan 2 yaşında erkek hasta bir haftadır devam eden ateş, iştahsızlık şikayeti ile başvurmuş olduğu hastanede COVID-19 temas öyküsü, ateş ve dudaklarda soyulmaları olması üzerine MIS-C ön tanısıyla çocuk kardiyolojiye sevk edilmiş. Anne-baba sağ ve sağlıklı, akraba evliliği yoktu. Yaklaşık bir ay önce ailede ve yakın akraba üyelerinde COVID-19 enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu orta, ateş: 38,7° derece, oral alımı azalmış, dudaklarda soyulma, alt dudak kenarında üzeri krutlanmış çatlak, bilateral servikal bölgede yaklaşık 1 cm boyutlarında lenfadenopati mevcuttu. Dalak kot altı 1 cm ele geliyordu. Hastada SARS CoV-2 polimeraz zincir reaksiyon (PCR) negatif, SARS-CoV-2 Ig G pozitif saptandı. Tetkiklerinde beyaz küre sayısı: 4,8/mm$^3$ (mutlak nötrofil sayısı: 1,38), hemoglobin: 7,4 g/dL, hematokrit: %22,7, trombosit sayısı: 114 K/UL, Pt: 13,2 sn, aPTT: 29 sn, fibrinojen: 329 mg/dL, alanin aminotransferaz: 11 U/L, aspartat aminotransferaz: 22 U/L, sedim: 99 mm/saat, serum demir: 35 µL/dL (50-120), demir bağlama kapasitesi: 183 µL/dL (118- 418), LDH: 299 U/L, ürik asit: 3,1 mg/dL, üre: 17 mg/dL, kreatinin: 0,22 mg/dL, glukoz: 98 mg/dL, trigliserid 115.2 mg/dL, CK: 98,CK-MB: 0,51 (0,6-6,3 ng/mL, troponin: 1,2 (0-19,8) ng/L, NTproBNP: 92 (70-133) pg/mL, CRP: 7,4 saptandı. Ekokardiyografisi normal olarak değerlendirilmişti.

Öykü, klinik ve laboratuvar bulgularıyla MIS-C düşünülen hastada hemen 2 gr/kg/gün 12 saatlik infüzyonla IVIG tedavisi ve geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmış. Bisitopenisi olan ve ateşi olan hastadan hematoloji konsültasyonu istendi. Hastanın periferik yayması değerlendirildi. Hipokromi (+), anizositoz,

poikilositoz, %28 PNL, toksik granülasyon pozitif, %8 monosit, %50 lenfosit (large), %14 atipik lenfosit ve trombositler yeterli kümeli görüldü. Hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. %80 blast saptandı. Blastlar irili ufaklı olup lenfoblast karakterinde izlenmiş olup bazı blastlarda yer yer vakuol ve çekirdekte yarıklanma izlendi (FAB morfolojisi L2). Hemofagositoz görülmedi. Hasta lösemi ön tanısıyla servisimize devralındı. Batın ultrasonografisinde özellik yoktu. Posteroanterior akciğer grafisinde mediyastende genişlik yoktu. Kemik iliği immünofenotiplemesi ve sitogenetik incelemeleri yapıldı. Sitogenetik incelemelerinde t(12;21) pozitif saptandı. İmmünofenotiplemesinde CD45: %100, cCD 79a: %94,2: CD19: %98,7 CD10: %97,3 saptanan hastaya Common B ALL tanısı konuldu. ALL-IC BFM 2009 tedavi protokolüne göre düşük risk (SRG) grubunda tedaviye başlandı. BOS tutulumu saptanmadı. Hasta şu anda remisyonda olup ALL-IC BFM 2009 reindiksiyon tedavisine devam etmektedir. Hastanın ebeveynlerinden bu yazı için onam alındı.

## Tartışma

Çocuklarda MIS-C olguları çok sık bildirilmeye başlandı. Erken tanı ve tedavi morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltacaktır (3). MIS-C'de klinik bulgular birçok sistemi ilgilendiren bulgularla kendini gösterir.

## Sonuç

Özellikle ateş MIS-C'de saptanan en önemli bulgudur (4). MIS-C nedeniyle takip edilen hastalarda ateş, sitopeni görülebileceğinden bu hastalarda viral enfeksiyonlar, hemofagositik sendrom (HLH) ve lösemi ayırıcı tanıda mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Gerektiğinde kemik iliği aspirasyonu yapılarak hemofagositoz ve lösemi araştırılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. N Engl J Med 2020;383:347-58.
2. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. N Engl J Med 2020;383:334-46.
3. Öcal Demir S, Tosun Ö, Öztürk K, et al. SARS-CoV-2 associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). A single center's experience. Minerva Pediatr (Torino) 2021 Apr 23. doi: 10.23736/S2724-5276.21.06327-8. Epub ahead of print
4. Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, et al. Discriminating multisystem inflammatory syndrome in children requiring treatment from common febrile conditions in outpatient settings. J pediatr 2021;229:26-32.e2.

# Kemik Kitlesi Şeklinde Başvuran Pediatrik Granülositik Sarkoma Olgusu

**Hüseyin Tokgöz[1], Ümran Çalışkan[2], Ayşe Şimşek[1]**

*[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Konya*
*[2]KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Konya*

## Giriş

Granülositik sarkom, miyeloid sarkom veya kloroma olarak da bilinen, miyeloblast ve immatür granülositleri içeren tümöral kitlenin, kemik iliği dışında başka bir anatomik bölgede ortaya çıkması olarak tanımlanır (1). Granülositik sarkom, akut miyeloblastik lösemi (AML) tanısından önce, AML ile eş zamanlı veya AML tanısından sonra ortaya çıkabilir. Miyelodisplastik sendrom, kronik miyeloid lösemi gibi miyeloproliferatif hastalıklar zemininde veya AML tedavisi ile remisyon elde edildikten sonra relaps olarak granülositik sarkom gelişebilir (1). Akut promiyelositik lösemi (APL) tanılı çocuklarda granülositik sarkoma çok nadir olup, genelde relaps durumlarında ve deri, diş eti, santral sinir sistemi, akciğer, mediasten, lenf nodları, testis gibi dokularda ortaya çıkmaktadır (2,3). Burada kemikte soliter kitle şeklinde ortaya çıkan ve granülositik sarkom (APL) tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

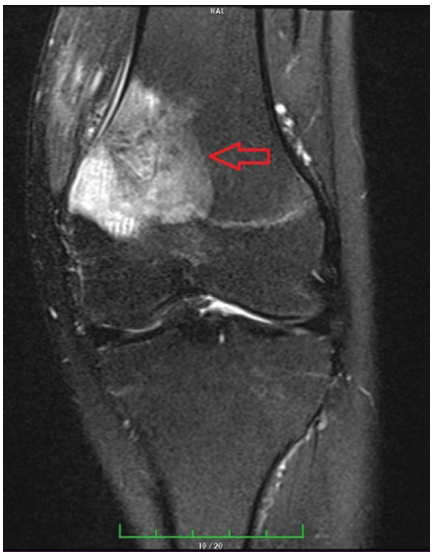
On beş yaşında kız hasta, son 3 haftadır mevcut olan, sol diz ağrısı ve sol dizde şişlik şikayeti ile başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, ateşi yok, vital bulguları normal, sol diz ekleminin 5 cm yukarısında şişlik mevcut olup, palpasyonda hafif ağrılı ve sert idi, ısı artışı yoktu. Lenfadenopati ve organomegalisi yoktu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Tam kan sayımında; beyaz kan hücresi: 4.800/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 2.800/mm$^3$, hemoglobin: 14,4 g/dL, trombosit sayısı: 303.000/mm$^3$ idi. Biyokimyasal olarak böbrek karaciğer fonksiyon testleri, serum ürik asit ve laktat dehidrogenaz düzeyi normaldi. Periferik yaymasında %60 nötrofil, %30 lenfosit, %10 monosit mevcut, eritrositler normokrom normositer, trombositler bol ve kümeli idi, blast görülmedi, granülositer seri erken elemanları görülmedi. Akciğer grafisi, batın ultrasonografisi normaldi. Sol diz manyetik rezonans (MR) incelemesinde; "Sol femur distal metafiz kesiminde, fizis hattına uzanan, 4x4 cm ebadında solid lezyon mevcut olup, medialde korteks destrukte etmekte ve yumuşak dokuya uzanmakta idi (Resim 1). Direkt grafide sol femur distal metafiz medyalinde milimetrik litik lezyonlar ve komşuluğunda lameller tarzda periost reaksiyonu görüldü. Osteosarkom dahil kemik tümörleri olabileceği düşünüldü. Hastaya öncelikle

iliak kemikten kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve normal olarak değerlendirildi, blast artımı ve metastatik odak izlenmedi. İliak kemik iliği aspirasyonundan çalışılan AML ve ALL mutasyon paneli normal geldi.

Hastadan genel anestezi altında sol femurdaki kemik lezyonundan biyopsi alındı. Biyopsi sonucunda, auer body içeren immatür promiyelositik hücre infiltrasyonu ve immatür miyeloid hücrelerin olduğu, granülositik sarkom (APL) ile uyumlu olduğu belirtildi. İliak kemik iliği aspirasyonundan çalışılan t(15;17) negatif idi. Tanıyı desteklemek için doku düzeyinde genetik çalışma yapabilmek için tekrar sol femur trucut kemik biyopsisi yapıldı. Biyopsiden yapılan imprint yaymasında auer body içeren patolojik promiyelositler görüldü. Biyopsi ile alınan kemik kitlesinden hazırlanan doku süspansiyonunda çalışılan t(15;17) yüksek oranda pozitif geldi.

Mevcut bulgularla hastaya izole femur kitlesi şeklinde prezente olan granülositik sarkoma (APL) tanısı kondu. Hastaya AML BFM 2013 protokolüne göre ATRA tedavisini de içeren standart risk kemoterapi kolu başlandı. Kemoterapi başlangıcından iki ay sonra MR çekilerek kitledeki küçülmenin değerlendirilmesi planlandı. Protokole uygun olarak hasta AIE ve AI bloklarını aldı. Blokları aldıktan sonra derin ve uzun süreli sitopeniler, nötropenik ateş ve beslenme problemi yaşandı. Tedavi öncesinde fizik muayene anormalliği olmamakla birlikte fankoni aplastik anemisi açısından bakılan DEB testi negatif geldi.

Tedavinin 2. ayı sonunda yapılan sol diz MR incelemesinde, 2 ay öncekine göre kitle boyutunda anlamlı bir değişme olmadığı görüldü. Bu sebeple yeniden hastadaki kemik kitlesinden biyopsi alındı. Biyopsi imprint yaymasında az sayıda lenfosit görüldü, blast ve patolojik promiyelosit izlenmedi. Biyopsinin patolojik incelemesinde; patolojik promiyelositik infiltrasyon olmadığı, yaygın nekroz alanı ve bunun etrafında yabancı cisim dev hücre reaksiyonu gibi histiyositik reaksiyon olduğu belirtildi. Doku süspansiyonunda t(15;17) negatif geldi. Dolayısıyla hastanın tedaviden fayda gördüğü düşünülerek hastanın kemoterapisine devam edilmesine ve ortopedi konsültasyonu istenerek, lezyon bölgesine kemik grefti konması açısından değerlendirilmesine karar verildi. Ancak hastanın 2. blok sonrasında derin nötropeni, sepsis ve tifilit tablosu ile kaybedildi. Bu olgu sunumu için aileden yazılı onam alındı.



**Resim 1.** Femur distal kesimindeki kitlenin manyetik rezonans görüntüsü

## Tartışma

Çocukluk çağında AML hastalarında kloromal tutulum %2-5 oranında görülmekte olup, cinsiyet farkı olmaksızın genellikle AML M2, M4 ve M5 olgularında görülür (1-4). Femurda miyeloid sarkom çok nadir olup, literatürde bir AML M7 olgusunda bildirilmiştir (5). Bu açıdan sunulan bu olgu literatüre katkı sağlayacaktır.

Granülositik sarkom şeklinde gelen APL olgularında tedavi tartışmalı olmakla birlikte standart APL tedavisi uygulanması önerilmektedir (2,3). Ne var ki izole kemik kitlesi şeklinde gelen APL olgularındaki yaklaşım, literatürde

örneği olmadığı için net değildir. AML BFM 2019 protokolünde yeni tanı APL olgularına sadece ATO ve ATRA önerilmekle birlikte, bizim olgumuzda izole kemik kitlesi olduğu için, bu tedavi yeterli olmayacağı düşünülerek, AML BFM 2013 protokolüne uygun olarak standart risk kemoterapisi ile beraber ATRA tedavisi düzenlenmiştir. Kemik iliği lösemik olmadığı için, gerek morfolojik olarak, gerekse sitogenetik olarak t(15;17) bakmak yoluyla remisyon değerlendirmesi sıkıntı oluşturmaktadır. Olgumuza AIE ve AI bloğu sonrasında (2 ay tedavi sonrasında) MR çekilerek kontrol yapılmış ve kitle boyutlarının aynı olduğu görülmüştür. Ne var ki yeniden yapılan biyopside kitlenin geniş nekroz alanları içerdiği ve tümöral doku içermediği görülmüştür. Bu da kemik kitlesi şeklinde granülositik sarkom olan hastalarda tedaviye cevabın, diğer yumuşak doku granülositik sarkom olgularında olduğu gibi, kitle boyutundaki küçülme ile değerlendirilmesinin yanlış olabileceğini göstermektedir. Hastaya ilave radyoterapi verilmeksizin kemoterapisine devam edilmesi, gerekirse ortopedi konsültasyonu istenerek kemik grefti konulması planlanmıştır. Ne var ki hasta nötropenik sepsis ve tiflit kliniği nedeni ile kaybedilmiştir.

Literatürde APL için granülositik sarkom şeklinde başvurunun son derece nadir olması ve izole femur kitlesi şeklinde başvurunun ilk örneği olmasından dolayı olgumuzun literatüre katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

## Kaynaklar

1. Xu LH, Wang Y, Chen ZY, Fang JP. Myeloid sarcoma is associated with poor clinical outcome in pediatric patients with acute myeloid leukemia. J Cancer Res Clin Oncol 2020;146:1011-20.
2. Yamashita Y, Isomura N, Hamasaki Y, et al. Case of pediatric acute promyelocytic leukemia presenting as extramedullary tumor of the mandible. Head Neck 2013;35:E310-3. doi: 10.1002/hed.23163.
3. Worch J, Ritter J, Frühwald MC. Presentation of acute promyelocytic leukemia as granulocytic sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2008;50:657-60.
4. Magdy M, Abdel Karim N, Eldessouki I, et al. Myeloid sarcoma. Oncol Res Treat 2019;42:224-9.
5. Čolović N, Bogdanović A, Vidović A, et al. [Granulocytic sarcoma of the femur in a patient with acute megakaryoblastic leukaemia]. Srp Arh Celok Lek 2011;139:805-8 (Serbian).

# Akut Lenfoblastik Lösemide Akım Sitometrinin Merkezi Sinir Sistemi Tutulumunu Değerlendirmedeki Rolü: Relaps Değil, Sadece Pleositoz!

**Işık Odaman Al**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İzmir*

## Giriş

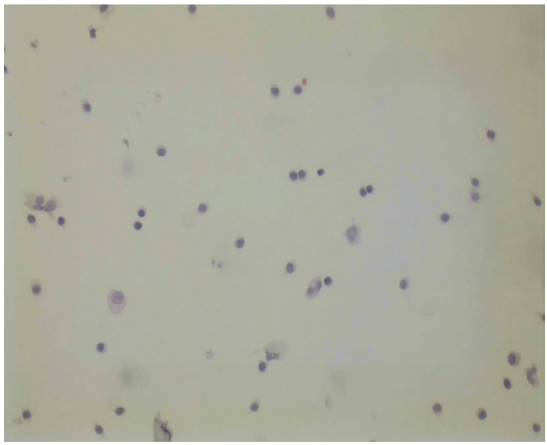
Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Günümüzde tam kür %80-90 hastada elde edilmesine karşın, %10-20 hastada hastalık tekrarı görülür. Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ise tanı sırasında %8-13 hastada görülürken, relapsların %30-40'ını oluşturur (1,2). Tüm lösemili çocukların ise %3-8'inde MSS relapsı görülür (3). Günümüzde halen önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Sistemik tedavilerdeki gelişmeler, MSS hedefli tedavilerin kişiselleştirilmesi ile sıklığı azalmasına karşın; ikincil kanserler, nörokognitif bozukluklar, endokrinolojik sorunlar uzun dönem MSS hedefli tedavilerin yan etkileri olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanıda beyin omurilik sıvısının (BOS) hücre sayımı ile birlikte sitomorfolojik incelemesi (SMİ), nörolojik muayene ve kraniyal manyetik rezonans inceleme kullanılır. Bilinen risk faktörleri hiperlökositoz, T-hücreli ALL, t(1;19), t(9;22), MLL ya da KMT2A yeniden düzenlenmesi varlığı, travmatik BOS ve hipodiploididir (4). MSS relapslarının çoğu tanı sırasında MSS tutulumu olmayan hastalarda görülmektedir (3). Bu nedenle de MSS tutulumunu saptamak için daha kesin yöntemlere ihtiyaç vardır.

BOS'nin akım sitometri (AS) ile incelenmesi klinikte rutin uygulamaya girmemiş olmakla birlikte hem az sayıdaki hücreyi saptamada, hem de hücre karakterini belirlemede oldukça faydalıdır (1). Bu yazıda ALL tedavisini tamamlamış olan bir hastada tedavisiz izlendiği dönemde görülen nörolojik bulgular ve MSS relapsını değerlendirmede AS'nin rolü anlatılacaktır.

## Olgu Sunumu

Beş yaşında kız hasta ateş nedeniyle gittiği dış merkezde sitopenisi saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 19 kg (50-75 p), boyu 112 cm (75-90 p) idi. Organomegali ve lenfadenopati saptanmadı. Periferik yayması lökoeritroblastozis ile uyumluydu ve atipik hücreler görüldü.

Kemik iliği incelemesinde %87 L1 tipi blast görüldü. AS Common B ALL ile uyumlu olarak sonuçlandı (CD10 %91, CD19 %86, CD22 %88, TdT %80, CD 79a %91). Translokasyonları t(9,22), t(4;11), t(1;19), t(12;21) FISH ve polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile çalışıldı ve negatif sonuçlandı. Sitogenetik incelemede hiperdiploidi saptandı. BOS incelemesinde hücre saptanmadı (Negeotte: 0/100 mcL), SMİ'de malign hücre görülmedi. Hasta BFM ALL-IC 2009 protokolüne göre orta risk (MRG) kabul edildi ve kemoterapisi başlandı. İzleminde tedaviye yanıtlıydı (8. gün mutlak blast sayısı: 63/$mm^3$; 15. gün M1 kemik iliği, MRD %0,01, 33. gün M1 kemik iliği). Hastanın tedavisine MRG kolunda devam edildi ve kemoterapisi sorunsuz olarak tamamlandı. Hasta tedavi kesiminden 1 yıl 3 ay sonra nöbet geçirme şikayeti ile başvurdu. Yaklaşık 1,5-2 dk süren farkındalığın kaybolduğu gözlerde sabit bakma ve 2 gün sonra uykuda iken çenede kilitlenme, gözlerde kayma, tüm vücutta jenelarize tonik klonik vasıfta nöbeti olmuştu. İleri tetkik için servise yatırıldı. Sekiz yaşında olan hastanın sistem muayenesi ve nörolojik muayenesi olağan saptandı. Biyokimyasal tetkikleri normaldi, elektrolit bozukluğu saptanmadı. Sitopenisi saptanmayan hastanın periferik yaymasında atipik hücre görülmedi. Kemik iliği incelemesinde remisyonda olduğu görüldü, blast saptanmadı. BOS'nin SMİ'de kuşkulu malign hücreler görüldü. Bunun üzerine hastada MSS relapsı düşünüldü. Kraniyal MR'de her iki talamus seviyesinde, sağ temporal lob düzeyinde kortikal-subkortikal alanda, sol temporal lob seviyesinde posteriorda subkortikal alanda T2A-FLAİR yüksek sinyalli, post-kontrast serilerde kontrastlanmayan, difüzyon kısıtlanması göstermeyen sahalar saptandı. Kontrastlı serilerde patolojik kontrastlanma saptanmadı. Viral ensefalit ve vasküler olaylar ile uyumlu olarak yorumlandı. Kraniyal MR venografi ve MR anjiyografide trombüse rastlanmadı. Uyku ve uyanıklık elektroensefalogramı normal olarak sonuçlandı. Hastanın klinik olarak stabil olması, BOS'da şüpheli malign hücrelerin olması nedeni ile 1 hafta sonra BOS incelemesi tekrarlandı. BOS'nin SMİ'de malign hücreler görüldü (Şekil 1). Sitosantrifüj edilerek bakılan BOS örneğinde gevşek kromatinli, dejenere hücreler görüldü. Ancak BOS örneğinin AS ile değerlendirilmesinde hücrelerin blast değil matür lenfosit olduğu görüldü. Böylece MSS relapsı tanısından uzaklaşıldı. Bir hafta sonra bir kez daha BOS incelemesi yapıldı ve mevcut hücre sayısında artış görülmedi, AS ile hücrelerin matür lenfosit olduğu bir kez daha doğrulandı (Tablo 1). Viral ensefalitlere yönelik BOS incelemesi normal olarak sonuçlandı. Nöroloji bilim dalı önerisi ile hastaya levetirasetam başlandı. Hasta ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. İki hafta sonra yürümede bozulma ve bacaklarda ağrı ile başvuran hastanın bilinci açık, kraniyal sinir muayenesi normal, kas gücü tamdı. Derin tendon refleksleri üst ekstremitede normoaktif iken, alt ekstremitede alınamadı. Hasta Guillain-Barré sendromu ön tanısı ile hastaneye yatırıldı. Tüm spinal MR'si normaldi, elektromiyografi (EMG) normal saptandı. Hastaya intravenöz immünoglobulin (IVIG) 0,4 g/kg/g olarak 5 gün süre ile uygulandı. Hasta IVIG'den fayda gördü



**Şekil 1.** BOS'nin histopatolojik olarak incelenmeside çoğu sitolitik ve dejenere görünümde, nükleer irileşme ve nükleer kontur düzensizliği olan çok sayıda lenfoid hücre izlenmektedir

*BOS: Beyin omurilik sıvısı*

| Tablo 1. BOS inceleme sonuçları | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tarih** | **Glikoz (mg/dL)** | **Protein (mg/dL)** | **Klor (mmol/L)** | **Lökosit (negeotte) 100 mikrolitre** | **Sitomorfolojik inceleme (SMİ)** | **Akım sitometri (AS)** |
| Nöbet ile başvuru | 58 | 28 | 125 | 280 | Kuşkulu, muhtemelen malign | |
| 1 hafta sonra | 55 | 30,2 | 123 | 1.000 | Malign | Matür B- ve T- lenfositler |
| 2 hafta sonra | 56 | 35 | 121 | 280 | Kuşkulu | Matür T-lenfosit ağırlıklı, B-lenfosit azalmış |
| 1 ay sonra | 49 | 32 | 123 | 2500 | Kuşkulu, muhtemelen benign | |
| BOS: Beyin omurilik sıvısı | | | | | | |

ve taburcu oldu. İzleminde 6 ay sonra çekilen kraniyal MR normal sonuçlandı. Hastanın hematoloji-onkoloji ve nöroloji bilim dalları tarafından takibine devam edilmektedir.

## Tartışma

MSS relapsında BOS'nin SMİ'si altın standart tanı yöntemidir. Spesifikliği >%95 iken, duyarlılığı <%50'dir. Yanlış negatiflik halen önemli bir sorundur. Özellikle hücre sayısının az olduğu örneklerde %20-60 oranında yanlış negatif sonuç verme oranı ile duyarlılığı düşüktür. Akım sitometri, örnekteki %0,9 oranındaki hücreleri saptayabilmesi nedeni ile MSS tutulumunu saptama daha duyarlıdır (5). Günümüzde neoplastik MSS tutulumu tanısında NCCN (Ulusal Birleşik Kanser Ağı) SMİ ile birlikte AS kullanımını önermektedir (5). Beyin omurilik sıvısı pleositozu MSS enflamasyonunun işaretidir ve >5 hücre/mcL olması olarak tanımlanır. Bilinen nedenler enfeksiyonlar, nörodejeneratif, otoimmün, vasküler hastalıklar, malignite ve travmadır. Bir kısmının ise nedeni açıklanamaz. Yapılan bir çalışmada BOS pleositozu olan kişilerin %53'ünde neden bulunamamıştır. En sık neden ise enfeksiyon, malignite olarak bildirilmiştir (6).

Bizim hastamız nörolojik şikayetler ile başvurmuştu ve BOS pleositozu saptanmıştı. Sitomorfolojik inceleme ile hücreler malign karakterde iken, AS'de matür lenfosit oldukları görülmüştü. Son yıllarda MSS tutulumunun AS ve SMİ ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur (1,2,5). Bu çalışmalarda AS, MSS tutulumunu saptamada SMİ'ye göre daha duyarlı bulunmuşken, bizim olgumuza benzer şekilde SMİ pozitif iken, AS ile negatif saptanan nadir olgular da bildirilmiştir (1,2,5). Çocuk ALL hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada 673 hastanın tanı BOS'yi AS ve SMİ ile incelenmiş ve SMİ ile pozitif saptanan 90 olgunun 24'ü AS ile negatif sonuçlanarak BOS tutulumu negatif kabul edilmiştir (2).

## Sonuç

Sonuç olarak, özellikle BOS'da hücre sayısının az olduğu, SMİ'nin şüphede bıraktığı olgularda AS ile BOS'nin incelenmesi MSS tutulumu tanısını koymada kullanılabilecek bir yöntemdir. Böylece yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçların önüne geçilebilir. Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Ranta S, Nilsson F, Harila-Saari A, et al. Detection of central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia by cytomorphology and flow cytometry of the cerebrospinal fluid. Pediatr Blood Cancer 2015;62:951-6.
2. Thastrup M, Marquart HV, Levinsen M, et al. Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: A Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study. Leukemia 2020;34:336-46.
3. Zhou F, Wen Y, Jin R, et al. New attempts for central nervous infiltration of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Cancer Metastasis Rev 2019;38:657-71.
4. Frishman-Levy L, Izraeli S. Advances in understanding the pathogenesis of CNS acute lymphoblastic leukaemia and potential for therapy. Br J Haematol 2017;176:157-67.
5. Bento LC, Correia RP, Alexandre AM, et al. Detection of central nervous system infiltration by myeloid and lymphoid hematologic neoplasms using flow cytometry analysis: Diagnostic accuracy study. Front Med 2018;5:1-9.
6. Brown B, Fidell A, Ingolia G, et al. Defining diagnostic approaches and outcomes in patients with inflammatory CSF: a retrospective cohort study. Clin Neurol Neurosurg 2018;172:105-11.

# Hiperlökositoz ve COVID-19 Enfeksiyonu ile Başvuran ve Başarılı Bir Şekilde Tedavi Edilen Bir Pediatrik AML Olgusu

**Nilgün Eroğlu, Yeter Düzenli Kar, İbrahim Eker**

*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar*

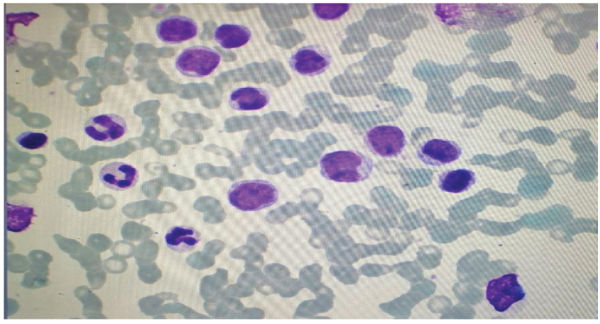
## Giriş

Hiperlökositoz (HL), akut miyeloid lösemi (AML) hastalarının %5 ile %20'sinde görülebilen, beyaz kürenin $100x10^9$/L'nin üzerinde olduğu bir klinik tablodur (1). Hiperlökositozun gelişmesinden iki ana patojenik faktörün sorumlu olduğu bildirilmiştir: yüksek lösemik tümör yüküne bağlı hızlı proliferasyon ve normal hematopoietik hücre olgunlaşmasında bozulmadır (1). Bu nedenle HL; lökostaz, tümör lizis sendromu ve yaygın intravasküler pıhtılaşma gibi komplikasyonlara neden olabilir. Yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tüm dünyayı etkileyen bir pandemiye yol açmıştır. COVID-19 hastalığının ortaya çıkışı, hematolojik maligniteler dahil olmak üzere ciddi hastalıkların yönetiminde yeni zorluklar ortaya çıkarmıştır (2). Bu yazıda COVID-19 ve HL ile başvuran yeni tanı AML hastası sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On üç yaşında erkek hasta, 5 günden beri devam eden 39 dereceyi bulan ateş şikayeti ile başvurdu. Dış merkezde oral amoksisilin-klavulonat başlanan hastanın fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açıktı. Kalp tepe atımı 110/dakika, solunum sayısı 20/dakika, vücut sıcaklığı 39 °C idi. 4 cm hepatomegalisi bulunan hastanın, splenomegalisi 5 cm ve traubesi kapalı idi. Servikal, aksiller ve inguinal çok sayıda sert, ağrısız ve en büyüğü 2 cm çapında lenfadenomegalileri mevcuttu. Solunum sistemi muayenesinde ral ve ronküs duyulmadı ancak oksijen satürasyonü 91 olan hastaya 4 Lt/dakikadan rezervuarlı maske ile oksijen başlandı. Yapılan tetkiklerinde hemogramında beyaz küresi 223.000/$mm^3$, kırmızı küre 4,2x106/$mm^3$, hemoglobin 9,3 gr/dL, hematokrit %28,2 ve trombosit sayısı 97.000/$mm^3$ idi. Periferik yaymada %100 miyeloblastik karakterde hücreler mevcuttu. Kan şekeri, üre, kreatinin, kan elektrolitleri normal sınırlardaydı. Laktik dehidrogenaz (1.306 Ü/L), ürik asit: 9,2 mg/dL, protombin zamanı: 19,4 (uluslararası normalleştirilmiş oran: 1,61), aktive protrombin zamanı 42, D-dimer: 24,1 mcgr/mL, fibrinojen: 226 mg/dL idi. Kemik iliği aspirasyonunda kemik iliğinin tamamen monoblastik tipte M4 tarzında blastlar ile infiltre olduğu (Şekil 1) görülen hastanın akım sitometride CD45 %99, CD15 %12, CD13 %95, CD33 %90, CD38 %93, cMPO

%62,0, CD64 %46, CD14 %30, CD117 %59,5, CD123 %85, HLADR %56 idi, CD, 3, 7, 19, 10, 20, cCD3 negatifti. Hasta AML M4 tanısı ile servise kabul edilip rasburikaz başlanıp, idrar alkalize edildi. 3000 cc/m$^2$'den sıvı başlanarak hidrate edildi. Meropenem, amikasin, vankomisin, klaritromisin tedavi dozunda, trimetoprim/sulfametoksazol profilaksi dozunda başlandı. Yatış sırasında COVID-19 testi yapılan hastanın 24 saat sonrasında testinin pozitif olduğu öğrenildi. Takiplerinin ikinci günü beyaz küresi sayısı 231.000/mm$^3$'e yükseldi. Hastaya 2 kez lökoferez yapıldı. AML-Intercontinental Berlin Frankfurt Münster (IC-BFM) 2019 protokolünün prefaz tedavi algoritmasına göre hastaya 1x20 mg/m$^2$/gün olacak şekilde sitarabin (ARA-C), hidroksiüre 2x20 mg/kg/doz, tioguanin 40 mg/m$^2$/gün olacak şekilde kademeli olarak tedaviye eklendi. Fosfor düzeyi 6,6 mg/dL olan hastaya antifosfat tedavisi başlandı. COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile hastaya intravenöz immünglobülin ve immün plazma tedavileri uygulandı. Endikasyon dışı onam alınarak favipiravir tedavisi başlandı. İzlemde beyaz küre düzeyi yatışının 3. gününde 107.090/mm$^3$ olarak saptandı. ARA-C dozu 2x40 mg/m$^2$/gün olacak şekilde artırıldı. Toraks BT'de infiltrasyon saptanmadı. Yatışının 5. günü beyaz küre 66.000/mm$^3$'e geriledi ancak amilaz ve lipaz düzeylerinde artış olunca pankreatik diyet, proton pompa inhibitörü başlandı. Abdomen ultrasonografide patoloji saptanmadı. İzlemde mikroskobik hematüri gelişmesi nedeni ile hidroksiüre 7. günde 1x10 mg/kg/doza azaltıldı. Yatışının 8. günü ARA-C 2x20 mg/kg/doz olacak şekilde azaltıldı, tioguanin ve hidroksiüre kesildi. Amilaz ve lipaz düzeylerinde yükseklik devam eden hastanın almakta olduğu antibiyotikler kesildi. 7. gün alınmış olan kontrol COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) negatif saptanan hastanın AML-IC-BFM 2019 protokolüne uygun olarak AIE bloğu başlandı. Hastanın sitogenetik sonuçlarında TP53 ve inv(16) (p13,q22)/t(16,16) p(13,q22) CEFB %75 pozitif saptandı. Takiplerde TP53 negatif saptanırken, inv 16 pozitifliğinin devam etmesi üzerine hasta yüksek risk grubuna alınarak insan lökosit antijen doku tiplendirmesinde 10/10 uyumlu kardeş donörünün olması nedeni ile kemik iliği transplantasyon programına alındı. Hastada COVID-19 ve HL'ye karşın komplikasyon gelişmeden izlemine devam edilmektedir.



**Şekil 1.** Kemik iliği aspirasyonunda monoblastlar

## Tartışma

AML ve COVID-19'un eş zamanlı görülmesi, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden iki hastalığı aynı anda tedavi etme konusunda zorluğa neden olur. Ulusal Kanser Araştırma Enstitüsü (NCRI) AML çalışma grubu, semptomlardan bağımsız olarak tedaviye başlamadan önce AML'li tüm hastaların COVID-19 açısından taranmasını önermektedir (3,4). Yeni tanı konulan AML hastalarında indüksiyon bloğunun acil başlanması gerekse de, COVID-19 için semptomatik bir hastayı test etmek veya COVID-19 enfeksiyonu için uygun yönetimi sağlamak için beklemek gerekebilir (5). Bu nedenle, NCRI AML çalışma grubu, mümkünse AML tedavisinin semptomlar düzelene ve PZR negatif olana kadar ertelenmesini önermektedir (4). Hastamızda, COVID-19 için tedavi başlayıp, HL tümör lizise neden olmadan prefaz protokolüne uygun olarak tedavi ederek ve AML

için indüksiyondan önce COVID-19 için negatif bir PZR elde etme yaklaşımını izledik. Lökoferezin erken dönemde de uygulanması hastalarda komplikasyon gelişmeden hayat kurtarıcı olabilir.

## Kaynaklar


1. Xu LH, Wang JW, Wang Y, et al. Hyperleukocytosis predicts inferior clinical outcome in pediatric acute myeloid leukemia. Hematology 2020;25:507-14.
2. Khan A, Ajmal Z, Raval M, et al. Concurrent diagnosis of acute myeloid Leukemia and COVID-19: a management challenge. Cureus 2020;12:e9629. doi: 10.7759/cureus.9629.
3. Paul S, Rausch CR, Jain N, et al. Treating leukemia in the time of COVID-19. Acta Haematol 2021;144:132-45.
4. AML working party COVID-19 recommendations. Last Accessed Date: 16.06.2020. Available from: http://www.cureleukaemia.co.uk/page/news/523/aml-working-party-covid-19-recommendations.
5. Percival MEM, Lynch RC, Halpern AB, et al. Considerations for managing patients with hematologic malignancy during the COVID-19 pandemic: the Seattle strategy. JCO Oncol Pract 2020;16:571-58.

# Tanıda Vertebral Tutulum Saptanan İki Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

**Mediha Akcan[1], Yusuf Ziya Aral[1], Özgür Cartı[1], Mutlu Çobanoğlu[2], Tolga Ünüvar[3]**

*[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Aydın*
*[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Aydın*
*[3]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Aydın*

## Giriş

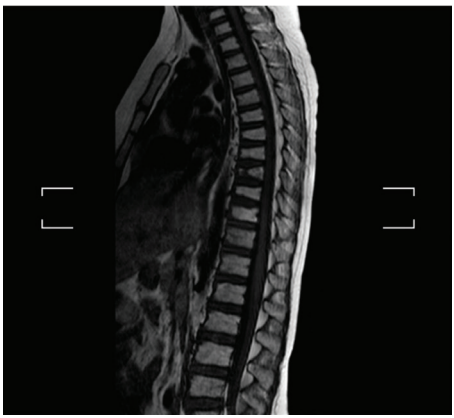
Kemik ağrısı, osteonekroz, patolojik kırıklar, kemik deformitesi, hareket kısıtlılıkları ve osteopeni akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanı ve tedavisi sırasında veya tedavi kesiminden sonra ortaya çıkabilen iskelet sistemi komplikasyonlarıdır. Bu komplikasyonlar hastanın mobilitesini ve dolayısıyla yaşam kalitesini etkileyebilmekte, bazen de cerrahi müdahale gerektirmektedir. Özellikle osteoporoza bağlı vertebra fraktürleri ALL tedavisi ve sonrasındaki kas-iskelet sistemi morbiditesinin önemli bir nedenidir. Vertebra fraktürleri tanıda %16, tedavi sırasında %10-40, tanıdan sonraki dört yıllık takip süresinde kümülatif insidansı %26 olarak bildirilmektedir (1,2).

Bu çalışmada tanı anında vertebra lezyonları ve yükseklik kaybı olan iki olgu sunulmuştur (olguların ailelerinden bu makale için onam alınmıştır).

## Olgu Sunumu

**Olgu 1:** Karın ağrısı yakınması ile başvuran yedi yaşındaki kız olgu tetkiklerinde pansitopenisi olması nedeniyle akut lösemi ön tanısı ile sevk edildi. Başvuruda karın ağrısı ile birlikte bel ağrısı ve kemik ağrısı mevcuttu. Tam kan sayımında hemoglobin: 8,9 gr/dL, lökosit sayısı 2.440/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 310/mm$^3$, trombosit sayısı: 47.000/mm$^3$, laktat dehidrogenaz (LDH): 235 U/L, sedimentasyon: 110 mm/saat, ürik asit: 9,8 mg/dL idi. CALLA (+) B-hücreli ALL tanısı konulan hastaya ALL IC-BFM 2009 tedavi protokolü remisyon indüksiyon fazı başlandı. Steroid tedavisi ile birlikte bel-sırt ağrısının devam etmesi üzerine çekilen vertebra bilgisayarlı tomografisinde T6-T10 vertebra korpusu anterior kesiminde yükseklik kaybı olduğu görüldü. Ortopedi tarafından spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile de değerlendirilen olguda T8 vertebra korpus anterior kesiminde ılımlı yükseklik kaybı, torakal 8 vertebra korpus alt end plate'inde ve L5 vertebra korpus üst end plate'inde yağ baskılı serilerde sinyal artışı, S1 vertebra korpusunda hipointens odaklar görüldü (Şekil 1). Olguya TLSO (gövde ortezi) önerildi. 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeyi 11,8 ng/mL (15,7-60,3) olarak gelmesi üzerine kalsiyumdan zengin beslenme ve D vitamini tedavisi başlandı.

İdame tedavisine başlandıktan sonra özelikle bacaklarda güçsüzlük, halsizlik ve göğüs kafesinde batar tarzda ağrı şikayeti olması üzerine hasta tekrar kemik sağlığı açısından değerlendirildi. Remisyon indüksiyon tedavisi sırasında vertebrada çökme kırığı, kemik mineral dansitometrisinde [çift enerjili X-ışını absorbsiyometri (DEXA)] yaşa göre lomber bölge Z-skorunun -3,2 SDS'de olması nedeniyle çocuk endokrinoloji bölümü tarafından pamidronat tedavisi önerildi. Pamidronat tedavisi sonrası batar tarzda ağrıları azaldı. Tedavisinin üçüncü ayında çekilen spinal MRG'sinde vertebralar normal, DEXA'da Z-skoru -1,8 SDS olduğu görüldü ve ikinci doz pamidronat tedavisi verildi. Olgu iki kür pamidronat tedavisi sonrası, halen idame tedavisinde sorunsuz olarak izlenmektedir.



**Şekil 1.** Olgu 1 spinal MRG (T1): T8 vertebrada yükseklik kaybı

*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*

**Olgu 2:** Altı yaş dokuz aylık kız olgu sırt ve karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Tam kan sayımında hemoglobin: 10,4 gr/dL, lökosit sayısı: 3.300/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 790/mm$^3$, trombosit sayısı: 105.000/mm$^3$, LDH 1.316 U/L idi. CALLA (+) B-hücreli ALL tanısı konulan olguya ALL-IC BFM 2009 protokolü remisyon-indüksiyon kemoterapisi başlandı. Tanı anında sırt ağrısının belirgin olması ve fizik muayenesinde torako-lomber bölgede bileşkesinde hassasiyeti olması nedeniyle çekilen vertebral kolon MRG'sinde T2-T5-T6-T7-T11-T12 ve L1 vertebra gövdelerinde lösemik tutuluma işaret eden lezyonlar (Şekil 2) görüldü. Tedavi süresince steroid tedavisi ile birlikte çökme fraktürü gelişmesini önlemek için ortopedi tarafından TLSO gövde ortezi önerildi. 25(OH)D düzeyi 18,7 ng/mL (15,7-60,3) saptanan olguya çocuk endokrinoloji bölümü tarafından kalsiyumdan zengin beslenme ve D vitamini profilaksisi önerildi. Remisyon indüksiyon protokolündeki bir aylık steroid tedavisi sonrası kontrol vertebra MRG'sinde lezyonlarda ilerleme olmadığı ve artık fraktür riski taşıyan bir lezyonun olmadığı görüldü. Olgu halen TLSO korsesini kullanmakta ve kemoterapisi devam etmektedir.



**Şekil 2.** Olgu 2'nin tanı anındaki vertebra MRG (T2): T2-T5-T6-T7-T11-T10-T12 ve L1 vertebra gövdelerinde multipl T2A'da silik izo-hafif hiperintens, T2A ve yağ baskılı serilerde sinyal artışı gösteren, postkontrast serilerde daha çok periferik tipte opaklaşmanın izlendiği lezyonlar mevcuttur

*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*

## Tartışma

ALL tanılı çocuklarda iskelet komplikasyonlarının gelişimi multifaktöriyeldir. Steroid kullanımı, kemoterapi protokolünde kemik toksisitesine yol açan diğer ilaçlar (metotreksat vb.), düşük 25(OH)D düzeyleri, büyüme

hormonu/insülin benzeri büyüme faktörü aksının bozulmuş olması, diyet, immobilite, düşük fiziksel aktivite (özellikle günümüzde koronavirüs pandemisi günlerinde), egzersiz kapasitesinde azalma bu faktörler arasında sayılabilir (2,3). Özellikle tanı sonrasındaki ilk iki yıl iskelet komplikasyonlarının gelişimi açısından hastaların yakın takibi gereklidir. Tanı ve tedavi sırasında; vertebra cisminin metabolik olarak aktif trabeküler kemikten oluşması, kortikal kemiklerde kemik döngüsünün daha düşük olması ve kemik yüzey/volüm oranın da daha düşük olması nedeniyle vertebra fraktürleri-hasarı daha sık görülmektedir. Özellikle tanı anında vertebra lezyonlarının olması ve DEXA Z-skorlarının düşük olması tedavi sürecindeki iskelet komplikasyon gelişiminin bir işareti olabilir. Oluşmuş olan lezyonların iyileşme döneminde kemikte yeniden şekillenmenin etkisi ile uzun dönem kemik deformitelerine de (skolyoz vb.) yol açabileceği unutulmamalıdır (4). Bu nedenle tanı sırasında özellikle sırt-bel ağrısı ile gelen çocuklarda vertebra değerlendirmesinin hastaların tedavi süresince daha ağır iskelet komplikasyonu gelişimini öngörmede ve önlenmesinde önemli olacağını düşünüyoruz.

## Kaynaklar

1. Cummings EA, Ma J, Fernandez CV, et al. Incident vertebral fractures in children with leukemia during the four years following diagnosis. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:3408-17.
2. Davies JH, Evans BA, Jenney ME, et al. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63:1-9.
3. Arikoski P, Voutilainen R, Kroger H. Bone mineral density in long term survivors of childhood cancer. J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16:343-53.
4. Ward LM, Ma J, Lang B, et al. Bone morbidity and recovery in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a six-year prospective cohort study. J Bone Miner Res 2018;33:1435-43.

# Mikrogranüler Varyant Akut Promiyelositik Lösemi Olgusu

Melek Işık, Hüsniye Neşe Yaralı

*Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*

## Giriş

Akut promiyelositik lösemi (APL) anormal promiyelositlerin proliferasyonu ile karakterizedir ve Fransız-Amerikan-İngiliz morfolojik sınıflamasına göre akut miyeloid lösemi (AML) M3 alt grubu olarak sınıflandırılır. APL'de tipik olarak görülen granüllü blastlar, Auer rodlar ile morfolojik olarak tanı konulması kolaydır. All-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) tedavisine özgün yanıt verdiği için erken tanı konulması önemlidir. APL'de erken dönemde görülen tromboz ve kanamalar mortalitenin önemli sebebidir. Ancak APL'de %10-15 oranında görülen APL'nin mikrogranüler varyantını (M3v) granüllerin hafif olması, genellikle Auer rodların olmaması ve katlanmış bilobule çekirdekli blastları olması nedeni ile tanımak güçtür (1). Akut monositik lösemi ile karışabileceği akılda tutulmalı ve tanıda akım sitometri ve sitogenetik sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir.

## Olgu Sunumu

Altı yaş 9 aylık kız hasta halsizlik, bulantı, kilo kaybı, 3 gündür olan burun kanaması ve vücutta morluk şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde deride peteşi ve ekimotik lezyonları tespit edildi. Tam kan sayımında hemoglobin: 10,5 g/dL, beyaz küre sayısı: 7,8x$10^3$/µL, trombosit sayısı: 5,0x$10^3$/µL idi. Periferik kan yayması değerlendirmesinde %56 oranında bazofilik stoplazmalı, monosit benzeri, lobulasyon gösteren, çoğunluğu granülsüz ve Auer rod içermeyen blastlar izlendi. Eritrositler normokrom normositer idi. Mikroanjiyopatik değişiklikler izlenmedi (Şekil 1).

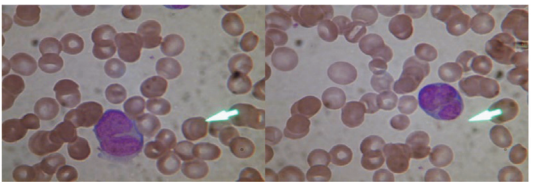
Kemik iliği aspirasyonunda %99 oranında çoğunluğu granülsüz, çekirdekleri lobule, 2-3 nukleolus içeren, Auer rod içermeyen blastlar; nadiren de ince granüllü blastlar izlendi (Şekil 2).

Kemik iliği akım sitometrik incelemesinde MPO, CD34, CD13, CD117, CD15, CD2, CD7 pozitif, CD33, HLA-DR, CD56, CD3 ve CD5 negatif saptandı. Hastada kemik iliği morfolojisi ve akım sitometri sonuçları ile AML tanısı kondu. Hastada koagülopatiyi düşündürecek klinik ve laboratuvar bulgusu veya kanama bulgusu yoktu. Kemik iliğinden gönderilmiş olan sitogenetik ve FISH incelemesinde t(15;17) pozitif bulunması ile APL M3v tanısı konuldu. Başlanmış olan AML indüksiyon kemoterapisine ATRA eklendi. Hasta kemoterapi sonrasında halen remisyonda izlemine devam etmektedir. Olgu sunumu için aileden aydınlatılmış onam alınmıştır.

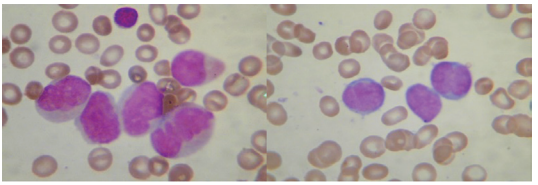
## Tartışma

APL'nin nadir bir alt tipi olan mikrogranüler varyant morfolojik olarak klasik APL blastlarından farklıdır ve miyelomonositik veya monositik AML ile karışabilir. Mikrogranüler varyant APL'de genellikle klasik APL'deki lökopeninin aksine bayaz küre sayısı normal veya yüksektir (2).

İmmüno fenotiplendirmede klasik APL'de genellikle CD13, CD33, CD64 ve CD117 pozitiftir. CD34 ve HLA-DR ise zayıf ekspese edilir. Ancak APL M3v klasik APL'den daha heterojen bir immünofenotipe sahiptir, CD2 ve CD34'ün birlikte ekpresyonu APL M3v için belirleyici bir özelliktir (3).



**Şekil 1.** Periferik kan yaymasında bazofilik stoplazmalı, monosit benzeri, lobulasyon gösteren, çoğunluğu granülsüz ve Auer rod içermeyen blastlar görülmektedir



**Şekil 2.** Kemik iliği aspirasyonunda çoğunluğu granülsüz, çekirdekleri lobule, 2-3 nukleolus içeren, Auer rod içermeyen blastlar ve nadiren de ince granüllü blastlar görülmektedir

AML düşünülen hastalarda akım sitometri sonuçlarının APL M3v açısından da dikkatli değerlendirilmesi ve t(15;17) sonuç takibinin yapılması , ATO ve/veya ATRA tedavileri başlanması açısından önemlidir. Böylece APL'de erken dönemde koagülopati sebebi ile olan ölümler önlenebilir (4).

## Kaynaklar


1. Aksu T, Fettah A, Bozkaya İO, et al. Acute promyelocytic leukemia in children: a single centre experience from Turkey. Mediterr J Hematol Infect Dis 2018;10:e2018045.
2. McDonnell MH, Smith ET Jr, Lipford EH, et al. Microgranular acute promyelocytic leukemia presenting with leukopenia and an unusual immunophenotype. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2017;10:35-8.
3. Nagendra S, Meyerson H, Skallerud G, et al. Leukemias resembling acute promyelocytic leukemia, microgranular variant. Am J Clin Pathol 2002;117:651-7.
4. Rashidi A, Fisher SI. Prompt all-trans retinoic acid administration and early death in acute promyelocytic leukemia: what does the evidence say? Leukemia 2014;28:2425-6.

# Akinetik Mutizm, Anemi ve Lökopeni Bulguları Olan, Beyin Omurilik Sıvısında COVID-19 Antikoru Saptanan Bir Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

Nazan Sarper[1], Sema Aylan Gelen[1], Hafize Emine Sönmez[2], Bülent Kara[3]

*[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli*
*[2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli*
*[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Kocaeli*

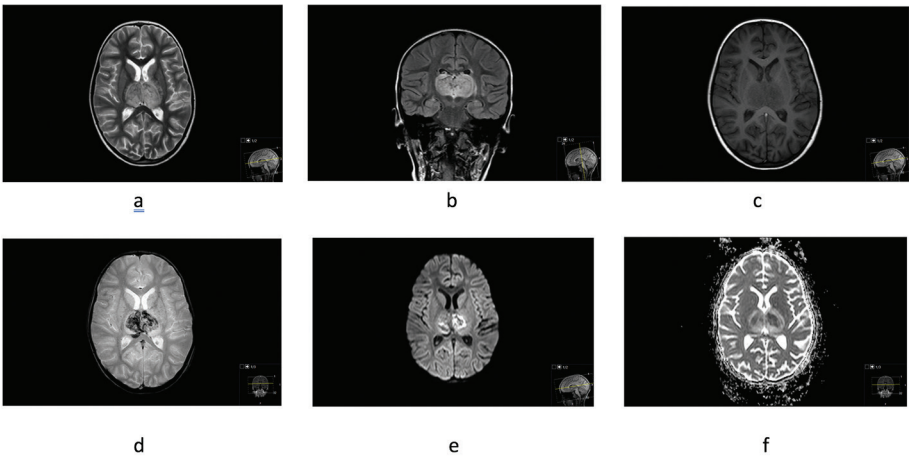
## Giriş

Lösemi tanısı sırasında ortaya çıkan akinetik mutizm tablosunun etiyolojik değerlendirmesi.

## Olgu Sunumu

19.05.2021'de halsizlik, baş ağrısı, karın ağrısı, mide bulantısı, konuşmama nedeniyle, 5,5 yaşında kız hasta çocuk hekimi tarafından çocuk romatoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Şubat ayı ortalarında haftada bir kez dışkılayacak kadar ciddi kabızlık ve iştahsızlık başlamış. Laktüloza cevap alınamamış. Birçok doz magnesie calcinee verilmiş, kabızlığı düzelmiş. 13 Nisan'da baş ağrısı, özellikle akşamları artan 37,2 °C'ye kadar yükselen koltuk altı ateş, uykuya eğilim, iştahsızlık, konuşmama, sorulanları başını sallayarak yanıtlama başlamış. Bisitopenisi nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonunda bir patoloji bulunmamış, B12 tedavisi başlanmış ve 18 Nisan'da hastanemize sevk edilmiş. Soygeçmişinde beş ay önce (25/12/2021) anne, baba ve dedenin koronavirüs hastalığı (COVID-19) geçirdiği öğrenildi. Hastanemize başvurduğunda yaşamsal bulgularının iyi, solunum, dolaşım, lokomotor sistem muayenelerinin normal olduğu, sorulanları sözlü yanıtlamadığı, başını sallayarak onayladığı izlendi. Hepatosplenomegalisi yoktu.

Merkezimize başvurusunda hemoglobin: (Hb) 7,4 g/dL, beyaz kan hücresi (WBC): 2.320/µL, Neu 720/µL, mutlak lenfosit sayısı: 1.480/µL trombosit sayısı (Plt): 296.000/µL, ortalama eritrosit hacmi 83fl, retikülosit sayısı 108.000/µL saptandı. Periferik yaymasında blast görülmedi. İdrarındaki nitrit pozitifliği nedeniyle idrar kültürü sonuçlanana kadar seftriakson başlandı. Karın ultrasonografisinde patoloji gözlenmedi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) berraktı, hücre görülmedi, glukoz 56 mg/dL (N), mikroprotein 74,8 mg/dL (artmış), mikroalbümin 20,6 mg/dL (N) bulundu. BOS'dan yapılan menenjit, ansefalit panelinde moleküler yöntemle virüs ve bakteri tanımlanmadı. Kan biyokimyası normal sınırlarda, serum prokalsitonin, C-reaktif protein, B12 (2.539 pg/mL) ve ferritin (805 ng/mL) değerleri yüksekti. PT, aPTT, TT normal sınırda, fibrinojen 1,36 mg/dL ve D-dimer (10,9 µg/mL) artmış bulundu. Kreatin kinaz miyokard bandı <2 ng/mL, NTPro-BNP <70 ng/mL,




**Şekil 1.** Kraniyal manyetik rezonans incelemesinde talamusta iki yanlı, simetrik, T2-ağırlıklı ve FLAİR görüntülerde (a, b) hiperintens, T1-ağırlıklı görüntülerde (c) hipointens ve ödemli görünüm izlendi. T2-ağırlıklı ve FLAİR görüntülerde (a, b) talamusta hiperintens zemin içinde hipointens görünümde heterojen, düzensiz tutulumlar mevcuttu. Gradient-eko sekansta (d) talamusta ve komşu subaraknoid mesafelerde kan elemanlarının varlığı (siyah alanlar) dikkati çekti. Difüzyon sekansında (e) talamusta difüzyon kısıtlanması olan alanlar (beyaz görünümlü alanlar) mevcuttu ve ADC görüntülerde (f) bu bölgeler hipointens görünümlüydü

*ADC: Görünen difüzyon katsayısı*

Troponin-I<10 g/mL bulundu ve normal sınırlardaydı. EBV-VCA IgM normal sınırlarda, VCA IgG (+), VCA IgG EBNA (+) bulundu. Hepatit A, B ve CMV serolojisi akut enfeksiyonu desteklemedi. İdrar ve kan kültürleri steril kaldı. Romatoloji uzmanı tarafından istenen, ANA, ANCA, Anti-dsDNA gibi otoantikorlar negatif bulundu. Nazofarinks sürüntüsünde COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) (-), BOS COVID-19 PZR (-), BOS ve serumda çalışılan COVID-19 antijeni (-), BOS'da COVID-19 antikoru + (7,75 Arbitrary ünite/mL) ve serum COVID-19 IgG antikoru +++, IgM antikoru (-) saptandı. Kraniyal manyetik rezonans (MR) incelemesinde talamusta iki yanlı, simetrik, T2-ağırlıklı ve FLAİR görüntülerde hiperintens, T1-ağırlıklı görüntülerde hipointens ve ödemli görünüm izlendi. T2-ağırlıklı ve FLAİR görüntülerde talamusta hiperintens zemin içinde hipointens görünümde heterojen, düzensiz tutulumlar mevcuttu. Gradient-eko sekansta talamusta ve komşu subaraknoid mesafelerde kan elemanlarının varlığı dikkati çekti. Difüzyon sekansında talamus merkezinde difüzyon kısıtlanması olan alanlar mevcuttu ve ADC görüntülerde bu bölgeler hipointens görünümlüydü. Beyin MR bulguları talamik tutulumlu nekrotizan-hemorajik ensefalit lehine yorumlandı. Yüzeyel ve derin serebral venöz yapılarda tromboz lehine bulgu yoktu (Şekil 1). Nekrotizan-hemorajik talamik tutulum influenza ve parainfluenza ensefaliti seyrinde görülebilmekle birlikte, COVID-19 hastalığına bağlı nörolojik tutulumun bir parçası olarak da bildirilmiştir. Kan basıncı 99. persantilde olduğundan nefroloji bilim dalı önerisiyle amlodipin 5 mg başlandı. Elektroensefalografi incelemesinde sağ santral ve temporal bölgelerde 6-8 Hz keskin görünümlü yavaş dalgalar izlendi, epileptiform deşarj görülmedi. COVID-19 ilişkili hemorajik ensefalit düşünüldüğünden taze donmuş plazma ve enflamasyonu baskılamak için 2 g/kg IVIG verildi.

Hastanın bilinci açık, çevreyle ilgili, konuşulanları anlıyor ancak sözlü yanıt vermiyordu. Ağrılı işlemlere tepki gösteriyor, çığlık atıyordu. Uyarılmadıkça hareketsiz, halsiz hali akinetik mutizm olarak değerlendirildi ve i.v

sıvı ve nazogastrik beslenme ile izlendi. Dış merkezde kemik iliği değerlendirilmesi üç hafta önce yapıldığı ancak bisitopeni devam ettiği için (Hb: 7,7 g/dL, WBC: 1.720/µL, mutlak nötrofil sayısı: 920/µL, trombosit sayısı: 278.000/µL) merkezimize başvurusunun beşinci günü kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı, %47 blast saptandı. Morfoloji ve akım sitometri B-prekürsör akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile uyumlu idi. CD19 %45, CD10%46, CD10+19 %45, CD38 %46, CD79a %86, CD22 %44, CD34 %26, HLA-DR %76 bulundu. Miyeloid ve T-lenfoid öncüllerini gösteren antijenler <%20 bulundu. Genetik tetkikler gönderildi. BOS tekrar incelendiğinde de hücre görülmedi, intratekal metotreksat uygulandı. BFM-ALLIC-2009 protokolü başlandı. Prednol tedavisinin ikinci günü oral yoldan sıvı gıdalarla beslenebiliyordu ve basamaklı olarak artırılan steroidin beşinci günü annesi ile kısa cümleler kurarak sözlü iletişime, oturmaya, tuvalete yardımsız yürüyerek gitmeye başladı.

## Tartışma

Talamik tutulumlu akinetik mutizm sendromu emosyonel cevabın azaldığı, spontan hareketlerin ve özellikle konuşmanın kaybolduğu ve konuşmanın daima geri dönüşlü olduğu bir tablodur. Bilinç nispeten korunmuştur. Beyin orta hattında yapılan cerrahi girişimler sonrası ortaya çıkabilir (1). Viral ve viral dışı (otoimmün) nedenli ensefalitler neden olabilir (2). ALL tedavisi sırasında uygulanan yüksek doz intravenöz metotreksat tedavisi veya Galen ven trombozu da bu tablodan sorumlu tutulmuştur (3,4). Buradaki gibi COVID-19 PZR'nin BOS'da negatif olup, antikorun saptandığı, steroide hızlı yanıt veren, COVID-19 ilişkili akinetik mutizm olguları bildirilmiş, sitokin ilişkili nöroenflamasyon olarak açıklanmıştır (5). Ailedeki COVID-19 enfeksiyonundan 1,5 ay sonra hastada başlayan gastrointestinal belirtiler, 3,5 ay sonra görülen bisitopeni ve akinetik mutizm söz konusuydu. Dış merkezdeki kemik iliği aspirasyon örneğine ulaşmamız mümkün olmadı. Hastanın bize getirildiğinde, periferik kanında blast görülmedi, trombositopeni gelişmemişti ancak anemi lökopeni devam ediyordu. Kemik iliğindeki lösemik infiltrasyonunun ne zaman tabloya eklendiği, talamustaki lezyonla ilişkili akinetik mutizmin lösemik infiltrasyonla ilişkisi veya paraneoplastik sendrom olasılığı net değildir. Hem ensefalit sonrası gelişen akinetik mutizm, hem de lösemik infiltrasyon steroide iyi yanıt verebileceğinden tedavi yanıtı da etiyolojiyi tam aydınlatamamaktadır.

## Sonuç

Yayınlanmış akinetik mutizm olguları lösemi kemoterapisinin komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Bu olguda COVID-19 sonrası nöroenflamasyonun bu tablodan sorumlu olduğunu düşünüyoruz.

## Kaynaklar

1. Catsman-Berrevoets C, Patay Z. Cerebellar mutism syndrome. Handb Clin Neurol 2018;155:273-88.
2. Kumar R. Understanding and managing acute encephalitis. F1000Res 2020;9:F1000 Faculty Rev-60. doi: 10.12688/f1000research.20634.1.
3. Karabacak NI, Ozturk G, Gucuyener K, et al. Asessment of brain perfusion by 99mTc-HMPAO SPECT in akinetic mutism due to high-dose intravenous methotrexate therapy. Childs Nerv Syst 1997;13:560-2.
4. T Hornet, I Ionesco, L Draghici. [Alternate hypersomnia and akinetic mutism. (Thrombosis of the veins of Galen during lymphoid leukemia)]. Rev Neurol 1967;116:673.
5. Muccioli L, Cani I, Guarino M, et al. COVID-19-associated encephalopathy and cytokine-mediated neuroinflammation. Ann Neurol 2020;88:860-1.

# Çocuk Acil Serviste Hiperdinamik Kalp Yetmezliği ve Pansitopeni: Akut Lenfoblastik Lösemide Tanıda Gecikme

Nihan Şık[1], Hale Ören[2]

*[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, İzmir*
*[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*

## Giriş

Akut lenfoblastik löseminin (ALL) başlangıç bulguları kısa sürelidir. Hastalar sıklıkla anoreksi, halsizlik, yorgunluk, irritabilite, ateş (%60), kanama (%48), kemik ağrısı (%23) ve solukluk (%40) nedeniyle getirilir. Çoğu hastada 1-2 ay öncesinden üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. Hastalık ilerledikçe kemik iliği yetmezlik bulguları ve kemik ağrıları belirgin hale gelir. Organ infiltrasyonu nedeniyle lenfadenopati (%50), hepatosplenomegali (%68), testislerde büyüme, solunum sıkıntısı ve santral sinir sistemi bulguları gelişebilir (1-5). Hastaların %5 kadarı asemptomatik olabilir (2). Bu sunumda çocuk acil servisine hiperdinamik kalp yetmezliği bulguları ile getirilen, tam kan sayımında pansitopeni olan ve ALL tanısı alan bir olgu tartışılmaktadır.

## Olgu Sunumu

İki haftadır halsizlik, çabuk yorulma ve göğüs ağrısı nedeniyle alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla 10 gün oral klaritromisin tedavisi verilen 12 yaşındaki kız hasta, yakınmalarının geçmemesi ve istenen kan tekiklerinde pansitopeni saptanması üzerine hastanemiz çocuk acil servisine yönlendirilmişti. Çocuk acil servisteki değerlendirmesinde hasta belirgin soluk görünümdeydi; takipne ve taşikardisi mevcuttu. Vücut sıcaklığı, oksijen satürasyonu ve kan basıncı olağan saptanan hastanın kapiller geri dolum zamanı 2 sn altında, Glasgow Koma skoru 14'tü. Hasta oryante ve koopereydi, ancak sorulara geç cevap veriyordu. Kardiyak oskültasyonunda S3 pozitifliği ve batın muayenesinde hepatosplenomegali dışında patolojik bulgusu yoktu. Tam kan sayımında hemoglobin 2,8 g/dL, lökosit sayısı 16.300/$mm^3$ (mutlak nötrofil sayısı: 200/$mm^3$) ve trombosit sayısı 21.000/$mm^3$ saptandı. Biyokimya tetkikinde hiperürisemi mevcuttu (9,7 mg/dL). Kan gazı parametreleri olağan saptandı.

Hastaya rezervuarlı geri dönüşümsüz oksijen maskesiyle 10 L/dk olacak şekilde oksijen desteği verildi. Anemiye sekonder kalp yetmezliği olarak değerlendirilen hastanın damar yolu açıldı; hemen 2,5 mL/kg/saat olacak şekilde 4 saatte cross-match uygun, ışınlanmış eritrosit süspansiyonu verildi. Replasman sonrasında

hastanın takipne ve taşikardisinde gerileme, letarjisinde düzelme oldu. İzleminde 38,3 °C ateş yüksekliği saptanan hastadan kan ve idrar kültürleri alınıp intravenöz piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Trombositopeni nedeniyle trombosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Periferik kan yaymasında %80 lenfoblast mevcuttu. Akciğer grafisinde mediasten genişliği saptanmadı, akciğer parankimi normal olarak değerlendirildi. Ekokardiyografik incelemede patolojik bulgu yoktu. Hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve kemik iliği aspirasyon incelemesinde lenfoblastik infiltrasyon görüldü. Akım sitometrik inceleme sonucu B-öncül hücreli ALL tanısı alan hasta, Koronavirüs hastalığı-19 polimeraz zincir reaksiyonu testi negatif sonuçlanınca çocuk hematoloji-onkoloji servisine yatırıldı. Babasından onam alındı.

## Tartışma

Hastamız alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış, 10 gün antibiyotik tedavisi aldıktan sonra yakınmalarının devam etmesi ve pansitopeni saptanması nedeniyle hastanemize sevk edilmiştir. Onkoloji hastalarının çoğu kanser tanısı almadan önce farklı tanılarla izlenebilmekte, %28 oranında tanı ve tedavide gecikmeler yaşanabilmektedir (6). Tekrarlayan kontrollerde hastanın yakınmaları geçmemişse veya artmışsa, klinik ve laboratuvar bulgularının iyi değerlendirilmesi tanı için çok önemlidir. ALL'nin ayırıcı tanısında çeşitli enfeksiyonlar, metastatik solid tümörler, aplastik anemi, immün trombositopeni, Evans sendromu, juvenil idiopatik artrit gibi kollajen doku hastalıkları, Kawasaki hastalığı, miyeloproliferatif hastalıklar ve miyelodisplastik sendrom gibi hastalıklar yer almaktadır (1,2). Hastamızın periferik kan yaymasında blastların görülmesi lösemi tanısı için önemli bir ön bulgudur; kemik iliği aspirasyon incelemeleriyle ALL tanısı konmuştur.

Hasta çocuk acil servisine geldiğinde hemoglobin değeri 2,8 g/dL idi ve anemiye sekonder belirgin kalp yetmezliği kliniği mevcuttu. ALL'de tanı sırasında saptanan kardiyak bulgular anemi, enfeksiyonlar veya kardiyak tutuluma bağlı ortaya çıkabilir (1,2,5,7). Kardiyak tutulum %5 hastada semptomatiktir, %30 kadar hastada otopsi ile kardiyak tutulum olduğu bildirilmektedir (1,8).

Kemoterapi alan çocuk onkoloji hastalarında, hemodinamisi iyi olan hastalarda hemoglobin değeri 7-8 g/dL ise eritrosit süspansiyonu transfüzyonu önerilmektedir (9,10). Kalp yetmezliği bulunan hastalarda ise eritrosit süspansiyonunun ≤5 mL/kg/saat olacak şekilde 2-4 saatte transfüzyonu yapılmalı, kardiyak yüklenmeyi artırmadan transfüzyon gerçekleştirilmelidir.

ALL'de klinik tablo, rutin tam kan sayımında patoloji saptanan asemptomatik hastalardan, hayatı tehdit eden kanama, enfeksiyon, vena kava superior sendromu, kalp yetmezliği gibi komplikasyonlara kadar geniş bir aralıkta izlenmektedir (7,8). Bu nedenle çocuk acil servisinde veya çocuk polikliniklerinde çalışan hekimler, akut löseminin çok sayıda klinik bulgularla karşılarına çıkabileceği konusunda uyanık davranmalıdırlar.

## Kaynaklar

1. Gramatges MM, O'Brien MM, Rabin KR. Acute lymphoblastic leukemia. Management of common cancers of childhood. In: Blaney SM, Adamson PC, Helman LJ, (eds). Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology, eighth edition, Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021. p. 419-52.
2. Nguyen R, Metzger ML. Pediatric Hematology-Oncology: A Board Review Study Guide, 1st ed. Lulu Lexington KY, 2020.

3. Brown P, Inaba H, Annesley C, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2020;18:81-112.
4. Howard SC, Riberio RC, Pui CH. Acute complications. In: Pui CH, (ed). Childhood Leukemias. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2012. p. 660-700.
5. Inaba H, Pui CH. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. J Clin Med 2021;10:1926.
6. Carberry AR, Hanson K, Flannery A, et al. Diagnostic error in pediatric cancer. Clin Pediatr (Phila) 2018;57:11-8.
7. Lanzkowsky P. Leukemias. In: Lanzkowsky P (ed). Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. New York: Elsevier Inc, 2016.
8. Kishore M, Kumar V, Marwah S, et al. Unusual presentation of acute leukaemia: a tripod of cases. J Clin Diagn Res 2016;10:e4-8.
9. Nellis ME, Goel R, Karam O. Transfusion management in pediatric oncology patients. Hematol Oncol Clin North Am 2019;33:903-13.
10. Steiner ME, Zantek ND, Stanworth SJ, et al. Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI); Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet), and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Recommendations on RBC transfusion support in children with hematologic and oncologic diagnoses from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative. Pediatr Crit Care Med 2018;19(9S Suppl 1):S149-56.

# Hiperlökositoz ile Başlayan, Kök Hücre Nakli Sonrası Başarıyla Sonuçlanan Bir İnfant Lösemi Olgusu

**Özlem Başoğlu Öner, Tunç Fışgın**

*Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

İnfant lösemiler, çocukluk çağında seyrek görülür ve tedavisi zor olan bir alt gruptur. Bu grupta hastanın yaşının 6 ayın altında olması ve karışık soy lösemisi (MLL) pozitifliğinin saptanması ve lökosit sayısının 300.000/mm$^3$'ün üzerinde olması ve/veya prednizolon tedavisine yetersiz yanıt yüksek risk grubu olarak tanımlanmıştır. Periferik kandaki lökosit sayısının >100 bin/mm$^3$ olması hiperlökositoz olarak tanımlanmıştır. Bu durum artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir (1). Her iki risk faktörünü taşıyan ve yüksek riskli infant akut miyeloid lösemi (İ-AML) tanılı hastamızın takip tedavisinden edindiğimiz deneyimleri paylaşmayı amaçladık. Hasta yakınlarından aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Bir haftadır aktivitesinde azalma şikayeti ile başka bir merkeze başvuran 4,5 aylık erkek bebeğin fizik muayenesinde hepatosplenomegali ve saçlı deri altında 2 adet nodül, tam kan sayımında hiperlokositoz (450.000/mm$^3$), trombositopeni ve biyokimyasal tetkikinde ürik asit yüksekliği (9,2 mg/dL) saptanan hastanın periferik yayma incelemesinde blastlar görülmüş. Kemik iliği aspirasyonunda tüm alanlarda (%95) miyeloid (M5) tipi blastları saptanmış. Akım sitometride CD 13 %40, CD33 %70, miyeloperoksidaz %40 pozitif saptanmıştır. Hastada ayrıca, floresan in situ hibridizasyon (FİSH) yöntemi ile 11q23 (MLL) pozitifliği gözlenmiştir. Hidrasyon ve allpurinol tedavisi başlanan hasta tedavi için merkezimize yönlendirildi.

Kliniğimize başvurusunda tam kan sayımında lökosit: 147.000/mm$^3$, hemoglobin: 6,5 gr/dL, trombosit sayısı: 45.000/mm$^3$, biyokimyasal tetkiklerinde ürik asit: 4,4 mg/dL, K: 2,8 mmol/L, kreatinin: 0,44 mg/dL saptandı. Hastamız tanı anındaki yaşı 6 ayın altında olması ve MLL pozitifliğinin saptanması ve lökosit sayısının 300.000/mm$^3$'ün üzerinde olması nedeniyle yüksek riskli hasta olarak değerlendirildi. Hiperlokositozu olan hastaya 200 mL/kg/gün intravenöz hidrasyon ve rasburikaz (0,2 mg/kg/gün) verildi. Lökosit sayısı 175.000/mm$^3$ saptanması üzerine AML Berlin-Frankfurt-Münster 2013 protokolüne başlandı. Sitozin arabinozid doz revizyonu ile verildi. Sitozin arabinozid tedavisinin ilk dozundan sonra hastanın lökosit sayısı 24 saatte

110 bin/mm$^3$'e geriledi. Kemoterapinin 3. gününde ürik asit tekrar 9 mg/dL düzeyine yükseldiğinden rasburikaz tedavisi tekrar uygulandı. Koagülasyon testlerinde aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zaman testlerindeki uzama nedeni ile kriyopresipitat verildi. Başvuru sırasında hiperlökositoz nedeniyle ertelenip 6. günde yapılan beyin omurilik sıvısı incelemesinde hücreye rastlanmadı. Hastaya sırasıyla AIE, HAM, AI ve hAM blokları verildi. Tanı anında hiperlökositozu ve kemik iliğinin FİSH çalışmasında 11q23 pozitifliği olan remisyondaki hastaya kardeş ve akraba içi donörü olmadığı için tam uyumlu akraba dışı donöründen kök hücre nakli yapılması planlanarak kök hücre nakli ünitesine alındı. Busulfan + melfalan + siklofosfamidden oluşan miyeloablatif hazırlık rejiminin ardından 9/10 uyumlu akraba dışı (TURKKOK) donörden periferik kaynaklı kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası 10. günde (+10) nötrofil engraftmanı gerçekleşti. +13. günde yaygın deri döküntüleri nedeniyle alınan deri biyopsisi graft versus host hastalığı ile uyumlu bulundu 2 mg/kg/gün prednizolon başlandı. Deri bulguları düzelen hasta kök hücre nakli sonrası 28. günde taburcu edildi. Steroid tedavisine 1 ay tam dozdan devam edilip ardından azaltılarak kesildi. Hasta takibi boyunca tam kimerik olarak seyretti (%99 kimerik). Nakil sonrası 6. ayda siklosporin haftalık %10 azaltılmaya başlanıp dokuzuncu ayda kesildi. Kök hücre naklinin 3. yılında tam kimerik bulunan şikayeti olmayan hastanın büyüme gelişmesi yaşına uygun, fizik muayenesi normal olup yıllık takiplerine devam edilmektedir.

## Tartışma

Hiperlökositoz, periferik kandaki lökosit sayısının 100 bin/mm$^3$ üzerinde olmasıdır. Küçük yaş, t(4;11), t(9;22) translokasyonlarının varlığı, akut miyelomonositik, monoblastik ve monositik lösemi tanıları risk faktörlerini oluşturur (1,2). İ-AML tanılı 4,5 aylık hastamız iki risk grubunu taşımaktaydı. Hiperlökositoz AML'de %12-25 oranında görülebilmektedir ve bu tanı grubunda lökosit sayısının 50 bin/mm$^3$'ün üzerinde olması ciddi semptomlara yol açabilmektedir. Lökositoza bağlı lökostaz, tümör lizis sendromu (TLS) ve yaygın damar içi pıhtılaşma gelişmesi mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir. En büyük hasar santral sinir sistemi ve akciğerlerde görülür. Görme bozukluğu/kaybı, dispne, taşipne, baş ağrısı, vertigo, tinnitus, bilinç değişiklikleri karşılaşılabilen semptomlardır (3). Kendisini ifade edebilecek yaşta olmamakla birlikte hastamızda bu klinik tablolar gözlenmedi. Hiperlökositozlu hasta yönetiminde yüksek hidrasyon, hücre sayısını azaltmaya yönelik indüksiyon kemoterapisi ve lökoferez önerilir. Hastanın böbrek yetmezliği ve yaygın intravasküler koagülasyon geliştirme olasılığı nedeni ile bu açıdan dikkatle takip edilmelidir. Hastamızda hiperlökositoz tanısı alır almaz hiperhidrasyona başlandı, 1 gün sonra yeterli cevap alınmadığı fark edilip indüksiyon kemoterapisi başlatıldı. Hiperürisemi tedavisinde hidrasyona ek olarak sıklıkla allopurinol kullanılmaktadır. Ancak allopurinol sadece yeni ürik asit oluşumunu engeller, tedavi öncesi oluşan ürik asit düzeyini azaltamaz. Bu nedenle tanı anında ürik asit düzeyi yüksek ve ciddi tümör yıkılımı olan hastalarda önerilen rekombinant ürat oksidaz olan rasburikazı hastamızda kullandık (4). AML'de erken dönemde yüksek doz indüksiyon kemoterapisi başlamanın mortaliteyi azalttığı ve lökoferez ihtiyacını ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Olgumuzda sitozin arabinosin tedavisinin ilk günü sonrasında lökosit sayısı 172 bin/mm$^3$'ten 110 bin/mm$^3$'e geriledi. Bu nedenle semptomatik hiperlökositozlu hastalara önerilen lökoferez işlemi uygulanmadı. Yapılan çalışmalarda TLS'den çekinerek verilen düşük doz kemoterapi uygulamalarının erken mortaliteyi azaltmadığı ve indüksiyon kemoterapi zamanını geciktirdiği gösterilmiştir (5).

## Sonuç

Sunulan bu olgu ile, İ-AML'nin tanı anında görülebilen hiperlökositozuna indüksiyon kemoterapisini geciktirmeden hızlı ve etkili müdahale akut mortalitenin önüne geçebildiği ve uzun dönem olaysız yaşam süresinin artmasında da etkili olduğu gözlenmiştir.

## Kaynaklar

1. Ruggjero A, Rizzo D, Amato M, et al. Management of hyperleukocytosis. Curr Treat Options Oncol 2016;17:7.
2. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, et al. Hyperleukocytosis, leucostasis and leukapheresis: practise management. Blood Rev 2012;26:117-22.
3. Fettah A, Özbek NY, Akut lösemide tedavi ve hastalık ilişkili erken komplikasyonlar; Hematolog 2016;6:428-35.
4. Chen KH, Liu CH, Liang DC, et al. Minimally early morbidity in children with acutemyeloid leucemia and hyperleukocytosis treated with prompt chemotherapy without leukapheresis. J Formos Med Assoc 2014;38:833-8.
5. Oberoi S, Lehrnbecher T, Mintz PD, et al. Leukapheresis and low –dose chemotherapy do not redoce early mortality in acute myeloid leucemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analiysis. Leuk Res 2014;38:460-8.

# Hiperlökositoz ile Başvuran İnfant Lösemi Olgusunda; Klinik Özellikler, Komplikasyonlar ve Primer Hastalığın Yönetimi

**Rumeysa Tuna Deveci[1], Demet Demirkol[2], Zeynep Karakaş[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*
*[2]İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Çocukluk çağı lösemilerinde yaş, önemli bir prognostik faktördür. Bir yaşın altındaki olgularda, hiperlökositoz, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ve KMT2A (eski adı *MLL* gen) rearranjmanı daha sık görülür ve bu durumlar kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu yazıda infant lösemili bir hastamızda, hiperlökositoz yönetimi, diğer yaş gruplarından farkı ve kemik iliği nakli endikasyonlarının tartışılması amaçlanmıştır. Olgu bildirimi için hasta yakınlarından onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

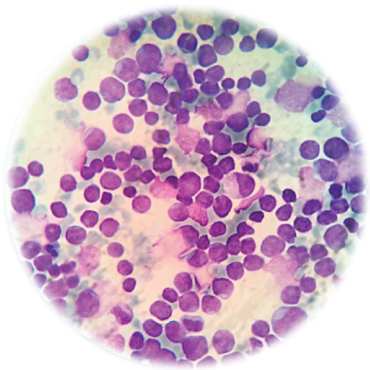
Kırk beş günlük erkek bebek 1 haftadır olan huzursuzluk, ağlama, karında şişlik ve morluk gelişmesi şikayetleri ile tarafımıza başvurdu.

G3P3A1C0 epilepsi tanısı ile levatirasetam kullanan anneden, 39+0/7 gestasyonel haftada 3.880 gram C/S ile doğmuştu. Postnatal 12. saatinden itibaren indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle 3 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı olmuştı ve fototerapi almıştı. Epikrizi incelendiğinde o dönemde lökosit sayısının 35.000/mm$^3$, hemoglobin 16,1 g/dL, trombosit 261.000/mm$^3$, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz değerlerinin normal olduğu, direkt coombs negatif saptandığı ve organomegalinin izlenmediği öğrenildi. Aşıları Sağlık Bakanlığı aşı takvimine uygun yapılmıştı. Sadece anne sütü ile besleniyordu. Anne-baba arasında akraba evliliği yoktu. Babası ve kardeşi sağlıklıydı. Babaannesi mide kanseri sebebi ile kaybedilmişti.

Geliş fizik muayenesinde düşkün ve soluk görünümde, deride yer yer soluk ekimotik lezyonlar mevcuttu. Tartı, boy ve baş çevresi persantilleri yaşına göre normal sınırlarda, taşipneik ve taşikardikti. 2/6 sistolik üfürüm mevcuttu. Batın distandü, karaciğer kot altı 5 cm, dalak 7 cm palpable, traube kapalıydı.

Tarafımıza başvurusunda bakılan laboratuvar tetkiklerinde lökositoz (total beyaz küre sayısı 440×10$^3$/µL), anemi (hemoglobin 7,2 g/dL), trombositopeni (trombosit sayısı 40×10$^3$/µL) ve biyokimyasal parametreleri

tümör yıkım sendromu ile uyumlu bulundu (laktat dehidrogenaz: 2,175 U/L, kreatinin: 0,5 mg/dL, ürikasit: 9,6 mg/dL, potasyum: 5,24 mmol/L, fosfor: 3,79 mg/dL, kalsiyum: 10,6 mg/dL). Periferik yaymasında %90'ın üzerinde çoğu dar sitoplazmalı, lenfoblastı andıran, az bir kızmı koyu mavi sitoplazmalı, granülsüz, 0-2 nükleollu immatür hücreler izlendi (Şekil 1). Hastanın periferik kan örneğinden yapılan akım sitometri çalışmasında %90 oranında blast saptandı (CD 45 %99, CD 19 %97, CD 22 %94, CD34 %88, HLA DR %90, CD 10 %1) Periferik yayma patolojik değerlendirme ALL FAB L2 ile uyumlu, periferik kan 11q23 rearranjmanı floresan in situ hibridizasyon ile pozitif (180/200), sitogenetik incelemede 46 XY del (2) (q31), t(4,11) (q21,23) saptandı.



**Şekil 1.** Periferik yaymada blastik hücreler

Fizik bakıda; hepatosplenomegali, solukluğu saptanan, tetkiklerinde ileri derecede lökositozu, anemi, trombositopenisi bulunan ve periferik yaymada blastları izlenen hasta infant lösemi ön tanısı ile hiperlökositoz komplikasyonları açısından takip edilmek üzere çocuk yoğun bakım ünitesine interne edildi. 3000 cc/$m^2$/gün intravenöz hidrasyon başlandı. Taşipnesi nedeniyle 2 Lt/dk $fiO_2$ %21 yüksek akış oksijen desteğine alındı. Ürik asit yükselme eğiliminde olan hastaya profilaktik olarak rasburikaz 0,2 mg/kg/doz tek doz verildi. Daha sonra allopurinol (10 mg/kg/gün) ile tedaviye devam edildi. Yakın vital bulgu, aldığı çıkardığı takibi, tümör yıkım açısından kan biyokimya ve hemogram takibi planlandı. Arteriyel monitorizasyon yapıldı ve geçici hemodiyaliz kateteri takıldı. Takibinde oksijen gereksinimi arttı, hemodinamik dengesizlik gelişti. Entübe edilerek meknik ventilasyon desteği ve vazoaktif tedavi başlandı. Hiperviskozite olası komplikasyonlarını en aza indirmek için arterden alınıp venden verilerek kan değişimi yapıldı. İlk kan değişimi sonrası lökosit değeri 357*$10^3$/µL olarak ölçüldü. Pulmoner hipertansiyon ve fontanel bombeliği olan hastaya ikinci kez kan değişimi yapıldı. Lökosit değeri 223*$10^3$/µL'ye geriledi. INTERFANT 06 protokolüne göre metilprednizolon tedavisi başlandı. İlk doz metilprednizolon dozu sonrası tümör yıkım sendromu gelişti. Hastada yüksek diyaliz hızı ile (4,000 cc/$m^2$) sürekli venö-venöz hemodiyaliz başlandı. Metilprednizolon tedavisinin 7. gününde lökosit değeri 10*$10^3$/µL altına düşmüşken, MSS tutulumu açısından lomber ponksiyon ile beyin omurilik sıvısı örneklemesi yapıldı. Sitopatolojik incelemede minimal hemorajik değişiklikler görüldü, blast görülmedi. Hastanın klinik ve laboratuvar sonuçları infant ALL-B-hücreli erken prekürsör tip ile uyumlu bulundu. Takibinin 9. gününde yoğun bakım ünitesinden çıkan hasta, indüksiyon sonrası protokol IB ve MARMA kemoterapilerini aldı. Tanıda 6 aydan küçük, lökosit sayısı 300×$10^3$/µL'den fazla ve 11q23 pozitif olması sebebi ile yüksek risk grubunda olan hastanın 33. gün kemik iliğinde bakılan minimal kalıntı hastalık değeri pozitif saptandı. INTERFANT 06 protokolü gereği MARMA kemoterapisi sonrası hastaya tam uyumlu kardeşinden kemik iliği nakli yapıldı. Ancak naklin 12. günü, septik şok sebebi ile kaybedildi.

## Tartışma

İnfant lösemi, çocukluk çağı lösemilerinin %2-5'ini oluşturur. B-hücre diferansiasyonunun oldukça erken safhalarından köken almaktadır. CD 10 genellikle negatiftir ve 11 kromozomda anormallik- özellikle *11q23-MLL/ALL1* geni- güncel adı KMT2A rearranjmanı (KMT2A-R) infant ALL olgularının %80'inde bulunmaktadır.

Lösemik hücreler miyeloid antijenler eksprese edebilir, blastları tedaviye daha dirençlidir (1). On iki ayın altında ALL tanısı alan hastalar diğer yaş gruplarından daha kötü prognozlu seyretmektedir. Remisyon sağlansa bile erken relaps oranı yüksektir. Çoğunlukla yüksek lökosit sayısı ve özellikle MSS ve deri tutulumu ile karakterize ekstramedüller tutulum görülür. Hiperlökositoz ile gelen ve lökostaz bulguları olan infantlarda 8 kg'nin altında manuel tam kan değişimi tercih edilirken, merkezin olanak ve yetkinliğine göre 8-10 kg arası çocuklarda büyük çocuklarda olduğu gibi otomatize lökoforez tercih edilebilir (2). KMT2A-R kötü prognoz ile ilişkilidir; infant ALL KMT2A-R pozitif hastalarda olaysız sağkalım %37-49 iken, negatif hastalarda %69-95'tir. KMT2A-R negatif hastalarda prognoz benzer sitogenetik özellikteki diğer yaş grupları ile benzerdir. Diğer kötü prognostik özellikler tanıda yüksek lökosit sayısı, masif organomegali, trombositopeni, MSS lösemik tutulumu, 14. günde remisyon elde edilememesi, tanı yaşının 3 ay altı olmasıdır. Protokollerde değişiklik olabilmekle birlikte risk gruplaması çoğunlukla tanı yaşı, tanı lökosit sayısı, MSS pozitifliği, KMT2A-R varlığı ve indüksiyon yanıtına göre yapılmaktadır (3). Yoğun kemoterapi ve gelişmiş destek tedavisi gerekmektedir, 11q23 pozitifliği veya moleküler MLL pozitifliği tespit edilmesi durumunda allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) öneren merkezler mevcuttur. HKHN'nin kemoterapiye üstünlüğüne dair kanıtlar yetersizdir. 2019 yılında yayınlanan INTERFANT-06 protokolü sonuçları HKHN'nin sadece KMT2A-R infantların %25'ini oluşturan yüksek risk grubunda uygulanmasının sağkalıma fayda sağlayabileceğini işaret etmektedir (4). Relapsta kurtarma tedavisinin bir parçası olarak %20 kür oranı sağlamaktadır. Benzersiz genomik özellikleri olan bu erken çocukluk çağı lösemisinde yeni tedavi ajanları ile klinik çalışmalar başlamıştır (5).

## Kaynaklar

1. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy. Cancer 2015;121:3577-90.
2. Runco DV, Josephson CD, Raikar SS, et al. Hyperleukocytosis in infant acute leukemia: a role for manual exchange transfusion for leukoreduction. Transfusion 2018;58:1149-56.
3. Guest EM, Stam RW. Updates in the biology and therapy for infant acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Pediatr 2017;29:20-6.
4. Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P, et al. Outcome of ınfants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the ınterfant-06 protocol: results from an ınternational phase ıı randomized study. J Clin Oncol 2019;37:2246-56.
5. Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat infant leukemia. Blood 2019;133:205-14.

# Tanısı Zor Konulan Karışık Fenotipli Akut Lösemi Olgu Sunumu

**Seda Aras, Ömer Doğru, Ahmet Koç**

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

Karışık fenotipli akut lösemiler nadir görülür ve tüm akut lösemilerin %2-5'ini oluşturur. Bu hastaların tanısının konulması bazen oldukça zor olabilmektedir. Akut lösemi tanısında ve tiplendirilmesinde immünofenotiplendirme önemli bir yer tutmaktadır. İmmünofenotipleme çalışmaları akım sitometri cihazının kullanımı ile birlikte son yıllarda büyük bir hız kazanmış ve aynı gün içerisinde çok sayıda hematolojik örneğin değerlendirilmesi mümkün olmuştur. Bir akut lösemi immünofenotipleme çalışması sırasında B lenfositlerle ilişkili olarak CD19 ve CD22, T-lenfositlerle ilişkili olarak CD7 ve CD3 ve miyeloid seri ile ilişkili olarak CD13 ve CD33'ten oluşan altı antikorluk panelin lösemi olgularının yaklaşık olarak %98'inde lösemi hücre lineage belirlemede yeterli olduğu gösterilmiştir. Kök hücre işaretleyicileri olan CD34, HLA-DR ve terminal deoksinükleotidil transferaz (TdT) ilk monoklonal antikor panelinde bulunmalıdır. Fakat karışık fenotipli akut lösemiler veya belirsiz serili akut lösemiler gibi bazı alt grupların tanısında bu paneller yeterli olmamakta ve ek antikorların kullanılması gerekmekte, ek antikorlar kullanılmasına karşın bazı hastalarda net tanı konulmasında zorlanılmaktadır (1,2).

Bu yazıda ilk tanı anından itibaren birden fazla Çocuk Hematoloji Onkoloji Merkezi'nce değerlendirilmesine karşın hem akım sitometri hem de patolojik incemeler sonucunda tanısının netleştirilmesi zor olan bir karışık fenotipli lösemi olgusu sunulması amaçlanmıştır.

## Olgu Sunumu

Bir başka merkezden hastanemize yönlendirilen 10 yaşında erkek hastanın öyküsünden ve elindeki epikrizlerden ateş, boyunda şişlik ve boğaz ağrısı şikayetleri ile hastaneye başvurduğu, üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile antibiyotik tedavisi başlandığı, şikayetlerin devam etmesi ve yeni başlayan peteşiyel döküntülerinin olması üzerine kemik iliği incelemesi yapıldığı, akut lenfoblastik lösemi (ALL)/akut miyeloid lösemi (AML)-M0 ön tanısı ile tanının doğrulanması ve tedavisinin devamı için başka bir Çocuk Hematoloji Merkezi'ne sevkedildiği, ancak 3 kez daha kemik iliği incelemesi yapılan hastada morfolojik incelemeler, üç ayrı merkezde yapılan akım sitometri ve patoloji laboratuvarı inceleme sonuçları ile löseminin

tiplendirilemediği öğrenildi. Hastanın tanı amacıyla yapılan kemik iliği incelemesi immünofenotiplendirme sonuçları toplu olarak Tablo 1'de, patolojik inceleme sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde önemli bir özellik bulunmadı. Fizik incelemesinde; hastanın genel durumu iyi, persantilleri yaşına göre normal aralıkta idi. Baş boyun muayenesinde sağ servikal bölgede yaklaşık 3x3 cm, sol servikal bölgede yaklaşık 2x2 cm boyutlarında ağrılı, hareketsiz lenfadenomegali mevcuttu. Karaciğer orta-klaviküler hatta kot altında 2 cm ele geliyordu, dalak ele gelmiyordu ve traubesi açıktı. Her iki önkol iç yüzeyde peteşiyel tarzda döküntüleri mevcuttu. Diğer sistemik muayene bulgularında patolojik özellik saptanmadı.

**Tablo 1. Hastanın kemik incelemeleri akım sitometri sonuçları**

| | Tedavi öncesi-1 (MÜEAH) | Tedavi öncesi-2 (İÜCTF) | Tedavi öncesi-3 (İÜTF) | Tedavi öncesi-4 (İÜCTF) | Tedavi öncesi-5 (MÜEAH) | Tedavi sonrası 15. gün (MÜEAH) | Tedavi sonrası 33. gün (MÜEAH) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Blast oranı (%) | 55-60 | 32 | - | 49 | 40 | 55 | 15 |
| CD 34 | P | P | P | P | P | P | P |
| CD117 | P | N | - | - | P | Düşük Oranda P | Düşük Oranda P |
| HLADR | P | P | P | P | P | P | P |
| CD3 | N | P | N | N | N | N | N |
| Hücre içi CD3 | N | - | - | - | N | N | N |
| CD5 | - | P | N | N | - | - | - |
| CD7 | P | P | P | P | P | P | P |
| CD10 | N | N | N | N | N | P | P |
| CD11b | - | N | - | N | - | P | P |
| CD13 | N | N | P | N | N | N | N |
| CD14 | N | N | N | N | N | N | N |
| CD16 | N | - | - | - | N | N | N |
| CD19 | N | - | N | N | N | N | N |
| CD33 | N | N | N | N | N | N | N |
| CD38 | - | - | - | - | - | P | P |
| CD65 | N | - | - | - | N | N | N |
| TdT | N | N | - | N | N | N | N |
| MPO | N | N | - | N | N | N | N |
| CD79a | N | - | - | - | Düşük Oranda P | Düşük Oranda P | Düşük Oranda P |
| Yorum | AML/ALL ayrımı yapılamadı | AML/ALL ayrımı yapılamadı | Akut miyeloid lösemi | Akut lösemi | AML/ALL ayrımı yapılamadı | AML/ALL ayrımı yapılamadı | AML/ALL ayrımı yapılamadı |

P: Pozitif, N: Negatif, -: Çalışılmamış/bilinmiyor, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut miyeloid lösemi, MÜEAH: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İÜCTF: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İÜTF: İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi

Merkezimize gelişindeki tam kan sayımında beyaz küre sayısı 2.200/mm³, mutlak nötrofil sayısı 200/mm³, mutlak lenfosit sayısı: 1.900/mm³, hemoglobin: 7,8 g/dL, trombosit sayısı: 11.000/mm³ bulundu. Periferik yayma incelemesinde %70 oranında blast olarak değerlendirilen immatür hücreler ve her alanda nadir tekli trombosit gözlendi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri normal olarak bulundu.

Merkezimizde yapılan kemik iliği aspirasyonu ışık mikroskobu incelemesinde %63 oranında blast sayıldı. Blastların %60-70'i morfolojik olarak lenfoid blast görünümünde, %30-40'ı ise miyeloid blast görünümünde idi. Akım sitometrisi incelemesinde toplamın %40'ı oranında CD34, CD117, HLADR, CD7 pozitif; CD33, CD13, CD19, CD10, CD14, CD16, CD65, CD3, hücre içi CD3, TdT ve MPO negatif, düşük oranda (%8) CD79a pozitif blast popülasyonu saptandı. Net ayrım yapılamadı (Tablo 1). Kemik iliği aspirasyonundan hazırlanan kemik iliği yaymaları merkezimiz patoloji bölümünce incelenmesinde de net ayrım yapılmadı. TdT negatif, lenfoblastik lösemi ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Hastanın tekrarlayan kemik iliği yayması direkt mikroskobik incelemeleri, patoloji incelemeleri ve akım sitometri çalışmalarda hem lenfoid hem de miyeloid özellikte belirteçler görülmesi, ancak hastanemizde yapılan son kemik iliği incelemelerinde lenfoid (L1 tipi) hücreler ve belirteçlerin daha baskın olması ve literatürde bu gruptaki hastalarda ALL tipi tedavinin daha başarılı olduğu bildirildiğinden tedavi olarak ALL kemoterapi protokolüne [ALLIC-Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 2009] başlandı (3,4,5).

Tedavi öncesinde gönderilen sitogenetik incelemelerden t(8;14), t(1;19), t(9;22), t(4;11), t(15;17), t(12;21), t(8;21) ve trizomi 8, negatif saptandı. 5q31 delesyonu, inv(16), 7q31 delesyonu gözlenmedi.

Tedavi başlandıktan sonra kliniği ve laboratuvar bulguları stabil olarak seyretti. Sekizinci gün steroid yanıtı iyi olan hastanın, 15. gün kemik iliği yaymasının ışık mikroskobu incelemesinde %50 oranında blast görüldü. Akım sitometrik incelemesinde CD34 HLADR, CD7, CD10, CD11b, CD38 pozitif; CD33, CD13, CD19, CD14, CD16, CD65, CD3, hücre içi CD3, TdT ve MPO negatif, düşük oranda (%20) CD79a ve CD117 pozitif blast popülasyonu saptandı (Tablo 1). Bu nedenle hasta yüksek risk grubuna alındı ve kök hücre nakli planlandı.

**Tablo 2. Kemik iliği örneklerinin patoloji inceleme sonuçları**

| | Sonuç | Yorum |
|---|---|---|
| İlk yapılan kemik iliği incelemesi patolojisi:<br>Kartal EAH Patoloji Laboratuvarı | %78 oranında blastik hücre popülasyonu izlenmiştir. CD117, CD33, CD34, MPO fibrin içinde izole halde izlenen seyrek blastik hücrelerde pozitif, CD3 şüpheli pozitif; PAX5 ve TdT negatif saptanmıştır | Ön planda akut miyeloid lösemiyi düşündürmekte, kesin yorum yapılamadı |
| MÜEAH Patoloji Laboratuvarı | ALL/AML ayrımı yapılmadı | Ön planda lenfoblastik lösemi ile uyumlu olarak değerlendirildi |
| İÜCTF Patoloji Laboratuvarı | ALL/AML ayrımı yapılmadı | |

MÜEAH: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İÜCTF: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kartal EAH: Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut miyeloid lösemi, TdT: Terminal deoksinükleotidil transferaz

Otuz üçüncü gün kemik iliği yaymasının ışık mikroskobu incelemesi direkt bakı %8 oranında blastik hücre izlendi. Akım sitometrik incelemesinde totalin %10-15'i oranında CD34, HLADR, CD7, CD10, CD11b, CD38 pozitif; CD33, CD13, CD19, CD14, CD16, CD65, CD3, hücre içi CD3, TdT ve MPO negatif, düşük oranda (%20) CD79a ve CD117 negatif blast popülasyonu saptandı (Tablo 1).

Elli ikinci gün kemik iliği ışık mikroskobu ve akım sitometri incelemelerinde blast sayısı %1'in altında olarak bulundu. Patolojik inceleme ile de remisyonla uyumlu bulundu ve hasta tedaviye geç cevaplı olarak sınıflandı.

Hastaya ALLIC-BFM ALL 2009 tedavi protokolüne göre HR3 bloğu sonrası HLA doku grubu 10/10 uyumlu 3 yaşındaki kız kardeşinden allojenik kök hücre nakli yapıldı. Kimerizm çalışmalarında 1. ayda %100, 2. ayda %99 ve 3. ayda %100 kimerizm saptandı. Hasta şu anda nakil sonrası 4. ayda sorunsuz şekilde ayaktan poliklinik izlemlerine devam etmektedir. Olgunun sunumu için hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## Tartışma

Akut löseminin alt grubu içinde yeni kriterler tanımlanmıştır. Belirsiz serili akut lösemiler, herhangi bir serinin farklılaşmasına ait kesin kanıtlar belirlenemeyen akut lösemilerdir. Bazı hastalarda herhangi bir lösemi grubunu işaret eden bir göstergenin olmadığı görülürken bazılarında da blastlar birden fazla seriye ait antijenleri bir arada bulundurabilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 4. sınıflaması daha önce yayınlanmış çalışmalar temel alınarak hazırlanmış olup klinik çalışmalar ve laboratuvar araştırmalarında güvenilir veriler sunmayı sağlaması kadar günlük klinik pratik açısından daha kolay uygulanabilir bir sınıflama olma amacını da taşımaktadır. Bu sınıflamada daha önceden "bilineal akut lösemi" ve "bifenotipik akut lösemi" olarak adlandırılan gruplar bir araya toplanmış ve karışık serili akut lösemiler olarak adlandırılmıştır. Bunlara ilave olarak farklılaşmamış akut lösemi de bu gruba dahil edilmiştir. Karışık serili akut lösemilerde miyeloid, T-lenfoid ve B-lenfoid seriyi tanımlayan antijenik özellikler belirgin şekilde değiştirilmiştir (1,2,5).

Olgumuzda da olduğu gibi, karışık fenotipli veya belirsiz serili akut lösemiler gibi alt grupların tanısında CD19, CD22, CD3, CD7, CD13, CD33, CD34, HLA-DR ve TdT'den oluşan panelin yeterli olmadığı görülmektedir. Hastamızda yapılan tüm akım sitometri incelemelerinde kök hücre antijeni CD 34 ve lineage ayrımına katkısı olmayan HLA-DR pozitif, TdT negatif bulunmuştur. Tanısal değeri yüksek miyeloid antijenler olan MPO, CD13 (bir merkez dışında) ve CD 33 antijenleri negatif bulunurken, sadece orta derecede güçlü bir miyeloid antijen olan CD117 antijeni pozitif bulunmuştur. Gene T-lenfosit antijenlerinden sadece CD7 pozitif bulurken, B-lenfosit antijenlerinden CD79a düşük oranda pozitif bulunmuş, bu sonuçlarla hastaya AML veya ALL denilememiş, karışık fenotipli akut lösemi olarak kabul edilmiştir.

Tablo 1'de görüldüğü gibi, hastanın tedavisi başladıktan sonraki 15. ve 33. günlerdeki kemik iliği akım sitometri incelemelerinde daha önce negatif bulunan CD10 (CALLA) antijeninin de pozitif bulunduğu dikkati çekmiştir. Bu durumun açıklaması zor olmakla birlikte, blastik hücrelerin lenfoid seriyle ilişkisini desteklemektedir. Ayrıca, tedavi öncesi bakılmamış olan CD11b ve CD38 antijenlerinin de pozitif olduğu görülmektedir. CD11b özellikle monositik ve miyelositik seri hücrelerinde eksprese edilmektedir ve blastik hücrelerin miyeloid seriyle ilişkisini göstermektedir. CD38 en sık plazma B-hücrelerinde ve doğal öldürücü

hücrelerde olmak üzere, B-hücreleri, T-hücreleri ve monositler olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde bulunur. Hastamızın blastlarında bulunması daha çok lenfoid seriyi desteklemekle birlikte, tanısal değeri azdır (3,5).

Hastamızda kemik iliğinin ışık mikroskobi incelemesinde blastların daha çok lenfoid özellikte olması, akım sitometride lenfoid belirteçlerin rölatif olarak daha baskın olması ve literatürde bu gruptaki hastalarda ALL tipi tedavinin daha başarılı olduğu bildirilmiş olduğundan tedavi olarak ALL'ye yönelik kemoterapi protokolüne başlanmıştı (3,4,5). Fakat tedaviye oldukça gecikmeli olarak cevap alınabildi. Bu durum tedavi rejiminin her hastanın tüm özellikleri göz önüne alınarak seçilmesi gerektiğini göstermektedir.

## Sonuç

Akut lösemilerin tanısı sırasında sık kullanılan akım sitometri panelleri ile tanı koymakta zorlanıldığında, doğru tedavi protokolünün seçilebilmesi için diğer lenfositik ve miyelositik antijenler de panele eklenerek, ayrıca patoloji laboratuvarlarından da yardım alınarak tanının netleştirilmesine çalışılmalıdır. Belirsiz serili akut lösemiler diğer akut lösemi türlerine göre genelde daha kötü prognoza sahiptir ve bu olgu grubunda standart bir tedavi yaklaşımı benimsenmiş değildir. Morfoloji, genetik, sitokimyasal inceleme ve immünofenotipleme ile birlikte her hasta özelinde karar verilerek tedavi protokolleri seçilmelidir.

## Kaynaklar

1. Yenerel MN. Akut lösemi tanısında flow sitometr. THD HematoLog 2016;6:167-74.
2. Türk Hematoloji Derneği-THD2018. Akut Lösemiler Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Sürüm: 1.02/Ekim 2018
3. Wolach O, Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. Blood 2015;125:2477-85.
4. Hrusak O, de Haas V, Stancikova J, et al. International cooperative study identifies treatment strategy in childhood ambiguous lineage leukemia. Blood 2018;132:264-76.
5. Thomas AB, Orgel E. "Mixed Phenotype Acute Leukemia: Current Approaches to Diagnosis and Treatment." Curr Oncol Rep 2021;23:1-10.

# Tekrarlı Kemik İliği Aspirasyonları ile Değerlendirme için Uygun Yayma ve Boyama Yapılamayan Akut Lenfoblastik Lösemi Olguları

**Sibel Akpınar Tekgündüz**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

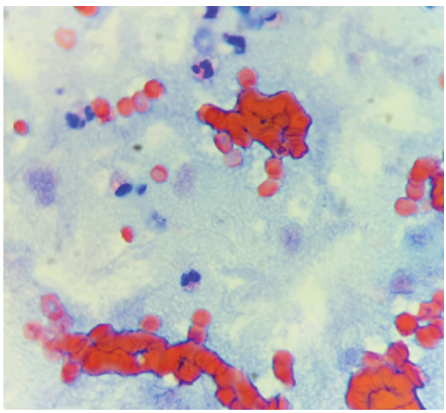
Yaygın kemik ağrısı pediatrik akut lenfoblastik lösemi (ALL) için önemli bir ipucudur, bu vesile ile yapılan tam kan sayımı ekseriyetle yol göstericidir ve sonrasında kemik iliği aspirasyonunun Giemsa boyaması ile tanı doğrulanır. Eğer herhangi bir sebeple bunlar non-diagnostik olursa tanıda güçlük ve gecikmeler meydana gelir. Bu yazıda romatolojik şikayetlerle gelen ve tekrarlanan kemik iliği aspirasyonları ile tanı konulamayan ancak kemik iliği biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile ALL tanısı alan 2 hastamızın deneyimlerini paylaşmak amaçlandı. Her iki olgumuzun ebeveynlerinden klinik verilerinin bilimsel amaçla kullanılması için yazılı onam alınmıştır.

## Olgu Sunumları

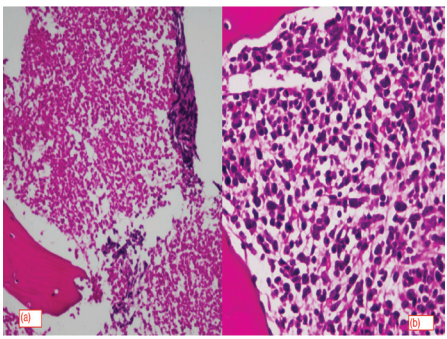
### Olgu 1

On altı yaşında erkek hasta 2 haftadır süregelen yaygın kemik ağrısı ve ateş yakınması ile başvurdu. Bu yakınmalarından 1 hafta önce karın ağrısı nedeniyle dış merkezde akut apandisit ön tanısı ile 3 gün süreyle gözlendiği, ancak akut apandisit tanısının doğrulanmadığı ve karın ağrısının non-spesifik tedavi ile gerilediği öğrenildi. Dayısında Ailevi Akdeniz Ateşi dışında soygeçmişinde özellik olmayan hastanın başvusu sırasında vücut ısısı 38,4 ºC ve hafif taşikardi [kalp tepe atımı (KTA): 108/dk] saptandı. Periferik lenfadenopati, hepatosplenomegali ve artrit saptanmadı. Kan sayımında hemoglobin: 13,6 g/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV): 84,4 fL, lökosit: 7.240/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 4.340/mm$^3$, mutlak lenfosit sayısı: 2.420/mm$^3$ ve trombosit 156.000/mm$^3$ saptandı. Fibrinojen: 630 mg/dL, C-reaktif protein (CRP): 125 mg/dL, ferritin: 625 ng/mL, prokalsitonin: 0,225 ng/mL ve D-dimer: 1,14 µg/mL) düzeyleri ile hepsi yüksek) saptanan hastada üre, kreatinin, ürik asit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin düzeyleri, laktat dehidrogenaz (LDH) değerlerinin normal sınırlarda olduğu görüldü. Çevre yaymasında atipik hücre saptanmadı. Lökosit formülünde %60 nötrofil, %5 monosit, %35 lenfosit izlendi. Endokardit açısından istenen ekokardiyografide vejetasyon saptanmadı. Metastaz tarama

amaçlı tüm vücut manyetik rezonans incelemesinde kemik iliği tutulumu düşündüren bulgular izlendi. Kan kültürleri alınan hastaya geniş spektrumlu antibiyoterapi başlandı. Dört farklı zamanda yapılan kemik iliği aspirasyonundan her defasında lama yayarken istenilen incelikte ve vasıflarda yayma yapmak mümkün olmadı, numune lama adeta sıvanıyordu, bunların Giemsa boyamasında değerlendirme yapılabilecek alan bulunamadı, farklı merkezlerde yapılan Giemsa boyamalarına karşın değerlendirmeye uygun lam elde edilemedi (Şekil 1). Aspirasyon örneğinden gönderilen akım sitometrik incelemede atipik hücre popülasyonu izlendi ancak yaymada karşılığı gösterilemediği için tanı koydurucu olamadı. Yatışının 7. gününde LDH düzeyi yükselen ve pansitopeni gelişen hastanın kemik iliği biyopsisinde %95 selülarite, intertrabeküler alanlarda yaygın nekroz, grade 2/3 retiküler fibrozis ve nekrotik alan dışında kalan bölgelerde yaygın, monoton, CD19+/CD10+/CD79a+/TdT+ lenfoid blast infiltrasyonu saptandı (Şekil 2). Kemik iliği aspirasyon materyalinden yapılan incelemede karyotip 46XY ve revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) BCR/ABL1 (p190/p210) negatif saptandı. Hastaya ALL tanısı ile indüksiyon tedavisi başlandı. Prednisolon tedavinin 3. gününde ateşleri düştü, kemik ağrıları kayboldu. Halen protokol 2 faz 2 sonrası dinlenme döneminde izlenmektedir.



**Şekil 1.** Kemik iliği aspirasyon yayması Giemsa boyamada x100 mikroskobik görünüm



**Şekil 2.** Kemik iliği tru-cut biyopsi H&E boyama x10 büyütmede nekroz ve monotipi gösteren küçük yuvarlak hücre adacıklarının (lenfoid blast) görüntüsü (a), aynı biyopsinin x40 büyütmedeki mikroskobik görünümü (b)

*H&E: Hematoksilen-eozin*

## Olgu 2

Üç yaşında kız hasta 1 hafta önce başlayan sol dizde ağrı, şişlik ve ateş şikayeti ile dış merkezde reaktif artrit tanısı almış. İbuprofen ve amoksisilin klavulanik asit başlanmış. Şikayetleri gerilemeyen sağ dizde de şişlik başlayan hasta hastanemize başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yok. Başvuruda vücut ısısı 38,6 ºC, KTA: 126/dk saptandı. Fizik muayenede hepatosplenomegali ve periferik lenfadenopati saptanmadı. Sol diz tuberostaz tibiada hareketle ağrı, sağ dizde hareketle ağrı ve kızarıklık vardı ancak şişlik yoktu. Kan sayımında hemoglobin: 6,8 g/dL, MCV: 82,4 fL, beyaz küre: 5.570/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 1,400/mm$^3$, mutlak lenfosit sayısı: 3.950/mm$^3$ ve trombosit sayısı: 131.000/mm$^3$ saptandı. CRP: 68 mg/dL, fibrinojen: 592 mg/dL, ferritin: 429 ng/mL, prokalsitonin: 0,44 ng/mL ve D-dimer: 0,549 µg/mL, AST: 681 U/L, ALT: 288 U/L düzeyleri ile hepsi yüksek saptanan hastada üre, kreatinin, ürik asit, ALP, GGT, bilirubin düzeyleri, LDH değerlerinin normal sınırlarda olduğu görüldü. Çevre yaymasında atipik hücre saptanmadı. Lökosit formülünde %25 nötrofil, %5 monosit, %70 lenfosit izlendi. Kan kültürleri alınan hastaya geniş spektrumlu antibiyoterapi başlandı. Şikayetleri devam eden sitopenileri derinleşen eritrosit

süspansiyonu ihtiyacı gereken hastaya üç defa kemik iliği aspirasyonu uygulandı, bunun yayma ve Giemsa boyamasında ve akan hücre analizlerinde birinci olgudakilerin aynısı yaşandı. Kemik iliği Giemsa boyama görüntüsü Resim 1 ile hemen hemen aynıydı. Kemik iliği biyopsi: Tüm intertrabeküler aralıklarda kemik iliği elemanlarını çoğu alanda ortadan kaldıran, küçük-orta boyutlu, kaba kromatinli, bazılarında küçük nükleol bulunan, CD79a/CD20/CD10 pozitif monoton atipili hücrelerden oluşan atipik lenfoid infiltrasyon, 2/3 retikülin fibrosis. Mevcut bulgular ile CALLA+ B-ALL ile uyumlu bulundu. Kemik iliği aspirasyon materyalinden yapılan incelemede karyotip 46XX ve RT-PCR BCR/ABL1 (p190/p210) negatif saptandı. Hastaya ALL tanısı ile indüksiyon tedavisi başlandı, bunun ateşleri bir haftada, kemik ağrıları ise 3 hafta sonra kaybolup yürümeye başlayabildi. Halen protokol M başında izlenmektedir.

## Tartışma

ALL pediatrik yaş grubunda ALL en sık rastlanan ve tedavi başarısı yüksek lösemi tipidir. Çoğu olguda periferik yaymanın incelenmesi ve/veya kemik iliği aspirasyonunun Giemsa boyama incelemesi ve akım sitometrik değerlendirmesi ile tanı konulmaktadır. Ancak periferik kanda blast izlenmeyen ve kemik iliğinin aspire edilemediği (dry-tap) ya da hiposellüler olduğu olgular tanı güçlüğü yaratır. Kemik iliği fibrozunun ALL blastlarının retiküler fibrillere bağlanması nedeniyle blastların çevre kanına geçişini önlediği öne sürülmüştür (1). Öte yandan çok nadir rastlanan kemik iliği nekrozu ALL zemininde de görülebilmektedir (2). Kemik iliği nekrozu ile seyreden olgular da ALL tanısında güçlük oluşturur (3,4). Kemik iliği fibrozu ve nekrozunun birlikte olduğu hastalarda tek tanısal yöntem kemik iliği biyopsisinin deneyimli hematopatologlar tarafından incelenmesidir. Birinci olgumuzda kemik iliği nekrozu biyopsi ile gösterilmiş, ancak aynı hematopatolog tarafından incelenen ikinci olguda bu durum saptanmamıştır. Kemik iliği aspirasyon yaymaları aynı vasıflardayken ikincide nekrozun yamalı tarzda tutulduğu, alınan biyopsi örneğinin nekroz olayan yere denk geldiğini düşündürmektedir. Klinik olarak ALL şüphesi olan ancak kemik iliği aspirasyonu ile değerlendirmeye uygun yayma yapılamadığı durumlarda kemik iliği biyopsisi mutlaka yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Nath SV, Nicholson I, Tapp H, et al. Reticulin fibres anchor leukaemic blasts in the marrow of patients with acute lymphoblastic leukemia. Med Hypotheses 2011;77:333-5.
2. Ranathunga I, Muthumala NR, Kulathilake HWCK, et al. Extensive bone marrow necrosis: a rare presentation of acute lymphoblastic leukemia. Case Rep Hematol 2020;2020:8889850.
3. Paydas S, Ergin M, Baslamisli F, et al. Bone marrow necrosis: clinicopathological analysis of 20 cases and review of the literature. Am J Hematol 2002;70:300-5.
4. Harada N, Nishimoto M, Ikemoto A, et al. Recurrence of acute lymphoblastic leukemia with bone marrow necrosis: a case report and review of the literatüre on the MRI features of bone marrow necrosis. Intern Med 2021;60:1083-88.

# Shwachman-Diamond Sendromu ve Akut Miyeloid Lösemi

**Şule Ünal**

*Hacettepe Üniversitesi, Fanconi Anemisi ve Diğer Kalıtsal Kemik İliği Yetmezlikleri Merkezi, Ankara*

## Giriş

Shwachman-Diamond sendromu (SDS) (MIM numara: 260400) nadir bir kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromu olup, kemik iliği yetmezliği, nötropeniden pansitopeniye kadar değişkenlik gösterebilir. Öte yandan hastalarda eşlik eden büyüme geriliği, egzokrin pankreas yetmezliği ve iskelet displazileri de görülebilmektedir. Hastalık miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemiye (AML) yatkınlığa neden olmaktadır. Hastaların çoğunda sitopeni, büyüme geriliği, pankreas yetmezliği ya da iskelet bulguları aynı anda bulunmadığından, klinik şüphe düzeyi yüksek tutulmadığında, SDS tanısının konulması mümkün olamamaktadır. Sitopeni ile gelen hastalarda SDS ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Klasik olarak hastalarda en sık nötropeni olsa da hastalar daha nadir olarak diğer sitopenilerle başvurabilir ya da doğrudan lösemi ile geldiğinde tanı alabilir. Lösemi ile başvuran hastalarda özellikle öncesinde sitopeni öyküsü varsa diğer kalıtsal kemik iliği yetmezlikleri gibi SDS de akılda bulundurulmalıdır.

## Olgu Sunumu

On dört yaşında erkek hasta, burun kanaması ve ateş yakınmaları ile başvurdu. Hastanın öyküsünden daha önce yapılan kan testlerinde lökosit ve trombosit değerlerinin sınırda düşük olduğu ve bu nedenle DEB testi yapıldığı ve negatif geldiği öğrenildi. Eski kan testleri incelendiğinde en düşük hemogram bulguları şu şekilde izlendi: hemoglobin (Hb): 12,5 g/dL, beyaz kan hücresi (WBC): 3.200/mm$^3$, ortalama eritrosit hacmi (MCV): 89 fl, trombosit: 112.000/mm$^3$, ANS: 2,300/mm$^3$. Hastanın anne babası arasında 1. derece kuzen evliliği bulunmaktaydı, ailede herhangi bir hematolojik hastalık bulunmadığı öğrenildi. Fizik incelemede vücut ağırlığı 10-25 persentil, boy 10 persentil, taşikardik ve soluktu, dalak midklaviküler hatta, subkostal 3 cm ele geliyordu. Yapılan incelemelerde Hb: 5,5 g/dL, WBC: 1.700/mm$^3$, MCV: 84 fl, trombosit sayısı: 7.000/mm$^3$, periferik kan yaymasında %28 blast, %12 progresif multifokal lökoensefalopati, %3 monosit, %57 lenfosit, nadir trombosit izlendi. Kemik iliği incelemesi ile hastaya AML-M0 tanısı konuldu. Kemik grafilerinde femur distalinde belirgin olan metafizeal displazi izlendi (Şekil 1). Bunun üzerine hastadan *SBDS* geni dizilemesi yapıldı. Abdominal ultrasonografide pankreasta lipomatozis görülmedi. Fekal elastaz çalıştırılamadı. AML-Berlin-Frankfurt-Münster protokolü başlandı ancak hasta yatışının 18. gününde sepsis, akut solunum sıkıntısı sendromu ve böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Aileden onam alınarak çalışılan *SBDS1* gen analizinde

homozigot olarak ekzon 2 bölgesinde c258+2T>C mutasyonu taşıdığı görüldü. Aileye genetik danışmanlık verildi.



**Şekil 1.** Femur distalinde belirgin olan metafizeal displazi

## Tartışma

SDS insidansının 1/76.000-1/153.000 olduğu (1-3), ortanca tanı yaşının 1,3 yıl (0-35,6 yıl) olduğu bildirilmiştir. Hastaların çoğunun fenotipik heterojenite nedeniyle, diğer kemik iliği yetmezlikleri ile karşılaştırıldığında, bulguların gelişmesinden daha sonra tanı aldıkları bilinmektedir. SDS multigenik bir hastalık olup, hastalığın %90'ından sorumlu genetik defekt *SBDS* genindeki biallelik mutasyonlardır. Diğer sorumlu genler ise *DNAJC21, ELF1* ve *SRP54* olup, *SRP54* otozomal dominant, diğerleri otozomal resesif kalıtım paternine sahiptir. Hastalık fenotipine sahip bireylerin %5-10'unda sorumlu gen henüz bilinmemektedir (2).

Kemik iliği yetmezliği en sık olarak ilk nötropeni ile karşımıza çıkarken, daha az sıklıkla SDS'li hastalar tanıda anemi, trombositopeni ya da pansitopeni ile karşımıza çıkabilir. Hastaların %10-44'ünde pansitopeni hayatın bir döneminde gelişmektedir (3). Nötropeni tipik olarak hastalarda 1 yaş altında başlamakla beraber, daha sonra da başlayabilir. Nadir olarak hiç nötropeni geliştirmeyen hastalar da olabilir. Hastaların üçte ikisinde nötropeni intermitandır. Hastamızın da lösemi için başvurusundan önceki laboratuvar bulguları incelendiğinde nötropenik olduğu bir dönemin olmadığı görülmüştür.

Anemi, retikülositopeni, sıklıkla normokrom normositer anemi görülebilir. Daha az sıklıkta makrositoz eşlik edebilir (3). Makrositer ya da normositer anemi hastaların %80'inde bildirilmiştir. Hastalarda MDS, AML riski artmıştır. MDS/AML progresyonu her yıl için %1 olup, 10 yaşında %8,1 ve 30 yaşına gelindiğinde %36'dır (4). İtalyan verisinde (n=121), 20 yıllık MDS/lösemi kümülatif insidansı %9,8'dir (5). Hastalarda 2. ve 3. dekadda gelişen meme, santral sinir sistemi lenfomaları, pankreas adenokarsinoması, dermatofibrosarkoma gibi solid tümörler de nadir olgu raporları şeklinde bildirilmiştir (3).

SDS'li hastalarda kemik iliğinde sitogenetik değişiklikler sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu edinsel değişiklikler her zaman MDS ya da AML ile beraber değildir. Bu değişiklikler arasında özellikle del(20)(q11) ve izokromozom 7q özellikle daha sıktır ve geçici ya da perzistan olarak görülebilir. Bu adı geçen iki sitogenetik anormallik MDS/AML için tanısal ya da prediktif değildir. Bu değişikliklere eşlik eden ya da tek başına olan kromozom 7 anormallikleri ya da kompleks kromozomal değişiklikler MDS/AML gelişimi açısından daha önemlidir (3).

Hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği değişen şiddetlerde görülmektedir. Sıklıkla pankreatik etkilenme hayatın 6-12 ayında başlar. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, malabzorpsiyona bağlı steatore ya da kilo alamama gibi bulgularla da karşımıza çıkabilir. Hastamızın öyküsünde ishal, yağlı ishal gibi bulgular bulunmamaktadır. Pankreasın duktal fonksiyonlarının etkilendiği kistik fibrosizin aksine, SDS pankreasın

asinar hücrelerini etkilemektedir. Pankreas asinar hücreleri azalmış ve pankreasta yağ infiltrasyonu gelişmiştir. Birçok hastada pankreas yetmezliği zamanla düzelir ve hastalar pankreatik enzim replasman tedavisi kesilebilecek ölçüde pankreas fonksiyonlarında düzelme gösterebilir (3). Pankreas yetmezliği tanısı koymak için 3 yaşından küçük çocuklarda tripsinojen düzeyi, 3 yaşından büyüklerde ise izoamilaz düzeyi ölçümleri yapılmalıdır. Düşük fekal elastaz düzeyi de pankreas disfonksiyonuna işaret eder. Ayrıca pankreasın radyolojik görüntülemesinde lipomatozis varlığı da pankreas yetmezliği ve SDS'yi destekler; ancak görüntülemenin normal olması SDS tanısını dışlamaz (1-3). Hastalarda pankreas yetmezliğine bağlı olarak kilo alamama, steatore dışında ADEK vitaminlerinde eksiklik ve buna bağlı bulgular görülebilir. Boy kısalığı sıklıkla hastalığa eşlik eder (%52-95). Öte yandan progresif metafizeal displazi/kalınlaşma ve uzun kemiklerin ve kostokondral bileşkelerin, proksimal ve distal uçlarında düzensizlikler sık olarak izlenir (1-3).

SDS hastalığını tanımada şüphe düzeyi yüksek tutulmalıdır. Hastalığın tüm bileşenleri aynı hastada bulunmayabilir. Hastaların takibinde 3-6 ayda bir tam kan sayımı yapılmalıdır. Süregen nötropenisi olan ya da tekrar eden/ağır enfeksiyonlar geçiren hastalara granülosit-koloni uyarıcı faktörlerin (G-CSF) başlanması düşünülmelidir. Tanıda ve sonrasında her 1-3 yılda bir ve G-CSF başlanacaksa başlanmadan önce kemik iliği aspirasyonu ve klonal progresyon için değerlendirme yapılması uygundur (3). Hastaların takibinde ADEK eksikliği için yakın izlem, nörokognitif gerilikte olabileceğinden bu açıdan hastaların desteklenmesi ve hastaların pankreas yetmezliği için gastroenteroloji bölümü ile beraber multidisipliner takip edilmesi, pankreas enzim desteklerinin başlanması gerekmektedir. Hematopoetik kök hücre nakli genellikle ağır pansitopenisi olan ya da MDS/AML'ye progresyon gösteren hastalara önerilmektedir. Transplant ilişkili toksisiteler yüksek oranda görülmektedir. Transplant ilişkili mortalite %35,5 kadar yüksek bildirilmiştir (3).

## Kaynaklar

1. Bezzerri V, Cipolli M. Shwachman-diamond syndrome: molecular mechanisms and current perspectives. Mol Diagn Ther 2019;23:281-90.
2. Nelson AS, Myers KC. Diagnosis, treatment, and molecular pathology of shwachman-diamond syndrome. Hematol Oncol Clin North Am 2018;32:687-700.
3. Myers KC, Bolyard AA, Otto B, et al. Variable clinical presentation of Shwachman- Diamond syndrome: update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry. J Pediatr 2014;164:866-70.
4. Dale DC, Bolyard AA, Schwinzer BG, et al. The severe chronic neutropenia international registry: 10-year follow-up report. Support Cancer Ther 2006;3:220-31.
5. Cesaro S, Pegoraro A, Sainati L, et al. A prospective study of hematologic complications and long-term survival of ıtalian patients affected by shwachman-diamond syndrome. J Pediatr 2020;219:196-201.

# Akut Miyeloid Lösemi Tanısı ile Eş Zamanlı COVID-19 Pnömonisi Saptanan İki Olgu

**Yeter Düzenli Kar[1,2], Duygu Özkorucu Yıldırgan[2], Konca Altınkaynak[3], Emine Hafize Erdeniz[4], Pervin Hancı[5]**

*[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar*
*[2]Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Erzurum*
*[3]Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Erzurum*
*[4]Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Erzurum*
*[5]Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Erzurum*

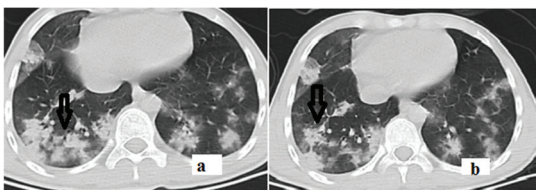
## Giriş

2020'nin başından bu yana, koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) dünya çapında binlerce ölüme neden olmuştur. SARS-CoV-2'nin kanser hastalarındaki etkisi hala net olarak ortaya konamasa da, hematolojik malignitesi olan hastalarda mortalitenin arttığı bildirilmektedir. Biz burada; 16 yaşında COVID-19 pnömonisi ile prezente olan ve eş zamanlı akut miyeloid lösemi (AML-M5) tanısı alan bir çocuk olgu ile, 25 yaşında akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) ve klinik COVID-19 ile uyumlu olan, intrakraniyal kanama ile başvuran, eş zamanlı AML-M5 tanısı alan olgularımızı sunduk.

## Olgu Sunumu

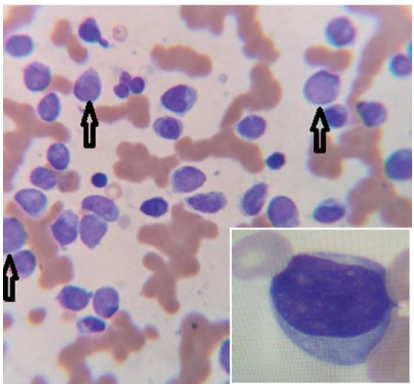
**Olgu 1:** On altı yaşında erkek hasta, 5-6 gündür olan ateş, öksürük şikayeti nedeniyle çocuk acil servisimize başvurdu. Öyküsünde babasının yaklaşık 10 gün önce ateş ve öksürük şikayetinin olduğu bu nedenle acil servisimize başvurduğu, COVID-19 hızlı tanı testinin negatif çıkması üzerine, şikayetlerinin devam etmesi durumunda tekrar başvurması önerilerek taburcu edildiği öğrenildi. Yaklaşık 5-6 gündür de kendisi ile birlikte annesinin de öksürük ve ateş şikayetinin olduğu öğrenildi. Fizik bakıda; vücut sıcaklığı: 39°, solunum sayısı: 30/dakika, tansiyon: 100/70 mmHg, oksijen satürasyonu: %78 idi. Ortopneik, dispneik ve bilateral akciğer oskültasyonunda yaygın ral ve ronkus tespit edildi. Hepatosplenomegali ve patolojik boyutta lenfadenopati tespit edilmedi. Hastanın alt ekstremitesi ve göğüs ön yüzde peteşiyel döküntüleri vardı. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin: 5,5 g/dL, beyaz küre sayısı: 3.090/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 140/mm$^3$, trombosit sayısı: 10.000/mm$^3$, aPTT: 41/sn, PT: 18/sn, INR: 1,4, fibrinojen: 474 mg/dL, C-reaktif protein: 31 mg/dL (0-5), sedimantasyon: 128 mm/h, alanin aminotransferaz (ALT): 10 IU/L (7-40), aspartat aminotransferaz (AST): 23 IU/L (15-41), laktat dehidrogenaz (LDH): 334 IU/L (96-192), ürik asit: 5,15 mg/dL (2,3-7,6), Troponin I: 0,01 ng/mL, Kreatin kinaz: 53 IU/L (26-174), Ig G: 1.510 mg/dL, Ig A: 773 mg/dL, Ig M: 363 mg/dL idi. Hastanın

Postero-anterior akciğer (PA) grafisinde sağ akciğerde daha fazla olmak üzere her iki akciğer orta alt zonlarda pnömonik konsolidasyonlarla uyumlu opasite artışı olması üzerine hastaya toraks BT çekildi. Toraks BT'de her iki akciğer parankiminde özellikle alt loblarda viral pnömoni ile uyumlu pnömonik konsolidasyonlar ve yaygın buzlu cam görünümü olduğu rapor edildi (Şekil 1). Hastanın COVID-19 hızlı test ve nazal sürüntü örneğinden çalışılan polimeraz zincir reaksiyon (PCR) sonucu COVID-19 pozitif olarak tespit edildi. Hastaya COVID-19 pnömonisi tanısıyla favipiravir, hidroksiklorakin, piperasilin tazobaktam, azitromisin başlandı. Nazal kanül ile oksijen desteği ve eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu verildi. Periferik kan yaymasında %5 oranında miyeloid blast izlenmesi üzerine hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği aspirasyon yaymasında %80 oranında olgun monositlere benzeyen monoblastlar izlendi (Şekil 2). Kemik iliği aspirasyonundan çalışılan akım sitometride %34 oranında, HLADR+, MPO+, CD117+, CD15+, CD33+, CD64+, CD11b pozitiflikleri olan monoblast izlendi. Beyin omurilik sıvısında blast görülmedi. Hastaya AML-M5 tanısı konuldu, AML ilişkili genetik testler gönderildi. Hastanın ağır pnömoni tablosu olduğundan indüksiyon kemoterapi protokolü ertelendi. Hastanın ateşinin 48. saatte kontrol altına alınması, oksijen ihtiyacının kalmaması, tedavinin 5. gününde çekilen toraks BT'sinde pnömonik konsoldiasyonların ve buzlu cam görünümlerinin regrese olması nedeniyle favipiravir, hidroksiklorakin tedavileri 5 güne tamamlanarak kesildi. AML tanısı alması ve derin nötropenisi olması üzerine, 2 kez 0,5 g/kg doz intravenöz immünoglobulin verildi, antifungal proflaksi başlandı. Hastanın izleminin 14. gününde gönderilen nazal sürüntü örneği COVID-19 PCR testi pozitif olduğu için 40 mg/$m^2$/gün sitrabin 3 gün verildi, 17. ve 18. günde bakılan COVID-19 PCR testi negatif olması ve COVID-19 hızlı tanı testinde İg M negatifleşerek İg G'nin pozitif olduğu görülmesi üzerine AML BFM 2013 indüksiyon rejimi başlandı.



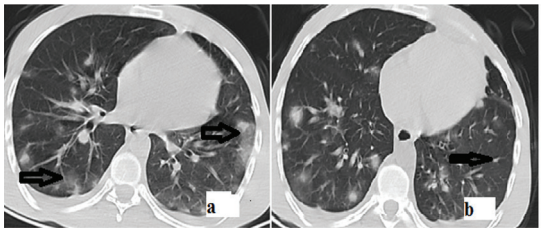

**Şekil 1.** Bir numaralı olgunun toraks tomografisinde pnömonik konsolidasyon ve yaygın buzlu cam görünümü

**Olgu 2:** Yirmi beş yaşında erkek hasta, yaklaşık 20 gündür olan diş etinde kanama, yaklaşık bir haftadır olan ateş, öksürük ve başvuru günü başlayan bilinç bulanıklığı, kusma şikayeti nedeniyle dış merkeze başvurduğu, orada bilinç kaybı gelişmesi nedeniyle entübasyon uygulanarak hastanemize sevk edildiği öğrenildi. Öyküsünde yaklaşık 20 gündür diş etlerinde kanama olduğu bu nedenle 2 kez farklı diş hekimine başvurduğu, her defasında diş apsesi ve gingivit tanılarıyla antibiyotik ve ağız içi antiseptik verildiği öğrenildi. Yatışından bir yıl öncede pnömotoraks geçirdiği, altta yatan herhangi bir etiyoloji tespit edilmediği öğrenildi. Fizik bakıda vücut sıcaklığı: 36,8°, solunum sayısı: 29/dakika, tansiyon: 90/40 mmHg, oksijen satürasyonu: %93, invazif mekanik venatilatör uygulanmaktaydı. Glaskow Koma skoru: 3, ışık refleksi yok, pupiller anizokorik; sağ midriyatik, sol pupil miyotik, spontan solunum vardı. Patolojik refleks saptanmadı. Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor ve

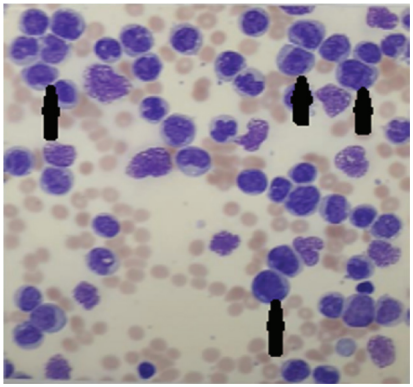


**Şekil 2.** Bir numaralı olgunun kemik iliği aspirasyon yaymasında izlenen monoblastlar

bazallerde solunum sesleri azalmış olarak tespit edildi. Bilateral alt ekstremitede pretibial ödem mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin: 4,1 g/dL, beyaz küre sayısı: 481.560/$mm^3$, mutlak nötrofil sayısı: 209.000/$mm^3$, mutlak monosit sayısı: 260.320/$mm^3$, mutlak lenfosit sayısı: 11.510/$mm^3$, trombosit sayısı: 194.000/$mm^3$, aPTT: 59,5/sn, PT: 52/sn, INR: 4,4, fibrinojen: 46 mg/dL, C-reaktif protein: 48 mg/dL (0-5), sedimentasyon: 128 mm/h, procalsitonin: 20 ng/mL, ALT: 15 IU/L (7-40), AST: 75 IU/L (15-41), laktat dehidrogenaz (LDH): 334 IU/L (96-192), ürik asit: 12,6 mg/dL (2,3-7,6), kan üre azotu (BUN): 34 mg/dL, kreatinin: 3,13 mg/dL, kalsiyum: 7,14 mg/dL, fosfor: 4.39 mg/dL, Potasyum: 4,29 mmol/L, sodyum: 140 mmol/L, Troponin I: 0,2 ng/mL (0-0,06), kreatin kinaz: 204 U/L, kütle CK-MB: 4,19 ng/mL (0-4,99) idi. Kangazında pH: 7,051, laktat: 19, $pCO_2$: 42,8 mmHg, $HCO_3$: 10,6 mmol/L serbest baz ekstresi: -17,1 mmol/L, $pO_2$: 21,7 mmHg idi. Beyin BT'sinde; sağ temporal bölgede 5x3,5 cm ebatlı hemoraji alanı, ventriküler sistemlerde bası bulguları mevcut, lezyonlara sekonder sola yaklaşık 8 mm subfalsian sift izlendiği rapor edildi. Ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu: %55, sol ventrikül ve mitral kapağın hem atrial hem de ventriküler yüzünde vejetasyolar izlendi. Toraks BT'de her iki akciğer parankiminde özellikle alt loblarda viral pnömoni ile uyumlu pnömonik konsolidasyonlar ve buzlu cam görünümü olduğu rapor edildi (Şekil 3). Hastanın periferik yaymasında %90 oranında monoblast izlendi (Şekil 4). Periferik kandan çalışan akım sitometride %76 oranında CD14, CD64, HLADR, MPO, CD13, CD56, CD15, CD33, CD11b pozitiflikleri eşlik eden monoblastik popülasyon izlendi. Hasta yayma ve akım sitometri bulgularıyla AML M5 ile uyumlu olarak değerlendirildi. AML ile ilgili genetik tetkikler gönderildi. Hastaya meropenem, daptomisin, hidroksiklarakin ve oseltamivir başlandı. Acil diyalize alındı, eritrosit, trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma replasmanı yapıldı. Hastanın beyaz küre sayısı çok yüksek olduğundan intravenöz sitarabin, hidroksiüre ve ürokoliz tedavileri başlandı. Ancak hasta tedavinin ilk 24 saatinde kardiyak arrest nedenli kaybedildi. Hastanın nazal sürüntü örneğinden çalışılan PCR sonucu COVID-19 negatif olarak tespit edildi, ancak klinik ve toraks BT bulguları COVID-19 bulguları ile uyumlu olduğundan COVID-19 pnömonisi kabul edildi.




**Şekil 3.** İki numaralı olgunun toraks tomografisinde pnömonik konsolidasyon ve yaygın buzlu cam görünümü



**Şekil 4.** İki numaralı olgunun periferik kan yaymasında olgun monositlere benzeyen monoblastlar

## Tartışma

2020'nin başından bu yana, COVID-19 dünya çapında binlerce ölüme neden olmuştur. SARS-CoV-2'nin kanser hastalarındaki etkisi hala net olarak ortaya konamasa da, hematolojik malignitesi olanlarda mortalitenin arttığını göstermektedir (1). SARS-CoV-2, hücrelere anjiyotensin dönüştürücü enzime bağlı karboksipeptidaz

reseptörünü kullanarak girmektedir. Bu reseptörler; kardiyopulmoner sistemde, monositlerde, makrofajlarda, kemik iliği nich hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilmektedir. COVID-19 hastalığı patogenezinde sadece bağışıklık eksikliği değil; İL-2, İL-6, monosit kemoatraktan protein-1, tümör nekrozis faktör alfa ve bir çok diğer sitokin çeşidinin artışı ile giden sitokin salınım fırtınası, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve multiorgan yetmezliği gibi hiperenflamasyon-hiperimmün cevap doku hasarından sorumlu tutulmaktadır (2). Akut lösemi olgularının %50-75'i tanı anında ateş ile prezente olurken, mediyastinal lenfomalar ve akciğer kanserleri ise genellikle ateşli veya ateşsiz öksürük şikayeti ile prezente olmaktadırlar. Tüm dünyada COVID-19 pandemisinin görüldüğü bu günlerde, hematolojik ve onkolojik malinitesi olan hastalarda ateş ve/veya öksürük şikayeti ile başvuru sırasında bu hastalar eğer COVID-19 testi negatif saptanırsa ateş ve öksürük şikayeti önemini kaybettiğinden, bu hastalar yanlış tanı veya geç tanı alabilmektedirler (3). Birinci olgumuz kliniğimize ateş, öksürük şikayeti ile başvurusu sırasında kan sayımında pansitopeni ve periferik yaymasında blastik hücrelerinin olması üzerine lösemi ile iligili komplikasyonlar henüz gelişmeden AML tanısı aldı. Ancak ikinci olgumuzun 20 gündür olan diş eti kanaması ve yaklaşık 5-6 gündür olan ateş, öksürük şikayeti olmasına karşın sadece diş hekimliğine başvurması, pandemi nedeniyle hastaneye başvuruda tereddüt yaşaması bu nedenle tanıda gecikmeye neden olmuştur. AML lökostaz komplikasyonuna bağlı olarak intrakraniyal kanama gelişmiş olabileceği ve üzerine eklenen COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle sitokin fırtınasının da doku hasarına kötü yönde katkısı nedenli tablonun çok ağır seyrettiğini düşünmekteyiz. Hemato-onkolojik malinite ile birlikte COVID-19 tanısı alan veya kemoterapileri devam ederken COVID-19 tanısı alan hastaların, bu enfeksiyon durumu nedenli kemoterapi protokollerinin bir süre ertelenmesine ve kemoterapi sonrası agranülositoz durumlarının uzun sürmesine neden olması nedeniyle bu hastalarda hem altta yatan hastalık ile ilişkili hem de kemoterapi ilişkili komplikasyonların sıklığı artmaktadır (1,4,5). Ulusal Kanser Araştırma Enstitüsü (NCRI) AML çalışma grubu, AML tedavisi verilmesi planlanan tüm hastaları tedaviye başlamadan önce COVID-19 açısından taranmasını önermektedir. Ayrıca; COVID-19 PCR pozitif saptanan semptomatik hastalarda, mümkün olabildiği kadar AML tedavisinin semptomlar düzelene ve PCR negatif olana kadar ertelenmesini önermektedir (6).

## Sonuç

Sonuç olarak; AML ve COVID-19'un eş zamanlı görülmesi, AML tedavisinin başlanma zamanının ertelenmesine, kemoterapi ilişkili yan etkilerin artmasına, agranülositoz süresinin uzamasına yol açtığından artmış mortalite ile ilişkilidir.

## Kaynaklar

1. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China, Lancet Oncol 2020;21:335-7.
2. Patnaik MM, Lasho T, Padron E, et al. Special considerations in the management of patients with miyelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes during the SARS-CoV-2 pandemic. Am J Hematol 2020;95:E203-8.
3. Gavillet M, Carr Klappert J, Spertini O, et al. Acute leukemia in the time of COVID-19. Leuk Res 2020;92:106353.
4. Khan AM, Ajmal Z, Raval M, et al. Concurrent diagnosis of acute myeloid leukemia and COVID-19: a management challenge. Cureus 2020;12:e9629.

5. Sullivan M, Bouffet E, Rodriguez-Galindo C, et al. The COVID-19 pandemic: a rapid global response for children with cancer from SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI, and St Jude Global. Pediatr Blood Cancer 2020;67:e28409. doi: 10.1002/pbc.28409.
6. AML working party COVID-19 recommendations. Last Accessed Date: 16.06.2020. Available from: http://www.cureleukaemia.co.uk/page/news/523/aml-working-party-covid-19-recommendations.

# L-Asparaginaz'a Bağlı Akut Pankreatit Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Olgularımızın Değerlendirilmesi

**Yeter Düzenli Kar[1], Nilgün Eroğlu[1], Ayşegül Bükülmez[2], İbrahim Eker[1]**

*[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar*
*[2]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağında en sık görülen kanser tipidir ve insidansı 100.000 çocukta 3-5'tir (1). ALL'de gelişmiş kemoterapi protokolleri ve destek tedavilerinin kullanımıyla birlikte kür oranları %80-90'lara ulaşmıştır (1,2). 1961'den itibaren, L-asparaginaz, vinkristin, daunorubisin, prednizon/prednizolon içeren kombine tedavi protokolleri çocukluk çağı ALL tedavisinin yapı taşlarıdır (2). Tedavi protokollerine L-asparaginazın eklenmesi ile birlikte olaysız sağkalımın arttığı, herhangi bir nedenle L-asparaginaz tedavisi verilemeyen hastalarda ise nüks oranının arttığı bildirilmektedir (1,3). Asparaginaz enzimi; dolaşımdaki asparajini aspartik asit ve amonyağa hidrolize ederek malign hücrelerin protein sentezini bozarak etki gösterir (4). Şu anda, ALL tedavisinde kullanılan üç tip asparaginaz formülasyonu vardır. İki tanesi *Escherichia coli*'den (*E. coli*) türetilen native (doğal) L-asparaginaz ve modifiye pegile versiyonu olan PEG-Asparaginazdır. Üçüncüsü ise rekombinant olarak Erwinase'den türetilen Erwinia Chrysanthemi'dir (1). Bu çalışmada, ALL tedavisi sırasında asparaginaz ilişkili akut pankreatit gelişen iki hasta sunulmuştur.

## Olgu Sunumları

### Olgu 1

Altı yaşında ALL (orta risk grubu) tanılı erkek hastada; ALL Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster (IC-BFM) 2009 Protocol-1B kolu 61. gününde gününde *E. coli* L-Asparaginaz tedavisi sırasında tüm vücutta ürtikeryal döküntü, hipotansiyon, solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine anaflaktoid reaksiyon olarak değerlendirildi ve asparaginaz tedavisi Peg-Asparaginaz olarak devam edildi. Hastanın protokol-2 kolu 8. gününde Peg-Asparaginaz tedavisi aldıktan 13 gün sonra şiddetli karın ağrısı, bulantı ve bir kez kusma şikayeti oldu. Fizik muayenede epigastrik bölgede hassasiyet vardı. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin: 10,9 g/dL, beyaz küre: 730/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 170/mm$^3$, trombosit sayısı: 74000/mm$^3$, alanin aminotransferaz (ALT): 109 U/L, aspartat aminotransferaz (AST): 19 U/L, gama glutamil transferaz (GGT): 48 U/L total bilirubin/direkt

bilirubin: 0,9/0,39 mg/dL, C-reaktif protein: 1,3 mg/dL, amilaz: 1081 U/L, lipaz: 3660 U/L, glukoz: 117 mg/dL idi. Abdomen ultrasonografide (USG) ve manyetik rezonans görüntülemede peripankreatik ve perisplenik serbest sıvı olduğu, tüm pankreasın ödemli göründüğü, mevcut bulguların akut pankreatit lehine olduğu rapor edildi. Hastaya geniş spektrumlu antibiyoterapi (meropenem, ambizom, metronidazol, teikoplanin) başlandı, oral beslenmeye ara verildi. Hastaya ALL IC-BFM 2009 protokolü akut pankreatit yönetimi önerisine göre oktreotid 4 µg/kg/saat infüzyon başlandı, 3. günde hastanın kalp tepe atımları 30/dakikaya kadar düştü. Bradikardi sebebi olarak oktreotid ilişkili olabileceği düşünüldü, oktreotid kesildi. Pankreatit bulguları 6. günde normale döndü. Hasta remisyonda olarak takip ve tedavisi devam etmektedir.

**Olgu 2**

On bir yaşında ALL (orta risk grubu) tanılı erkek hastada; ALL IC-BFM 2009 Protokol-1B Augmented kolu 59. gününde *E. coli* L-Asparaginaz tedavisi aldıktan 24 saat sonra şiddetli karın ağrısı şikayeti oldu. Fizik muayenede epigastrik bölge palpasyonla çok hassastı. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin: 9,6 g/dL, beyaz küre: 650/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 20/mm$^3$, trombosit sayısı: 136000/mm$^3$, ALT: 21 U/L, AST: 15 U/L GGT: 16 U/L total bilirubin/direkt bilirubin: 0,29/0,13 mg/dL C-reaktif protein: 0,1 md/dL, amilaz: 593 U/L, lipaz: 1428 U/L, glukoz: 219 mg/dL idi. Abdomen USG'de ve abdomen tomografide; perisplenik serbest sıvı olduğu ve pankreasın ödemli göründüğü, pankreas kuyruk kesimi 36 mm olup ödemli olduğu, mevcut bulguların akut pankreatitle uyumlu olduğu rapor edildi. Hastaya geniş spektrumlu antibiyoterapi (meropenem, vankomisin, ambizom, metronidazol) başlandı, oral beslenmeye ara verildi. Hastaya ALL IC-BFM 2009 protokolü akut pankreatit yönetimi önerisine göre oktreotid 4 µg/kg/saat infüzyon hızında 3 gün verildi. Hastanın akut pankretit tablosonun 5. gününde amilaz ve lipaz geriledi, ancak takipne ve solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine toraks bilgisayarlı tomografi çekildi. Akciğer enfeksiyonu ve portal vende trombüs olduğu rapor edildi. Hastaya düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavi dozunda başlandı. Akciğer enfeksiyonu tedavi edildi. Kemoterapi protokolüne Peg-Asparaginaz (oncaspar) ile devam edilmektedir ve herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

## Tartışma

Asparaginaz ilişkili akut pankreatit ALL tedavisinin ölümcül komplikasyonlarındandır. Her ne kadar akut pankreatit için bir çok risk faktörü suçlansa da etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Asparaginaz ilşikili akut pankreatit tanısının erken dönemde konulması ile erken dönem başlanan destek tedavi, sağkalımı ve pankreatit ilişkili diğer komplikasyonları azaltmaktadır (3,4). L-asparaginaz ilişkili pankreatit sonrası yeniden L-asparaginaz kullanımı pankreatit ve mortalite açısından yüksek risk taşıdığından önerilmemektedir (3). Ancak asparaginazın tedavi protokollerinden çıkarılması da relaps riskini artırmaktadır. Birçok merkez L-asparaginaza bağlı pankretit sonrasında PEG-Asparagainaz ile tedaviye devam etse de, PEG-Asparaginaz ilişkili pankreatitin L-asparaginaz ilişkili pankreatitten iki kat fazla olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (5). ALL BFM protokollerinde asparaginaz ile ilişkili pankreatitler de oktreotid tedavisi önerilmektedir fakat bradikardi açısından dikkatli olunmalıdır.

## Kaynaklar

1. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. Br J Haematol 2012;159:18-27.

2. Quintanilla-Flores DL, Flores-Caballero MÁ, Rodríguez-Gutiérrez R, et al. Acute Pancreatitis and Diabetic Ketoacidosis following L-Asparaginase/Prednisone Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. Case Rep Oncol Med 2014;2014:139169. doi: 10.1155/2014/139169.
3. Aydin Köker S, Oymak Y, Demirağ B, et al. Successful management of l-asparaginase-associated pancreatitis with octreotide and pegylated asparaginase in 2 patients with acute lymphoblastic leukemia: ıs there a different rare warning sign of hypoglycemia for l-asparaginase-associated pancreatitis? Clin Ther 2020;42:e82-6. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.02.015.
4. Christ TN, Stock W, Knoebel RW. Incidence of asparaginase-related hepatotoxicity, pancreatitis, and thrombotic events in adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired regimen. J Oncol Pharm Pract 2018;24:299-308.
5. Knoderer HM, Robarge J, Flockhart DA. Predicting asparaginase-associated pancreatitis. Pediatr Blood Cancer 2007;49:634-9.

# Down Sendromunda Hiperkobalaminemi Geçici Anormal Miyelopoiezin Öncü Bir Belirtisi Olabilir Mi?

**Zafer Bıçakçı, Dilşad Koca**

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Yapısal trizomi 21 [Down sendromu (DS)] olan çocuklar, miyeloid lösemi (ML-DS) geliştirmeye daha yatkındır. Bu bozukluktan önce geçici bir neonatal prelösemi sendromu, geçici anormal miyelopoez (TAM) gelir. TAM ve ML-DS, fetal hematopoezi ve temel hematopoietik transkripsiyon faktör geni *GATA-1*'deki edinilmiş mutasyonları bozan trizomi 21'in kendi arasındaki işbirliğinden kaynaklanır. Bu mutasyonlar DS'li yenidoğanların neredeyse üçte birinde bulunur ve sıklıkla klinik ve hematolojik olarak "sessizdir". TAM olgularının çoğunluğu kendiliğinden remisyona girerken, yaklaşık %10'unda onkojenlerde ek mutasyonları edinerek ML-DS'ye ilerleyebilir (1).

Hiperkobalaminemi (yüksek serum B12 vitamini) sık görülen ve hafife alınan bir anomalidir. Yüksek serum kobalamin seviyeleri ciddi, hatta yaşamı tehdit eden bir hastalığın işareti olabilir. Kronik miyeloid lösemi, promiyelositik lösemi, polisitemi vera ve ayrıca hipereozinofilik sendrom gibi hematolojik bozukluklar, yüksek kobalamin seviyelerine neden olabilir (2).

Kliniğimizde DS, hipotiroidi, tekrarlayan ateş, hiperkobalaminemi nedeniyle izlenen ve TAM düşünülen, bir yıl sonra akut miyeloblastik lösemi gelişen hasta sunulmak istenmiştir.

## Olgu Sunumu

DS ve hipotiroidi ile takip edilen beş yaşındaki erkek hasta ateş, halsizlik ile acil polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenede Down stigmatları, ateşi ve orofarenks hiperemisi dışında patolojik bulgusu yoktu. Tam kan sayımında lökosit: 31.000/mm$^3$, periferik yaymada %80'i nötrofil, C-reaktif protein ve prokalsitonin yüksekliği vardı. Hastaya ampirik antibiyotik başlandı. Takipte lökosit sayısı tedrici 12.000/mm$^3$ civarına düştü. Ateş etiyolojisine yönelik PA akciğer grafisi, ekokardiyografi ve batın ultrasonografisi normal olarak geldi. Daha önceden de ateş ve tonsillit atakları sık olduğu ve adenoidektomi operasyonu geçirdiği öğrenilen hastada periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit sendromu düşünüldü. Hastaya 1 mg/kg dozda tek doz steroid yapıldı. Ateşi düşen hasta tedavisi tamamlanarak taburcu edildi.

Hasta ateş ve ishal şikayeti ile birkaç kez daha hastanemize başvurdu. Kültürlerinde üremesi olmayan hastada batında ileal bölgede mezenterde lenfadenopati, barsak anslarında enflamasyon mevcuttu. Hastanın ara ara lökositozu olması nedeniyle periferik yayma tekrarları yapıldı, sola kayma, nötrofil hakimiyeti ve %10-15 civarında monositoz mevcut olmakla birlikte atipik, blastik karakterde hücre olmaması nedeniyle malignite düşünülmedi. Hastanın ateş, ishal ve lökositoz ile tekrarlayan yatışları nedeniyle kemik iliği aspirasyonu iki kez yapıldı. Blast görülmedi, akım sonucunun normal olması nedeniyle malignite düşünülmedi. B12 vitamin düzeyi ise yüksekti (<2.000 pg/mL). DS olması nedeniyle ön planda geçici anormal miyelopoez düşünülerek tedavisiz takibi planlandı.

Takipte ileal perforasyonu gelişen hasta bir süre ileostomi ile takip edildi. İleal bölgede lenfadenopati olması, ishal, lökositoz ve ateş birlikteliği nedeniyle lenfoproliferatif hastalık, lökosit adezyon defekti, immün yetmezlik düşünüldü. Çocuk immünoloji ile konsülte edilerek immün yetmezlik paneli, lenfosit alt grupları, immünfenotiplendirme, lökosit adezyon testleri yapıldı, fakat normal olarak geldi. İmmün yetmezlik tanısı dışlandı. Tüberküloz açısından PPD testi, açlık mide suyu, quantiferon testleri yapılarak tüberküloz dışlandı.

Yaklaşık 1 yıl boyunca lökositoz ve ateş ile tekrarlayan yatışı olan hasta kemik iliği aspirasyonu, periferik yayma ile takip edildi. Trombosit sayısı, hemoglobin, folat ve ferritin düzeyleri normal sınırlarda seyretti. Fakat B12 vitamin düzeyi ise her zaman yüksekti (>2.000 pg/mL).

Kliniğimize ilk başvurudan yaklaşık bir yıl sonra ateş yüksekliği ile başvuran hastada anemi, trombositopeni, laktat dehidrogenaz yüksekliği (905 U/L), lökositoz (81.000/$mm^3$) ve monositoz (33.000/$mm^3$) tespit edildi. Hastanın bakılan periferik yaymasında monoblast benzeri blastların görülmesi üzerine AML'ye transformasyon olarak değerlendirildi. Hastanın kemik iliği aspirasyonunda %70 blastı mevcuttu. Gönderilen akım sitometride %69 blast, CD13, CD33, CD34, HLA-DR, CD117 ekspresyonları mevcut olup AML ile uyumlu saptandı. AML- Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 2019 tedavi protokolü [DS'de miyeloid lösemi (ML-DS)] başlandı. Hastanın tedavi sonrasında bakılan B12 vitamin düzeyinin, monosit sayı ve yüzdesinin tedrici azalarak normal düzeylere geldiği gözlendi. AML-BFM 2019 tedavi protokolü [DS'de miyeloid lösemi (ML-DS)] esnasında hastada herhangi ciddi bir komplikasyon gelişmedi. Tedavisi tamamlanan hasta protokol gereği idame tedavisi almaksızın poliklinik kontrolüne alındı. Poliklinik kontrolünde herhangi bir şikayeti olmayan hastanın en son B12 vitamin 459 pg/mL olarak tespit edildi. Hastanın ailesinden yazılı onam alındı.

## Tartışma

DS'li yenidoğan ve bebeklerin yaklaşık %5-10'u, geçici anormal miyelopoez, geçici lösemi veya geçici miyeloproliferatif bozukluk adı verilen megakaryoblastik veya eritroblastik özelliklere sahip miyeloid blastların geçici bir klonal proliferasyonu ile karşımıza çıkar. Bu çocukların çoğu asemptomatiktir ve terapötik müdahale olmaksızın kendiliğinden iyileşme gösterirler. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık % 20'si 6 ay içinde ölür. Bu da sıklıkla blastların karaciğer infiltrasyonu ve ardından karaciğer yetmezliğinden kaynaklanır. Daha önceki çalışmalarda, yüksek lökosit sayısı, asit, kanama diyatezi ve erken doğum gibi erken ölümle ilişkili semptomlarla başvuran çocuklarda blast yükünü azaltmak için sitarabin ile terapötik bir müdahalenin faydalı olabileceği önerilmiştir (3). Hastamız 4 yaşındaydı ve blast gözlenmedi. Fakat TAM düşünülerek takibe alınmıştı.

DS'li çocukların 5 yaşından önce 150 kat artmış miyeloid lösemi riski vardır. Bildirilen olguların çoğunluğunda, DS olmayan hastaların aksine, akut megakaryoblastik lösemiye (AMKL) veya FAB tipi M7'ye karşılık gelen megakaryoblastların baskınlığı görülmektedir. ML-DS'den önce bir TAM dönemi gelebilir. Hem ML-DS hem de TAM, lösemogenez sırasında nedensel olan hematopoietik transkripsiyon faktörü GATA'nın ekson 2'sindeki mutasyonlarla ilişkilidir (3,4). Hastamızda TAM düşünüldükten bir yıl sonra, 5 yaşında iken akut miyeloblastik lösemi ($M_0$-$M_1$) tanısı konuldu. Fakat GATA-1 mutasyonu tespit edilememişti.

Serum kobalamin düzeyi; düşük (<200 pmol/L), normal (200-600 pmol/L) yüksek (601-1.000 pmol/L) ve çok yüksek (>1.000 pmol/L) olarak sınıflandırılır (5). Dışarıdan takviye edilmemiş hastalarda, çok yüksek serum kobalaminin (>1.000 pmol/L) etiyolojik profili, ağırlıklı olarak, erken tanının prognoz için kritik olduğu ciddi hastalıkları içerir. Bu hastalıklar esasen solid neoplazmalardan, hematolojik malignitelerden, karaciğer ve böbrek hastalıklarından oluşur. Dolaşımdaki kobalamin seviyelerindeki artış, büyük ölçüde haptokorrin üretiminin artmasından kaynaklanır. Akut hepatit, siroz, hepatosellüler karsinom ve metastatik karaciğer hastalığı gibi çeşitli karaciğer hastalıklarına dolaşımdaki kobalamin artışı da eşlik edebilir. Bu fenomen ağırlıklı olarak hepatik sitoliz sırasında kobalamin salınımından ve/veya etkilenen karaciğerde kobalamin klirensinin azalmasından kaynaklanır. Düşük serum kobalamin seviyeleri mutlaka eksiklik anlamına gelmezken, anormal derecede yüksek bir serum kobalamin seviyesi, bir dizi ciddi altta yatan patolojinin dışlanmasını gerektiren bir uyarı işareti oluşturur. Fonksiyonel kobalamin eksikliği bu nedenle herhangi bir serum seviyesinde ortaya çıkabilir (2,5,6). Hiperkobalaminemi (çok yüksek serum B12 vitamini) nedeniyle yaklaşık bir yıl izlenen, prelösemik faz (geçici anormal miyelopoez) düşünülen hastaya iki kez kemik iliği aspirasyonu yapılmasına karşın herhangi bir tanı konulamadı. Hastaya ancak birinci yılın sonunda prelösemik fazın lösemiye transformasyonu sonucu akut miyeloblastik lösemi ($M_0$-$M_1$) tanısı konulabilmiştir.

## Sonuç

DS olan, fakat GATA-1 mutasyonu ve blast tespit edilemeyen hastalarda çok yüksek serum B12 vitamininin tespit edilmesi geçici anormal miyelopoiezin öncü bir belirtisi olabilir. Bu nedenle çok yüksek serum B12 vitamini düzeyi tespit edilen hastaların ciddi ve yaşamı tehdit eden hastalıklar açısından yakın takibi yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Bhatnagar N, Nizery L, Tunstall O, et al. Transient abnormal myelopoiesis and AML in down syndrome: an update. Curr Hematol Malig Rep 2016;11:333-41.
2. Ermens AAM, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. Clin Biochem 2003;36:585-90.
3. Langebrake C, Creutzig U, Reinhardt D. Immunophenotype of Down syndrome acute myeloid leukemia and transient myeloproliferative disease differs significantly from other diseases with morphologically identical or similar blasts. Klin Padiatr 2005;217:126-34.
4. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. Blood 2008;111:2991-8.
5. Arendt JFB, Nexo E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with ıncreased serum cobalamin levels. PLoS One 2012;7:e45979.
6. Andrès E, Serraj K, Zhu J, et al. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. QJM J Med 2013;6:505-5.

# Akut Miyeloid Lösemili Çocuk Hastada Tümör Genezis Sendromu

Yunus Murat Akcabelen, Ayça Koca Yozgat

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*

## Giriş

Tümör genezis sendromu, agresif seyirli ve yüksek proliferasyon indeksine sahip tümörlerin tanı aşamasında hipofosfatemi ve hipokalemi ile presente olan, nadir ve mortalitesi yüksek bir sendromdur (1,2). Tanı sırasındaki gelişebilecek her türlü elektrolit bozukluğu yakın takip ve tedavi edilmelidir. Böylece böbrek yetmezliği başta olmak üzere çoklu organ hasarı gelişmesi önlenir. Burada 15 yaşında akut miyeloblastik lösemili bir kız hastada tanı sırasında görülen tümör genezis sendromu olgusu sunulmuştur.

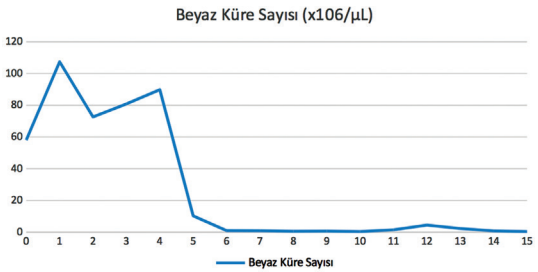
## Olgu Sunumu

Diş apsesi ve boyunda şişlik nedeniyle dış merkeze başvuran 15 yaşında kız hastanın tetkiklerinde lökositoz ve trombositopeni saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmişti. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik bulunmayan hastanın fizik muayenesinde kalp tepe atımı 120/dakika, kan basıncı 100/70 mmHg, vücut sıcaklığı 38,7 °C idi. Submandibular ve ön servikal bölgede 2-3 cm'lik lastik kıvamında, hareketli, düzgün sınırlı lenfadenopatileri, gingival hipertrofi ve hepatosplenomegali mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde, beyaz küre sayısı $58x10^9$/L, hemoglobin 12,6 mg/dL, trombosit sayısı $53x10^9$/L, laktat dehidrogenaz 13.585 U/L, ürik asit 3,7 mg/dL, üre 13 mg/dL, kreatinin 0,64 mg/dL, sodyum 137 mEq/L, potasyum 3,12 mEq/L, kalsiyum 9,4 mg/dL ve fosfor 2,4 mg/dL idi. Periferik yayma ve kemik iliğinde silme, çekirdek sitoplazma oranı artmış, olgun monosit benzeri miyeloblastik hücreler görüldü. Akım sitometrik incelemesinde blastik hücreler CD33, HLA-DR, CD45, TdT, CD56, CD64, CD11b, CD4, CD123 pozitif, CD34, CD117, MPO ve CD13 negatifti. Santral sinir sistemi tutulumu yoktu. Hasta serviste yatırılarak alkali hidrasyon, allopürinol verildi. Ateşi olması nedeni ile febril nötropeni için piperasilin tazobaktam tedavisi başlandı. Koagülasyon tetkiklerinde aktive parsiyel tromboplastin (APTT) ve protrombin zamanı (PT) uzun ve D-dimer yüksek olan hastaya taze donmuş plazma verildi.

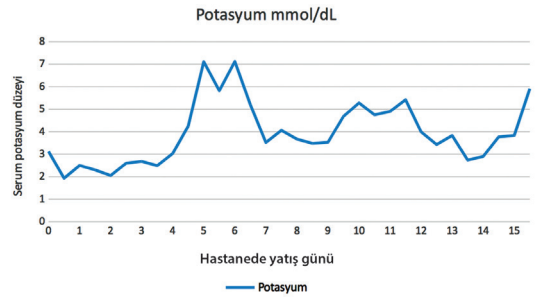
Gelişinden on iki saat sonra beyaz küre sayısı $10^8x10^9$/L saptanan hastanın üre (78 mg/dL) ve kreatinin (1,1 mg/dL) artmış iken, potasyum (2,5 mEq/L) ve fosfor (2,2 mg/dL) düşmüştü. Elektrokardiyografisinde hipopotasemi bulgusu olmayan hastaya kardiyak monitorizasyon ile potasyum ve fosfat infüzyonu verildi. Takipte oligürik seyrettiği için furosemid infüzyonu başlandı. Üre ve kreatinin değerleri gerilemesine karşın

hastanın hipokalemisinin ve hipofosfatemisinin sebat etmesi nedeniyle tümör genezis sendromu olabileceği düşünüldü.

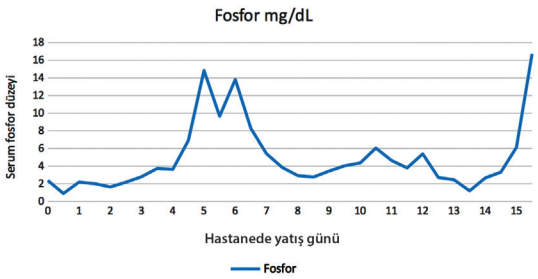
Yatışının ikinci gününde ateşi dirençli seyreden hastanın antibiyoterapisi revize edildi. Beyaz küresi 83x$10^9$/L, aspartat aminotransferaz 13 U/L, alanin aminotransferaz 29 U/L, total bilirubin 5,23 mg/dL, direk bilirubin 3,6 mg/dL, kalsiyum 7,1 mg/dL, potasyum 2,49 mEq/L, fosfor 2,86 mg/dL, albümin 3,1 g/dL ve APTT 42,4 sn, PT 26,7 sn ve uluslararası normalleştirilmiş oran 2,28 olarak tespit edildi. Dissemine intravasküler koagülasyon ve lökostaza bağlı karaciğer yetmezliği düşünüldü. Yoğun bakıma alınan hastaya lökoferez ve plazmaferez yapıldı. Sitoredüktif tedavi olarak 40 mg/$m^2$/doz sitozin arabinozid verildi. Takiplerinde solunum sıkıntısı ve asidozu gelişen hasta entübe edilerek ventilatör desteği verildi. Hipotansiyonu olması nedeni ile inotrop (noradrenalin ve milrinon) başlandı. Kemoterapi ve lökoferez ile beyaz küre sayısı düşen hastanın potasyum ve fosfor değerleri yükseldi. Tümör lizis sendromu gelişti, anti-potasyum ve anti-fosfat tedavileri verildi ancak yanıt alınamadı. Hemodiyaliz yapıldı. Hastanın hastaneye başvuru anından itibaren lökosit seviyeleri, serum potasyum ve fosfor düzeyleri Şekil 1, 2 ve 3'te gösterilmiştir.




**Şekil 1.** Beyaz küre sayısı




**Şekil 2.** Serum potasyum düzeyi




**Şekil 3.** Serum fosfor düzeyi

Yatışının sekizinci gününde tümör lizis sendromu kontrol altına alınan hastaya ALLIC BFM 2009 indüksiyon kemoterapisi başlandı. İlk üç gün sitarabin ve tek doz idarubicin tedavilerini alan hastanın ateş ve hipotansiyonu dirençli seyir etmesi ve enfeksiyon paramatrelerinin düşmemesi ve ekstübe edilememesi nedeni ile kraniyal manyetik rezonans görüntüleme tekrarlandı. Sol serebellar hemisferden serebellar pedinküle uzanan 1,2x1,4 cm kanama, yaygın vazojenik ödem ve 4. ventrikül tabanına bası saptandı. Hidrosefalisi için antiödem ve destek tedavileri verildi. Tüm destek tedavilerine karşın hasta yatışının on beşinci gününde çoklu organ yetmezliği ve sepsis nedeniyle kaybedildi.

## Tartışma

Hematolojik maligniteli hastalarda malign hücrelerin hızlı proliferasyonu, artmış apoptozis, organ infiltrasyonları ve kemoterapi toksisitesi nedeniyle elektrolit dengesizlikleri oldukça yaygındır. Bunlardan en sık görüleni hiperkalemi, hiperfosfatemi, hiperürisemi ve hipokalsemi ile seyreden, iyi bilinen ve genellikle iyi yönetilen tümör lizis sendromudur. Ancak çocuklarda daha nadir görülen ve yüksek mortaliteye sahip tümör genezis sendromuna da dikkat edilmelidir. Tümör genezis sendromu, tümör yükü ve proliferasyon indeksi yüksek olan lösemili hastalarda hızlı hücre proliferasyonu ve DNA sentez artışına bağlı olarak ekstraselüler fosfatın ve potasyumun deplase olması, bunun sonucu hipokalemi ve hipofosfatemi görülmesidir. Hastalarda elektrolit dengesizliğine bağlı olarak akut solunum yetmezliği, kas güçsüzlüğü, akut konjestif kalp yetmezliği, kardiyak ritm bozuklukları görülebilmekte ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir (3).

Tümör genezis sendromunda blastik hücreler tarafından aerobik glikolizin artması fosforun hücre içine alımını artırmakta ve hastalarda hayatı tehdit edici hipofosfatemiye neden olmaktadır. Tanı anında serum fosfat düzeylerinin düşük olması hastalarda agresif tümör yükünün bir göstergesidir (4). Miyeloblastik lösemilerde periferik kanda blast görülmese bile, kemik iliğinde artmış blastik üretimin serum fosfor düzeylerinde düşmeye neden olabileceği gösterilmiştir. Bu yüzden lösemik çocuklarda serum fosfor seviyeleri yakın takip edilmelidir (5). Ayrıca tanı anında düşük fosfat seviyesine sahip hastalarda kemoterapi sonrasında yıkılan tümöral hücrelerden aşırı miktarda fosfat salınır. Bu nedenle, tümör genezis sendromu olan hastalarda sitoredüksiyon sonrasında tümör lizis sendromu riski de artmıştır (4).

Tümör genezis sendromunda görülen hipopotasemi de hayatı tehdit etmektedir. Hızlı çoğalan hücrelerin artmış hücre içi potasyum alımı vardır. Özellikle miyeloid hücrelerden köken alan lösemilerde renal tübüler disfonksiyona sekonder artmış potasyum atılımı da mevcuttur. Sonuçta serum potasyumu çok düşük seviyelere inebilir ve hayatı tehdit edebilir (6).

Hastamız hiperlökositoz ve buna bağlı mikrovasküler dolaşım bozukluğu ve çoklu organ yetmezliği ile presente olmuştu. Gingival tutulum, hepatik ve pulmoner blastik infiltrasyon, yaygın koagülopati bulguları mevcuttu. Ağır elektrolit bozuklukları ve böbrek yetmezliği gelişmişti. Lökoferez tedavisi yüksek periferik blastik yükü geçici olarak azaltsa da tümör proliferasyonunu engellememektedir. Bu yüzden sitoredüksiyon tedavisini erken dönemde başladık. Ancak tümörün progresif seyirini engelleyemedik. Ayrıca eşlik eden karaciğer yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyon nedeniyle klinik stabilizasyon sağlanamadı ve hastamız çoklu organ disfonksiyonları nedeniyle kaybedildi.

## Sonuç

Tümör genezis sendromu nadir görülen ağır hipofosfatemi ve hipokalemi ile seyreden yüksek mortaliteye sahip bir durumdur. Bu sendrom tümörün agresif seyirli olacağının bir göstergesi olabilir. Elektrolit dengesizliklerinin erken tanı ve tedavisi ile takipte gelişebilecek olan tümör lizis sendromu açısından dikkatli olunması hayati önem taşımaktadır. Olgu sunumu için hastanın ailesinden yazılı ve sözlü onamı alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Winnie KY Chan, Kai On Chang, Wing Hung Lau. Tumour genesis syndrome: severe hypophosphatemia and hypokalemia may be ominous presenting findings in childhood acute miyeloid leukaemia. Eur J Pediatr 2017;176:1137-41.

2. Prasanth VR, Guruprasad CS, Priyakumari T. Tumor Genesis Syndrome in a Paediatric Patient with Burkitt Lymphoma of Abdomen. Sch J App Med Sci 2018;6:3119-21.
3. Filippatos TD, Milionis HJ, Elisaf MS. Alterations in electrolyte equilibrium in patients with acute leukemia. European journal of haematology 2005;75:449-60.
4. Ra'anani P, Lahav M, Prokocimer M, et al. Life threatening hypophosphataemia in a patient with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia in acute blastic crisis. Postgraduate Medical Journal 1992;68:283-6.
5. Young IS, Bailie K, Trimble ER. Severe hypophosphatemia in a patient with acute leukemia. Ann Clin Biochem 1993;30:326-8.
6. Mandal P, kr Meena S, Samanta A, et al. Hypokalemia during 'Tumor lysis syndrome preventive therapy'in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatric Hematology Oncology Journal 2017;2:S30.

# Akut Lenfoblastik Lösemi ve Hemofili B Tanılı Bir Olgu

**Banu Oflaz Sözmen[1], Fikret Asarcıklı[1], Rejin Kebudi[2]**

*[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*
*[2]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık rastlanan malignitesidir. Yoğun tedavi gerektiren ALL de, hastanın kalıtsal bir kanama bozukluğu tanısı olması tedavide zorluklar yaratabilir, özel önlem gerektirir (1,2). Bu olgu sunumunda ALL tanısı alan ve tanı sırasındaki tetkiklerinde aynı zamanda hemofili B olduğu da saptanan bir hasta irdelenmiştir.

## Olgu Sunumu

Başvuruda 16 aylık olan bir erkek çocuk, 11 aylıkken influenza A enfeksiyonu geçirdikten sonra saptanan nötropeni nedeniyle yakın izlemde tutulmuş. İzlem sırasında muayenede hepatosplenomegali saptanması ve kan sayımında pansitopeni görülmesi nedeniyle refere edilen hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Özgeçmişinde nötropeni öyküsü dışında özellik yoktu. Soygeçmişinde dayıda hemofili B öyküsü vardı.

Yatış Sırasında Muayene Bulguları: Deri soluk. Hepatosplenomegali (karaciğer midklavikuler hatta , kot kavsini 4,5 cm geçmekte, dalak 2 cm ele gelmekte).

Yatış Sırasında Laboratuar Bulguları: Lökosit sayısı (WBC): 6,6 K/uL, Hemoglobin (Hb): 9,8 g/dL, Trombosit sayısı (Plt): 120 K/uL. Periferik yaymada %6 oranında atipik mononükleer hücre (lenfoblast) görüldü. Biyokimya değerlerinde özellik yoktu. Üre, ürik asit, fosfor, potasyum, LDH normal değerlerdeydi. APTT uzamıştı (44,7 saniye), PT normaldi. Tüm abdomen ultrasonografinde hepatosplenomegali mevcuttu.

Anemi, trombositopeni, nötropeni, hepatosplenomegali, periferik yaymada atipik lenfositler saptanan hasta akut lenfoblastik lösemi ön tanısı ile yatırıldı. APTT uzunluğu nedeniyle, faktör düzeylerine bakıldı. Faktör IX düzeyi düşük bulundu (%2), dayıda da hemofili B tanısı olan hasta hemofili B tanısı aldı. Aynı gün bakılan periferik kan akım sitometri sonucunda atipik lenfositlerin prekürsor B hücreli akut lenfoblastik lösemi düşündüren karakterde blastlar olduğu saptandı. İntravenöz hidrasyon (3 L/m$^2$) ve po allopürinol başlandı. Transamin 5 gün verildi. Yaklaşık 10 kg olan hastaya, işlem hemen öncesinde faktör IX 400 ünite iv verildi, kemik iliği aspirasyonu yapıldı, lomber ponksiyon yapıldı, beyin omurilik sıvısı (BOS) örneği

alındı, intratekal methotrexate uygulandı. BOS sitolojisinde atipik hücre yoktu. Kemik iliği tetkikinde %78 lenfoblast görüldü, akım sitometride CD19, CD 10, CD 34, CD 38, CD 22, HLA-DR, Tdt pozitif, yarısı CD 20 + yüzeyde immünglobulin negatif -prekürsör B hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı aldı. Kemik iliği sitogenetik sonucu 57,XY,+X, +add(1)(p13), +4,+6,+10,+10,+17,+18,+21,+21, +mar[6]/46,XY[25] şeklindeydi. t(9,22), t(4,11), t(12,21) negatifti. Hastaya aynı gün BFM-ALL protokolü başlandı. Sekizinci günde prednisolona iyi yanıtlı kabul edildi. Onbeşinci gün ve 33. gün yapılan kemik iliği remisyonda bulundu, 15. gün işlem öncesinde aynı seansta anestezi altında santral venöz kateter (port kateter) takıldı. Hastaya tedavi sırasında her işlem öncesi Faktör IX iv verildi, herhangi bir kanama gözlenmedi. İnhibitör düzeylerine de bakıldı. Aile kanama riski (eklem vd) konusunda detaylı bilgilendirildi, izleme göre profilaksi başlanabileceği belirtildi. Hasta planlanan BFM-ALL tedavisini düzenli aldı, iki yıl sonunda remisyonda olan hastanın tedavisi kesildi.

## Tartışma

Lösemi çocukluk çağında en sık görülen malignitedir. Güncel tedavilerle yüksek sağkalım elde edilmektedir. Yoğun tedavi sırasında kemik iliği tetkiki, lomber ponksiyon ve intratekal tedavi, santral venöz kateter takılması gibi invaziv işlemler sıktır. Tedavi sırasında trombositopenik dönemler sıktır. Hastanın kalıtsal bir kanama bozukluğu tanısı olması tedavide zorluklar yaratabilir, özel önlem gerektirir. Literatürde ALL ile birlikte hemofili tanısı olan çocuk sayısı çok azdır (1). Hastamızda hemofili B saptanması, tedavide bu konuda önlem almamızı gerektirmiştir. Hemofili X'e bağlı resesif geçen bir kanama bozukluğudur. Hemofili A ve B, sırasıyla Faktör 8 ve Faktör 9 eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan kanama bozukluklarıdır. Hemofili A, her 5.000-10.000 yenidoğan erkek bebekten birinde görülürken, hemofili B daha nadirdir, 30.000 yenidoğan erkek bebekten birinde görülür. Eklem boşluğuna kanama (hemartroz) ve kas içine kanama (hematom) hastalığın en tipik özelliğidir. Sünnet, ameliyat, sonrası uzun süre kanamalar hemofilide görülen diğer belirtilerdendir (2). Hastamız aşılarını olmuştu, ancak aile aşı sonrası deri altı kanama bildirmemişti, sünnet olmamıştı.

Kanserli hastalarda hemofili tanısı tedavide özellik arz eder. Koc ve Zulfikar (1), 470 hemofili olgusu içinde yedi çocukluk çağı kanseri bildirmişlerdir, bunların içinde ALL ve AML olgusu da vardır. Erişkin hemofili hastalarında ise en sık hepatosellüler karsinom ve ürogenital kanserler bildirilmektedir (3,4). Birçok merkezli Avrupa çalışmasında 1067 hemofili hastası içinde 45 malignite bildirilmiştir (3).

Hemofili tedavisinin ana prensibi, eksik olan maddenin yerine konulmasıdır. Yerine koyma tedavisi, hemofili B'de faktör IX konsantresi ile yapılır. Faktör tedavisinin doz ve süresi kanama yerine ve hemofilinin tipine göre belirlenir. Faktör konsantreleri ayrıca kanamaları ve eklem hasarını önlemek amacıyla çeşitli protokoller kapsamında profilaktik tedavi olarak da uygulanmaktadır.

Sonuç olarak, lösemi ile birlikte görülen kalıtsal kanama bozukluklarında tedavi, kanama riskini azaltacak önlem ve destekleyici tedaviler dikkate alınarak sürdürülmelidir.

## Kaynaklar

1. Koc B, Zulfikar B. A Challenge for Hemophilia Treatment: Hemophilia and Cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2021;43:e29-e32.

2. Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Temmuz 2011. ttps://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/kilavuz-1.pdf
3. Biron-Andreani C, de Moerloose P, D'oiron R, et al. Cancer detection and management in patients with haemophilia: a retrospective European multicentre study. Haemophilia 2014;20:78-82.
4. Huang YC, Tsan YT, Chan WC, et al. Incidence and survival of cancers among 1,054 hemophilia patients: A nationwide and 14-year cohort study.Am J Hematol 2015;90:E55-9. Epub 2015 Feb 17.

# Kemik Tümörü Olarak Başvuran Ph+ ALL Olgusu

Rejin Kebudi[1], Sema Bay Büyükkapu[1], Ömer Görgün[1], Başak Koç[1], Öner Doğan[2]

*[1]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*
*[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık raslanan malignitesidir. ALL, kemik iliğinden kaynaklanır, nadiren destüktif kemik lezyonları yapabilir. Gerek lösemide, gerek lenfomada soliter bir kemik lezyonu ile başvuru son derece nadirdir, bu tip olgular kemik tümörü, en sık Ewing sarkomu klinik ve radyolojisi ile başvurabilirler (1,2).

Bu olgu sunumunda Ewing sarkom ön tanısı ile başvuran ve ileri tetkiklerde Ph+ ALL tanısı alan bir hasta irdelenmiştir.

## Olgu Sunumu

Altı yaşında bir kız çocuğu, 2008 yılında 15 gündür devam eden sol omuz ağrısı, halsizlik yakınması ile başvurduğu sağlık merkezinde çekilen grafide ve MR'da sol humerusda litik lezyon saptandı. Dış merkezde yapılan kan sayımı ve biyokimya tetkiklerinde özellik yoktu. Kemik trucut biyopsisinde küçük yuvarlak hücreli tümör, ön planda Ewing sarkom olarak raporlandı. Merkezimize sevk edilen hastada, başvuruda yapılan kan tetkiklerinde bisitopeni saptandı (Hb 9 g/dL, trombosit 140.000/$mm^3$), periferik yaymada atipik hücre saptanmadı. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi planlandı. Kemik iliğinde morfolojik incelemede lenfoblastlar görüldü, akım sitometri prekürsör B hücreli lösemi düşündürdü. Kemik iliğinde t(9;22)p190 pozitif saptandı. BFM-ALL yüksek risk protokolu uygulandı. İmatinib mesilat (300 mg/$m^2$/gün) po tedaviye eklendi. Tam uyumlu vericisi yoktu. Otuz üçüncü gün kemik iliğinde morfolojik ve moleküler remisyon elde edildi. Tedavi iki yıla tamamlandı. Hasta tanıdan itibaren 13 yıldır remisyonda ve düzenli izlemdedir.

## Tartışma

Kemiğin küçük yuvarlak hücreli tümörlerinde lenfoma ve lösemiler de ayırıcı tanıda yer almalıdır. Kemiğin litik lezyonlarında ayırıcı tanıda osteomyelit, Ewing sarkom, Langerhans hücreli histiositoza ek olarak nadir de olsa lösemi/lenfoma düşünülmelidir (1-3). Ewing sarkom tanısı immünohistokimyasal tetkikler ve günümüzde moleküler tetkiklerle de desteklenmelidir. B-lenfoblastik lenfoma CD45 ve CD20 negatif olup, bazen CD99 pozitif olabilir ve Ewing sarkomu düşündürebilir. Çocukluk çağı lösemi ve lenfomalarında tedavi

yanıtı ve sağkalım çok yüksek olduğu için, doğru tanı ve hızlı doğru tedavi çok önemlidir. Kuzey Amerika ve Avrupa çalışmalarında çocukluk çağı Ph+ ALL olgularında kemoterapi ve tirozinkinaz inhibitörleri (TKI) kombinasyonuna erken iyi yanıt olanlarda hematopoietik kök hücre naklinin (HKHN) birinci tam remisyonda gerekmediği yönündedir (4,5). Bu hastamız da kemoterapi ve TKI'ya erken iyi yanıt vermiş ve HKHN olmadan tedavi edilmiştir.

## Kaynaklar


1. Ozdemirli M, Fanburg-Smith JC, Hartmann D, et al. Precursor B-Lymphoblastic Lymphoma Presenting as a Solitary Bone Tumor and Mimicking Ewing's Sarcoma. A Report of Four Cases and Review of the Literature. The American Journal of Surgical Pathology 1998;22:7:795-804.
2. Kebudi R, Gorgun O. Dogan O. Aggresive Lymphoma-Leukemia Presenting As a Solitary Bone Tumor and Mimicking Ewing's Sarcoma. Blood. 130: supp1, 8 December 2017, Page 5226 (abstract).
3. Mika J, Culton LK, Adler CP, et al. Precursor B-Lymphoblastic Lymphoma Presenting as a Solitary Bone Tumor Mimicking Osteomyelitis on MRI.The Internet Journal of Pathology. %:1, 2005.
4. Arico M, Schrappe M, Hunger SP, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. J Clin Oncol 2010;28:4755-61.
5. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. Leukemia 2014;28:1467-71.

# BÖLÜM 2

# TEDAVİ SÜRECİNDE GELİŞEN YAN ETKİLER

# Akut Lenfoblastik Lösemili Hastada Gelişen Geçici İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus

**Begümhan Demir Gündoğan, Selma Ünal**

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Mersin*

## Giriş

Adölesan ve genç erişkin (AYA) popülasyonunda akut lenfoblastik lösemi (ALL) insidansı azalmakla birlikte prognozunun, pediatrik döneme göre daha kötü olduğu bildirilmektedir. Genellikle 15 ile 39 yaş arası hastalar olarak kabul edilen AYA popülasyonunda, tedavi protokollerinde özellikle son yıllarda güncellemeler yapılmakla birlikte mevcut eğilim, bu hasta grubunu pediatrik protokollere dayalı kemoterapi protokolleri ile tedavi etmektir (1). Ancak pediatrik popülasyonda uygulanan, yoğun kortikosteroid ve L-asparaginaz içeren bu protokollerin AYA popülasyonuna uygulanması, kemoterapi ilişkili toksisiteleri ve bu durumun tedavi başarısına etkisi tartışmalı bir durum olarak görülmektedir (2). Bu yazıda ALL'si olan genç erişkin hastamızda kemoterapiye bağlı gelişen diabetes mellitusu tartışmayı amaçladık. Bu olgu sunumu hazırlanırken hasta ve yakınlarından sözlü olarak onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

On yedi yaşında erkek hasta; halsizlik, solukluk ve vücudunda kırmızı lekeler şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın fizik bakısında, solukluk, splenomegali ve tüm vücutta yaygın peteşiler mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde, beyaz küre: 8,74x$10^9$/L, hemoglobin: 7,9 g/dL ve trombosit sayısı: 12x$10^9$/L idi. Periferik yaymada %38 oranında L1 tipi lenfoblastlar saptanın hastanın kemik iliği aspirasyonunda %86 oranında L1 tipi lenfoblastlar tespit edildi. Akım sitometri sonucu Pre-B ALL ile uyumlu bulundu, sitogenetik incelemede t(9;22) ve t(4;11) negatif olarak saptandı. Bu bulgularla hastaya ALL IC-BFM 2009 protokolü başlandı. Sekizinci günde periferik yaymada 1x$10^9$/L'nin altında blast saptanan hastanın, 15. ve 33. gün kemik iliği aspirasyonu sonucu M1 olarak değerlendirildi ve orta risk olarak protokolüne devam edildi. Protokol 2'nin 1. gününde bakılan açlık kan şekeri 327 mg/dL olarak saptanan hastanın, idrarda +3 glikozu mevcuttu ve kan gazı normal, kanda ketonu yoktu. HbA1C %4,5, C-peptid 12,54 ng/mL, insülin 103 µU/mL bulundu. Hasta endokrinoloji bölümüne danışıldı ve diabetes mellitus olarak kabul edildi. Diyabet diyeti, önce uzun etkili subkütan insülin, kan şekerinin kontrol altında olmaması üzerine kısa etkili insülin de tedaviye eklendi. Açlık ve tokluk kan şekerine göre kullanılan insülinlerin doz ayarlaması yapıldı ve tedavinin 52. gününde kan şekerinin normal aralıkta olması üzerine insülin tedavisi kesildi. Bu dönemde hastanın protokol 2 tedavisinde yer alan deksametazon ve L-asparaginaz tedavilerine ara

verilmeden devam edildi. Şu an hastamız idame tedavisini almakta ve kan şekerleri normal aralıkta seyretmektedir.

## Tartışma

Hiperglisemi, kortikosteroidlerin iyi bilinen bir komplikasyonu iken, ALL tedavisi sırasında kemoterapiye bağlı gelişen diyabetin de nadir bir durum olmadığı ve farklı çalışmalarda bu oranın %27,5-37 gibi yüksek oranlarda olabileceği bildirilmektedir (2,3). Kortikosteroidlerin etkisinin yanı sıra, ALL'de hiperglisemiyi tetikleyen potansiyel faktörler arasında lösemi hücreleri tarafından pankreasın doğrudan infiltrasyonu ve L-asparaginaz gibi kemoterapötik ajanların neden olduğu beta hücre işlev bozukluğu yer almaktadır. Bu hastalarda kemoterapi ilişkili diyabetin gelişmesinin prognoz üzerinde olumsuz etkisinin olduğu, sepsis ve ağır enfeksiyon geliştirme olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (2-4). ALL tedavisi sırasında hiperglisemi için risk faktörleri arasında yaş >10, obezite, Down sendromu, prednizolon ve/veya L-asparaginaz kullanımı yer almaktadır (3,4). Bizim olgumuzda da yukarıda belirtilen risk faktörlerinden üçü de mevcuttu. Kemoterapiye bağlı gelişen diyabet prognozunun genellikle iyi olduğu, kemoterapi doz azaltılması ve/veya kısa süreli antidiyabetik tedavi ile kan şekeri regülasyonunun sağlanabileceği bildirilmektedir. Hastamızda uygun diyet ve 52 gün süren insülin tedavisi ile kemoterapi protokolüne ara verilmeden kan şekeri düzeyi kontrol altına alındı. Bu olgu, indüksiyon fazında kullanılan kortikosteroid ve L-asparaginaz bazlı kemoterapi kullanımına ikincil olarak gelişen diyabet olgusunu oluşturmaktadır. Pediatrik kemoterapi protokolü verilen AYA'lı ALL hastaları, kemoterapiye bağlı gelişebilecek diyabet gibi yan etkiler açısından yakından takip edilmeli ve diyabet gelişen hastalarda kemoterapi protokolü yeniden gözden geçirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Spinola-Castro AM, Siviero-Miachon AA, Andreoni S, et al. Transient hyperglycemia during childhood acute lymphocytic leukemia chemotherapy: an old event revisited. Clin Adv Hematol Oncol 2009;7:465-72.
2. McCormick MC, Sharp E, Kalpatthi R, et al. Hyperglycemia requiring insulin during acute lymphoblastic leukemia induction chemotherapy is associated with increased adverse outcomes and healthcare costs. Pediatr Blood Cancer 2020;67:1-9.
3. Pession A, Valsecchi MG, Masera G, et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2005;23:7161-7.
4. Akane Y, Yamamoto M, Igarashi K, et al. Permanent insulin-dependent diabetes mellitus in a patient with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Int 2020;62:403-5.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Hastasında Candida albicansa Bağlı Piyonefroz ve Perkütan Drenaj Sonrası Gelişen Methemoglobinemi

**Dildar Bahar Genç, Gökçe Kuru, Zeynep Yıldız Yıldırmak**

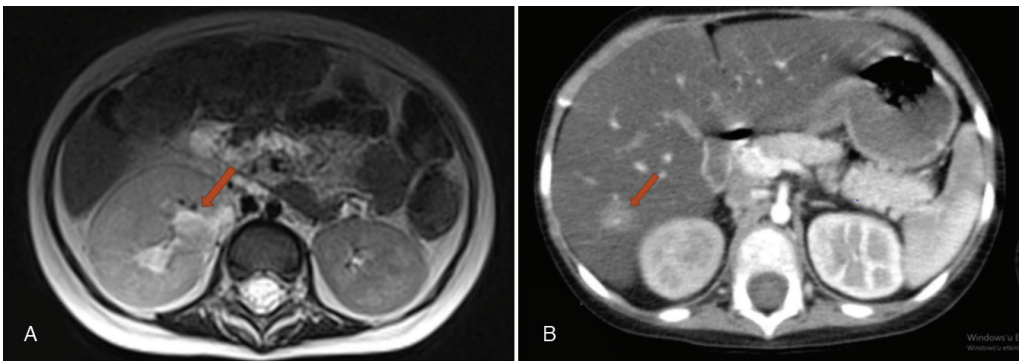
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

Günümüzde çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde (ALL) uzun vadeli sağkalım %90'lar düzeyine ulaşmıştır ancak kemoterapiye bağlı miyelosupresyon zemininde gelişen fungal enfeksiyonlar hala ciddi bir mortalite ve morbidite sebebidir (1,2). Benzer şekilde solunum sıkıntısı onkoloji hastalarında sık gözlenenebilen bir bulgudur ve hastaların çoğunda sıklıkla enfeksiyon, sepsis ve primer hastalık kaynaklı eşlik eden patolojiler olduğundan ayırıcı tanıda ilk olarak methemoglobinemi akla gelmeyebilir. Burada ALL tanısıyla takip edilen hastada ürolitiasis zemininde Candida albicans'a bağlı piyonefroz ve girişimsel drenajı sürecinde lokal anestetik uygulanması sonrasında gelişen methemoglobinemi tablosu ve yönetimi sunulmaktadır. Hasta ebeveynlerinden onam alınmıştır.

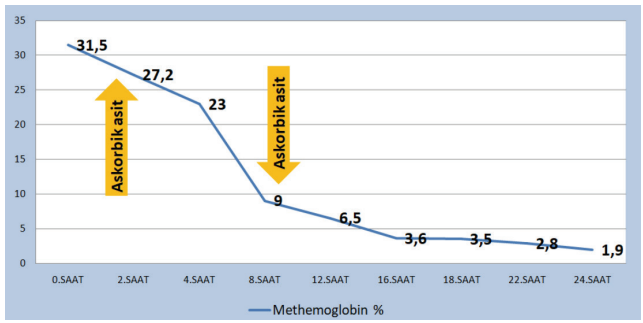
## Olgu Sunumu

Üç yaşında çabuk yorulma ve kemik ağrısı yakınması ile başvuran hastaya prekursor B-hücreli t(12;21) pozitif ALL tanısı konuldu. ALL-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 protokolüne göre tedavisi başlandı. Sekizinci günde mutlak blast sayısı 132/mm$^3$ saptanırken, 15. günde blast oranı %0,1 bulundu. İndüksiyon tedavisi sırasında ateşi gözlenen hastaya febril nötropeni tedavisi başlandı ancak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve uygun tedavi modifikasyonlarına ateşin sebat etmesi sebebiyle invazif mantar enfeksiyonu taraması için batın ve toraks tomografileri çekildi. Sağ üreterde 5,5 mm üreter taşı ve üriner sistem enfeksiyonuyla uyumlu görünüm saptandı ancak idrar kültüründe üreme yoktu. Kaspofungin başlanan, genel durumu iyi olan ve nötropeniden çıkan hastada ateşin aralıklı olarak devam etmesi üzerine bir hafta sonra batın görüntülemeleri manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tekrarlandı. Karaciğer parankimi içerisinde multipl sayıda ve fungal enfeksiyon düşündüren hiperdens lezyonlar, sağ böbrekte grade 2 ektazi, piyonefroz ve üretereopelvik bileşkede kalkül saptandı (Şekil 1). Almakta olduğu anti-fungal tedaviye ek olarak perkütan apse drenajı yapılması ve double J kateteri takılması kararı alındı. Girişimsel radyoloji tarafından, lokal




**Şekil 1.** A: Sağ böbrekte nefromegali ve piyonefroz, B: Karaciğerde HSK odağı
*HSK: Hepatosplenik kandidiasis*

anestezi altında herhangi bir komplikasyon olmadan işlem tamamlandığı belirtildi. Hasta servise geri kabul edildiğinde takipneik olduğu görüldü. Oksijen satürasyonu nazal oksijen desteğine rağmen %90'ın üzerine çıkmıyordu. Kan basıncı ve kapiller dolum zamanı normaldi. Akciğer ve kardiyak muayene normal sınırlarda idi. Ayırıcı tanıda işleme bağlı kanama ve febril nötropenik sepsis/pnömoni düşünüldü. Hemoglobinde düşme olmadığından kanama dışlandı, akciğer kontrol tomografisinde pnömoni izlenmedi. Kan gazında pH: 7,46, $pCO_2$: 30 mmHg, $pO_2$: 66 mmHg, $HCO_3$: 26 mmol/L, baz açığı: 5 mmol/L, methemoglobin: %31,5 (<%1) saptandı. Hastaya lokal anestetik uygulamasına bağlı methemoglobinemi tanısı konuldu ve yüksek akımlı oksijen ve iki doz askorbik asit (500 mg/doz) uygulandı (Şekil 2). Hastanın taşipne ve satürasyon düşüklüğü hızla düzeldi, kontrol kan gazında methemoglobin değeri normal saptandı. Piyonefroz apse kültüründe Candida albicans üredi. Kültür sonuçlarına göre hastanın tedavisi flukonazole değiştirildi. İdame tedavisine geçildikten ve mantar enfeksiyonun radyolojik bulguları iyileşip kateteri çekildikten sonra hastanın antifungal tedavi sonlandırıldı. Methemoglobinemiden 26 ay sonra nörolojik kusuru olmayan hastamız remisyonda izlenmeye devam etmektedir.




**Şekil 2.** Askorbik asit uygulaması ile methemoglobinemi düzeylerinin seyri

## Sonuç

Lösemi tedavisi gibi ağır immünosüpresif tedavi alan bireylerde %30'lara varan mortalite riski sebebiyle kandideminin acil tedavisi hayati öneme sahiptir. Çocukluk çağı kanser hastalarında en sık görülen mantar etkeni hastamızda olduğu gibi Candida albicans'tır. Nötropeni düzeldikten sonra ısrar eden ateş varlığında altta yatan başka sebepler olabilse de, hasta mutlak hepatosplenik kandidiasis (HSK) açısından araştırılmalıdır

(2). HSK'de karaciğer ve dalağın yanı sıra böbrek de dahil tüm viseral organlar tutulabilir. Kemik iliği aplaziden çıkmadan önce görüntülemede HSK genelde tespit edilemez ve görüntülemede duyarlılığı en yüksek teknik MRG'dir. Hastamızda da HSK odakları MRG'de saptanabilmiştir. Kültür sonuçlarında üreyen suşun kaspofungine duyarlı olmasına karşın ateşin devam etmesi hastada kapalı enfeksiyon-apse gelişimine bağlı olduğu düşündürmüştür ve görüntüleme piyonefroz/abse olduğunu göstermiştir.

Methemoglobinemi; kanda demiri ferrik (Fe+3) forma okside olmuş hemoglobin miktarının artmasıyla karakterize bir durumdur (3). Klinik olarak çeşitli derecelerde siyanoz, halsizlik, taşikardi, solunum sıkıntısı gibi bulgular ile karşımıza çıkar. Methemoglobin dokulara oksijen taşıyamaz ve uygun şekilde tedavi edilmediğinde morbidite (koma, nöbet, solunum tehlikesi, şok, hipoksik ensefalopati ve miyokardiyal infarktüs) ve mortaliteye sebep olur. Kanserli hastalarda febril nötropeni sürecinde enfeksiyon, kalp yetersizliği ve kanama gibi birçok sebebe bağlı olarak solunum sıkıntısı gelişebildiğinden ilk planda akla methemoglobinemi gelmeyebilir. Girişimsel radyolojik işlemlerin yanı sıra intratekal tedaviler ve kemik iliği aspirasyonları sırasında da lokal anestetik ajanlar kullanılabilmektedir. Ayrıca, kanser hastalarında sık kullanılan siklofosfamid, ifosfamid, asetaminofen ve sulfonamid grubu ilaçlar da methemoglobinemiye sebep olabilir (4). Bu nedenle onkoloji hastalarında solunum sıkıntısı geliştiğinde kan gazında methemoglobin düzeyinin kontrol edilmesi gereksiz tetkikleri engelleyebilir ve askorbik asit ve/veya metilen mavisinin hızla başlatılması kalıcı nörolojik hasarı engelleyebilir (5).

## Kaynaklar

1. Ozsevik SN, Sensoy G, Karli A, et al. Invasive fungal infections in children with hematologic and malignant diseases. J Pediatr Hematol Oncol 2015;37:69-72.
2. Madney Y, Shalaby L, Elanany M, et al. Clinical features and outcome of hepatosplenic fungal infections in children with haematological malignancies. Mycoses 2020;63:30-7.
3. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. Anesth Analg 2009;108:837-45.
4. Ponce Ríos J, Yong R, Calner P. Code blue: life-threatening methemoglobinemia. Clin Pract Cases Emerg Med 2019;3:95-9.
5. Gunter JB. Benefit and risks of local anesthetics in ınfants and Children. Pediatric Drugs 2002;4:649-72.

# Herediter Trombofilisi Olan Akut Lenfoblastik Lösemi Hastasında Osteonekroz Zemininde Osteomiyelit

**Dildar Bahar Genç, Zeynep Yıldız Yıldırmak, Sema Vural**

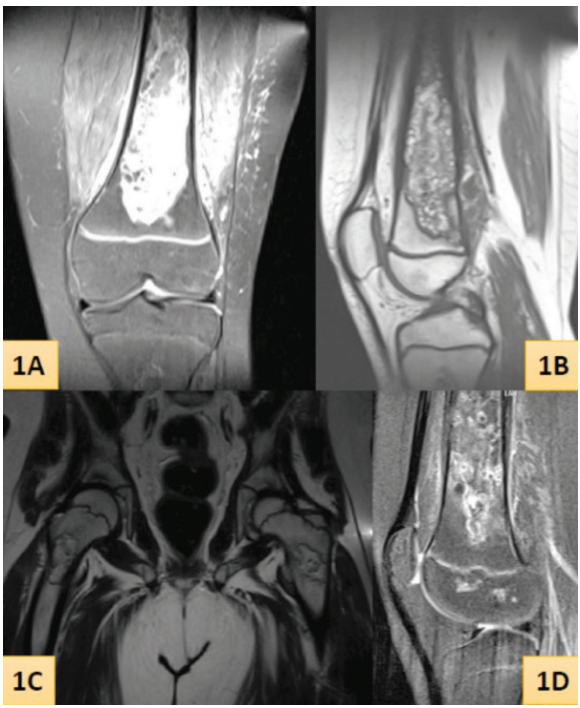
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

Osteomiyelit; çocuklarda sıklıkla bakterinin hematojen yolla kemiğe yayılması sonucu oluşur. Tüm yaş gruplarında en sık etken *Staphylococcus aureus*'tur (1). Osteomiyelit, akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavi seyri sırasında enfeksiyon sebepleri arasında etiyolojide ilk sırada akla gelen bir tablo değildir. Burada osteonekroz zemininde gelişen osteomiyelite bağlı tekrarlayan ateş epizodları gözlenen, osteoporoza bağlı sık kemik fraktürü yaşayan ayrıca herediter trombofiliye bağlı serebrovasküler olay geçiren bir ALL olgusu sunulmaktadır. Hasta ebeveynlerinden onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Boyunda şişlik yakınması ile getirilen 12,5 yaş erkek hastada muayenede obesite ve sol üst servikal bölgede 3 cm çapında sert lenfadenopati saptandı. Kan sayımında hafif nötropeni ve anemi, periferik yaymasında lenfoblastlar izlenen hastada kemik iliği aspirasyon ve biyopsi immünfenotipleme ve patoloji sonuçları prekürsor T-hücreli lenfoblastik lösemi ile uyumlu bulundu. Genetik incelemede t(12;21) analizinde %31 oranında AML-1 sinyal artışı, karyotip analizinde 16 metafazın tümünde +21 izlendi. Merkezi sinir sistemi tutulumu yoktu. Hastaya AALL0434 protokülü ile tedavi başlandı. İndüksiyon tedavisi sonrası morfolojik ve moleküler remisyon sağlandı. Konsolidasyon tedavisinin son haftasında hasta febril nötropeni tanısıyla yatırıldı ve piperasilin/tazobaktam başlandı. Antibiyotik tedavisinin meropenem, vankomisin ve amfoterisin B olarak değiştirilmesine karşın 6. gününde ateşi devam eden hastada ateş odağı taraması için yapılan manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) pelvik kesitlerinde iliak kemikler ve her iki femur boynunda ve diafizde ön planda aseptik nekrozla uyumlu görüntüler izlendi. Ortopedi konsültasyonu sonucunda osteonekroz düşünüldü, ek tedavi veya girişim önerilmedi (Şekil 1). Hastanın toraks ve sinüs görüntülemesinde, ekokardiyografik değerlendirmesinde, göz dibi muayenesinde, galaktomannan ölçümlerinde ve tekrarlanan kan ve kateter kültürlerinde ateşi açıklayacak patoloji ve/veya etken saptanmadı. Vankomisin tedavisi linezolide değiştirildi. Bu dönemde yapılan kemik iliği aspirasyon örnekleri remisyon ile uyumluydu. Toplam iki hafta süren yatışın ardından ateşi olmayan ve tanımlı enfeksiyon odağı olmayan hasta taburcu edildi. Ancak




**Şekil 1.** MRG: Sol distal femur koronal (A) ve sagital (B) kesitte osteonekroz ve osteomiyelit odakları, koronal pelvik kesitte (C) proksimal femurda ve sol diz sagital (D) kesitte osteonekroz odakları

*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*

hasta antibiyotik kesildikten üç gün sonra tekrar ateşle acile başvurdu. Nötropenik olmayan hastada kan ve kateter kültürleri, viral seroloji, Galaktomannan düzeyi ölçümü tekrarlandı ve normal olarak bulundu. Yedi günlük sefaperazon/sulbaktam tedavisi sonrası yakınmaları gerileyen ve kültürlerinde üreme olmayan hasta taburcu edildi. Hasta tekrar 3 gün sonra nötropenik olmayan ateşle yatırıldı. Antibiyotik tedavisi ile ateşin kontrol altına alınması, antibiyotik kesildikten sonra ateşin kısa sürede tekrarlaması ve sedimentasyon yüksekliği sebebiyle kapalı enfeksiyon/apse olabileceği düşünüldü. Ortopedi bilim dalı ile osteonekroz olarak tanımlanan alanda osteomiyelit olasılığı açısından tekrar görüşüldü. Çok sayıda konsültasyon sonucunda sol distal femurdaki lezyondan örnekleme yapılmasına karar verildi. Operasyon sırasında lezyon bölgesinden püy drenajı olduğu belirtildi. Gram-boyamada bol lökosit izlenirken apse kültüründe *Escherichia coli* üredi. Patolojik inceleme osteonekroz ve enflamasyon ile uyumluydu. Kültür sonuçlarına göre hastaya seftriakson tedavisi uygulandı. Ateşi ve ağrısı kontrol altına alınan hastada bu dönemde yüksek doz metotreksatla ara idame tedavisi başlandı, beta-laktam antibiyotik/metotreksat etkileşimine bağlı toksisite yaşanmadı. Ortopedi ve enfeksiyon konsültasyonları sonucunda ve radyolojk ve klinik bulguların seyri doğrultusunda antibiyoterapi 8 haftaya tamamlandı. Yoğun osteonekroz sebebiyle hastadan trombofili tetkikleri gönderildi. Kemik yoğunluğu incelemesinde yaşa göre Z-skoru -2 standart deviasyonun altındaydı. Endokrinoloji bilim dalı tarafından hastaya bifosfonat tedavisi başlandı. Ara idame tedavisi sonrası ateşle yatan hastada port kateter trombozu ve enfeksiyonu saptandı. Kateter çekildi, antibiyoterapi ve düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi altında kemoterapiye devam edildi. Tromboz atağından iki ay, osteomyelit atağından dört ay sonra hasta kekeleme ve konuşmada güçlük yakınması ile başvurdu. Kraniyal difüzyon MR'de sağ parietal ve her iki frontal alanlarda difüzyon kısıtlanması gösteren fokal alanlar izlendi. Nöroloji tarafından hastaya levatireasetam başlandı, tromboz ön tanısıyla DMAH tedavisine devam edildi. Yirmi dört saat içinde klinik bulgular geriledi. Bir ay sonraki kontrol kraniyal MRG'de bulgular normale döndü. Tromboz panelinde metilen tetrahidrofolat redüktaz A1298C homozigot mutasyonu saptandı. Tedavi boyunca hastada kalsiyum, D vitamini ve bifosfonat tedavisine

karşın farklı kemiklerde 5 kez fraktür oluştu. Çoklu ve morbid osteonekroz sebebiyle idame tedavisi sırasında deksametazon verilmedi. Hastamız tanıdan 6 yıl, tedavi kesiminden 2 yıl 10 aydır tedavisiz izlenmektedir. Obesite ve bozulmuş glukoz direnci için oral antidiyabetik kullanmaktadır.

## Tartışma

Akut lenfoblastik lösemide sağkalım %90'ların üzerine çıksa da tedaviye bağlı akut toksisite mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir (2). Osteonekroz ALL tedavisinin uzun vadede hayat kalitesini en çok bozan yan etkilerinden biridir. Sıklığı farklı çalışmalarda %1,6-17,6 olarak bildirilmektedir. Tüm araştırmalarda osteonekroz için bildirilen ortak risk faktörü adölesan (>10 yaş) dönemde olmaktır. Ayrıca glukokortikoid ve/veya yüksek doz metotreksat kullanımı, herediter trombofili, obesite ve diğer genetik faktörler osteonekroz riskini artırabilir (3). Hastamızda bu risk faktörlerinin hepsi mevcuttur.

İmmünosüpresyon ve bozulmuş kemik perfüzyonu osteomiyelit için risk faktörüdür. Hastamızın aktif kemoterapi almasının ve osteonekroz zemininde ölü kemik dokusundaki dolaşım yetersizliğinin osteomiyeliti kolaylaştırdığı düşünülmüştür.

## Sonuç

Hastamızda, obezite ve herediter trombofili gibi tedavi yan etkileri artıran iki önemli faktörün bir arada bulunması ciddi morbiditeye sebep olmuştur. Antibiyotik tedavisi ile kontrol sağlanmasına karşın reküren ateş epizodları tekrarlayan hastalarda kapalı enfeksiyonlar sorgulanmalıdır. Osteonekroz bulguları osteomiyelit ile karışabileceğinden yineleyen ateşli hastalarda cerrahi örneklemede ısrarcı olunması osteomiyelitin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayabilir.

## Kaynaklar

1. Funk SS, Copley LA. Acute hematogenous osteomyelitis in children: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Orthop Clin North Am 2017;48:199-208.
2. Kunstreich M, Kummer S, Laws HJ, et al. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2016;101:1295-305.
3. Kızılocak H, Okcu F. late effects of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. Turk J Haematol 2019;36:1-11.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Probiyotik Kullanımı ve Sonuçları

**Gürcan Dikme[1], Tülin Tiraje Celkan[2]**

*[1]Şanlıurfa Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa*
*[2]İstanbul İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Kemoterapi alan çocuklarda enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Özellikle yoğun kemoterapi sonrasında mukozal harabiyet ve gastrointestinal enfeksiyonlar ve komplikasyonları sık olmaktadır. Bu olgularda sıvı kaybının tetiklenmesi, doku hasarı, malignitenin koagülasyonu aktifleştirmesi sonrasında tromboza eğilim de artmakta, tablo basit bir enfeksiyon şeklinde başlamışken septik şok, yaygın damar içi kaogülasyon tabloları ile hasta kaybedilmektedir (1). Kemoterapi alan ailelerin kendi hekimlerinin bilgisi olmadan gerek gizli gerekse bilinçli olmadan verdikleri ilaç, tamamlayıcı besin ve bitkisel vb. kaynaklı yan ürünlerin kemoterapi ile etkileşmesi sonrasında, primer hekimini tanısal ve tedavi aşamasında zorlayacak durumların oluşmasına neden olmaktadır (2). Bu nedenle hekimlerin tedavi başında aile ile kendilerinin haberi olmadan hiçbir ürün verilmemesi konusuna dikkat etmeleri ve açıklanmayan döküntü, enfeksiyon veya karaciğer fonksiyon bozuklukları olduğunda bu olasılığı da akıllarına getirmeleri gerekmektedir.

## Olgu Sunumu

Beş yaşında erkek hasta akut lenfoblastik lösemi (ALL) orta risk pre-B-hücreli ALL tanısı ile izlenirken Berlin-Frankfurt-Münster (ALL) protokolüne göre protokol M 3. blok sırasında febril nötropeni gelişmesi üzerine tedavisine ara verilerek sefepim ve sıvı tedavisi başlandı. Yaşadığı yer ishallerin ve çevresel hijyen faktörlerinin iyi olmadığı, çocukların çok sık mikrobik ishaller sebebi ile hastane yatışının gerektiği bir bölge idi. Ailenin diğer çocuklarının da ishal olduğu, 3 yaş kız kardeşinin de aynı hastanede enfeksiyon servisinde ishal sebebi ile yatırıldığı öğrenildi. Hastanın sefepim tedavisine karşın 3. gününde ateş yüksekliği ve ishalleri (günde 10-12 kez çok sulu pis kokulu) devam ederken ve ek olarak öksürüğünün gelişmesi sebebiyle toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Sefepim tedavisine amikasin, mukozitleri ve tansiyon düşüklüğü olduğu için de teikoplanin eklendi. Toraks BT'si sağ akciğer orta ve alt lob lateral segmentte 1 cm çaplı santrali hipodens, etrafında buzlu cam dansitesi bulunan nodüler görünüm ve sol akciğerde atelektaziler mantar enfeksiyonuyla uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın tedavisine amfoterisin B eklenildi. Tedavisinin 7. gününde anne ishalleri kesilmesi açısından diğer çocukta kullandığı Saccharomyces boulardii içeren probiyotik şaselerden içirirken görülmesi üzerine, öykü derinleştirildiğinde annenin yaklaşık 10-12 gündür

ALL hastasına, diğer kızın da ishalini azalttığı için, probiyotik verdiği öğrenildi. Ateşi ve genel durumu 17. gün düzelen hastanın intravenöz antifungal tedavisi birinci ayda kesilerek kemoterapi protokolüne kaldığı yerden devam edildi.

## Tartışma

Besinlerle birlikte veya ayrı olarak alınan, mukozal ve sistemik immüniteyi düzenleyerek, barsaklarda besinsel ve mikrobiyal dengeyi sağlayarak konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalara "probiyotik" adı verilmektedir (3). Barsak mukozasının alanı 200 $m^2$ olup, deri yüzeyinin 100 katıdır. Vücut yüzey ve boşlukları bir organizma tabakası ile kaplı durumdadır. Kalın barsaklarda 1-2 kg, mikroorganizma vardır. Sağlıklı bireylerin barsaklarındaki mikrorganizma tür sayısı yaklaşık olarak 500'dür. Vücudumuza yararlı olan bu mikroorganizmalar zararlı mikroorganizmaları kontrol altında tutar, sindirim ve besin ögesi emilimine yardımcı olur ve immün fonksiyonların düzenlenmesine katkıda bulunur. Son yayınlarda probiyotiklerin tip ve miktarlarının sadece yaş değil hatta cins ve seks hormonları ile farklı etkilendikleri gösterilmiştir (4,5). Özellikle yoğun antibiyotik alımı veya kemoterapi gibi toksik ilaçlardan sonra bu faydalı mikroorganizmaların kaybı olmakta, onların yerini ise patojen mikroorganizmalar almaktadır. İmmünitesi normal olan bireylerde antibiyotik ya da ishal sonrasında bu faydalı mikroorganizmanın yerleşmesi için önerilen fermente mayalanmış doğal yiyecekler (yoğurt, turşu vb.) yanında probiyotiklerin farmakolojik formları da marketlere girmiştir.

Kemoterapi alan hastalarda probiyotik kullanımı konusu aydınlatılmamıştır. Kullanılan mikroorganizmaların toksik ve patojen gibi davranılabilme olasılığı açısından henüz bu tip hastalarda kanıta dayalı çok az sayıda çalışma vardır. Ancak probiyotik kullanımı ile birlikte programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) ligand, ve sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4), *Bifidobacterium* spp. ile özellikle arttığı ve *Bacteroidales* ve *Burkholderiales* spp. anti-CTLA-4-nedenli kolit gelişimini hayvan deneylerinde azalttığı gösterilmiştir. PD-1 antagonisti (nivolumab), PD-L1 (pembrolizumab), ve CTLA-4 (ipilimumab) ilaçlarına karşı yanıtın çok değişken olma sebebini kullanan kişilerin barsak florasından etkilenmesi olarak açıklayan yazarlar vardır. Mikrobiyatanın barsak immünitesini direkt etkilediği ve toll-benzeri reseptör (TLR) ekspresyonu ve antikor salınımı, CD4+ T-hücre üretimini artırdığı bilinmektedir. TLR'ler artınca, nükleer faktör-kB (NF-kB) aktivasyonu ve kanser hücre yaşam sürelerinin büyüme, invazyon ve idamesini etkiler. *Bacteroides fragilis*'in de hayvan çalışmalarında T-yardımcı hücreleri artırdığı görülmüştür (6). Tüm bu olumlu veriler yanında Saccharomyces boulardii mayasının aslında bir mantar çeşiti olduğu bilinmektedir. Daha önce bir yüksek risk ALL hastamızda, haberimiz olmadan bir hekim akrabalarından aldıkları probiyotik kaşesini verdikten sonra akciğer mantar enfeksiyonu sırasında kan kültüründe *Saccharomyces* spp. gösterilmesi bizi uyarmıştı. Ancak bronkoalveolar lavaj veya akciğer dokusundan biyopsi ile akciğer mantar enfeksiyonunun etiyolojik ajanı kanıta dayalı olarak gösterememiştik ancak saşelerin açılması esnasında granüllerin aspire edilerek akciğer ulaşıp mantar enfeksiyonuna neden olduğunu çıkarımını yapmıştık. Bu olguda da aynı mekanizmanın akciğerde saptanan mantar enfeksiyonu ile bağının olabileceğini bize düşündürdü. Olgumuzda hastanın mortalitesine neden olmadıysa da tedavisi 1 ay gecikti. Mantar enfeksiyonundan hastayı kaybetme olasılığı da olabileceği aileye anlatıldı. Kemoterapi alan hastalarda beklenmeyen döküntü, toksik bulgu (özellikle karaciğer ve böbrek fonksiyonları), şuur değişikliklerinde refakatçilerin iyi sorgulanması önemlidir.

Hasta onamı alınmıştır.

## Kaynaklar


1. Kebudi R, Kizilocak H. Febrile neutropenia in children with cancer: Approach to diagnosis and treatment. Curr Pediatr Rev 2018;14:204-9.
2. Lordan R, Rando HM; COVID-19 Review Consortium, Greene CS. Dietary supplements and nutraceuticals under ınvestigation for COVID-19 prevention and treatment. mSystems 2021;6:e00122-21. doi: 10.1128/mSystems.00122-21.
3. Coşkun T. Pro-, pre- ve sinbiyotikler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:128-48.
4. itt JM, Vétizou M, Daillère R, et al. resistance mechanisms to immune-checkpoint blockade in cancer: Tumor-intrinsic and -extrinsic factors. Immunity 2016;44:1255-69.
5. Yoon K, Kim NJ. roles of sex hormones and gender in the gut microbiota. Neurogastroenterol Motil 2021 Mar 25. Online ahead of print
6. Innao V, Allegra AG, Musolino C, et al. New frontiers about the role of human microbiota in Immunotherapy: The immune checkpoint inhibitors and CAR T-cell therapy era. Int J Mol Sci 2020;21:8902.

# Kandida Septisemisi Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

Mehmet Azizoğlu[1], Filiz Yetimakman[2], Emine Zengin[1]

*[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli*
*[2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Kocaeli*

## Giriş

Derin dokulardaki mantar enfeksiyonları akut lösemi hastalarında yaşamsal risk yaratır. Kandida septisemisine bağlı septik şok tanısı almış hastalarda tedavi yaklaşımı ve yoğun bakım desteğinin önemi vurgulandı.

## Olgu Sunumu

On üç aylık kız hasta huzursuzluk, ateş ve bacaklarda morarma yakınması ile başvurdu. Kan sayımında beyaz kan hücresi: 5.589/µL, mutlak nötrofil sayısı: 266/µL, hemoglobin: 5,32 g/dL, ortalama eritrosit hacmi: 61/fL, trombosit sayısı: 193.800/µL saptandı. Periferik yaymasında %17 oranında granülsüz dar sitoplazmalı FAB L1 tipi blast saptandı. Kemik iliği yaymasında %100 dar sitoplazmalı, granülsüz L1 tipi blast ve akım sitometrisinde CD10, CD19, CD79 yüksek saptanarak prekürsör B akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı aldı. ALL IC-BFM 2009 çocukluk çağı lösemi protokolü başlandı. Sekizinci gün steroid yanıtı iyi olan (mutlak blast sayısı 193/µL). On beş günde kemik iliğinde %7 blast ve akım sitometri ile %0,76 minimal kalıntı hastalık saptanan hasta orta risk grubuna alındı. İndüksiyon sonunda remisyon sağlandı. Konsolidasyon tedavisi sonunda ateş, huzursuzluk ve taşikardi gelişti; bu sırada mutlak nötrofil sayısı: 240/µL bulundu. Periferik kan ve port kateter kültürleri alınarak sefepim 150 mg/kg/gün başlandı. Perifer ve santral venöz kateter kültürlerinde eş zamanlı *Stafilokok epidermidis* üremesi ve ateşinin devam etmesi üzerine sefepim sonlandırılarak dördüncü günde vankomisin 60 mg/kg/gün ve meropenem 120 mg/kg/gün başlandı. Ateşi gerileyen ve yaşamsal işlevleri iyi olan hastanın antibiyotik tedavisinin yedinci gününde ateş, taşikardi ve dolaşım bozukluğu gelişti. Kültürleri tekrarlandı. Derin doku mantar enfeksiyonunu araştırmak için yapılan batın ultrasonografisi ve toraks bilgisayarlı tomografisinde patoloji saptanmadı. Ampirik olarak lipozomal amfoterisin B 5 mg/kg/gün tedaviye eklendi. Periferik kan ve kateter kültürlerinde Candida parapsilosis üredi; amfoterisin B, vorikonazol, flukonazol ve mikafungine duyarlıydı. Kateteri çıkarılarak tedavisine devam edildi. Antifungal tedavinin ikinci gününde hastanın tüm vücudunda yaygın makülopapüler döküntüler gelişti (Resim 1). Genel durumu ve kapiler dolaşımı bozuldu, koltukaltı ateşi 38,6 °C, kan basıncı 88/56 mmHg, solunum sayısı dakikada 54, kalp tepe atımı 164 saptandı. Kandida septisemisine bağlı septik şok olarak değerlendirildi



**Resim 1.** Kandida septisemisine bağlı yaygın makülopapüler döküntüler

ve çocuk yoğun bakım izlemine alındı. Nazal yoldan serbest oksijen desteğine başlanan hasta ertesi gün solunum sıkıntısının devam etmesi ve akut respiratuvar distres sendromu gelişmesi üzerine entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Nötropenisi sebebiyle (nötrofil 10/µL) filgrastim 5 µg/kg/gün dozunda başlandı ve nötrofiller yedi gün sonunda 500/µL üzerine yükseldi. Gün aşırı alınan ilk beş periferik kan kültüründe C. parapsilosis üremesi devam etti. Sonraki takiplerinde üremesi olmadı. Etken, kültürde amphotersisin B'ye duyarlı olsa da kan kültüründe üreme devam ettiği için amfoterisin B tedavisi 14. gününde sonlandırılarak mikafungin 4 mg/kg/gün başlandı ve bundan sonra üreme olmadı. Kültür negatifleştikten sonra iki hafta kadar daha antifungal tedaviye devam edildi. Çocuk yoğun bakım ünitesinde 22 gün invaziv solunum desteği devam etti. Hemodinamisi düzelen ve ateşi gerileyen hasta 30 gün sonunda çocuk hematoloji servisine alındı. Vankomisin ve meropenem tedavileri 21 gün, mikafungin tedavisi 20 gün sürdürüldü. Hasta protokol M tedavisine septisemiye bağlı herhangi bir sekeli olmadan devam etmektedir.

## Tartışma

Hematolojik maligniteleri olan nötropenik hastalarda kandida septisemisi %39-70 oranında ölüme neden olabilir ve ölüm septik şok gelişmesi ile doğrudan ilişkilidir (1). Hastanın uzamış nötropenisi ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alması da mantar enfeksiyonu açısından risk faktörleri olarak değerlendirilerek ampirik amfoterisin tedavisi başlanmıştır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin 2016 yılında güncellenen rehberi, kan kültüründe kandida üreyen olgularda gün aşırı kan kültürünün tekrarlanmasını nötropenik hastalarda katetere bağlı septisemi tablosunda mümkün olan en kısa sürede kateterin çekilmesini ve antifungal tedaviye kültür negatifleştikten sonra en az iki hafta daha devam edilmesini önermektedir (2). Beklenen uzun nötropeni ve dirençli septisemi tablolarında düşük kanıt düzeyi de olsa G-CSF ve granülosit infüzyonu önerilmektedir (2). Bazı merkezler ALL tanılı hastalarda küflere de etkin ilaçlarla koruyucu tedavi uygulamaktaysa da, bu tedavilerin kanıt düzeyi düşüktür (3,4).

## Sonuç

Ülkemizden bir yayında pediatrik kanser hastalarında kateter ilişkili 12 C. parapsilosis olgusu değerlendirilmiştir. Yayında kateter çıkarmanın enfeksiyon tedavisindeki önemi vurgulanmıştır. Kültürlerin ortalama 18 günde negatifleştiği, amfoterisin B, caspofungin, mikafungin, anidulafungine *in vitro* duyarlılığın %100 olduğu, voriconazol ve flucanazole ise %44 oranında duyarlıktan söz edilmiştir (5). Hastamızda üreme

sonrası hemen kateter çıkarılmıştır ve sırasıyla amfoterisin B ve micafungin uygulanarak enfeksiyon kontrol altına alınmıştır. Nötropenik hastalardaki Candida septisemisi, hematoloji uzmanının yanı sıra, enfeksiyon hastalıkları ve yoğun bakım uzmanlarının iş birliği ve çocuk cerrahisinin zamanında kateter çıkarma girişimi ile tedavi edilebilir.

## Kaynaklar

1. Criscuolo M, Marchesi F, Candoni A, et al. Fungaemia in haematological malignancies: SEIFEM-2015 survey. Eur J Clin Invest 2019;49:e13083. doi: 10.1111/eci.13083.
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;62:e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.
3. Sahbudak Bal Z, Yilmaz Karapinar D, et al. Proven and probable invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: Results from an university hospital, 2005-2013. Mycoses 2015;58:225-32.
4. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol 2018;97:197-207.
5. Devrim I, Yaman Y, Demirağ B, et al. A single center's experience with Candida parapsilosis related long-term central venous access device infections: The port removal decision and its outcomes. Pediatr Hematol Oncol 2014;31:435-41.

# Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocuk Hastada *Trichosporon Mucoides* Fungemisinin Başarılı Tedavisi

**Sevdenur Yönder[1], Can Acıpayam[2], Ufuk Utku Güllü[3], Filiz Orak[4], Abdullah Enes Berksoy[5]**

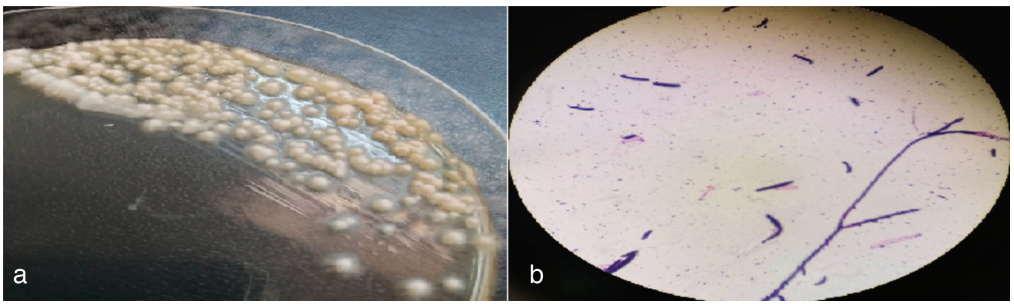
*[1]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş*
*[2]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş*
*[3]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş*
*[4]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş*
*[5]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş*

## Giriş

Son 40 yılda, özellikle bağışıklığı baskılanmış konaklarda ölümcül fırsatçı invaziv trikosporonoz olgularının sayısında bir artış olmuştur (1). *Trichosporon* spp. malign hematolojik hastalarda fungemi nedenleri arasında 2. sırada yer almaktadır (1,2). Ancak *Trichosporon fungemisi*, çoğu kez kandidemi ile karıştırılmakta ve yanlış teşhis edilmektedir (1). İnvaziv trikosporon enfeksiyonlarının önemli bir özelliği de antifungal ilaçların *in vitro* aktivitesinin her zaman iyi klinik yanıtla ilişkili olmamasıdır (3). Burada tedavi sırasında *Trichosporon mucoides* enfeksiyonu geçirmiş ve başarılı bir şekilde tedavi edilmiş akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı 5 yaşında erkek hasta sunulmuştur.

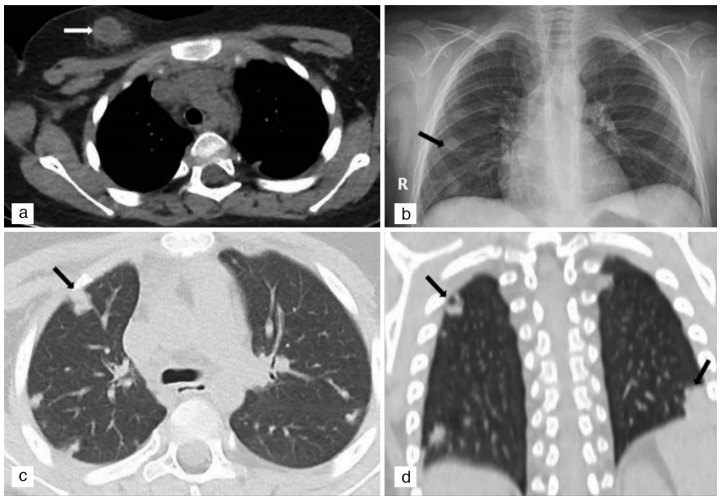
## Olgu Sunumu

Beş yaşında erkek hasta ALL tanısı ile takipli iken ALL IC-BFM 2009 protokolü standart risk grubu Protokol 2 faz 2 tedavisinin başında ateş şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde: Ağızda multipl diş çürükleri mevcut ve ağız hijyeni iyi değildi. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Tetkiklerinde beyaz küre: 2.340/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 340/mm$^3$, hemoglobin: 11,9 g/dL, hematokrit: %34,7, ortalama eritrosit hacmi: 84,6 fL, trombosit sayısı: 383.000/mm$^3$, C-reaktif protein (CRP): 14 mg/L ve prokalsitonin: 0,22 ug/L olarak saptandı. Biyokimyasal parametreleri normaldi. Hastanın port kateteri mevcuttu. Meropenem başlandı. İki gün sonra ateşlerinin devam etmesi ve CRP değerinin artması üzerine tedaviye teikoplanin ve flukonazol eklendi. CRP değerlerinde düşme olmaması ve ateşinin devam etmesi üzerine flukanazol tedavisi kesilip yerine amfoterisin B tedavisi başlandı. Hastanın port kateterinden ve periferden alınan kan kültüründe vorikonazol duyarlı *Trichosporon mucoides* üredi (Şekil 1). Hastanın port kateteri çıkarıldı. Hastaya toraks tomografisi çekildi ve ekokardiyografi (EKO) yapıldı. Toraks tomografisinde her




**Şekil 1.** Saborauds dextrose agarda *T. mucoides* kolonileri (a) ve mikroskopta artrokonidya, hif ve psödohif yapıları (b) görülmektedir

iki akciğerde randomize dağılım gösteren büyüğü sağ akciğer alt lob posterior segmentte yaklaşık 1 cm çapta ölçülen, çok sayıda solid nodül izlendi (Şekil 2). Kan kültüründe vorikonazol duyarlı *Trichosporon mucoides* ürediği için amfoterisin B kesilip yerine vorikonazol eklendi. Üç günde bir kan kültürü alındı. Hastaya enfektif endokardit açısından haftalık EKO yapıldı. Alınan kontrol kan kültürlerinde üreme olmadı. Galaktomannan negatif geldi. Meropenem ve teikoplanin tedavisi 14 güne ve vorikanazol tedavisi 21 güne tamamlandı. Hastanın akut faz reaktanları geriledi, kliniği normale döndü ve aktif şikayeti kalmadı. Kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve remisyonda kemik iliği olarak değerlendirildi ve hastanın kemoterapi tedavisine kaldığı yerden devam edildi. Hasta şu an ALL IC-BFM 2009 protokolü




**Şekil 2.** (a) Üst torakstan geçen mediasten penceresine ait, aksiyel bilgisayarlı tomografi (BT) kesitinde, sağda, toraks ön duvarda deri altı yağ dokuda, yaklaşık 2 cm çapında, önceki port rezervuar bölgesine uyan alanda, duvar yapısına sahip yüksek dansiteli sıvı özelliğinde koleksiyon, (b) düz göğüs radyografisinde, sağ akciğer orta ve alt zonda nodüler opasiteler, (c) karina düzeyinden geçen, parankim penceresine ait aksiyel BT kesitinde, iki taraflı, periferal yerleşimli, bir kısmı lobüle konturlu, çoklu solid nodül ve nodüllerin bir kısmında buzlu cam halosu, (d) koronal reformat BT kesitinde, posterior akciğer parankim alanlarında plevra tabanlı yamasal ve fokal konsolidasyonlar görülmektedir

idame tedavisi alıyor. Genel durumu iyi, toraks tomografisi bulguları normal ve takiplerine poliklinikten devam edilmektedir.

## Tartışma

*Trichosporon* spp., kendi kendini sınırlayan kutanöz enfeksiyonlardan bağışıklığı baskılanmış konakta yaşamı tehdit eden invaziv hastalığa kadar geniş bir klinik belirti yelpazesine sahiptir (1).Yeni türler arasında *T. asahii* ve *T. mucoides* yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonlarla ilişkilendirilirken, diğerleri yüzeysel enfeksiyonlarla ilişkilidir (1). İnvaziv *Trichosporon* enfeksiyonlarının tedavisi hala zordur. Trikosporonoz enfeksiyonları için optimal bir tedavi rejimi tanımlanmamıştır (3). Bukhari ve ark.'nın (3) bildirdiği olguda; T. asahii fungemisi vorikonazol ve caspafungin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Burada sunduğumuz nötropenik ALL tanılı hastada *T. mucoides* fungemisi saptandı. Hasta amfoterisin B ve flukonazol tedavisinin başarısızlığının ardından, vorikonazol tedavisi ile başarılı tedavi edilmiştir.

Ülkemizde de hematolojik maligniteli hastalarda invaziv *Trichosporon* enfeksiyonları bulunduğu bildirilen olgular bulunmaktadır. 2008 yılında akut miyeloid lösemide (AML) tanılı ampirik olarak kaspofungin tedavisi alan, 47 yaşında erkek hastanın kan kültürlerinden *T. asahii* izole edilmiş; amfoterisin B ve flukonazol ile tedavi edilmiş ancak tedaviye yanıt alınamayıp kaybedilmiştir (4). Yine 2008 yılında AML tanılı ve kemik iliği transplantasyonu geçirmiş klinik örneklerinden *Trichosporon* izole edilen iki çocuk hasta bildirilmiştir. Bu hastalardan biri 22 haftalık olup, idrar, gaita ve boğaz kültürlerinden *T. asahii* üremiş; diğer hasta ise 8 yaşında olup balgam kültüründen *T. japonicum* üremiştir. Bu hasta, *T. japonicum*'un klinik örnekten izole edildiği ilk olgudur. Bu hastalar da amfoterisin B ve itrakonazol tedavisine karşın kaybedilmiştir (5).

## Sonuç

*Trichosporon* türleri özellikle hemotolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda mortal enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Trichosporon* fungemisinin teşhisi genellikle zordur, antifungal ajanlara dirençlidir ve mortalitesi yüksektir. Risk faktörleri olan hastalarda, özellikle kateteri bulunan hematolojik maligniteleri olanlarda *trichosporon* fungemisinden şüphelenilmelidir. Tedavi için kateterlerin çıkarılması ve altta yatan sebeplerin kaldırılması klinik düzelme açısından düşünülmelidir. Hastanın ebeveynlerinden onam alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Singh S, Capoor MR, Varshney S, et al. Epidemiology and Antifungal Susceptibility of Infections Caused by Trichosporon Species: An Emerging Non-Candida and Non-Cryptococcus Yeast Worldwide. Indian J Med Microbiol 2019;37:536-41.
2. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, et al. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. Clin Microbiol Infect 2004;10(Suppl 1):48-66.
3. Bukhari MA, Abdelrazek SAM, Abeer H El-Shalakany, et al. A trichosporon asahii bloodstream infection in a preterm newborn with a successful outcome: A case report. J Blood Lymph 2017;7:1.
4. Bayramoglu G, Sonmez M, Tosun I, et al. Breakthrough Trichosporon asahii fungemia in neutropenic patient with acute leukemia while receiving caspofungin. Infection 2008;36:68-70.
5. Ağirbasli H, Bilgen H, Ozcan SK, et al. Two possible cases of Trichosporon infections in bone-marrow-transplanted children: the first case of T. japonicum isolated from clinical specimens. Jpn J Infect Dis 2008;61:130-2.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Seyrinde Osteonekrozis Gelişen Çocuk Hastada Hiperbarik Oksijen Tedavisi

**Yeter Düzenli Kar[1], Zeynep Canan Özdemir[1], Çiğdem Öztunalı[2], Özcan Bör[1]**

*[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir*
*[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı, Eskişehir*

## Giriş

Kortikosteroidler akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinin temel ilaçlarından biridir. Ancak steroidler, akut ve kronik komplikasyonları sebebiyle hastaların yaşam kalitesinin azalmasına neden olmaktadır (1). Osteonekrozis (avasküler nekroz) steroidlerin uzun dönem komplikasyonlarından biri olup sıklığı %1,6-9,3 arasındadır. Osteonekrozis, kalça ve diz eklemi gibi daha çok yük binen eklemlerde daha sık görülmektedir. Sessiz başlayıp zaman içinde tutulan eklemlerde ağrı, eklem şişliği ve hareket kısıtlılığı gelişmektedir (2). Burada ALL tedavisi sırasında her iki femur başında osteonekroz gelişen ve hiperbarik oksijen tedavisi ile belirgin yanıt alınan adölesan kız hasta sunuldu. Hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam alındı.

## Olgu Sunumu

Orta risk grubu ALL tanısı konulan kız hasta, ALL IC-BFM 2009 protokolünün idame tedavisinin beşinci ayında sağ bacakta ağrı şikayetinin olması, ve dışarı doğru hareket ettirmekte zorluk şikayeti olduğunu belirtti. Fizik muayenesinde patolojik boyutta ve karakterde lenf nodu, hepatosplenomegali saptanmadı. Yürürken sağ bacağını koruduğu, ağrısını hafifletmek amaçlı parmak ucuna basarak yürüdüğü, sağ kalça ekleminde hareketle ağrı ve abdüksiyon kısıtlılığı tespit edildi. Laboratuvar incelemesi normaldi ve kemik iliği aspirasyonu ile hastalığının remisyonda olduğu belirlendi. Öykü derinleştirildiğinde sol bacağında da sağa göre daha hafif düzeyde benzer şikayetlerin olduğu öğrenildi. Direk kalça eklem grafisi normaldi. D vitamini eksikliği ve kemik dansitometride osteoporozu (Z-skoru: -3) tespit edildi. Kalsiyum ve D vitamini replasmanı yapıldı. Ortopedi bilim dalının önerisi ile non-steroid anti-enflamatuvar tedavi ve yatak istirahati başlandı. Manyetik rezonans görüntülemede (MRG) her iki femur başında (Şekil 1) ve sağ tibia distalinde (Şekil 2) osteonekroz alanları izlendi. Hasta bu dönemde polikliniğe tekerlekli sandalye ile gelmeye devam etti. Hastanın mevcut durumu ile eklem protezi için operasyon planı yapıldı ancak öncesinde hiperbarik oksijen tedavisinin uygulanmasına karar verildi. Altı ay ara ile iki defa hiperbarik oksijen tedavisi uygulandı. Tedavi



**Şekil 1.** Kalçanın koronal T1 ağırlıklı MR görüntüsünde her iki tarafta femur başında (oklar) ve sol asetabulumda (ok başı) subkortikal medüllar bölgede geografik sınırlanma gösteren osteonekroz alanları izleniyor.

*MR: Manyetik rezonans*



**Şekil 2.** Ayak bileğinin sagittal T1 ağırlıklı MR görüntüsünde tibia distal metafizinde medüllar bölgede geografik sınırlanma gösteren osteonekroz alanı izleniyor

*MR: Manyetik rezonans*

sonrasında klinik bulgularda belirgin düzelme sağlandı. Ağrıları tamamen geçti ve yürüme şekli tamamen normale döndü. Hastanın şu anda hastalığı remsiyonda olup poliklinik kontrolleri ile takip edilmektedir.

## Tartışma

ALL tedavisi sırasında yüksek doz kortikosteroid, metotreksat ve siklofosfamid kullanımı sonucu kemik demineralizasyonu ve özellikle kortoikosteroid kullanımı sonucu avasküler nekroz görülebilmektedir. Kortikosteroidlerin osteoblast ve matür osteoklastlarda apopitozisi indüklediği, kemik iliğinin yağ içeriğini artırarak yağ embolisi ve vasküler kompresyona neden olarak osteonekroza yol açtıkları bildirilmektedir (3). Ağırlık taşıyan eklemler daha sık etkilenmekle birlikte zamanla kalıcı eklem hasarı gelişebilmekte ve eklemlerin tekrar fonksiyonlarını kazanmaları için ilerleyen yaşlarda total eklem replasmanı gerekebilmektedir (4). Bu nedenle osteonekroz tanısının erken konulması, kalıcı eklem harabiyetinin önlenmesinde önemlidir. Erken dönemde direk grafilerde anormallik tespit edilemezken, MRG ile osteonekrozun erken dönemde tanısı konulabilir (3,4). Hastalığın evresine göre tedavi seçenekleri konservatiften cerrahiye kadar geniş bir yelpazede farklılık gösterir. Tedavi seçenekleri arasında "core decompression", greftleme, osteotomiler ve artroplasti gibi invazif seçeneklerin yanı sıra, farmakolojik tedaviler ve hiperbarik oksijen tedavisi gibi non-invazif girişimler de bulunmaktadır (4,5). Femur başı osteonekrozunda hiperbarik oksijen tedavisi; kemik nekrozu olan bölgede ve çevre dokularda oksijen konsantrasyonunu artırarak ödem ve iskemi olan dokuda vazokonstrüksiyon oluşturarak, erken dönemde nekrotik bölgede ödemi doğrudan azaltıp doku perfüzyonunu artırır. Sekonder olarak osteoklastik aktiviteyi artırarak, neovaskülarizasyonu ve osteogenezisi

artırmaktadır (5). Bizim hastamız ortopedi bölümü ile yapılan değerlendirmeler sonucunda analjezik ve istirahat tedavileriyle iyileşme görülmemesi nedenli hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmış ve eklem kısıtlılığı ve ağrısı tamamen gerilemiştir.

## Sonuç

Lösemi tedavisi sırasında kemik ve eklem ağrısı şikayetleri gelişen hastalarda ayırıcı tanıda relaps yanında osteonekroz da akılda tutulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Koçak Ü, Kaya Z, Albayrak M, et al. Bilateral knee and right ankle osteonecrosis in an adolescent girl with acute lymphoblastic leukemia. Turk J Haematol 2009;26:34-7.
2. Sarbay H, Işık Balcı, Y, Polat A, ve ark. Akut lenfoblastik lösemi tedavisi seyrinde osteonekrozis gelişen iki olgu. Meandros Med J 2015;16:128-30.
3. Akyay A, Olcay L. Çocuklarda Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinin Erken ve Geç Yan Etkileri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2014;8:46-54.
4. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin N Am 2009;23:1065-82.
5. Huri G, Dündar K, İyetin Y, ve ark. Erken evre femur başı avasküler nekrozlu olgularda hiberbarik oksijen tedavisi. Göztepe Tıp Dergisi 2011;26:108-111.

# Malassezia Folikülitli Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

**Zeynep Canan Özdemir, Yeter Düzenli Kar, Özcan Bör**

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir*

## Giriş

Malassezia (eski adıyla Pityrosporum) türleri, insan deri florasında bulunan lipofilik maya mantarlarıdır. Şimdiye kadar en az 17 türü tanımlanmıştır (1). Folikülit gibi iyi seyirli deri hastalığından immün sistemi baskılanmış konakçıda fungemiye kadar giden klinik tablolara neden olur. Deri lezyonlarının özelliği akne vulgaris ve ilaç erüpsiyonları ile karıştırılmasıdır. Burada akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısıyla takip edilen ve ilaç erüpsiyonu ile karışan Malassezia folikülitli olgu sunulmuştur. Hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

ALL tanısıyla takip edilen 16 yaşında erkek hastada, ALL IC BFM 2009 protokol II faz 1 tedavisi sırasında gelişen febril nötropeni sebebiyle sefepim, amikasin başlandı, ateşinin devam etmesi üzerine göre 3. gününde vankomisin ve flukanazol eklendi. Fizik muayenesinde 38,5 °C ateş, yanak mukozasında yaygın mukozit, alt dudakta iki adet büllöz lezyon mevcuttu. Febril nötropeninin birinci gününden itibaren hızla artan özellikle gövde, sırt ve ekstremitelerin proksimalinde daha çok olmak üzere tüm vücutta yaygın, eritemli zeminde, papülopüstüler lezyonları vardı (Resim 1). Deri lezyonları sebebi ile dermatoloji bilim dalı ile konsülte edildi. İlaç erüpsiyonu olabileceği düşünülerek oral antihistaminik, steroid, steroid içerikli krem başlandı. Febril nötropeninin beşinci gününden itibaren ateşi olmadı. Lezyonların gerilememesi üzerine gövde ön yüzdeki lezyonlardan alınan punch biyopsi



**Resim 1.** Hastanın gövdesindeki Malassezia folikülitinin görüntüsü

sonucunda Malassezia folliküliti tanısı konuldu. Oral flukonazole devam edildi ve ketokonazol şampuan başlandı. Hastanın vücuttaki lezyonları flukanazol tedavisinin ikinci haftasından itibaren azalmaya başladı ve altı hafta sonunda kayboldu.

## Tartışma

Fungal nedenli folikülitlerin en sık sebebi Malassezia cinsi mayalardır. Malassezia foliküliti, başlangıçta kıl çevresinde eritemli makül şeklinde başlayıp daha sonra 2-4 mm çaplarında şeffaf ve parlak görünümlü molluskoid, kubbe şekilli enflamatuvar papül veya püstüle dönüşür (2). Genellikle kolların üst kısımları, sırt, göğüs ön yüz, boyun ve yüzde yerleşim gösterir. Yüksek sebum (deri yağı) üretimi ve artmış terleme, Malassezia foliküliti için predispozan faktörlerdir (3). Buna göre, Malassezia folikülitinin sıcak ve nemli iklimlerde ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Japonya'da Malassezia foliküliti olan 44 hastanın gözden geçirilmesinde, %75'i yaz aylarında başladığını bildirmiştir (4). Diğer potansiyel hazırlayıcı faktörler arasında topikal veya oral antibiyotik kullanımı, topikal veya oral kortikosteroid tedavisi ve immünosupresyon yer alır (4).

Tanıda KOH preparatı, Malassezia foliküliti teşhisini doğrulamak için genellikle yeterlidir. Hazırlama için numuneler, bir püstülün yüzeysel olarak kazınmasıyla elde edilebilir. Tomurcuklanan sporlar ve kısa, kavisli hiflerin tespiti teşhisi destekler. Negatif KOH preparatına karşın Malassezia foliküliti şüphesi varsa deri biyopsisi faydalı olabilir (2).

Tedavi seçenekleri arasında oral (örneğin; flukonazol, itrakonazol) ve topikal antifungal ilaçlar (örneğin; azol antifungal ilaçlar, selenyum sülfid) bulunur. Oral tedavide flukonazol (100-200 mg/gün 1-4 hafta, 300 mg/hafta 1-2 ay) ve itrakonazol (200 mg/gün 1-3 hafta) kullanılır. Topikal tedavide ketokonazol şampuanın yaklaşık bir ay boyunca haftada üç ila dört kez beş dakika süreyle uygulanması önerilir (2).

İlaç erüpsiyonları çok farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Beta laktam grubu antibiyotikler, makrolidler, aminoglikozidler, tetrasiklinler, metranidazol gibi antibiyotikler, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, karbamezepin ve fenitoin gibi antiepeileptik ilaçlar olgumuzda görülen papüllopüstüler deri lezyonlarına neden olabilir. Bunların yanı sıra parvovirüs B19, Coxsackie virüs, Epstein Barr virüs, sitomegalovirüs, hepatit B virüsü gibi viral enfeksiyonlar ile *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia pneumonia* ve *Escherichia coli* gibi bakteriyel enfeksiyonlar da deride püstüler lezyonlara neden olabilirler (5).

## Sonuç

Deri lezyonlarının ayırıcı tanısında, fizik muayene bulguları önem taşımakta olup ayırıcı tanıda altta yatan hastalık, kullanılan ilaçlar ve enfeksiyon etkenleri göz önünde bulundurulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Spelman D, Morrissey CO. Invasive Malassezia infections. Available at: https://www.uptodate.com/contents/invasive-malassezia-infections.
2. Jeremy D, Jackson MD. Infectious folliculitis. Available at: https://www.uptodate.com/contents/infectious-folliculitis

3. Durdu M, Güran M, Ilkit M. Epidemiological characteristics of Malassezia folliculitis and use of the May-Grünwald-Giemsa stain to diagnose the infection. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;76:450-7.
4. Suzuki C, Hase M, Shimoyama H, et al. Treatment outcomes for malassezia folliculitis in the Dermatology Department of a University Hospital in Japan. Med Mycol J 2016;57:E63-6.
5. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. J Am Acad Dermatol 2015;73:843-8.

# Santral Sinir Sisteminde Yaygın Lösemik Tutulumu Olan ve İntraventriküler Kemoterapi Uygulanan İnfant Lösemi Olgusu

**Zeynep Canan Özdemir[1], Ayşe Bozkurt Turhan[2], Murat Vural[3], Özcan Bör[1]**

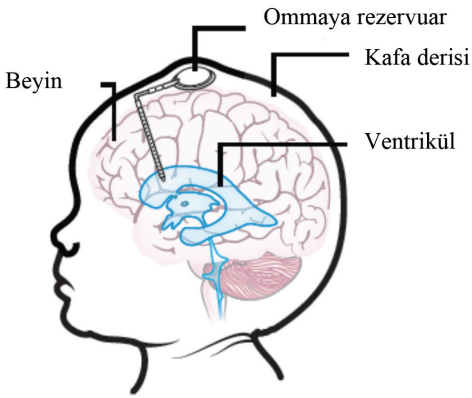
*[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir*
*[2]Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*
*[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşiruji Anabilim Dalı, Eskişehir*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık görülen kanser türüdür. Hastaların %3-5'inde tanı anında, %30-40'ında ise relaps anında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu görülmektedir. Hastaların ancak %50'si semptomatik olup, SSS tutulumunun teşhisi ve tedavisi güçtür (1). Burada SSS'de yaygın tutulumu olan, subaraknoid kanamalar sebebi ile lomber ponksiyon yapılamadığı için rezervuarlı kateter ile ventrikül içine kemoterapi uygulanan infant lösemi olgusu sunulmuştur. Hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Beş buçuk aylık kız hasta, üç haftadır devam eden huzursuzluk şikayeti ile getirildi. Fizik muayenede; solukluğu, taşikardisi (180 atım/dakika), hepato-splenomegalisi (karaciğer 5 cm, dalak 2 cm) vardı. Hemoglobin: 5 g/dL, lökosit sayısı: 427.600/mm$^3$, trombosit sayısı: 30.000/mm$^3$, laktat dehidrogenaz: 5.614 U/L, ürik asit: 8,2 mg/dL, kemik iliğinde %95 oranında CD10, CD19 pozitif blast saptandı. Pre B-ALL tanısı kondu. Philadelphia kromozomu ve t(4,11) negatif saptandı. Alkalize mayii, allopurinol, prednizolon başlandı, lökoferez yapıldı. Sekizinci gün prednizolona yanıtsız kabul edildi. Tanı anında üç defa tekrarlanmasına karşın beyin omurilik sıvısı (BOS) gelenleri kanlı olduğu için intratekal tedavi verilemedi. Serebral manyetik rezonansta (MR) her iki lateral ventrikül ve 3. ventrikülde hidrosefali ile uyumlu görünüm, hipotalamus düzeyinde 9x6x10 mm'lik kitle, infratentorial sol serebellar hemisfer komşuluğunda subdural alanda hemoraji, superior sagittal sinüs posterior kesiminde sinüs trombozu ile uyumlu görünüm, servikal MR'de orta-alt servikal seviyede leptomeningeal tutulum, lomber MR'de L1-L5 vertebra korpuslarında lösemik tutulum saptandı. İntratekal tedavilerin verilebilmesi için




**Şekil 1.** Ommaya rezervuarlı kateter

rezervuarlı Ommaya kateteri takıldı ve intratekal tedavileri kateterden uygulandı (Şekil 1). Dirençli konvülziyonları sebebi ile çok sayıda antiepileptik ilaç verildi. On beşinci ve 33. gün kemik iliği remisyonda değerlendirildi. Kemoterapi tedavisine devam edildi. Hidrosefalisinde artış olduğu için kateterden aralıklı BOS boşaltımı yapıldı. HR1 blok öncesi çekilen MR'lerde hipotalamik alandaki lezyonunun regrese olduğu, lomber ve alt torakal bölgedeki leptomeningeal tutulumun devam ettiği öğrenildi. Transplantasyon programına alınan hasta araya giren nötropenik ateş sebebi ile kayıp edildi.

## Tartışma

SSS tutulumu tanısında altın standart BOS'da blastik hücrelerin gösterilmesidir. BOS'da her mikrolitrede en az 5 lökosit olması, BOS santrifüj örneğinde lösemik blast hücrelerin görülmesi veya görüntülemelerde beyinde/meninkste kitle görülmesi veya kraniyal sinir paralizilerinin olması SSS tutulumu olarak kabul edilmektedir (2). Blastların SSS'ye geçişinde beyin vasküler sistemi ve yakın zamanda keşfedilen dural lenfatik sistem rol oynamaktadır (3). Ayrıca kemokin reseptör ve/veya adezyon moleküllerinin upregülasyonunun geçiş mekanizmasında rol oynadığına dair veriler ortaya konulmuştur (1).

Başlıca belirtiler; baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, letarji ve iritatbilitedir. Nadiren 3. 4. 6. ve 7. kraniyal sinir tutulumlarına ait belirtiler görülebilir (3). Dural sinüs infiltrasyonuna sekonder dural sinüs trombozu gelişebilir (4). Nörolojik muayenede ense sertliği ve papilödem bulguları eşlik edebilir. Spinal kord tutulumu oldukça nadirdir.

ALL'de SSS tutulumu için bilinen risk faktörleri hiperlökositoz, T-ALL, prekürsör B-ALL'de t(1;19) ve t(9;22) translokasyonlarının varlığıdır. Ayrıca MLL veya KMT2A rearanjmanı olan miksed lineage lösemiler de SSS tutulumu için risk faktörüdür (3).

Tedavide zaman içerisinde radyoterapinin yerini benzer hayatta kalma oranları ve daha az nörotoksisiteyi sağlayan intratekal kemoterapiler almıştır (4). Lomber ponksiyon yoluyla intratekal enjeksiyonun zor olduğu durumlarda Ommaya rezervuarı önemli bir alternatiftir. Ommaya rezervuarları intraventriküler bir kateter yoluyla BOS'ye güvenli şekilde ilaç iletimi sağlayan subkutan implante edilebilir cihazlardır. Tekrarlanan BOS örneklemesine ve kemoterapinin doğrudan beyin ventriküllerine uygulanmasına izin verir (5).

SSS tutulumu olan olgularda BOS örneklemi yapılamayabilir. Bu da tanı ve tedavide önemli güçlüklere neden olur. Böyle hastalarda kraniyospinal görüntülemeler önemli tanı araçlarıdır ve infantlarda rezervuarlı kateterler IT tedavi için bir seçenek olabilir.

## Kaynaklar

1. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2006;354:166-78.
2. Castillo L. ALL IC BFM 2009 protocol. Aavilable at: https://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf
3. Lenk L, Alsadeq A, Schewe DM. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. Cancer Metastasis Rev 2020;39:173-87.
4. Hanmantgad S, Khakoo Y. System Cancer and the Central Nervous System Involvement. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero D, et al, (Eds). Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice. New York: Elseiver Inc, 2017. p.1017-120.
5. Wilson R, Osborne C, Halsey C. The use of ommaya reservoirs to deliver central nervous system-directed chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Paediatr Drugs 2018;20:293-301.

# All Trans-retinoik Asidin Nadir Bir Komplikasyonu: Trombositoz

**Ceren Kılcı, Ali Fettah**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*

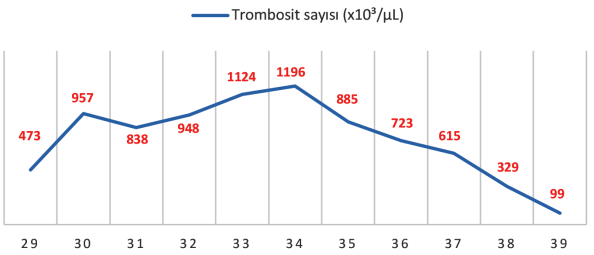
## Giriş

Akut promiyelositik lösemi (APL), akut miyeloid löseminin spesifik klinik ve biyolojik özelliklere sahip bir alt tipidir. All-trans retinoik asit (ATRA), APL tedavisinde remisyon sağlanmasında etkin bir şekilde kullanılan bir ilaç olup, lösemik hücrelerin matür granülösitlere diferansiasyonunu ve apoptozisi indüklemektedir. ATRA genellikle iyi tolere edilebilen bir ilaç olmakla birlikte lökositoz/diferansiasyon sendromu, baş ağrısı, deri kuruluğu, eritem, yorgunluk, kemik-eklem ağrısı, hipertrigliseridemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik gibi yan etkiler görülebilmektedir (1). Ayrıca nadir de olsa ATRA kullanımı ile trombositoz da bildirilmiştir (2). Bu olgu sunumunda nadir görülen ATRA ilişkili trombositozu sunmayı amaçladık. Hasta ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Sekiz yaşında erkek hasta diş eti kanaması ile başvurduğunda kan tablosunda pansitopeni saptanması üzerine tarafımıza refere edildi. Hastanın fizik incelemesinde sol üst kesici dişinin etrafında sızıntı şeklinde kanaması ile kol ve bacaklarında değişik boyutlarda ekimozu mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde; hemoglobin: 6,8 g/dL, kırmızı kan hücresi: $2{,}2x10^9$/L, ortalama eritrosit hacmi: 85 fL, ortalama eritrosit hemoglobini: 31,2 pg, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu: 36,7 g/dL, beyaz küre sayısı: $1{,}48x10^6$/L, trombosit sayısı: $64x10^9$/L, laktat dehidrogenaz: 305 IU/L, protrombin zamanı: 13,8 sn, uluslararası normalleştirilmiş oran: 1,17; aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 27,5 sn, fibrinojen 174 mg/dL, D-dimer 13,939 ng/mL ve tam biyokimya normal olarak saptandı. Periferik yayma incelemesinde atipik hücreler görülmesi üzerine yapılan kemik iliği aspirasyonunda atipik promiyeloblastlar görüldü ve t(15;17) polimeraz zincir reaksiyonu pozitif saptandı. Hastaya APL tanısı ile AML-BFM 2012 protokolüne uygun olarak kemoterapi blokları ve ATRA tedavileri başlandı.

Üçüncü kemoterapi bloğunda (HAM protokolü) kullanılan ATRA tedavisinin 2. gününde trombosit sayısının $473x10^9$/L'den $957x10^9$/L'ye arttığı görüldü. Eş zamanlı aktif enfeksiyon bulgusu görülmezken C-reaktif protein ve sedimentasyon değerleri normaldi. Tedavinin altıncı gününde en yüksek değer olan $1.196x10^9$/L




**Şekil 1.** Trombosit sayısı/ATRA tedavi günü

*ATRA: All-trans retinoik asit*

görüldü (Şekil 1). ATRA tedavisinde değişiklik yapılmadan devam edildi ve trombositozu tedavinin 10. gününde 329x10³/µL olarak kendiliğinden geriledi. Trombositoz esnasında kanama veya tromboz gözlenmedi. Hasta remisyonda izlenmekte olup, idame tedavisini tamamlamıştır.

## Tartışma

Trombositoz, trombosit değerinin ≥450x10⁹/L olup, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Sekonder veya reaktif trombositoz, kemik iliği megakaryopoezisin uyarılması sonucu oluşur. Sekonder trombositoz nedenleri arasında enfeksiyonlar, kronik enflamasyon, travma, cerrahi, yanıklar gibi doku hasarı ve neoplaziler sayılabilir (3).

Trombositozun nadir nedenlerinden biri de ATRA ilişkili trombositozdur. ATRA ilişkili trombositoz, 26 kişilik APL olgu serisinde %23 oranında görülmüştür. Bu olgu serisinde trombositozun tedavinin ortanca 39. gününde görüldüğü ve 3-7 gün içinde normale geldiği ve asemptomatik olduğu bildirilmiştir (2). Ayrıca olgu düzeyinde de ATRA ilişkili trombositoz olguları da yayınlanmıştır (3,4).

Enflamasyon ve neoplastik hastalıkların akut faz reaksiyonundan sorumlu olan interlökin-6 (IL-6) aynı zamanda sekonder trombositoz patogenezinde de en önemli ajandır. IL-6, hepatik trombopoetin üretimini artırarak direkt ve indirekt olarak megakaryopoezi uyarır. Benzer şekilde artmış IL-6 ve tiroid peroksidaz düzeylerinin de ATRA ilişkili trombositoza neden olduğu düşünülmektedir (4).

## Sonuç

Olgumuzda görülen trombositoz esnasında kanama ve tromboz gözlenmedi. ATRA ilişkili trombositozun, ATRA tedavisinde akılda tutulması gerektiğini ve doz değişikliği yapılmadan tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Ann Oncol 2016;27:1474-81.
2. Losada R, Espinosa E, Hernández C, et al. Thrombocytosis in patients with acute promyelocytic leukaemia during all-trans retinoic acid treatment.Br J Haematol 1996;95:704-5.
3. Aldapt MB, Kassem N, Al-Okka R, et al. Thrombocytosis in a male patient with acute promyelocytic leukaemia during all-trans retinoic (ATRA) acid treatment. Acta Biomed 2018;89:33-7.
4. Kondo M, Nakabayashi Y, Sugiyama A, et al. A case of acute promyelocytic leukemia showing transient thrombocytosis caused by increased interleukin-6 and thrombopoietin after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Gan To Kagaku Ryoho 2009;36:827-30.

# Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocukta İndüksiyon Tedavisinde Gelişen İmmün Trombositopeni

**Alper Özcan, Firdevs Aydın, Veysel Gök, Ebru Yılmaz, Ekrem Ünal, Musa Karakükcü**

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri*

## Giriş

İmmün trombositopeni (ITP), sağlıklı bir çocukta tipik peteşi, purpura, ekimoz gelişimi ve trombositopeniyle karakterizedir. Çocuklarda genellikle viral bir enfeksiyonu, aşılamayı takip eden dönemde gelişir (1,2). Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinin indüksiyon tedavisi aşamasında alloimmünizasyon sebebiyle immün trombositopeni gelişen plazma exchange yapılarak trombositopenisi düzeltilen ALL tanılı bir çocuğu ilginç ve akılda kalması için sunuyoruz.

## Olgu Sunumu

İki yaşında Down sendromu tanılı erkek hasta, karın şişliği, iştahsızlık şikayeti olması sebebiyle genel pediatri polikliniğine başvurdu. Tetkiklerinde hiperlökositozu olması sebebiyle tarafımıza konsülte edildi. Fizik muayenesinde soluk görünümde, Down sendromu stigmaları ve hepatosplenomegalisi mevcuttu. Kan sayımında beyaz kan hücresi: 10.300, mutlak nötrofil sayısı: 2.920, mutlak lenfosit sayısı: 74.220, Hb: 6 gr/dL, trombosit sayısı: $77.000x10^3$/µL idi. Periferik kan yayması incelemesinde %90 oranında L1 tipi lenfoblastları görüldü. Akım sitometri değerlendirmesinde CALLA (+) B-hücreli ALL tanısı konuldu. ALL Berlin-Frankfurt-Münster 2009 lösemi protokolü başlandı. Tümör Lizis sendromu açısından takibi yapılan hastanın genetik testleri normaldi. WBC 50.000 altına düşünce yapılan BOS sitolojisi normaldi. 15 mgr/$m^2$'den prednisolon tedavisi başlanan hastanın steroid tedavisinin 4. gününde trombosit değeri: $4.000x10^3$/µL geldi. Trombosit süspansiyonu ile desteklenen hastanın trombosit değeri: 3.000x/µL oldu. Trombosit süspansiyonu verilmesine karşın trombosit değeri yükselmeyen hastada trombosit refrakterliği düşünüldü. DİC paneli, viral serolojisi normaldi. Anti-platelet antikor bakılamadı. Birinci saat CCI değeri: $<7,5\text{-}10x10^9$/L 24 saat sonraki CCI değeri $<4,5x10^9$/L olarak hesaplandı. Enfeksiyon bulgusu olmayan, tekrarlayan transfüzyon öyküsü olmayan hastada etiyolojide immün trombositopeni düşünüldü. İntravenöz immünoglobulin (İVİG) 0,5 gr kg'den 2 kez verildi. İVİG sonrası trombosit değeri $3.000x10^3$/µL olarak tespit edilen hastaya plazma exchange 3 seans yapıldı. Plazma exchange sonrası trombosit değerleri $60.000x10^3$/µL'ye yükseldi ve 8. gün kemoterapisi verilerek indüksiyon tedavisi refrakterlik tekrarlamadan tamamlandı. Hasta onamı alınmıştır.

## Tartışma

Çocuklarda ITP genellikle immün yıkıma bağlı trombositopeni, trombosit yaşam süresinin kısalması, plazmada anti-platelet antikor varlığı ve kemik iliğinde megakaryositlerin artması ile karakterize, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Çocukluk yaş gurubunda en sık viral enfeksiyonlar ve aşılar sonrası görülür (1,2). Yetişkin yaş gurubunda KLL, KML, lenfoma ve solid tümörlerle birlikte immün trombositopeni bildirilmiştir (3-6). Aynı hastada ITP ile ALL birlikteliği erişkinlerde mümkün olsa da çocuklarda çok nadir görülür. ALL hastalarında ilaca bağlı ve hastalığa bağlı trombositopeni görülebilir. Erişkin hastalarda hodgkin lenfoma, non-hodgkin lenfoma, KLL hastalarında immün trombositopeni görülebilir (2,5,6). Literatüre bakıldığında ALL ITP birlikte en sık hastaların idame tedavilerinde merkaptopürin alırken geliştiği görülmüştür. Bizim hastamızda ITP tablosu literatürün aksine indüksiyon safhasında gelişmiştir (2). Plazma exchange ile güzel cevap alınmıştır. Merkatopurin, fludarabin gibi ilaçların otoimmüniteyi tetikleyebileceği bildirilmiştir (2).

## Sonuç

ALL'li hastalarda trombositopeni varlığı sadece ALL relapsının ya da subklinik bir enfeksiyonu düşündürmemeli aynı zamanda ITP'nin varlığı da düşünülmelidir.

## Kaynaklar

1. Yenicesu I, Sanli C, Gurgey A. Idiopathic thrombocytopenic purpura in acute lymphocytic leukemia. Pediatr Hematol Oncol 2000;17:719-20.
2. Kurekci AE, Atay AA, Demirkaya E, et al. Immune thrombocytopenic purpura in a child with acute lymphoblastic leukemia and mumps. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28:170-2.
3. Ertem M, Uysal Z, Yavuz G, et al. Immune thrombocytopenia and hemolytic anemia as a presenting manifestation of Hodgkin's disease. Pediatr Hematol Oncol 2000;17:181-5.
4. Lum SH, How SJ, Ariffin H, et al. A four-point clinical criteria distinguishes immune thrombocytopenia fromacutelymphoblastic leukaemia. Med J Malaysia 2016;71:28-9.
5. Hadjadj J, Michel M, Chauveheid MP, et al. Immune thrombocytopenia in chronic myelomonocytic leukemia. Eur J Haematol 2014;93:521-6.
6. Herishanu Y, Levi S, Kamdjou T, et al. Obinutuzumab in thetreatment of autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenia in patients with chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. Br J Haematol 2021;192:1-4.

# Ph (+) Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Olguda Gelişen Akut Metotreksat Toksisitesi

**Aslı Turgutoğlu Yılmaz, Dilek Gürlek Gökçebay**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*

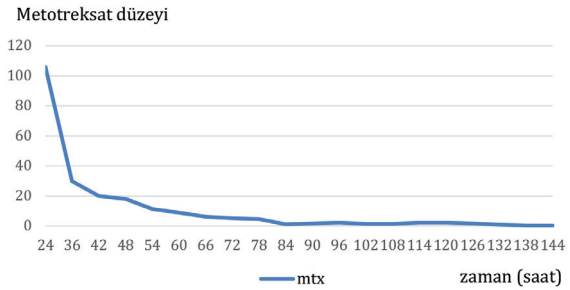
## Giriş

Metotreksat (MTX), akut lenfoblastik lösemi (ALL) osteosarkom ve lenfomaların tedavisinde etkin bir şekilde kullanılan bir folik asit antimetabolitidir (1). Hücreye girdikten sonra dihidrofolat redüktaza bağlanarak dihidrofolatın tetrahidrofolata dönüşmesine engel olur. Tetrahidrofolat, DNA sentezinde kullanılan timidin ve pürin biyosentezi için gereklidir. 1 g/m$^2$ veya daha yüksek doz MTX (HDMTX) olarak tanımlanır. HDMTX'in toksisitesinin önlemesi amacıyla MTX düzey takibi, alkali hidrasyon ve lökovorin kurtarma tedavileri ile birlikte verilir (1). Burada, ALL tanısı ile izlenen bir hastada HDMTX tedavisi sonrası gelişen akut MTX toksisitesi sunulacaktır. Hastadan ve ebeveynden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

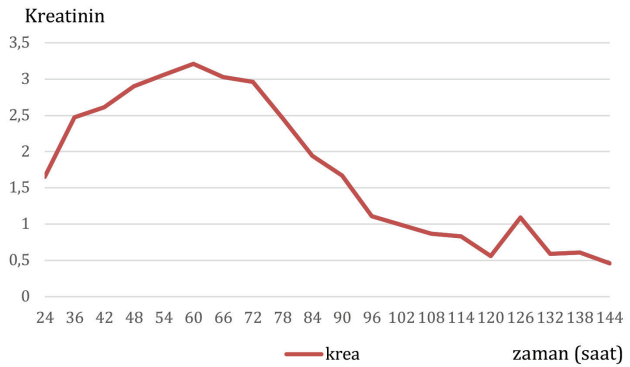
## Olgu Sunumu

On altı yaşında erkek hasta bir haftadır devam eden halsizlik, baş ağrısı, bacaklarda yaygın kemik ağrısı ve son iki gündür eşlik eden ateş şikayetleri ile dış merkezde başvurduğunda bisitopeni saptanması sebebiyle hastanemize kabul edildi. Fizik muayenesinde bilateral büyüklüğü 1 cm'yi geçmeyen servikal lenfadenopatileri, mukozal peteşileri ve splenomegalisi mevcut, diğer sistem bulguları normaldi. Tam kan sayımında beyaz küre: 20.300/µL, hemoglobin: 10 g/dL, trombosit sayısı: 26.000/µL, laktat dehidrogenaz: 1.148 U/L, kreatinin: 1,14 mg/dL, ürik asit: 3 mg/dL ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Periferik yaymasında %80 lenfoblast izlendi. Kemik iliği aspirasyonunda silme L1-L2 tipi blastları görüldü. Akım sitometri sonucunda pre-B ALL tanısı aldı. Hastaya ALL IC-BFM 2009 protokolü başlandı. Tanı anında yapılan lomber ponksiyonda blastları görülerek santral sinir sistemi tutulumu evre 3 olarak kabul edildi. Kromozom analizinde hiperdiploidi saptandı. Ayrıca t(9;22) p190 pozitif bulununca pH (+) ALL kabul edilerek, imatinib 340 mg/kg/gün dozunda başlandı ve EsPhALL 2017 tedavi protokolüne geçildi. Hastanın 8. gün steroid yanıtı iyi olup, 15. gün kemik iliği M2 (Flow MRD %1,486), 33. gün kemik iliği aspirasyonunda %3 blast görüldü [flow minimal rezidüel hastalık (MRD) %0,080].

Hastanın HR1 blok tedavisinin 2. gününde MTX (5 gr/m$^2$/24 saat) infüzyonu sonrasında kreatinin değerleri hızlı bir şekilde yükselmeye başladı. Bu süreçte hasta MTX dışında imatinib mesilat ve omeprazol de kullanmaktaydı. Yirmi dördüncü saat serum MTX düzeyi 106 µmol/L olarak geldi (Grafik 1, 2).




**Grafik 1.** Hastanın serum metotreksat düzeyinin zamana göre değişimi
*MTX: Metotreksat*




**Grafik 2.** Metotreksat infüzyonundan sonra hastanın serum kreatinin düzeyinin zamana göre değişimi
*Krea: Kreatinin*

Hastanın aldığı sıvı 3000 cc/m²'ye ve kalsiyum lökovorin 4x100 mg/m²'ye çıkıldı. Hastada nefrotoksisiteye neden olabilecek ilaçlar kesildi. Hastada kilo artışı, karın çevresi ölçümünde artış, hidrasyona karşın kreatinin yükselişi ve hipertansiyonu olması sebebiyle nefroloji bölümü ile birlikte MTX infüzyonunun 54. saatinde hemodiyaliz kararı alındı. Diyaliz hazırlığı sırasında hastanın görmesinde bulanıklaşma oldu. Hasta jeneralize tonik klonik nöbet geçirdi. Midazolam ve levetirasetam yükleme tedavileri ile nöbeti kontrol altına alındı. Manyetik rezonans görüntülemesinde posterior reversibl ensefalopati sendromu ile uyumlu olarak geldi. Göz dibi normaldi. Furosemid, kaptopril ve nifedipin ile tansiyonu kontrol altına alınmaya çalışıldı, ek olarak perlinganit infüzyonu başlandı. Hastada MTX geç eliminasyonuna bağlı akut böbrek hasarı düşünüldü. Bu süreçte hastaya hemodiyaliz yapıldı ve yüklenme bulguları geriledi. Tansiyonu ve kreatinin değeri bazal değerlerine döndü. Hastanın karaciğer fonksiyon testlerinde de artış olması sebebiyle N-asetil sistein infüzyonu ve ursodeoksikolik asit tedavisine eklendi. Olası viral ajanlar (Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, hepatit A, B, C, HIV) negatif olarak geldi. İzleminde karaciğer fonksiyon testleri gerileyerek normale döndü. Hasta HR2 blok tedavisindeki MTX azaltılmış dozda (2 g/m²) olarak sorunsuz şekilde aldı.

Hasta Ph (+) ALL yüksek risk grubunda olmasına karşın uygun akraba vericisi olmadığından ve indüksiyon tedavisine yanıt verdiğinden kemik iliği nakli yapılmadı. Protokol 2 tedavisini tamamlanmış olup halen izlemine devam edilmektedir.

## Tartışma

MTX hücre içinde poliglutamata metabolize olur ve pürün/pirimidin sentezini direkt inhibe eder. İyi prognostik özellikler gösteren ALL hastalarında (B-hücre fenotipi, hiperdiploidi, küçük yaş, düşük beyaz küre

sayısı ve kız cinsiyet) MTX poliglutamatlarının daha iyi biriktiği görülmektedir (2). MTX'in antikanser ve toksik etkisi uygulanan doz ve maruziyet süresine bağlıdır ve bu kanser türüne göre değişkenlik gösterir. MTX'in %70-90'ı böbreklerden elimine edilir. Asidik idrarda metotreaksat çözünürlüğü azalarak kristal oluşumuna neden olur. Bu nedenle MTX çözünürlüğünü ve atılımını artırdığı için HDMTX tedavisi sırasında hiperhidrasyon ve idrar alkalinizasyonu önerilir. HDMTX infüzyonu başlangıcından itibaren idrar pH >7 ve idrar çıkışı >2500 mL/m$^2$ olmalıdır. MTX'in %60'ı proteinlere bağlıdır; ilacın serbest kısmı glomerüler filtrasyona uğrar. MTX renal tübüler sekresyona uğrar ancak yüksek konsantrasyonlarda doygunluğa ulaşır; yani HDMTX infüzyonu sonrasında tübüler sekresyonun rolü azdır (3).

HDMTX-ilişkili akut böbrek hasarı infüzyon sırasında veya bitiminde gelişebilir. ALL'li çocuklarda erişkinlere göre daha az (%0,5-1) sıklıkta bildirilmiştir. Genellikle idrar miktarında azalma olmaksızın serum kreatininde yükselme ile kendini gösterir. Glomerüler filtrasyon hızının azalmasıyla orantılı olarak MTX eliminasyonu azalır ve standart doz lökovorinle karşılanamayacak HDMTX'e maruziyet söz konusudur. MTX'in yetersiz eliminasyonu ayrıca miyelosüpresyon, mukozit, hepatotoksisite ve hatta multiorgan yetmezliğine yol açabilir. Asit ve plevral efüzyon dahil olmak üzere ekstravasküler sıvı koleksiyonları gelişebilir. Ancak bu durumlarda da agresif hidrasyonun devam etmesi önemlidir (1,3).

Renal hasar genellikle geri dönüşümlüdür, çoğu hastada kreatinin bazal düzeylere geri döner ve diğer MTX infüzyonlarını sorunsuz şekilde alırlar. Bu nedenle HDMTX verilmeden önce renal fonksiyonların değerlendirilmesi, serum MTX düzeyi ve kreatinin takibi büyük önem taşır. Kreatinin klirensi normalin %75'inden az olduğunda HDMTX verilmemeli; ayrıca infüzyondan sonraki 24-36. saatlerde kreatininde bazale göre %50'den fazla artış olması gecikmiş MTX eliminasyonu açısından uyarıcı olmalıdır. Renal tübüler sekresyon yoluyla ekskresyona uğrayan ilaçlar salisilatlar, probenesid, penisilin, sülfizaksazol ve non-steroid antienflamatuvarlar da MTX toksistesini artırabilir. Ayrıca membran ilaç taşıyıcıları proton pompa inhibitörleri tarafından inhibe edilerek MTX toksisitesine neden olabilir (4). Ancak bunun aksini savunan yayınlar da mevcuttur. Hastamızın da HDMTX infüzyonu sırasında proton pompa inhibitörü tedavisi alması geç eliminasyona katkıda bulunmuş olabilir.

Kurtarma ajanı olan lökovorin tetrahidrofolat kaynağı olup, hücreye giriş ve poliglutamasyon için MTX ile yarışır. Kurtarma tedavisine genellikle 24-42. saatte başlanmalı ve 48 saatten fazla geciktirilmemelidir. HDMTX-ilişkili akut böbrek hasarı durumunda MTX konsantrasyonu ile orantılı olarak lökovorin dozunun da artırılması gereklidir. Hastamızda da öncelikli olarak hidrasyon ve lökovorin dozu artırıldı. Kolestiramin, safra asitleri ile birlikte MTX'i barsaklarda bağlayabileceği için toksisitenin tedavisinde önerilmiştir ancak hastamıza temin edilememişti. Glukarpidaz (karboksipeptidaz G2) ise, güvenli ve etkin şekilde MTX'i karaciğerden elimine edilen inaktif metabolitlerine çeviren rekombinant bir enzimdir (5). HDMTX-ilişkili akut böbrek hasarı geliştiğinde ilk 48-60. saatlerde uygulandığında etkin bir şekilde MTX düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir; ancak ülkemizde temin edilememektedir.

MTX serumda proteinlere bağlandığından diyalizle uzaklaştırılması mümkün değildir, ancak literatürde HDMTX-ilişkili akut böbrek hasarı tedavisinde hemodiyaliz veya hemodiyafiltrasyon gibi yöntemlerin başarılı uygulaması ile ilgili olgu sunumları mevcuttur. Bu yayınlara göre hemodiyaliz yöntemlerinin MTX düzeyini ortanca %52 (aralık, 26-82) oranında azalttığı bildirilmiştir (6). Bu yöntemlerin uygulanması sonrası serum MTX konsantrasyonlarında rebound artış olabileceği de bildirilmiştir. Hastamızda olduğu gibi, özellikle

glukarpidazın temin edilemediği durumlarda bu yöntemlerin hızlı bir şekilde uygulanması hayat kurtarıcı olabilmektedir. Her durumda, MTX tamamen ortadan kaldırılana kadar yüksek dozda lökovorin uygulanmalı ve diyaliz ile uzaklaştırılabileceği için işlem sonrası lökovorin tekrarlanmalıdır.

## Sonuç

HDMTX infüzyonu öncesi böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, alkali hidrasyon, ilaç ve kreatinin düzeyi, idrar takibi ve lökovorinin zamanında uygulanması akut renal hasar gelişimini büyük ölçüde önler.

## Kaynaklar

1. Howard SC, McCormick J, Pui C, et al. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. Oncologist 2016;21:1471-82.
2. Blaney Susan M. Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology. 8. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Copyright, 2021. p. 266-8.
3. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. Oncologist 2006;11:694-703.
4. Ranchon F, Vantard N, Henin E, et al. Delayed methotrexate elimination: Incidence, interaction with antacid drugs, and clinical consequences? Hematol Oncol 2018;36:399-406.
5. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Consensus guideline for use of glucarpidase in patients with high-dose methotrexate induced acute kidney injury and delayed methotrexate clearance. Oncologist 2018;23:52-61.
6. Sazonoy V, Tobylbayeva Z, Saparov A, et al. New therapeutic approach to reduce methotrexate toxicity after high-dose chemotherapy in a child with acute lymphocytic leukemia: efficacy and safety of hemoadsorption with HA-230. Adsorber 2021;16:1-5.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Fırsatçı Bir Enfeksiyon: Mukormikoz

**Ayşe Ceyda Ören, Sinan Akbayram**

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Gaziantep*

## Giriş

Rinoserebral mukormikoz, zigomikoz olarak da anılır; burun, paranazal sinüsler ve beyni kapsayan filamentöz mantarlar sebebi ile ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. Yaygın olarak, bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde fırsatçı bir patojen olarak karşımıza çıkar, hızlıca agresif bir şekilde yayılım gösterir ve iyi tanımlanmış hayatı tehdit eden bir hastalığa sebep olur (1). Mukormikozların hematolojik maligniteli hastalardaki görülme sıklığı yaklaşık %4-10 olup bunların içinde en sık akut lösemilerde görülür (2,3). Rinoserebral mukormikozların tedavisi oldukça güç olup mortalitesi %23-100'dür (3,4). Tedavisi multidisipliner olup agresif bir debridman cerrahisi, intravenöz antifungal tedavi ve altta yatan immünosüpresyonun düzeltilmesi esasına dayanır (5). Burada 16,5 yaşında prekürsör B-hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile izlediğimiz, reindüksiyon tedavisi sırasında rinoserebral mukormikozu gelişen ve hala takip etmekte olduğumuz bir olguyu multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilebilmesi sebebi ile paylaştık.

## Olgu Sunumu

On altı buçuk yaşında erkek hasta dış merkezde prekürsör B-hücreli ALL tedavisi ALL IC-BFM 2009 protokolü orta risk kolu başlanarak tedavisinin 59. gününde kliniğimize devir edildi. Hastaya reindüksiyon tedavisinin 18. gününde hastaneye yatırılarak L-asparaginaz tedavisi verildi ve tedavinin 22. gününde deksametazon dozları azaltılmaya başlandı. Bu dönemde hastada hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz tablosu gelişti ve altı gün içinde kan şekeri regüle edildi. Takipler sırasında subfebril ateş yüksekliği sebebi ile hastadan alınan kan kültüründe rastonia piketti üredi ve levofloksasine yüksek duyarlı idi, bu nedenle hastaya levofloksasin başlandı. Ancak birkaç gün sonra özellikle yüz ve göze lokalize baş ağrısı ve eşlik eden zigomatik kemik üzerinde hassasiyet ortaya çıktı ve kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) normal olarak raporlandı, göz hastalıkları bölümüne konsülte edildi, patolojik bulgu saptanmadı. Nötropenik olan hastanın antibiyotik tedavisi genişletildi, takip eden ikinci günde hastanın sağ gözünde propitozis gelişti ve lipozomal amfoterisin B 10 mg/kg/gün dozundan başlandı. Kraniyal ve orbital manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) sağ maksiller sinüste fungus topu ile uyumlu olabilecek opasite ve sağ orbita medyal duvarını erode eden sağ orbita medyalinde ekstrakoanal alanda heterojen asimetrik kalınlaşma izlendi. Hastanın, kulak burun boğaz

bölümünde fiber optik cihazla endoskopik olarak değerlendirilmesi sırasında inflame alan kürete edildi ve patolojiye gönderildi, görüntünün mukor ile uyumlu olduğu (fungal hif ve spor yapıları içerdiği) öğrenildi. Hastanın tedavisine posakonazol eklendi. Maksiller ve etmoidal sinüslerle birlikte nazal kavite septumunu da içerecek şekilde kürete edildi. Göz hastalıkları bölümünce cerrahi müdehale düşünülmedi. Kombine antifungal tedavinin yaklaşık birinci ayında tekrarlanan beyin BT'sinde sağda daha belirgin olmak üzere maksiller sinüs anterior kesimlerindeki dokularda kirliliğin sağda orbito posterior kesime lateral piterigoid kasa ve temporal fossaya, orbita apeksine ve kavernöz sinüs ile temporal tipte ekstraaksiyel alana uzanım gösterdiği sağ frontal lob inferior girus rektus düzeyinde ise hipodens yaklaşık 3x2 cm'lik yayılım izlendiği raporlandı. Hastanın kliniği stabil seyrettiğinden ikili antifungal tedavisine devam edildi. Tedavinin 1,5 ayında yapılan endoskopik muayenede mukorun kontrol altına alındığı ve regresyonun başladığı gözlendi ve hastanın ALL açısından remisyon değerlendirilmesi yapılarak kemoterapisine kalınan yerden devam edildi ve reindüksiyon tedavisi tamamlandı. Hasta mukormikozis tanısını takip eden ikinci ayda oral posakonazol tedavisi ile idame kemoterapisini ayaktan almak üzere taburcu edildi. Tanıyı takiben altıncı ay çekilen MRG'de belirgin regresyon saptanmış olmakla birlikte sağ gözde kalıcı görme kaybı sekel olarak kaldı. Hasta hala kliniğimizde idame ALL tedavisini oral posakonazol eşliğinde alarak takip edilmektedir. Bu olgu sunumu için aileden sözlü onam alınmıştır.

## Tartışma

Zigomikoz ve fikomikoz olarak da bilinen mukormikoz ilk olarak 1885'te Paulltauf (6) tarafından tanımlanmıştır. Mukormikozun; rinoserebral, pulmoner, kutanöz, gastrointestinal, santral sinir sistemi, dissemine ve kemik veya böbrek gibi çeşitli yerlerde tutulum yapan en az 6 klinik formu tanımlanmıştır. Rhinoserebral mukormikoz, en sık görülen ve en ölümcül giden formu olup rinomaksiller, rinoorbital ve rinoserebral gibi alt gruplarda incelenebilir. Doğada, toprakta, hayvan dışkısında ve çürümüş bitkilerde bulunmakla birlikte hastane kökenli enfeksiyonlar havalandırma sistemleri veya kontamine yara pansumalarına bağlı ortaya çıkabilir. Hifleri, arterleri invaze eder ve venlere yayılarak tromboza, iskemiye ve etkilenmiş dokularda kuru gangreneli infarkta yol açar. Giriş kapısı solunum yolu, deri ve daha az sıklıkta barsaklardır. Mukormikoz her yerde bulunması ve çabuk çoğalmasına karşın bağışık sistemi baskılanmış hastalarda nadiren enfeksiyona sebebiyet verir (1,4). Mukormikoz, invazif fungal enfeksiyonlar içinde en sık görülen üçüncü enfeksiyon olup hematolojik malignensisi olan hastaların otopsilerinde tespit edilen tüm fungal enfeksiyonların %8,3-13,0'ını oluşturur ve %23-100 oranında mortal seyreder (2,4). Diabetes mellitusun ve hematolojik malignensilerin her ikisinin de ana risk faktörleri olduğu görülmektedir. Tanı çoğunlukla histopatolojik olarak konulur tanı ile tedaviye başlangıç arasında geçen süre 7-88 gündür (2,3). Hastaların çoğunda tedavi olarak antifungal tedavi ile cerrahi yaklaşım kombinasyonu kullanılmıştır. Kombine tedavideki iyileşme oranı daha yüksek olmakla birlikte tedavi yaklaşımının mortalite oranını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değiştirmediği görülmüştür (4). Lösemi ve hematopoetik hücre nakli alıcılarında invazif fungal enfeksiyonlara yönelik düzenlenmiş olan rehberde mukormikozis için multidisipliner yaklaşım önerilmektedir. Öncelikle altta yatan diyabet, nötropeni, immünosüpresif tedavi gibi durumların düzeltilmesi, ayrıca rinoorbitoserebral ve yumuşak doku enfeksiyonlarında ise cerrahi önerilmektedir. Kurtarma ve idame tedavileri için de yine altta yatan predispozan faktörlerin düzeltilmesi ile kombine tedavi (antifungal ve cerrahi) tavsiye edilmektedir (1,3,5). Tekli antifungal tedaviye karşı kombinasyona

ilişkin prospektif karşılaştırmalı veriler mevcut olmayıp bağışıklığı baskılanmış hastalarda mukor ölümcül seyretmeye devam etmektedir. Mukormikozun prognozu erken tanı, predispozan durumların düzeltilmesi, zamanında antifungal ve cerrahi tedavi kombinasyonu yapılmasına bağlıdır.

Hastamızda da önerilere benzer şekilde, mukormikozis şüphesini takiben vakit kaybetmeden lipozomal amfoterisin B tedavisi başlanıp agresif cerrahi yaklaşım uygulandı ve histopatolojik olarak da tanının desteklenmesi ile posakonazol eklenerek ikili antifungal tedaviye geçildi ve kemoterapisine yaklaşık bir aylık bir süre ara verildi. Bu yaklaşım ile birlikte mortalitesi çok yüksek olan bir hastada, her ne kadar görme kaybı sekeli kalsa da kliniğinin stabilize edilip asıl hastalığı olan ALL tedavisine devam edilebildi.

## Sonuç

Lösemi tedavisi sırasında karşılaşılabilen ve mortal bir enfeksiyon olabilen mukormikozun tanısında hızlı davranarak yüksek dozda ve kombine antifungal tedavi ve cerrahi ile hastaların başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini vurgulamak istedik.

## Kaynaklar

1. Bhandari J, Thada PK, Nagalli S. Rhinocerebral mucormycosis. StatPearls [Internet]. 2020.
2. Sarvestani AS, Pishdad G, Bolandparvaz S. Epidemiology and clinical characteristics of mucormycosis in patients with leukemia; a 21-year experience from Southern Iran. Bull Emerg Trauma 2014;2:38-43.
3. Elitzur S, Arad-Cohen N, Barg A, et al. Mucormycosis in children with haematological malignancies is a salvageable disease: a report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia. Br J Haematol 2020;189:339-50.
4. Gumral R, Yıldızoglu U, Saracli MA, et al. A case of rhinoorbital mucormycosis in a leukemic patient with a literature review from Turkey. Mycopathologia 2011;172:397.
5. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017;102:433.
6. Paulltauf A. Mycosis mucorina. Virchows Arch A 1885:102:543.

# Akut Miyeloid Lösemili Çocukta Yaygın Aspergilloz Enfeksiyonunun ve Herpes Simpleks Virüs Ensefalitinin Başarılı Tedavisi

**Funda Tayfun Küpesiz, Ayşe Nur Akınel**

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Antalya*

## Giriş

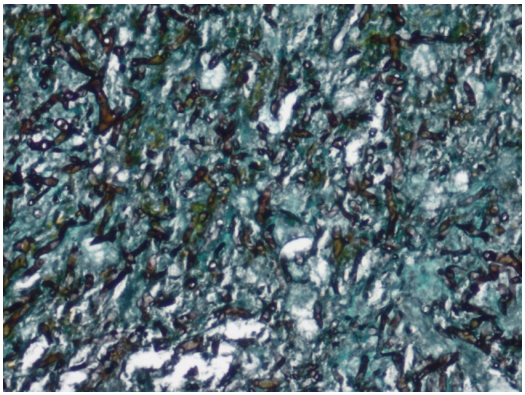
Hematolojik malignite ve hematopoetik kök hücre nakil alıcılarında tanı ve tedavideki gelişmelere karşın enfeksiyonlar morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birisidir. Enfeksiyon odağı, febril nötropeni (FEN) ataklarının neredeyse yarısında belirlenememekle birlikte kanıtlanmış enfeksiyonlar arasında en sık bakteriyemi karşımıza çıkar. İnvaziv fungal enfeksiyonlar ise önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Viral etkenlere yönelik tanısal testlerin yaygınlaşması ile birlikte viral enfeksiyonların da önemi anlaşılmıştır. Viral enfeksiyonlar, ensefalit, menenjit, miyelit, özofajit, pnömoni, hepatit ve oküler hastalığa neden olabilirler (1,2).

FLT-3 pozitif akut miyeloid lösemili olgumuzda santral sinir sistemi ve akciğer tutulumu olan yaygın aspergilloz enfeksiyonu yanı sıra herpes ensefaliti ve oküler enfeksiyonu ile izlediğimiz ve başarı ile tedavi ettiğimiz olgumuzu sunarak lösemide fırsatçı enfeksiyonlara dikkat çekmeyi amaçladık.

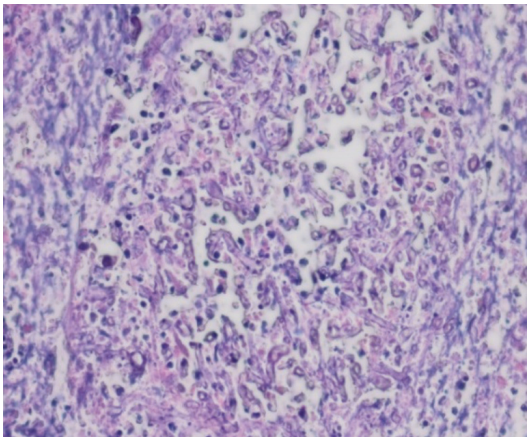
## Olgu Sunumu

Ateş şikayeti ile başvuran 3 yaş 10 aylık erkek hastanın muayenesinde; hepatosplenomegali ve bilateral servikal lenfadenopatisi mevcuttu. Tam kan sayımında anemi, lökositoz ve trombositopeni (hemoglobin: 8,3 gr/dL, lökosit sayısı: 160.000/$mm^3$, mutlak nötrofil sayısı: 13.200/$mm^3$, trombosit sayısı: 81.000/$mm^3$), kan biyokimyasında laktat dehidrogenaz yüksekliği (1.510 U/L) ve periferik kan yaymasında silme atipik hücresi saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda (KİA) %85 Auer body negatif miyeloblast saptandı. Tanı anı beyin omurilik sıvısı (BOS) tutulumu yoktu. Sitogenetik incelemede FLT 3-ITD pozitifliği saptandı. Hastaya Berlin-Frankfurt-Münster AML (2004) protokolü yüksek risk kolunda tedavi edilen hastanın AIE (sitarabin, idarubisin, etoposid) indüksiyon tedavisinin ardından gelişen FEN sebebi ile antibiyoterapisi başlandı. Tedavinin 3. gününde ortaya çıkan şiddetli baş ağrısı sebebi ile yapılan kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde; sol pariyetotemporal bölgede 4x4 cm

boyutlu kitle ve beyin ödemi saptandı. Beyin ödemine yönelik olarak cerrahi girişim planlansa da eşlik eden pnömoni ve plevral efüzyon kliniğinin ağır olması sebebi ile gecikti. Ampirik başlanan ikili antifungal (amfoterisin B ve vorikonazol) tedavinin 1. ayında beyindeki kitle ancak eksize edilebildi. Kitlenin histopatolojisi; fırsatçı enfeksiyon, nekrotizan iltihabi olay, aspergillus ile uyumlu fungal enfeksiyon olarak sonuçlandı (Şekil 1, 2). Dokudan gönderilen mantar kültüründe üreme olmadı. Eş zamanlı kemoterapisine devam edilen hastanın kemik iliği remisyonda olup antifungal tedavi altında kraniyal MR bulgularında belirgin düzelme mevcuttu.



**Şekil 1.** MSS, dar acı ile dallanana mantara ait
*MSS: Merkezi sinir sistemi*



**Şekil 2.** Dar acı ile dallanan mantara ait hifa

Kemoterapi (HAM blok) sonrası gelişen FEN atağında antibiyoterapiye 96. saatte ateş yanıtı alınamadığı için mantar enfeksiyonu açısından yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografisi (HRCT) çekildi. HRCT ile "sağ akciğer alt lobda 1,5x1,5 cm kaviter lezyon ve içerisinde yaklaşık 1 cm boyutlu mantar topu ile uyumlu yumuşak doku" saptandı. İkili antifungal (amfoterisin B ve vorikonazol) tedavi ile HRCT kaviter lezyon sebat ettiği için kavitenin cerrahi olarak çıkartılması hazırlığında hastanın ateş, genel durum bozukluğu, oral mukozit, herpes labialisi ve letarjisi gelişti. Kraniyal MR'de "sağ insuler korteks, temporal lob ve singular girusta difüzyon kısıtlığı, ensefalit?" bulguları BOS serolojsinde herpes simpleks virüs-1 (HSV-1) pozitifliği saptanan hastaya asiklovir 3x20 mg/kg/dozda başlandı. Tedavinin 14. gününde BOS seroloji negatif bulundu. HSV tutulumu açısından yapılan göz muayenesinde akut retinal nekroz ile uyumlu bulgular sebebi ile sistemik asiklovir tedavisi 6 haftaya tamamlandı.

Hastanın ensefalit tablosu düzeldikten sonra akciğer yerleşimli kaviter alana wedge rezeksiyon yapıldı ve fungus topu eksize edildi. Histopatolojik değerlendirme, aspergilloz ile uyumlu olarak raporlandı. Hastaya idame kemoterapi boyunca oral vorikonazol (8 mg/kg/doz) profilaksisi verildi. Kemoterapisini tamamlanan ve remisyonda olan hastanın herpes ensefaliti sonrasında ortaya çıkan epileptik nöbetleri ve davranış bozukluklarının izlem ve tedavisi çocuk nöroloji ve çocuk psikiyatri bölümlerinde devam edilmektedir.

## Tartışma

İnvaziv fungal enfeksiyonlar hematolojik maligniteli hastalarda önemli morbidite ve mortalite sebebi olup ülkemizden bildirilen bir çalışmada da %20,9 mortalite saptanmıştır (3). Bu yüzden riskli hasta gruplarının iyi tanımlanarak tetkik ve tedavi planlanmasının hızlı yönetimi çok önemlidir. İnvaziv fungal enfeksiyon şüphesinde ampirik tedavi, prempitif ya da etkene yönelik tedavi planlaması yapılabilir. Olgumuzda da öncelikle ampirik tedavi ardından hem kraniyal hem de akciğerdeki lezyon doku tanısı ile aspergillozis ile uyumlu bulunmuş ve uluslararası kılavuzlar önerisi ile vorikonazol tedavisi düzenlenmiştir (4,5). Kombinasyon tedavileri rutin önerilmese de hastanın klinik durumuna göre ekleme ya da kurtarma tedavi olarak kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

FEN atağında mukokutanöz herpes enfeksiyonu sonrası HSV ensefaliti ve oküler enfeksiyon gelişen olgumuzda asiklovir ile tedavisi ile mortalite önlenmiş olsa da, HSV ensefalitinin en sık nörolojik sekellerinden olan epilepsi, nöropsikolojik ve davranış bozukluğu ortaya çıkmıştır. Viral enfeksiyonlar immün baskılanmış hastalarda organ tutulumu ile ensefalit, menenjit, miyelit, özofajit, pnömoni, hepatit ve oküler hastalık yapabilir. Tedavide intravenöz asiklovir en az 21 gün kullanılmalıdır. İzleminde ateş, bilinç bozukluğu, nörolojik defisit ortaya çıkan olgularda özellikle HSV ensefaliti düşünülmeli ve zaman kaybetmeden asiklovir tedavisi başlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Oren H, Karakaş Z, Güneş AM, et al. Hematolojide Destek Tedaviler Kılavuzu: Febril Nötropenide Viral Enfeksiyonların Tanı ve Tedavisi. Galenos Yayın Evi, 2020;170-7.
2. Oren H, Karakaş Z, Güneş AM, et al. Hematolojide Destek Tedaviler Kılavuzu: Febril Nötropenide Mantarlar Tanı ve Tedavisi. Galenos Yayın Evi, 2020;178-90.
3. Ozsevik SN, Sensoy G, Karli A, et al. Invasive Fungal Infections in Children With Hematologic and Malignant Diseases. J Pediatr Hematol Oncol 2015;37:e69-e72.
4. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017:102:433-4.
5. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases® 2016;63:e1-60.

# Akut Lenfoblastik Lösemili Hastada Yüksek Doz Metotreksat Tedavisi Sonrası Gelişen Akut İnfarkt

**Ayşenur Bahadır**

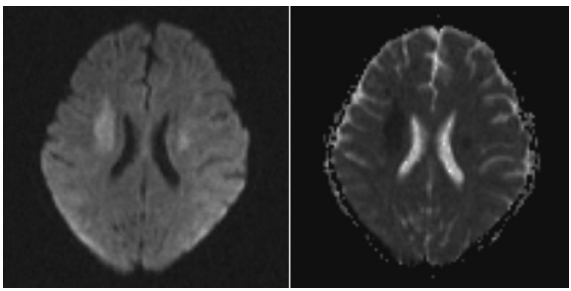
*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Trabzon*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde nörolojik komplikasyonlar en sık indüksiyon fazında ve konsalidasyon fazında izlenir. Konsalidasyon fazındaki nörolojik komplikasyonlara sistemik yüksek doz metotreksat (MTX) ve diğer ilaç kombinasyonlarıyla beraber uygulanan intratekal (İT) tedavi neden olmaktadır (1,2). Biz bu yazıda yüksek doz MTX tedavisi sonrası infarkt geçiren homozigot C677T mutasyonu olan ALL'li hastayı tartıştık.

## Olgu Sunumu

Düşük risk pre B-hücreli ALL tanısı ile takip edilen 14 yaşında kız hasta St Jude Total XV protokolüne göre aldığı konsalidasyon tedavisi 3. yüksek doz MTX tedavisinden 10 gün sonra acil servise kol ve bacakta kuvvet kaybı şikayetleri ile başvurdu. Hastanın bilinci açık ama konuşamıyordu, ağızda sağa kayma, sol üst ve alt ekstremitede 3/5 kuvvet kaybı mevcuttu. Laboratuvar bulgularında beyaz küre: 3.500/$mm^3$, hemoglobin: 11,9 mg/dL, trombosit sayısı: 91.000/$mm^3$, parsiyel tromboplastin zamanı: 32,1 saniye, protrombin zamanı: 13,8 saniye, uluslararası normalleştirilmiş oran: 1,15, D-dimer: 0,88 µmg/mL, B12: 234 pg/mL, folat: 20 ng/mL, homosistein: 8,9 umol/L, diğer biyokimyasal parametreler normal sınırlarda idi. Hastanın çekilen kraniyal manyetik rezonans angiyografisinde (MRA) bilateral beyaz cevherde difüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintens, görünür difüzyon katsayısı haritasında hipointens akut infarkt ile uyumlu görünüm izlendi (Şekil 1). Aspirin (3 mg/kg) başlandı. Klinik bulguları 2 gün içinde tamamen düzeldi. Hastada metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T homozigot mutasyonu saptandı. Kalan son yüksek doz MTX tedavisi infarkt geçirmesi sebebi ile, kemoterapi protokolüne uygun olarak interim tedavi olarak (haftada bir MTX 50 mg/$m^2$ dört hafta, İT tedavi iki hafta ara ile iki kez) verildi. Aspirin tedavisi, yaklaşık dokuz ay sonra kontrol MR bulgusu normal olması üzerine kesildi. Takibinde tekrar infarkt geçirmeyen hasta, altı yıldır remisyonda olup, sağlıklı olarak takip edilmektedir. Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.



**Şekil 1.** Manyetik rezonans anjiyografi: Bilateral beyaz cevherde difüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintens, görünür difüzyon katsayısı haritasında hipointens akut infarkt

## Tartışma

MTX folat antogonisti kemoterapötik ajanlardan olup akut, subakut, kronik nörolojik komplikasyonlara sebep olmaktadır. Subaküt nörolojik komlikasyon nadir olup İT veya intra venöz uygulamadan günler veya haftalar sonra ortaya çıkan afazi, hemiparazi gibi fokal nörolojik defisitle kendini gösteren, saatler veya günler içinde düzelen bir tablodur (2).

MTHFR enzimi homosisteinin metiyonine dönüşmesini sağlayan metionin sentaz enziminin koenzimidir. *MTHFR* geninin en yaygın görülen 2 polimorfizmi MTHFR C677T ve MTHFR 1298 A-C mutasyonudur. MTHFR C677T mutasyonu homosistein metabolizmasında rol oynaması sebebi ile hiperhomosisteinemiye sebep olabilmekte ve bu durumda tromboembolik olayların gelişimine zemin hazırlamaktadır (3). Bizim hastamızın homosistein düzeyi normaldi. Homozigot MTHFR C677T mutasyonunun ve yüksek doz MTX tedavisi almasının akut iskemik inme geçirmesine sebep olduğunu düşündük. Çocuklarda arteriyel iskemik inme (Aİİ) insidansı 100.000 çocukta 1,2-8 olup tanısını koymak zordur. İskemik inmenin erken tanısında MRA görüntüleme infarktı konvansiyonel MR'den daha erken görüntüler. Aİİ'de heparin koagülasyon bozukluklarında ve konjenital veya akkiz kalp hastalıklarına bağlı emboli riskinde endikedir. Aspirin Aİİ'de rekürensleri önlemek amacı ile kullanılır ve çocuklarda 1-5 mg/kg/gün olarak verilir (4). Bizim hastamızın tanısını MRA ile koyduk ve tedavi olarak aspirin başladık.

## Sonuç

Homozigot MTHFR mutasyonu olan olgularda yüksek doz MTX tedavisi Aİİ için risk oluşturan faktörlerden biridir. Kanser tedavisi alan hastaların hem hastalığa bağlı hem de almış olduğu kemoterapötik ilaçlara bağlı inme riskinin artmış olması sebebi ile hastaların yakın takip edilmesi ve erken tanı koyulması, hastalarda oluşacak ciddi yan etkilerin önlenmesinde çok önemlidir.

## Kaynaklar

1. Baytan B, Sezgin Evim M, et al. Acute central nervous system complications in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Neurol 2015;53:312-8.
2. Millan NC, Pastrana A, Guitter MR, et al. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Leukemia Res 2018;65:86-93.
3. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. Eur J Med Genet 2015;58:1-10.
4. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, et al. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: The canadian pediatric ischemic stroke registry. Pediatr Neurol 2017;69:58-70.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Pankreatit Sorunu

**Barış Yılmaz**

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık gözlenen malign hastalığıdır. Çoklu kemoterapi rejimleri ve destek tedavileri ile sağkalım oranları gelişmiş ülkelerde %90'lara kadar yükselmiştir. L-asparaginaz 50 yılı aşkın süredir kullanılan kıymetli bir kemoterapötik ajandır. Önemli ve bazen hayatı tehdit edebilecek kadar ağır olabilen yan etkilerinden biri pankreatittir. Bu yazıda 6 yaşında ağır pankreatit geçiren bir ALL hastası ve yönetimi özetlenmiştir.

## Olgu Sunumu

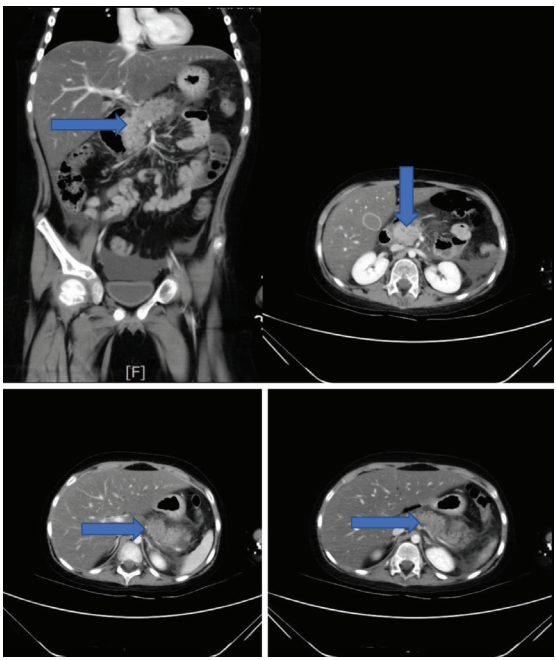
Altı yaşında erkek hasta Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Servisi'ne iştahsızlık, bulantı, karın ağrısı ve kusma şikayetleri ile başvurdu. Alınan anamnezde hastanın T-hücreli ALL tanısı ile çocuk hematoloji ve onkolojisi tarafından takipli, Berlin-Frankfurt-Münster ALL-IC 2009 protokolü ile kemoterapi kullandığı ve indüksiyon döneminde olduğu (indüksiyon fazı 43. gün) öğrenildi (indüksiyon fazında o ana kadar toplam 8 adet 5.000 IU/$m^2$/doz L-asparaginaz kullanılmıştı, en son dozun üzerinden 10 gün geçtiği öğrenildi).

Hastanın fizik muayenesinde genel durumunun orta, düşkün görünümde olduğu görüldü. Ağırlık 29 kg (97. p) boy 125 cm (50. p) karın muayenesinde barsak sesleri aktif, yaygın hassasiyet mevcuttu. Defans ve rebound alınmıyordu. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu yoktu.

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde ise; toplam lökosit sayısı: 3.100/$mm^3$, mutlak nötrofil sayısı: 1.000/$mm^3$, trombosit sayısı: 72.000/$mm^3$, hemoglobin: 12,4 g/dL, Na: 137 mEq/L, K: 4,1 mEq/L, Ca: 8,7 mg/dL, P: 2,7 mg/dL, aspartat aminotransferaz: 72 U/L, alanin aminotransferaz: 140 U/L, amilaz: 90/U (üst sınır 110) lipaz: 455 U/L (üst sınır 160), total bilirubin: 2,52 mg/dL, direkt bilirubin: 1,85 mg/dL olduğu görüldü.

Yukarıda bahsedilen değerler dışındaki tüm serum değerleri normaldi.

Hastanın çekilen bilgisayarlı tomografisinde (BT) pankreas boyutlarında artış, ödem ve kontürlerde silinme görüldü. Pankreatik nekroz izlenmedi pankreas başında 9 mm'lik lenf nodu ve batın içinde az miktarda serbest sıvı görüldü (Şekil 1). Hastaya akut pankreatit tanısıyla 2 L/$m^2$ $NaHCO_3$'lü i.v. sıvı ve kan/idrar kültürü




**Şekil 1.** Dört farklı kesitte pankreasın bilgisayarlı tomografi görüntüleri. Her dört kesitte de pankreas konturlarında düzensizleşme, ödem ve boyut artışı görülmektedir. Görüntüler pankreatit tanısı ile uyumludur (mavi oklar)

alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotik (piperasilin-tazobaktam) başlandı, oral alımı durduruldu, nazogastrik tüp takılarak izlem amacıyla çocuk hematoloji ve onkolojisi servisine yatırıldı. Hasta ateş, arteriyel tansiyon, açlık kan şekeri, elektrolitler, aldığı-çıkardığı sıvı dengesi açısından izleme alındı. Pantoprozol başlandı, olası viral etkenlerin dışlanabilmesi için viral panel gönderildi. Oral alımı kesildiği için hastaya total parenteral beslenme (TPB) düzenlendi. Ertesi sabah açlık kan lipidleri serum düzeyilerine bakıldı ve normal sınırlarda bulundu.

Hastanın direninden gelen olmadı, izlem boyunca ateşi olmadı ve pankreatite sebep olabilecek viral etkenlerin tümü negatif olarak bulundu. Günlük bakılan serum karaciğer enzimlerinde yükselme eğilimi olması üzerine pediyatrik gastroenterolojinin yorumu istendi. Öneri olarak; TPB'ye devam, hepatobilier ultrasonografi (USG) önerildi (normal olarak değerlendirildi). Hastanın 72 saatlik izlem sonrasında, karın ağrısının azalarak kaybolduğu, vital bulgularının dengeli olduğu görüldü, kusması olmadı, idrar çıkışı normal sınırlarda idi. Gaz ve gaita çıkışında sorun olmadı. Pankreas enzimleri düşme eğilimine girdi. Hastanın yatışının dördüncü gününde su ile oral alımı açıldı. Su içmeyi tolere eden hastaya ertesi gün yağsız süt ile rejim iki beslenmeye geçildi, sorunsuz olarak 5. ve 6. günleri geçiren hastaya kontrol görüntüleme yapıldı. Pankreas boyutlarının normale geldiği görüldü ve hasta birinci haftanın sonunda tam oral beslenmeye geçildi.

Alınan kan ve idrar kültürlerinde üreme olmayan, klinik bulguları düzelen ve laboratuvar değerleri normal sınırlara gerileyen hasta kemoterapisine kaldığı yerden başlanarak 16. günde taburcu edildi.

## Tartışma

ALL çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığıdır. Geçtiğimiz 5 dekatta kemoterapötik ajanların ortaya çıkışı, çalışma gruplarının kurulması, risk faktörlerinin daha iyi belirlenmesi, moleküler ve genetik bilimindeki gelişmelerle birlikte destek tedavilerin artması sonucunda pediyatrik ALL'de 5 yıllık sağkalım oranları %90'lı düzeylere kadar ulaşmıştır. Ancak tedavi ilişkili mortalite (TİM) halen aşılması gereken önemli bir sorun olarak durmaktadır. TİM'nin iyi bilinen nedenlerinden biri de L-asparaginaz toksisitesidir (1).

L-asparaginaz 1960'lı yıllarda tedavi protokollerine girmiş, çok fazla yan etkisi olmasına karşın benzersiz etki mekanizması sebebiyle ALL tedavilerinin vazgeçilmezi olarak halen değerini korumaktadır. L-asp asparagini parçalayarak, aspartik asit ve amonyağa çevirir, asparagin blastik hücreler sınırlı asparagine sentetaz aktivitesine sahip olduğu için esansiyel bir aminoasittir.

L-asparaginaz ilişkili pankreatit hafif enzimlerde yükselme, karın ağrısı gibi kendini sınırlayan bir hastalık olabileceği gibi hayatı tehdit eden multi enflamatuvar sendrom şeklinde de olabilir. Asparaginaz ile ilişkili pankreatitin kısa vadeli komplikasyonları arasında psödokistlerin gelişimi ve pankreas nekrozu bulunur. Uzun vadeli komplikasyonlar, kronik pankreatit ve diyabeti içerir. Asparaginaz ile ilişkili pankreatitin patofizyolojisi açıklanmayı beklemektedir (2). ALL tedavisi sırasında pankreatit gelişen hastalarda yaklaşık %2 kadar ölümle sonuçlanabilmektedir (1,3). L-asparaginazın neden olduğu pankreatitin patofizyolojik mekanizmaları bilinmemektedir. Çalışmalarda, hipotetik olarak özellikle karaciğer ve pankreas gibi yüksek protein döngüsüne sahip organlarda protein sentezinin azalmasından sorumlu olabileceğini ve sistemik asparaginin tükenmesinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (4). L-asparaginaz formlarının pankreatit gelişimi üzerinde risk açısından fark yaratmadığı düşünülmekle birlikte peg-asparaginazın iki kat fazla risk yarattığına dair yayınlar da vardır (5).

Akut pankreatit tanısında pediyatriye özgün olarak tanımlanmış kriterler yoktur. Tanıda gastroenterologların tanımladığı modifiye Atlanta kriterleri kullanılır:

1) Karın ağrısı (ani başlayan, genellikle epigastrik bölgede)

2) Pankreatik enzimlerde yükselme (en az x3 kat)

3) Görüntülemelerde pankreatit bulguları (BT, manyetik rezonans ya da USG olabilir).

Bu üç bulgudan ikisinin varlığı tanı koydurucudur (1). Pankreatit için risk faktörleri tam olarak bilinmese de arasında ileri yaş, hasta genetiği, kortikosteroidlerle eş zamanlı tedavi, tedavi yoğunluğu artışı üzerinde fikir birliği vardır (2,4).

Bizim hastamızda tüm bulgular mevcuttu. Pankreatit şüphesi olan ALL hastalarında hızlı davranılmalı, oral alımın kesilmesi, gastrointestinal sistemin dinlendirilmesi, direnaj, sıvı/kalori/TPB desteği, uygun antibiyotik lüzum halinde antifungal desteği, görüntülemeler ile cerrahi ihtiyacın değerlendirilmesi morbidite ve mortaliteyi önleyebilir. İzlem sırasında hiperglisemi ve daha nadiren hipoglisemi görülebilir. Bu durumda oktreotid denenebilir (4).

## Sonuç

L-asparaginaz ALL tedavisinin en azından şimdilik vazgeçilmez bir üyesidir. Yan etkilerinin iyi bilinmesi, erken tanı konması ve hızla destek tedavisi başlanması önemlidir. Gerekli olduğu anda cerrahi müdahale ve yoğun bakım desteğinin bulunması, uygun görüntüleme ve laboratuvar testlerinin her an çalışılıyor olması hayati öneme sahiptir. Dakikaların önemli olduğu, nispeten sık, kısa ve uzun vadede önemli kalıcı yan etkileri yanında ölümcül olabilecek bu tablonun önemini ve multidisipliner yaklaşımın vurgulamak istedik. Olgunun paylaşılması için ebeveynlerin yazılı ve sözlü olarak onamı alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. Lancet Oncol 2017;18:1238-48.
2. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. Br J Haematol 2012;159:18-27.
3. Wolthers BO, Frandsen TL, Abrahamsson J, et al. Asparaginase-associated pancreatitis: a study on phenotype and genotype in the NOPHO ALL 2008 protocol. Leukemia 2017;31:325-32.
4. Aydın Köker S, Oymak Y, Demirağ B, et al. Successful management of l-asparaginase-associated pancreatitis with octreotide and pegylated asparaginase in 2 patients with acute lymphoblastic leukemia: is there a different rare warning sign of hypoglycemia for l-asparaginase-associated pancreatitis? Clin Ther 2020;42:e82-e86.
5. Oparaji J-A, Rose F, Okafor D, et al. Risk factors for asparaginase-associated pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2017;51:907-13.

# Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocuk Hastada Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu

**Barış Kuşkonmaz**

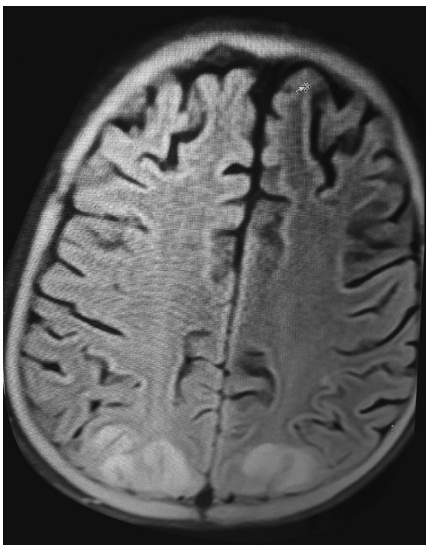
*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında nörolojik komplikasyon görüleme oranı %3-13 olup; "posterior reversibl ensefalopati (PRES)" başlıca nörolojik komplikasyonlar arasında yer almaktadır (1). Kliniko-radyolojik bir komplikasyon olan PRES, tipik olarak nöbet, bilinç durumunda değişiklik, görme bozukluğu ve baş ağrısı gibi akut nörolojik bulgular ile karakterizedir (1). Genel olarak geçici özelikte olup iyi prognoza sahiptir (1,2). Çeşitli çalışmalarda insidansının %1,6-4,5 arasında değiştiği bildirilmektedir (3). Serebrovasküler otoregülasyon bozukluğu sonucu gelişen bu komplikasyonda, tanıda altın standart manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). PRES tedavisi semptomatik yaklaşımları içerir (4). Bu yazıda kemoterapi sırasında PRES geliştiren bir ALL hastası sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On bir yaşında, pre-B-hücreli ALL (standart risk) tanısı konulan ve St Jude total XV protokokolü başlanan, nötropenik ateşe yönelik meropenem tedavisi verilen kız hastada; indüksiyon kemoterapisin 5. gününde baş ağrısı ve tansiyon değerlerinde yükseklik yaygın tonik klonik tarzda nöbet, bilinç bulanıklığı, görme kaybı gelişmiştir. Serum kalsiyum ve magnezyum düzeyleri normal sınırlarda olan hastada akut patolojiler açısından çekilen beyin bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki; "her iki frontoparietal alanda ve solda parietal lob düzeyinde kortikal ve subkortikal alanı etkileyen hipodansite (PRES açısından anlamlı olabilir)" şeklinde değerlendirilmiş ve takibinde çekilen kraniyal MRG; sağ posterior parietalde, solda postsantral sulkusa uzanan düzeyde posterior parietalde ve sağ frontalde kortikal-subkortikal T2 hiperintens, kontrast tutulumu gösteren, difüzyon ağırlıklı görüntülerde daha ziyade kolaylaşmış difüzyon özellikleri gösteren sahalar izlenmektedir" şeklinde raporlanmıştır (Resim 1). PRES sebebi ile kemoterapi protokolüne ara verilen, izleminde fokal ve yaygın nöbetleri olan, nöbetlerinin durdurulması için diazepam ve fenitoin gereksinimi olan hastada nöbetlerinin kontrolüne yönelik levetirasetam tedavisi başlanmıştır. Aynı zamanda dirençli hipertansiyonuna yönelik amlodipin, enalapril ve nifedipin tedavileri verilmiştir. İzlem ve tedavisine yoğun bakım ünitesinde devam edilen hastanın, hipertansiyonuna yönelik esmolol infüzyonu başlamıştır. Hastada yapılan elektroensefalografi (EEG) tetkiki; "artefaktsız alanlarda sağ hemisfer frontal bölgeden kaynaklanan diken dalga deşarjları sık aralıklarla izlenmiş bu EEG fokal epileptiform anomali ile uyumlu bulunmuştur"



**Resim 1.** Hastanın kraniyal MR görüntüsü
*MR: Manyetik rezonans*

şeklinde raporlanmıştır. Yoğun bakımda izlemi sırasında 48-72 saat içinde nöbetleri ve hipertansif değerleri kontrol altına alınmış, bilinç durumunda iyileşme sağlanmış, görme bozukluğu düzelmiştir. Takibinde yoğun bakımdan hematoloji servisine alınan hastada kemoterapi protokolüne devam edilmiştir. Sonraki izlemelerinde PRES ilişki herhangi bir şikayeti gözlenmemiş ve tam iyileşme sağlanmıştır. Hasta tedavi bitimi sonrası 3,5 yıldır tam remisyonda olarak izlenmektedir.

## Tartışma

ALL hastalarında PRES zamanlama olarak sıklıkla indüksiyon kemoterapisi sırasında gelişir (1). Nöbet en sık görülen bulgusudur ve aynı zamanda en sık başlangıç bulgusu olarak karşımıza çıkar. Diğer yaygın bulguları; farklı düzeylerde bilinç değişikliği, kortikal körlük, hemianopsi ve bulanık görme gibi görme ile ilgili problemler ve baş ağrısıdır. Nadiren hemiparezi ve afazi gibi fokal nöroloji bulgular izlenebilir (5).

PRES tanısında altın standart difüzyon ağırlıklı MRG'dir (4). PRES için tipik MRG bulgusu parietooksipital bölge ve bazen beraberinde frontal lob beyaz cevherin içeren vazojenik ödemdir (FLAİR veya T2-ağırlıklı kesitlerde hiperintensite ile karakterize). Her iki hemisfer sıklıkla asimetrik olacak şekilde etkilenebilir (5). Daha kolay ve hızlı bir şekilde sonuç elde edilmesi, kanama gibi nörolojik komplikasyonlara hızlı şekilde tanı konmasını sağlaması sebebi ile akut nörolojik bulgular gelişen hastalarda çoğunlukla ilk olarak BT tetkiki yapılmaktadır. Fakat BT nadiren PRES açsından anlamlı bulgu verir (4,5). Bu hastalarda EEG; spesifik nörolojik bulgunun epileptik veya non-epileptik özellikte olup olmadığını anlamak ve konvülzif olmayan status epileptikusun belirlenmesi için önemlidir (4).

Hipertansiyonun PRES gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Tansiyonda ani yükselme serebral otoregülasyon sınırını aşarak; vazodilatasyona, endotelyal sıkı bağlantı hasarlanması sonucunda vazojenik ödeme yol açar. Vazojenik ödemde kemoterapötik ilaçların doğrudan endotelyal sitotoksitesi de önemlidir. Kemoterapötikler ayrıca aksonal şişmeye neden olarak da PRES gelişimine katkıda bulunur (1). Çok ilaç içeren kemoterapi rejimlerinde PRES gelişiminden sorumlu olan tek bir ilacın belirlenmesi zordur. Kortikosteroilder, L-asparaginaz, metotreksat (inratekal) sorumlu olabilecek başlıca ilaçlardır (5). Semptomların düzelmesi sonrası kemoterapiye güvenli şekilde devam edilir (3).

PRES tedavisinde, üzerinde görüş birliğine varılmış bir yaklaşım yoktur (5). Antihipertansifler, antiepileptikler, PRES'ye neden olabileceği düşünülen tedavinin kesilmesini kapsayan destekleyici ve semptomatik yaklaşım tedavide önemlidir. Antiepileptik tedavi tipik olarak sekonder nöbet profilaksisi için endikedir (1). Valproik asit ve klonazepam, sitokrom p450'yi indüklemedikleri için fenitoin, karbamezapim ve fenobarbitale tercih edilir (1). Antikonvüzanların ne kadar süre ile kullanılacağı tartışmalıdır. Bazıları PRES semptomları

kaybolur kaybolmaz kesilebileceğini öne sürse de, genel görüş, tedaviye daha uzun süre (3-12 ay), EEG anormalliklerinin durumuna göre devam edilmesi yönündedir. Bunlarla birlikte, kalsiyum ve magnezyum değerlerinde düşüklük varsa düzeltilmesi tedavide önemlidir (1,5).

Başlangıç bulgularının yaşamı tehdit edici görünümde olmasından dolayı bu hastaların önemli bir kısmı yoğun bakım ünitesinde izlenir. Bu komplikasyonun seyri sırasında tekrarların olabileceği de akılda tutulmalıdır. PRES gelişen hastaların %90'ında kalıcı nörolojik hasar oluşmaksızın, tam nörolojik düzelme görülür. Kortikal körlük 48 saat içinde iyileşirken, diğer bulguların düzelmesi iki haftayı bulabilir (1). Bununla birlikte, PRES tanı ve tedavisi uygun şekilde yapılmaz ve gecikme olursa; özellikle serebral infarkt veya hemoraji varlığında, nörolojik sekel ve hatta ölüm görülebilir (2). Bu nedenle erken tanı ve uygun semptomatik tedavi bu hastalara yaklaşımda büyük önem taşır.

## Kaynaklar

1. Ghali MGZ, Davanzo J, Leo M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients: pathophysiology, diagnosis, and management. Leuk Lymphoma 2019;60:2365-72.
2. Çiftçi Sunak E, Özdemir N, Celkan T. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: Experience of a single center using BFM protocols. Pediatr Blood Cancer 2019;66:e27711.
3. Anastasopoulou S, Eriksson MA, Heyman M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics, risk factors, course, and outcome of disease. Pediatr Blood Cancer 2019;66:e27594.
4. Marady H, Tian J, Xie M, et al. Analysis of risk factors associated with poor outcome in posterior reversible encephalopathy syndrome after treatment in children: systematic review and meta-analysis. Front Neurol 2020;11:938.
5. Zama D, Gasperini P, Berger M, et al. A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centres: The challenge of posterior reversible encephalopathy syndrome. Eur J Haematol 2018;100:75-82.

# Lösemide Nadir Bir Enfeksiyon Komplikasyonu: BK Virüs Ensefaliti

**Başak Adaklı Aksoy[1], Ceyhun Bozkurt[2]**

*[1]Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi; Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü ve Kök Hücre Nakil Ünitesi, İstanbul*
*[2]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

BK virüs (polyomavirüs hominis tip 1) polyomaviridae ailesinden, genellikle çocukluk çağında üroepitelyal dokuya yerleşen ve latent kalan bir virüstür. Ancak lösemi gibi, kök hücre nakli gibi kazanılmış immün yetmezlik durumlarında reaktivasyona bağlı hemorajik sistit klinik tablosu görülebilir (1). Aynı zamanda BK virüs ile ilişkili nadir ensefalit tabloları da bildirilmiştir. Olgumuz sekonder immün yetmezlik zemininde gelişen bir BK ensefaliti olgusu olup, nadir görülen, tanı ve tedavisi zor bu enfeksiyon komplikasyonunu tartışmak istedik.

## Olgu Sunumu

Tarafımıza başvurusundan 2 yıl önce memleketinde B-kökenli lenfoblastik lösemi tanısı alan 13 yaşındaki kız hastamız, ilk tanısından bir yıl sonra idame tedavisi devam ederken izole kemik iliği relapsı tanısı almıştı. Güncel protokollere göre çok erken relaps kabul edilmiş, tedavisi UK akut lenfoblastik lösemi R3 protokolü yüksek risk koluna göre düzenlenmişti. Bu tedavi ile remisyona giren hastanın tedavisi tam uyumlu kardeşi olması sebebiyle fludarabin-sitarabin ve liposomal daunorubisinden oluşan nakil kolu ile devam ettirilmişti. Tedavi sonrası nakil planlanan hasta kök hücre nakli yapılabilmesi amacıyla tarafımıza yönlendirildi. Kliniğimize ilk başvurusunda genel durumu iyi olan ve lansky skoru 90-100 arası olan hastaya primer hastalığının değerlendirilmesi için kemik iliği aspirasyonu ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi yapıldı. Santral sinir sistemi tutulumu olmayan hastanın remisyonda olmadığı görülerek yeni tedavisi kloforabin (30 mg/m$^2$-4 gün), siklofosfamid (400 mg/m$^2$/gün-4 gün), etoposid (150 mg/m$^2$/gün-3 gün) olarak düzenlendi. Bu tedavi tamamlandıktan 5 gün sonra hasta febril nötropeni tablosu ile izleme alındı. Geniş spektrumlu antibiyotik ve destek tedavi altında izlenirken, izleminin 10. gününde annesi bilişsel fonksiyonlarında bir yavaşlama olduğunu, uyuma isteğinin arttığını ifade etti ancak klinik ve fizik muayene bulgularına yansıyan başka bir bulgusu yoktu. Üç gün sonra hastanın uykuya meyili arttı, izleminde hipertansiyon sorunu gelişti. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemelerinde; her iki frontoparietalde sentrum semiovale ve periventriküler ak maddede T2 ve sıvıyla zayıflatılmış inversiyon kurtarma (FLAİR) ağırlıklı kesitlerde

hiperintens görünümde hafif derecede difüzyon kısıtlaması, solda kaudat nükleus baş alt- medial bölümde 5 mm boyutunda T2 ve FLAİR ağırlıklı kesitlerde hiperintens, kontrast tutmayan bir sinyal değişikliği dışında patolojik bulgu saptanmadı. BOS incelemesinde direkt bakıda hücre görülmedi, BOS basıncı normaldi, kültür ve nadir etkenlerin gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) çalışmaları yapıldı. İlk santral sinir sistemi bulgusunun ortaya çıkmasından 5 gün sonra hastanın solunum paterni bozuldu, spontan solunumunun zayıflaması sebebiyle entübe edildi. Hastanın BOS incelemesinde BK virüs 57.150 kopya/mL pozitif tespit edildi eş zamanlı kan BK virüs düzeyi RT-PCR ile 1,536 kopya/mL idi. Bu bulgular ile hastaya intravenöz sidofovir tedavisi başlandı ve haftada 2 gün ve 1 mg/kg/gün dozunda, hidrasyon eşliğinde uygulandı. Hastanın klinik bulgularında hiçbir düzelme olmadığı gibi primer hastalığının da remisyona girmemesi sebebiyle terminal dönemde izlenmektedir.

## Tartışma

BK virüs (polyomavirüs hominis tip 1) erişkinlerde %90 oranında pozitiftir ve öncelikle renal epitelde olmak üzere beyin dokusu ve lenfositlerde latent olarak kalır. Latent virüs yoğun tedavi sebebiyle sekonder immün yetmezlik gelişen lösemi olgularında beklenmedik, nadir enfeksiyonlara yol açabilir. BK virüse bağlı ensefalit tablosu bunlardan biri olup klinik bulguları net olmayan, laboratuvarda spesifik tanısal değişiklikler yaratmayan bir enfeksiyondur ve çoğunlukla fatal seyreder (2). Hastalığın tanısının konulabilmesi spesifik çalışma gerektirdiğinden gerçek yaygınlığı bilinmemektedir. T-hücre disfonksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkar ve kök hücre nakli sonrası geç dönemde dahi yeterli immünoglobülin seviyelerine karşın gelişebildiği gözlenmiştir.

Bildirilen az sayıdaki olguda çoğunlukla bilinç değişikliği ve konfüzyon ile başlamış, fokal bulgulardan çok, baş ağrısı, irritabilite, ajitasyon gibi bulgular görülmüştür. Radyolojik bulgular da değişken olup daha çok olgumuzda olduğu gibi periventriküler değişiklikler, hafif kontrastlanma ve difüzyon kısıtlılığı gösterilmiştir. Tanıda altın standart beyin dokusunda BK virüsün gösterilmesidir ancak biyopsi özellikle böyle bir hasta grubunda tercih edilmeyebilir (3).

Spesifik tedavisi bilinmemektedir; intravenöz immünoglobülin, sidofovir ve leflunomide tedavisinin denendiği az sayıda erişkin olguda çoğunlukla mortal seyretmiştir. Olgu takdimi için hasta ailesinin onamı alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Bourlon C, Alamoudi S, Kumar D, et al. A short tale of blood, kidney and brain: BK virus encephalitis in an allogeneic stem cell transplant recipient. Bone Marrow Transplantation 2017;52:907-9.
2. Bennett SM, Broekema NM, Imperiale MJ. BK polyomavirus: emerging pathogen. Microbes Infect 2012;14:672-83.
3. Lee SY, Lee SR, Kim DS, et al. BK virus encephalitis without concurrent hemorrhagic cystitis in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. Blood Res 2013;48:226-8.

# Akut Lenfoblastik Lösemili Hastada Nötropenik Enterokolit İlişkili İnvajinasyon

**Begümhan Demir Gündoğan, Selma Ünal**

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Mersin*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocuklarda, uygulanan yoğun kemoterapi rejimleri ile hastaların hayatta kalma oranları artmakla birlikte, tedavi ilişkili komplikasyonlar ön plana çıkmaktadır (1,2). Bu komplikasyonlar arasında tiflitis hastalarda görülen en önemli gastrointestinal komplikasyonlar arasında yer almakta ve yaklaşık hastaların %5-10'u arasında görülmektedir. ALL'li hastalarda oldukça nadir görülen bir diğer gastrointestinal komplikasyon da invajinasyondur (3). Bu yazıda protokol 2 tedavisinin 26. gününde nötropenik ateş ve izlemde invajinasyon gelişen 10 yaşındaki erkek hastayı sunmak istedik. Bu olgu sunumu hazırlanırken hasta ve yakınlarından sözlü olarak onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

On yaşında erkek hasta; ateş, solukluk ve bacaklarda ağrı şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Fizik bakısında, solukluk ve tüm vücutta yaygın peteşileri mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde, beyaz küre $1,5x10^9$/L, hemoglobin 6,4 g/dL ve patelet $11x10^9$/L idi. Periferik yaymada atipik hücreler görülen hastanın kemik iliği aspirasyonunda %65 L1 tipi lenfoblastlar tespit edildi. Akım sitometri sonucu Pre-B ALL ile uyumlu bulundu, sitogenetik incelemede t(9;22) ve t(4;11) negatif olarak saptandı. Bu bulgularla hastaya ALL IC BFM 2009 protokolü başlandı. Sekizinci günde periferik yaymada $1x10^9$/L'nin altında blast saptanın hastanın, 15. ve 33. gün kemik iliği aspirasyonu sonucu M1 olarak değerlendirildi ve hasta orta risk olarak kabul edildi. Protokol 2 tedavisinin 26. gününde ateş ve karın ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran hastanın fizik bakısında karında yaygın hassasiyet ve defans saptandı. Çekilen ayakta direkt batın grafisinde hava sıvı seviyesi saptanmadı. Abdominal ultrasonografide ileo-ileal invajinasyon ile uyumlu bulgu saptanması üzerine hasta çocuk cerrahisi tarafından opere edildi. Aynı zamanda ağır nötropenisi de olan hastaya meropenem ve metranidazol tedavisi başlandı. Yirmi bir gün antibiyotik tedavisi verilen hastanın vital bulgularının ve laboratuvar bulgularının düzelmesi üzerine kemoterapisine kaldığı yerden devam edildi.

## Tartışma

ALL'li hastalarda klinik olarak önemli gastrointestinal komplikasyonlar görülebilirken, invajinasyon çok nadir görülen bir komplikasyondur. Yapılan bir çalışmada ALL'li hastaların %0,3'ü gibi çok düşük oranda

invajinasyona rastlanmıştır (1). Lösemili hastalarda invajinasyon oluşumunu potansiyel olarak açıklayabilecek birçok patojenik mekanizma vardır (3). Büyümüş lenf düğümleri, trombositopeni veya koagülopatiye bağlı gelişen bağırsaktaki hematom ve sonrasında kanın intramural ekstravazasyonu, kemoterapi toksisitesi ve tiflitise bağlı barsak enflamasyonu bu mekanizmalar arasında yer almaktadır (2,3). Klinik bulgulardaki değişkenlik sebebiyle invajinasyonun preoperatif tanısı oldukça zordur. Çoğu zaman tiflitis tablosu ile birlikte olabileceği için karın ağrısı, karında hassasiyet, defans, bulantı ve kusma gibi şikayetleri olan hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka invajinasyon da düşünülmeli ve uygun görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır. Genellikle abdominal ultrasonografi ile tanı konulurken, klinik olarak şüphelenilen ancak abdominal ultrasonografisi normal saptanan hastalarda bilgisayarlı tomografi çekilmesi de düşünülmelidir.

## Kaynaklar

1. Nylund CM, Denson LA, Noel JM, et al. Bacterial enteritis as a risk factor for childhood intussuception: a retrospective cohort study. J Pediatr 2010;156:761-5.
2. Arestis NJ, Mackinlay GA, Hendry GM, et al. Intussusception in children with ALL receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. Pediatr Blood Cancer 2005;45:838-40.
3. Altınel E, Yarali N, Isık P, et al. Typhlitis in acute childhood leukemia. Med Princ Pract 2012;21:36-9.

# İndüksiyon Tedavisinde Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

**Bilgen Işık**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Bursa*

## Giriş

Veno-oklüziv hastalık olarak da adlandırılan sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) hematopoetik kök hücre naklinin yüksek yoğunluklu kemoterapi ile ilişkili, yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur. Nadiren konvansiyonel kemoterapi ile ilişkili olarak da oluşabilmektedir. İndüksiyon tedavisinin yedinci gününde SOS gelişen akut lenfoblastik lösemi olgusu sunulacaktır.

## Olgu Sunumu

Karın ağrısı ve şişliği ile başvuran 3 yaşındaki erkek hastanın muayenesinde karaciğer ve dalak kot altında 10 cm ele gelmekteydi. Lökosit sayısı: 43.000/$mm^3$, trombosit sayısı: 7.000/$mm^3$, hemoglobin değeri: 4,1 gr/dL idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, bilirubin değeri normal olup laktat dehidrogenaz değeri: 599 U/L, albümin: 2,9 gr/dL, ferritin: 1.400 ng/dL idi. Kemik iliği aspirasyonunda %95 oranında L1 morfolojili lenfoblast hastanın akım sitometrik incelemesi CALLA+ erken B-hücreli lösemi ile uyumluydu. ALL IC-BFM 2009 protokolüne göre indüksiyon tedavisi başlanan hastanın 4. gününde idrar çıkarımında azalma sebebi ile diüretik ihtiyacı oldu. Beşinci gününde karaciğer ve dalak kot altında halen 8 cm ele gelmekteydi. Yedinci gününde takipne, dispne, $O_2$ satürasyonunda düşme, şiddetli karın ağrısı, batın distansiyonunda artma gelişti. Muayenesinde karaciğerin belirgin büyüdüğü ve ağrılı olduğu görülen hastanın total bilirubin değeri 4,5 mg/dL'ye artmıştı ve direkt bilirubin hakimiyeti mevcuttu. Alkalen fosfataz değeri, renal fonksiyonları ve karaciğer enzimleri normaldi. Albümin değeri 2,6 gr/dL idi. Portal sistem Doppler ultrasonografi normaldi. Plevral, perikardiyal ve peritoneal alanlarda sıvı birikimi mevcuttu. Hastada ağrılı hepatomegali, karın çevresinde artış ve direkt bilirubinemi olması sebebi ile SOS düşünüldü. Genel durumu kötü olan hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Plazmaferez ve defibrotid 25 mg/kg/gün dozunda başlandı. Sıvı kısıtlaması, elektrolit desteği, diüretik, ursodeoksikolik asit tedavileri ve albümin desteği verildi. Kemoterapisine devam edildi. Karın ağrısı ve 3. boşluk sıvıları tedavinin 3. gününden sonra azalmaya başladı. Tanı anından itibaren dirençli ateşleri olan hastanın kan kültüründe *Acinetobacter* üredi. SOS'ye yol açabilecek risk faktörleri araştırıldığında sitomegalovirüs (CMV) serolojisinin negatif olduğu, protein C, protein S ve antitrombin-3

düzeylerinin normal olduğu, genetik olarak tromboza neden olabilecek mutasyon taşımadığı görüldü. Hasta son 3 yıldır remisyonda takip edilmektedir. Hastanın ebeveyninden bilimsel amaçla klinik verilerinin kullanıldığına dair onam alınmıştır.

## Tartışma

SOS, sinüzoidal endotelyal hücrelerinde toksik hasarın bir sonucudur, ardından pıhtılaşma ve fibrinoliz arasındaki dengenin bozulması, trombositlerin agregasyonu, fibrin birikimi ve hepatik sinüzoidlerin tıkanması gelir. SOS sıklıkla kök hücre nakli komplikasyonu olarak görülmekle birlikte solid tümörler ve hematolojik malignitelerde konvansiyonel kemoterapi sırasında da ortaya çıkabilir. Nakil dışı SOS için risk faktörlerinin bazıları küçük yaş, yüksek ferritin düzeyleri, sepsis, primer hastalığın lösemi olması, dalak volümü, CMV enfeksiyonu, hipoalbüminemi, protein C ve antitrombin-3 eksikliği, MTHFR C677T/A1298C, trombosit refrakterliğidir (1,2). Hastamız yaş, lösemi teşhisi, ileri derecede büyümüş dalak, hipoalbüminemi ve yüksek ferritin düzeyi sebebi ile SOS için risk grubundaydı. SOS teşhisinde uzun yıllar erişkin hasta popülasyonu için Modifiye Seattle kriterleri ve Baltimore kriterleri kullanılmıştır. Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu (EBMT) yetişkince çocuk hastalar için yeni tanı kriterlerini belirlemiştir (Tablo 1). Hastamız

**Tablo 1. SOS/VOD teşhisinde kullanılan kriterler (4)**

| Modifiye Seattle kriterleri | Baltimore kriterleri | Yetişkin hastalar için yeni EBMT kriterleri | | Çocuk hastalar için yeni EBMT kriterleri |
|---|---|---|---|---|
| | | Klasik VOD/SOSa | Geç başlangıçlı VOD/SOSb | Başlangıç zamanı sınırsız |
| Aşağıdakilerden en az ikisinin HSCT sonrası 20. günden önce varlığı: | HSCT sonrası 21. günden önce ≥2 mg/dL bilirubin varlığı ve aşağıdakilerden en az ikisi: | Bilirubin ≥2 mg/dL ve aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı | 21. günden sonra klasik VOD/SOS veya<br>histolojik kanıtlanmış VOD/SOS veya<br>aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı: | Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı |
| Bilirubin ≥2 mg/dL | | | Bilirubin ≥2 mg/dL | Art arda üç günde yükselen bilirubin veya<br>72 saat içinde bilirubin ≥2 mg/dL |
| Hepatomegali, sağ üst kadran ağrısı | Hepatomegali | Ağrılı hepatomegali | Ağrılı hepatomegali | Hepatomegali |
| Açıklanamayan >%2 kilo alımı olan veya olmayan asitler | Kilo alımı >%5 | Kilo alımı >%5 | Kilo alımı >%5 | Diüretik kullanımına karşın art arda 3 günde kilo alımı veya kilo alımı >%5 |
| | Asit | Asit | Asit ve hemodinamik ve/veya USG ile kanıtlanmış VOD/SOS | Asit<br>Açıklanamayan tüketim ve transfüzyon refrakter trombositopeni |

VOD: Veno-oklüziv hastalık, SOS: Sinüzoidal Obstrüksiyon sendromu, HSCT: Hematopoietik kök hücre nakli, USG: Ultrasonografi, EBMT: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu

hiperbilirubinemi, hepatomegali, karın ağrısı ve assit olması sebebi ile SOS tanısı aldı. Destek tedavilerin yanında steroid, plazmaferez, ursodeoksikolik asit uzun yıllardır SOS tedavisinde kullanılmakta iken 2013 yılından itibaren EBMT tedavide defibrotidi önermektedir. Defibrotid adenozin reseptör aktivitesine sahip polideoksiribonukleotiddir. Profibrinolitik, antitrombotik, anti-enflamatuvar, anti-iskemik, anti-adeziv ve endotel koruyucu özelliklere sahiptir (3,4). Hastamızda defibrotidin destek tedavileri ile birlikte kullanımı hızlı klinik yanıt ve düzelme ile sonuçlanmıştır.

## Kaynaklar

1. Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk factors for development of and progression of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:1271-80.
2. Pawlik-Gwozdecka D, Irga-Jaworska N, Tomaszewski M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome in a paediatric patient with acute lymphoblastic leukaemia after completion of reinduction therapy according to ALL Intercontinental Berlin-Frankfurt-Münster 2009. Contemp Oncol (Pozn) 2018;22:266-9.
3. Duncan C, Kahn J, Grupp SA, et al. Recent developments with defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. Expert Opin Orphan D 2019;7:337-47.
4. Richardson PG, Triplett BM, Ho VT, et al. Defibrotide sodium for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. Expert Rev Clin Pharmacol 2018;11:113-24.

# İndüksiyon Tedavisinde Wernicke Ensefalopatisi Gelişen Miyeloid Lösemili İki Olgu

**Bilgen Işık[1], Arzu Ekici[2], Elif Güler Kazancı[1]**

*[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü, Bursa*
*[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nöroloji Bölümü, Bursa*

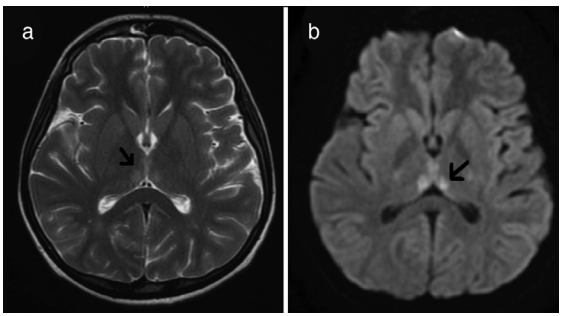
## Giriş

Tiyamin eksikliğine bağlı kuru beriberi (nöropati), yaş beriberi (nöropati, konjestif kalp yetmezliği), gastrointestinal sistem beriberisi (karın ağrısı, bulantı, kusma, laktik asidoz) ve Wernicke ensefalopatisi (mental durum değişiklikleri, oftalmopleji/nistagmus, gövde ataksisi) olmak üzere farklı klinik tablolar görülebilmektedir. Burada gastrointestinal sistem beriberisi ve Wernicke ensefalopatisi olan lösemili iki hasta sunulmuştur.

## Olgu Sunumları

### Olgu 1

Bir aydır devam eden menoraji şikayetiyle başvuran 16 yaşındaki hastanın pansitopenisi olması sebebi ile yapılan kemik iliği aspirasyonu sonrasında akut miyeloid lösemi (AML)-M0/M1 tanısı konuldu. Göğüs ağrısı olan hastanın elektrokardiyogramda (EKG) V5-V6 derivasyonlarında T-negatifliği, ekokardiografide orta derecede mitral yetmezliği ve septal hipertrofi ve plevral efüzyonu mevcuttu. AML-BFM 2013 protokolüne göre indüksiyon tedavisi başlandı. Tedavi sırasında oral alımı bozulan, aralıklı kusmaları olan hastanın 10 kg kaybı oldu. TPN desteği başlandı. Tedavinin 11. gününde bulantı, şiddetli karın ağrısı ve ateş şikayeti başladı. Muayenesinde sağ alt kadran hassasiyeti ve şiddetli karın ağrısı olması sebebiyle apendektomi yapıldı. Apendektomi sonrası kusması azalan hastanın karın ağrısı devam etti. Opreasyondan sonraki üçüncü günde görmesi azalan hastanın fundoskopik muayenesinde retinal kanama saptandı. Çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) normaldi. Karın ağrısı şikayeti devam eden hastanın, 17 gün sonra bilateral horizontal nistagmusu ve ataksi şikayeti başladı. Alt ekstremite derin tendon refleksleri azalmıştı. Tekrar çekilen kraniyal MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde bilateral medial talamusda ve periakuaduktal gri cevherde hiperintens lezyonlar saptandı (Şekil 1). Klinik ve MRG bulguları ile Wernicke ensefalopatisi tanısı konuldu.

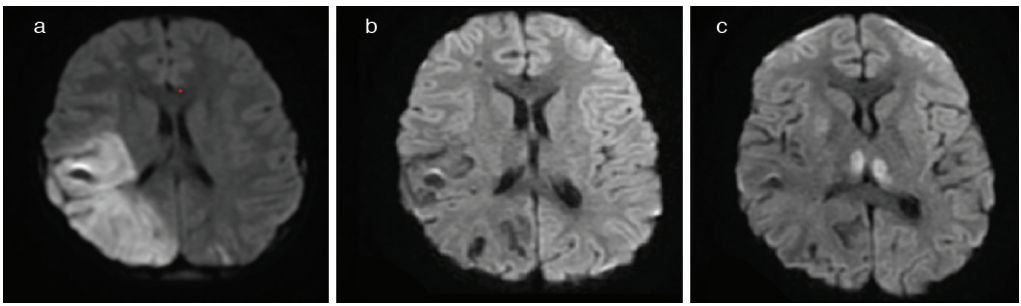



**Şekil 1.** T2 bilateral medial talamusda hiperintens lezyonlar

Apendektomi sonrası düzelmeyen karın ağrısı ve apendektomi sonrası üçüncü gün retinal hemoraji saptanan hastanın bulantı, kusma ve karın ağrısı ise gastrointestinal beriberi ile ilişkili olduğu düşünüldü. Yüksek doz tiyamin (vitamin B1) intravenöz olarak başlandı. Tiyamin tedavisinin 3. gününde nistagmus düzeldi. Diğer nörolojik ve gastrointestinal şikayetler ile EKG bulguları 15 gün içerisinde tamamen düzeldi.

## Olgu 2

Bir aydır devam eden ateş şikayeti ile başvuran 8 yaşındaki kız hastanın lökositoz, anemi ve trombositopenisi mevcuttu. Kemik iliğinde kelebek kanadı şeklinde miyeloblastlar görüldü. Mikrogranüler promiyelositik lösemi teşhisi ile ATRA başlanan hastanın t(15:17) pozitif saptandı. AML-BFM 2013 protokolüne göre indüksiyon tedavisi başlandı. İndüksiyon tedavisinin ikinci gününde 2 kez sol fokal nöbeti olan hastanın çekilen difüzyon MRG'de sağ paryetooksipital bölgede akut infarkt saptandı (Şekil 2a). Enoxaparin başlandı. Şiddetli baş ağrısı ve baş dönmesi olan hastanın her iki gözünde içe kayma ve dışa bakış kısıtlılığı mevcuttu. İndüksiyon tedavisinin son gününde intratekal tedavi sırasında beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncının 66 cm $H_2O$ olarak ölçüldü. Eş zamanlı boşaltıcı lomber ponksiyon (LP) yapılarak asetozolamid başlandı. Boşaltıcı LP sonrası şikayetlerinde belirgin gerileme saptandı, sağ gözdeki içe kayma ve dışa bakış kısıtlılığı belirgin oranda düzeldi. Ancak iki gün sonrasında baş dönmesi ve baş ağrısı şikayetlerinin tekrar başlaması üzerine boşaltıcı LP tekrarlandı ve BOS basıncı 80 cm/$H_2O$ ölçüldü. Asetozalamid dozu artırıldı. Bu dönemde hastanın beslenememesi sebebi ile TPN başlandı. Bulantı, kusma ve karın ağrıları başlayan hastanın 7 kg kaybı oldu. Tedavinin 28. gününde 2. indüksiyon tedavisinde BOS basıncı 33 cm $H_2O$ olarak ölçüldü. Bir gün sonra ani görme kaybı gelişen hastanın çekilen kontrol MRG'de sağ parietotemporoksipital lob düzeyinde subakut infarktla uyumlu bulgular saptandı (Şekil 2b). Bilateral mediyal talamuslarda difüzyonda hiperintens alanlar izlendi (Şekil 2c). Hasta nörolojik ve nöroradyolojik bulguları ile Wernicke ensefalopatisi olarak




**Şekil 2.** a) MRG'de sağ paryetooksipital bölgede akut infarkt, b) sağ parietotemporoksipital lob düzeyinde subakut infarktla, c) bilateral medial talamuslarda difüzyonda hiperintens alanlar

*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*

değerlendirildi. Gastrointestinal sistem bulguları da tiyamin eksikliğine bağlı olarak düşünüldü. Yüksek doz intravenöz tiyamin tedavisi başlandı. Tedavinin üçüncü gününde nörolojik bulguları hızlı düzeldi. İştahında ve kilo alımında artış oldu. Her iki hastanın ebeveynlerinden bilimsel amaçla klinik verilerinin kullanıldığına dair onam alınmıştır.

## Tartışma

Tiyamin (vitamin B1) enerji ve NADPH üretimi, membran ve sinir iletiminde rol alan bir vitamindir. Eksikliğinde Krebs döngüsünün ve pentoz fosfat yolunun işlev bozukluğuna ve beyinde sitotoksik ödem ve vazojenik ödem gelişimine neden olur (1). Tiyamin eksikliğinin en sık sebebi kronik alkolizmdir. Dengesiz beslenme, kemoterapi, gastrointestinal cerrahi ve fistül, tiyamin desteği olmaksızın uzun süreli intravenöz beslenme, hiperemezis gravidarum, açlık oruçları, AIDS, diyaliz, parenteral beslenme, anoreksi, enfeksiyon ve tiroit hastalıklarında da tiyamin eksikliği oluşabilir. Maligniteli hastalarda oral tiyamin alımının azalması, kaşeksi, gastrointestinal problemler ve kullanılan kemoterapötiklerin tiyamini inaktive etmesi tiyamin eksikliğin en önemli nedenleridir (2). Tiyamin eksikliğinde Wernicke ensefalopatisi, kuru beriberi, yaş beriberi ve gastrointestinal beriberi gibi multisistemik bulguların yanında taşikardi, dispne ve hastamızda olduğu gibi elektrokardiyografik anormallikler de görülebilir (3).

Wernicke ensefalopatisi ensefalopati, okülomotor disfonksiyon ve ataksisini içeren tedavi edilmezse geri dönüşümsüz anterograd ve retrograd amnezi, konfabülasyon ve apati ile karakterize Korsakoff sendromu ile sonuçlanabilen ve ölümcül olabilen akut nörolojik bir bozukluktur (2-4). Teşhis öncelikle klinik ile konur. Ancak Wernicke ensefalopatisi triadı olguların sadece %10'unda tanımlanmıştır. Oftalmoparezi ve nistagmus dışında lateral rektus felci, konjuge bakış felci, eşit olmayan pupiller, papilödem gibi oküler bulgular yanı sıra iki olgumuzda da olduğu gibi retina kanama görülebilir. Tipik olarak Wernicke ensefalopatisinin MRG bulguları bilateral mediyal talamus tutulumudur (5,6). Bizim olgularımızda da olduğu gibi çoğu zaman tanının akla getirilmesini sağlamaktadır.

Kronik hastalığı olan ve beslenemeyen hastalarda gastrointestinal sistem (GİS) veya nörolojik bulguların varlığında tiyamin eksikliği akla getirilmelidir. İki olgumuzda da GİS ve gelişen nörolojik bulgular sebebiyle çekilen kraniyal MRG'de bilateral simetrik mediyal talamus tutulumu ile tanı konulmuştur. Yüksek doz tiyamin tedavisi ile GİS ve nörolojik sistem bulgularının düzelmesi ve ilk hastadaki EKG bulgularının kaybolması ile de teşhisimizi doğrulamış olduk.

## Sonuç

Beslenme sorunu olan kanser hastalarında GİS veya nörolojik sistem bulguları varlığında tiyamin eksikliği akla getirilmelidir. Tiyamin eksikliğinden şüphelenildiğinde morbidite ve mortaliteyi önlemek için acil tedavi başlanması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Galvin R1, Bråthen G, Ivashynka A, et al; EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol 2010;17:1408-18.
2. Sinha S, Kataria A, Kolla BP, et al. Wernicke encephalopathy-clinical pearls. Mayo Clin Proc 2019;94:1065-72.

3. Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ, et al. Preventing Wernicke's encephalopathy in anorexia nervosa: a systematic review. Psychiatry Clin Neurosci 2018;72:774-9.
4. Kızılocak H, Özdemir GN, Dikme G, et al. Wernicke's Encephalopathy in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia. Turk J Haematol 2017;34:99-100.
5. Ota Y, Capizzano AA, Moritani T, et al. Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings. Jpn J Radiol 2020;38:809-20.
6. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke_s encephalopathy: review of the literature. AJR Am J Roentgenol 2009;192:501-8.

# Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Olguda Gelişen Hipertrigliserideminin Plazmaferez ile Başarılı Tedavisi

**Burcu Akıncı**

*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acıbadem Altunizade Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

Hipertrigliseridemi; akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavi sürecinde kullanılan kemoterapi ilaçlarına bağlı olarak sıklıkla görülen bir komplikasyondur. Bu ilaçlardan en sık L-asparaginaz ve steroidler suçlanmaktadır. Her iki kemoterapi ajanı da indüksiyon ve reindüksiyon sırasında yoğun olarak kullanılmaktadır. Hipertrigliseridemi; asemptomatik transaminazemiden, pankreatit ve hayatı tehdit eden tromboz veya hiperviskozite sendromuna kadar değişen tablolara neden olabilir (1). Burada ALL tedavisi gören bir olguda gelişen hipertrigliserideminin erken dönemde plazmaferez yöntemi ile başarılı şekilde tedavisi sunulacaktır.

## Olgu Sunumu

T-hücreli ALL sebebi ile takip edilen 16 yaşındaki erkek hasta, ALL IC-BFM 2009 protokolüne göre orta risk grubunda tedavi edilmekteydi. Ailesinde hiperlipidemi öyküsü bulunmayan hastanın, tedaviye başlamadan önce bakılan trigliserid, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değerleri normaldi. İndüksiyon, intensifikasyon ve konsolidasyon kürleri protokole uygun şekilde sorunsuz olarak verildi. Reindüksiyon tedavisinin birinci fazı başlandı (deksametazon 10 mg/m$^2$/gün, 1-30. günlerde, vinkristin 1,5 mg/m$^2$/doz, 8, 15, 22, 29. günlerde, doksorubisin 30 mg/m$^2$/doz, 8, 15, 22, 29. günlerde, L-asparaginaz 10.000 IU/m$^2$/doz, 8, 11, 15, 18. günlerde). Reindüksiyon öncesinde bakılan trigliserid değeri 256 (50-150) mg/dL, total kolesterol ise 225 (82-200) mg/dL olarak saptandı. Diyeti yağdan fakir olarak düzenlendi. Tedavinin 14. gününde karın ağrısı sebebi ile başvurdu. Eşlik eden kusma, ishal, kabızlık, ateş yüksekliği veya başka bir şikayeti yoktu. Fizik muayenesinde vital bulguları stabildi. Batın muayenesinde patolojik bulgu yoktu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Yapılan tetkiklerde; alanin aminotransferaz: 45 IU/L, aspartat aminotransferaz: 55 IU/L, trigliserid: 1,446 (50-150) mg/dL, kolesterol 236 (82-200) mg/dL, LDL: 131 (50-130) mg/dL, VLDL: 225 (10-40) mg/dL, HDL: 15 mg/dL (>40), amilaz: 46 U/L (<106), lipaz: 177 (145-216) olarak saptandı. Diğer biyokimyasal değerleri normaldi. Batın ultrasonografisi olağandı. Hasta hospitalize edilerek intravenöz hidrasyon başlandı. Ertesi

gün plazmaferez yapıldı. Aferez işlemi için Fresenius cihazı kullanıldı. Plazma değişimi 1/1,5 volüm olarak gerçekleştirildi. Replasman sıvı olarak taze donmuş plazma kullanıldı. İşleme bağlı olarak herhangi bir komplikasyon gelişmedi. İşlemin 24 ve 48 saat sonrasında bakılan trigliserid değerleri 296 ve 115 mg/dL, kolesterol değerleri ise 199 ve 190 mg/dL olarak saptandı. Hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının hızlıca düzelmesi sebebi ile tedavisine ara verilmeden devam edilebildi. Sonrasında da trigliserid ve kolesterol değerlerinde yükselme görülmedi. Şu an idame tedavisi sürmektedir.

## Tartışma

ALL tedavisi sırasında steroidlerin ve L-asparaginazın birlikte kullanımı serum lipid düzeylerinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bu süreçte gelişen hipertrigliserideminin muhtemel oluşum mekanizması lipoprotein lipazın inhibisyonu, hepatik lipoprotein sentezinin azalması ve VLDL sentezinin artmasıdır (1). Hastaların bir kısmı uzun süre asemptomatik olabileceğinden belli aralıklarla kolesterol ve trigliserid düzeylerinin ölçülmesi önerilir. Asemptomatik olan hastalarda transaminaz artışı, psödohiponatremi, lipemik görünümde serum gibi durumlar uyarıcı olmalıdır (2). Hipertrigliserideminin sebat etmesi durumunda ise; tromboz, pankreatit gibi ciddi komplikasyonlar ve hatta ölüm riski ortaya çıkabilir. Özellikle trigliserid seviyesi >1,000 mg/dL olduğunda pankreatit riski çok yüksektir (3). Hipertrigliseridemisi olan hastalarda düşük yağlı diyet, omega-3 ve fibrat kullanımı ön planda tercih edilmekle beraber standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Diyet ve diğer medikal tedaviler ile trigliserid düzeylerinin uzun zamanda normale döndüğü bilinmektedir. Olgularda gelişen ciddi komplikasyonlar sebebi ile tedaviye uzun süre ara verilmesinin gerekebileceği ve hatta çoğunda sorumlu olan ajanın tekrar uygulanmadığı bilinmektedir. Bu nedenle hızlı bir şekilde tedavinin düzenlenip, trigliserid seviyesinin düşürülmesi önem kazanır. Plazmaferez; hastalıkların patogenezinde rol oynayan immünokomplekslerin, immünoglobülinlerin, makromoleküllerin ve sitokinlerin uzaklaştırılmasını sağlayan, gittikçe yaygınlaşan endikasyon listesine sahip bir tedavi yöntemidir. Ayrıca plazmaferez, trigliserid seviyesini hızlıca düşürebilecek etkin bir yöntemdir (4). Literatürde plazmaferez yapılan olgulara bakıldığında genellikle hipertrigliseridemiye sekonder gelişen ciddi komplikasyonlarda tercih edildiği görülmektedir (5). Ancak bu aşamadan sonra uygulanması, lösemi tedavisinde gecikme dolayısıyla relaps riskini artırıcı bir faktördür. Bu nedenle bizim olgumuzda olduğu gibi relaps riski yüksek olan olgularda tedaviyi kesintiye uğratmamak için, hızlı bir şekilde trigliserid düzeyini düşürebilecek aferez yönteminin tercih edilmesi uygun olabilir.

## Kaynaklar

1. Galindo RJ, Yoon J, Devoe C, et al. PEG-asparaginase induced severe hypertriglyceridemia. Arch Endocrinol Metab 2016;60:173-7.
2. Hijiya N, Van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2016;57:748-57.
3. Bhojwani D, Darbandi R, Pei D, et al. Severe Hypertriglyceridemia During Therapy For Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Eur J Cancer 2014;50:2685-94.
4. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. J Clin Apher 2019;34:171-354.
5. Zawitkowska J, Lejman M, Zaucha-Prażmo A, et al. Severe drug-induced hypertriglyceridemia treated with plasmapheresis in children with acute lymphoblastic leukemia. Transfus Apher Sci 2019;58:634-7.

# Akut Miyeloid Lösemili Bir Çocukta Pulmoner Kist Hidatik

**Büşra Topuz Türkcan, Zühre Kaya**

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara*

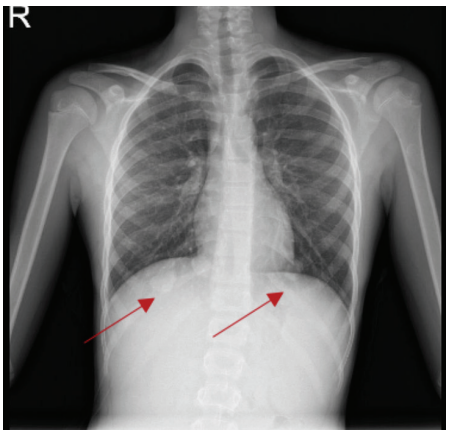
## Giriş

Kist hidatik, *Echinococcus granulosus* isimli parazitin yaşam siklusunu ana konak olarak çiğ etle beslenen köpek, kurt gibi hayvanlarda tamamladıktan sonra kontamine olmuş yiyeceklerle insana bulaşan zoonotik bir hastalıktır (1). Bu hastalıktaki kistler enfekte insanların %50-70'inde karaciğere, %10-30'unda akciğere ve %10'unda diğer organlara yerleşir. Akciğerde sağ tarafa yerleşim oranı yüksek olup nadiren bilateral yerleşim bildirilmiştir (1). Solid tümörlü olgularda tarama esnasında kist hidatikli olgular bildirilmesine karşılık lösemili olgularda kist hidatikle ilgili sadece bir olgu sunumu bulunmuştur (2,3).

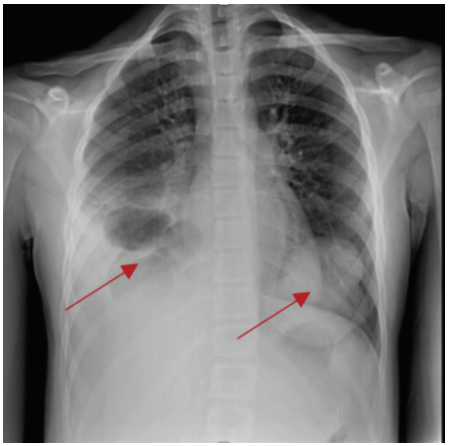
Bu yazıda akut miyeloid lösemi (AML) tedavisi sonrası geç tanı alan bilateral pulmoner kist hidatik olgusunu sunduk.

## Olgu Sunumu

Dış merkeze ateş, öksürük yakınması ile başvuran 13 yaşında erkek hastada bisitopeni ve lökositoz saptanması üzerine merkezimize yönlendirildi. Periferik yayma ve kemik iliğinde yaygın blastları olan hastanın akım hücre ölçer incelemesinin AML ile uyumlu olduğu saptandı. Sitogenetik testinde t(8;21) pozitifti. AML-MRC-12 kemoterapi protokolü başlanması planlanan hastanın ateş, öksürük yakınmalarına takipne ve hipoksi de eklenmesi üzerine toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Her iki akciğer alt lobda en büyüğü sağ akciğerde yaklaşık 20 mm birkaç adet nodüler lezyonun lösemik tutulumla uyumlu olabileceği belirtildi. Antibiyotik tedavisi ile ateşi düşen ve solunum sıkıntısı düzelen hastaya ilk kür kemoterapisi başlandı. Protokole göre iyi risk kriterlerini taşıyan hastaya toplam 4 kür kemoterapi uygulandı. Kemoterapi sırasında uzun süreli nötropenik dönemleri ve ateşleri oldu. Enfeksiyon bölümü önerileriyle geniş spektrumlu antibiyotikler ile uzamış febril nötropenik epizodunda da lipozomal amfoterisin uygulandı. Ayaktan izlemin 18. ayında ateş, öksürük ve dispne ile acile başvurduğu öğrenildi. Çekilen akciğer grafisinde hiler lenf nodlarında genişleme, sağ akciğerde hava sıvı seviyesi veren kistik görünüm saptandı. Sol akciğerde iki adet radyoopak kitle lezyon mevcuttu (Şekil 1). BT'de sağ akciğer alt lobda sıvı içerisinde yüzen membranı olan kistik lezyon saptandı. Tarif edilen lezyonun aksiyel boyutu yaklaşık 90x60 mm olup ayırıcı tanıda kist hidatik düşünüldü. Mevcut hava sıvı seviyelenmesinin kist rüptürüne bağlı olabileceği düşünüldü. Sol akciğer alt lob posteriorda 80x60 mm




**Şekil 1.** Lösemi tanı anında akciğer grafisi (subdiyafragmatik bölgede aşikar olmayan 2 nodül)



**Şekil 2.** Kist hidatik tanı anında akciğer grafisi (supradiyafragmatik bölgede aşikar 2 nodül)

boyutlarında sınırları düzgün ikinci bir kistik lezyon saptandı ve bu lezyonun da kist hidatik ile uyumlu olabileceği düşünüldü. Abdomen ve beyin BT'de patoloji saptanmadı. Kist hidatik serolojik testleri negatif olan hastaya enfeksiyon bölümü önerisiyle albendazol başlandı. Genel durumu düzelip hipoksisi geçince önce sol akciğer 1 ay sonra sağ akciğere kistektomi yapıldı. Patoloji sonucu kist hidatik olarak raporlandı. Hastanın önceki görüntülemeleri tekrar değerlendirildi (Şekil 2). Tanı anında çekilen toraks BT'deki her iki akciğer alt zonlardaki yaklaşık 20 mm boyutlarındaki nodüler lezyonların kist hidatik ile uyumlu olabileceği düşünüldü. Ayrıca hastanın febril nötropeni dönemlerinde çekilen akciğer grafilerinde her iki akciğer alt loblarında diyafram altında düzgün sınırlı radyoopak şüpheli oval lezyonlar dikkati çekti. Operasyonları başarılı geçen hastanın izlemi devam etmektedir. Hasta onamı alınmıştır.

## Tartışma

Kist hidatik ülkemizde yaygın ve önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Kanserli ve travmalı hastalarda yapılan kapsamlı bir araştırmada kist hidatik sıklığı kanserli hastalarda %0,2 travmalı hastalarda %2 bulunmuştur (2). Kanserli olgularda daha düşük sıklıkta kist hidatik bulunması, kanserli hücrelerle kistlerdeki antijenik benzerlik sonucu kistlerin makrofaj aktivasyonuna yol açarak ve anjiyogenezi inhibe ederek kanserden koruyucu bir etki yaratabileceği ile açıklanmıştır (2). AML tanısı konulan bir hastada ilk tanıda karaciğerde kist hidatik saptandığı, lösemi sebebiyle cerrahi yapılamadığı, toksisite sebebiyle antiparaziter ilaç verilemediği buna karşılık tedavi boyunca kist boyutlarında artış izlenmediği bildirilmiştir (3). Benzer şekilde olgumuzda da AML tedavisi bittikten sonra tanı almasına karşın, tedavi boyunca nötropenik dönemlerde kistte büyüme veya rüptür gibi komplikasyonların izlenmediği görüldü. Bunun yanında hasta remisyonda tanı aldığından başarılı iki kist cerrahisi uygulandı. Bu sonuç olgudaki geç kist hidatik tanısının hastaya negatif bir etkisi olmadığı gibi, hatta remisyon döneminde tanı almasının medikal ve cerrahi tedavi başarısına pozitif katkı sağladığına işaret etmiştir.

## Sonuç

Hekimlerin akciğer grafisini yorumlarken sadece akciğer parankimini değil akciğer dışı sahaları da dikkatle değerlendirmesi tanıdaki gecikmeleri önleyecektir.

## Kaynaklar

1. Gün S, Terzi Ö, Karagöz F. Patoloji uzmanı gözüyle kist hidatik. Kocatepe Tıp Dergisi 2019;20:260-3.
2. Akgül H, Tez M, Unal AE. Echinoccocus against cancer: Why not? Cancer 2003;98:1999-2000.
3. Ali R, Özkalemkaş F, Özkocaman V, et al. Hydatid disease in acute leukemia: effect of anticancer treatment on echinococcosis. Microbes Infect 2005;7:1073-6.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısında ve Tedavi Sırasında Üç Kez Suçiçeği Enfeksiyonu Geçiren Çocuk Hasta

**Canan Albayrak**

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Samsun*

## Giriş

Suçiçeği yani primer varisella zoster virüs enfeksiyonu sıklıkla benign, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. İmmünosüpresif hastalarda mortal seyredebilir. Malign hastalıklar seyrindeki sekonder immün yetmezlik durumunda ağır klinik gösterebilir, hatta ölümle sonuçlanabilir. Lösemi tedavisi sırasında erken tanı alması, bulaşıcılığının çok yüksek olması sebebiyle izole edilmesi, kemoterapiye ara verilmesi ve hızla tedavi edilmesi gerekir. İntravenöz asiklovir ve varisella zoster immünoglobulini verilmesi gereklidir. Malign hastalarda ağır pnömoniyle seyredebilmesi mortalite ihtimalini artırır; ayrıca kemoterapiye ara verilmesi relaps gelişme ihtimalini artırabilir (1).

Burada akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısında ve tedavisi süresince toplam üç kez suçiçeği enfeksiyonu geçiren, başarıyla tedavi edilen çocuk hasta sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Altı yaşında kız çocuk ateş ve derisinde yaygın veziküler lezyonlar sebebiyle hastanemize sevk edildi. Fizik muayenesinde; genel durumu orta, soluk ve halsiz görünümde, tüm deride yüzde ve saçlı deride yaygın veziküler lezyonlar ve batın muayenesinde hepatosplenomegali mevcuttu. Tam kan sayımında: hemoglobin: 8,3 g/dL, beyaz küre sayısı: $20x10^6$/L, trombosit sayısı: $54x10^6$/L, periferik yaymada %52 lenfoblast, kemik iliğinde %67 L2 tipinde lenfoblast görüldü. Akan hücre ölçer incelemesinde pre B-hücreli ALL tanısı konuldu. Varisella zoster IgM pozitif bulunan ve enfeksiyon servisinde izole edilen hastaya intravenöz olarak asiklovir ve varisella zoster immünoglobulini bulunamadığı için intravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavisi başlandı. Kemoterapi başlanamayan hastaya hidrasyon ve destek tedavisi verildi. On iki gün aklovir tedavisinden sonra tüm lezyonlar kuruduğu için taburcu edildi. İki gün sonra yatışa gelen hastaya tanıdan 14 gün sonra ALLIC Berlin-Frankfurt-Münster 2009 kemoterapi protokolü başlandı. Sitogenetik ve moleküler sonuçlarında bir özellik bulunmayan hasta, tedavi yanıtına göre yüksek riskli olarak değerlendirildi. Tanıdan on ay sonra protokol 2'nin ortasında az sayıda ve tüm vücuda yaygın veziküler lezyonları olan hastanın tekrar varisella zoster IgM pozitif bulundu ve tekrar suçiçeği enfeksiyonu olarak değerlendirildi. Yedi gün asiklovir tedavisi

ile lezyonlar kurudu ve bir hafta daha kemoterapiye ara verilerek sonrasında devam edildi. Hastamız idame öncesinde profilaktik olarak kraniyoservikal radyoterapi aldı. Beş ay sonra idame tedavisinde veziküler lezyonlar saçlı deride ve gövdede görüldü ve tekrar varisella zoster IgM pozitif bulundu, üçüncü kez asiklovir tedavisi aldı. Tanıdan bu yana yedi yıl geçen hasta halen remisyonda sağlıklı olarak izlenmektedir. Olgunun yayınlanması için hasta ve ailesinden onam alınmıştır.

## Tartışma

Bu hasta ALL tanısında ve tedavi süresince toplam üç kez suçiçeği enfeksiyonu geçirmiştir. Hastamızın yoğun kemoterapi sebebiyle koruyucu IgG antikoru geliştirememesi sebebiyle bulaşıcılığı yüksek olan bu enfeksiyonu üç kez geçirdiği görülmüştür. Hastalığın erken tanınması, hastanın izole edilmesi, kemoterapisinin kesilmesi, asiklovir ve İVİG tedavisinin başlanmasıyla başarıyla tedavi edilmiştir. Kemoterapi kesintilerinin fazla olmasına karşın yüksek riskli hasta relaps olmadan tanıdan sonra yedi yılını tamamlamıştır.

Kanser tedavisi sırasında sıklıkla zona zoster enfeksiyonu görülmektedir (2,3). Suçiçeği enfeksiyonu daha az sıklıkla görülmektedir. Bir hastada tanıda ve tedavinin farklı dönemlerinde üç kez suçiçeği enfeksiyonu görülmesi hastamızın koruyucu antikor geliştiremediğini ve toplumda aktif enfeksiyonla kolaylıkla karşılaştığını ve bulaşıcılığı yüksek bu hastalıkla tekrar enfekte olabildiğini göstermiştir. Allojenik kök hücre nakli olmuş hastalarda rutin asiklovir profilaksisi önerilirken ALL tedavisi sırasında protokollerde rutin asiklovir profilaksisi yoktur. Ancak hasta ile temas öyküsü varsa İVİG ve asiklovir profilaksisi önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. Sauerbrei A. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016;35:723-34.
2. Düzgöl M, Özek G, Bayram N, et al. Varicella-zoster virus infections in pediatric malignancy patients: a seven-year analysis. Turk J Haematol 2016;33:346-8.
3. Vural SD, Tokuç G, Özçelik G, et al. Varicella zoster virus infection in pediatric oncology patients. Turk J Oncol 2006;21:115-8.

# Ekstravazasyon Olgu Sunumu

**Defne Ay Tuncel**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Adana*

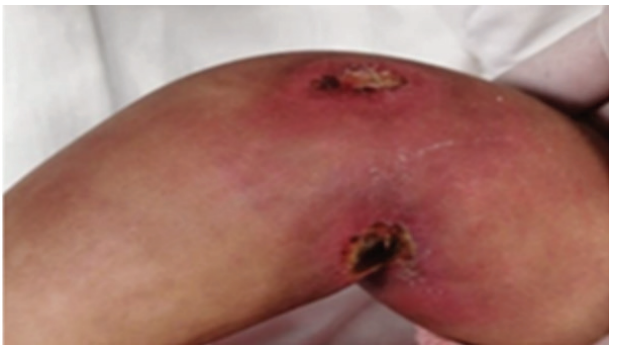
## Giriş

Ekstravazasyon, genellikle kemoterapi uygulanan onkoloji ünitelerinde rapor edilen olgulardır. Bu tür olgular pediatrik hasta grubunda mortalite ve morbiditeyi artırabilmektedir. Temel prensiplere uyulduğunda, ekstravazasyon ihtimali en aza indirgenebilir. İntravenöz ilaç uygulamaları hastanede tedavi altında olan hastalarda uygulanmaktadır. Ekstravazasyon, ekimoz, flebit gibi komplikasyonlar intravenöz uygulanan hastalarda görülebilmektedir. Bu tür komplikasyonlar nadiren hastalarda fonksiyonel ve görünüm olarak sorunlar oluşturabilir (1). Bu çalışmada, ekstravazasyon gelişmiş olan pediatrik olguda klinik seyir anlatılmak istenmiştir.

## Olgu Sunumu

Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği'nde akut lenfoblastik lösemi tanısı ile takip edilen yedi yaşındaki kız hasta ALL-BFM protokol 1 FAZ1 tedavisini (prednizon 60 mg/m$^2$/gün, adriamisin 30 mg/m$^2$/gün L-asparaginaz 5000'ü/m$^2$/gün) almakta olduğu sırada sağ kol eklem yerinde kızarıklık, bölgede ısı artışı gözlemlendi. Anamnezde sıcak ya da soğuk uygulama tedavisi uygulanmadığı anlaşıldı. Kemoterapi seansları esnasında ekstravazasyona bağlı deri nekrozu gelişen hastada fizik muayenede nekrotik alan sert, siyah kahverengi renkte olduğu izlendi (Resim 1).

Hastada ateş, trombositopeni, nötropeni gelişmesi sebebi ile erken evrede cerrahi debridman düşünülmedi. Düzenli pansuman ve bakımlarla hasta yakından takip edildi. Pansumanda; yara bakımına antiseptik solüsyon ile temizlenerek başlanıldı. Tedavi protokolü olarak biyoaktif protokol uygulandı. Bakteriyel kollajenaz ve hyalüronik asit içeren ürünün kollajenaz sayesinde yaradaki enzimatik debridman sağlandı.



**Resim 1.** Sağ ön kolda ankekubit alanda ve sağ lateral yüzeyde 2x1, 2x2 cm'lik üzeri nekrotik ve ülsere lezyonlar

Hyalüronik asit ile de alttan yeni doku oluşturuldu. Yara bölgesine biyoaktif ilacın sürülmesi sonrası serum fizyolojik ile ıslak pansuman yapılarak yara bölgesi kapatıldı. Granül dokusu oluştuktan sonra hyalüronik asit, sodyum salt ve gümüş sülfadiazin içeren ürün yara bölgesine sürüldü. Islak pansuman ile yara kapatılarak tedaviye devam edildi. Yara zemini epitelize olduğunda sadece hyalüronik asit içeren ürün ile devam edildi. Yara bölgesinin epitelizasyonu tamamlanana kadar tedaviye devam edildi (Resim 2) (2).

İki aylık izlem sonrası ekstravazasyon gelişmiş olan ekstremite tamamen düzeldi.



**Resim 2.** Tedavi sonrası sağ ön kol ülsere yara yerinde epitelizasyon

## Tartışma

Ekstravazasyon yaralanmalarının en sık sebebi hematoloji-onkoloji hastalarının tedavilerinde kullanılan kemoterapötik ajanlardır (Tablo 1).

**Tablo 1. Vezikan potansiyeline göre antineoplastik ajanlar**

| Vezikan ajanlar | İritan ajanlar | Vezikan ajanlar |
|---|---|---|
| Bleomisin | Sisplatin | Sisplatin |
| Metotreksat | Etoposid | Vincristine |
| İfosfamid | Dacarbazin | Doksorubisin |
| Thiotepa | Daunarubisin | Melfalan |

Ekstravazasyonda doku hasarı, uygulanan ilacın vezikan potansiyeline, ilacın dilüsyonuna ilacın uygulama süresine bağlı olarak değişebilir. Sıcak veya soğuk uygulama ile ilgili literatürde tam bir fikir birliği olmasa da ekstravazasyon gelişimi sonrası ilk 24-48 saatte günde 4 kez 20 dakika olacak şekilde soğuk ya da sıcak uygulama yapılabileceği ön görülmektedir. Avrupa Medikal Onkoloji Derneği'nin hazırladığı rehbere göre soğuk tedavi gerektiren sitostatikler; aktinomisin, carboplatin, carmustim, dacarbazin. Sıcak tedavi gerektiren sitostatikler; etoposid, vinblastin, vincristine, vindesine adlı kemoterapötik ilaçlardır (3).

Ekstravazasyon gelişimi durumunda yapılması gerekenler öncelikle ekstravaze olan ilacın subkütan dokuya yayılımının azaltılması için infüzyon kesilir. İntravenöz yoldan negatif basınç ile ilaç geri çekilmelidir. Ekstravaze olan alan işaretlenir. Kateter çekilir. Ekstremite eleve edilir. Ekstravaze olan ilaca göre soğuk veya sıcak uygulama başlanır ve kayıtları düzenli tutulmalıdır (3,4).

Hematoloji-onkoloji hastalarının aldıkları kemoterapi, radyoterapi tedavilerinin immünosüpresyona neden olması ve nötrofil fonksiyonları yeterli olmadığı için hastalar enfeksiyonlara açık olmaktadır. Bu sebeple oluşan yaralar yeterli tedavi edilmediğinde uzun süren nötropenik sepsislere, kemoterapilerine ara verilmek zorunda kalınmaktadır. Ekstravazasyon yaralanmaları çok hafiften ağır doku kayıplarına neden olabilmektedir. Ağır yaraların tedavisi çok zordur. Nekrotik doku debride edildikten sonra, seri pansumanlar sonrası yara küçültülerek takibinde deri grefti konulmaktadır. Biyoaktif yara tedavileri ile klasik yara bakımından daha hızlı bir iyileşme ve granülasyon doku oluşumun daha iyi olduğu görülmüştür. Hastamıza

cerrahi debridman uygulamasına gerek kalmadan enzimatik debridman ile doku yerinde düzelme sağlanmıştır (1,5).

## Sonuç

Ekstravazasyon yaralanmaları sık intravenöz uygulama yapılan özellikle hematoloji-onkoloji kliniklerinde görülebilmektedir. Önlenebilir bir yaralanmadır. Asıl amaç önlenebilirliği sağlamaktır. Port kateter sistemi kullanımı ile ekstravazasyon ihtimali en aza indirgenir. Ekstravazasyon tedavisine yardımcı olması açısından hastanın ailesinden onam alınarak bu olgu paylaşılmıştır. Bu kliniklerde çalışan sağlık personelinin bu tarz yaralanmalar konusunda bilgili ve hazırlıklı olması gerekmektedir. Bu erken müdahaleler sayesinde yaraların ileri safhalara gitmeden tedavisi mümkün olur.

## Kaynaklar

1. Extravasation Guidelines 2007. Available from: http://www.cancernurse.eu/doc-8.uments/EOnSClinicalGuidelinesSection6-en.pdf
2. Abbruzzese L, Rizzo L, Fanelli G, et al. Effectiveness and safety of a novel gel dressing in the management of neuropathic leg ulcers in diabetic patients: a prospective double-blind randomized trial. Int J Low Extrem Wounds 2009;8:134-40.
3. Avdal EU, Aydinoglu N. Extravasations of vesicant/non-vesicantdrugs and evidence-based management. Int J Caring Sci 2012;5:191-202.
4. Wilkins CE, Emmerson AJB. Extravasation injuries on regional neonatal units. Arch Dis Child Fetal neonatal Ed 2004;89:F274-5.
5. Clark E, Giambra BK, Hingl J, et al. Reducing risk of harm from extravasation: A3- tiered evidence basedlist of pediatric peripheral intravenous infusate. J Infus Nurs 2013;36:37-45.

# İndüksiyon Kemoterapisi Sırasında Nötropenik Enterokolit ve Çekum Perforasyonu Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Bir Olgu

**Deniz Kızmazoğlu**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İzmir*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), en sık görülen çocukluk çağı kanseridir. ALL sıklığı <15 yaş için %25,5'tir. Lösemilerde sağkalım, tedavi ve destekleyici bakımdaki gelişmeler ile %90'lara ulaşmıştır (1).

Yüksek sağkalım oranlarına karşın, yoğun tedavi protokolleri sebebi ile erken ve geç dönemde tedavi ilişkili ciddi yan etkiler görülmektedir (2). Tiflit; karın ağrısı, ateş, batın distansiyonu ile bulgu veren, genellikle ilioçekal bölgenin etkilendiği akut nötropenik enterokolit tablosudur. İleri evre hastalıkta perforasyon görülebilmektedir. Bu komplikasyonun mortalitesi %50'nin üzerindedir (3).

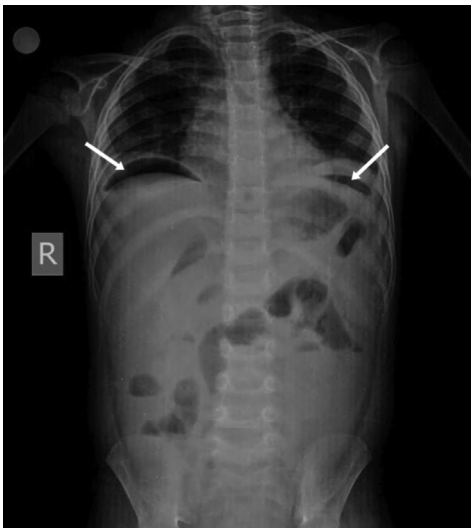
Burada ALL tanılı bir olguda, indüksiyon tedavisi alırken nötropenik dönemde görülen tiflit ve buna sekonder gelişen çekum perforasyonu tablosu sunulmuştur. Hastadan yazılı onam ve izin alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Daha önce bilinen bir yakınması olmayan 4 yaşında erkek hasta, son iki haftadır farkettikleri boyunda şişlikler yakınması ile başvurdu. Ateş yüksekliği, kilo kabı olmayan olgunun halsizlik ve solukluğu mevcuttu. Fizik incelemesinde çok sayıda patolojik boyutta lenfadenopati saptandı. Karaciğer 2 cm ele geliyordu, traube kapalı idi. Kemik hassasiyeti yoktu. Kan sayımında hemoglobin: 8,1 gr/dL, beyaz küre (BK): 12.600/mm$^3$, trombosit sayısı: 25.000/mm$^3$ idi. Kan biyokimyasında üre: 5 gr/dL, kreatinin: 0,3 gr/dL, ÜA: 5,6 gr/dL, laktat dehidrogenaz: 491 U/L, aspartat aminotransferaz: 25 U/L, alanin aminotransferaz: 18 U/L, Ca: 9,2 gr/dL, P: 4,2 gr/dL, K: 3,8 mmol/L idi. Periferik yaymasında %62 blast, %33 lenfosit, %3 parçalı, %2 monosit görüldü. Kemik iliği aspirasyonunda %83 L1 tipi blast görüldü. Akış sitometri sonrası hastaya öncül B-hücreli ALL tanısı kondu. Sitogenetik ve moleküler olumsuz belirteç saptanmadı. Tanıda santral sinir sistemi tutulumu yoktu. ALL-Berlin-Frankfurt-Münster 2000 protokolüne uygun olarak tedavisi başlandı. Tedavinin 8. gününde yapılan periferik yaymada

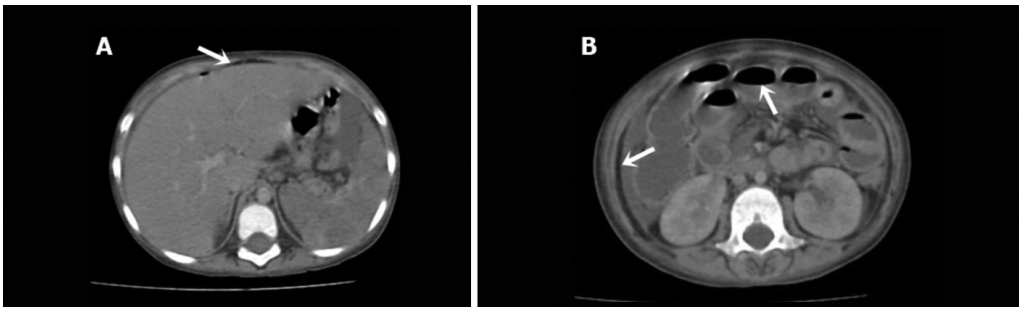
mutlak blast sayısı 132/mm$^3$, steroid yanıtı iyi idi. On beşinci gün kemik iliğinde %4 blast görüldü, M1 remisyonda kemik iliği olarak değerlendirildi.

Protokol 1A 18. günde hastanın 38,5 C ateş yüksekliği oldu. Kan sayımında BK: 500/mm$^3$ olan hastada febril nötropeni düşünülerek kan ve idrar kültürleri alındı, meropenem ve amikasin tedavileri başlandı. Fizik incelemesinde derece 1-2 mukozit dışında özellik yoktu. Tedavisine devam edildi fakat antibiyoterapinin 72. saati dolduktan sonra ateş yüksekliği devam edince tedavisine teikoplanin eklendi. Protokolün 21. gününde kemoterapisi kesildi. Ateş yüksekliği devam eden hastanın izleminde karın ağrısı, batında hassasiyet ve distansiyon gelişti. Batın ultrasonografisi (USG) ve ayakta direkt batın grafisi (ADBG) planlandı. Tiflit düşünülerek tedavisine metronidazol ve flukanazol eklendi. ADBG'de hava sıvı seviyeleri, USG'de batın içi serbest sıvı izlendi. Hipoalbümiemi gelişmesi üzerine albümin ile desteklendi. Tekrarlanan ADBG'de iki taraflı diafram altında serbest hava görülmesi üzerine perforasyon düşünüldü (Şekil 1). Batın bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi, diyafram altı serbest hava ve batın içerisinde yaygın hava sıvı seviyeleri izlendi (Şekil 2). Hasta, çocuk cerrahisi ile konsülte edilerek barsak perforasyonu ön tanısı ile acil operasyona alındı. Hastada çekum perforasyonu saptandı, tüp çekostomi uygulandı. Cerrahi sonrası NPO izlenen, sıvı, total parenteral nutrisyon ve antibiyotik desteği devam eden hastanın klinik iyileşmesi ve laboratuvar bulgularının düzelmesini takiben tedavi kesiminden 17 gün sonra tekrar kemoterapisine başlandı. Şu an tedavisiz 6. yılında olan olgunun izlemi sorunsuz devam etmektedir.




**Şekil 1.** ADBG'de diyafram altı serbest hava ve yaygın hava-sıvı seviyeleri

*ADBG: Ayakta direkt batın grafisi*




**Şekil 2.** A. Bilgisayarlı tomografide diyafram altı serbest hava B. Hava sıvı seviyeleri, serbest hava

## Tartışma

Nötropenik enterokolit (tiflit), lösemi tedavisi sırasında gelişen önemli bir gastrointestinal komplikasyondur (2). Çekum, kolon, terminal ileumun transmural nekrozitan enflamasyonu ile karakterizedir. Klinik tablo nekroz ve perforasyona ilerleyebilmektedir. Hem uygulanan yoğun indüksiyon tedavisi, hem de hastada tedaviye bağlı gelişen nötropeni tablonun ağır seyretmesinde rol oynamaktadır. Mortalite %50'nin üzerindedir (3).

Klinik bulgular; ateş yüksekliği, karın ağrısı, kusma, batında hassasiyet ve distansiyondur. Direkt grafi, USG ve BT tanıyı koymada yardımcıdır. ADBG'de diyafram altı ve batın içi serbest hava, hava-sıvı seviyeleri önemlidir. USG ve BT'de barsak duvarında kalınlaşmalar, dilate çekum, serbest sıvı, yumuşak dokularda enflamatuvar değişiklikler izlenir (4). Tedavisinde nazogastrik sonda ile dekompresyon, total parenteral beslenme, sıvı ve geniş spektrumlu antibiyotikleri içeren destek tedaviler önemlidir. Gerekli olduğunda acil cerrahi girişim tedavinin önemli bileşenleridir (5).

## Sonuç

Akut lenfoblastik löseminin özellikle yoğun indüksiyon tedavisi sırasında, hem kullanılan ajanlar (steroid, vinkristin, asparaginaz, daunorubisin) hem de nötropeninin etkisi ile tiflit (nötropenik enterokolit) ve nadiren buna bağlı olarak perforasyon gelişebilir. Bu komplikasyonun etkin tedavisi ve yönetimi çok önemlidir.

## Kaynaklar

1. Gramatges MM, O'Brien MM, Rabin KR. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. 8th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer. 2021. Chapter 16, p.419-47.
2. Akyay A, Olcay L. Çocuklarda Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinin Erken ve Geç Yan Etkileri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2013;46-54.
3. Jain Y, Arya LS, Kataria Y. Neutropenic enterocolitis in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol 2000;17:99-103.
4. Ayhan AC, Timur Ç, Bocu E, et al. Spontaneous intestinal perforation: an atypical presentation of neutropenic enterocolitis-a case report. Case Rep Hematol 2014;2014:925078.
5. Wilson DB, Rao A, Hulbert M, et al. Neutropenic enterocolitis as a presenting complication of acute lymphoblastic leukemia: an unusual case marked by delayed perforation of the descending colon. J Pediatr Surg 2004;39:18-20.

# Akut Lenfoblastik Lösemide Nadir Bir Komplikasyon; Korsakoff Sendromu

**Nihal Karadaş, Deniz Yılmaz Karapınar**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*

## Giriş

Korsakoff sendromu, anterograd ve retrograd amnezi, kognitif ve davranış disfonksiyonu ile karakterize Wernicke ensefalopatisi olarak da adlandırılan daha çok aşırı alkol tüketimine sekonder gelişen tiamin eksikliğinin neden olduğu durumdur (1,2). Alkolik ve non-alkolik durumların neden olduğu tiamin eksikliği veya tiamin kullanım bozuklukları ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Belirsiz klinik görünüm ve semptomlarının diğer nörolojik durumlarla örtüşmesi sebebiyle tanı koymak zor olabilir (1,2). Akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarda nadir bir komplikasyon olan korsakoff sendromu gelşen bir olgu sunulacaktır. Hasta ailesinden onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Yedi yaşında kız olgu pre B-hücreli ALL tanısı ile ALL IC-BFM 2002 kemoterapi protokolü verilmek üzere yatırıldı. Hastanın 15. gün yapılan kemik iliği değerlendirmesinde remisyonda olduğu görüldü. Protokol 1 tedavisinin 15. gününde febril nötropeni geliştirdi. Ampirik antibiyoterapi başlandı. Bu tarihten itibaren günde 5-6 kez mukuslu ishal şikayeti vardı. Gönderilen direkt bakı ve kültürde herhangi bir etken saptanamadı. Beslenmesi ve hidrasyonu iyiydi. Ancak idrar kültüründe vankomisin rezistan enterokok üremesi olması sebebi ile çocuk enfeksiyon servisine devredilen olgunun izlemine çocuk enfeksiyon bölümünde devam edildi. İzleminin 5. gününde ateş yüksekliği devam etmesi sebebi ile tedavisine vorikonazol ve metronidazol tedaviye eklendi. Enfeksiyon servisinde 7 gün yatırılan olgunun 3 idrar kültürü temiz olması sebebi ile servise alındı. Kilo kaybı olduğu görülen ve diaresi devam etmekte olan olguya N/G sonda takılarak ağızdan devamlı beslenme tedavisi başlandı. Febril nötropeni sebebi ile stoplanan kemoterapi yeniden kemik iliği kontrolü yapılarak 22. günden devam edildi. Parenteral nütrisyon desteği karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve kolestaz sebebi ile etkin olarak verilemedi. N/G sonda ile yeterli kalori sağlandığından emin olunan olgunun protokol 1 28. gününde dalgalı bilinç bulanıklığı, küfürlü konuşma şikayeti başladı. Daha sonra görsel halüsinasyonlar tabloya eklendi. Bakılan amonyak düzeyi normaldi. Metabolik olarak iyon düzeyleri, karaciğer böbrek fonksiyonları normal olan hastanın nörolojik bakısında nistagmus saptandı. Kraniyal görüntülemede hafif kortikal atrofi dışında patoloji saptanmadı. Olguda Korsakoff ensefalopatisi geliştiği düşünüldü. Kan düzeyleri görülmeden parenteral B

vitamin kompleksi başlandı. Ajitasyonları için haloperidol ve fenitoin başlandı. Hastanın şikayetleri 2 hafta içinde tamamen geriledi. Herhangi bir sekel kalmadı.

## Tartışma

Tiamin ince barsaklardan emilen B1 vitamini olarak da adlandırılan vitamindir. Tiamin eksikliğine en çok pirincin başlıca karbonhidrat kaynağı olduğu ülkelerde rastlanır. Tiamin eksikliği geliştirme riski daha yüksek olan kişiler arasında alkolikler, tam parenteral beslenme alan hastalar ve anoreksiya nervozalı kişiler bulunur. Tiamin eksikliğine katkıda bulunan ek faktörler arasında hiperemezis, mide veya ince barsak rezeksiyonu ve malabsorbsiyon sendromları bulunur. Bizim hastamızda yeterli bir şekilde enteral nütrisyon sağlanmasına karşın ishalleri devam etmesi, olasılıkla B vitamin düzeylerinin düşmesine yol açtı. Uzun süreli ishali olan katabolik süreçteki hastalarda malabsorbsiyon ve sekonder vitamin ve mikroelement eksiklikleri her zaman gelişebilir (2). Burada izleyen ekip olarak enteral nütrisyon yanıltıcı olmuştur. Hastanın ishaller ve büyük olasılıkla malabsorbsiyonu tablonun gelişimini hazırlamıştır. Uzun süreli diaresi olan hastalarda enteral beslenme iyi ayarlanmış olsa da eser element ve suda çözünen vitaminlerin parenteral olarak tamamlanmasının gerekli olabileceği akılda tutulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Arts NJM, Walvoort SJW. Korsakoff's syndrome: a critical review. Neuropsychiatr Dis Treat 2017;13:2875-90.
2. Chandrakumar A, Bhardwaj A, Jong GW. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. J Basic Clin Physiol Pharmacol 2018;30:153-62.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Deksametazon İlişkili Psikiyatrik Yan Etkiler

**Dilek Kaçar, Hüsniye Neşe Yaralı**

*Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü, Ankara*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinin temel bileşenlerinden biri olan kortikosteroidlerin, çok çeşitli nöropsikiyatrik yan etkileri görülebilmektedir (1). Bu yan etkiler; yaşam kalitesini ve tedaviye uyumu bozabilir, hastanın güvenliğini tehlikeye sokabilir ve tedavi planını etkileyebilir. Burada deksametazon tedavisi ile mani ve deliryum tablosu gelişen iki ALL'li olgu sunulmuştur. Hastalardan ve ebeveynlerinden aydınlatılmış onam alınmıştır.

## Olgu Sunumları

### Olgu 1

Santral sinir sistemi tutulumu olmayan, orta riskli pre-B ALL tanılı 17 yaşındaki erkek hastanın indüksiyon tedavisi sırasında prednizolon kullanırken belirgin duygu durum bozukluğu gözlenmemişti. Reindüksiyonda, deksametazonun (10 mg/m$^2$/gün, po) 22. gününde hastada aniden; aşırı hareketlilik, sinirlilik, konudan konuya atlayarak seri şekilde bağırarak küfürlü konuşma, etrafına para saçma şeklinde mani benzeri bir tablo gelişti. Aynı dönemde deksametazon yan etkisi olarak hiperglisemisi vardı ve düzenli olarak insülin kullanmakta idi. Hastada kortikosteroid ilişkili psikiyatrik yan etki düşünüldü, diazepam ile semptomlar kontrol altına alındı, deksametazon azaltılarak kesildi. Takibinde antipsikotik ve antidepresan ilaçlar (ketiapin ve essitalopram) başlandı. Protokol gereği tekrar kortikosteroid kullanması gerekmeyen hastada antipsikotik ve antidepresan ilaçları kesildikten sonra da herhangi bir psikiyatrik semptom ortaya çıkmadı.

### Olgu 2

Yüksek riskli pre-B ALL tanısı ile izlenen ve santral sinir sistemi tutulumu olmayan 15 yaşındaki kız hastaya indüksiyon tedavisi sırasında prednizolon (60 mg/m$^2$/gün, po) kullanırken depresif semptomları sebebiyle antidepresan tedavi (essitalopram) başlanmıştı. Konsolidasyonda kemoterapi blokları sırasında ilk kez deksametazon (20 mg/m$^2$/gün, po) alırken uykusuzluk, hırçınlık, anne ile uyumsuzluk yakınmaları başladı. Aynı zamanda hiperglisemisi gelişmişti ve kan şekeri takibi, lüzumu halinde insülin yapılıyordu. Deksametazonun 5. gününde hasta çığlıklar atarak, annesine ve klinik çalışanlarına fiziksel şiddet girişiminde bulunarak hastaneden kaçmaya çalıştı. Hastada kortikosteroid ilişkili deliryum düşünüldü ve semptomları sublingual

antipsikotik (olanzapin) ile kontrol altına alındı. Deksametazon kesilirken antipsikotiğe devam edildi, antidepresanı sertralin olarak değiştirildi. Takibinde deksametazon içeren iki kemoterapi bloğu sırasında da antipsikotik ve antidepresan kullanırken hırçınlık ve uyumsuzluk gözlendi ancak deliryum gelişmedi.

## Tartışma

Sistemik kortikosteroidler; anksiyete, keyifsizlik, uyku bozuklukları, intihar düşünceleri, bozulmuş hafıza ve konsantrasyon güçlüğü gibi semptomların yanı sıra mani, psikoz, ağır depresyon ve deliryum gibi mental bozukluklara da yol açabilir (1). Erişkin çalışmalarında kortikosteroid ilişkili psikiyatrik yan etki insidansı %6-36 arasında bildirilmiş olup doz ile yan etki sıklığının ilişkili, yan etki şiddetinin ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (2). Çocuklarda ise deksametazonun diğer kortikosteroidlere göre daha fazla psikiyatrik yan etkiye sebep olduğunu gösteren çalışmalar vardır ancak doz-yanıt ilişkisi ve net risk faktörleri gösterilememiştir (3). Bin beş yüzden fazla ALL'li çocukta yapılan bir çalışmada davranışsal yan etki sıklığı deksametazon grubunda %6, prednizolon grubunda %1 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada prednizolon grubunda psikoza rastlanılmamışken deksametazon grubunda 3 olguda psikoz görülmüş olup bu olgularda da prednizolona geçildikten sonra psikoz tablosu kaybolmuştur (4).

Yan etkiler genellikle kortikosteroid başlandıktan hemen sonra ya da günler içinde gelişse de haftalar sonra hatta tedavi kesildikten sonra da ortaya çıkabilmektedir. Patofizyolojide birçok psikiyatrik bozukluğun ortaya çıkmasında yatkınlıkla birlikte rol alan stresin kortikosteroidlerce taklit edildiği ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın etkilendiği düşünülmektedir. Kortikosteroidlerin kesilmesi semptom kontrolü için yeterliyken kesilemediği ya da semptomların devam ettiği durumlarda benzodiazepinler, antipsikotikler ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri de kullanılmaktadır (2).

## Sonuç

Bizim her iki olgumuzda prednizolon ile ciddi psikiyatrik yan etki görülmemişken, 1. olguda deksametazon tedavisinin 4. haftasında mani benzeri tablo, 2. olguda ise başlangıçtaki anksiyeteyi takip eden deliryum gelişmişti. Olgularımızın her ikisinde de hiperglisemi vardı ve insülin kullanmakta idiler. Hiperglisemi, kortikosteroidlerin bu hastalarda sebep olduğu yüksek stres seviyesini işaret ediyor olabilir. Yine diyabetin iki akut komplikasyonu olan hipoglisemi ve hiperglisemi bu olgularda hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı etkilemiş olabilir.

ALL tedavisi sırasında kortikosteroidlerin geniş bir yelpazedeki psikiyatrik yan etkileri unutulmamalı, özellikle deksametazon kullanılırken aile ve hasta bakımı veren kişiler konuyla ilgili bilgilendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Ismail MF, Lavelle C, Cassidy EM. Steroid-induced mental disorders in cancer patients: a systematic review. Future Oncol 2017;13:2719-31.
2. Drozdowicz LB, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. Mayo Clin Proc 2014;89:817-34.
3. Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Leukemia 2011;25:1232-8.
4. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. Br J Haematol 2005;129:734-45.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Hastada İnvaziv Mantar Enfeksiyonu Gelişimi

**Elif Habibe Aktekin, Ayşe Erbay, Nalan Yazıcı**

*Başkent Üniversitesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Adana*

## Giriş

Pulmoner ve gastrointestinal mantar enfeksiyonları bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili olup uygun tedavi edilmeleri özellikle altta yatan malign hastalığı olan bireylerde genel sağkalım açısından önem taşır. Burada akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısıyla indüksiyon kemoterapisi almaktayken masif pulmoner kanama gelişen ve ardından invazif mantar enfeksiyonu tespit edilen bir hastamızı sunduk.

## Olgu Sunumu

On yedi yaşında erkek hasta merkezimizde prekürsör B-hücreli ALL tanısıyla takipli olup ALL IC-BFM 2009 protokolüne göre indüksiyon kemoterapisi almaktaydı. Sekizinci gün periferik yayması steroide yanıtlı olup 15. gün kemik iliği değerlendirmesi ve akım hücre ölçer minimal rezidüel hastalık analizi tedaviye yanıtlı idi. Tedavinin 25. gününde bugüne kadar herhangi bir şikayeti olmayan hastanın öksürükle beraber ağzından abondan kırmızı renkli köpüklü kanaması olduğu görüldü. Hasta sedatize edilerek en kalın entübasyon kanülü ile hızla entübe edildi. Entübasyon tüpünden fışkırır tarzda kanama olduğu görüldü, tüpten uygulanan adrenalin ve traneksamik asit ile aktif kanama durdu, ardından ventile edilebildi. Resüsitasyon sırasında bakılan kan gazında pH: 6,9, $pCO_2$: 83,9 mmHg, $pO_2$: 82,2 mmHg, $HCO_3$: 11,8 mmol/L idi. Eş zamanlı hipovolemik şok bulguları gelişen hastaya nişasta bazlı volüm genişletici, 20 cc/kg'den serum fizyolojik yüklemesi ve taze donmuş plazma verildi. Akut masif pulmoner kanama ve hemorajik şok tanılarıyla hasta mekanik ventilatöre bağlanıp solunum desteği sağlandı. Almakta olduğu kemoterapötik ilaçlar ve kortikosteroid tedavi kesildi, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı. Hastanın tetkiklerinde hemoglobin: 8,5 g/dL, beyaz kan hücresi: 1.060/$mm^3$, trombosit sayısı: 124.000/$mm^3$, protrombin zamanı: 16,2 saniye, uluslararası düzeltme oranı: 1,35, aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 25 saniye, fibrinojen: 90 mg/L, D-dimer: 2.700 µgr/L (0-500) saptandı. Taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu ve K vitamini uygulandı. Hastanın aktif kanaması aynı gün içinde durduruldu ve hasta 24 saat sonra ekstübe edildi. Hastanın klinik bulguları stabilize edildikten sonra çekilen toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sol akciğer üst lob apekste

32 mm, posteromedialde 34 mm, sağ üst lob apekste 26 mm, santralde 29 mm boyutunda kaviter lezyonlar, kavite içlerinde mantar topu ve infiltrasyon alanları tespit edildi (Şekil 1). Ayrıca her iki akciğer parankiminde yaygın retikülonodüler infiltrasyonlar, sol akciğer alt lobda subtotal, sağ akciğer alt lob apikalde ve posterior segmentte total kollaps ve konsolidasyon görüldü. Bunun yanında pulmoner arter sağ alt lob lateral segment ve posterior segment dallarında parsiyel trombüs formasyonları ve pnömomediastinum tespit edildi. Bu sonuçla, pulmoner mantar enfeksiyonu olan hastadan serum galaktomannan antijeni gönderilip vorikonazol 6 mg/kg/doz'dan 12 saat arayla yükleme ve ardından 4 mg/kg/doz'dan 12 saat arayla idame olacak şekilde intravenöz olarak başlandı. Galaktomannan antijeni negatif tespit edilen hastanın mevcut tedavisine lipozomal amfoterisin-B 5 mg/kg/gün eklendi. Hastanın akciğerindeki mantar kavitelerinin arteriyel yapılara yakın olması ve tekrar kanamaya neden olma ihtimalinin yüksek olması sebebiyle girişimsel radyoloji tarafından pulmoner anjiyografi sırasında her iki pulmoner arterden girilerek kanamaların olduğu segmentler yapıştırıcı madde ile embolize edildi. Hastanın bir haftalık yoğun bakım takibi sırasında uygun replasman tedavileri yapılıp kanamanın tekrar etmemesi ve klinik bulgularının stabil olması üzerine çocuk hematoloji onkoloji servisinde takibine devam edildi. İkili antifungal tedavi altında 15. gün ve ardından 30. günlerde çekilen kontrol toraks BT'lerde lezyonlarda küçülme olduğu raporlandı. Bunun üzerine hastaya kemik iliği aspirasyonu yapılıp remisyonda olduğu görülerek indüksiyon kemoterapisine kaldığı yerden tekrar başlandı. Toplam 40 gün boyunca ikili antifungal tedavi verildikten sonra lipozomal amfoterisin-B kesildi. Oral vorikonazol ile eş zamanlı kemoterapisine devam edildi. Tekli antifungal ile bir ayın sonunda çekilen kontrol toraks BT'de mevcut lezyonların belirgin küçüldüğü ve fibrotik hale geldikleri raporlandı (Şekil 2). Hastanın halen tedavisine kemoterapi ve vorikonazol ile devam edilmektedir.



**Şekil 1.** İlk tanı toraks bilgisayarlı tomografi



**Şekil 2.** Antifungal tedavi altında kontrol toraks bilgisayarlı tomografi

## Tartışma

Fungal enfeksiyonlar bağışıklığı baskılanmış hastalarda özellikle derin ve uzamış nötropeni dönemlerinde görülebilmektedir. Bu dönemde lösemi hastalarının ilk tanı sonrası indüksiyon tedavi sırasında aktif hastalığın baskılanmaya çalışıldığı yoğun kemoterapi uygulamaları ve kemik iliğinin efektif çalışamaması ile bu sıklık artmaktadır. Birçok çalışmada da lösemi hastalarının özellikle indüksiyon ve konsolidasyon fazlarında fungal enfeksiyon tanısı aldığından bahsedilmektedir (1,2). Bizim hastamız da benzer şekilde remisyon indüksiyonu sırasında yoğun kortikosteroid ve kemoterapötik ilaçlara maruz kalmış olup derin nötropeni süreci geçirmiştir. Bunun yanında yüksek risk grubundaki ALL hastalarının, akut miyeloid lösemide (AML) hastalarının, hematopoetik kök hücre nakli yapılanlar ve relaps/refrakter ALL ve AML hastalarının diğer hastalara göre fungal enfeksiyon risklerinin daha yüksek olduğu unutulmamalıdır (2). Fungal enfeksiyonlar özellikle uzamış ateş (>5 gün) ve derin nötropeni durumlarında akla getirilmeli, hastalar direkt akciğer grafisi, toraks BT, paranazal BT, ekokardiyografi, abdomen ultrasonografi ve gerekirse abdominal manyetik rezonans görüntülemeleri yapılarak serum galaktomannan antijeni ile değerlendirilmelidir. Fungal enfeksiyonlara sistemler açısından spesifik yaklaşılırsa pulmoner fungal enfeksiyonların sıklıkla etkeni Aspergillus spp. olmakla birlikte hematolojik malign hastalığı bulunan bireylerde mortalite, özellikle kemoterapi ilişkili nötropeni döneminde gelişenlerde %60'a ulaşabilmektedir (3). Bizim de daha önceden hiçbir şikayeti olmayan hastamızda hipovolemik şoka neden olan abondan hemoptizi sonrası çekilen toraks BT'de kaviter lezyonlar ve içlerindeki mantar toplarının varlığı ile hastalık tanımlanmıştır. Eğer hasta hızlı entübe edilip, uygun sıvı, kan ürünleri, inotrop tedaviler ve solunum desteği sağlanmamış ve etiyoloji hızla aydınlatılıp uygun antifungal tedavi başlanmamış olsaydı tablonun mortal sonuçlanması kaçınılmazdı. Hastanın ilk tanısı sırasında parenteral vorikonazol ve lipozomal amfoterisin-B kombinasyonunu tercih edilmiş olup ardından oral vorikonazol ile sekonder profilaksi halen devam edilmektedir. Bu hastalara ne kadar süre ile sekonder profilaksi verilmesi gerektiği ile ilgili kesin veriler bulunmasa da genel yaklaşım nötropeni potansiyeli olduğu süre boyunca verilmesidir (4). Biz de hastamıza en az aktif kemoterapi dönemi tamamlanıncaya kadar oral vorikonazol ile sekonder profilaksi uygulamayı planlamaktayız. Burada dikkat edilmesi gereken bir nokta da, azol grubu antifungallerin vinkristin gibi kemoterapötiklerle etkileşiminin olduğu ve ciddi nörolojik yan etkilere neden olabilmeleridir (5). Hastanın bilimsel amaçla klinik verilerinin kullanıldığına dair onamı alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Celkan T, Kizilocak H, Evim M, et al. Hepatosplenic fungal ınfections in children with leukemia-risk factors and outcome: a multicentric study. J Pediatr Hematol Oncol 2019;41:256-60.
2. Wang SS, Kotecha RS, Bernard A, et al. Invasive fungal ınfections in children with acute lymphoblastic leukemia: results from four Australian centers, 2003-2013. Pediatric Blood Cancer 2019;66:e27915. doi: 10.1002/pbc.27915.
3. Ünal Ş, Kuşkonmaz B, Tavil B, et al. Early detection of pulmonary fungal ınfection by CT scan in pediatric all patients under chemotherapy or in post-transplantation period with primary complaint of chest pain. Turk J Hematol 2010;27:34-7.
4. Tüfekçi Ö, Bengoa ŞY, Yenigürbüz FD, et al. Management of ınvasive fungal ınfections in pediatric acute leukemia and the appropriate time for restarting chemotherapy. Turk J Hematol 2015;32:329-37.
5. Moriyama B, Henning SA, Leung J, et al. Adverse ınteractions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. Mycoses 2012;55:290-7.

# Philadelphia Pozitif Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Hastada Sekonder Hemofagositik Lenfohistiositoz Gelişimi

**Elif Habibe Aktekin, Ayşe Erbay, Nalan Yazıcı**

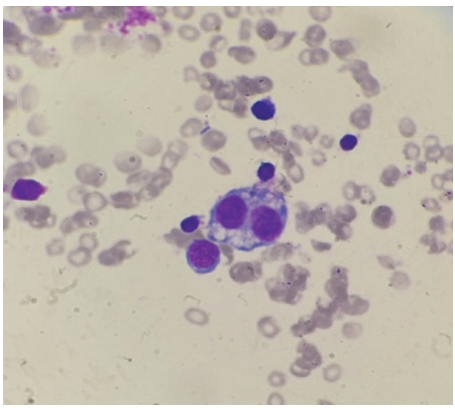
*Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Adana*

## Giriş

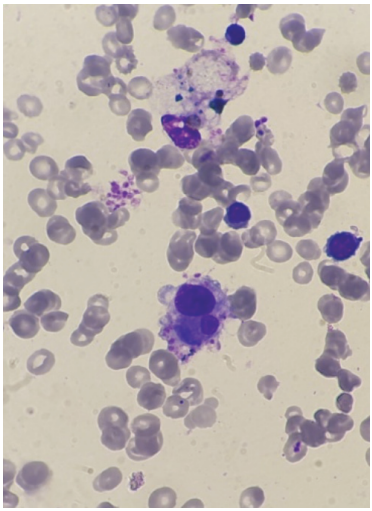
Çocukluk çağında tedavi almakta olan kanser hastalarında sebebi açıklanamayan genel durum bozukluğu, ateş yüksekliği, bisitopeni veya pansitopeni, karaciğer fonksiyonlarında bozulma saptandığında, tedavisi devam etmekte olan malign hastalığa bu bulguları atfetmenin yanında sekonder hemofagositik lenfohistiositoz (HLH) gelişmiş olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Biz de Philadelphia (Ph) pozitif akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısıyla tedavisi devam etmekte olan hastanın takibinde sekonder HLH gelişimi ve yaklaşımımızı sunduk.

## Olgu Sunumu

On beş yaşında erkek hasta merkezimizde 15 aydır Ph (+) ALL tanısıyla takipli olup ALL IC-BFM 2009 protokolüne göre idame tedavisindeki merkaptopürin, metotreksat ve imatinib mesilat almaktaydı. İdame tedavisinin 4. ayında rutin poliklinik kontrolünde herhangi bir şikayeti olmayan ve fizik muayenesi normal olan hastanın tam kan sayımında hemoglobin (Hb): 6,4 g/dL, beyaz kan hücresi (WBC): 1.100/$mm^3$ ve trombosit sayısı (Plt): 9.000/$mm^3$ tespit edilmesi üzerine nüks şüphesi ile tetkik edilmek üzere çocuk hematoloji-onkoloji servisine yatırıldı. Hastanın son iki ay içinde her seferinde yaklaşık iki hafta süren ateş yüksekliği ve pansitopeni sebebiyle iki kere servise yatırılıp tüm tetkiklerinin yapıldığı, herhangi bir enfeksiyöz etken veya odak bulunamayıp geniş spektrumlu antibiyotik almış olduğu bilinmekteydi. Periferik yaymasında atipik hücre görülmeyen hastanın biyokimyasal parametreleri normaldi. Hastaya kemik iliği aspirasyonu yapılıp akım hücre ölçer minimal rezidüel hastalık ve *bcr-abl* analizleri yapıldı. Kemik iliğinin direkt mikroskobik incelemesinde ise histiositlerde belirgin artış ile çok sayıda trombosit, lenfosit ve normoblast fagosite etmiş histiositler (hemofagositoz) (Şekil 1 ve 2) görüldü. Flow-minimal kalıntı hastalık analizi normal olup *bcr-abl* negatif saptanan hastadan sekonder HLH ön tanısıyla protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen, kolesterol, trigliserit, ferritin, immünoglobulin düzeyleri ve viral etkenlerin serolojileri gönderildi. PT: 14,3 saniye, uluslararası normalleştirilmiş oran: 1,25,



**Şekil 1.** Kemik iliğinde hemofagositoz



**Şekil 2.** Kemik iliğinde hemofagositoz ve histiositler

aPTT: 29,8 saniye, fibrinojen: 110 mg/L, trigliserid: 58 mg/dL (32-125), kolesterol: 104 mg/dL (<200) ve ferritin: 3.140 ng/mL olup tüm immünoglobulin seviyeleri yaşına göre düşük saptandı. Viral serolojiler negatif idi. Tüm bu bulgularla sekonder HLH geliştiği kabul edilen Ph (+) ALL tanılı hastanın almakta olduğu tüm kemoterapötik ilaçlar ve imatinib mesilat tedavisi kesilip eritrosit ve trombosit süspansiyonları ile transfüze edilerek 1 g/kg'dan intravenöz immünoglobulin (İVİG) verildi. Ardından metilprednisolon ilk üç gün 30 mg/kg/gün'den ve ardından 4 gün 20 mg/kg/gün'den intravenöz yolla uygulandı. Bu tedavi sürecinin sonunda yapılan tetkiklerinde Hb: 8,2 g/dL, WBC: 370/mm$^3$, trombosit sayısı: 62.000/mm$^3$ idi. Takibinde genel durumu iyi olup ateş yüksekliği saptanmayan ve transfüzyon ihtiyacı olmayan hasta ayaktan sadece oral steroid kullanıp poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi. Ayaktan bir hafta sonraki kontrolünde Hb: 11,1 g/dL, WBC: 2.870/mm$^3$ ve trombosit sayısı: 414.000/mm$^3$ olup ikinci haftadaki kontrolünde ise Hb: 12,3 g/dL, WBC: 8.180/mm$^3$ ve trombosit sayısı: 333.000/mm$^3$ idi. Hastanın almakta olduğu oral steroid tedavisi taburculuğundan iki hafta sonra kademeli olarak azaltılmaya başlandı ve beşinci haftada tamamen kesildi. Beşinci haftadaki Hb: 12,9 g/dL, WBC: 3.790/mm$^3$, trombosit sayısı: 134.000/mm$^3$, fibrinojen: 220 mg/L ve ferritin: 2.100 ng/mL olup hastaya idame kemoterapötik ilaçları ve imatinib mesilat tekrar başlandı. Takibinde herhangi bir sorunu olmayan hasta ayaktan sorunsuz olarak izlenmektedir.

## Tartışma

Tüm çocukluk çağı tümörlerinin özellikle aktif tedavi sürecinde hem hastalığın kontrol altına alınamaması hem de kullanılan kemoterapötiklere bağlı sekonder HLH gelişebildiği veya hastaların ilk tanı döneminde primer malign hastalıkla birlikte HLH tanısı alabildiği bilinmektedir (1). ALL tanılı pediatrik hastalarda HLH gelişimi ile ilgili yapılan bir çalışmada, kemoterapötiklerin de katkıda bulunduğu ve malign hastalığa bağlı gelişen immünosüpresyon durumunun T-lenfosit ve doğal öldürücü (natural killer) hücrelerinde defektler ve enfeksiyonlara neden olup HLH'yi tetikleyebileceği belirtilmektedir (2). Sekonder hemofagositik sendromlarda tanı için kesinleşmiş kriterler olmamakla birlikte primer HLH kriterlerindeki 8 kriterden 5'inin saptanmasının

gerekliliği genel kabul görmektedir (3). Bizim hastamızda da hepatosplenomegali veya ateş yüksekliği gibi klinik anormallikler tanı sırasında olmayıp son iki aydır sebebi tespit edilemeyen indolan ateş atakları ile derin pansitopeni, hipofibrinojenemi, hiperferritinemi ve kemik iliğinde yaygın hemofagositoz mevcuttu. Sekonder HLH şüphesi ortaya çıktığında genetik çalışmaların uzun sürmesinden dolayı tanı kriterlerinin tam olarak karşılanmasının beklenmemesi ve hızla tedavi başlanması fatal sonuçlarla karşılaşmamak açısından önemlidir. Bu hastalarda tedavi yaklaşımı ise almakta olduğu ilaçlara ara verilip hiperenflamatuvar durumu kontrol altına almakta etkin olduğu bilinen İVİG ve kortikosteroidlerin kullanımıdır (4). Bu hastada da benzer yaklaşımla kullanmakta olduğu merkaptopürin, metotreksat ve imatinib mesilatı kesip İVİG ve ardından yüksek doz steroid uygulanmıştır. Hastanın İVİG uygulaması öncesi gönderilen tüm immünoglobulin düzeylerindeki düşüklüğün lösemide meydana gelen göreceli immün yetmezliğe bağlı olduğu düşünülmüştür. Bazı olgularda bu yaklaşım yeterli olmayıp primer HLH'de kullanılan etoposid ve siklosporin A gibi ilaçlara, monoklonal antikorlara (alemtuzumab, rituksimab, tociluzumab) veya plazmaferez gibi terapötik girişimlere de gereksinim duyulabilmektedir (5). Akut tablo düzeldikten ve hastanın kliniği ile laboratuvar bulguları stabilleştikten sonra ise genel yaklaşım oral steroid tedavisi ile hastanın bir süre daha takip edilmesidir. Oral steroidin ne kadar süre ile verilmesi gerektiğine ait kesin bir fikir birliği olmamakla birlikte klinisyenler hastanın laboratuvar bulguları ve klinik durumuna göre karar vermektedir. Bu hastada da oral steroid tedavisi iki hafta süre ile maksimum dozdan verildikten sonra, genel durumu ve tetkiklerinin normal seyretmesi üzerine haftalık %25 dozda azaltılarak kesilmiş ve sonrasında idame merkaptopurin ve metotreksat tedavisi ile Ph (+) olması dolayısıyla imatinib mesilat tedavisi başlanmıştır.

## Sonuç

Malign hastalığı olan bireylerde HLH varlığında her zaman enfeksiyöz etkenler tespit edilememekte, bu durum kullanılan kemoterapi ilaçlarına sekonder gelişebilmektedir. Hastamızın lösemisinin hem mikroskobik hem de moleküler düzeyde remisyonda olması ve literatür taramasında imatinib mesilata bağlı HLH gelişimi henüz tanımlanmamış olmasından dolayı kullandığı kemoterapi ilaçlarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Hastanın bilimsel amaçla klinik verilerinin kullanıldığına dair onamı alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Celkan T, Berrak S, Kazancı E, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases: a multicenter study from Turkey. Turk J Pediatr 2009;51:207-13.
2. O'Brien MM, Lee-Kim Y, George TI, et al. Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2008;50:381-3.
3. Martínez-Romera I, Villa M, Areal P, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a dangerous ıntruder in pediatric acute lymphoblastic Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2018;40:e108-10. doi: 10.1097/MPH.0000000000000932.
4. Singh A, Dawman L, Seth R. Malignancy associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. J Cancer Res Ther 2018;14:559-62.
5. Strenger V, Merth G, Lackner H, Aberle SW, Kessler HH, Seidel MG, et al. Malignancy and chemotherapy induced haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents-a single centre experience of 20 years. Ann Hematol 2018;97:989-98.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Kemoterapisi Sırasında Gelişen İnvaziv Non-tifoid Salmonella Enfeksiyonu

**Emine Türkkan**

*İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) sebebi ile kemoterapi almakta iken non-tiphoid Salmonella (NTS) enfeksiyonu sebebi ile septik şok ve yumuşak dokuda fokal enfeksiyonlar gelişen bir olguyu sunmak istedik. Lösemili çocuklarda NTS enfeksiyonuna bağlı bakteriyemi nadir görülür ve uygun tedaviye rağmen invaziv seyredebilmektedir (1). Bu sunumda, NTS enfeksiyonu sebebi ile septik şok ve fokal enfeksiyöz komplikasyonlar gelişen lösemili bir çocukta risk faktörlerini ve tablonun yol açacağı tedavi güçlüklerini tartışmayı amaçladık. Sunumu yayınlamak için hastamızdan ve ebeveynlerinden gerekli onamı aldık.

## Olgu Sunumu

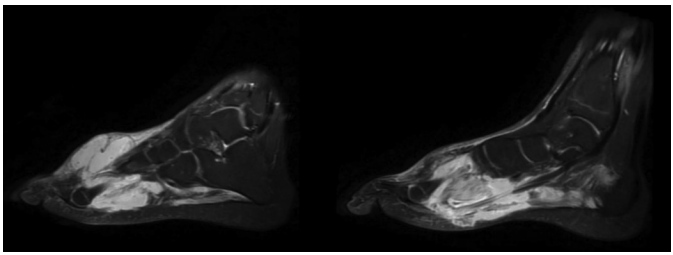
On dört yaşında erkek çocuk halsizlik sebebi ile başvurdu. Fizik bakıda solukluk ve hepatomegali dışında patoloji olmayan hastada beyaz kan hücre: 3.600/mm$^3$, hemoglobin: 7,3 gr/dL, trombosit sayısı: 314.000/mm$^3$ ve periferik yaymada blastlar saptandı. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi patolojik, immün-histokimyasal ve immün-fenotipik incelemeleri ile common B-ALL tanısı konuldu. ALL IC-BFM 2009 indüksiyon kemoterapisi başlanan hastanın 8. gün prednisolon tedavisine yanıtı mevcuttu, 15. günde kemik iliği M1 (blast %2), minimal residüel hastalık incelemesi %0,28 saptanan, 33. günde kemik iliği M1 olan hasta orta risk grubunda değerlendirildi. İndüksiyon kürü bitiminde özofajit klinik tablosu (yutma güçlüğü, regürjitasyon, heartburn) sebebi ile tüm kültürleri alınarak sulperazon ve kaspofungin ile ampirik tedavi ve omeprazol başlandı. Dokümante enfeksiyon saptanmayan hastada özofajit tablosu geriledi, antibakteriyel ve antifungal tedavi kesildi, ancak hastanın kolestaz ve transaminaz yüksekliği ile karakterize ciddi hepatotoksisitesi gelişti. Viral serolojik incelemelerde etken saptanamadı, ultrasonda evre 3 hepatosteatoz belirlendi. İlaçlarla (kemoterapatik veya antimikrobiyal/antifungal) ilişkili hepatotoksisite kabul edildi. Amonyak düzeyinde de yükseklik saptanan hastaya oral vankomisin ve gentamisin, ursodeoksikolik asit, sodyum benzoat, prednisolon, IV-ornitin-L-aspartat tedavileri uygulandı. İki gün içinde amonyak düzeyi düşen ancak kolestatik tablosu devam eden hastaya kolesteramin tedavisi ve dispeptik yakınmaları ve epigastrik ağrısı zaman zaman olması sebebi ile de omeprazol 4 hafta süre ile verildi. Hasta tedavi başından beri düşük bakteri içeren nötropenik diyette idi (çiğ tüm gıdalar diyetten elimine edilmişti). Karaciğer enzimleri ve

bilirubin değerleri normale gelen hastaya kemoterapi tekrar başlandı. Ancak metotreksat dozları hepatik enzimlerde artış saptanması sebebi ile modifiye edildi. Hasta M protokolü sonunda remisyonda idi ve 10 mgr/$m^2$ deksametazon içeren reindüksiyon kürü (protokol II) başlandı. Epigastrik ağrı ve dispeptik yakınmalar tekrarlayınca omeprazol tekrar başlandı. Bu kürün 4. haftasında aniden karın ağrısı ve hipotansiyon gelişti. Ateş ve ishali almayan hasta, derin nötropenik ve trombositopenikti. Septik şok olduğu düşünülerek tüm kültürler alınarak, sulperazon amikasin ve kaspofungin tedavisi, sıvı ve dopamin infüzyonu başlandı. Zaten almakta olduğu 10 mg/$m^2$ deksametazona devam edildi. Hastanın sol el sırtında, sağ ayak bileği ve sol ayak sırtında önce eritem şeklinde başlayıp sonra büllöz hal alan lezyonları gelişti (Resim 1a). Lezyonların renklerinde koyulaşma olan hastaya enoksaparin başlandı (Resim 1b), üst ve alt ekstremitelerin venöz ve arteriyel Doppler incelemelerinde akımlar normal saptandı. Hipotansiyonun devamı ve sıvı tedavisine dirençli olması sebebi ile adrenalin infüzyonu başlandı. Antibiyoterapi meropenem, amikasin, vankomisin ve kaspofungin olarak modifiye edildi. Yoğun bakım şartlarında izlemi devam eden hastaya metronidazol de i.v. tedaviye eklendi. Protein C ve AT3 düzeyi normal, protein S %46 bulundu, tekrarı normal geldi. Lezyonlardan alınan sürüntü kültürlerinde üreme olmadı. Nazal kanülle oksijen uygulanan hastanın hipotansiyon, hipoalbüminemi, trombositopenisi için destek tedavileri, intravenöz immünoglobulin tedavisi ve septik şok sebebi ile tekrar eden plazmaferez uygulaması yapıldı, milrinon tedaviye eklendi. Hastanın 3. gün ishali gelişti. Dışkı mikroskopisi ve adenovirüs ve rotavirüs incelemeleri normaldi. Plazmaferez 3 gün sonunda ve inotrop tedavi 5. günde kesildi. Oral alımı başlayan hasta yoğun bakımdan servise nakledildi. Hastanın ilk alınan kültürlerinde hem dışkıda hem hemokültürde *Salmonella enteritidis* (ampisilin, ciprofloksasizin, seftriakson, amikasin, nitrofurantoin, trimetoprim sulfametoksazole duyarlı) üremesi bildirildi. Almakta olduğu meropeneme ve amikasine duyarlı idi, kaspofungin tedavisi kesildi. Lezyonlar kollajen yara örtüsü kullanılarak yapılan lokal yara bakımlarına karşın giderek derinleşip özellikle sol ayak sırtı ve el sırtında, alttaki yumuşak dokuyu kaplayan, plantar kemiklere kadar uzanan nekrotik alanlar halini aldı. Yaygın nekroz sebebi ile özellikle bacaktaki lezyonun ampütasyona yol açması riski mevcuttu. Manyetik rezonans görüntülemede ayak tabanında metatars başları düzeyinden kalkaneus seviyesine dek ve ayak dorsalinde deri altına dek uzanım gösteren yoğun, heterojen, septalar barındıran loküle yumuşak doku enfeksiyonu düşündüren sıvı, ayak tabanında fleksör tendonlarda da sinyal artışı ve kalınlaşmalar (tenosinovit) saptandı. Kemik yapılarda belirgin enfeksiyon bulgusu yoktu (Şekil 1). El ve ayak sırtındaki nekrotik alanlar cerrahi olarak debride edildi, yara kültürleri alındı (Resim 1c). Kültürlerde üreme olmadı. Septik şok tablosun gelişiminden 5 hafta sonra yapılan rekonstrüktif girişimde (Resim 1d), sol ayakta plantar ve dorsal bölümünde tüm kas ve tendonların nekroze uğradığı, metetrasal kemiklerde nekroz olmadığı ve osteomyelit bulgusu saptanmadığı görüldü. Serbest grasilis kas flebi ile ayak dorsumunda ayak tabanına uzanan nekrotik boşluklar dolduruldu, ilgili ven ve arterlerin mikrocerrahi anastomozu yapıldı. Eş zamanlı olarak ters akımlı radial ön kol flebi ile el dorsumundaki doku defekti rekonstrükte edildi. Kırk ikinci günde meropenem tedavisi kesilebildi. El ve ayaktaki bu ciddi debridman, cerrahi girişimler ve fleplerin yerleşmesi için hastaya 1 ay süre ile kemoterapi verilemedi. Sadece deksametazon dozu 5 mgr/$m^2$'den 2,5 mg/$m^2$'ye düşülerek devam edildi. Septik şok gelişiminden 2 ay sonunda yara iyileşmeleri tamamlandığında (Resim 1e) yapılan kemik iliği aspirasyonunda hastanın halen remisyonda olduğu saptandı. Hastanın reindüksiyon kemoterapisinin kalan 1 aylık kısmı için, kemoterapiye devamın oluşturacağı komplikasyon riski ve kemoterapinin eksik uygulanmasının yaratacağı relaps riski aile ve hastaya anlatıldı. Aile ve hasta reindüksiyon kemoterapisinin devamını almayı reddettiler.

Bunun üzerine idame tedavisine geçildi. Bir yıldır idame tedavisi alan hastanın izleminde hepatotoksisite gelişmedi, sol el ve ayak fonksiyonlarında tama yakın bir düzelme oldu (Resim 1f).



**Resim 1.** Sırası ile akut septik şok döneminde (a), 2 hafta sonra (b), ilk cerrahi debridman sonrası (c), ikinci cerrahi debridman ve flap operasyonu sonrası (d), postoperatif 2. ay (reindüksiyona tekrar başlandığı sırada) (e) ve postoperatif 1. yılda (idame kemoterapisi sırasında) (f) el ve ayak sırtındaki fokal lezyonların durumu



**Şekil 1.** Sol ayak, MRG

*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*

## Tartışma

NTS türleri immünokompetan bireylerde kendini sınırlayan enfeksiyonlara yol açsa da, immünokompromize çocuklarda invaziv hastalığa neden olabilmektedir. Pakistan'da pediatrik febril nötropenili hastalarda en sık izole edilen etkenin *Salmonella paratyphi B* (%15) olduğu bildirilmiştir (2). Bu isolatların çoğu dışkıdan izole edilmiş olup, kandan izole edilme oranı azdır (4/24). Lösemili çocuklar da immünokompremize grupta yer almasına karşın bu hastalarda NTS bakteriyemisi nadirdir (1). Bugüne kadar lösemili çocuklarda bildirilen ilk ve en geniş seri Yaman ve ark.'nın (3) 6 yıllık izlemde tespit ettikleri 7 lösemili çocuktur. Bunlardan ikisi *Salmonella enteritidis* izolatıdır ve hastaların dördünde dışkıda da NTS izole edilmiştir.

Bizim olgumuzda hem dışkı hem de kandan *Salmonella enteritidis* izole edilmişti. Bu enfeksiyonun insanlara geçişi kontamine su veya hayvansal gıdaların sanitasyon kurallarına uyulmadan veya çiğ tüketilmesinden kaynaklanmaktadır. Hastamız nötropenik diyet almakta idi ve tüm çiğ gıdalar diyetten elimine edilmişti. Düşük bakteri içeren nötropenik diyetin gerek tanımı ve gerek enfeksiyöz komplikasyonları azaltmadaki etkinliği tartışmalıdır (4). Olgumuzda bakteriyemiye yol açan etkenin gaita kültüründen de izole edilmesi sanitasyon önlemlerine ve diyete uyulmadığını düşündürmektedir. Olgumuzda bir risk faktörü kullanmak zorunda kalınan proton pompa inhibitörü olabilir. Mide asiditesini inhibe eden ilaçların *Salmonella enteritidis* enfeksiyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5). Bir diğer risk faktörü de hastamızın intensif bir tedavi olan reindüksiyon kürü almasıdır. Yaman ve ark.'na (3) ait seride 2 hastada indüksiyon, bir hasta reindüksiyon kürü sırasında NTS bakteriyemisi saptanmıştır. Trombosit transfüzyonuna bağlı *Salmonella* sepsisi, modern kan bankacılığı dönemi öncesi yıllarda nadiren rapor edilen bir durumdur, bizim hastamız en son 6 gün önce transfüzyon aldığı için etken olabileceğini düşünmedik. NTS türleri genellikle seftriaksona ve flourokinolonlara duyarlı olup, nadiren amikasin, nitrofurantoin ve ampisilin direnci bildirilmiştir. Bizim olgumuzda üretilen suş tüm bu antibiyotiklere duyarlı idi. Uygun antibiyoterapiye karşın NTS bakteriyemisinin fokal enfeksiyonlara yol açtığı ve özellikle immünokompromize hastalarda bunların mortal seyredebildiği bilinmektedir. Bizim hastamızda da ampirik başlanan antibiyotiklere duyarlı bir etken üremesine karşın, yumuşak dokuda fokal enfeksiyonlarla ciddi morbiditeye ve kemoterapi sürecinin aksamasına yol açmıştır. Bu nedenle lösemili çocuklarda besin kaynaklı bakteriyemi riski göz önünde bulundurularak, düşük bakteri ağırlıklı diyete uyulması ve sanitasyon önlemlerinin ısrarla uygulanması güvenli olacaktır.

## Kaynaklar

1. Özdemir N, Tüysüz G, Çelik N, ve ark. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda ateşli nötropeni: tek merkez sonuçları. Turk Pediatri Ars 2016;51:79-86.
2. Bhatti FN, Burney IA, Moid MI, et al. Bacterial isolates from neutropenic febrile pediatric patients and their sensitivity patterns to antibiotics. J Pak Med Assoc 1998;48:287-90.
3. Yaman Y, Devrim İ, Ozek G, et al. Non-typhoidal Salmonella bacteraemia in paediatric leukaemia patients. Contemp Oncol (Pozn) 2018;22:105-7.
4. Fox N, Freifeld AG. The neutropenic diet reviewed: moving toward a safe food handling approach. Oncology (Williston Park) 2012;26:572-5.
5. Bowen A, Newman A, Concepcion Estivariz C, et al. Role of acid-suppressing medications during a sustained outbreak of salmonella enteritidis ınfection in a long-term care facility. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:1202-5.

# Akut Lenfoblastik Lösemide Nadir Bir Komplikasyon: Aspergillus Apandisiti

**Emre Çapkınoğlu, Şule Yeşil**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*

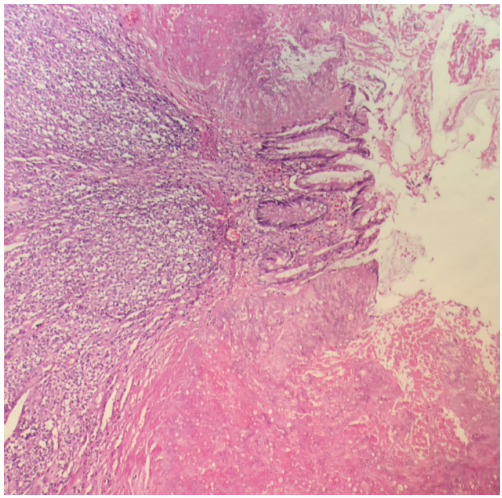
## Giriş

Kanser tedavisi sebebiyle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, invaziv fungal enfeksiyonlar sık görülerek önemli morbidite ve mortalite sebebi olmaktadır. Bu enfeksiyonların önemli etkenlerinden biri olan Aspergillus, sıklıkla akciğer ve solunum yollarında invazif hastalık bulguları oluşturmaktadır. Aspergillus'a bağlı apandisit ise literatürde birkaç olgu ile bildirilmiş son derece nadir bir durumdur. Biz burada izleminde Aspergillus apandisiti gelişen akut lenfoblastik lösemili olgumuzu sunmayı amaçladık. Hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam alındı.

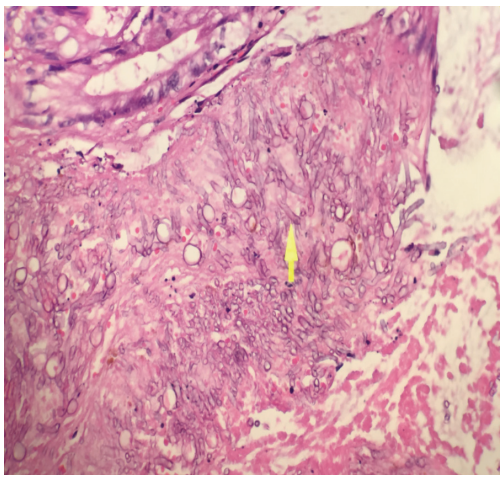
## Olgu Sunumu

Beş yaşında erkek hasta hastanemize solunum sıkıntısı ile başvurdu. Fizik muayenesinde takipnesi olan, ral veya ronküs saptanmayan hastanın akciğer grafisinde mediastende genişlik mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre değeri: 39.350/µL olarak saptandı. Periferik yaymasında %80 oranında L2 tipinde blast ve kemik iliğinde silme L1-L2 karakterinde blast saptanan hastanın akım hücre ölçer analizi timik T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile uyumlu raporlandı. Genetik incelemelerinde FISH yöntemiyle t(8;21) negatif ancak %69 oranında 8. kromozoma ait *RUNX1T1* gen bölge trizomisi ve %76 oranında 8q24 trizomisi saptandı. Tanı anı beyin omurilik sıvısı incelemesinde tutulum bulgusu gözlenmedi. Hastaya St. Jude XV tedavi protokolü başlandı. İndüksiyon ve konsolidasyon tedavileri tamamlandı. İdame tedavisinin 52. haftasında relaps gelişti. ALL-IC REZ Berlin-Frankfurt-Münster tedavisi uygulanan hastada remisyon sağlanamadı. Bunun üzerine hastaya bortezomib içeren tedavi protokolü başlandı. Bu protokolün bitiminden 2 hafta sonra yapılan değerlendirmede kemik iliği remisyonda izlendi. Uyumlu vericisi bulunamayan hastaya babasından haploidentik kök hücre nakli yapıldı. Ancak dört ay sonrasında tekrar relaps gelişti. Relaps refrakter ALL kabul edilen hastaya metronomik tedavi başlandı. Ayaktan takip edilen hasta nötropenik ateş ve septik şok sebebiyle başvuru sonrası yoğun bakıma yatırıldı. Dirençli ateşleri olan ve kan kültürlerinde Candida krusei ve vankomisin rezistan enterokok üremesi olan hastanın tedavisi meropenem, linezolid ve amikasin olarak düzenlendi. Tedavinin 4. gününde ateşleri düşmeyen hastanın tedavisine kaspofungin de eklendi. Bu tedavi altında da ateşleri devam eden ve öksürükleri olan hastanın çekilen toraks tomografisinde

akciğerlerde, ağırlıklı olarak subplevral yerleşme eğiliminde çok sayıda nodüler lezyonlar izlendi. Bakılan galaktomannan testi pozitif gelen hastanın tedavisine invaziv Aspergillus açısından vorikonazol de eklendi. Ateşleri devam edince tedaviye siprofloksasin ve kolistin eklendi. Enfeksiyon odağı açısından çekilen abdomen ultrasonda; sağ alt kadranda çekum ile ilişkili kör sonlanan, appendiks olarak değerlendirilen ve distalde 6,2 mm, proksimalde ise 9 mm ölçülen, duvarı ödemli tübüler ans saptandı. Çocuk cerrahisi bölümü ile konsülte edilerek laparoskopik apendektomi uygulandı. Patoloji raporunda; appendiks epiteli altından başlayıp yağ dokusuna kadar uzanım gösteren tümör dokusunun, lümen çevresinde artmış enflamatuvar hücrelerin (Şekil 1), ayrıca appendiks lümeninde ve duvarında Aspergillus kolonizasyonunun (Şekil 2) izlendiği belirtilerek Aspergillus apandisiti tanısı koyuldu. Postoperatif dönemde hastanın antimikrobiyal tedavisine aynı şekilde devam edilerek enfeksiyonu kontrol altına alındı. İntravenöz vorikonazol tedavisi 40 güne tamamlandı ve oral profilaksi dozunda devam edildi. Hasta izlemde relaps ve refrakter lösemi sebebi ile kaybedildi.



**Şekil 1.** Appendiks lümeni çevresinde artmış enflamatuvar hücreler izlenmektedir



**Şekil 2.** Appendikse ait patoloji örneğinde *Aspergillus* hifleri görülmektedir

## Tartışma

Aspergillus'a bağlı apandisit nötropenik hastalarda nadir görülen bir komplikasyondur. Yada ve ark. (1) makalesinde; literatürde Aspergillus'a bağlı akut apandisit, kendi olguları dışında 5 lösemi hastasında bildirilmiştir. Bunlardan dördü apendektomi sonrası sağ kalmış, biri intestinal perforasyon sebebiyle kaybedilmiştir (1). Park ve ark. (2) olgu raporunda; Aspergillus'a bağlı apandisitin çok nadir olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte ultrasonda apandisiti destekleyen bulguları olan febril nötropenik hastada, inatçı ateş, karın ağrısı ve C-reaktif protein yüksekliği varlığında, Aspergillus apandisiti gibi fungal enfeksiyonlarında ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (2). Gjeorgjievski ve ark. (3) bildirdikleri derlemede Aspergillus apandisiti olgularının ortak özelliklerini belirlemişler, tanıyı desteklemek ve uygun tedaviyi sağlamak amacıyla klinik bir pentat önermişlerdir. Buna göre, akut lösemi tanısının olması, yakın dönemde

kemoterapi alınması, nötropeninin bulunması, apandisit kliniği olması ve antibakteriyel/antikandidal tedaviye yanıtın kötü olması Aspergillus apandisiti tanısını akla getirmelidir (3). Decembrino ve ark. (4) akut miyeloid lösemi tanılı nötropenik bir çocuk hastada Aspergillus carneus'a bağlı akut izole apandisit olgusu bildirmişlerdir. İzole ettikleri etkenin amfoterisin B, itrakonazol, posakonazol ve vorikonazole duyarlı olduğunu saptamışlar, vorikonazolün ilk tercih olduğunu belirtmişlerdir. Cerrahi tedavinin enfeksiyonun temizlenmesi, patojen izolasyonu ve antifungal duyarlılık testi için doku örneklemesi sağlaması açısından anahtar rolünü vurgulamışlardır.

Lösemi tanısıyla takip edilen nötropenik hastalarda, fırsatçı enfeksiyonlar sık görülmektedir. Dirençli ateş, karın ağrısı ve özellikle sağ yan ağrısı olan nötropenik hastalarda, Aspergillus'a bağlı apandisit akılda tutulmalıdır. Bu tür hastalarda cerrahi girişim sonrası fungal patojenin saptanarak uygun antifungal tedavinin zamanında verilmesi sistemik yayılımı önleyerek hayat kurtarmaktadır.

## Kaynaklar

1. Yada Y, Koga Y, Ono H, et al. Acute isolated Aspergillus appendicitis in pediatric leukemia. J Infect Chemother 2020;26:1229-31.
2. Park BH, Suh JH, Choi HJ, et al. Acute appendicitis associated with aspergillosis in a leukemia patient - a case report. Korean J Pathol 2010;44:330-2.
3. Gjeorgjievski M, Amin MB, Cappell MS. Characteristic clinical features of Aspergillus appendicitis: case report and literature review. World J Gastroenterol 2015;21:12713-21.
4. Decembrino N, Zecca M, Tortorano AM, et al. Acute isolated appendicitis due to Aspergillus carneus in a neutropenic child with acute myeloid leukemia. New Microbiol 2016;39:65-9.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Çocuk Olguda L-asparaginaz İlişkili Akut Pankreatit

**Esra Arslantaş, Hüseyin Avni Solgun**

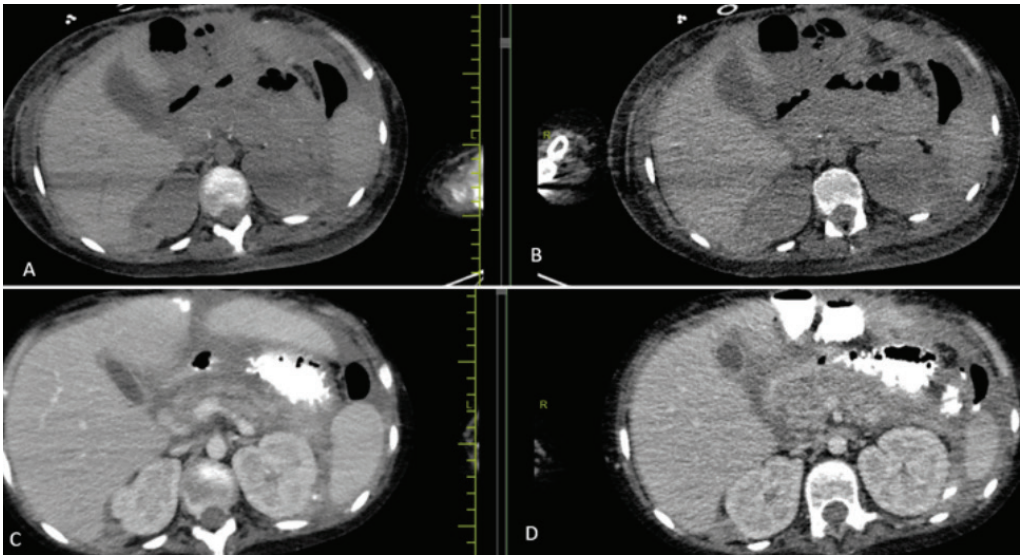
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde 1960'lı yıllardan beri kullanılan L-asparaginaz, tedavinin başarısını artırdığı kanıtlanmış en temel kemoteropatik ajanlardan biridir. Hücrelerin devamlılığı ve çoğalması için gerekli olan asparaginin parçalanması yolu ile asparagin sentaz aktivitesi yok denecek kadar az olan lösemik hücreleri hedef alır, apopitoza sevk eder ve çoğalmasını önler (1). L-asparaginaz hastaların ekseriyeti tarafından iyi tolere edilirken, hayatı tehdit eden istenmeyen etkilere neden olabilmektedir. Asparaginaza bağlı bildirilmiş ciddi yan etkilerden biri akut pankreatittir (AP). Bu yazımızda ALL indüksiyon tedavisi sırasında L-asparaginaz ilişkili AP gelişen olgumuzu, klinik özellikleri, tedavisi ve komplikasyonları ile tartışmak istedik.

## Olgu Sunumu

Boyunda şişlik, ateş ve kilo verme şikayeti ile başvuran 10 yaşında erkek olgunun tetkiklerde beyaz kan hücresi: 57.790/mm$^3$, hemoglobin: 8,6 mg/dL ve trombosit sayısı: 187.000/mm$^3$ laktat dehidrogenaz: 403 U/L idi. Periferik yaymasında lenfoid blastları izlenen hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve T-ALL tanısı konuldu, ALL IC-BFM 2009 protokolüne göre indüksiyon kemoterapisi başlandı. Sekizinci steroid cevabı iyi idi ve 15. gün değerlendirmesinde blast %0,07 saptandı, orta risk grubu ile tedaviye devam edildi. İndüksiyon tedavisini 35. gününde genel durumu kötüleşti, hipotansiyonu ve takipnesi gelişti, ekstremiteleri soğuk ve terli idi, karın muayenesinde tüm kadranlarda yaygın hassasiyeti vardı, Glaskow Koma skalası 13 puandı. Hastaya vankomisin ve meropenem başlanarak yoğun bakıma alındı ve monitorize edildi, kan gazında asidozu tespit edilen hasta hastanın sıvı-elektrolit tedavisi düzenlendi, adrenalin infüzyonu başlandı. Serum glukoz: 185 mg/dL, trigliserid: 686 mg/dL, amilaz: 716 U/L, lipaz: 1.064 U/L tespit edilmesi ve iki gün önce 8. doz L-asparaginaz tedavisini almış olması sebebi ile hastada ön planda asparaginaz ilişkili AP düşünüldü. Batın ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans kolanjiopankreatografi görüntülemelerinde pankreasın ödemli hali ile AP gösterildi (Şekil 1A, B). Çocuk cerrahisi ve çocuk gastroenteroloji görüşleri alındı. Takibinde hemodinamisi daha bozuldu, çoklu organ yetmezliği gelişti, entübe edilerek, mekanik ventilatöre bağlandı, akciğerde efüzyon ve batın içinde apse gelişmesi sebebiyle göğüs ve batın dreni takıldı




**Şekil 1.** A,B) Tanı anı kontrastlı abdominal BT'de pankreasta ödem ve artmış endurasyon ile lokal nekrotizan alanlar izlenmektedir. C,D) Takibin 2. ayda yapılan kontrastlı abdominal BT'de pankreastaki ödem ve endurasyonunun düzeldiği, pankreas volümünün azaldığı ve nekroze alanlar izlenmektedir

*BT: Bilgisayarlı tomografi*

ve aralıklı diyalize alındı, kan şekeri regülasyonu amacı ile insülin tedavisine devam edildi. İlk operasyonu sonrasında takiplerde batın direnlerinden gelen yoğun içerik sebebi ile toplamda altı kez opere edildi. Bu operasyonlar sonrası BT görüntülemede pankreastaki ödem ve endurasyon geriledi ve ilerleyen zamanda pankreas dokusunun rejenere olduğu da gözlendi (Şekil 1C,D). Yoğun bakım takibinin 2. ve 4. ayında yapılan kemik iliği aspirasyonu değerlendirmelerinde olgunun lösemi açısından remisyonda olduğu saptandı ancak genel durumu iyi olmadığından kemoterapisine devam edilmedi. Olgu halen trakeostomili zaman zaman solunum desteğine ihtiyaç duymakta, insülin kullanmaktadır, ağızdan beslenme yetersiz ve ikinci düzey yoğun bakım desteği sürdürülmektedir. Kemoterapisi altı ay sonunda halen beklemede, tam kan değerleri normal aralıklarda seyretmektedir. Olgu sunumu öncesinde aileden olgu verilerinin paylaşımına yönelik yazılı onam alındı.

## Tartışma

Asparaginaz lösemi tedavisi sırasında çoğunlukla iyi tolere edilen, ancak bazen hayatı tehdit eden istenmeyen etkilere neden olabilen bir ajandır. Bildirilmiş istenmeyen etkiler arasında anafilaksi dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları, AP, tromboz, hepatotoksisite, hiperlipidemi sayılabilir. Asparaginaz ilişkili AP L-asparaginaz tedavisinin ardından gelişen pankreas parankim enflamasyonudur ve histolojik olarak intertisyel ödem, akut enflamatuvar hücre infiltrasyonu, değişken derecede apopitoz, nekroz ve hemaroji ile karakterizedir. İnsidansı farklı çalışmalarda %2-18 olarak bildirilmiş olup, asparaginaz tedavisinin sonlandırılmasına neden olan en sık durumlardan biridir (2). Şiddetli karın ağrısı, serum amilaz-lipaz

düzeylerinin normalden 3 kat ya da daha fazla yükselmesi, buna eşlik eden görüntüleme bulgularının varlığı kriterlerinden ikisinin sağlanması ile tanı konulur. Sistemik enflamatuvar yanıtın tetiği çekilirse, taşikardi, hipotansiyon, ateş kliniğe eklenir. Utrasonografinin AP'deki tanı değeri %75-85 arasında olup, BT ya da manyetik rezonans görüntüleme daha çok AP'nin ciddiyetinin ve komplikasyonlarının belirlenmesinde kullanılır. Olgumuzda amilaz lipaz yüksekliği, karın muayene bulguları tanıyı düşündürdü ve görüntüleme yapıldı.

Patofizyolojide genetik predispozisyonun rolü olduğu muhtemeldir ancak net olarak açıklanamamıştır. Pegile formun riski artırdığı gösteren çalışma olsa da çoğu çalışmada uygulanan asparaginaz formunun, dozajının, intramusküler ya da intravenöz kullanım şeklinin asparaginaz ilişkili AP ve komplikasyonları üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiş, doz sayısı ve ALL risk grupları arasında farklı çalışmalarda zıt sonuçlar elde olunmuştur (3-5). Olgumuzda mevcut durum L-asparaginaz'ın sekizinci dozundan sonra ve yüksek risk bloklarında verilen 25.000 İÜ/$m^2$ yerine 5.000 İU/$m^2$'lik intramusküler dozdan sonra gelişmesi aslında literatürü destekler ve dikkat çekicidir. Olgumuzda olduğu gibi ağır komplikasyonlar sistemik enflamatuvar yanıt ve çoklu organ yetmezliği ile bağlantılı olabilirken, pankreatik psodokist gelişimi, nekroz ve nekroza bağlı enfeksiyon, kısa veya uzun dönem insülin kullanım ihtiyaç tanımlanmış diğer komplikasyonlardır (4). Tekrarlayan operasyonlar sonrası önce pankreas dokusunun hemen tamamen kaybolması ve ilerleyen zamanda rejenere olmasını da kayda değer bulmaktayız.

Asparaginaza bağlı AP gelişen hastalarda asparaginazın tekrar kullanımı ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda %17-%63'e kadar oranda tekrarlayan AP atakları, hafif ya da ağır ya da komplike veya non-komplike olmak üzere izlenmiş olup, günümüzde klinisyenler arasında bu hastalarda ilacın tekrar kullanılmasından kaçınılması üzerine bir kanı vardır (2). Biz de tedavinin L-asparaginazsız sürdürülmesini planlamaktayız.

## Sonuç

L-asparaginaza bağlı olarak AP hayatı tehdit eden bir komplikasyon olsa da, yoğun bakım, agresif tedavi ve tekrarlayan cerrahi operasyonlar ile yaşam mümkündür ve pankreas rejenere olabilir. Remisyonda olan olgularda kemoterapinin yeniden başlanması için uygun zaman beklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. Br J Haematol 2012;159:18-27.
2. Oparaji JA, Rose F, Okafor D, et al. Risk factors for asparaginase-associated pancreatitis: a systematic review. J Clin Gastroenterol 2017;51:907-13.
3. Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2016;57:748-57.
4. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, et al; Ponte di Legno Toxicity Working Group. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. Lancet Oncol 2017;18:1238-48.
5. Alvarez OA, Zimmerman G. Pegaspargase-induced pancreatitis. Med Pediatr Oncol 2000;34:200-5.

# İndüksiyon Tedavisi Sorasında Vinkristine Bağlı Nöropati ve Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınım Sendromu Gelişen Bir Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

**Fatma Demir Yenigürbüz**

*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Altunizade Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematolojisi Kliniği ve Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul*

## Giriş

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde (ALL) son yıllarda sağkalım oldukça yüksek oranlara ulaşmış olmasına karşın tedaviye bağlı yan etkiler hastaların yaşam kalitesinde ciddi düşmeye neden olabilmektedir. Yaklaşık elli yıldan uzun süredir ALL tedavisinin bir parçası olarak uygulanan temel bir kemoterapötik ilaç olan vinkristin hücre siklusuna oldukça spesifik bir vinka alkaloididir. Nörotoksisite en yaygın bilinen yan etkisi olup doz sınırlayıcıdır, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınım sendromu ise oldukça nadir bildirilmiştir. Burada ALL tanısı alan, indüksiyon kemoterapisi sırasında, vinkristine bağlı nörotoksisite ve uygunsuz ADH salınım sendromu gelişen, erken tanı ve tedavi ile bulguları düzelen bir olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On bir yaşında kız hasta, yaklaşık 1 aydır halsizlik ve yorgunluk yakınmasıyla ülkesinde yapılan tetkikler sonucunda ALL tanısı almış. Steroid tedavisi başlanan hasta tedavinin 6. gününde ileri tetkik ve tedavi amacıyla tarafımıza getirildi. Kemik iliği aspirasyonu tekrarlandı, Pre-B hücreli ALL tanısı doğrulandı, santral sinir sistemi tutulumu saptanmadı. ALL IC-BFM 2009 protokolüne göre kemoterapiye devam edilen hastanın genetik incelemelerinde t(12,21) pozitif bulundu, 8. gün steroid yanıtı iyi, 15. gün minimal rezidüel hastalık (MRD) değeri %0,15 ve t(12,21) negatif olarak saptandı, orta risk grubunda tedaviye devam edildi. Vinkristin aldığı günlerde azol proflaksisi verilmedi. Protokolün 20. gününde akut hiponatremisi (sodyum: 125 mmol/L) olan hastanın böbrek fonksiyon testleri normal olarak bulundu. Kan-idrar osmolalitesi ve idrar sodyumu gönderildi, serum osmolalitesi düşük, idrar soyum ve ozmolalitesi yüksek bulunan hastada uygunsuz ADH salınım sendromu düşünüldü, hipertonik salin başlandı, sıvısı kısıtlandı. İzlemde karın ağrısı, kısa süreli paralitik ileusu ve ardından ishali olan hastanın batın ultrasonografisi (USG) ve bilgisayarlı tomografisinde nötropenik enterokolitle uyumlu bulgular saptandı, pridoksin başlandı, antibiyoterapisi ve destek tedavileri düzenlendi, derin nötropenisi olan hastaya granülosit süspansiyonu verildi. İzlemde hiponatremisi 10. günde

düzeldi, hipertonik salin kesildi, karın ağrısı yakınması geriledi, kontrol batın USG'de barsak ansları normal olarak saptandı. Yaklaşık 1 hafta sonra alt ekstremitede güçsüzlük yakınması ve nöropati bulguları da olan hastanın elektromiyografisinde peroneal motor sinirlerde etkilenme saptandı, vitamin desteği almakta olan hastaya fizyoterapi başlandı. Hastamız, protokol 1-Faz 1 tedavisini tamamlamış olup, 33. gün MRD değeri: %0,035, t(12,21) negatiftir, karın ağrısı ve hiponatremisi düzelmiş olup nöropati için destek tedavilerine devam edilmektedir. Tedavisinin devamında vinkristin protokolden çıkarılacaktır.

## Tartışma

Vinkristin nörotoksisitesi; periferal nöropati, otonom nöropati, kraniyal sinir paralizileri ve ensefalopati olmak üzere dört farklı şekilde ortaya çıkabilmektedir. Nörotoksisite kısa süreli ve geri dönüşümlü olabilir ancak nadiren geri dönüşümsüz olarak da görülebilir (1). Nöropati prevalansının yüksek olması sebebiyle, olası önleme veya tedavi önlemlerinin bulunması büyük önem taşımaktadır, ancak günümüzde çalışmalar ya küçük gruplarda ya da aynı ajanla az sayıda yapılmış olup ne yazık ki henüz tam etkinlik gösteren tedavi seçeneği bulunamamıştır. Nörotoksisitenin ayrıca, normal kan hacminin ayarlanmasında, hipovoleminin nörohipofize hatalı sinyal iletimine yol açan periferdeki hacim reseptörlerinde bozulmadan sorumlu olduğu da düşünülmektedir (2,3). Uygunsuz ADH salınım sendromu nöropatiye göre çok daha seyrek görülmektedir ancak bununla birlikte ALL'li çocuklarda şiddetli hiponatremi ile karşılaşıldığında özellikle nörotoksisite açısından yakın izlem gerektiği ve vinkristin toksisitelerini potansiyalize eden ilaçların (özellikle; azoller) birlikte uygulanmasından kaçınmaya önem verilmesi önerilmektedir. Ayrıca; literatürde, hiponatremi, uygunsuz ADH salınım sendromu ve nörolojik sendrom öyküsünün, ilaç etkisi ve metabolizmasını etkileyen germline genomik varyantları ile ilişkili olup olmadığına yönelik çalışmalar yapılması gerektiği de vurgulanmaktadır (4,5).

## Sonuç

Vinkristin kaynaklı yan etkiler, özellikle de nöropati sadece dozu sınırlayarak tedavinin kesilmesine yol açmakla kalmaz, aynı zamanda hastaların fiziksel ve ruhsal sağlıklarında ciddi hasarları da tetikleyebilir. Bu nedenle vinkristine bağlı yan etkilerin hızlı tanınması ve uygun şekilde yönetimi son derece önemlidir. Hasta ailesinden yazılı onam alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Li GZ, Hu YH, Li DY, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy: a mini-review. Neurotoxicology 2020;81:161-71.
2. Tay CG, Lee VWM, Ong LC, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Pediatr Blood Cancer 2017;64.
3. Van de Velde ME, Kaspers GL, Abbink FCH, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: a systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2017;114:114-30.
4. Mentrasti G, Scortichini L, Torniai M, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): optimal management. Ther Clin Risk Manag 2020;16:663-72.
5. Janczar S, Zalewska-Szewczyk B, Mlynarski W. Severe hyponatremia in a single-center series of 84 homogenously treated children with acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2017;39:e54-e58.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Hastada Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu

**Fatma Demir Yenigürbüz**

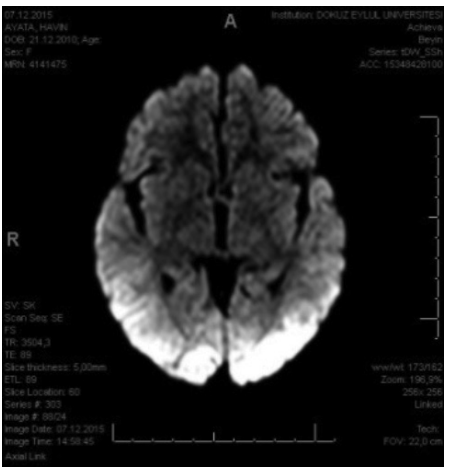
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Altunizade Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematolojisi Kliniği ve Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul*

## Giriş

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), postkortikal vazojenik ödemin neden olduğu, oksipital ve pariyetal loblara lokalize tipik manyetik rezonans görüntüleri (MRG) bulguları ile karakterize klinik ve radyolojik bir antitedir. Organ ve kemik iliği transplantasyonu, immünosüpresif tedaviler, maligniteler, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu ve kemoterapi sonrası görülebilmektedir. Baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, görme bozuklukları, nöbetler gibi semptomlara, hipertansiyon eşlik eder. Burada akut lenfoblastik lösemi (ALL) sebebiyle kemoterapi almaktayken PRES sendromu gelişen bir olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Dört yaşında erkek hasta, T-hücreli ALL tanısıyla Berlin-Frankfurt-Münster 2000 protokolüne göre yüksek risk grubunda tedavi almaktayken (deksametazon, yüksek doz sitarabin, etoposid, L-asparaginaz, intratekal metotreksat-sitarabin-steroid) kemoterapinin 6. gününde baş ağrısı yakınması oldu ve önceki ölçümlerde normal olan kan basıncı yüksek saptandı, ardından bilateral görme bulanıklığı gelişti. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, serum biyokimyası, kan gazı ve kanama profilinde özellik saptanmadı. Beyin + difüzyon MRG ile bilateral oksipital bölgede vazojenik ödem ile uyumlu görünüm saptandı (Şekil 1,2).




**Şekil 1.** MRG'de difüzyon ağırlıklı serilerde oksipital lobda difüzyon kısıtlanması

*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*

Mevcut klinik ve görüntüleme bulguları ile hastada PRES sendromu düşünüldü. Antiödem ve antihipertansif tedavi ile yakınma ve bulgular 3. günde geriledi, nöbet hiç gözlenmedi. Kan basıncı normal seyrettiğinden iki hafta sonra antihipertansif tedavisi azaltarak




**Şekil 2.** FLAİR sekansında oksipital lobda sinyal artım

kesildi. Klinik tablosu kontrol altına alınan hastanın kemoterapisine devam edildi.

## Tartışma

PRES'de patogenez tam olarak anlaşılamamıştır, bununla birlikte, otoregülasyon ve endotel disfonksiyonunun ortaya çıkması ile ilişkili görünmektedir (1). Hem klinik hem de radyolojik bulgular, özellikle hızlı teşhis ve tedavi edildiğinde büyük ölçüde geri dönüşümlüdür, reversibilite olguların %70-90'ında bildirilmektedir. MRG, PRES'yi teşhis etmek için sadece güçlü bir araç değildir, aynı zamanda terapötik kararları yönlendirir prognostik bilgi sağlar (2,3). Kemoterapi alan hastalarda artan serebral ödem, intraserebral hemoraji ile veya altta yatan hastalığa bağlı ölüme neden olabileceği bildirilmiştir (4).

## Sonuç

Kemoterapide kullanılan sitotoksik ajanların PRES etiyolojisinde rol oynayabileceği, bu olgularda gelişen baş ağrısı, görme bozuklukları ve hipertansiyonda bu tanının düşünülmesi gerektiği akılda tutulmalıdır. Hasta ailesinden yazılı onam alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Ghali MGZ, Davanzo J, Leo M, et al. Epub 2019. Sep 26. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients: pathophysiology, diagnosis, and management. Leuk Lymphoma 2019;60:2365-72.
2. Anastasopoulou S, Eriksson MA, Heyman M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics, risk factors, course, and outcome of disease. Pediatr Blood Cancer 2019;66:e27594.
3. Liman TG, Siebert E, Endres M. Posterior reversible encephalopathy syndrome. Curr Opin Neurol 2019;32:25-35.
4. Bilir ÖA, Dikme G, Malbora B, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood hematological/oncological diseases: multicenter results. J Pediatr Hematol Oncol 2021;43:e462-5.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusunda Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu

**Funda Tekkeşin**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hemotoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

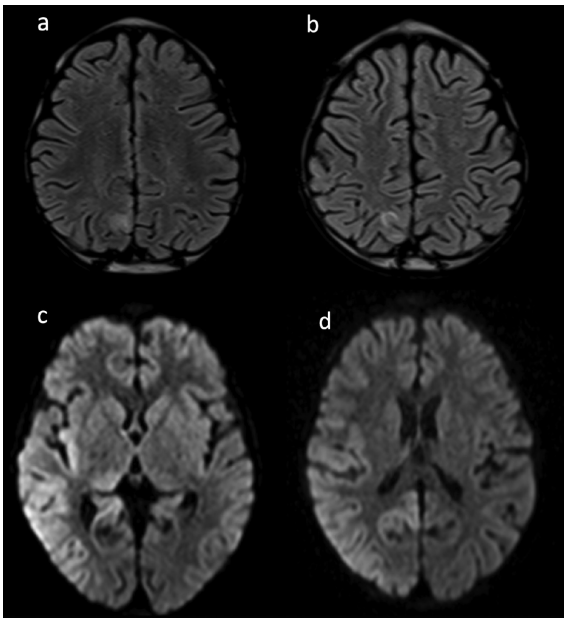
Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), çocukluk çağı lösemilerinin tedavisi sırasında kortikosteroid ve diğer sitotoksik ajanların kullanımı sırasında ortaya çıkan oldukça nadir bir komplikasyondur. Patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte hipertansiyonun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu olgu ile lösemi tedavisi sırasında nadir komplikasyonların erken tanı ve tedavisinin ne kadar önemli olduğuna dikkat çekilmek istenmiştir.

## Olgu Sunumu

Üç yaşında 9 aylık erkek hasta, son 6 aydır olan sağ dizde şişlik ve yürümede zorluk şikayetleri sebebi ile başvurdu. Ortopedi bölümü tarafından artrit ekarte edildi. Ateş ve bisitopenisi olan hastanın fizik muayenesinde karaciğer kot altında 4 cm palpe edilirken, dalak inguinalde palpe ediliyordu. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin: 7,4 gr/dL, lökosit sayısı: 3.840/$mm^3$, mutlak nötrofil sayısı: 920/$mm^3$, trombosit sayısı: 100.000/$mm^3$ idi. Hastanın periferik yaymasında %20 oranında blast izlendi. Kemik iliği aspirasyonunda (KİA) %68 dar sitoplazmalı lenfoblastlar izlendi. Akım sitometri sonucu CD-19, CD34, CD10, CD22 pozitif B-ALL ile uyumlu olup tanı anında santral sinir sistemi tutulumu görülmedi. Hastaya, ALL IC-BFM 2009 protokolü, standart risk kolu başlandı. İndüksiyon kemoterapisi sırasında prednisolone (60 mg/$m^2$), L-asparaginaz (5.000 u/$m^2$), vinkristin (1,5 mg/$m^2$), daunorubisin (30 mg/$m^2$) ve yaşına uygun dozda intratekal metotreksat uygulandı. Sekizinci gün periferik yaymada mutlak blast sayısı 135 saptanarak (blast sayısı <1000) prednizolon iyi yanıtlı olarak değerlendirildi. On beşinci gün KİA morfolojik olarak M2 (%20 blast), minimal rezidüel hastalık (MRD) %0,2 olarak görüldü. Hastaya orta risk B-ALL protokolü ile devam kararı alındı.

Protokol 1A, 14. günde febril nötropeni sebebi ile piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Hastanın kemoterapi protokolünün 19. gününde yaklaşık 1,5 dakika süren, sola bakma ve tüm vücutta jeneralize tonik klonik kasılma şeklinde nöbeti oldu. Hastanın vital bulgularında tansiyon arteriyel değeri 150/90 mmHg olarak ölçüldü ve eşlik eden taşikardi izlendi. Midazolam (0,1 mg/kg) ve antiepileptik tedavi ile kontrol altına alınan nöbeti sırasında alınan kan değerlerinde biyokimyasal değerleri normaldi. Hipertansiyonu sebebi

ile antihipertansif verildi. Kraniyal manyetik rezonans (MR) duyarlılık ağırlıklı görüntüleme sekansında ve MR venografide tromboz veya kanama ile uyumlu bulgu saptanmadı. Ancak FLAİR incelemelerde sağ parietooksipitalde subkortikal hiperintens sinyal artışı izlendi (Şekil 1a ve b). Difüzyon ağırlıklı imajlarda ise sağda tüm serebral loblarda kortikal alanlarda, sağ talamus pulvinar nükleusta/subkortikal sitotoksik ödem ile uyumlu difüzyon kısıtlaması gösteren patolojik sinyal değişiklikleri izlendi (Şekil 1c ve d). Bu bulgular ile öncelikli tanıda PRES düşünüldü. Hipertansiyonu ve taşikardisi kontrol altına alınamayan hasta pediatrik yoğun bakım ünitesine (PYBÜ) devir edildi. PYBÜ'deki izlemi sırasında ateşi ve nötropenisi devam eden hastanın antibiyotik spektrumu genişletildi. Ağır nötropenisinin de eşlik ediyor olması sebebi ile destek amaçlı iki defa granülosit süspansiyonu verildi. Hipertansiyonu oldukça zor kontrol altına alınan hastanın tedavisinde çoklu antihipertansif kullanıldı. Bir ay sonraki kontrol MR'de PRES bulgularının tamamen kaybolduğu izlendi. Otuz üçüncü gün KİA ve intratekal tedavisi yapıldı ve remisyonda olarak değerlendirildi. MRD %0 olduğu görüldü. Hastanın aktif kemoterapisi devam etmektedir. Yazılı hasta onamı, hastanın ailesinden alınmıştır.




**Şekil 1.** FLAİR incelemelerde sağ parietooksipitalde subkortikal hiperintens sinyal artışı (a ve b); difüzyon ağırlıklı imajlarda sağda tüm serebral loblarda kortikal alanlarda, sağ talamus pulvinar nükleusta/subkortikal sitotoksik ödem ile uyumlu difüzyon kısıtlaması gösteren patolojik sinyal değişiklikleri (c ve d)

## Tartışma

PRES, literatürde aynı zamanda posterior reversibl lökoensefalopati sendromu olarak da adlandırılan, ilk defa 1996'da Hinchey ve ark. (1) tarafından tanımlanmış geri dönüşümlü, kliniko-radyolojik bir sendromdur. Klinik olarak akut başlangıçlı baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, nöbet, hipertansiyon, kusma, görmede anormallikler ile karakterizedir (2). Tanıda altın standart MR görüntüleme ile görüntülemedir (3). Nöroradyolojik olarak daha sık olarak bilateral parieto-oksipital alanlarda ödem ile kendini gösterir (2,4). Tanımına karşın, gri cevheri de etkileyen, her zaman beynin posterior kesimlerine sınırlı olmayıp, epilepsi gibi geri dönüşümlü olmayan patolojilere de yol açabilir (4).

PRES, çoğunlukla hipertansiyon, renal hastalık, kök hücre transplantasyonu veya solid organ transplantasyon (özellikle; siklosporin immünosüpresyonu sırasında), enfeksiyon/sepsis/şok, gebelik toksemisi, otoimmün hastalık, kanser kemoterapi tedavileri (metotreksat, L-asparajinaz, adriamisin, sikolfosfamid, sitozin arabinosid, vinkristin, kortikosteroid), kan transfüzyonu, bağ doku hastalıkları gibi sistemik bir olay sırasında ortaya çıkar (2,5).

PRES'nin nasıl oluştuğu ile ilgili mekanizma hala tam olarak anlaşılamamıştır. Tipik olarak hipertansiyon, vazokonstriksiyon ve endotel disfonksiyonunun kombinasyonunu ile ortaya çıkan serebrovasküler otoregülasyonda bozulma sonucu oluşan vazojenik ödemi içerir (5,6). Patofizyolojik olarak ensefalopatiye, serebral hipoperfüzyon ve altta yatan sistemik olaya sekonder sitotoksik ödem veya ilaçların temel oluşturduğu düşünülmektedir. Sitotoksik ilaçların fokal olarak kan-beyin-bariyerinde endotel hasarı oluşturarak, serebral kan akımının otoregülasyonunu bozduğu ve kortikosteroidlerin mineralokortikoid etkisi ile hipertansiyona yol açtığı ve PRES'nin ortaya çıkmasında tetikleyici faktör olduğu bilinmektedir. Kan basıncında ani ve ciddi yükselme sonucunda da vazospazm ve sitotoksik ödem ve sonrasında ekstraselüler ödem ile sonuçlanması ileri sürülen başka bir mekanizmadır (4,6). Tedavide antihipertansif ve antiepileptik tedavi ile birlikte destek tedaviler anahtar rol oynamaktadır (3).

## Sonuç

PRES, erken tanı konulduğunda ve uygun tedavi ile çoğunlukla geriye dönüşümlü önemli bir komplikasyonudur. Bu nedenle; PRES tanısı, löseminin özellikle indüksiyon fazında, nörolojik semptomlar ortaya çıktığında mutlaka akla gelmelidir.

## Kaynaklar

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996:334:494-500.
2. Chaudhary N, Majeed R, Borker A. Isolated cerebellar involvement in posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia. Indian J Med Paediatr Oncol 2011:32:211-3.
3. Anastasopoulou S, Eriksson MA, Heyman M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical characteristics, risk factors, course, and outcome of disease. Pediatr Blood Cancer 2019:66:e27594.
4. Panis B, Vlaar AM, van Well GT, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric leukaemia. Eur J Paediatr Neurol 2010:14:539-45.
5. Ghali MGZ, Davanzo J, Leo M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients: pathophysiology, diagnosis, and management. Leuk Lymphoma 2019:60:2365-72.
6. Eroglu N, Bahadir A, Erduran E. A Case of ALL Developing Posterior Reversible Encephalopathy Secondary to Hyponatremia. J Pediatr Hematol Oncol 2017:39:e476-8.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Bir Hastada Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu

**Gökçe Pınar Reis, Ayşenur Bahadır, Erol Erduran**

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Trabzon*

## Giriş

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), nöbet, baş ağrısı, bulantı-kusma, mental durum değişikliği, görme kaybı ve fokal motor kayıp ile ortaya çıkar. Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, sendromun gelişmesi için hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu iki önemli etkendir. Bu etkenler kan beyin bariyerini (KBB) bozarak vazojenik serebral ödeme neden olurlar. Hipertansif ensefalopati, immünosüpresif/sitotoksik ilaçların kullanımı, yüksek doz steroid, masif kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu nedenleri arasında yer almaktadır. Özellikle; siklosporin, takrolimus, sisplatin, L-asparajinaz (L-asp), steroidler ve intravenöz immünoglobulin gibi ilaçlar suçlanmaktadır. Tanı için bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılırken, MRG'de bulgular daha iyi gösterilir (1-3). Son zamanlarda kemoterapi ile ilişkili PRES raporları artmıştır.

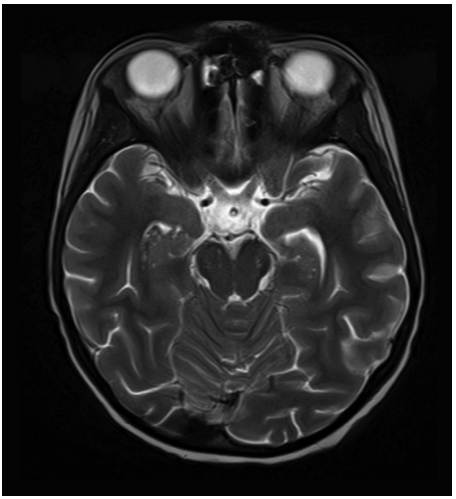
Hematoloji servislerinde hastalara yoğun kemotörapatik ajanlar ve steroid tedavileri verilmekte ve hastalarda PRES görülebilmektedir. Sendrom geri dönüşümlü olduğu için, tedavinin hızlıca başlaması hayati önem taşımaktadır. Biz bu nedenle PRES gelişen bir hastamızı sunmak istedik.

## Olgu Sunumu

Beş aydır akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ile izlenen on altı yaşındaki kız hasta, ALL IC-BFM 2009 protokolünün konsolidasyon tedavisini [5 gr/m$^2$/gün metotreksat (MTX), 25 mg/m$^2$/gün pürinethol (6-MP)] aldıktan 1 hafta sonra nötropenik ateş sebebi ile servise yatırıldı. Hastaya ALL tedavisinin 10. gününde şüpheli bir nöbet öyküsü olması sebebi 25 mg/kg/gün dozunda oral levetrasetam tedavisi başlanmıştı. Çekilen kraniyal MRG ve elektroensefalografi aktivitesi normaldi.

Piperasilin-tazobaktam ve vankomisin tedavileri almakta iken, vankomisin tedavisine bağlı alerjik reaksiyon geçirmesi sebebi ile ilaç uygulaması öncesi hastaya 1 mg/kg dozunda, 2 gün üst üste metilprednisolon tedavisi verildi. Tansiyon arteriyel değerleri normal olmasına karşın bulantı ve kusma şikayeti olan hastanın şiddetli baş ağrısı olması üzerine çekilen kraniyal MRG'de bilateral frontal, parietooksipital loblarda, serebellumda ve beyin sapında T2, FLAİR ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintens, multipl simetrik lezyonlar izlendi. Bulgular PRES ile uyumlu bulundu. Ayrıca üçüncü ve dördüncü ventriküllerde dilatasyon,

sol oksipitalde daha belirgin olmak üzere periventriküler subependimal beyin omurilik sıvısı kaçağına bağlı ödem izlendi. Optik sinir çevresinde subaraknoid mesafede intrakraniyal hipertansiyon ile uyumlu bulunan minimal artış ve asendan transtentorial herniasyon saptandı (Şekil 1). Hastanın takibinde dirençli tansiyon yükseklikleri oldu. Hastaya 1x5 mg lisinopril tedavisi başlandı ve tansiyonları kontrol altına alındı. Vazojenik tip ödem sebebi ile 4x0,15 mg/kg dozunda deksametazon ve 4x0,5 gr/kg dozunda mannitol tedavileri uygulandı. Oluşabilecek nöbet aktivitesi düşünülerek hastaya 10 mg/kg'dan levetrasetam, 20 mg/kg'dan eptantoin yükleme yapıldı. 0,1 mg/kg/saat dozunda midazolam infüzyonu başlandı. Daha önceden almakta olduğu oral levetrasetam tedavisi 35 mg/kg'a çıkarıldı. Üç gün boyunca tedavisine devam edilen hastanın tedavisi 3. gün sonrasında azaltılarak kesildi. Oral levetrasetam tedavisine devam edildi. On günlük tedavi sonrası çekilen kontrol MRG'de lezyonların belirgin olarak gerilediği görüldü (Şekil 2).

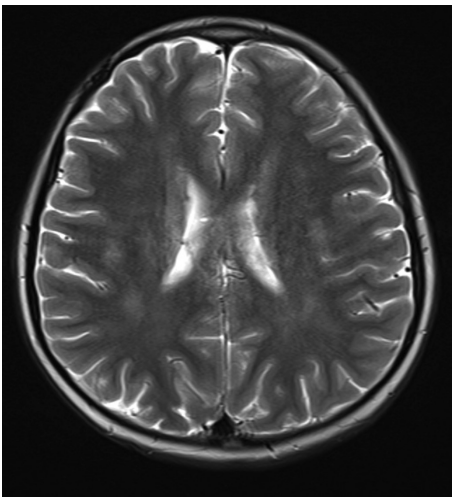


**Şekil 1.** Bilateral frontal, parietooksipital loblarda, serebellumda ve beyin sapında T2, FLAİR ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintens, görünür rifüzyon katsayısı haritasında difüzyon artışı gösteren multipl simetrik lezyonlar izleniyor. Ayrıca üçüncü ventrikül ve dördüncü ventrikül dilatedir. Serebellum bir miktar yukarıya doğru herniasyon göstermektedir (asendan transtentorial herniasyon). Sağ temporal hornda kanama izlenmektedir

## Tartışma

PRES her yaşta görülebilen klinik ve nöroradyolojik bir sendromdur. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, patofizyolojisi hakkında kabul gören iki görüş mevcuttur. Birincisi, ani oluşan hipertansiyona bağlı gelişen serebral vasküler spazm sonrasında, beslenmesi sınırlı olan bölgelerde oluşan sitotoksik ödemdir. İkincisi ise, serebral otoregülasyonun bozulmasıyla meydana gelen serebral hiperperfüzyon ve arteriyel hidrostatik ödem oluşumudur. PRES için hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür (1,2).

Kemoterapiye bağlı PRES'nin de etki mekanizması belirsizdir. Kemoterapatik ajanların endotel hücreleri üzerindeki toksik etkileri KBB disfonksiyonuna ve bu da vazojenik ödeme neden oluyor olabilir. Kemoterapatik ajanların



**Şekil 2.** Lezyonlarda belirgin gerileme olduğu kraniyal görüntüleme

KBB geçirgenliğini artırması immün bir reaksiyona yol açar. Bu immün reaksiyon sitokin artışına ve sitokin artışı da yine vasküler instabiliteye ve KBB disfonksiyonuna neden olur. Etkilenim genellikle posterior bölgelerde olmaktadır (2,3). Bu toksik etkiler kanser gibi risk faktörleri ile birleştirildiğinde risk daha da artıyor olabilir.

PRES'ye nörolojik semptomlar baş ağrısı, nöbet, mental durumda ve görsel değişiklikler, koma gibi nörolojik semptomlardır. Nörolojik semptomlar literatürde en sık nöbet aktivitesi olarak görülmektedir.

PRES'e en sık yol açan ilaçlar siklosporin, takrolimus, sisplatin, L-asp, steroidler ve intravenöz immünoglobinler gibi ilaçlardır. Biz hastamıza MTX (intratekal ve intravenöz), 6-MP ve prednizolon tedavileri uygulamıştık.

PRES'de kraniyal MRG tanıda altın standarttır. Nöroradyolojik bilgisayarlı tomografi/MRG'de en sık bulgu, serebral hemisferlerin posterior kısımlarında, özellikle parieto-oksipital bölümleri içeren beyin ödemidir. Literatürde hastaların klinik bulgularının tipi ve şiddeti ile lezyonların yaygınlığı arasında da genellikle bir korelasyon bulunmamaktadır (4). Bizim hastamızda da kraniyal MRG bulguları ile klinikteki nörolojik bulgular uyumlu değildi.

PRES tedavisinde esas yaklaşım kan basıncı ve nöbet kontrolüdür. İlaca bağlı sitotoksik etkilenim düşünülüyorsa kullanılan ilacın kesilmesi ve altta yatan metabolik hastalığın tedavisi gerekir (5). Erken tanı ve uygun tedaviyle klinik ve radyolojik bulgular iki-üç hafta içinde kısmen veya tamamen düzelir. Bu sendrom genellikle benign seyreder, ancak erken tanı konulamayan ve uygun tedavi edilemeyen hastalarda ölüme neden olabilir. Bizim olgumuz da tedaviden fayda gördü, nörolojik bulgularında gerileme, kraniyal görüntülemelerinde ise lezyonun kaybolduğu görüldü. Olguda adı geçen hasta ve yakınlarından, olgunun bilimsel amaçlı sunulması için yazılı onam alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Rai B, Robert M, Black MR, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome. Cleve Clin J Med 2020;87:131-2.
2. Ghali M, Davanzo J, Leo M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients: pathophysiology, diagnosis, and management. Leuk Lymphoma 2019;60:2365-72.
3. Floeter AE, Patel A, Tran M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with dose-adjusted EPOCH (Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide, Doxorubicin) chemotherapy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017;17:225-30.
4. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, et al. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. Cell Death Differ 2014;21:15-25.
5. Tam CS, Galanos J, Seymour JF, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome complicating cytotoxic chemotherapyfor hematologic malignancies. Am J Hematol 2004;77:72-6.

# Blinatumomab Tedavisi Sonrası Fournier Gangreni

**Gülay Sezgin**

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi, Adana*

## Giriş

Blinatumomab öncü B-hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı konulan Philadelphia kromozomu negatif hastalarda kullanılan hedefe yönelik bir ilaçtır. Aralık 2014'de Amerika'da kullanım için onay almıştır. Endikasyonları arasında; 1) ilk tedavi sonrası yanıtsız olan, nüks gelişen veya minimal hastalık kalıntısı mevcut olup akraba dışı kök hücre nakli için uygun olmayan hastalar, 2) akraba dışı kök hücre nakli öncesi hastalık belirtileri kaybolmayan ve en az bir kür fludarabin veya klofarabin içeren tedavi almasına karşın kemik iliğinde blast oranı %10'dan fazla olan, 3) akraba dışı kök hücre nakli sonrası hastalık kalıntısı olan veya nüks gelişen hastalar yer alır (1).

Fournier gangreni (FG), Jean-Alfred Fournier (1832-1914) adı ile bilinse de aslında ilk olarak 1764 yılında Bauriene tarafından tanımlanmıştır. Sıklıkla eksternal genital organları ve perineal bölgeyi tutmakla birlikte karına, alt ekstremitelere ve göğüse de yayılabilen, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ilerleyici nekrotizan fasiitdir. Tanı klinik bulgular ile konulur, tedavi erken, agresif ve ardışık debridman ve geniş spektrumlu antibiyoterapiden oluşur. Geç tanı ve müdahale, etkili olmayan-yetersiz debridmanlar, eşlik eden hastalıkların varlığı, kontrolsüz diyabet, yaygın gangren ve enfeksiyon varlığı %30-45 oranında artmış mortaliteden sorumludur (2).

Burada kök hücre nakli tedavisi sonrasında relaps/refrakter ALL sebebiyle blinatumomab tedavisi verilen ve sonrasında FG gelişen bir olgu tartışılacaktır.

## Olgu Sunumu

Beş buçuk yaşında kız hasta bir haftadır olan solukluk ve halsizlik şikayetiyle başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenede (FM) vital bulguları stabil, karaciğer kot altında 3 cm, dalak kot altında 6 cm ele geliyordu, lenfadenomegali yok idi. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin: 8,8 g/dL, beyaz küre: $1.230x10^3$/µL, trombosit sayısı: $231x10^3$/µL, laktat dehidrogenaz: 178 U/L, ürik asit: 6,2 mg/dL, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal idi. Yapılan periferik yaymasında blastik hücreler görüldü. Kemik iliği aspirasyonunda %90'ın üzerinde lenfoblastlar saptandı. Akım hücre ölçer inceleme Pre-B hücreli ALL ile uyumlu idi. Moleküler genetik incelemede BCR-ABL translokasyonu negatif saptandı. Hastaya ALL BFM

2000 protokolü başlandı ve 8. gün yaymasında >1000 blastik hücre saptanması üzerine hasta yüksek risk grubuna alındı. Hasta tedavi bitiminden sonra 10. ayda relaps oldu ve ALL-Rez BFM başlandı. Aile içi doku tiplemesi sonucunda kız kardeşi tam uyumlu bulundu ve hastaya kök hücre nakli planlandı. Kök hücre nakli sırasında ve izleminde herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Hasta kök hücre naklinden altı ay sonra tekrar relaps oldu. Yapılan akım sitometride CD19 %84,6 idi. Hastaya blinatumomab temin edilene kadar clofarabine, siklofosfamid ve etoposid 1 kür verildi. Bu kür bitiminden 28 gün sonrasında blinatumomab başlandı, ancak tedavinin 8. gününde suçiçeği olması üzerine tedavi durduruldu. Kemik iliği remisyonda olan hastaya ikinci doz blinatumomab verilmesi planlandı; temin edilemediğinden ICE-topotekan verildi. Hasta izleminde nötropeni, ishal ve ateş, genel durumunda kötüleşme olması sebebiyle sepsis ön tanısıyla yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırıldı; antibiyoterapi, adrenalin, noradrenalin ve hidrokortizon infüzyonu ve destek tedaviler başlandı. YBÜ'ye yatışının 10. gününde FM'de batın her kadranda yaygın defans, rebound olması sebebiyle batın ultrasonografi (USG) yapıldı. Batın USG'de patoloji saptanmaması üzerine abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. BT sonuncu rektoanal bileşke sol lateral duvarında olası perforasyon, rektumda FG olarak rapor edildi. Hastanın perianal ve perigluteal nekroze ülseral lezyonları olması sebebiyle FG öncelikli düşünüldü. Trombosit ve eritrosit desteği ardından hasta operasyona alındı, ileostomi açıldı ve batın içi dren konuldu. Hasta yatışının 15. gününde perianal bölgedeki gangrenöz lezyonları opere edildi. Genel durumunda düzelme olduğundan çocuk onkoloji servisine devredildi. Hastaneye yatışının 21. gününde hastanın genel durumunda kötüleşme, solunum sıkıntısı ve kan gazlarında bozulma sebebiyle entübe edildi ve tekrar YBÜ'ye devredildi. Hastanın YBÜ izleminde düzelme olmadı ve daha sonrasında hasta kaybedildi.

## Tartışma

FG fasya, subkütan yağ dokusu ve deriyi tutan nekrotizan bir fasiitdir. Etkenler aerobik ve anaerobik bakteriler olup, genito-üriner yol, anorektal yumuşak doku ve genital deri tutulumu sıklıkla görülmektedir. FG sıklıkla erkeklerde görülmekle beraber kadınlarda da görülebilmektedir. Altta yatan diyabet varlığında, perineal travma veya enfeksiyon geçiren, kronik alkolizm, malignansiler ve immün sistemi baskılanmış hastalarda görülebilmektedir (2). Literatürde hematolojik malignansisi ve kök hücre nakli olan erişkin hastalarda tanımlanmakla beraber, FG kemoterapi sonrası nadir olarak görülür (3). Genito-üriner ve rektal kanserlerde, anti-anjiyojenik tedaviler sonrasında (bevacizumab, aflibercept, regorafenib) olgular raporlanmıştır. Bevacizumaba bağlı yan etkilerden tromboembolik olayların FG oluşumunda rol oynadığını düşündürmektedir (4). Relaps/refrakter erişkin non-Hodgkin lenfoma hastalarında blinatumomab tedavisi sonrası tromboembolik olaylar bildirilmiştir (5). Bizim olgumuzda da gelişen FG'de altta yatan hastalık ve kemoterapi rol oynayabileceği gibi blinatumomab da etkili olabilir.

## Sonuç

FG acil müdahale ve tedavi edilmesi gereken bir durum olduğundan; blinatumomab sonrası yaygın batın hassasiyeti gelişen ve genitoüriner deri bulguları olan hastalar da FG olabileceği akılda tutulmalıdır.

Hastanın ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

## Kaynaklar

1. Goebelera ME, Bargoua R. Blinatumomab: a CD19/CD3 bispecific T cell engager (BiTE) with unique anti-tumor efficacy. Leuk Lymphoma 2016;57:1021-32.
2. Sökmen S. Fournier Gangreni. ANKEM Derg 2012;26(Ek 2):331-6.
3. Martinelli G, Alessandrino EP, Bernasconi P, et al. Fournier's gangrene: a clinical presentation of necrotizing fasciitis after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998;22:1023-6
4. Rakusic Z, Krpan AM, Sjekavica I. Fulminant Fournier's gangrene in a patient with gastric cancer treated with ramucirumab and paclitaxel. Ther Adv Drug Saf 2020;11:1-4.
5. Coyle L, Morley NJ, Rambaldi A, et al. Open-label, phase 2 study of blinatumomab as second salvage therapy in adults with relapsed/refractory aggressive b-cell non-hodgkin lymphoma. Blood 2018;132(Suppl 1):400.

# Akut B-hücreli Lenfoblastik Lösemi Tanılı Olguda Kimyasal Araknoidit

**Hatice Mine Çakmak**

*Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Eskişehir*

## Giriş

Intratekal metotreksat tedavisi, akut, subakut, uzun dönem nörotoksisiteye neden olabilmektedir. Akut toksisitelerden en sık bulantı, baş ağrısı (%21-100) ve kimyasal araknoidit (%5-20) görülür. Kimyasal araknoiditte, baş ağrısı, kusma, ateş, ense sertliği ve pleositoz saptanmaktadır (1). Bu olgu sunumunda, intratekal metotreksata bağlı görülen kimyasal araknoidit görülen olguya yaklaşımın değerlendirilmesi amaçlandı. Hastadan yazılı onam ve izin alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Beş buçuk yaşında erkek hasta, 20 gündür süren ateş şikayeti, hepatosplenomegali fizik muayene bulgusu ve yaymada blast görülmesi sebebiyle dışmerkezden Eskişehir Şehir Hastanesi'ne akut lösemi öntanısıyla kabul edildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede VA: 20 kg (25-50 p), Boy: 115 cm (25-50 p), genel durumu iyi, patolojik bulgular, sol submandibüler 2,5x1,5 cm lenfadenopati (LAP) ele geldi, karaciğer 4,5 cm, dalak 5,5 cm midklavikuler hatta ele gelmekteydi. Laboratuvar incelemelerinde, tanıda tam kan sayımında hemoglobin: 8,2 g/dL, mutlak nötrofil sayısı: 20/mm$^3$, lökosit sayısı: 4.140/mm$^3$, trombosit sayısı: 28.000/mm$^3$, periferik yaymada %90 blast, biyokimyasal incelemelerde, laktat dehidrogenaz: 199 U/L, ürik asit: 5,1 mg/dL, potasyum: 4,7 mEq/L, fosfor: 6,7 mEq/L saptandı. Kemik iliği morfolojik değerlendirmesinde %79 blast bulundu. Blastlar orta büyüklükte, sitoplazmaları dar olan vakuol veya granül içermeyen, kromatini gevşek belirgin nükleolus içermeyen özellikteydi. Histokimyasal boyamalar yapılamadı. Akım sitometride %53 lenfoblast saptandı. Kemik iliğinde lenfoblastlarda CD10, CD19, CD20, CD24, AntiHLA-DR, intrasitoplazmik CD79a, intrasitoplazmik CD22 ekspresyonu artmıştır. CD34, intrasitoplazmik IGM ve nükleer Tdt ekspresyonu düşüktür. Tanının B-hücre kökenli akut lenfoblastik lösemi (ALL) olduğu saptandı. Konvansiyonel sitogenetik incelemede metafaz saptanamadı. Pediatrik ALL paneli (50'şer nükleusda) t(9;22) saptanmamıştır, 11q delesyonu, 13q delesyonu, t(8;22), t(9;11), t(11;19) saptanmamıştır. RUNX1/ETV6 amplifikasyon (%60), AFF bölgesinin trizomisi (%40), IGH bölgesinin trizomisi (%40), t(17;19) (%20) saptanmıştır. Akciğer grafisi mediyastende genişleme yoktu. Testis tutulumu yoktu. Beyin omurilik sıvısında hücre görülmedi. B-ALL standart risk tedavi protokolü COG AALL1731 başlandı. İndüksiyonun 15. gününde kemik iliğinde blast oranı morfolojik incelemede %2, akım sitometride %0,4 idi. İndüksiyonun 1.

gününde sitarabin 70 mg, 8. ve 29. günlerinde 12 mgr metotreksat intratekal yolla uygulandı. İndüksiyon 29. gününde intratekal metotreksattan 8 saat sonra hastada kusma, ateş ve baş ağrısı, kusma gelişti. Ense sertliği yoktu. Beyin bilgisayarlı tomografide, kanama ve tromboz saptanmadı. Göz içi muayenesinde kafa içi basınç artışını destekleyen papilödem yoktu. Bulgular intratekal metotreksata bağlı kimyasal araknoidit ile uyumluydu. Kan, kan kültürü ve diğer kültürleri alındıktan sonra ağır nötropenik olan hastaya piperasilin tazobaktam başlandı. Hastaya ondansetron, parasetamol da verildi. Kültürlerinde üreme olmadı, ateş, baş ağrısı ve kusma 12 saat sonra geriledi ve 24 saat sonra kalmadı. Nötrofil değeri 500'ün üstüne çıktıktan sonra piperasilin tazobaktam kesildi. Konsalidasyon başında kemik iliğinde morfolojik incelemede blast %2, akım sitometride %0,7 idi, sonunda ise sırasıyla %0 ve %0 idi. Tanıda kötü prognoz genetik risk faktörü t(17;19) olduğundan, hasta SR-HR B-ALL koluna alındı. İndüksiyon sonunda, bu mutasyon kemik iliğinde saptanmadı. Hastanın protokoldeki tüm intratekal metotreksate (12 mg) tedavilerine, metilprednizolone (10 mg) kimyasal araknoiditi önlemek için eklendi. Kimyasal araknoidit tekrar görülmedi. Hasta en son 01.05.2021'de geç intensifikasyon kürünün 39. günü tedavisini almış ve halen remisyondadır.

## Tartışma

İntratekal metotreksat tedavisi, santral sinir sistemi lösemisinin önlenmesinde ve tedavisinde önemlidir (2). Akut yan etkiler (baş ağrısı, bulantı, araknoidit ve daha az sıklıkla anafilaksi, kusma, nöbet, konfüzyon, sırt ağrısı, döküntü, subaraknoid veya subdural kanama) 1-2 gün içinde gelişir. Kimyasal araknoidit, diğer adıyla kimyasal menenjitte, ateş, kusma, baş ağrısı semptomları 2-5 gün sürer ve kendiliğinden kaybolur (3). Jacob ve ark.'nın (4) çalışmasında, 297 intratekal metotreksat dozu uygulanan hastaların 20'sinde (%6,7) bu komplikasyon gelişmiştir ve komplikasyon gelişenlerin %24'ünde ikinci intratekal metotreksat infüzyonundan sonra izlenmiştir. Bu çalışmada, hastaların %20'sinde menenjit semptomları görülmüştür, hiçbir hastada lomber ponksiyon menenjit ayırıcı tanısı için yapılmamıştır. Metotreksata bağlı kimyasal araknoiditi, bakteriyel menenjitten ayırmak önem taşır. İntratekal tedavinin 4.-72. saatleri arasında başlamış olması, spontan regresyon göstermesi, nöbet, bilinç bulanıklığı olmaması ve kafa içi basınç artışı göstermemesi, kimyasal araknoiditi destekleyen bulgulardır (5). Steroidlerden sıklıkla hidrokortizon, daha az sıklıkla metilprednizolon ve dekzametazonun intratekal tedaviye eklenmesi kimyasal araknoidit sıklığını azaltır (6). Bizim olgumuzda, intratekal tedaviden 8 saat sonra başlayan baş ağrısı, kusma ve ateş görüldü, ense sertliği ve papil ödem yoktu, semptomlar 24 saat içinde kayboldu. Intratekal tedaviye metilprednizolon eklendi ve diğer intratekal tedavilerinde günümüze kadar kimyasal araknoidit görülmedi.

## Sonuç

İntratekal metotreksat sonrası kimyasal araknoidit saatler içinde, ilk 1-2 günde gelişebilir, semptomlar hızla geriler ve en geç 2-5 günde kendiliğinden kaybolur. Bu komplikasyonu önlemek için, intratekal steroidler kullanılabilir.

## Kaynaklar

1. Olmos-Jimenez R, Espuny-Miro A, Carceles-Rodriguez C, et al. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy. Farm Hosp 2017;41:105-29.

2. Pui C, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. Lancet Oncol 2008;9:257-68.
3. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2014;32:949-59.
4. Jacob LA, Sreevatsa A, Chinnagiriyappa LK, et al. Methotrexate-induced chemical meningitis in patients with acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Ann Indian Acad Neurol 2015;18:206-9.
5. Kerr JZ, Berg S, Blaney SM. Intrathecal chemotherapy. Crit Rev in Oncol Hematol 2001;37:227-36.
6. Kwong YL, Yeung DYM, Chan JCM. Intrathecal chemotherapy for hematologic malignancies: drugs and toxicities Ann Hematol 2009;88:193-201.

# Lösemi Tedavisinin Nadir Bir Komplikasyonu: Transvers Miyelopati

**Hüseyin Tokgöz[1], Ümran Çalışkan[2], Ayşe Şimşek[1]**

*[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Konya*
*[2]KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Konya*

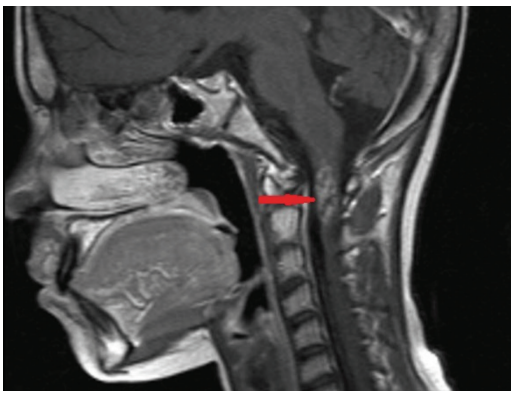
## Giriş

Antikanser kemoterapötiklerin nörolojik yan etkileri, direkt nörotoksik etki veya indirekt olarak metabolik ya da serebrovasküler etkileri sonucunda meydana gelmektedir. Nörolojik yan etkiler; periferik ve kraniyal nöropatiler, akut ensefalopati, baş ağrısı, nöbet ve serebrovasküler olay şeklinde ortaya çıkabilmektedir (1). Transvers miyelopati, bu yan etkiler içinde en nadir görülenlerden biridir. Akut transvers miyelopati, parapleji, duyu kaybı ve sfinkter kusuru ile karakterize, akut veya subakut spinal kord fonksiyon bozukluğudur. Akut transvers miyelopati tanısı için, enfeksiyon, arteryovenöz malformasyon, travma, malign infiltasyon gibi sekonder bası lapan lezyonlar ekarte edilmelidir. Lösemi hastalarında transvers miyelopati son derece nadir görülmekte olup, çoğunlukla intratekal kemoterapi veya radyoterapi ile ilişkilendirilmiştir (2-5). Burada lösemi tanısı ile izlenen ve takibinde transvers miyelopati gelişen bir pediatrik olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On yaşında kız hasta, son bir haftadır mevcut olan yüksek ateş ve deri morlukları sebebiyle başvurdu. Fizik muayenesinde deride peteşi ve ekimozları mevcut, karaciğer ve dalak kot altı 3-4 cm ele geliyordu, diğer sistem muayeneleri normaldi. Tam kan sayımında lökosit sayısı: 61.320/mm$^3$, hemoglobin 7,2 g/dL, trombosit sayısı: 34.000/mm$^3$ olup, periferik yaymada blastik hücreler görüldü. Kemik iliği aspirasyonunda %85 oranında L1 tipi lenfoblast infiltrasyonu görüldü. Kemik iliğinin akım hücre ölçer inceleme sonucu CALLA (+) prekürsör B-hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile uyumlu geldi. Kemik iliğinin sitogenetik incelemesi normal, FISH ile bakılan ALL mutasyon paneli normal geldi. Hastaya Modifiye Saint Jude Total XIII ALL yüksek risk kemoterapi protokolü başlandı. Tanıda santral sinir sistemi tutulumu yoktu. 15. gün ve 33. gün kemik iliği remisyonda idi. İndüksiyon, konsolidasyon sonrasında idame tedavisine başlandı. İdame tedavisinin 56. haftasında protokol gereği proflaktik santral sinir sistemi ışınlaması ve eş zamanlı intratekal metotreksat tedavileri yapıldı.

Radyoterapiden 3 hafta sonra hastada her iki alt ekstremitede kas güçsüzlüğü ve idrar kaçırma şikayetleri ortaya çıktı. Fizik muayenesinde her iki alt ekstremitede kas gücü azalması (2-3/5), derin tendon



**Resim 1.** Hastanın spinal korddaki hiperintens lenzyonunu gösteren servikal manyetik rezonans görüntüsü

reflekslerinde azalma görüldü. Manyetik rezonans (MR) incelemesinde servikal spinal korda, bulbus alt kısmından başlayıp, servikal C7 vertebra düzeyine kadar devam eden, T1A da hipointens, T2A'da hiperintens ve düzensiz kontrast tutulumu gösteren lezyon mevcuttu (Resim 1). Eş zamanlı kan sayımı ve periferik yayması normal olan hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonu remisyonda idi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde hücre görülmedi, BOS biyokimyası normaldi. Spinal MR'de bası yapan bir kitle lezyonu ya da arteriyovenöz malformasyon saptanmadı. Elektromiyografide alt ekstremitede sensorimotor defisit saptandı. Klinik, radyolojik ve elektromiyografi bulguları ile hastaya transvers miyelopati tanısı kondu. Hastaya metil prednizolon 2 mg/kg/gün ve intravenöz immünoglobulin (İVİG) 0,4 g/kg/günden 5 gün olacak şekilde tedavi başlandı. Ancak hastada tedaviye karşın kötüleşen ve kuadriplejiye ilerleyen bir kas güçsüzlüğü oldu. Bir süre mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hasta, solunum yetmezliği ve sepsis sebebiyle kaybedildi. Olgu sunumu için aileden yazılı onam alındı.

## Tartışma

Transvers miyelopati, bası yapan bir lezyon olmaksızın, çoğunlukla intratekal kemoterapi, radyoterapi, viral enfeksiyonlar, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar sonrasında gelişebilen bir durumdur. Hastamızda MR incelemesi ile ekstramedüller kitle veya bası yapan bir lezyon olmadığı görülmüş, klinik, radyolojik ve elektromiyografi bulguları ile transvers miyelit tanısı konmuştur. ALL hastalarında bu tür nörolojik bulgular ortaya çıktığında ilk yapılması gereken primer hastalığa bağlı tutulumun ekarte edilmesidir. Olgumuzda da kemik iliği aspirasyonu normaldi, BOS incelemesinde hücre görülmedi. MR incelemesinde de kitle görülmediği için, ALL relapsı ekarte edildi. Gerek kandan gerekse BOS'dan çalışılan bakteriyel, fungal ve viral tetkiklerde herhangi bir enfeksiyöz ajan gösterilmedi.

Hastamızda radyoterapiden 3 hafta sonra klinik bulgular ortaya çıktığı için, transvers miyelopati gelişimi için en muhtemel etken radyoterapi olarak görünmektedir. Bununla birlikte yüksek risk grubunda olan ve daha yoğun kemoterapi ve intratekal uygulaması yapıldığı için, intratekal tedavilerin de bir komplikasyonu olarak da transvers miyelopati gelişmiş olabilir. Transvers miyelopati gelişimi literatürde son derece nadir olup, bildirilen olgularda genelde kötü prognoz olduğu bildirilmiştir (2-5). Transvers miyelopati gelişen olgularda ilk tercih kortikosteroid ve intravenöz immünoglobulindir. Olgumuzda steroid ve intravenöz immünoglobülin tedavisine yanıt alınamamıştır. Lösemi tedavisi alan hastaların, özellikle radyoterapi alan ve sık intratekal tedavi uygulananların, transvers miyelopati dahil nörolojik komplikasyonlar açısından dikkatle izlenmesi gereklidir.

## Kaynaklar

1. Kassem LA, Gamal El-Din MM, Yassin NA. Mechanisms of vincristine-induced neurotoxicity: Possible reversal by erythropoietin. Drug Discov Ther 2011;5:136-43. doi: 10.5582/ddt.2011.v5.3.136.
2. Keklik M, Kaynar L, Yildirim A, et al. An acute transverse myelitis attack after total body irradiation: a rare case. Case Rep Hematol 2013;2013:523901.
3. Yavuz H, Cakir M. Transverse myelopathy: an initial presentation of acuteleukemia. Pediatr Neurol 2001;24:382-4.
4. Pan Y, Wang C, Wang H, et al. Transverse myelopathyoccurring with intrathecal administration of methotrexate and cytarabinechemotherapy: A case report. Oncol Lett 2016;11:4066-8.
5. Geurten C, Forget P, Leroy P, et al. Methotrexate-induced acute myelopathy in a teenager with high-risk acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2020;42:262-4.

# Pediatrik Akut Miyeloid Lösemili Bir Olguda Gelişen ve Moleküler Yöntemler ile İdentifiye Edilerek Başarılı Bir Şekilde Tedavi Edilen, Primer Gangrenöz Kutanöz Mukormikoz Enfeksiyonu

**İbrahim Eker[1], Nilgün Eroğlu[1], Yeter Düzenli Kar[1], Çiğdem Özdemir[2], Evrim Suna Arıkan[3], Emek Türkekul Şen[4], Gülhan Gürel[5]**

*[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar*
*[2]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar*
*[3]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar*
*[4]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar*
*[5]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar*

## Giriş

Fırsatçı mantar enfeksiyonları, hematolojik maligniteleri olan pediatrik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Zigomikoz (mukormikoz), bu risk grubunda kandida ve aspergillus enfeksiyonlarından sonra en yaygın üçüncü olarak görülen invaziv mantar enfeksiyonudur. Mukormikoz vücudun herhangi bir organını tutabilmesine karşın, en yaygın klinik tablolar rinoserebral mukormikoz ile ilişkilidir, kutanöz mukormikoz enfeksiyonları daha nadirdir. Bağışıklık sistemi baskılanmış pediatrik hastalarda iki ana tip mukormikoz enfeksiyonu görülebilir: Primer kutanöz mantar enfeksiyonu ve fungeminin kutanöz tutulumudur. Kutanöz mukormikozun erken teşhisi ve hızlı, agresif tedavisi komplikasyonsuz iyileşme şansının artması için çok önemli bir şarttır (1,2). Bağışıklık sistemi baskılanmış bir hastanın derisinde gelişen nekrotik bir lezyon zigomikoz şüphesini uyandırmalıdır. Tanıyı koymak için deri lezyonlarından histoloji ve kültür için biyopsisi alınması gereklidir. Zigomikoz identifikasyonu kültür çalışmalarını gerektirir. Bununla birlikte, olguların büyük bir kısmında kültürler ile fungal etken üretilememektedir. Son zamanlarda zigomikoz tanısında moleküler yöntemler de kullanılmaya başlanmıştır; bunlar, özellikle bizim olgumuzda olduğu gibi mukormikozdan klinik ve histolojik olarak şüphelenildiği ama kültürde üretilemediği durumlarda, yardımcı tanı aracı olarak çok yararlı olabilir. Burada klinik ve histolojik olarak mukormikozdan şüphelenilmesine karşın, direkt mikroskobik incelemelerde saptanamayan ve kültürde üretilemeyen, ancak moleküler yöntemler ile identifiye edilerek başarılı bir şekilde tedavi edilen, pediatrik akut miyeloid lösemili (AML) bir hastada gelişen primer gangrenöz kutanöz mukormikoz enfeksiyonu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On beş yaşındaki kız çocuk hasta iki haftadır devam eden vücudunda halsizlik, morluk şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Fizik muayenede konjunktivaları soluktu, vücudunda yaygın peteşi ve purpura tarzında döküntüler mevcuttu, ayrıca hepatosplenomegali ve patolojik boyutta yaygın lenfadenopatileri vardı. Tam kan sayımında 2.830/mm$^3$ lökosit sayısı ile lökopeni, 1.440/mm$^3$ monosit sayısı ile monositoz, anemi (hemoglobin: 8,8 g/dL) ve trombositopeni (trombositler: 30.000/mm$^3$) mevcuttu. Laktat dehidrojenaz seviyesi 432 U/L idi. Periferik yayma incelemesinde lökositer hücrelerin %40'ı miyeloid blasttı. Kemik iliği aspirasyonunda, çekirdekli hücrelerin %80'ini ince kromatinli ve belirgin nükleollü, büyük miyeloid blastlar oluşturmaktaydı. Auer çubukları gözlenmedi. Kemik iliği aspirasyonu bulguları AML'yi düşündüren hastanın akım hücre ölçer analizinde, mononükleer hücrelerin %82'sinin MPO, CD33, CD34, CD123, CD117, CD13, CD64, CD38, CD71 için pozitif olan blastlardan oluştuğu saptandı. Bu bulgular AML tanısı konulan hastanın kemik iliği örneklerinde 11q23 MLL (11q23) pozitif saptandı. Hastaya 11q23 MLL (11q23) pozitifliği sebebiyle, AML-BFM-2019 protokolünün indüksiyon kemoterapisine yüksek risk kolunda başlandı.

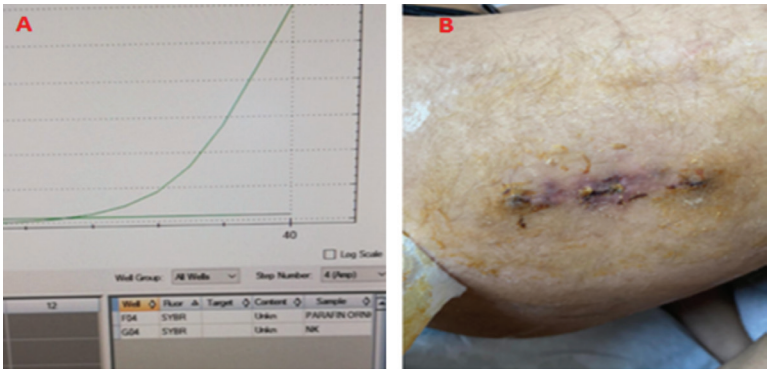
İlk indüksiyon kemoterapi bloğunun 3. gününde agranülositozun eşlik ettiği febril nötropeni gelişen hastaya ampirik antibiyoterapi başlandı. Ancak buna karşın, ateş yüksekliğinin beş gün boyunca devam etmesi sebebiyle tedavisine lipozomal amfoterisin B 3 mg/kg/gün dozunda eklendi. Amfoterisin B tedavisinin beşinci gününde, vücut ısısı subfebril devam etmekte olan hastanın sağ lateral femurunda sert, eritemli, violasöz, ağrılı ve santrali nekroze bir lezyon belirdi (Şekil 1). Bu bulguların sistemik bir mantar enfeksiyonunun deri tutulumu olabileceği düşünülerek hastanın lipozomal amfoterisin B tedavisi 5 mg/kg/güne çıkarıldı, intravenöz vorikonazol eklendi ve lezyonlar için batikon ve rifampisin ile lokal pansuman başlandı. Lezyonun dermatolojik incelemesinde piyoderma gangrenozum, fronküloz, ektima, derin kutanöz mantar enfeksiyonları ve ektima gangrenozum ön tanıları ile lezyon kenarından punch biyopsi yapıldı. Doku örneği hem mikrobiyoloji, hem de patoloji laboratuvarlarına gönderildi. Pyoderma gangrenozum lezyonlarının debridmanı, yarayı alevlendirme olasılığının yüksek olması sebebiyle genellikle kontrendike olduğundan, dermatoloji tarafından biyopsi sonucuna kadar debridman yapılmadan mevcut sistemik antimikrobiyal ve topikal tedavilere devam edilmesi önerildi. Bu süreçte hastanın vücut ısısının normale dönmesine ve nötropeninin düzelmesine karşın, lezyonlarda herhangi bir ilerleme veya gerileme olmadı, aynı şekilde sebat etti. Manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde, lezyonların derin dokulara herhangi bir invazyon göstermedikleri saptandı.



**Şekil 1.** Hastanın sağ lateral femurundaki sert, eritemli, violasöz, ağrılı ve santrali nekroze lezyonun görüntüsü

Lezyondan alınan punch biyopsisine yapılan rutin patolojik takip işlemi sonrasında, hematoksileneosin (HE) kesitlerinde epidermiste nekroz izlendi, tüm dermiste birkaç alanda da subkütan yağ doku içerisinde, damar lümenlerini de dolduran ve damarlarda nekroza neden olan, kalın, 90 derece açılanarak dallanan, seyrek

septasyon yapan hifalardan oluşan mantar yapıları görüldü. Periyodik Asit-Schiff ile yapılan histokimyasal incelemelerde, bu hifa yapılarında pozitif boyanma gözlendi. Bu bulgular ile öncelikle mukormikozis gibi anjiyoinvaziv bir mantar enfeksiyonu olabileceği düşünüldü. Bunun üzerine genel anestezi altında frozen kesit biyopsi ile cerrahi sınırların fungal enfeksiyon açısından temiz olduğu ortaya konularak, lezyonlara total debridman uygulandı. Frozen sırasında alınan kesitlerde ve daha sonra dokuya yapılan rutin takip sonrasındaki HE kesitlerinde, daha önce punch biyopside izlenen mantar hifa yapıları görülmedi. Fakat dokuda daha şiddetli reaktif enflamatuvar değişiklikler mevcuttu ve bu değişiklikler dokunun hemen hemen hepsinde görülen dev hücreler içeren aktif kronik enflamasyon şeklindeydi. Debridman materyallerinden yapılan direkt mikrobiyolojik ve kültür incelemelerinde herhangi bir fungal ajan tespit edilmedi. Ancak daha önceki punch biyopsisine yapılan moleküler testler ile, mukormikoz identifiye edildi (Şekil 2A) ve bu şekilde lezyonların kutanöz mukormikoz enfeksiyonu oldukları anlaşıldı. Hastanın kemoterapisine vorikonazol profilaksisi altında devam edildi ve tüm kemoterapileri başarıyla, moleküler remisyon da elde edilerek tamamlandı ve tam uyumlu kız kardeşinden kök hücre nakli yapıldı. Tüm bu süreçte lokal veya sistemik olarak mukormikoz enfeksiyonu nüksü olmadı (Şekil 2B).




**Şekil 2.** A) Ameliyat sırasında alınan örneklerde mukormikozun moleküler yöntemlerle belirlenmesi. B) Debridman sonrası hastanın bacağının görüntüsü. Lezyonların yinelenmesi olmadı

## Tartışma

Pediatrik hematolojik maligniteler zemininde gelişen immünosüpresyon ve nötropeni, ciddi kutanöz fungal enfeksiyonların gelişme riskini artırır. Bu enfeksiyonlardan olan primer kutanöz mukormikozisin tanı ve tedavisinde gecikmeler önemli bir mortalite sebebi olabilir. Hızlı tanı, kombinasyon antifungal tedavi ve cerrahi debridman, daha yüksek sağkalım sonuçlarıyla ilişkilidir. Ancak bazı durumlarda kutanöz mukormikozu, bizim olgumuzda olduğu gibi, benzer semptomlara neden olan diğer deri hastalıklarından ayırmak zor olabilir. Piyoderma gangrenozum, kutanöz mukormikozdan ayırt edilmesi gereken bu deri hastalıklarının en önemlilerinden biridir (3). Bu iki durumu birbirinden ayırmak özellikle önemlidir. Çünkü piyoderma gangrenozumda debridman sıklıkla kontraendike iken, kutanöz mukormikoz, temiz cerrahi sınırlarla hızlı, agresif debridman gerektirir. Özellikle maligniteli immünosüprese hastalarda, diyabetik hastalarda, ağır malnütre hastalarda, uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda,

piyoderma gangrenozuma benzeyen deri lezyonları varlığında, kutanöz mukormikoz olasılığı da akılda tutulmalıdır.

Özellikle mukormikozis gibi anjiyoinvaziv fungal enfeksiyon olgularında, etken mikrobiyal patojenin klasik mikrobiyolojik yöntemlerle identifiye edilememesi ihtimali olduğundan, eş zamanlı yapılacak histopatolojik incelemeler de büyük önem arz etmektedir. Histopatolojik incelemelerde fungal bir etkeni düşündürür bulgular saptanırsa, hifa yapıları ve dallanma açıları bu etkeni histopatolojik olarak spesifiye etmede yardımcı olabilir. Bunun yanında, bazı mantar enfeksiyonlarındaki histopatolojik reaksiyonlar da etkene özgül olabilmekle birlikte, moleküler yöntemler ile etkenin identifiye edilmesi kesin tanıyı koydurur.

Kutanöz mukormikozis enfeksiyonların debridmanı kadar, cerrahi sınırların temiz olması da enfeksiyonun kontrolü açısından gereklidir. Debridmanın sınırlanın tayini için operasyon sırasında frozen ile patolojik inceleme bu durumda önemlidir. Frozen kesit biyopsisi analizi, fungal etkenlerin yol açtığı deri ve/veya mukozal lezyonların teşhisinde, yüksek pozitif prediktif değeri ile intraoperatif karar vermede çok önemli fayda sağlayan bir araçtır. Fakat hastanın daha önceden tedavi alıp almaması patolojik etkenin görülebilirliğini etkilemektedir, bu nedenle klinik bilginin yeterli ve doğru verilmesine dikkat edilmelidir (4). Bu olguda da, frozen kesitlerinde mantar hifa yapıları görülmedi fakat muhtemelen tedaviye sekonder geliştiği düşünülen şiddetli bir histopatolojik reaksiyon saptandı.

Kutanöz mukormikozun tanısında inovatif bir yöntem olan PCR yöntemiyle moleküler olarak teşhisi, cins ve tür seviyelerinde mukorallerin hızlı bir şekilde tanımlanmasını sağlar. Bu gibi durumlarda etken klasik mikrobiyolojik yöntemlerle tespit edilemediğinde ve yüksek klinik şüphe varlığında, bu olgudaki gibi histopatolojik incelemeler ve yeni nesil moleküler mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin birlikte kullanılması, hızlı ve doğru tanı sağlayarak, tedavinin gecikmeden ve etkin bir şekilde yapılmasına imkan verecektir (5).

## Kaynaklar

1. Skiada A, Petrikkos G. Cutaneous zygomycosis. Clin Microbiol Infect 2009;15(Suppl 5):41-5.
2. Elitzur S, Arad-Cohen N, Barg A, et al. Mucormycosis in children with haematological malignancies is a salvageable disease: a report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia. Br J Haematol 2020;189:339-50.
3. Kerr OA, Bong C, Wallis C, et al. Primary cutaneous mucormycosis masquerading as pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol 2004;150:1212-3.
4. Zimmermann N, Hagen MC, Schrager JJ, et al. Utility of frozen section analysis for fungal organisms in soft tissue wound debridement margin determination. Diagn Pathol 2015;10:188.
5. Larché J, Machouart M, Burton K, et al. Diagnosis of cutaneous mucormycosis due to Rhizopus microsporus by an innovative PCR-restriction fragment-length polymorphism method. Clin Infect Dis 2005;41:1362-5.

# Pediatrik Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Olguda Gelişen ve Başarı ile Tedavi Edilen, Diffüz Kutanöz Tutulumun Eşlik Ettiği Sistemik Fusariosis Enfeksiyonu

**İbrahim Eker[1], Nilgün Eroğlu[1], Yeter Düzenli Kar[1], Çiğdem Özdemir[2], Nilgün Karabıçak[3], Emek Türkekul Şen[4], Gülhan Gürel[5]**

*[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar*
*[2]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar*
*[3]Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikroloji Referans Laboratuvarı, Ankara*
*[4]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar*
*[5]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar*

## Giriş

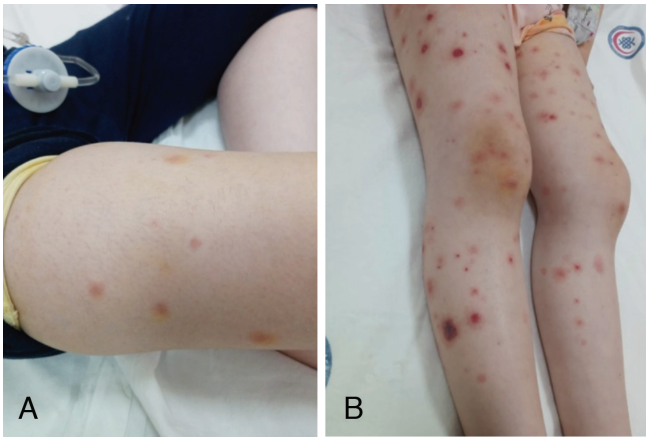
Fusarium, Aspergillus ve Zygomycetes (Mucorales) türleri, çoğunlukla immün sistemi baskılanmış hastalarda şiddetli, invaziv enfeksiyonlara neden olan küf türü mantarlardır. Akut lösemi sebebiyle yoğun kemoterapi gören hastalarda Aspergillus ve Zygomycetes kaynaklı mantar enfeksiyonları sıklıkla görülürken, Fusarium diğerlerine göre daha nadir nedensel ajan olarak bildirilmektedir ancak immün sistemi baskılanmış hastada neredeyse her zaman hızlı bozulma ve ölümle sonuçlanan yaygın enfeksiyonlara yol açar. Kutanöz lezyonlar genellikle erken ortaya çıkar, bu nedenle lezyonların bulunduğu yerlerden yapılacak deri biyopsisinin patolojik incelemesi ve kültüre edilmesi ile dökümante edilerek hızlı tanıya izin verebilir. Nötropeni ile birlikte miyalji, ateş ve yaygın, viyolöz, nekrotik papülleri olan immün sistemi baskılanmış hastalarda, Fusarium enfeksiyonunun akla gelerek hızla tanıya gidilip uygun tedaviye başlanması, bu enfeksiyona bağlı mortalitenin önlenmesinde en önemli faktörlerden biridir. Burada da kutanöz tutulumun olduğu yerlerden yapılan deri biyopsisinin patolojik ve mikrobiyolojik değerlendirilmesi ile dökümante edilip hızlı tanıya gidilen ve başarılı bir şekilde tedavi edilen, yaygın kütanöz tutulumun eşlik ettiği sistemik Fusariosis gelişen bir pediatrik akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgusu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

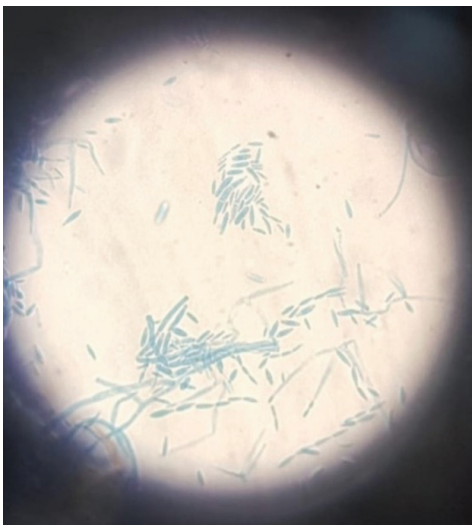
Altı yaşındaki kız çocuğu birkaç gündür devam eden halsizlik, sarılık, vücudunda morluk şikayetleri ile ailesi tarafından getirildi. Öz ve soygeçmişinde özellik arz eden bir bulgu olmayan hastanın fizik muayenesinde konjunktivaları soluktu, skleraları ikterikti, vücudunda yaygın peteşi ve purpura mevcuttu. Traubesi kapalı

olan hastanın karaciğer ve dalağı midkalviküler hatta kot altında 3 cm palpabldı. Tam kan kan sayımında, lökopeni (lökosit sayısı $1,22\times10^3/mm^3$), anemi (hemoglobin: 8,8 g/dL) ve trombositopeni (trombosit sayısı: $62\times10^3/mm^3$) mevcuttu. Laktat dehidrojenaz seviyesi: 425 U/L, total bilirubin: 2,93 mg/dL, direkt bilirubin: 2,63 mg/dL olarak saptandı, sedimantasyon: 84 mm/saat idi. Periferik yayma incelemesinde lökositlerin %90'ı lenfoblasttı. Kemik iliği aspirasyonunda hücrelerin %90'ının ince kromatinli ve nükleollü lenfoblastlardan oluştuğu görüldü, Auer çubukları gözlenmedi. Kemik iliği aspirasyonu ve akım sitometri bulguları ile pre-B-ALL tanısı konulan hastaya, ALL IC-BFM 2009 protokolünün indüksiyon kemoterapisine başlandı.

İndüksiyon tedavisinin 10. gününde agranülositozun eşlik ettiği febril nötropeni gelişen hastaya başlanan ampirik antibiyoterapilere karşın, ateş yüksekliğin dirençli seyretmesi sebebi ile, 3 mg/kg/gün dozunda lipozomal amfoterisin B eklendi. Vücut sıcaklığı subfebril seyretmeye devam eden, dökümante edilebilen bir ateş odağı ve patojen saptanamayan, galaktomannan tetkiki negatif sonuçlanan hastanın, amfoterisin B tedavisinin üçüncü gününde, kollarında ve bacaklarında hiperemik, eritematöz, makülopapüler, kaşıntısız döküntüler çıkmaya başladı (Şekil 1A). İlk çıktıklarında ağrısız olan döküntüler, büyüdükçe palpasyonla ağrılı hal almaya başladı. Bu bulguların sistemik bir fungal enfeksiyonun deri tutulumu olabileceği düşünülerek, hastanın lipozomal amfoterisin B tedavisi 5 mg/kg/güne çıkıldı ve intravenöz (i.v.) vorikonazol tedavisi eklendi, lezyonlara yönelik batikon ve rifamisin ile lokal pansuman başlandı. Hastanın vücut sıcaklığı normale dönmesine karşın, lezyonlar artmaya devam etti ve bazılarının ortası nekrotikleşmeye başladı (Şekil 1B). Hastanın subakut dönemdeki, nekrotikleşmemiş deri lezyonlarından alınan deri biyopsisinin mikrobiyolojik direkt bakısında Fusarium türü küf mantarı ile uyumlu bulgular saptandı (Şekil 2). Bunun üzerine vorikonazol dozu 2x9 mg/kg/doz şeklinde maksimuma çıkılan hastanın deri biyopsisinin histopatolojik incelemesinde de, direkt bakı bulgularını destekler bir şekilde, anjiyoinvaziv fungal bir enfeksiyonu düşündüren, üst dermiste kanama ve nekroz özellikle de orta-derin dermiste ve subkutan yağ dokuda bağ doku içerisinde ve damar lümenlerini de dolduran, çok septalı, çok kalın olmayan ve 45 derece açılanma gösteren mantar hifaları ve yuvarlak mantar sporları izlendi. Hastanın deri biyopsisi kültüründe Fusarium türü bir küf mantarı olduğu identifiye edilen fungus üremesi oldu, kan kültüründe de aynı etken izole edildi. Bu bulgular ile diffüz kutanöz tutulumun eşlik ettiği sistemik Fusariosis enfeksiyonu tanısı konulan hastanın i.v. lipozomal amfoterisin ve vorikonazol tedavilerine maksimum dozlardan devam edildi. Etkenin hastane etrafında devam eden inşaatlar kökenli olduğu düşünülerek ve hastanın nötropenik durumunun




**Şekil 1.** A) Hastanın bacaklarında ilk çıkmaya başlayan hiperemik, eritematöz, makülopapüler, kaşıntısız döküntüler. B) Hastanın ekstremitelerinde giderek yaygınlaşan ve bazılarının ortası nekrotikleşmeye başlayan döküntüleri



**Şekil 2.** Deri lezyonlarından alınan deri biyopsisinin mikrobiyolojik direkt bakısında Fusarium

uzaması sebebiyle, tedavisine pozitif basınçlı ve hepafiltreli odada devam edildi. Bir hafta sonra, muhtemelen yaklaşık üç haftadır devam etmekte olan nötropeninin düzelmesinin de etkisiyle, hastanın mevcut deri lezyonları solmaya, nekrotik olan kısımlar da spontan, debridmana gerek kalmadan dökülmeye başladı. Sistemik antifungal tedavilerine ve lokal pansumanlarına devam edilen hastanın, indüksiyon tedavisi remisyon elde edilerek tamamlandı, kontrol kan ve deri biyopsisi kültürlerinde fungus üremesi saptanmadı.

## Tartışma

İnvazif fusariyoz, invazif aspergilloz ve diğer invaziv küf türü mantarlar ile benzer özellikleri taşır ve uzun süreli nötropenisi olan, bağışıklığı baskılanmış hastaları etkiler. Fusarium sporları toprakta, havada ve suda yayılır. Çoğunlukla bulaş yolu hava yollarıdır ve bunu deri ve mukozal membranlar izler (1,2). Yaygın fusariyozlu hastaların %85'inde kutanöz lezyonlar görüldüğünden ve sıklıkla enfeksiyonun ilk belirtilerinden olduğu için, yaygın deri tutulumu genellikle Fusarium enfeksiyonu tanısı için önemli bir ipucudur. Bu deri lezyonları farklı paternlerde olabilirler (papüller, nodüller, nekrotik lezyonlar) herhangi bir bölgeyi tutabilirler ama özellikle ekstremiteleri tutarlar ve hızla ilerlerler. Uzamış nötropenisi olan immünosüprese hastalar gibi yüksek riskli hastalarda, Fusarium identifiye edilmesi aksi kanıtlanana kadar olası bir enfeksiyon olarak yorumlanmalıdır (2,3).

Hızlı tanı konulması ve agresif antifungal tedaviye erkenden başlanması, enfeksiyonun iyileşmesiyle sonuçlanabilir, ama ne yazık ki, Fusarium enfeksiyonları kaynaklı ölüm oranı yaklaşık %75 gibi yüksek bir düzeydedir. Uzamış nötropenisi olan immünosüprese hastalar gibi yüksek riskli hastalarda, özellikle paranazal sinüsler, akciğer yolu ve deri gibi enfeksiyon için potansiyel giriş yolları söz konusuysa, Fusarium'un enfeksiyöz bir ajan olma olasılığının akla gelmesi çok önemlidir. Özellikle de bu tür hasta grubunda ekstremitelerde başlayan, eritematöz, makülopapüler, ağrılı ve ortası nekrotikleşmeye eğilim gösteren lezyonlar çıkmaya başladığında, Fusarium mutlaka akla gelmelidir, hayat kurtarabilir. Yaygın hastalığı olan hastalarda kan kültürlerinde genellikle birkaç gün içinde Fusarium identifiye edilir ve deri biyopsisi materyalinden direkt mikroskobik inceleme, kültür ve histopatolojik değerlendirme de hızlı tanı koymada değerlidir. Histopatolojik incelemede özellikle üst dermiste nekroz ve kanamanın eşlik ettiği durumda ve mantar hifalarındaki açılanma 45 derece ise, bu hifalar çok septasyon gösterirse ve çok sayıda spor yapısı eşlik ediyorsa Fusarium mantarı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Özellikle anjiyoinvaziv fungal enfeksiyon olgularında, etken mikrobiyal patojenin klasik mikrobiyolojik yöntemlerle identifiye edilememesi ihtimali olduğundan, eş zamanlı yapılacak histopatolojik incelemeler de büyük önem arz etmektedir. Histopatolojik incelemelerde fungal bir etkeni düşündürür bulgular saptanırsa, hifa yapıları ve dallanma açıları bu etkeni

histopatolojik olarak spesifiye etmede yardımcı olabilir. Bunun yanında, bazı mantar enfeksiyonlarındaki histopatolojik reaksiyonlar da etkene özgül olabilmektedir (3).

İnvazif Fusariosis'li hastalar için üzerinde konsensusun sağlandığı bir tedavi kılavuzu bulunmamaktadır, bu nedenle optimal tedavi stratejisi belirsizliğini korumaktadır. Bazı yayınlar vorikonazolün birinci basamak tedavi olarak kullanımını ve klinik seyre göre amfoterisin B eklenmesini önermektedir. Kombinasyon tedavisine ilişkin veriler, sporadik raporlarla sınırlıdır ve standart kılavuzları tanımlamak için çok az kanıt mevcuttur. Olgumuzda da hastadaki deri lezyonları başlar başlamaz şüphelenip, amfoterisin dozunu maksimuma çıkmamız ve vorikonazol ilave edip pozitif basınçlı ve hepafiltreli odada tedavisine devam etmemiz, muhtemelen hastanın tedavi başarısındaki en önemli etkenlerdendir. Anti-mikotik tedaviye ek olarak, bazı durumlarda enfeksiyonu daha iyi kontrol altına almak için cerrahi müdahale gerekebilir (4).

Yaşadığı yer veya hastane etrafında, tozlu ortamlara ve inşaat çalışmalarına maruz kalan bağışıklığı baskılanmış hastalarda, Fusarium gibi küf mantarları ile şiddetli ve mortal sonuçlanabilen mantar enfeksiyonları gelişebilir. Çünkü bu ortamlar bu tür mantarlar için önemli bir kaynak oluştururlar. Bu tür inşaat çalışmalarına başlanmadan önce risk değerlendirmesi yapılması ve bu doğrultuda invazif fungal enfeksiyonlar açısından risk altındaki, immünosüprese ve uzamış nötropenili hastaların bulunduğu alanlarda ve çevresinde gerekli tedbirler alınmalıdır. Alınacak tedbirler ile bu etkenlerin hava, deri, gastrointestinal sistem yolu ile risk altındaki hastaları kontamine etmelerinin önlenmesi, bu mortal enfeksiyonlardan korunmada ilk basamak olmalıdır (5).

## Kaynaklar

1. Alvarez-Franco M, Reyes-Mugica M, Paller AS. Cutaneous Fusarium infection in an adolescent with acute leukemia. Pediatr Dermatol 1992;9:62-5.
2. Delia M, Monno R, Giannelli G, et al. Fusariosis in a patient with acute myeloid leukemia: a case report and review of the literature. Mycopathologia 2016;181:457-63.
3. Jossi M, Ambrosioni J, Macedo-Vinas M, Garbino J. Invasive fusariosis with prolonged fungemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia: case report and review of the literature. Int J Infect Dis 2010;14:e354-6. doi: 10.1016/j.ijid.2009.05.004
4. Biddeci G, Donà D, Geranio G, et al. Systemic fusariosis: a rare complication in children with acute lymphoblastic leukemia. J Fungi (Basel) 2020;6:212.
5. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by Fusarium species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. Clin Infect Dis 2002;35:909-20.

# Down Sendromlu Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Olguda Ampiyeme Neden Olan *Elizabethkingia Meningoseptica*

**Kamuran Karaman[1], Akkız Şahin Yaşar[1], Mecnun Çetin[2], Ahmet Fayik Öner[1]**

*[1]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Van*
*[2]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Van*

## Giriş

*Elizabethkingia* türleri özellikle en yaygın yenidoğan döneminde neonatal menenjitle görülse de, nazokomiyal pnömoni, safra yolları enfeksiyonu, peritonit, cerrahi yara enfeksiyonu, intravasküler kateterle ilişkili bakteriyemi, selülit ve birincil bakteriyemi gibi çeşitli klinik tablo ile karşımıza çıkabilir (1-3). Burada Down sendromu ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) sebebiyle takip edilen 3,5 yaşındaki kız olguda *Elizabethkingia meningosepticaya (Chryseobacterium meningosepticum)* bağlı gelişen ampiyem tablosunu sunuyoruz.

## Olgu Sunumu

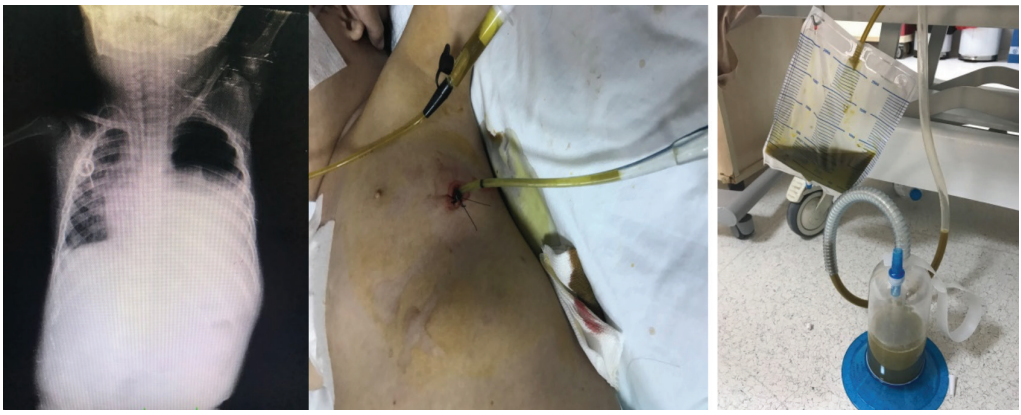
Down sendromu, ALL tanısıyla çocuk hematoloji kliniğimizde takip edilen 3,5 yaşındaki kız olguda, indüksiyon tedavisinin 21. gününde ani başlayan solunum sıkıntısı, nefes darlığı, kirli koyu yeşil renkli kusma, inlemeli solunum gelişti. Vital bulguları vücut sıcaklığı: 38,7 ºC, kan basıncı: 102/40 mmHg, kalp tepe atımı: 158/dk, solunum sayısı: 54/dk ve oksijen satürasyonu: %85 idi. Fizik muayenede; genel durum kötü, letarjik, takipneik, subkostal ve interkostal çekilmeleri mevcut, dinlemekle sol akciğer orta ve alt zonlarda solunum sesleri azalmış. Batın distandü ve barsak sesleri az işitiliyordu. Laboratuvar değerlendirmesinde; beyaz küresi: 100 mm³, Hb: 11 g/dL ve trombosit sayısı: 104.000 mm³, C-reaktif protein: 86 mg/dL, üre: 44 mg/dL, cre: 0,3 mg/dL, hipokalemi (2,7 mmol/L), laktat dehidrogenaz: 136U/L, aspartat aminotransferaz: 18U/L, alanin aminotransferaz: 14 U/L idi. Çekilen postero-anterior akciğer grafisinde sol akciğer apikalde pnömotoraks ve plevral efüzyonu saptandı. Yapılan torasentezde; yeşil-mukuslu yapıda gaita içeriği olduğu düşünülen plevral efüzyon saptandı ve toraks tüpü takıldı (Resim 1).

Toraks bilgisayarlı tomografide diyafragma intakt, sol plevral mesafede en kalın yerinde 27 mm ölçülen efüzyon, sağ akciğerde hiler bölgeden üst loba ve alt lob superiora uzanan konsolüde ve buzlu cam görünümleri mevcuttu. Sol akciğer alt lob posterobazalde hafif tubüler bronşiektazik görünüm ve peribronşiyal kılıflanma artışı mevcuttu. Sol akciğer kollabe görünümde olup izlenebilen düzeylerde yaygın konsolüdasyonlar-buzlu cam görünümleri mevcuttu. Solda plevral aralıkta en kalın yerinde 23

mm ölçülen pnömotoraks izlenmekteydi. Olgunun venöz kateter kültüründe ve kan kültüründe Candida albicans ve Candida tropicalis üremesi üzerine kateteri çıkarılarak caspofungin tedaviye eklendi. Ampiyem kültüründe *Elizabethkingia meningoseptica* üredi, kültür antibiyogram sonucuna göre meropenem kesilerek, trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMZ) ve ciprofloksasin eklendi. Ciprofloksasin ve TMP/SMZ tedavisinin 8. gününde olgu eks oldu.

## Tartışma

*Elizabethkingia* türleri özellikle hastanelerde ıslak zeminlerde yaygın olarak bulunan nadiren bildirilen bir insan patojenidir. Çocuklarda en çok 5 yaş altında ve immün sistemi baskılanmış olgularda bildirilmiştir. Birden fazla antibiyotik direnci olması ve etkili ampirik tedavinin güç olması sebebiyle enfeksiyonların yönetimi zor olmaktadır. Mekanik ventilasyonlu, özellikle polimikrobiyal enfeksiyonlu ve 5 yaşın altındaki çocuklarda *E. meningoseptica* enfeksiyonlarının erken ve derhal kontrolü gerekmektedir. Bu faktörlerin *E. meningoseptica*'dan kaynaklanan enfeksiyonların prognozu üzerinde olumsuz etkisi olduğu görülmektedir. Siprofloksasin ve TPM-SMZ, hastaların kombine ilk ampirik tedavisi için en iyi terapötik seçenek olabilir (4). Aykaç ve ark. (5) şimdiye kadar yayınlanan tüm çocukluk çağı *E. meningoseptica* üreyen olguları bir tabloda toplamışlar. Yirmi iki olgunun 4'ü kaybedilmiştir. Yirmi iki olgudan sadece 2'sinde altta yatan herhangi bir neden yoktu. Diğer olguların hepsinde bağışıklık sistemi baskılayan bir neden mevcuttur. Yirmi iki hastadan 4'ü kaybedilmiştir. Kaybedilen hastaların hepsinde polimikromial enfeksiyona *E. meningoseptica* eklenmiştir ve mekanik ventilatörde izlenmişlerdir. Chen ve ark. (1) yapmış oldukları erişkin çalışmasında da Ocak 2004-Eylül 2011 215 olguda *Chryseabacterium indolegens* üremiştir. İki yüz on beş olgunun 22'sinde bakteriyemi, 91'inde de pnömoni mevcut ve hemen hepsinde altta immün sistemi baskılayan kronik bir hastalık bulunmaktadır ve 113 olgu (bakteriyemi, pnömoni olan) antibiyotik (kinolon grubu, sefalosporin grubu, karbapenem, piperasilin/tazobaktam, kolistin) tedavisi altındayken üreme gözlenmiştir. Üreme sonrasında tüm bu antibiyotik grubuna duyarlılık çalışılmış ve minimal inhibitör konsantrasyonu en anlamlı TMP-SMZ, ciprofloksasin ve tigecyline de bulunmuştur.



**Resim 1.** Olgunun radyolojik ve toraks tüp drenajına ait görüntüler

## Sonuç

*Elizabethkingia* türleri özellikle uzun süre hastanede yatan ve immün sistemi baskılanmış hastalarda gelişebilecek ciddi bir nazokomial enfeksiyondur. Antibiyotik direnci de göze alınarak kombine bir ampirik tedavi başlanmasında gecikilmemelidir.

## Kaynaklar

1. Chen FL, Wang GC, Teng SO, et al. Clinical and epidemiological features of Chryseabacterium indologenes infenctions: Analysis of 215 cases. J Microbiol Immunol Infect 2013;46:425-32.
2. Dziuban EJ, Franks JL, So M, et al. Elizabethkingia in children: a comprehensive review of symptomatic cases reported from 1944 to 2017. Clin Infect Dis 2018;67:144-9.
3. Çetin BN, Oktar M, Hasman H, et al. The identification and research of resistance to antibiotics of enterococcus spesies isolated from clinical specimens. SETB 2004;38:31-5.
4. de Carvalho Filho ÉB, Marson FAL, Levy CE. Challenges in the identification of Chryseobacterium indologenes and Elizabethkingia meningoseptica in cases of nosocomial infections and patients with cystic fibrosis. New Microbes New Infect 2017;20:27-33.
5. Aykaç K, Özsurekçi Y, Tuncer O, et al. Six cases during 2012-2015 and literatüre review of Chryseobacterium indologenes infections in pediatric patients. Can J Microbiol 2016;62:812-9.

# İntratekal Tedavi Sonrası İntrakraniyal Hipotansiyon; Akut Lenfoblastik Lösemili Olgu

**Kamuran Karaman, Hadi Geylan, Ahmet Fayik Öner**

*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Van*

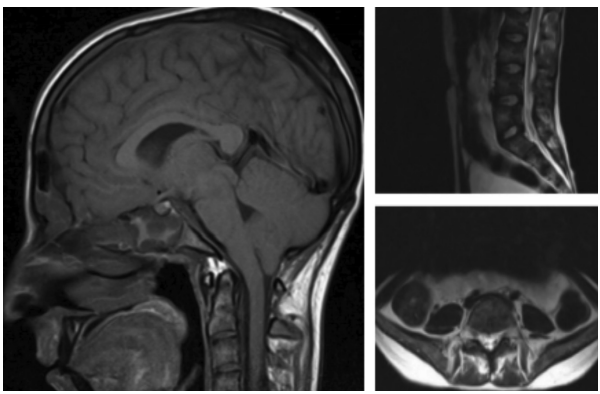
## Giriş

İntrakraniyal hipotansiyon ortostatik baş ağrısı, düşük beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı ve özel kraniyal görüntüleme yöntemleri ile tanımlanan bir klinik tablodur. Burada akut lenfoblastik lösemi (ALL) sebebiyle tedavisi sırasında yapılan intratekal tedaviden sonra intrakraniyal hipotansiyon gelişen bir olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

ALL sebebiyle takip edilen 17 yaşındaki erkek olgunun ikinci intratekal tedavi sonrasında, enseden başlayıp tüm başa yayılan, çekilme-gerilme şeklinde tanımlanan, ayağa kalkınca artış gösteren baş ağrısı gelişti. On beş gün önce ALL tanısı için çekilen beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) normal iken baş ağrısı başladıktan sonra çekilen beyin MRG'sinde; sağda 4 mm kalınlıkta subdural efüzyon, serebellar tonsil inferior yerleşimli olduğu, straight sinüs ve sol transvers sinüsün belirgin dilate ve lumbal MRG'sinde kaudal liflerde kalınlaşma olduğu görüldü (Şekil 1). Beyin MRG'si intrakraniyal hipotansiyon ile uyumlu bulundu.

İntrakraniyal hipotansiyon tanısı konan olguya 3.000 cc/m$^2$'den mayi, yatak istirahati, teofilin ve parasetamol + kafein tedavisi uygulandı. Yakınmalarının artarak devam etmesi üzerine destek tedaviden 15 gün sonra yeniden beyin MRG çekildi ve tonsiller herniasyon geliştiği görüldü. Epidural yama tedavisi için anestezi bölümü ile konsülte edildi. Olgunun aktif kemoterapi alması, pansitopenide olması sebebiyle tedavi riskli olacağı için yapılamadı. Dört hafta



**Şekil 1.** Olgunun manyetik rezonans görüntüleme sonuçları

sonra çekilen beyin MRG'de azalmakla beraber halen intrakraniyal hipotansiyonun devam ettiği izlendi. Takiplerinde hastanın klinik tablosu yaklaşık 5. ayında tamamen düzeldi. İntrakraniyal hipotansiyon açısından destek tedavilerine devam edilen hastanın tanı anı santral sinir sistemi tutulumu olmadığı için intratekal tedavileri sonlandırıldı. İdame tedavi öncesinde profilaktik rayoterapi verildi. Tedavisi iki yıldır tamamlanan olgunun, halihazırda herhangi bir sağlık sorunu olmayıp remisyonda izlenmektedir.

## Tartışma

İntrakraniyal hipotansiyona bağlı baş ağrısı, BOS volüm ve basıncının azalmasına bağlı olarak yer çekimi etkisiyle serebral yapıların aşağı doğru yer değiştirmeleri ve bu sırada ağrıya duyarlı yapıların özellikle venöz yapıların (sagittal sinüs) ve kafatası ve tentoriyumu besleyen geniş arterlerin gerilmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (1). İntrakraniyal hipotansiyonun oluşumunda üç olası mekanizma üzerinde durulmaktadır. Koroid pleksuslarda azalmış BOS üretimi, BOS'nin aşırı absorbsiyonu ve en sık olarak da BOS'nin duradaki yırtık sebebiyle kaybıdır. Dural ponksiyon sonrası baş ağrısı nöroaksiyel blokların BOS incelemesi için yapılan lomber girişimlerin en önemli komplikasyonlarından biridir (2). İntratekal veya epidural girişimler sonrası dura materdeki yırtılmaya bağlı olarak gelişir. İntrakraniyal hipotansiyon, postural baş ağrılarından komaya kadar değişen klinik prezentasyonu olan BOS basıncının düşüklüğü ile karakterize bir sendromudur. Lomber ponksiyon sonrası, spinal anesteziye sekonder veya travma sonrası gelişebilmektedir (3).

## Sonuç

İntrakraniyal hipotansiyon ortostatik baş ağrısı, düşük BOS basıncı ve özel kraniyal görüntüleme yöntemleri ile tanımlanan bir klinik tablodur. Çocukluk çağı lösemilerinde uygulanan tedavi protokollerinin bir parçası olan intratekal tedavilerinin bu tarz bir komplikasyonu da akılda tutulması için bu olgu sunulmuştur.

## Kaynaklar

1. Mungan SÖ, Sait A, Sebahattin S. Spontan intrakranyal hipotansiyon: olgu sunumu. Cerrahpaşa J Med 2002;33:193-6.
2. Gordon N. Spontaneous intracranial hypotension. Dev Med Child Neurol 2009;51:932-5.
3. Lad SP, Li G, Lin SC, et al. Intracranial hypotension from intrathecal baclofen pump insertion. A case report and review of the literature. Stereotact Funct Neurosurg 2008;86:75-9.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Bir Olguda Santral Venöz Kateter İlişkili İnfektif Endokardit

**Mecnun Çetin[1], Hasan Hüseyin Yılmaz[1], Kamuran Karaman[2]**

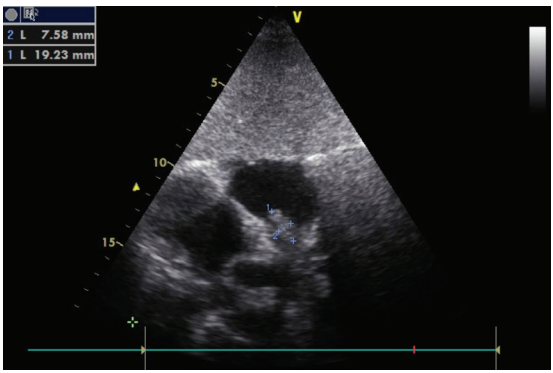
*[1]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Van*
*[2]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Van*

## Giriş

Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, akut lösemili hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. İnfektif endokardit (İE) daha çok konjenital kalp hastalığı veya romatizmal kapak hastalığı ile ilişkili olmakla birlikte, neoplazmlar ve/veya santral venöz kateter (SVK) ile ilişkili bir tablo olarak da karşımıza çıkabilir. Bununla birlikte, lösemili hastalarda İE ile nadiren karşılaşılır (1). Burada akut lenfoblastik lösemi tanısı ile takip edilen 9 yaşındaki erkek hastada, SVK ilişkili gelişen İE tablosunu sunuyoruz.

## Olgu Sunumu

Dokuz yaşında Pre B-hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı ile takipli hasta, idame kemoterapisi tamamlandıktan 6 gün sonra febril nötropeni sebebi ile yatırıldı. Vital bulgularında kan basıncı 120/80 mmHg, nabız 132 atım/dk, solunum hızı 36/dk, vücut sıcaklığı 38,5 °C, oksijen satürasyonu %96 idi. Fizik muayenede; genel durum orta, deri soluk görünümdeydi. Akciğer ve kardiyovasküler sistem muayenesi normal idi. Batın muayenesinde karaciğer kot altından 15 cm, dalak 10 cm palpe edildi. Laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin: 7,3 g/dL, beyaz küre: 2.960 mm³, trombosit sayısı: 430.000 mm³, C-reaktif protein: 76,7 mg/L, ürik asit: 5,3 mg/dL, kreatinin: 0,43 mg/dL, alanin aminotransferaz: 142 U/L, aspartat aminotransferaz: 62 U/L, laktat dehidrogenaz: 326 U/L idi. Transtorasik ekokardiyografisinde (TTE) sağ atriyum içerisinde vena cava superiora lineer uzanım gösteren SVK ile ilişkili 19,2x7,5 mm vejetasyon izlendi (Resim 1). Ateş yüksekliğinin ilk gününde kateterden alınan kan kültüründe Teikoplanin duyarlı *Staphylococcus epidermidis* üremesi saptandı. İE olarak değerlendirilen hastanın antibiyoterapisi teikoplanin ilk üç doz 12 saatte bir 6 mg/kg/doz, idame doz 6 mg/kg/gün + gentamisin 7 mg/kg/gün ve düşük molekül ağırlıklı antikoagülan olacak şekilde devam edildi. Antibiyoterapisinin 3. gününde SVK çıkarıldı. Antibiyoterapinin 4. gününden itibaren ateş yüksekliği izlenmedi. Haftalık TTE kontrollerinde vejetasyonda küçülme olduğu izlendi. 6. hafta sonunda TTE'de vejetasyon saptanmayan hastanın antibiyoterapisi kesildi.




**Resim 1.** TTE'de sağ atriyum içerisinde SVK ile ilişkili vejetasyon görünümü

*TTE: Transtorasik ekokardiyografi, SVK: Santral venöz kateter*

## Tartışma

İE epidemiyolojisinde; daha önce görülen subakut infektif endokarditten, sağlık hizmetleri ilişkili İE'ye bir kayma olmuştur. İE'li hastaların çoğunda son 60 gün içinde kronik VK veya intravasküler prosedür geçirme öyküsü mevcuttur (%60) ve bununla ilişkili morbidite ve mortalite yüksek olmaya devam etmektedir (2). SVK yerleştirilmesi en kötü bilinen risk faktörlerinden biridir. SVK ucu derin, yani sağ atriyumda olduğunda İE'ye neden olma olasılığı daha yüksektir (3). SVK ile ilişkili enfeksiyonlarda, sürüntülerden, santral hat kan kültürlerinden veya çıkarılmış kateter materyallerinden izole edilen çoğu bakteriyel patojen, olgumuzda da olduğu gibi proksimal bölgeden kaynaklanan gram pozitif bakteriler, özellikle metisiline dirençli, koagülaz negatif stafilokoklardır (CoNS veya metisiline dirençli *S. epidermidis*; MRSE) (4). Kenio ve ark. (1) down sendromlu ve akut lenfoblastik lösemili 15 yaşında bir kız çocuğu olgusu bildirmiştir. Bu hastada tüm kalp boşluklarında İE vejetasyonları mevcuttu ve patojen bakteri metisilin duyarlı *S. aureus* idi. Hastanın yedi kür kemoterapi ve SVK öyküsü olup, İE kaynağı kalıcı kateter ile ilişkilendirilmiştir. Son ve ark. (5) akut lenfoblastik lösemili hastada, İE patojeni *S. aureus* olan ancak SVK öyküsü olmayan bir olgu bildirmiştir. Akut lösemi nadiren kalp boşluklarını tutar. Akut lösemili hastada herhangi bir intrakardiyak kitlede İE akla gelmelidir. Patojenden bağımsız olarak lösemi ile ilişkili İE kötü bir prognoza sahiptir. İE akut lösemili hastalarda nadir görülür, ancak neden nadir görüldüğü açık değildir. Genellikle lösemili hastalarda görülen trombositopeni, bu popülasyonda İE sıklığının düşük olmasının bir sebebi olabilir. Ayrıca, tedavi sürecinde erken verilen geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar İE'yi engelleyebilir.

## Sonuç

Akut lösemi ile ilişkili İE son derece yüksek mortalite riskine sahiptir. Erken tanı ve uygun tedavi gerektiren bir durumdur. Antimikrobiyal ajanların akılcı kullanımı ve kalıcı kateterlerin uzun süreli kullanımının önlenmesi İE insidansını azaltmaya yardımcı olabilir. Açıklanamayan dirençli ateşi olan, kalıcı kateteri olan akut lösemi hastalarında mutlaka İE akla gelmeli ve bu açıdan pediatrik kardiyoloji tarafından değerlendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Keino D, Tsuzuki Y, Mori T, et al. Infective endocarditis associated with acute leukemia: report of two cases, Pediatrics International 2015;57:1017-20.
2. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2009;169:463-73.

3. Chrissoheris MP, Libertin C, Ali RG, et al. Endocarditis complicating central venous catheter bloodstream infections: a unique form of health care associated endocarditis. Clin Cardiol 2009;32:E48-E54.
4. Salzman MB, Rubin LG. Intravenous catheter-related infections. Adv Pediatr Infect Dis 1995;10:337-68.
5. Son MH, Park ES, Seo JH, et al. Staphylococcal endocarditis presenting with a renal infarct in a patient with acute lymphoblastic leukemia. Cancer Research and Treatment 2008;40:151-4.

# T-hücreli Akut Lösemi Tanılı Çocukta Priapizm ve Epidural Blokaj ile Yönetimi

**Ahmet Gökçe[1], Deniz Gül[1], Mehmet Fatih Orhan[2], Mustafa Büyükavcı[2], Gürkan Demir[3], Serbülent Gökhan Beyaz[3]**

*[1]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Sakarya*
*[2]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Sakarya*
*[3]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Sakarya*

## Giriş

İlk kez 1845 yılında Tripe tarafından tanımlanan priapizm, penisin seksüel bir uyarı ve istek olmaksızın, patolojik olarak gelişen uzamış ereksiyon halini ifade eder. Genellikle iskemik ve iskemik olmayan şeklinde sınıflandırılır. İskemik priapizm ürolojik bir acil durum iken, iskemik olmayan priapizm genellikle kendini sınırlar. İskemik priapizm (düşük akış, anoksik veya veno-oklüzif priapizm olarak da bilinir) daha yaygın olan formdur. Nadiren akut lenfoblastik lösemide hiperlökositoz tablosunda görülmektedir (1).

Priapizm tanısı, cinsel uyarılma olmadan 2-4 saatten fazla süren bir ereksiyonu ortaya koyan penisin muayenesi temelinde yapılır (2). Tipin belirlenmesi özellikle önemlidir, çünkü iskemik priapizmin gecikmiş tanısı penis dokusunda geri dönüşümsüz hasara ve erektil disfonksiyona neden olabilir. Sunulan iskemik olgu, çocuk hematolojisi ve onkolojisi, uroloji ve algoloji bölümlerince multidisipliner yönetilmiş ve hasta onamı alınmıştır.

## Olgu Sunumu

On altı yaşında, 66 kg ağırlığında erkek hasta acil servise ani gelişen görmede bulanıklık ve vücutta yaygın döküntü şikayetleriyle başvurdu. Yapılan göz dibi muayenesinde retinal kanama tespit edildi. Beyaz küre sayısı 271.000/mm$^3$ bulundu. Yapılan periferik yaymada %97 blast görüldü. Akım hücre ölçer analizde: CD5: %93, CD7: %55, CD34: %43,6, cCD3: %28,6 sayıldı. T-hücreli ALL tanısı konarak tedaviye başlandı. Lökoferez işlemi yapıldı. Beyin omurilik sıvısında blast izlenmedi, retinal tutulumu mevcut olan hasta CNS-3 olarak kabul edildi. Beyin manyetik rezonans normal idi. Testis tutulumu yoktu. ALL IC-BFM 2009 protokolü başlandı.

Tedavinin 4. gününde hastada ağrılı ve penil rijiditesi 5/5 olan priapizm gelişti. Diğer nedenlerin ekarte edilmesi için hemoglobin elektroforezi çalışıldı. Üroloji kliniğine konsülte edilen hastaya soğuk uygulama, mobilizasyon önerildi. Ancak bu yöntemlerle priapizmde gerileme olmaması ve ağrılarının artması üzerine

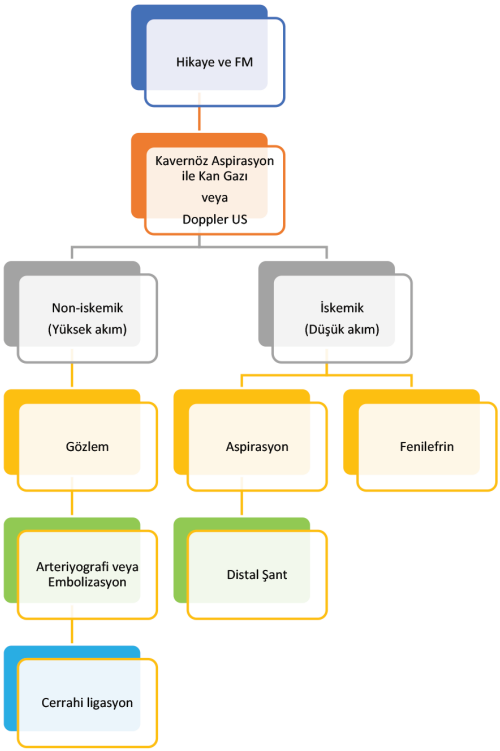
üroloji tarafından tekrar değerlendirildi ve hastaya ameliyathanede sedasyon altında kavernöz drenaj ve intrakavernöz epinefrin uygulandı. Drenaj ile alınan kan örneğinden kan gazı çalışıldı ve iskemik olduğu görüldü. Kavernöz drenajdan sonra penil rijidite 3/5 idi. Ertesi gün penil rijidite 4/5 idi. Trombosit sayısının 26.000/mL olması sebebiyle hastaya daha invaziv bir cerrahi girişim olan distal T-şant cerrahisi uygulanamadı.

Priapizmin 4/5 penil rijidite ile devam etmesi üzerine hastaya kaudal epidural blok planlandı. Kanama riski sebebiyle hastaya aferez trombosit replasmanı yapıldı ve trombosit sayısı: 107.000/$mm^3$ değerine yükseltildi. Ameliyathanede steril şartlarda, floroskopi eşliğinde ve sedoanaljezi altında 18 G tuohy iğnesi sakral hiatustan geçirildi ve mikrokateter tuohy iğnesi içerisinden ilerletildi. Floroskopi görüntüsünde mikrokateterin ucu L5 vertebra seviyesinde bırakıldı ve mikrokateter deri altından tünelize edilerek sağ lomber bölgede deri üzerine çıkartılarak ucuna partikül filtresi takıldı. %0,5 bupivakain 2 mL test dozu yapılarak hastada motor ve duyu bloğu gelişmediği görülerek kateterin intratekal alanda olma riski ekarte edildi. Ardından kateterden %0,5 bupivakain 3,5 mL bolus doz yapılarak %0,25 bupivakain 0,2 mL/kg/saat dozunda sürekli infüzyon tedavisi başlandı. 4/5 olan penil rijidite tedavi başlandıktan 6 saat sonra yapılan kontrol muayenesinde 2/5 idi. İskemi bulguları ve ağrı tamamen ortadan kalktı. Motor blok olmadı, ancak alt ekstremitelerde bilateral uyuşma hissi tarifledi. Epidural bupivakain infüzyonuna 48 saat devam edildi. İnfüzyon sonlandırıldığında penil rijidite 1/5 idi. Kaudal epidural kateter tekrar priapizm gelişme ihtimaline karşılık çıkartılmadı. Takip eden 3 gün içerisinde priapizm görülmemesi üzerine kateter çıkarıldı.

## Tartışma

İskemik priapizmde hasta tipik olarak ağrılı ve sert bir ereksiyon gösterir. İskemik olmayan priapizm, travma öyküsü (genellikle iğne enjeksiyonu veya ürolojik prosedürlerle ilişkili) ve daha az ağrılı ve genellikle tamamen sert olmayan bir ereksiyon ile ilişkilidir. Kavernosal kan gazı analizi, priapizm tipini ayırt etmek için en yararlı araçtır ve priapizm tipi belirsiz olduğunda yapılmalıdır. Bizim de aldığımız kan gazında iskemik olduğuna dair bulgular saptanmıştı. Doppler ultrasonografi, iskemik ve iskemik olmayan priapizm tiplerini ayırt etmek için kavernöz kan gazına alternatif olarak yapılabilir. İskemik priapizmdeki kavernosal arterlerde Doppler ultrasonografi ile minimal veya düşük kan akışı görülürken, iskemik olmayan priapizmde normal ile yüksek kan akışı gözlenir (3). Hastamıza yapılan penil Doppler ultrasonografide bu desteklenmemiş, kan gazı ve seyri ile iskemik olduğuna karar verilmiştir.

Priapizmin yönetimi ve tedavisi tartışmalıdır. Farklı tedavilerin güvenliği ve etkinliği iyi belirlenmemiştir. Çoğu kanıt, randomize kontrollü çalışmalar ve kanıta dayalı kılavuzların azlığı olduğu için olgu raporlarından veya olgu serilerinden türetilmiştir (4,5). İskemik priapizmi olan hastaların, sempatomimetik bir ilacın intrakavernosal enjeksiyonu ile tedavi edilmesi önerilen ilk tedavi olup, hastamızda problemi çözmemiştir. Sempatomimetikler kavernöz düz kasın kasılmasını indükler ve böylece venöz çıkışa izin verir. Hastalar tekrarlanan kavernöz aspirasyon ve alfa-agonist tedavisine cevap vermezse, şant cerrahisi bir sonraki tedavi seçeneğidir. Korpus kavernosum ile korpus spongiosum, glans penisi veya penil damarlardan biri arasında cerrahi bir fistül oluşturulur (Şekil 1).




**Şekil 1.** Priapizme yaklaşım algoritması

## Kaynaklar

1. Yildiz I, Ozsahin H, Ozbek S. Priapism in a child with acute lymphoblastic leukemia. Acta Paediatr Scand 1991;80:553-4.
2. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: current principles and Practice. Urol Clin North Am 2007;34:631-42.
3. Metawea B, El-Nashar AR, Gad-Allah A, et al. Intracavernous papaverine/phentolamine-induced priapism can be accurately predicted with color Doppler ultrasonography. Urology 2005;66:858-60.
4. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al. American urological association guideline on the management of priapism. J Urol 2003;170:1318-24.
5. Varım C, Karacaer C, Çekdemir D, et al. Chronic myeloid leukemia presented with priapism: Effective management with prompt leukapheresis. Niger J Clin Pract 2015;18:828.

# Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Psödohiponatreminin Nadir Bir Sebebi: L-asparaginaza Bağlı Hipertrigliseridemi

**Mediha Akcan, Yusuf Ziya Aral, Özgür Cartı**

*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Aydın*

## Giriş

L-asparaginaz akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavi protokollerinin remisyon indüksiyon ve re-indüksiyon fazında kullanılan en önemli ilaçlardan biridir. Asparagini parçalayarak hücre havuzundaki asparaginin tükenmesine yol açar. Malign hücrelerde asparaginin tekrar sentezlenmesini sağlayacak asparagin sentetaz enziminden yoksun oldukları için protein sentezi inhibe olur. Asparaginaz tedavisinin ciddi yan etkileri arasında alerji (%20), tromboembolik olaylar (%2-11), akut pankreatit (%4-7), karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve lipid anormallikleri bulunmaktadır. Asparaginaz özellikle hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi şeklinde lipid anormalliklerine neden olmaktadır. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinin (LDL) endojen hepatik sentezini artırarak ve lipoprotein lipaz enzim aktivitesinde azalmaya yol açarak bu yan etkiye neden olduğu ileri sürülmektedir. Steroidlerde bu yan etkinin oluşumuna katkıda bulunmaktadır (1,2).

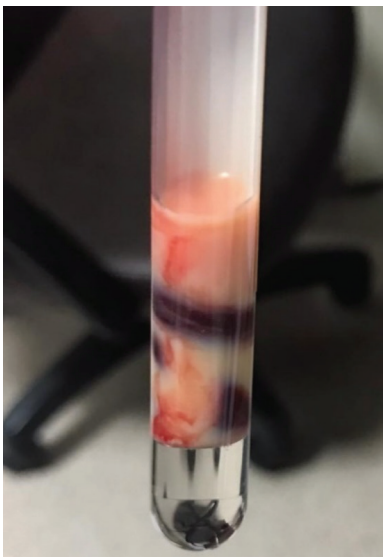
ALL'li çocuklarda L-asparaginaz ve steroid içeren remisyon indüksiyon ve re-indüksiyon fazında hiponatreminin hipertrigliseridemiyi öngörmede önemini vurgulamak için bu olgular sunulmuştur (olguların ailelerinden bu makale için onam alınmıştır).

## Olgu Sunumu

**Olgu 1:** Karın ağrısı şikayeti ile başvuran 14 yaşındaki erkek hastanın fizik incelemesinde lenfadenopati, hepatosplenomegali; laboratuvar incelemesinde lökositoz (lökosit sayısı: 143.000/mm$^3$), trombositopeni (trombosit sayısı: 67.000/mm$^3$), laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği (2.689 U/L), hiperürisemi (ürik asit: 13,6 mg/dL) saptandı. Kemik iliği incelemesinde %96 blast mevcuttu. Bifenotipik lösemi tanısı konuldu. Translokasyon panelinde STIL-TAL 1 pozitifliği olması sebebiyle olguya ALL IC-BFM 2009 tedavi protokolü başlandı. Prednizolon yanıtı olmadığı için yüksek risk grubuna alındı. Remisyon -indüksiyon protokolü sırasında 28. günde sodyum: 126 mmol/L olarak gelmesi üzerine öncelikle idrar-serum osmolaritesi çalışıldı. Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu ile uyumlu bulunmadı. Yirmi dokuzuncu günde

serum sodyum: 126 mmol/L, açlık trigliserid: 5.046 mg/dL, total kolesterol: 543 mg/dL, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL): 15,8 mg/dL saptandı. Olgu L-asparaginaz ilişkili hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve hiperlipidemiye bağlı psödohiponatremi olarak değerlendirildi. İzlemi sırasındaki laboratuvar değerleri ve uygulanan tedaviler Tablo 1'de gösterilmiştir. İzlemi süresince asemptomatik olan, pankreatit atağı gelişmeyen olgu konservatif olarak takip edildi, lipid aferezi veya plazmaferez uygulanmadı. Yüksek risk blokları sırasında tekrar lipid anormalliği yaşanmadı.

**Olgu 2:** Altı yaşında kız olgu sırt ve karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Tam kan sayımında hemoglobin: 10,4 gr/dL, lökosit sayısı: 3.300/mm$^3$, ANS: 790/mm$^3$, trombosit sayısı: 105.000/mm$^3$, LDH: 1.316 U/L idi. Kemik iliğinde silme lenfoblast mevcuttu. CALLA (+) B-hücreli ALL tanısı konulan hastaya ALL IC-BFM 2009 protokolü başlandı. Remisyon indüksiyonu tedavisinin 30. gününde sodyum: 127 mmol/L olarak gelmesi üzerine serum-idrar osmolaritesi değerlendirildi. Uygunsuz ADH sendromu ile uyumlu değildi. Açlık trigliserid: 1.588 mg/dL, total kolesterol: 627 mg/dL, LDL: 401 mg/dL, HDL: 34,1 mg/dL olarak sonuçlandı. Olgu L-asparaginaz ilişkili hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve hiperlipidemiye bağlı psödohiponatremi olarak kabul edildi. İzlemi sırasındaki laboratuvar değerleri Tablo 2'de, lipemik serum fotoğrafı Resim 1'de gösterildi. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olması (alanin aminotransferaz: 130 U/L, aspartat aminotransferaz: 40 U/L, GGT: 736 U/L, total bilirubin: 4,46 mg/dL, direkt bilirubin: 2,55 mg/dL) ve asemptomatik olması sebebiyle fenofibrat tedavisi verilmedi. İzlemi süresince asemptomatik seyreden,



**Resim 1.** Olgu 2'nin lipemik plazması

**Tablo 1. Olgu 1'in laboratuvar değerleri ve uygulanan tedaviler**

| Protokol 1A | Serum sodyum (mmol/L) | Trigliserid (mg/dL) | Kolesterol (mg/dL) | HDL (mg/dL) | LDL (mg/dL) | Uygulanan tedaviler |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 29. gün | 126 | 5.046 | 543 | 15,8 | - | - |
| 30. gün | 124 | 4.364 | 513 | 30 | - | TDP, enoksaparin, diyet, hidrasyon |
| 31. gün | 127 | 3.808 | 525 | 21,4 | - | İnsülin, omega-3 |
| 32. gün | 125 | 3.223 | 549 | 22,9 | - | TDP, enoksaparin, omega-3 |
| 33. gün | 130 | 2.434 | 515 | 17,7 | 11 | - |
| 34. gün | 129 | 2.904 | 542 | 14,9 | - | Omega-3, fenofibrat |
| 39. gün | 132 | 2.955 | 761 | 18,4 | - | Tedaviye devam |
| 40. gün | 137 | 544 | 419 | 33,7 | - | Tedaviye devam |

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TDP: Taze donmuş plazma

| Tablo 2. Olgu 2'nin laboratuvar değerleri ve uygulanan tedaviler | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Protokol 1A | Serum sodyum (mmol/L) | Trigliserid (mg/dL) | Kolesterol (mg/dL) | HDL (mg/dL) | LDL (mg/dL) | Uygulanan tedaviler |
| 32. gün 05.04.2021 | 128 | - | - | - | - | - |
| 06.04.2021 | 127 | 1.588 | 627 | 34,1 | 401 | TDP, enoksaparin, diyet, hidrasyon |
| 08.04.2021 | 124 | 2.598 | 784 | 35 | 488 | + omega-3 |
| 11.04.2021 | 120 | 5.678 | 935 | 12 | 449 | + insülin |
| 12.04.2021 | 130 | 1.590 | 782 | 51 | 526 | + insülin |
| 13.04.2021 | 132 | 686 | 705 | 52 | 500 | Enoksaparin + omega-3, diyet |
| 16.04.2021 | 132 | 171 | 597 | 60,6 | 502 | Enoksaparin kesildi |
| HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TDP: Taze donmuş plazma | | | | | | |

akut pankreatit atağı gelişmeyen olgu konservatif olarak takip edildi. Lipid aferezi veya plazmaferez uygulanmadı.

## Tartışma

Asparaginaz tedavisinin yol açtığı lipid anormallikleri genellikle geçici ve tedavi kesilmesinden sonra düzelir. Ancak ortaya çıkan ciddi trigliserid yükseklikleri (>1.000 mg/dL) özellikle akut pankreatit, nörolojik ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından riskli bir durumdur (2). Ciddi trigliserid yüksekliklerinin akut tedavisinde açlık, diyet düzenlemeleri, insülin infüzyonu, heparin ve plazmaferez yer almaktadır (3,4). Uzun dönemli tedavide ise trigliserid düşürücü ilaçların (fibratlar, statinler), niasin çocuklarda güvenliği veya etkinliği ile ilgili bilgiler yeterli değildir. ALL tedavisinde kullanılan COG veya BFM protokollerinde rutin trigliserid ölçümü veya takibi önerisi yoktur. Ama izlemde ortaya çıkan hiponatremide hipertrigliseridemiye bağlı psödohiponatremi olasılığının akılda tutulması ve lipid anormalliklerini öngörmede uyarıcı bir laboratuvar bulgusu olabileceğini düşünüyoruz.

## Kaynaklar

1. Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, et al. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1986;315:657.
2. Cohen H, Bielorai B, Harats D, et al. Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2010;54:703-6.
3. Valaiyapathi B, Ashraf AP. Hospital management of severe hypertriglyceridemia in children. Curr Pediatr Rev 2017;13:225-31.
4. Valaiyapathi B, Sunil B, Ashraf AP. Approach to hypertrigliceridemia in the pediatric population. Pediatr Rev 2017;38:424-34.

# Hepatik Sinüsoidal Obstrüksiyon Sendromu Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

Mehmet Azizoğlu, Sema Aylan Gelen

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli*

## Giriş

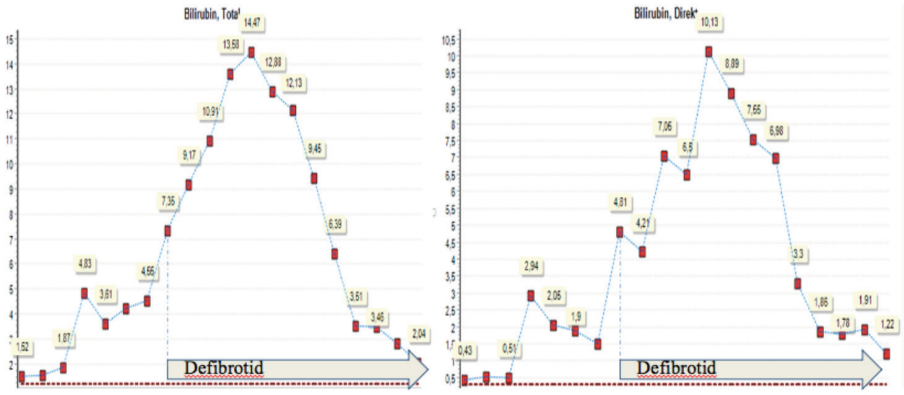
Hiperbilirubinemi, ağrılı hepatomegali, hipoalbuminemi, sıvı birikimi ve vücut ağırlığında artış hepatik sinüsoidal obstrüksiyon sendromunun (SOS) özellikleridir. Tedavi edilmezse çoklu organ yetersizliği ile sonuçlanabilir. Toksik ve viral hepatitler, sepsise bağlı kolanjit, ilaç toksisitesi, tiflit, hepatik fungal enfeksiyon, total parenteral nutrisyona bağlı kolestaz ile ayırıcı tanı gerekir. SOS gelişimi daha çok kök hücre nakillerinde bildirilmekle birlikte akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi sırasında da gelişebilmektedir. Erken tanı ve özgün tedavinin başlatılması hayat kurtarıcı olduğundan konuya dikkat çekmek amaçlandı.

## Olgu Sunumu

On üç aylıkken akut miyeloid lösemi tanısı alan, kemoterapiyle remisyon sağlanan ve hastalığı tekrarlamayan 13 yaşında erkek hasta, koronavirüs hastalığı-19 enfeksiyonu geçirdikten 45 gün sonra halsizlik, bacaklarında ağrı sebebiyle getirildi. Periferik yaymasında %93 oranında dar sitoplazmalı, granülsüz, L1 tipi blast saptandı. Kemik iliği aspirasyonu, biyopsisi ve akım sitometrisi sonucunda T-ALL tanısı alan hastaya ALL IC-BFM 2009 lösemi protokolü başlandı (prednisolon, vinkristin, daunorubisin, L-asparaginaz). İndüksiyon tedavisinin 33. gününde karında şişlik, ağrı, halsizlik ve sklerada sarılık gelişti. Hepatit serolojisi negatifti. Fizik muayenesinde, karın gerginliği, yaygın hassasiyeti ve sağ orta hatta kot kavsini 2 cm geçen ağrılı hepatomegalisi mevcuttu. Tam kan sayımında beyaz kan hücresi: 610/µL, mutlak nötrofil sayısı: 100/µL, hemoglobin: 10,8 g/dL, hematokrit: %30,6, ortalama eritrosit hacmi: 80/fL, trombosit sayısı: 46.000/µL, pıhtılaşma testlerinde PT 16,8 sn, aPTT 37,9 sn, uluslararası normalleştirilmiş oran 1,31 bulundu. Biyokimyasal incelemede üre 74,6 mg/dL, kreatinin: 0,61 mg/dL, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz değerleri sırasıyla 162,9 U/L ve 45,1 U/L, total bilirubin: 4,83 mg/dL, direk bilirubin: 2,94 mg/dL bulundu. Gama-glutamil transpeptidaz: 201 U/L, laktat dehidrogenaz: 135 U/L, t. protein: 5,2 g/dL, albümin: 2,7 g/dL, Na 128 mEq/L, K 5,5 mEq/L, Ca 9,15 mg/dL, Mg 2,2 mg/dL, fosfor 4,29 mg/dL, ürik asit 2,9 mg/dL idi. Ağız içinde mukoziti olması sebebiyle hastaya mikafungin 4 mg/kg/gün başlandı. Hastanın günlük vücut ağırlığı ve karın çevresi takibine başlandı (Tablo 1). İshalinin de başlaması üzerine yapılan karın ultrasonografisinde çıkan kolon ve çekumda ödem saptandı ve tiflit olabileceği belirtildi. Meropenem 120 mg/kg/gün başlanarak beslenmesi sonlandırıldı. 2.000 mL/m$^2$/gün %5 dekstroz %0,9 NaCl içerisinde

| Tablo 1. Karın çevresi, vücut ağırlığı ve laboratuvar değerlerinin tedavi sırasındaki seyri | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Günler** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| Ağırlık (kg) | 44,6 | 44 | 44 | 44,6 | 43 | 44 | 43 | 42 | 42,2 | 41,4 | 41,8 | 42,2 | 42,5 | 42,2 |
| Karın çevresi (cm) | 78,5 | 80 | 78 | 78 | 78 | 78 | 77,5 | 76 | 75,5 | 75 | 74,5 | 74 | 75 | 74,5 |
| Nötrofil sayısı (mL) | 40 | 0 | 10 | 10 | 30 | 20 | 30 | 50 | 60 | 100 | 110 | 220 | 610 | 1110 |
| ALT (U/L) | 162,9 | 245,9 | 245 | 225,7 | 146 | 136,5 | 122,6 | 115,3 | 119,6 | 187,4 | 226,3 | 197,4 | 127,4 | 98,8 |
| AST (U/L) | 45,1 | 116,7 | 65,3 | 49,9 | 37,7 | 40,1 | 32 | 32,7 | 44,8 | 101,4 | 129,9 | 97,4 | 53,3 | 36,1 |
| Albümin (g/dL) | 2,7 | 2,25 | 2,94 | 3,04 | 2,53 | 2,63 | 3,06 | 3,24 | 3,21 | 3,9 | 3,96 | 3,88 | 4,15 | 5,2 |
| T. bilirubin (mg/dL) | 4,83 | 7,35 | 10,91 | 14,47 | 12,8 | 12,13 | 9,45 | 6,39 | 3,51 | 3,46 | 2,81 | 2,04 | 1,63 | 1,7 |
| D. bilirubin (mg/dL) | 2,94 | 4,81 | 7,05 | 10,13 | 8,89 | 7,55 | 6,98 | 3,3 | 1,86 | 1,78 | 1,91 | 1,22 | 0,88 | 0,8 |
| Defibrotid tedavisi | | 1. gün | 2. gün | 3. gün | 4. gün | 5. gün | 6. gün | 7. gün | 8. gün | 9. gün | 10. gün | 11. gün | 12. gün | 13. gün |

20 meq/L KCL içeren sıvı infüzyonuna başlandı. Dört saat aralarla aldığı-çıkardığı izlendi. Ertesi gün makat bölgesinde başlayan ağrı ve mukoziti de dikkate alınarak tedavisine vankomisin 60 mg/kg/gün eklendi. Günlük albümin, elektrolit, bilirubin (Grafik 1), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri takibi yapıldı. Albümin düzeyleri düşen (2,25 g/dL), hiponatremisi (Na121 mEq/L), bilirubin artışı (total 7,35 mg/dL, direkt 4,81 mg/dL), ağırlık artışı ve ödemi olan, ağrılı hepatomegalisi devam eden hastada SOS düşünülerek hepatobiliyer




**Grafik 1.** Günlük total ve direkt bilirübin düzeyleri (mg/dL)

ultrasonografi ve portal sistemin Doppler ultrasonografisi istendi. Venöz dolaşımda patoloji saptanmadı, ters akımın erken evrelerde ortaya çıkmayabileceği belirtildi. Klinik ve biyokimyasal testlerle SOS düşünülerek defibrotid 25 mg/kg/gün intravenöz 4 doz olacak şekilde başlandı. Hastaya 1 gr/kg albümin desteği verildi ve hiponatremiye yönelik sıvı tedavisi yapıldı. Karın gerginliği, kusma gibi tiflit düşündürecek bulgular ön planda olmadığından oral alımı açıldı. Defibrotid tedavisine başladıktan sonra vücut ağırlığı ve karın çevresinde belirgin azalma gözlendi. Tedavinin üçüncü gününe kadar artan bilirubin düzeyleri (total: 14,47 mg/dL, direkt: 10,13 mg/dL) dördüncü günden itibaren düşüşe geçti, albümin düzeyinde beşinci günden itibaren artış gözlendi. Tedavinin dokuzuncu gününde karın bulguları tamamen geriledi. Vankomisin ve meropenem tedavileri 10. günde, mikafungin 15. günde sonlandırıldı. On üçüncü gün mutlak nötrofil sayısı 500/µL üzerine çıktı. Klinik olarak tamamen iyileşen hastanın defibrotid tedavisi 19 gün sürdürüldü. Hasta IB protokolünü herhangi bir karaciğer toksisite bulgusu gelişmeden almıştır ve kemoterapisine devam edilmektedir.

## Tartışma

Hepatik SOS, sinusoidal endotel hücrelerinin ve hepatositlerin hasarlanması ve karaciğer içi venlerin çevresinde fibrozis gelişmesi olarak tanımlanır. Genellikle kök hücre naklindeki hazırlık kemoterapisi (özellikle busulfan ve siklofosfamid) suçlanır (1). Naklin ilk 30 gününde görülmekle birlikte, lösemi kemoterapisi ve karın bölgesine uygulanan radyoterapi sonrası da görülebilmektedir (2,3). SOS kök hücre nakillerinde çocukluk çağında erişkinlerden daha sık görülmektedir. Çoklu organ yetmezliği gelişen hastalarda ölüm oranı %80'nin üzerindedir (2). Tanı kriterleri arasında; hiperbilirubinemi (total bilirubin >2 mg/dL), ağrılı hepatomegali, ödem ve vücut ağırlığında artış (Baltimor kriterlerine göre %5, modifiye Seattle kriterlerine göre %2) yer almaktadır. Bu olgudaki gibi, portal venöz akımın yön değiştirmeyebileceği, bunun tanıyı dışlama koşulu olarak kabul edilmemesi gerektiği bildirilmiştir (4). Destek tedavilerinin yanı sıra defibrotid kullanımıyla, sunulan olgudaki gibi, yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir (1,2,4,5). Lösemi kemoterapisi sırasında ödem, karın ağrısı, ağırlık artışı, sarılık geliştiğinde, zaman kaybetmeden SOS düşünülmeli ve özgün tedavi başlatılmalıdır.

## Kaynaklar


1. Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome? Blood 2014;123:4023-6.
2. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2018;53:138-45.
3. Mauro M, Saggiorato G, Sartori MT, et al. Venoocclusive disease due to chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia is associated with increased levels of plasminogen-activator inhibitor-1. Pediatr Blood Cancer 2018;65:e26963. doi: 10.1002/pbc.26963
4. Skeens MA, McArthur J, Cheifetz IM, et al. High variability in the reported management of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:1823-8.
5. Kizilocak H, Dikme G, Özdemir N, et al. Sinusoidal obstruction syndrome during chemotherapy of pediatric cancers and its successful management with defibrotide. J Pediatr Hematol Oncol 2017;39:e373-6. doi: 10.1097/MPH.0000000000000958.

# Vorikonazol İlişkili Uzamış QT İntervali

**Melda Berber Hamamcı, Ali Fettah**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*

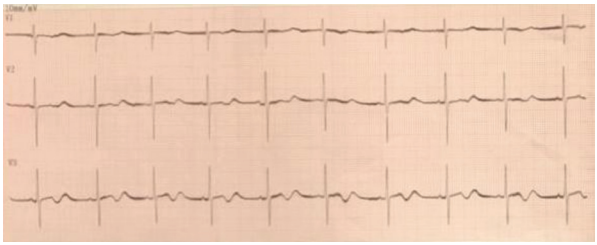
## Giriş

Uzun QT sendromu kalp kası hücresi aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazını etkileyen iyon kanallarının fonksiyon bozukluğudur. Doğumsal veya edinsel nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen, torsades de pointes (TdP) gibi ölümcül aritmilere sebep olabilen bir klinik durumdur. Konjenital QT sendromu, kalp kası hücre membranındaki iyon kanalını kodlayan genlerdeki mutasyonlar sebebiyle görülürken edinsel QT uzunluğunun bilinen en sık sebepleri ise ilaçlar, elektrolit bozuklukları, hipotiroidi gibi nedenlerdir. QT aralığını uzatan başlıca ilaçlar ise antiaritmikler, non-sedatif antihistaminikler, antimikrobiyaller, antidepresanlar, antipsikotikler ve azol grubu içeren antifungallerdir. Triazol grubundan sentetik bir antifungal olan vorikonazol, immünosüprese hematoloji-onkoloji hastalarında invaziv *Aspergillus* enfeksiyonlarında kullanılan güçlü antifungal bir ilaçtır. Vorikonazol ile ilgili çeşitli yan etkiler arasında nadir görülen QT uzunluğu önemli bir yere sahiptir (1). Bu yazıda akut promiyelositik lösemi tanılı bir hastada vorikonazol kullanımına bağlı gelişen uzamış QT intervali olgusu sunulmuştur. Hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

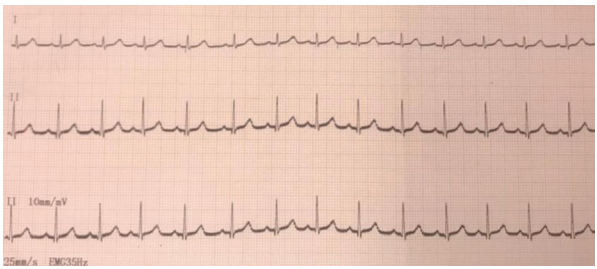
## Olgu Sunumu

Sekiz yaşında erkek hasta diş eti kanaması ile başvurduğunda kan tablosunda pansitopeni saptanması üzerine tarafımıza refere edildi. Hastanın fizik incelemesinde sol üst kesici dişinin etrafında sızıntı şeklinde kanaması ile kol ve bacaklarında değişik boyutlarda ekimozu mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde; hemoglobin: 6,8 g/dL, kırmızı kan hücresi: 2,2x$10^9$/L, ortalama eritrosit hacmi: 85 fL, ortalama korpusküler hemoglobin: 31,2 pg, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu: 36,7 g/dL, beyaz küre sayısı: 1,48x$10^6$/L, trombosit sayısı: 64x$10^6$/L, laktat dehidrogenaz: 305 IU/L, protrombin zamanı: 13,8 sn, uluslararası normalleştirilmiş oran: 1,17, aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 27,5 sn, fibrinojen 174 mg/dL, D-dimer 13,939 ng/mL ve tam biyokimya normal olarak saptandı. Periferik yayma incelemesinde atipik hücreler görülmesi üzerine yapılan kemik iliği aspirasyon değerlendirmesinde atipik promiyeloblastlar görüldü ve t(15;17) polimeraz zincir reaksiyonu pozitif saptandı. Hastaya akut promiyelositik lösemi tanısı ile akut miyeloid lösemi-Berlin-Frankfurt-Münster 2012 protokolüne uygun olarak birinci indüksiyon ve all-trans retinoik asit (ATRA) tedavileri başlandı. İndüksiyon ve 14 günlük ATRA tedavisinden 2 gün sonra ateşi gözlendi. Fizik incelemesi normal olan hastanın kan tablosu nötropenik olduğu için ampirik sefaperozon-sulbaktam ve amikasin

tedavileri başlandı. Tedavinin ikinci gününde ateşinin devam etmesi, fizik incelemesinde pnömoni bulguları olması ve arka-ön akciğer grafisinde sağ parakardiyak infiltrasyon görülmesi üzerine tedavisi meropenem, amikasin, vankomisin ve oseltamivir olarak düzenlendi. Tedavinin 5. gününde ateşinin devam etmesi üzerine paranazal ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Paranazal BT'de pansinüzit mevcuttu ancak destrüksiyon yoktu. Toraks BT'de yaygın milimetrik asiner infiltrasyonlar görüldü. Hastanın pansinüzit bulguları da olması sebebiyle tedaviye ampirik lipozomal amfoterisin-B ve trimetoprim-sulfometeksazol eklendi. Eş zamanlı gönderilen galaktomannan indeksleri negatif görüldü. Takibinde solunum bulguları düzelmediği için toraks BT tekrar edildi ve buzlu cam tarzında yamasal infiltrasyon alanları ile birlikte yamasal nodüler ve konsolide alanlar da izlendi. Bunun üzerine hastanın tedavisine vorikonazol eklendi ve granülosit infüzyonları verildi. Takibinde ateşi kontrol altına alındı. Ancak vorikonazol tedavisinin 8. gününde bradikardisi gelişti, eş zamanlı kan basıncı ölçümleri normaldi. Elektrokardiyogram sinüs ritmi ile uyumluydu ve Bazett formülü ile QTc 480 msn olarak uzamış hesaplandı (Şekil 1). T dalgasında değişiklik izlenmedi. Ekokardiyografisi ince patent duktus arteriozus dışında normaldi. Hastanın bu dönemde kan basıncı ve tiroid fonksiyonları normaldi, elektrolit bozukluğu yoktu. Yirmi dört saatlik elektrokardiyogram kaydında %1,2 izole monomorfik ventriküler ekstra sistol izlendi. Ventriküler taşikardi atağı saptanmadı. Sinus aritmisi etkisi ile manuel randomize QTc ölçümleri 421-484 ms arasında gözlendi. Hastaya Schwartz kriterlerine göre puanlama yapıldı ve düşük olasılıklı uzun QT sendromu olarak değerlendirildi. Azol grubu antifungallerin QT süresini uzatması sebebiyle vorikonazol tedavisi kesildi ve takibinde QTc 400 msn ile gerilediği görüldü (Şekil 2).



**Şekil 1.** Sinüs bradikardisi ve uzun QTc bulguları olan EKG görüntüsü
*EKG: Elektrokardiyografi*



**Şekil 2.** Vorikonazol kesilmesi sonrası normal EKG görüntüsü
*EKG: Elektrokardiyografi*

## Tartışma

İlaca bağlı QT uzunluğunda ana mekanizma; hERG (human-ether-a-go-go ile ilgili gen) tarafından kodlanan repolarize edici potasyum akımlarının (IKr) bloke edilmesidir. Bloke IKr, ventriküler aksiyon potansiyel süresinin uzamasına, aşırı sodyum akışına veya potasyum azalmasına yol açar. Bu pozitif yüklü iyonların fazlalığı uzamış repolarizasyona ve uzun QT intervaline neden olur (1).

Vorikonazol sitokrom p 450 bağımlı bir enzim olan 14 alfa sterolu inhibe ederek, fungus hücre membran yapısını bozan sentetik ikinci jenerasyon geniş spekturumlu bir triazoldur. Hematolojik maligniteli hastalarda invaziv mantar enfeksiyonlarında etkili bir tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır. Vorikonazolün yan etkileri arasında nadir görülen QT uzunluğu çok önemlidir. Çünkü bu durum ölümcül olabilen TdP, ventriküler fibrilasyona ve hatta ani ölüme yol açabilir. Ayrıca bu yan etki ilacın vücuttaki düzeyi, kullanım süresi ve dozdan bağımsızdır (1). Pasternek ve ark. (2) yaptığı retrospektif bir çalışmada vorikonazol kullanan 55 pediatrik hastanın %18,2'sinde (10/55) vorikonazole bağlı QT uzunluğu (QTc >500 msn) saptandığı bildirilmiştir. Çalışmada QTc >500 msn olanlarda TdP riskinin daha yüksek olduğu da belirtilmiştir (2). Bununla birlikte vorikonazol kullanımına ek olarak elektrolit bozukluğu olması, dilate kardiyomyopati gibi ek kalp hastalığının bulunması, yakın zamanda antrasiklin bazlı kemoterapi uygulanması ve eş zamanlı QT intervalini uzatan diğer ilaçlar ile birlikte kullanılması QT intervalinin uzaması için risk oluşturmaktadır (3-5).

## Sonuç

Vorikonazol kullanırken QTc için risk oluşturan çoklu ilaç etkileşimlerinin olabileceğinin farkında olunmalı, birlikte kullanılması gereken ilaç seçiminde potansiyel ilaç etkileşimleri en aza indirilmeli, özellikle hipokalemi başta olmak üzere elektrolit dengesizlikleri için laboratuvar izlemi ve elektrokardiyografi izlemi yapılmalı ve olası aritmiler açısından yakın takip edilmelidir.

## Kaynaklar

1. Li M, Ramos GL. Drug-induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. Pharmacovigilance Forum 2017;42:473-7.
2. Pasternak Y, Shechter N, Loebstein R, et al. Voriconazole-induced QTc prolongation in a pediatric population. Acta Pediatr 2019;108:1128-32.
3. Alkan Y, Haefeli WE, Burhenne J, et al. Voriconazole -induced QT interval prolongation and ventricular tachycardia : a non-concentration dependent adverse effect. Clin Infect Dis 2004;39:e49-52.
4. Philips JA, Marty FM, Stone RM, et al. Torsades de pointes associated with voriconazole use. Transpl Infect Dis 2007;9:33-6.
5. Aypar E, Kendirli T, Tutar E, et al. Voriconazole -induced QT interval prolongation and torsades de pointes. Pediatr Int 2011;53:761-3.

# Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuğun L-asparaginazla İmtihanı

**Meryem Albayrak**

*Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale*

## Giriş

Son 40 yılda, pediatrik akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde büyük adımlar atılmış, risk sınıflaması, çoklu ajan kemoterapi protokollerinin gelişmesi ve asparaginazlar bu başarıda büyük rol oynamıştır. ALL tedavisinin önemli bir parçası olan asparaginazlar 1960'lardan beri kullanılmaktadır. Asparaginazlar, serum protein sentezi için gerekli esansiyel amino asit olan asparaginin tükenmesine yol açarak lenfoblastların hayatta kalmasını sınırlar. L-asparaginaz aynı zamanda albümin, pıhtılaşma faktörleri, insülin, lipoprotein, protein C, protein S ve antitrombin III gibi proteinlerin sentezinin inhibisyonuna da neden olur. *Escherichia coli*'den türetilen doğal L-asparaginaz, *Erwinia chrysanthemi*'den türetilen Erwinia asparaginaz ve yarı ömrü uzun polietilen glikol asparaginazdan (PEG asparaginaz) oluşan üç tip asparaginaz mevcuttur. L-asparaginaza bağlı yan etkiler %10-39 gözlenir ve alerjik reaksiyonlar, tromboz, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi, pankreatit, hepatotoksisite en dikkat çeken reaksiyonlardır (1-3).

Burada, kliniğimizde ALL tanısıyla izlenen ve L-asparaginazın farklı tipleri ile çoklu yan etkiler bir arada izlenen olgu tartışıldı.

## Olgu Sunumu

Altı yaşında kız çocuk; iki haftadır yorgunluk, solukluk, karın şişliği ve bacaklarında ağrı şikayetleri ile getirildi. Fizik muayenesinde subfebril ateş, solukluk, servikal 2 cm büylüğünde ağrısız lenfadenopati ve kol altında her ikisi de 3 cm ele gelen hepatosplenomegalisi mevcut idi. Laboratuvar bulgularında pansitopeni, kemik iliği aspirasyonunda %97 blast izlenen olgunun akım sitometrisi Pre-B ALL ile uyumlu idi. Sitogenetiğinde t(4;11) ve t(9;22) revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu negatifti. Pre-B ALL tanısı alan olguya Berlin-Frankfurt-Münster 2000 (BFM) protokolü başlandı. Kliniğimizde ALL tedavisinde BFM 2000 protokolü uygulanmakta ve standart/orta risk olgularda indüksiyon fazında L-asparaginaz; 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33. günlerde 5.000 IU/$m^2$/doz, reindüksiyon fazında 8, 11, 15, 18. günlerde 10.000 IU/ $m^2$/doz bir saat intravenöz infüzyon olarak uygulanmaktadır. Olgumuzda tedavinin 12 ve 15. günlerinde *E. coli* L-asparaginaz sorunsuz uygulandı, 18. gün tedavisi öncesi plazma

fibrinojen düzeyi 30 mg/dL tespit edildi. Bir ünite taze donmuş plazma ve 2 ünite kriyopresipitat verildi, kanama gözlenmedi.

Yirmi birinci gün L-asparaginaz infüzyonu sırasında sırt ağrısı, kaşıntı ve nefes almakta zorlanma şikayetleri olan hastada hipersensitivite reaksiyonu düşünüldü, L-asparaginaz infüzyonu durduruldu, antihistaminik, steroid uygulandı, intravenöz sıvı düzenlemesi yapıldı. Kemoterapi protolüne Erwinia asparaginaz ile devam edildi. Protokolün 24 ve 27. gün tedavilerini Erwinia asparaginaz olarak aldı. Tedavinin 40. gününde bacağında şişlik ve ağrı şikayeti olan olgumuzda Doppler ultrasonografi sonrası derin ven trombozu tespit edildi. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) 1 mg/kg/doz olarak günlük 2 dozda başlandı.

Konsolidasyon tedavisi sorunsuz geçti ve reindüksiyon tedavisine düşük minimal rezidüel hastalık değeri ile başlandı. Reindüksiyon protokolü 8. günde, Erwinia asparaginaz infüzyonu sırasında solunum sıkıntısı ve kaşıntı şikayetleri gözlendiği için Erwinia asparaginaz kesilerek PEG asparaginaz ile tedaviye devam edildi. İlk PEG asparaginaz sonrası 6. günde açlık kan şekeri değeri 195 mg/dL (70-105 mg/dL) (asidoz yok, keton negatif) ve trigliserid düzeyi 900 mg/dL (üst sınır 150 mg/dL) tespit edildi. Ketoasidoz gelişmedi. Yağ ve şekerden fakir diyete başlandı. İntravenöz hidrasyon desteği verildi. İnsülin ve antilipid tedavisine gerek kalmadan glukoz ve trigliserid değerleri 15 günde progresif olarak düşerek normal değerlere düştü. Daha önce derin ven trombozu sebebiyle başlanan ve proflaktik dozda devam edilen DMAH tedavisinin dozu yükseltildi. L-asparaginaz tedavisi bitimine kadar DMAH devam edildi. Reindüksiyon sonrası idame tedavi başlandı. Seksen haftalık idame tedavisi sonrası olgu iki yıldır remisyonda takip edilmektedir (Hastadan ve ailesinden onam alınmıştır).

## Tartışma

Günümüzde ALL'nin tedavi oranları yüksek olup, akut ve geç yan etkilerin belirlenmesi ve önlenmesi daha fazla önem kazanmıştır. ALL'nin tedavisinin önemli elemanı olan L-asparaginazın 3 farklı formunu olgumuzda kullandık ve çoklu yan etkiler izledik. Yan etkiler asparaginazın tipi, uygulama şekli, sıklığı ile değişmektedir. L-asparaginaz preparatları yüksek oranda immünojeniktirler. Asparaginaza karşı alerjik reaksiyonların sıklığı değişkendir ve ALL hastalarında görülme oranı yüksektir. *E. coli* L-asparaginazı ile endotoksine bağlı hipersensitivite gelişenlerde, Erwinia asparaginazı kullanılır. *E. coli* ve Erwinia L-asparaginaza alerjik reaksiyon gelişenlerde ise PEG asparaginaz kullanılabilir. PEG asparaginazla en az aşırı duyarlılık reaksiyonu bildirilmiştir. L-asparaginaza bağlı nötralize edici antikorlar ortaya çıkabilir ve asparaginaz aktivitesinin azalması ile lokalize eritemden anafilaksiye kadar değişen alerjik reaksiyonlar görülebilir. Premedikasyon kullanımı, aşırı duyarlılığın klinik semptomlarını azaltabilse de, antikor oluşumunu ve asparaginaz inaktivasyonunu engellemez, hatta antikor oluşumu ve inaktivasyonu perdeleyerek dikkatten kaçmasına yol açabilir (2).

L-asparaginaz ve steroid kullanılan hastalarda hiperglisemi gelişebilir. Semptomlar hafif glikoz yüksekliğinden ölümcül diyabetik ketoasidoza kadar değişebilir. L-asparaginaz pankreastan direkt olarak insülin salınımını azaltır ya da indirekt olarak pankreastan glikozun uyardığı insülin sekresyonunu azaltır. Hiperglisemi sıklığı %2,5-23 arasında değişebilir. Hipergliseminin 10 yaşından büyük, ilk tanı anında obez ve ailelerinde diyabet öyküsü olanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Olgumuz 6 yaşında olup, tanı sırasında kilosu normaldi. Ailesinde büyükannesinin ve dayısının tip 2 diyabet olduğu öğrenildi (1,3).

Asparaginaz tedavisi ile lipid metabolizması bozukluğunun çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin endojen hepatik sentezindeki bir artışa bağlı olduğu varsayılmaktadır. Diğer bir neden, trigliseritten zengin lipoproteinlerin uzaklaştırılmasında rol oynayan lipoprotein lipaz enzim aktivitesinin azalması olabileceği bildirilmiştir. PEG asparaginaz ve deksametazon ile kombinasyon halinde verildiğinde en sık hipertrigliserideminin görüldüğü bildirilmiştir. Genellikle geçici, asemptomatik hipertrigliseridemi vardır. Trigliserit düzeyi 2.000 mg/dL'nin üzerine çıkmadığı sürece ilaç atlanması veya değiştirilmesi önerilmez. Diyet kısıtlamaları, fibratlar, insülin infüzyonları, heparin infüzyonları ve plazmaferez gibi tedaviler önerilmektedir. Olgumuzda hiperglisemi ve hipertrigliseridemi destek tedavileri ile kontrol altına alınabildi ve PEG asparaginaza devam edildi (1,3).

Asparaginaz, prokoagülan ve trombolitik proteinler üzerinde eş zamanlı etkiye sahiptir ve hem tromboz hem de kanamada artışa neden olur. Serumda asparaginazın neden olduğu asparagin tükenmesi, fibrinojen, plazminojen, antikoagülan faktörlerin sentezinin azalmasına yol açarak trombin oluşumunun artmasına neden olur. Riske katkıda bulunan ek faktörler prednizon, kalıcı santral venöz kateter, genetik trombofili ve altta yatan lösemidir. Olgular, sıklıkla DMAH ile tedavi edilirler (4).

Olgumuz, farklı L-asparaginaz formları ile tedavinin farklı aşamalarında hipofibrinojenemi, alerjik reaksiyon, tromboz, hiperglisemi, hipertrigliseridemi gibi yan etkilerin bir arada görülmesi açısından ilginçtir. Asparaginaz, ALL tedavisinde önemli bir kemoterapötik ajandır. L-asparaginaz birçok hasta tarafından kolayca tolere edilirken bazen hayatı tehdit edici toksisitelere neden olabilir. Sağkalımı iyileştirmek ve uzun vadeli morbiditeleri azaltmak için toksisitelerinin ve yönetiminin farkında olmak zorunludur.

## Kaynaklar

1. Akarsu S, Yılmaz E, Denizmen Aygün A, ve ark. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda L-asparajinaz tedavisi ve komplikasyonları. Türk Pediatri Arşivi 2004;39:162-70.
2. Battistel AP, Rocha BSD, Santos MTD, et al. Allergic reactions to asparaginase: retrospective cohort study in pediatric patients with acute lymphoid leukemia. Hematol Transfus Cell Ther 2021;43:9-14.
3. Bender C, Maese L, Carter-Febres M, et al. Clinical utility of pegaspargase in children, adolescents and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a review. Blood Lymphat Cancer 2021;11:25-40.
4. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with l-asparaginase: results of the prophylactic antithrombin replacement in kids treated with acute lymphoblastic leukemia treated with aspara-ginase (PARKAA) study. Cancer 2003;97:508-16.

# Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocukta İntratekal Tedavinin Nadir Bir Komplikasyonu: BOS Kaçağı ve Paraparezi

**Mustafa Bilici[1], Büşranur Tırtır[2], Rumeysa Tuna Deveci[1], Şifa Şahin[1], Serap Karaman[1], Ayşegül Ünüvar[1], Gülşah Tanyıldız[1], Deniz Tuğcu[1], Aydın Aydoseli[3], Zeynep Karakaş[1]**

*[1]İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*
*[2]İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*
*[3]İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul*

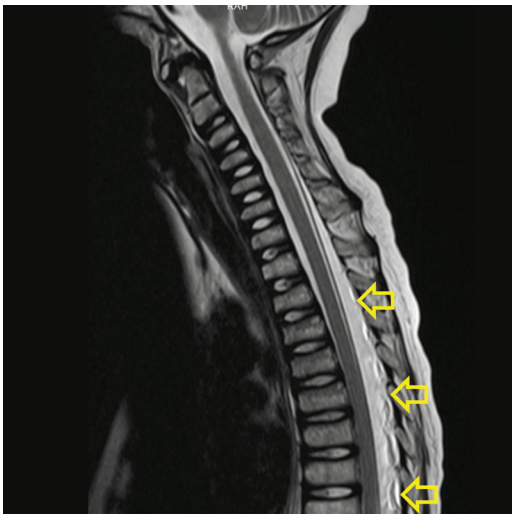
## Giriş

Lösemi hastalarında direkt hastalık invazyonu, hastalık komplikasyonları ve kemoterapiye bağlı nörotoksisite ile nörolojik disfonksiyon gelişebilmektedir. Hematolojik malignitelerde santral sinir sistemi (SSS) hastalığının hem profilaksi hem de tedavisi için Ara-C (sitozin arabinozid) ve metotreksat (MTX) içeren intratekal (IT) kemoterapi, radyoterapi ve sistemik kemoterapi uygulanmaktadır (1). Bu yazıda sık aralıklı IT kemoterapi sonrasında beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı gelişen nadir bir paraparezi olgusu sunuldu. Hasta velisi bu makale konusunda bilgilendirildi.

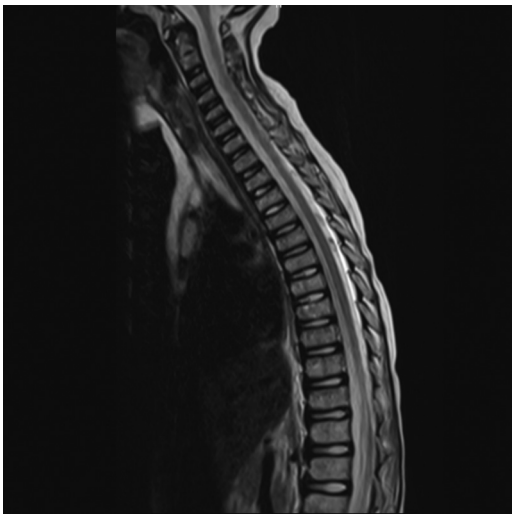
## Olgu Sunumu

Bilinen hastalığı olmayan 8 yaşında kız hasta, 10 gündür gittikçe artan her iki yanakta şişlik sebebiyle acil servise başvurdu. Laboratuvar tetkiklerinde bisitopeni (anemi ve trombositopeni) mevcut olup, biyokimyasal tetkikleri normaldi. Görüntüleme tetkiklerinde bilateral submandibüler, parotis ve lakrimal glandlarda, karaciğer ve her iki böbrekte lösemik infiltrasyonla uyumlu bulgular, paraaortokaval, pararenal ve retroperitonda malign lenfoproliferasyon gözlendi. Aberran servikal ektopik timus, milimetrik subretinal/subkoroidal koleksiyon mevcuttu. Periferik yaymada blastlar görülen hastada glandlarda da tutulum olması sebebi ile eş zamanlı IgG4 ilişkili hastalık olabileceği düşünülerek kemik iliği aspirasyonu ile birlikte tükürük bezinden de tru-cut biyopsi yapıldı. IgG4 düzeyi normal saptanan hastaya biyopsi ve kemik iliği bulgularıyla CALLA (+) B-akut lenfositik lösemi (ALL) tanısı konularak hastaya ALL-Berlin-Frankfurt-Münster 2000 kemoterapi protokolü başlandı. Tanı sırasındaki sitogenetik inceleme ve translokasyonlarda patolojik bulgu saptanmadı. Tanı BOS değerlendirmesinde hücre görülmedi ancak dural tutulum sebebi ile SSS tutulumu (+) kabul edildi. Protokol 1 faz 1 döneminde 5 kez IT MTX tedavisi planlandı. İntreatekal 4. MTX sonrası hastada yürüyememe şikayeti gelişti. Çocuk nöroloji ile birlikte değerlendirilen hastanın her iki alt ekstremitesinde

nöropati ve paraparezi saptandı. Kas gücü değerlendirmesinde; üst ekstremitelerde 5/5, alt ekstremitelerde 1-2/5, alt ekstremitede derin tendon refleksleri alınamıyor, hasta ayakta duramıyordu ve idrar inkontinansı mevcuttu. Elektromiyografisi erken dönem polinöropati ile uyumlu bulundu, ilaca bağlı nörotoksisite ile uyumlu değildi. B6 ve gabapentin tedavileri de başlandı. Tedaviye karşın hastanın bilateral alt ekstremitelerde gözlenen nöropatinin ilerlemesi sebebiyle spinal manyetik rezonans (MR) çekildi. Görüntülemede C2 seviyesinden başlayıp sakral düzeye kadar devam eden, spinal kanal posteriorunda ve posterior epidural mesafede, en kalın yerinde 8 mm boyuta ulaşan BOS intensitesinde görünüm mevcut idi (Şekil 1). Hastadan nöroşirurji konsültasyonu sonucu görüntüleme eşliğinde 7 cc sıvı boşaltıldı. On gün sonra yapılan kontrol spinal MR'sinde; eski tetkikinde dorsal bölgedeki epidural mesafede bulunan BOS kaçağı ile uyumlu hiperintens koleksiyon, güncel tetkikte hem kalınlık olarak azalmış, hem de T4 seviyesinden başlangıç göstererek daha inferiora yer değiştirdiği görüldü (Şekil 2). Hastanın işlem sonrası 15. günden itibaren alt ekstremite fonksiyonlarında düzelme gözlendi, hareket ettirmeye başladı. Birinci ayda destekli yürümeye başladı. Hasta şu anda idame tedavisi almakta olup alt ekstremite kas gücü 5/5 olarak izlenmektedir.



**Şekil 1.** Epidural aralıkta BOS
*BOS: Beyin omurilik sıvısı*



**Şekil 2.** Cerrahi boşaltım kaçağı sonrası BOS kaçağının regresyonu
*BOS: Beyin omurilik sıvısı*

## Tartışma

Lösemi hastalarında nörolojik disfonksiyon; SSS'nin tutulumu, hastalığa ikincil gelişen komplikasyonlar (kraniyal kanama, tromboz, lökostaza bağlı bulgular, metabolik dekompansasyon vb), eşlik eden enfeksiyonlar, kemoteropi ilaç yan etkileri, IT tedavi uygulaması ve kraniyal radyoterapinin komplikasyonları gibi nedenlerle gelişir (2,3). İntratekal kemoterapi uygulaması, lösemi ve lenfomada kullanılan ana tedavilerden biridir. MTX tedavisi, ARA-C ve kortikosteroidlerle daha güvenli ve etkin olduğu değerlendirilerek uygulanmaktadır (4). MTX

tedavisi sonrasında akut, subakut ve gecikmiş toksisiteler görülebilmektedir. Akut bulgular saatler sonra başlar aseptik menenjit benzeri tablo oluşturur. Baş ağrısı, ateş, ense sertliği, letarji görülür. Genelde 1-3 gün içinde sonlanır. Subakut toksisite haftalar aylar içinde başlar. Davranışsal bozukluklar, afazi, dizartri, nöbet gibi bulgular görülebilir. Özellikle IT MTX sonrasında reversibl posterior lökoensefalopati tablosu gelişebilir. Geç toksisiteler ise altıncı aydan sonra gelişir, lökoensefalopati ile ilişkilidir, ilerleyici demans görülebilir (5,6). Değişen derecelerde miyelopati, koma tablosu ve ölüm olguları bildirilmiştir. Pan ve ark. (7), IT ARA-C ve MTX uygulanan ve geri dönüşsüz transvers miyelopati gelişen bir olgu bildirmişlerdir.

Lomber ponksiyon sonrası en yaygın görülen komplikasyonlar, iğne giriş yerinde ağrı ve baş ağrısıdır. Şikayetler bunlarla sınırlı ise, görüntüleme önerilmemektedir. Ancak bel ağrısı, bacak ağrısı, alt ekstremite güçsüzlüğü, azalmış alt ekstremite refleksleri, ayakta duramama, yürüme güçlüğü, dengesiz yürüyüş, ataksi, parestezi, idrar ve gayta inkontinansı gibi semptom varlığında görüntüleme gereklidir. Olgumuzda girişimde zorluk yaşanmamasına karşın, sık aralıklı IT MTX tedavisi sonrasında ciddi nörolojik bulgulara yol açan nadir bir komplikasyon olarak BOS kaçağı saptanmıştır. Koch ve ark. (8), lomber ponksiyon sonrası BOS kaçağı gelişen ve nörolojik defisitleri gelişmesi sebebi ile MR çekilen 25 olgu bildirmişlerdi. Bu hastalar, lösemi olmayıp, ateş ve diğer nörolojik nedenlerle tetkik edilen hastalardı. Bunların 18'inde torasik ve lomber seviyede kaçak tespit edilmiş, tamamının kendiliğinden düzeldiği görülmüştür. Tekrarlayan lomber girişimler ile BOS kaçağı gelişmesi arasında ise ilişki saptanmamıştır.

## Sonuç

Lösemi tedavisinde IT kemoterapi uygulaması, tedavinin önemli bir parçasıdır. Nörolojik disfonksiyon geliştiğinde sistemik şikayetlerin varlığı ve lokal tutulum değerlendirilmeli, özellikle alt ekstremiteleri ilgilendiren defisit durumunda hızlıca ileri görüntülemeler yapılmalıdır.

## Kaynaklar


1. Birtaş Ateşoğlu E, Fıratlı Tuğlular T, Adıgüzel C, et al. A case of Cauda Equina syndrome in a leukemic patient due to intrathecal methotrexate. Turk J Haematol 2007;24:28-31.
2. Demopoulos A, DeAngelis LM. Neurologic complications of leukemia. Curr Opin Neurol 2002;15:691-9.
3. Howard SC RR, Pui CH. Childhood Leukemias. Pui C-H, (ed). Cambridge University Press; 2012. p. 660-701.
4. Ruggiero A, Conter V, Milani M, et al. Intrathecal chemotherapy with antineoplastic agents in children. Paediatr Drugs 2001;3:237-46.
5. Plotkin SR, Wen PY. Neurologic complications of cancer therapy. Neurol Clin 2003;21:279-318.
6. Koh S, Nelson MD, Kovanlikaya A, et al. Anterior lumbosacral radiculopathy after intrathecal methotrexate treatment. Pediatr Neurol 1999;21:576-8.
7. Pan Y, Wang C, Wang H, et al. Transverse myelopathy occurring with intrathecal administration of methotrexate and cytarabine chemotherapy: A case report. Oncol Lett 2016;11:4066-8.
8. Koch BL, Moosbrugger EA, Egelhoff JC. Symptomatic spinal epidural collections after lumbar puncture in children. AJNR Am J 2007;28:1811-6.

# Fusarium Enfeksiyonu Gelişen AML Tanılı Bir Olgu

**Nihal Karadaş, Şerife Şebnem Önen Göktepe, Deniz Yılmaz Karapınar**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*

## Giriş

*Fusarium* spp. immünosüprese hastalarda dissemine enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bir küf mantarıdır. Yüksek mortalite oranları sebebiyle kesin tanı koymak ve uygun tedaviyi en kısa sürede başlamak çok önemlidir.

Olgumuz febril nötropeni sebebiyle tedavi alırken vücudunda *Fusairum* spp.'ye bağlı döküntüler gelişmesi ve nadir bir olgu olması sebebiyle sunulmuştur. Aileden onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

On beş yaşında kız olgu, ateş yüksekliği, kilo kaybı ve hepatosplenomegali sebebi ile hastaneye başvurdu. 04.01.2017'de akut miyeloblastik lösemi (AML) M2 tanısı konularak AML-Berlin-Frankfurt-Münster 2013 kemoterapi protokolü başlandı. t(8:21) pozitifliği mevcuttu ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu pozitif idi. Yirmi sekizinci gün kemik iliği remisyonda olan olgu orta risk AML tanısı ile izleme alındı. Kemoterapisi ve kranial radyoterapisi sorunsuz verilen olgunun üç ayda bir kemik iliği ve t(8:21) kontrolleri yapıldı. İdame tedavi kesildikten 10 ay sonra yapılan kemik iliği aspirasyonunda %32 blast saptanan olgunun t(8:21) titresinde artış ve yeniden SSS tutulumu mevcuttu. Relaps AML tanısı alan olgu 07.05.2019'da İDA-FLAG tedavisi sonrası remisyona girdi. İzleminde kültürlerinde üreme olmadı ama febril nötropeni ve ağır mukozit sebebiyle ampirik antibiyoterapi ve ampirik antifungal tedavi aldı. 17.06.2019'da FLAG tedavisi verildi. İzleminde kateter ve kan kültüründe Karbapenem dirençli enterokok *(Enterobacter cloacae complex)* üremesi oldu ve geniş spektrumlu antibiyoterapi kullandı. Mevcut tedaviler ile remisyona giren olgunun nakil hazırlıkları başladı. Yapılan ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %34 olması sebebi ile nakil ertelendi ve kalp yetmezliği tedavisi uygulandı. 01.08.2019'da hastanın yapılan kontrol kemik iliği remisyonda olarak değerlendirildi. 28.09.2019'da nakil öncesi yapılan kemik iliğinde %12 blast saptanan olgu 2. relaps olarak değerlendirildi. Clofarabin ve sitarabin tedavisi verildi. 29.09.2019'da ateş yüksekliği saptanan olguya ampirik piperasilin-tazobaktam ve amikasin başlandı. Altı gün sonra ateş + akut faz artışı sebebiyle almakta olduğu vorikonazol profilaksisi kesilerek tedavisine mikafungin eklendi, ateşine hakim olundu. Kültürlerinde üreme olmadı. Beş gün sonra tekrar 38,2 °C ateş yüksekliği ve akut faz artışı oldu. On birinci gününde kesilerek meropenem + teikoplanine geçildi. İzleminde akut fazları artan olgunun

tedavisine vorikonazol+siprofloksasin eklendi. Kateter ve periferik kan kültüründe (manyetik rezonans) *Staphylococcus epidermidis* üremesi oldu. 25.10.2019'da mikafungin 20, vorikonazol 14, meropenem ve teikoplanin tedavisinin 15. gününde iken yeniden ateşlendi. Olgunun ateş yüksekliğine burun içinde sol nazal septumda siyah krutlu lezyon eşlik etmesi sebebiyle olgu kulak burun boğaz bilim dalı ile konsülte edildi. Ön tanı olarak mukormikozis düşünülerek lezyondan biyopsi alındı ve debridman yapıldı. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde lökosit sayısı: 20/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 0/mm$^3$ ve C-reaktif protein (CRP): 327 mg/L idi. Hastanın paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisinde (BT) fungal enfeksiyon bulgusu saptanmadı ve toraks BT'si normaldi. Mukormikozis ön tanısı olan olguya Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı 6 kılavuzunun önerileri doğrultusunda mikafungin ve vorikonazol tedavileri kesilerek L-amfoterisin B ve posakonazol başlandı. Her gün ateş yüksekliği olan olgunun 4 gün sonra vücudunda ortası siyah krutlu, eritematöz subkütan nodül ve papüller şeklinde döküntüleri oldu (Resim 1). Dermatoloji bilim dalı ile konsülte edilen olgunun lezyonlarından biyopsi örneği alındı. Olgunun her iki doku biyopsi örneğinde *Fusarium* spp. üremesi oldu ve patoloji örnekleri invaziv mikotik enfeksiyonla uyumlu olarak değerlendirildi. Kan kültürlerinde üreme olmadı. Olgunun 14 gün boyunca dirençli ateş yükseklikleri devam etti, tedavisine deride fungal tutulumun devam etmesi ve artması sebebi ile terbinafin eklendi. Hasta ağır agranulositozda olması ve yakın zamanda çıkması beklenmediği için 8 gün süre ile granülosit süspansiyonu verildi. Olgunun L-amfoterisin B tedavisinin 18, posakonazol 18 ve terbinafin 10. gününde ateş yüksekliğine hakim olundu ve terbinafin tedavisi 16. günde kesildi. Dokuz gündür ateşsiz olan olgunun L-amfoterisin B ve posakonazol tedavisinin 26. gününde nötropenisi düzeldi, CRP'si geriledi ve sonrasında tedavilerinin 40. gününde döküntüleri geriledi. Olguya mantar enfeksiyonu başladıktan 3 ay sonra L-amfoterisin B ve posakonazol ile sekonder profilaksiye devam edilerek kemik iliği nakli yapıldı. Nakil sırasında febril nötropenik ve hipotansif olan olgu yoğun bakıma devir edildi. Yoğun bakımda oral alımı yetersiz olması sebebiyle posakonazol kesilerek vorikonazole geçildi ve sekonder profilaksiye L-amfoterisin B ve vorikonazol ile devam edildi. Nakil sonrası immünsupresyonu devam etmesi sebebiyle sekonder profilaksiye devam edilen olgunun izleminde tekrar 2 ay boyunca fungal enfeksiyonu olmadı.



**Resim 1.** *Fusarium*'a bağlı deri döküntüleri

## Tartışma

*Fusarium* spp. immünosüprese hastalarda yüzeyel, invaziv ve dissemine enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bir küf mantarıdır. Hematopoetik kök hücre nakli alıcıları, nötropenik ve lösemili (AML daha yüksek risk) olgular dissemine *Fusarium* spp. enfeksiyonu için en yüksek riskli gruplardır. Fusarium enfeksiyonlarında bulaş direk inokülasyon ve hava yolu ile olabilir. İnvaziv enfeksiyon deri, sinüsler ve akciğerleri tutabilir.

Fusarioziste etken kan kültüründe %40-60 oranında üretilebilir ve deri tutulumu %60-80 oranında ortasında nekroze alan olan eritamatöz makül veya papül şeklinde görülebilir. Mortalite %50-70 oranındadır. Fusarium enfeksiyonları için kılavuzlar vorikanozol, amfoterisin B'yi başlangıç tedavisi olarak, posakonazol, varikonazol, cerrahi debridman ve granülosit süspansiyonu uygulamalarına kurtarma redavisi olarak önermektedir (1,2). Fusariumda kombine tedavi ile ilgili kısıtlı literatür vardır. Caspofungin + amfoterisin B (3), amfoterisin B + vorikonazol (4-6), amfoterisin B + terbinafin (7), ve vorikonazol + terbinafin (8) kombinasyonları uygulanan olgu bildirimleri vardır. Terbinafin invaziz fungal enfeksiyon tedavisinde önerilen bir ajan olmamasına karşın deri ve yumuşak dokuya akümüle olması sebebi ile fusarium enfeksiyonunda faydalı olabilir (9). Yüksek mortalite oranları sebebiyle febril nötropeni seyrinde gelişen deri döküntülerinde *Fusarium* spp. etken olarak akılda tutulmalıdır.

## Kaynaklar


1. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017;102:433-444.
2. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: Fusarium spp. Scedosporium spp. and others. Clin Microbiol Infect 2014:20(Suppl 3):27-46.
3. Makowsky MJ, Warkentin DI, Savoie ML. Caspofungin and ampho-tericin B for disseminated Fusarium verticillioidesin leukemia. Ann Pharmacother 2005;39:1365-6.
4. Guzman-Cottrill JA, Zheng X, Chadwick EG. Fusarium solaniendo-carditis successfully treated with liposomal amphotericin B and voriconazole. Pediatr Infect Dis J 2004;23:1059-61.
5. Durand-Joly I, Alfandari S, Benchikh Z, et al. Successful outcome of disseminated Fusariuminfection with skin localization treated withvoriconazole and amphotericin B-lipid complex in a patient with acute leukemia. J Clin Microbiol 2003;41:4898-900.
6. Ho DY, Lee JD, Rosso F, et al. Treating disseminated fusariosis: amphotericin B, voriconazole or both? Mycoses 2007;50:227-31.
7. Rothe A, Seibold M, Hoppe T, et al. Combination therapy of disseminated Fusarium oxysporum infection with terbinafine and amphotericin B. Ann Hematol 2004;83:394-7.
8. Howden BP, Slavin MA, Schwarer AP, et al. Successful control of disseminated Scedosporium prolificans infection with a combination of voriconazole and terbinafine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:111-3.
9. Lamoth F, Kontoyiannis DP. Therapeutic Challenges of Non-Aspergillus Invasive Mold Infections in Immunosuppressed Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Oct 22;63:01244-19.

# Kardiyak Trombüsü için Yanlış Doz Heparin Uygulanan Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

Nihal Özdemir, Tülin Tiraje Celkan

*İstanbul İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

İlaç uygulaması, birçok disiplini içine alan bir süreçtir (1). Tıbbi hatalar arasında da en yaygın hata ilaç uygulama hatalarıdır (2). İlaç hatalarının sıklığı bilinmemektedir. Yanlış ilaç uygulamalarının bildirilmesi, sağlık personelinin bireysel kararı ve vicdanı ile ilişkilidir (2,3). Kemoterapi uygulamaları ilaç uygulamaları arasında en özellikli bölümü teşkil eder (4,5). Kanserli hastalarda koagülasyonun %90 olguda aktifleşmesi ile %4-15 olguda derin ven trombozu veya pulmoner emboli gelişmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tromboz saptanan kanserli hastalarda prognozun daha kötü olması ve tekrarlamaların kanser olmayan hastalara göre daha fazla rastlanılması bu konunun sık araştırılmasına neden olmuş ve önleme ve tedavi konularında kılavuzlar yapılmıştır. Erişkinlerle kıyaslandığında çocuklarda tromboz daha nadirdir. Genel olarak çocukluk çağında tromboz 100.000'de 1,4-1,6 olarak verilmektedir. Akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocuklarda ise sıklık ortalama %3,2'ye (%1,1-%36,7) artmaktadır (6,7). Çocukluk çağı kanser-tromboz çalışmaları genellikle lösemili çocuklarda yapılmıştır. Kanada çocuk trombozlarının toplandığı verilerde tüm çocukluk çağı trombozlarının %25'inin ve kateter ilişkili trombozların da %40'ının kanserli olgular olduğu saptanmıştır. Bununla beraber çocukluk çağı kanserlerinde sistematik yapılmış tromboz çalışmaları pek yoktur ve genel sağkalım ve olaysız sağkalıma direkt trombozun etkileri net olarak bilinmemektedir. Yine çocuklarda kanser-tromboz olgularında tedavi ve önleme konusunda kesinleşmiş tedavi şemaları da bulunmamaktadır. Hematolojik malign hastalığı olanlarda trombositopeniye karşın tromboz riski yüksektir. En sık olarak L-asparaginaz alan lösemili olgularda ve Hodgkin (HH) ve HH dışı lenfomalı olgularda (%10) venöz tromboembolizm (VTE) saptanır. Son yıllarda kemoterapiye ilave olarak anjiyogenez inhibitörü ve vasküler endoteliyal büyüme faktörü antagonistleri alan hastalarda VTE sıklığının arttığı belirtilmektedir (8-10).

Kanserli hastaların tanıdan itibaren ilk aylarda tromboz riski yüksektir. Ayrıca kalıtsal trombofili faktörü taşıyan kanserli olgularda da tromboz riski daha yüksektir. Bunların yanında hareketsizlik, cerrahi işlemler, hormon içeren veya içermeyen kemoterapi protokolleri ve kateter takılması riskinin katlanarak artmasına neden olur. Kemoterapi alan hastalarda hem venöz hem de arteriyel tromboz riski vardır. Özellikle kemoterapi sırası veya bitiminden sonraki ilk 3 ay en riskli dönemdir ve geriye yönelik

çalışmalarda %11'e varan rakamlardan bahsedilmektedir (11,12). Kateter kullanımı kanserli hastalarda hayat kalitesini artıran bir işlem olarak, özellikle son yıllarda hemen hemen tüm hastalara uygulanmaya başlanmıştır. Ancak uygulamaya girmesi ile birlikte, kanserli hastalarda daha fazla olarak, tüm hastalarda VTE riskini artırmıştır. Özellikle üst ekstremite VTE'lerinin çoğunda neden kateter uygulamasıdır. Kateterli hastalardaki gerçek tromboz riski için bir rakam vermek zordur. Çünkü klinik şikayet olmadan flebografi ile veya otopsilerde saptanan trombozlarda bu rakam %37-40 gibi çok yüksek rakamlara varmaktadır (10-13).

## Olgu Sunumu

Sekiz yaş, erkek hasta Pre-B-ALL tedavisinin 24. günü, port takıldıktan 8 gün ve steroid ve L-asparaginaz tedavilerini alırken klinik olarak ishali varken, sıvı replasmanına karşın düzelmeyen taşikardisi sebebi ile kardiyolojik değerlendirme ve eko yapıldığında sağ atrium içinde 27x25 mm büyüklükte trombüs saptandı. Tromboza yönelik tetkiklerinde protrombin zamanı (PT): 21 sn, parsiyel tromboplastin zamanı (PTT): 41 sn, protein C: %108, protein S: %87, antitrombin 3: %126 (75-125), faktör VIII: %205, genetik testlerinde ise heterozigot pozitiflik ve metilentetrahidrofolat redüktaz 677 ve plazminojen aktivatör inhibitörü heterozigot olarak bulundu. Hasta intravenöz sıvı tedavisi aldığı için heparinizasyon klasik heparinle yapılmasına karar verildi. Hastaya 75 üniteden yükleme heparin sonrası 20 U/kg/saat heparin aktivite PTT değeri 60-85 saniye olacak şekilde order edildi. Uygulama esnasında heparin flakonda alışkın olduğu 5.000 ünite yerine flakonların 25.000 ünite heparin içerdiğine dikkat edilmeden heparin sulandırması yapıldı. Heparin dozlarına bakıldığında (3.750 yerine 18.750'si) heparin verdiği görüldü. Uygulama üzerinden 4 saat geçmişti ve heparin antidotu protamin sülfat bulununcaya dek 1-2 saat daha geçtiği ve hastanın aktif kanaması yoktu (>120 dakika için her 100 ünite heparin antidotu olarak 0,25-0,75 mg protamin sülfat önerilmektedir). Bu nedenle protamin sülfat yapılmadan izleme kararı alındı. Hastanın kanaması olmadı. Ertesi günden itibaren tekrar heparin order edildi, 3 gün sonra yapılan ekosunda trombüs küçülmüş olarak izlendi. Hastanın takiplerinde heparinizasyona düşük moleküler ağırlıklı heparin ile devam edildi ve 1 ay sonraki ekoda trombüs tamamen kaybolmuş olarak değerlendirildi.

## Tartışma

İlaç uygulama hatası; İlaç Hatalarını Rapor Etme ve Önleme Koordinasyon Konseyi'nin (ncc merp.org) tanımına göre "hastanın ilaçtan zarar görmesine ya da uygun olmayan ilacı almasına sebep olan önlenebilir olay" olarak tanımlanır. İlaç hatası uygun olmayan doz ve miktar (genelde fazla nadiren az doz), reçete dozlama veya okuma hataları, resmi olmayan ilaç, yanlış uygulama, yanlış hasta, yanlış zaman şeklinde karşımıza çıkabilir. Tıbbi hatalar arasında da en yaygın hata ilaç uygulama hatalarıdır. İlaç uygulama hatalarının çoğunluğunun uygulama evresinde olması sebebi ile ilaç uygulama hatası olgularında, öncelikle hemşireler suçlanmaktadır (3). İlaç hatalarının %94'ü problem yaratmazken %6'sı ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olabilir.

Sağ atrium içinde trombüs çocuklarda nadirdir, ancak ALL tedavisi sırasında karşımıza özellikle port ve kateteri olan hastalarda L-asparaginaz ve kortikosteroid aldığı indüksiyon fazında çıkmaktadır (11). Kuzey Avrupa lösemi grubunun çalışmasında %2,7 [1,4-4,9 %95 güven aralığı (GA)] ALL'li çocukta

asemptomatik sağ atriyel tromboz olduğu görülmektedir. Genelde boyut olarak 10-25 mm büyüklükte olan trombozların kardiyak fonksiyonları etkilemediği, progresyon göstermediği ve izlemde spontan veya tedavi ile küçülerek komplikasyona neden olmadığı vurgulanmaktadır. Olgumuzda izlemde hastanın trombüsü geriledi ve problem yaratmadı. Ancak ilaç uygulama hatası ile hastayı kanamadan kaybedebilirdik. İlaç uygulama hataları sonucunda ABD'de yılda 7.000 hastanın öldüğü ve sakatlık ve yatış süresi uzaması sonucunda 2 milyon dolar gider artışına sebep olduğu belirtilmektedir (4). İlaç hataları en sık çocuk hastalarda saptanmasının yanında bu grup hastada daha fazla zarara da yol açtığı da vurgulanmaktadır. İlaç hatalarının oluşumuna etki eden nedenlerin başında yetersiz iletişim ve bilgi ve zaman yetersizliği gelmektedir. Hatanın oluşmasında nedenler kadar oluşmasına ortam hazırlayan faktörlerde etkilidir. Uzun çalışma saatleri, mesleki deneyim azlığı, iş yükü, personelin yorgun olması hataların oluşmasında katkısı olan faktörlerdir. Yapılan hatalar çoğunlukla hemşire ve hekim kaynaklıdır. Genelde hatayı tanımlayan, hata raporunu hazırlayan, hekime ve kuruma hatayı rapor eden ve bu konuda etik sorumluluk alan kişi hemşiredir. En sık hata yapılan ilaçlar; insülin, morfin, potasyum klorür, heparin, vankomisin, sefazol ve parasetamol gibi çocuklarda sık kullanılan ilaçlardır. Bizim olgumuzda da intravenöz heparin uygulama sırasında problem oluşmuştu. Tüm sağlık personeli, çalıştıkları materyalin insan vücudu olduğunu; hataların telafisinin mümkün olmadığını bilerek gereken özeni göstererek çalışmalıdır.

Hasta onamı alınmıştır.

## Kaynaklar


1. NCC MERP 2015b. Available from: http://www.nccmerp.org/about-medication-errors
2. Akalın E. Tıbbi hatalar: nedir, nasıl önlenebilir? Ankem Derg 2001;15:244-6.
3. Akalın EH. Medikasyon Hataları, Ankem Dergisi 2004;18(Ek 2):10-1.
4. Berdot S, Sabatier B, Gillaizeau F, et al. Evaluation of drug administration errors in a teaching hospital. BMC Health Serv Res 2012;12:60.
5. Silahlı NY, Celkan TT. Adli tıp gözüyle ilaç uygulama hataları. Dokgöz H, (ed). İçinde: Olgularla Adli Tıp ve Adli Bilimler 2020;301-7.
6. Jarvis KB, Andersson NG, Giertz M, et al. Asymptomatic Right Atrial Thrombosis After Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. J Pediatr Hematol Oncol 2021;43:564-6.
7. Ranta S, Tuckuviene R, Mäkipernaa A, et al. Cerebral sinus venous thromboses in children with acute lymphoblastic leukaemia - a multicentre study from the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. Br J Haematol 2015;168:547-52.
8. Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2008;50:298-303.
9. Klaassen ILM, Lauw MN, van de Wetering MD, et al. TropicALL study: Thromboprophylaxis in children treated for acute lymphoblastic leukemia with low-molecular-weight heparin: a multicenter randomized controlled trial. BMC Pediatr 2017;17:122.
10. Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. Thromb Res 2003;111:199-212.

11. Korones DN, Buzzard CJ, Asselin BL, et al. Right atrial thrombi in children with cancer and indwelling catheters. J Pediatr 1996;128:841-6.
12. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. Blood 2006;108:2216-222.
13. Levy-Mendelovich S, Barg AA, Kenet G. Thrombosis in pediatric patients with leukemia. Thromb Res 2018;164(Suppl 1):S94-7.

# Akut Miyeloid Lösemi-M3 Sağaltımı Sırasında Gelişen COVID-19: Olgu Sunumu

**Mehmet Potak[1], Nihan Bayram[2], Yöntem Yaman[2], Murat Elli[2], Sema Anak[2]**

*[1]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*
*[2]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Akut miyeloid lösemi (AML), çocukluk çağı lösemisinin yaklaşık yüzde 15'ini oluşturur. Çocuklarda ve adölesanlarda, akut löseminin yüzde 80'ini oluşturan akut lenfoblastik lösemiden (ALL) çok daha az sıklıktadır. AML olgularında hayatta kalma oranları son birkaç on yılda büyük ölçüde iyileşmiştir; bununla birlikte, AML'li çocuklar için genel sağkalım en iyi şartlarda yaklaşık yüzde 65 ila 70'tir ve ancak ALL'li çocuklara göre daha düşüktür.

AML-M3 prognozu en iyi olan AML alt grubudur. Akut promiyelositer lösemideki (APL) t(15;17) genetik değişikliği promiyelostik düzeyde maturasyon arrestine neden olmaktadır. Kemik iliğinde promiyelositer hücreler "auer cisimciği" görülmesi tipiktir. All-trans retinoik asit (ATRA) bu maturasyon duraklamasını düzeltebilmektedir. ATRA sıklıkla kemoterapinin indüksiyon fazında verilir ve böylece APL'ye özgü yaygın tüketime bağlı pıhtılaşma bozukluğuna (DİK) bağlı kanamalarla gelişen mortaliteyi azaltır.

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi, kanser tedavisinin zorluğunu artırdı. Tedavi gecikmesinden kaynaklanan risk ile COVID-19'dan kaynaklanan zararın dengelenmesi, bakım sunumu sırasında sosyal mesafenin olumsuz etkilerini azaltma çabaları ve her hastaya sınırlı sağlık hizmetleri kaynaklarının acil ve adil bir şekilde verilmesi önemli sorunlar olarak ortaya çıktı. Hastanın daha AML tanı konduğu günlerde ortaya çıkan COVID-19 hastalığı sonucu tedavinin düzenlenmesi, yönetimi ve bu seyir esnasında ortaya çıkabilecek olan; DİK, diferansiyasyon sendromu ve MIS-C komplikasyonlarının ele alındığı ve tedavi, takibin buna göre düzenlendiği AML-M3'lü 15 yaşındaki kız hasta sunulmaktadır.

## Olgu Sunumu

On beş yaşında kız hasta, bacaklarda, eklem ve göz etrafında ekimoz, baş dönmesi, bayılma şikayetiyle acil servise başvurmuş. Acil servise başvuran hastada çekilen kraniyal tomografide serebral kanama, herniasyon, infarkt veya ödem gibi herhangi bir patolojiye rastlanmamış. Sağ frontotemporalde skalp hematom olarak değerlendirilmiş. Son 4 gündür bacaklarda, diz kapaklarında ve eklem yerlerinde sayıca artan ekimozlar mevcut. Kısa süreli bilinç kaybı sonrası kafasını lavaboya çarpmış ve çarpmaya

bağlı göz etrafında morluk oluşmuş. Laboratuvar sonuçlarında; hemoglobin: 8,8, trombosit sayısı: 13.000/mm$^3$, beyaz kan hücresi: 6.800/mm$^3$, retikülosit sayısı: 37.600/mL, C-reaktif protein: 60, sedimentasyon: 12 mm/saat, uluslararası normalleştirilmiş oran: 2,4, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): 43 sn, protrombin zamanı (PT): 31 sn, D-dimer: 5.235 µg/mL, fibrinojen: 7,7 g/L saptandı. Periferik yaymada; atipik miyeloblastik hücreler (promiyelosit) görüldü. Hasta AML-M3 ve DİK tablosu açısından değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyonu yapılan hastada; >%95 büyük sitoplazmik granüller içeren promiyelositler görüldü. ISTH kriterlerine göre hasta DİK olarak değerlendirildi. ES transfüzyonları ile hematokrit değeri %30'un, Hb değeri 8'in ve trombosit sayısı 50.000/mm$^3$ üzerinde tutuldu. ISTH kriterlerine uyarak, koagülasyon değerlerine göre belli aralıklarla taze donmuş plazma replasmanı yapıldı.

Hastaya AML-Berlin-Frankfurt-Münster protokolüne göre hidroksiüre, cytarabin ve ATRA tedavileri uygulanmaya başlandı. ATRA tedavisi ile beraber profilaktik olarak 1 mg/kg/gün prednol başlandı. Tedavinin 5. gününde hastada öksürük ve boğaz ağrısı şikayetlerinin olması sebebiyle toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi ve şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2 polimeraz zincir reaksiyonu testi gönderildi. Toraks BT'sinde tutulum görülmedi. COVID testi pozitif olan hasta izole edildi. Hastanın klinik durumu ve radyolojik tutulumu göz önünde bulundurularak kemoterapi protokolü devam ettirildi. Hastamızın takibi boyunca COVID negatifliği sağlanmadı ve 21 günlük izolasyon süresinin ardından izolasyonu sonlandırıldı. AML M3 komplikasyonu olan ve sık karşılaşılan DİK, ATRA tedavisine bağlı diferansiyasyon sendromu ve COVID-19'a bağlı çocuklarda multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) açısından yakın takibi sürdürüldü. İlk kür tedavi sonrası tam remisyon sağlandı. Hasta halen idame tedavisi almaktadır.

## Tartışma

Malignensilerde ortaya çıkan COVID-19 sonucu mevcut malignensi tedavisi durdurulmalı mı yoksa kemoterapi devam ettirilmeli mi? Pandemi süreciyle beraber malignensi hastalarında sıkça görülmeye başlanan COVID-19 hastalığında mevcut tedavinin yönetimi hala netleşmemiştir. COVID-19 hastalığında endotel hasarı ve artmış enflamasyon ile hem trombotik olaylar hem de koagülopatiyi artırabilir (1). DİK; intravasküler fibrin pıhtılarına bağlı olarak; küçük ve orta çaplı damarları tıkayabilir. Bu durum organ perfüzyonunu bozarak multiorgan yetmezliğine neden olabilir. Laboratuvar bulguları: PT, APTT, TT uzun, D-dimer yüksek ve fibrinojen düzeyi 100 mg/dL'nin altında seyretmesidir. Özellikle 0-19 yaş aralığında COVID-19 sonrası görülen MIS-C tablosunda görülen sistemik hastalık, mevcut immün yetmezlik tablosunu ağırlaştırabilir (2).

AML-M3 gibi agresif seyredebilen ve mevcut hastalığın komplikasyonları ile klinik tabloyu daha da ağırlaştırabilen durumda tedavi protokolünü devam ettirmek gerektiği belirtilmiştir (3). Diferansiyasyon sendromu; ateş, periferik ödem, pulmoner opasiteler, solunum sıkıntısı, hipotansiyon, böbrek ve karaciğer yetmezliği, döküntü, plevral ve perikardiyal efüzyonla gidebilen serozit ile karakterize bir tablodur.

MIS-C ise COVID-19 sonrası gelişen 0-19 yaş çocuklarda, 3 günden fazla süren ateş, enflamasyon, çoklu organ tutulumu (kardiyak disfonksiyon, koagülopati, döküntü, akut gastrointestinal sistem semptomları) ile ortaya çıkabilen komplikasyondur (4). Tedavide İVİG, steroid ve şiddetli olgularda anakinra kullanılmaktadır. Klinik ve laboratuvar bulguları birbiriyle karışabilen ve mevcut tabloyu daha da ağırlaştırması açısından hastanın

DİK, diferansiyasyon sendromu ve MIS-C açısından takibini sürdürdük ve mevcut tedavi protokolüne aynı şekilde devam ettik.

Yapılan saha çalışmalarında malignensi tipine ve mevcut klinik tabloya göre tedavi protokolünü revize etmek gerektiği ortaya konmuştur. Özellikle AML, ALL ve Burkitt lenfoma gibi agresif malignensilerde mevcut tedavi protokolünün devam ettirilmesi gerektiği; Hodgkin lenfoma gibi sadece kemoterapi ile kür sağlanabilen hastalıklarda radyoterapinin ertelenebileceği öneriliyor (5). Retinoblastom gibi intraoküler yerleşimi olan ve ekstraoküler yayılımın düşük olduğu durumlarda kemoterapinin ertelenebileceği belirtiliyor. Yapılan başka çalışmalarda ise remisyon döneminde olan ALL hastalarının yoğun kemoterapi protokolünden kaçınılması gerektiği tavsiye edilmektedir.

## Sonuç

Malignensi hastalarında ortaya çıkan COVID-19 hastalığında; 21 günlük uzatılmış izolasyona uymaları, malignite ve COVID-19'a ilişkin komplikasyonların beraber göz önünde bulundurulması ve mevcut tedavilerini klinik seyir, hastalığın ciddiyeti ve radyolojik tutuluma göre ilerletmeleri önerilmektedir. Tedavi protokolleri ile ilgili yapılan çalışmalar olsa da mevcut tedavinin yönetimi ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmakta olduğu kanısındayız.

## Kaynaklar

1. Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020;18:2103-9.
2. Sullivan M, Bouffet E, Rodriguez-Galindo C, et al. The COVID-19 pandemic: A rapid global response for children with cancer from SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI, and St Jude Global. Pediatr Blood Cancer 2020;67:e28409. doi: 10.1002/pbc.28409.
3. Verbruggen LC, Wang Y, Armenian SH, et al. Guidance regarding COVID-19 for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: A statement from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Pediatr Blood Cancer 2020;67:e28702. doi: 10.1002/pbc.28702.
4. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. J Thromb Thrombolysis 2020;50:54-67.
5. Baruchel A, Bertrand Y, Boissel N, et al. SFCE Leukemia Committee. COVID-19 and acute lymphoblastic leukemias of children and adolescents: First recommendations of the Leukemia committee of the French Society for the fight against Cancers and Leukemias in children and adolescents (SFCE). Bull Cancer 2020;107:629-32.

# ALL Tedavisi Sırasında Avasküler Nekroz ve Yönetimi

**Nihan Bayram[1], Hatice Kübra Dursun[2], Yöntem Yaman[1], Murat Elli[1], Sema Anak[1]**

*[1]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*
*[2]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Femur başının osteonekrozu, uzun dönem steroid tedavisi alan akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının ciddi bir ortopedik komplikasyonudur. Bu olguda grade IV osteonekroz sebebi ile sağ total kalça protezi uygulanan ALL tanılı hasta sunularak, komplikasyonun yönetimi tartışılmıştır.

## Olgu Sunumu

On beş yaşında kız hasta, epigastrik ağrı sebebi ile yapılan tetkiklerinde tesadüfi saptanan sitopeni ile merkezimize yönlendirildi. Hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde predispozan olabilecek durum saptanmadı. Başvuruda fizik muayenesinde genel durumu orta - iyi, deri ve mukozalar soluktu. Sistem muayeneleri doğal, organomegali ve lenfadenopati yoktu. Tam kan sayımında lökosit sayısı: 2.860/mm$^3$, hemoglobin: 9,2 g/dL, trombosit sayısı: 89.000/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 1.120/mm$^3$; periferik yaymasında %10 lenfoblastlar görüldü. Kemik iliği aspirasyonu yapıldı, aspirasyon camlarında %80 lenfoblast görüldü ve akım hücre ölçer incelemesi B-ALL olarak sonuçlandı. Kemik iliği kromozom analizi 46,XX; genetik incelemelerinde pozitif translokasyon gözlenmedi. Beyin omurilik sıvısı tutulumu saptanmadı. Hastanın tedavisine ALL IC-BFM 2009 protokolüne uygun olarak başlandı. Sekizinci günü prednol yanıtlı, 15. günde minimal kalıntı hastalık negatif olarak devam etti. Reindüksiyon fazının ardından hastanın ilk olarak sol diz eklemde ağrı şikayeti oldu. Fizik muayenede sol diz palpasyon ve fleksiyon ile ağrılı, kızarıklık ve ısı artışı mevcuttu. Manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) diz eklemi çevresinde kemik yapılarda yaygın osteonekroz alanları, diz eklem aralığında efüzyon, medial menisküs posterior hornunda grade II dejenerasyon gözlendi. Ortopedi kliniği ile konsülte edildiğinde eklem ponksiyonu yapıldı, soğuk uygulama ve non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç başlandı. Çocuk endokrin hastalıkları ile danışılan hastanın kemik dansitometri çekimi yapıldı ve zoledronik asit tedavisi planlandı. İdame tedavisi sırasında hastanın bilateral kalça ağrısı şikayeti başladı. MRG bilateral evre III osteonekroz, avasküler nekroz ile uyumlu görünüm saptandı (Şekil 1). Ortopedi ve çocuk endokrinoloji klinikleri ile birlikte izleminde 3 ay sonra tekrarlanan MRG bilateral grade IV osteonekroz ile uyumlu bulgular saptanan olguya sağ total kalça protezi yapıldı. Hasta 104 haftalık toplam tedavi sonrası izlemlerine devam etmektedir.



**Şekil 1.** Kalça MRG. Bilateral evre III osteonekroz
*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*

## Tartışma

Osteonekroz; pediatrik ALL tedavisinin uzun dönemde hayat kalitesini olumsuz etkileyen en önemli komplikasyonlarından birisidir ve sıklıkla kemiğin metafizi ya da epifizi gibi hassas alanlarında gözlenir.

ALL tedavisi sırasında osteonekroza yol açabilecek olan tüm mekanizmaların ortak özelliği, yeterli kemik perfüzyonunu bozuyor olmasıdır. Bu zararın komponentleri de intraosseöz mikrodolaşımda intravasküler koagülasyonun artması, artmış kemik iliği basıncı (özellikle adölesanda epifiz plağının kapanmış olması ile) ve doğrudan damar yaralanmasıdır. Bunlara ek olarak kemoterapinin kemik üzerine olan doğrudan toksik etkisi de osteonekroz gelişimine katkıda bulunabilir. İskemiden sonraki onarım sırasında geçici olarak kemik bütünlüğü tehlikeye girer. Hücresel stres devam ederse bu hasar stres kırıkları, kıkırdak parçalanması ve neticede eklem yüzeylerinin dejenerasyonu ile sonuçlanır (1).

Osteonekrozun modern kemoterapinin ciddi bir problemi olduğunu ilk olarak 2000'de Mattano ve ark. (2) raporlamıştır. Bu öncü nitelikli geniş retrospektif kohortta incelenen yüksek risk ALL'li pediatrik hastaların %9,3'ünde osteonekroz geliştiği ve etkilenen hastaların %24'ünde ortopedik müdahale gerektiği gösterilmiştir. Ardından yapılan çalışmalar ile risk faktörleri incelendiğinde en çok dikkat çeken, büyük çocuk ve adölesanlarda riskin daha belirgin olduğudur. Bu yaş kız çocukları için 10-14 iken, erkek çocuklar için 15 ve üzeridir. Ancak kızlar ve erkekler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (1). Kemoterapi farmakokinetikleri ve kemik metabolizması ile ilişkili genetik polimorfizmlerin risk tanımlamaları için ise daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Glukokortikoidler osteonekroz gelişimine katkıda bulunan temel tedavidir. Osteositlerde lipid birikimini artırarak osteosit apopitozunu artırır, osteoblastik diferansiasyonu ve osteblast bölünmesini azaltır. Glukokortikoid kullanan hastalarda osteonekroz riski kümülatif doz ile korele bulunmuşken; deksametazon ile prednizolonu karşılaştıran çalışmalarda anlamlı fark bulunmamıştır. Steroid haricinde osteonekroz riskini artırabilecek diğer ilaçlar ise asparaginaz ve metotreksattır. Asparaginaz hiperkoagülasyona yol açtığı gibi, deksametazonun plazma seviyelerini yükselterek de riskin artmasına katkıda bulunur. Yüksek doz metotreksat büyüme plağını ve kemiğin kendisini hasarlar, uzun süreli kullanımında osteoblast aktivitesi azalırken osteoklast aktivitesi artar. Alkile edici ajanlar ise gonadal fonksiyonları bozarak kemik mineral yoğunluğunun azalmasına yol açar. İfosfamid, tübülopatiye yol açarak hipofosfatemik rikets tablosu oluşturabilir. Pürin antimetabolitleri, hiperkoagülasyon ve vasküler endotelyal hasar yolu ile kondrosit proliferasyonunu bozabilir. Kemoterapi kolu ile kıyaslandığında, hematopoetik kök hücre nakli hastaları için

artmış bir osteonekroz riski bulunmamıştır. Ancak total vücut ışınlaması uygulanan ve kronik graft-versus-host hastalığı olanlar için artmış osteonekroz riski söz konusudur (1).

Şu anda sürmekte olan OPAL *(osteonecrosis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma)* çalışması ile erken evre osteonekrozların yakalanması için MRG ile taramaların uygun kritik zamanlarının belirlenmesi hedeflenmektedir. Erken sonuçlar; asemptomatik hastanın spontan regresyondan hızlı progresyona kadar değişen ön görülmesi zor seyrini vurgulamaktadır (3).

Osteoödem (evre I), ALL'li çocuklarda çok sık bir MRG bulgusudur ancak olguların %25'inde osteonekroza (evre 2 ve üstü) ilerler. Hastalar bu dönemde hiperkoagülapatinin ve hiperlipideminin düzeltilmesi, vitamin D gibi destek tedaviden fayda görebilir. Osteonekrozun birincil tedavisi öncelikle etkilenen bölgenin ağırlıkla karşılaşmasını en az 6 hafta engellemektir. Düşük molekül ağırlıklı heparin, özellikle hiperkoagülapatisi olan hastalar için faydalı olabilir ancak glukokortikoid tedavisine sekonder osteonekrozda faydası gösterilmemiştir. Ek olarak, kemik yoğunluğunu azaltıcı etkisi ve kanama riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Prostasiklin analoglarının da antiödem, antienflamatuvar, antiagregan ve vazodilatatör etkilerinden faydalanılabilir. Bifosfanatlar ise osteoklast aktivitesini azaltır ve osteoblast apopitozisini önler. Ancak her iki tedavinin de ALL'li hastalarda osteonekrozun progresyonunu önlediği gösterilmemiştir (4). Denosumab (RANKL inhibitörü) yeni ve umut verici bir ajandır. RANKL/RANK (receptor activator of nuclear k B ligand) sinyal yolağı kemik rezorbsiyonunda önemli rol oynar. Denosumab'ın osteoklastların gelişimini baskılayarak osteonekrozun progrese olmasını önlediği yeni bir çalışmada gösterilmiştir (5). Hiperbarik oksijen tedavisi ile ilgili de çalışmalar olmak ile birlikte, cerrahi girişim ihtiyacını azalttığı ispatlanmamıştır (4).

## Sonuç

Osteonekroz pediatrik ALL'li hastaların yaşam kalitesini etkileyen önemli bir komplikasyondur. Ancak patofizyolojisinin aydınlatılması, erken tanı için kritik izlem zamanlarının belirlenmesi ve tedavi rehberlerinin oluşturulması için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Kunstreich M, Kummer S, Laws HJ, et al. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2016;101:1295-305.
2. Mattano LA, Jr., Sather HN, Trigg ME, et al. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 2000;18:3262-72.
3. Krull K, Kunstreich M, Klasen-Sansone J, et al. Osteonecrosis develops independently from radiological leukemic infiltration of bone in adolescents with acute lymphoblastic leukemia - first findings of the OPAL trial. Leuk Lymphoma 2017;58:2363-9.
4. Kuhlen M, Kunstreich M, Krull K, et al. Osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic challenge. Blood 2017;1:981-4.
5. Kim HK, Morgan-Bagley S, Kostenuik P. RANKL inhibition: a novel strategy to decrease femoral head deformity after ischemic osteonecrosis. J Bone Miner Res 2006;21:1946-54.

# Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuk Hastada Tekrarlayan Kronik Çok Odaklı Osteomiyelit

**Özgü Hançerli, Ezgi Paslı Uysalol**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

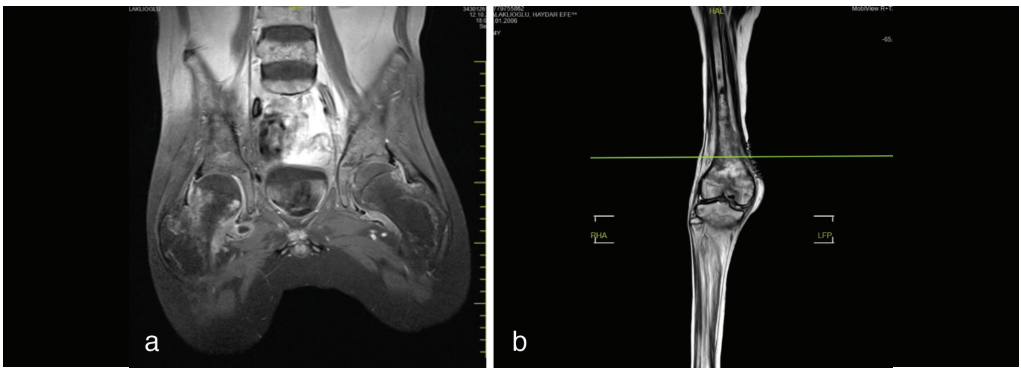
## Giriş

Osteomyelit enfeksiyöz ve enflamatuvar süreçler sonucunda kemik dokuda hasar oluşması ile ortaya çıkan sinsi, ilerleyici ve inatçı enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Süreç 1 aydan uzun sürdüğü zaman kronik osteomyelit olarak tanımlanmaktadır (1). Adölesan çağı akut lenfoblastik lösemi tedavisinde özellikle deksametazonun 4 hafta süre ile kullanımında kemiklerde gelişen aseptik nekroz iyi bilinen, istenmeyen durumdur (2). Akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgumuzda, femoral ven trombozu sonrasında, aseptik nekroz olarak başlayıp, çok odaklı osteomiyelit ile devam eden bir olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On üç yaş erkek hasta halsizlik ve gece terlemesi sebebiyle tarafımıza başvurdu. Kan sayımında beyaz küresi 1.890/mm$^3$ olan hastanın periferik yayması değerlendirmesinde lenfositik blastlar görüldü. Hastaya yapılan kemik iliği aspirasyon incelemesinde %90 oranında L1 tipi blastlar saptandı. Akut lenfoblastik lösemi teşhisi konularak ALL-IC 2009 protokolü ile tedavisine başlandı. Tedavinin 15. gününde kemik iliğinde %26 blast olması üzerine hasta yüksek risk grubuna dahil edilerek tedavisine devam edildi. Protokol II 22. gününde hasta ateş, halsizlik ve hipotansiyon bulgularıyla başvurdu. Mevcut bulgularla septik şok olarak değerlendirilen hasta çocuk yoğun bakıma yatırıldı. On günlük tedavi ve izlem sürecinin ardından yoğun bakımdan devir alınan hastada ilk gününde sağ kalçada ve sağ bacağa yayılan ağrısı gelişti. Santral venöz kateter öyküsü olan hastaya yapılan Doppler ultrasonografi görüntülemede femoral vende tam oklüzyon yapan tromboz saptandı. Hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı. Klinik bulgularında gerileme saptanmayan hastaya 4. haftada yapılan sağ kalça manyetik rezonans görüntülemede (MRG) sakrum, ilyak kemikler ve femurda yaygın jeografik tarzda kemik infarktı ile uyumlu sinyal değişiklikleri izlendi. Bilateral sağda daha belirgin olmak üzere paraartiküler yumuşak dokular ve kas gruplarında ödem ve enflamasyon ile uyumlu değişiklikler izlendi. Hastaya seftazidim tedavisi başlandı. Kemoterapi protokolüne ara verildi. Ateşi olmayan hastanın bakılan tetkiklerde sedimentasyonu 70 mm/saat olarak yüksek saptandı. C-reaktif protein (CRP): 50 mg/L idi. Kan sayımında beyaz kan hücresi (WBC): 2.900/mm$^3$, hemoglobin: 9,9 g/dL, mutlak nötrofil sayısı: 1.400/mm$^3$, mutlak

lenfosit sayısı: 1.200/mm$^3$, trombosit sayısı: 179.000/mm$^3$ idi. Bakılan immünolojik testler; brucella, salmonella, shigella, romatoid faktör, antinükleer antikorlar ve antistreptolysin-0 negatifti. Tedavinin 7. gününde hastaya bacak ve kalça ağrıları sebebiyle çekilen tüm vücut sintigrafisinde her iki femur başında kan havuzunda ve geç fazda hipoaktif görünüm avasküler nekrozla uyumlu bulundu. Toplam 14 günlük seftazidim tedavisi sonrasında ağrıları gerileyen, sedimentasyonu düşen, kliniğinde belirgin düzelme olan hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonunda kemik iliği remisyonda olarak değerlendirildi. Hastaya protokol II faz olarak tedavisi kaldığı yerden tekrar başlandı. Kontrol MRG'de femurda bilateral avasküler nekrozunun gerilediği görüldü. Hasta oral siprofloksasin ve amoksisilin klavulonat tedavisi ile takibe alındı. İlerleyen günlerde CRP değerinin 153 mg/dL'ye yükseldiği ve kontrol MRG'de her iki diz ekleminde sinovit bulguları ve periartiküler yumuşak doku enflamasyonları olduğu görüldü (Şekil 1). Hastaya osteomyelit tanısıyla siprofloksasin, klindamisilin ve seftazidim tedavileri başlandı. Ağrıları geçmeyen eklem hareket kısıtlılığı olan hasta osteomiyelit sebebiyle opere edildi. Operasyon sırasında alınan kemik aspirat kültüründe *E. coli* üreyen hastaya antibiyogram duyarlılıkları göz önünde bulundurularak tedavi meropenem ve gentamisilin şeklinde düzenlendi. Altıncı hafta sonunda klinik bulgularında gerileme oldu. Taburculuk sonrası on dördüncü gününde kontrolde her iki diz kapağının altında ve üstünde şişlik gelişmesi, her iki kalçada ağı olması üzerine panosteomiyelit/apse ön tanıları ile ortopedi tarafından apse drenajı uygulandı. Drenajında penisilium cinsi mantar üremesi olan hastaya Amfoterisin B tedavisi ile eş zamanlı itrakanazol tedavisi başlandı. Ortopedinin de önerisiyle başlanan non-steroid antienflamatuvar ilaç desteği de süren hastamızın genel durumu düzeldi ve ağrıları geriledi. Yeni gelişen şişlik veya ısı artışı olmadı. Tedaviye toplamda 7 ay süreyle ara vermek zorunda kaldığımız hastamızın takibi devam etmektedir.




**Şekil 1.** Hastanın MR görüntülemeleri

**a.** Hastanın kalça ekleminin operasyon öncesi görüntüsü: Yumuşak dokularda enflamasyon ve ödem; kemik dokularda osteonekroz ve periost reaksiyonu ile osteomyelit görüntüsü. **b.** Hastanın sağ femur alt ucunda gelişen apsenin drenajı öncesi görüntüsü: Sağ dizde yumuşak dokularda intersisyel ödem, sağ femur 1/3 distalinde medüller ödem ve apse birikimi. Tibiadaki hadise görüntü kesitinde görülmemektedir

*MR: Manyetik rezonans*

## Tartışma

Sağlıklı çocuk popülasyonunda, osteomiyelit erkek hastalarda daha sık görülür. Hastalar genellikle erken okul yaş grubunda (<8 yaş) olup, akut olguların %33'ünde travma öyküsü vardır. Normalde osteomiyelitin en sık tutulduğu yerler femur, tibia ve humerustur. Hematojen osteomiyelitte distal, femur proksimalden biraz daha sık tutulur (3). Hastamızda önce proksimal femurda 2 ay sonra her iki distal femur ve proksimal tibiada yeni ostoemyelit odakları oluştu.

Ostemiyelitin ilk 4 haftasında radyolojik bulgular genellikle belirgin değildir (3). Hastamız nötropeni zemininde gelişen akut ostemiyelit olduğundan, radyolojik bulguların ortaya çıkışı daha da ileri dönemlerdeydi. Lökosit sayısı yükseldikten sonra, sedimentasyonda belirgin yükselme ve apse oluşumunun gösterilmesi sonrasında yapılan girişim sonrasında gram-negatif izolatların üremesiyle osteomiyelit tanısı kesinleşmiş oldu.

Kronik tekrarlayan osteomiyelit reaktif bir durumdur. Erken aşamalarda ayrıca osteoklastik kemik reaktivitesi bulunur. Daha sonraki aşamalarda kronik lenfositik enflamatuvar infiltrasyonlar ve yeni kemik oluşumları görülür (1). Giedion ve ark. (4) kronik tekrarlayan osteomiyelitin enfeksiyonun tetikleyici faktör olduğu bir otoimmün süreç olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmaların çoğunluğunda negatif kültürler gözlemlemiştir ve bazı çalışmalarda da yapılan biyopsilerde düşük virülanslı organizmalar görülmüştür (2,5). İmmünolojik temeli kortikosteroid tedavisine verdiği iyi yanıt ile desteklenir (1). Olgumuzda lezyonlar venöz tromboz sonrası yaygın kemik infarktı ile başladı, ilerleyen zamanda apse birikimleri olarak ortaya çıktı. Plazma hücreleri ile lenfositik infiltrat görüldü. İki ay sonra apse drenajı yapıldı ve kültürlerinde *E. coli* daha sonraki operasyonda ise maya üremesi saptandı. Hastamız antibiyotik tedavisini erken safhadan itibaren aldı. Altı aydan sonra non-steroidal antienflamatuvar tedavisi başlandı.

## Sonuç

ALL hastalarında görülen lokalize, sebat eden kemik ağrılarında, aseptik nekroz ve osteomiyelit olasılığını düşünmek önemlidir. Kanıtlanması ve tedavi etmesi zor bir süreç olması sebebiyle altta yatan malignite tedavisinde de ciddi aksamalara neden olabileceği unutulmamalıdır.

## Kaynaklar

1. Abril JC, Castillo F, Loewinsonh AF, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis after acute lymphoblastic leukaemia. Int Orthop 1994;18:126-8.
2. Doganis D, Baka M, Tsolia M, et al. Multifocal aeromonas osteomyelitis in a child with leukemia. Case Rep Infect Dis 2016:8159048. doi: 10.1155/2016/8159048
3. Murphy RG, Greenberg ML. Osteomyelitis in pediatric patients with leukemia. Cancer 1988;62:2628-30
4. Giedion A, Holthusen W, Masel LF, et al. [Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis]. Ann Radiol (Paris) 1972;15:329-42.
5. Chan WY, Ho PL, To KK, et al. A child with acute myeloid leukemia complicated by calcaneal osteomyelitis due to Mycobacterium abscessus infection after induction chemotherapy successfully salvaged with bedaquiline and clofazimine. Int J Infect Dis 2021;103:9-12.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusunda L-asparaginaz İlişkili Hipertrigliseridemi

Özlem Arman Bilir, Dilek Gürlek Gökçebay

*Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*

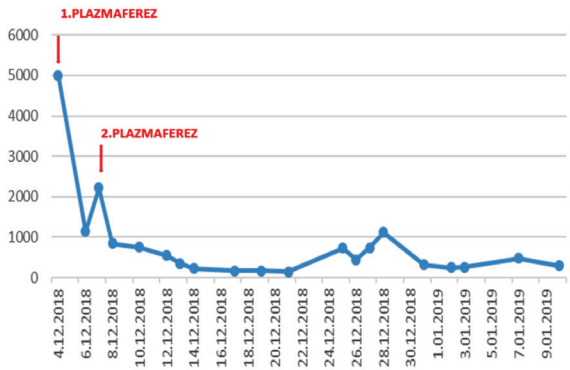
## Giriş

Asparaginaz, pediatrik akut lenfoblastik lösemi (ALL) kemoterapi rejimlerinin indüksiyon ve reindüksiyon fazında kullanılan temel ilaçlardan birisidir. Bakteri kaynaklı bir enzim olan asparaginaz, asparagini aspartik asit ve amonyağa hidrolize ederek protein sentezini inhibe eder. Lenfoid blastlar asparagini sentezleyemedikleri için asparaginaz tedavisi ile bu hücrelerin asparagin havuzu tükenir ve böylece malign hücrelerin ölümü gerçekleşir. Akut pankreatit gibi komplikasyonlara yol açan hipertrigliseridemi, L-asparaginaz tedavisinin bir yan etkisidir. L-asparaginazın üç formu bulunmakta olup, hipertrigliseridemi yan etkisi *Escherichia coli* L-asparaginaz ve polietilen glikol asparaginaz (PEG asparaginaz) formları ile daha sık görülmektedir (1). Steroidler ile eş zamanlı kullanımında hipertrigliseridemi riski daha da artmaktadır (1,2). Burada L-asparaginaza bağlı semptomatik hipertrigliseridemi gelişen ve plazmaferez ile tedavi edilen olgumuzu sunmak istedik.

## Olgu Sunumu

Yedi yaşında, erkek hasta ateş ve halsizlik sebebiyle merkezimize başvurduğunda prekürsör B-hücreli ALL tanısı aldı ve ALL-IC 2009 tedavi protokolü başlandı. Tedavisini komplikasyonsuz olarak tamamlayan hasta, tedavi kesiminden 10 ay sonra sol testiste ağrısız şişlik sebebiyle hastanemize başvurdu. Fizik muayenesi sol testiste ağrısız şişlik dışında normal olarak değerlendirildi. Tam kan sayımında; hemoglobin: 12,6 gr/dL, lökosit sayısı: 6.900/mm$^3$, trombosit sayısı: 39.700/mm$^3$ idi, periferik yaymasında blast görülmedi. Biyokimyasal değerlendirmesinde; üre: 19 mg/dL, kreatinin: 0,53 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 32 U/L, alanin aminoransferaz (ALT): 34 U/L, laktat dehidrogenaz: 266 U/L, C-reaktif protein: 0,28 mg/dL, trigliserid (TG): 60 mg/dL idi. Skrotal ultasonografi, sol testis sağa göre büyük ve parankimi daha hipoekoik görünümde idi; testis biyopsisinde sol testiste lenfoblastik infiltrasyon tespit edildi. Hastanın kemik iliği aspirasyonunda dört atipik hücre görüldü. Akım hücre ölçer incelemede blast görülmedi ve minimal rezidüel hastalık <%0,001 olarak yorumlandı. Beyin omurilik sıvısında hücre yoktu. Hastaya geç izole testis relapsı tanısıyla REZ-Berlin-Frankfurt-Münster 2016 protokolü (standart risk grubunda) başlandı. PEG asparaginaz temin edilemediği için protokole uygun olarak, L-asparaginaz tedavisi kullanılan hastada indüksiyon

protokolünün 1. haftasında diyabetik diyet ve insülin tedavisi ile kontrol altına alınabilen hiperglisemi gelişti. Tedavinin 6. haftasındaki L-asparaginaz tedavisi sonrası karın ağrısı şikayeti oldu. Laboratuvar incelemesinde; serumu lipemik olan hastanın TG düzeyi 5,000 mg/dL olarak saptandı. Aşırı lipemik plazma sebebiyle yüksek yoğunluklu lipoprotein ve düşük yoğunluklu lipoprotein ölçümü yapılamadı. Karaciğer fonksiyon testleri, AST: 184 U/L, ALT:467 U/L değerleri ile yüksek bulundu. TG yüksekliğine bağlı olarak psödohiponatremisi mevcuttu. Abdomen ultrasonografisinde pankreatit bulgusu yoktu, amilaz ve lipaz düzeyi normal olarak değerlendirildi. Hasta 3.000 cc/$m^2$ %0,9'luk serum fizyolojik ile hidrate edildi ve metabolizma bölümünün önerisiyle niyasin ve omega-3 tedavileri başlandı. Karın ağrısı devam eden hastaya albümin ve taze donmuş plazma ile plazmaferez planlandı. İlk plazmaferez sonrası TG düzeyi 1.142 mg/dL olan hastanın takibinde TG düzeyinin 2.224 mg/dL olarak ölçülmesi üzerine ikinci kez plazmaferez yapıldı ve TG düzeyi 846 mg/dL olarak bulundu (Şekil 1). Hastanın aynı zamanda karaciğer enzimlerinin de yüksek olması sebebiyle protokolün 6. haftasındaki 2. L-asparaginaz tedavisini alamadı. Tedavi devamında hastanemize PEG asparaginaz temin edilebildi ve hastanın TG düzey ölçümü yapılarak SC3 ve SC4 blok tedavilerindeki PEG asparaginaz tedavileri verildi. Bu tedaviler sırasında en yüksek TG düzeyi 1.122 mg/dL bulundu, asemptomatik olan hastaya omega-3 tedavisine devam edildi. Hastanın şu anda genel durumu iyi olup idame tedavisi almaktadır.




**Şekil 1.** Trigliserid düzeyi izlemi

## Tartışma

Asparaginaz önemli bir antilösemik ajan olmakla birlikte alerji (%20), tromboembolik olaylar (%2-11) ve pankreatit (%4-7) gibi yan etkilere yol açabilmektedir. Hipertrigliserideminin ALL tedavisi sırasında, asparaginaz içeren rejimlerde %67 sıklığında olduğu, bunların %19'unda da TG düzeyinin >1.000 mg/dL olduğu bildirilmektedir (1,3). Literatürde de belirtildiği gibi >1.000 mg/dL TG düzeyleri akut pankreatit için riskli bir düzeydir. Bizim hastamızda karın ağrısı semptomu olmasına karşın görüntüleme bulguları akut pankreatit ile uyumlu değildi; ayrıca amilaz ve lipaz düzeyleri de normal olarak saptandı. L-asparaginaz tedavisi sırasında görülen hipertrigliserideminin patogenezinin, tedavi sırasında çok düşük yoğunluklu lipoproteinin endojen sentezindeki artış, azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi ve TG'lerin plazmadan uzaklaştırılmasının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (1).

Asparaginaza bağlı hipertrigliseridemi, ilacın kesilmesinden sonra geri dönüşlüdür ve nadiren ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir. TG seviyeleri belirgin şekilde yükseldiğinde (>2.000 mg/dL) veya pankreatit belirtileri olduğunda, klinik bulgular ve laboratuvar değerleri normal seviyelere dönene kadar asparaginaz tedavisi kesilmeli ve hipertrigliserideminin tedavisi yapılmalıdır. Pankreatit açısından amilaz, lipaz seviyeleri ve hastanın kliniği yakından izlenmelidir. Tedavi standart değildir, az yağlı diyet, oral fibrat ve omega-3 tedavisi

ve semptomatik olgularda plazmaferez önerilen tedavilerdir (4,5). Plazmaferez rutin olarak yapılmamaktadır. Ancak kritik hastalarda etkili olduğu ve sıklıkla iyi klinik sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir (6). Terapötik aferez rehberi, hipertrigliseridemik pankretatitte plazmaferez önermekte iken, Türk Aferez Derneği TG 2.000 mg/dL'nin üzerindeki olgularda komplikasyon riski arttığı için plazmaferez yapılmasını önermektedir. Biz hastamızın 5.000 mg/dL gibi çok yüksek TG değeri olduğu ve karın ağrısı olduğu için plazmaferez tedavisi ile başarılı bir TG düşüşü elde ettik. Literatürde tedavi devamında L-asparaginaz tedavinin verilmemesi veya Erwinia asparaginaz formuna geçilmesini önerenler bulunmaktadır, ancak biz hastalarımızda yakın lipid takibiyle PEG asparaginaz tedavisine devam ettik ve izlemde herhangi bir komplikasyon görmedik. Sonuç olarak, L-asparaginaz tedavisi sırasında semptomatik hipertrigliseridemi gelişen pediatrik ALL olgularında plazmaferez etkili, güvenli ve hızlı bir tedavi seçeneğidir. Hastanın ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, et al. Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 1997;89:1886-95.
2. Tong WH, Pieters R, de Groot-Kruseman HA, et al. Toxicity of very prolonged PEG asparaginase and Erwinia asparaginase courses in relation to asparaginase activity levels with a special focus on dyslipidemia. Haematologica 2014;99:1716-21.
3. Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, et al. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: Risk of thrombotic complications in L'Asparaginase-induced antithrombin III deficiency. Blood 1994;83:386-91.
4. Bhojwani D, Darbandi R, Pei D, et al. Severe hypertriglyceridaemia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. Eur J Cancer 2014;50:2685-94.
5. Cohen H, Bielorai B, Harats D, et al. Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2010;54:703-6.
6. Kfoury-Baz EM, Nassar RA, Tanios RF, et al. Plasmapheresis in asparaginase-induced hypertriglyceridemia. Transfusion 2008;48:1227-30.

# Akut Promiyelositik Lösemili Bir Olguda Nadir Bir Komplikasyon: Uvulit

**Özlem Arman Bilir, Hüsniye Neşe Yaralı**

*Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*

## Giriş

Uvulit, enfeksiyon veya travma sebebiyle uvulanın enflamasyonu sonucu oluşur. Çocuklarda en sık etken bakteriyel ve viral enfeksiyonlardır. Çocuklarda görülen uvulit etkeni en sık A grubu *Streptokoklar* ve ikinci sıklıkta Hemofilus influenza tip B'dir (1). Ayrıca Candida albicans'a bağlı uvulit de bildirilmiştir. Uvulitin enfeksiyon dışı nedenleri; entübasyon, orogastrik tüp yerleştirmesi, üst gastrointestinal sistem endoskopisi, adenoidektomi, tahriş edici kimyasal maddelerin solunması, vaskülit (Kawasaki hastalığı), alerjik reaksiyonlar, uvulada anjiyoödemdir. Orofaringeal müdahaleler sırasında da travmaya sekonder travmatik uvulit görülebilir (2). Uvulit çocuklarda, boğaz ağrısı, disfaji, odinofaji, salya akması ve/veya solunum sıkıntısı ile kendini gösterebilir (1). Klinik bulgular etiyolojiye göre değişir. Burada, akut promiyelositik lösemi tanısıyla takip edilen ve entübasyon sırasında gerçekleşen travma sonrası uvulit gelişen bir çocuk olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On bir yaşında kız hasta, son birkaç haftadır artan yorgunluk, halsizlik ve vücudunda son iki gündür ortaya çıkan döküntü şikayetleriyle başvurdu. Fizik muayenesinde vücudunda yaygın peteşiyal döküntüler haricinde özellik yoktu. Tam kan sayımında bisitopeni ve lökosit yüksekliği mevcut olan hastanın kemik iliği aspirasyonunda, belirgin nükleolleri ve sitoplazmasında yoğun büyük granülleri olan blastik proliferasyon görüldü. Akış sitometrisinde blastlar miyeloid hücre yüzey belirteçleri CD33, CD65 ve miyeloperoksidaz için pozitifti. Floresan in situ hibridizasyon ile promiyelösitik lösemi-retinoik asit reseptör alfa füzyonu görülen hastaya akut miyeloid lösemi-Berlin-Frankfurt-Münster 2013 protokolü doğrultusunda ADxE indüksiyon ve all-trans retinoik asit tedavisi ve febril nötropenisine yönelik sefepim ve vorikonazol başlandı. Hastanın genel anestezi altında port kateteri takılma işlemi sonrasında boğaz ağrısı ve yutma güçlüğü şikayetleri başladı. Fizik muayenede uvula şiş ve hiperemik olarak görüldü (Resim 1). İzlemde uvula üzerinde hiperemik zeminde beyaz plaklar gelişti (Resim 2). Lezyon üzerinden kültür alındı ve viral üst solunum yolu paneli gönderildi. Hastanın sefepim tedavisi meropenem olarak değiştirildi, teikoplanin tedaviye eklendi ve almakta olduğu vorikonazol tedavisine kaspofungin eklendi. Takipte uvula üzerinde ülsere alanlar oluştu. Lezyonların sadece uvula üzerinde olması, geniş spektrumlu



**Resim 1.** Enübasyonun 2. günü



**Resim 2.** Entübasyonun 4. günü

antifungal ve antimikrobiyal tedaviye yanıt vermemesi ve eşlik eden yaygın oral mukozitinin olmaması sebebiyle entübasyon sırasında travma sonucu gelişmiş olabileceği düşünüldü. Kemoterapi sonrasında kemik iliği rejenerasyonu ile beyaz küre düzeylerinde yükselme görülmesi ile birlikte lezyon kendisini sınırladı ve genel durumu düzeldi.

## Tartışma

Uvula, epitel ile kaplı yumuşak bağ dokusundan oluşur ve oldukça vaskülerdir. Mikroorganizmaların sindirim sistemine girmesini engeller. Enflamasyon gelişimine eğilimlidir ve uvulanın enflamasyonu uvulit olarak tanımlanır. Uvulit, nefes almada güçlük, boğulma hissi, boğazda rahatsızlık, yutma güçlüğü, horlama, ateş ve seste değişiklik gibi semptomlara neden olur (3-5). Bizim hastamızda olduğu gibi endotrakeal entübasyon, uvulanın hasarlanmasının çok nadir bir sebebidir. Muhtemelen, uygulanan işlem sırasında uvulanın çevresindeki yapılar ile entübasyon tüpü arasında sıkışması sebebiyle uvulada iskemi meydana gelmekte bu da ödem, enflamasyon ve nekroza yol açmaktadır (4,5). Özellikle çocuklarda uvula ödemiyle ilgili temel endişe üst hava yolu tıkanıklığıdır. Bizim hastamızda boğaz ağrısı ve disfaji dışında solunum sıkıntısı gibi bir semptomu olmadı. Bu gibi durumlarda spesifik antibiyotik ve antiviral tedavi tartışmalıdır, ancak ikincil enfeksiyonun önlenmesi için antibiyotik profilaksisinin başlanması önerilmektedir (2,4,5). Ağrı şiddetli olduğu için analjezi ve antienflamatuvar tedavi de gereklidir. Lezyonun hiperemi zemininde beyaz plaklar şeklinde gelişmesi, erken dönemde fungal enfeksiyonlarla ayrımında bizi zor durumda bırakmıştır. Uvulitin nötropeniye sekonder mukozit başlangıcı ya da bir fungal enfeksiyon odağı olabileceği endişesiyle antibiyotik ve antifungal tedavi spektrumunu genişlettik. Literatürde bu hastalarda semptomların 5-14 günde gerilediği ve uvulanın normal görünümüne döndüğü bildirilmektedir. Bizim hastamızda da lezyonlar yaklaşık 2 hafta sonrasında kayboldu. Nötropeninin, tablonun iyileşmesini geciktiren etmenlerden biri olduğunu düşünmekteyiz. Tedavide antibiyoterapi ve destek tedavileri ile birlikte nötropeniden çıkış da önemlidir.

Entübasyon sonrası boğaz ağrısı, disfaji ve odinofaji gelişen, risk faktörleri bulunan ve nötropenik seyreden hastalarda öncelikle enfeksiyon düşünülse de entübasyonun nadir bir komplikasyonu olan travmatik

uvulit açısından da dikkatli olunması gerektiğini vurgulamak için bu olgumuzu sunmak istedik. Hastanın ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Kotloff KL, Wald ER. Uvulitis in children. Pediatr Infect Dis 1983;2:392.
2. Harris MA, Kumar M. A rare complication of endotracheal intubation. Lancet 1997;350:1820-1.
3. Bhargava S, Wani Z, Sharma M. Uvular trauma caused by endotracheal tube. J Neuroanaesthesiol Crit Care 2017;4:183-4.
4. Tang SJ, Kanwal F, Gralnek IM. Uvular necrosis after upper endoscopy: A case report and review of the literature. Endoscopy 2002;34:585-7.
5. Atkinson CJ, Rangasami J. Uvula necrosis-an unusual cause of severe postoperative sore throat. Br J Anaesth 2006;97:426-7.

# Pandemi Günlerinde Guillain-Barré Sendromu Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi

Bülent Zülfikar, Başak Koç

*İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde yoğun kemoterapi protokolleri ve destek tedavileri ile hastaların sağkalım oranları önemli ölçüde artmıştır. Bununla beraber tedaviye bağlı erken ve geç dönem sorunlar devam etmektedir. Komplikasyonlar arasında sinir köklerinin lösemik hücre ile infiltrasyonu, kemoterapiye bağlı nörotoksisite ve paraneoplastik sendromların neden olduğu periferik sinir tutulumları ve bunun diğer hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması önem taşımaktadır. Burada ALL tedavisi sırasında Guillain-Barré sendromu (GBS) tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

## Olgu Sunumu

Nisan 2020 tarihinde uzamış ateş sebebiyle tetkik edilen 4 yaşındaki erkek çocukta hemoglobin: 8,8 gr/dL, beyaz kan hücresi: 1.800/µL, trombosit sayısı: 165.000/µL, aspartat aminotransferaz: 112 U/L, alanin aminotransferaz: 70 U/L, laktat dehidrogenaz: 350 U/L olup diğer biyokimyasal parametreleri normal idi. Periferik kan yaymasında atipik hücreler görülmesi üzerine yapılan kemik iliği aspirasyonunda %32 oranında CD19, CD20, CD10, CD34 ve TdT pozitif blast saptanarak prekürsör B-hücreli ALL tanısı konuldu. Kromozomal anomali saptanmadı ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi normal bulundu. Hastaya COG-AALL 1731-standart riskli ALL protokolü ile kemoterapi başlandı. Tedavinin 8. günü periferik kan minimal rezidüel hastalık (MRD) oranı %0,2, post indüksiyon (29. gün) MRD ise %0,003 saptanarak tam remisyon elde edildi. Kasım 2020 tarihinde idame tedavisi [vincristine (VCR)/ayda bir, deksametazon (DEX)/ayda 5 gün, purinethol (MP)/her akşam, methotreksat (MTX)/haftada bir oral ve ilk yıl her 3 ayın 2'sinde, sonra her 3 ayda bir intratekal (IT)] geçildi. İdame tedavisinin 19. gününde (Aralık 2020) bacaklarda ani güçsüzlük gelişti. Nörolojik muayenesinde bilateral her iki alt ekstremitede güç kaybı, derin tendon reflekslerinde simetrik azalma mevcut olup diğer sistem muayeneleri normal idi. Hasta çocuk nörolojisi bilim dalı ile konsülte edildi. Elektromiyografi incelemesi motor lifleri etkileyen polinöropati ile uyumlu olup VCR toksisitesi düşünülerek bu ilaca 2 ay ara verildi ve gabapentin (neurontin 2x100 mg) tedavisine başlandı. Eş zamanlı çekilen kraniospinal manyetik rezonans incelemeleri normal idi. Lomber ponksiyon yapıldı ve BOS incelemesinde hücre görülmedi, ancak hücre sayısı=0, albümin miktarı=62 mg/dL (normali 15-40 mg/dL) bulundu. Albüminositolojik dissosiasyon saptanması üzerine GBS tanısı konuldu. Bu dönemde

hastanın Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) polimeraz zincir reaksiyonu testi ve diğer viral serolojik testleri negatif bulundu. İntravenöz immünoglobulin (0,4 gram/kg x5 gün) verilerek fizyoterapi desteğine başlandı. Takibinde yakınmaları geriledi ve 107. günde (Mart 2021) tam düzelme görüldü. Bu arada düşük riskli olgularda etkili olduğu saptanan 3 ayda bir VCR + DXM (5 gün) ve oral MP + MTX tedavisine geçilerek nörotoksisite riskinin azaltılmasına karar verildi. Halen hasta tam remisyonda olarak IT-MTX dahil olmak üzere idame tedavisine devam etmektedir.

## Tartışma

ALL takibi sırasında gelişen periferik nöropatinin en sık sebebi VCR nörotoksisitedir (1). Nitekim çocukluk çağı lösemilerinde tedavi sırasında gelişen GBS nadir olarak bildirilmiştir (2). GBS genellikle *Campylobacter jejuni*, herpes viruses, Epstein-Barr virüs veya sitomegalovirüs enfeksiyonları sonrasında ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır (3,4). Bununla VCR nöropatisi arasındaki ayırıcı tanının hızla yapılması, GBS için zamanında tedaviyi başlamak ve ALL olgularında başarılı sonuç için çok önemli olan VCR kullanımının gereksiz yere kesilmesini önlemek oldukça önemlidir (5). Hastamızda COVID-19 pandemisinin 2. yükselme döneminde öncelikle alt ekstremite kaslarını etkileyen akut, simetrik, motor polionöropati geliştiğinde hızla ayırıcı tanısı yapılarak uygun tedaviye başlanılması ile hastalık kontrol altına alındı ve tam iyileşme sağlandı. Hasta onamı alınmıştır.

## Kaynaklar

1. González Pérez, P, Serrano-Pozo A, Franco-Macías E, et al. Vincristine-induced acute neurotoxicity versus Guillain-Barré syndrome: a diagnostic dilemma. Eur J Neurol 2007;14:826-8.
2. Aral YZ, Gursel T, Ozturk G, et al. Guillain-Barré syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol 2001;18:343-6.
3. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol 2019;15:671-83.
4. Vembu P, Al-Shubaili A, Al-Khuraibet A, et al. Guillain-Barré syndrome in a case of acute lymphoblastic leukaemia. A case report. Med Princ Pract 2003;12:272-5.
5. Bhushan B, Bhargava A, Kasundra GM, et al. Guillain-Barré syndrome in acute lymphoblastic leukemia: Causal or coincidental. J Pediatr Neurosci 2015;10:64-6.

# Perianal Apse Sonrası Anal Sifinkter Defekti ve Kolostomi

Saadet Akarsu

*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ*

## Giriş

Lösemide enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz anorektal komplikasyonlar meydana gelebilir. Perianal bölgenin lösemik infiltrasyonu; eritem, ülserasyon, fistül ve apse ile oldukça nadir görülür. Ağır nötropenide %5,7 perianal enfeksiyon gelişebilir ve buna bağlı ölüm %25'dir. Perianal sepsis hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur. Konservatif tedavi (oturma banyosu, antibiyotik, drenaj, tek veya birlikte) standarttır. Mortalitenin %30 oranı tatmin edici değildir. Medikal tedavi yeterli olmadığı zaman, kolostomi gerekebilir (1). Hastamız temelinde lösemide gelişebilecek perianal komplikasyonlar ve tedavisine dikkat çekmek istedik.

## Olgu Sunumu

Üç yaş erkek hasta beyaz kan hücreleri (WBC): 160.000/µL, hemoglobin (Hb): 7,1 g/dL ve trombosit sayısı (Plt): 19.000/mm$^3$ olarak başvurdu. CALLA (+) B-ALL tanısı konuldu. Santral venöz kateter ile iki kez kan değişimi yapıldı. WBC sayısı birinci kan değişimi sonrası 72.000/µL, ikinci kan değişimi sonrası 36.000/µL oldu. COG-yüksek risk kemoterapi protokolü başlandı. Kemoterapi başlandığı gün anal bölgede selülit mevcuttu. Meropenem, amikasin ve flukanazol başlandı. Kemoterapinin ilk haftasında febril nötropeni gelişti ve lezyon daha da ilerledi. Selülit anal apseye dönüştü. Daha sonra apse erode oldu ve bütünlük bir hafta içinde bozuldu. Hastanın antibiyoterapisine vankomisin, klindamisin ve amfoterisin B eklendi. Alınan sürüntüde gram pozitif koklar görüldü. Kan kültüründe *Staph. haemolyticus* üredi. Gentamisin, sefazolin, trimetoprim-sülfometaksazol, oksasilin ve levofloksasine duyarlıydı. Gentamisin başlandı. Kemoterapi protokolünün ilk haftasında kanamalı ve ülsere lezyon saptandı. Tedaviye piperasilin-tazobaktam eklendi. Abondan kanama oldu. Kan değerlerinde WBC: 230/µL, Hb: 7,9 g/dL ve trombosit sayısı: 18.000/mm$^3$ olarak saptandı. Trombosit süspansiyonu, TDP, İVİG, traneksamik asit ve desmopressin verildi. Muayenede anüs ön duvarı olmayıp lezyon perineye kadar ilerlemişti. Anüs arka duvarı intakt idi. Remisyon-indüksiyonun 16. gününde WBC: 530/µL, Hb: 8,1 g/dL ve trombosit sayısı: 103.000/mm$^3$ iken hastaya kolostomi açıldı (Resim 1 ve 2). Kemoterapi kesilmeden devam edildi ve 35. gününde kan değerleri normal seviyeye ulaştı. Metin içerisinde fotoğraf kullanıldığı için hasta ve ebeveynlerinden onam alındı.



**Resim 1.** Kolostominin üçüncü günü



**Resim 2.** Kolostominin ilk haftası

## Tartışma

Gastrointestinal sistemin (GİS) ekstramedüller tutulumu %5,7-13'tür. GİS'de, en sık tutulum yeri; mide, ileum ve proksimal kolondur (2). Nötropenik enterokolit yoğun kemoterapi alanlarda sıktır. Terminal ileum, çekum ya da asendan kolonu etkiler. Granulosit infüzyonlarını içeren agresif tedaviye karşın barsak perforasyonu gelişebilir (3). Ağır nötropeni süresince perianal enfeksiyon gelişmiş hastalardan, bir kısmına geniş spektrumlu antibiyotik ve destekleyici önlemlerle konservatif tedavi ve diğerlerine de ek olarak drenaj uygulanmıştır. Drene edilenlerde kan kültür pozitifliği ve mortalite (%44,4) daha yüksektir. Konservatif tedavide mortalite %9 ile daha düşük saptanmıştır. Drenaj sonrası 3 hastada lokal enfeksiyon ilerlemiştir. Bunların ikisi yön değiştiren kolostomi gerektirmiştir. Nötropenide ektima gangrenozum hızlı yayılır ve kuvvetle letal olur. İmmünosupreselerde, perianal bölgede; eritemli zeminde siyah skar ile psödomonas gelişebilir. Perianal sepsiste, erken kolostomi başarılı bulunmuş ve kemoterapinin hızla yeniden başlanması sağlanmıştır. Bu hayatta kalma oranını artırmıştır (1). Lösemili 83 hastada; 25 perirektal apse, 22 anal fissür, 18 semptomatik eksternal ile 12 internal hemoroid ve 12 perianal ülser saptanmıştır. Cerrahi girişim oranı %16 olup, en sık perirektal apseye uygulanmıştır. Apselilerin %40'ına drenaj gerekmiştir. Fulminan sepsis gelişen ve ölüm riski yüksek hastalarda cerrahi girişim önerilir. AML'li 235 çocukta 19 perianal enfeksiyon yaşanmıştır. Apse olan 12 epizodun %75'i ciddi nötropeniktir. AML tanılı 292 olgunun 23'ünde perianal apse gelişmiştir. Apse GİS patojenlerinden kaynaklanır. Mortalite %14,3 olup, çoğu hasta cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymaz. Perianal apsesi olanlarda, kemoterapiyi takiben nüks geliştirme riski 10 kat fazladır (4,5).

## Kaynaklar

1. Prato AP, Castagnola E, Micalizzi C, et al. Early diverting colostomy for perianal sepsis in children with acute leukemia. J Pediatr Surg 2012;47:e23-7.
2. Iqbal S, Walcott J, Chan S. AML Presenting as Perianal Pain. Case Rep Surg 2018;2018:2151492.

3. Wilson DB, Rao A, Hulbert M, et al. Neutropenic enterocolitis as a presenting complication of ALL: an unusual case marked by delayed perforation of the descending colon. J Pediatr Surg 2004;39:e18-20.
4. Renzi S, Bartram J, Ali S, et al. Perianal Infections in Children With Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Canadian Infection in AML Research Group. J Pediatric Infect Dis Soc 2019;8:354-7.
5. Chang H, Kuo MC, Tang TC, et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with AML. Acta Haematol 2017;138:10-3.

# Lösemi Tedavi Sürecinde Aspergilloza Bağlı Pnömomediastinum

Saadet Akarsu[1], Yeşim Eroğlu[2]

*[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ*
*[2]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Elazığ*

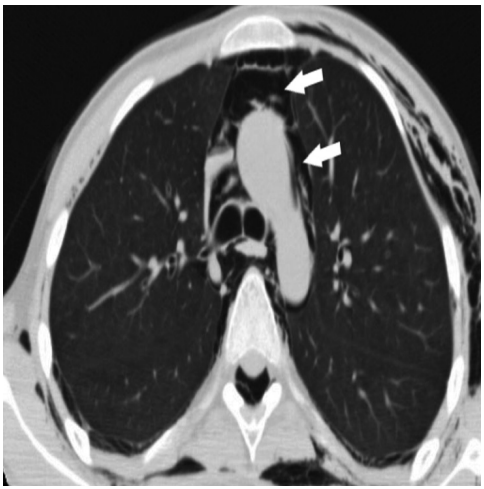
## Giriş

Pnömomediastinum, travmatik ya da spontan nedenlerle mediyastende hava birikmesidir. Spontan pnömomediastinum, önemli komplikasyonlara ya da yaşamı tehdit eden semptomlara neden olmayan genelde kendiliğinden düzelen ve herhangi bir neden olmadan meydana gelen alt grubudur. Nadir görülür. Hastane başvurularında görülme sıklığı 7.000-32.000'de birdir. Akciğer interstisyumu ve alveoller arasındaki basınç farkı önemli rol oynar. En yaygın nedenler astım, enfeksiyon (pnömoni, küçük hava yolları enfeksiyonları) ve öksürüktür (1,2). Bizde, lösemide nadir görülen pnömomediastinum komplikasyonuna dikkat çekmek istedik.

## Olgu Sunumu

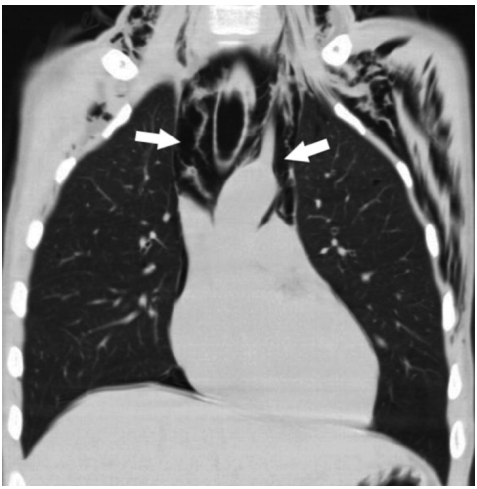
ALL IC-BFM 2009 T ALL kemoterapi protokolü alan, 17 yaşındaki erkek hasta, göğüs ağrısı ile başvurdu. Öksürük yoktu. Kabızlıktan yakınıyordu. Protocol IA Induction Therapy: SR-T ALL, IR, HR birinci haftasında ateş gelişti. Beyaz kan hücresi (WBC): 840/µL, mutlak nötrofil sayısı (TGS): 330/µL, hemoglobin (Hb): 9,2 g/dL, trombosit sayısı (Plt): 43.000/µL, ESR: 99 mm/saat ve C-reaktif protein (CRP): 37,9 mg/L iken çekilen toraks bilgisayarlı tomografide (BT) iki akciğerde interstisyel amfizem ve intraparankimal hava lokülasyonları izlendi. İki akciğerde de ince duvarlı pnömatoseller izlendi. Sağ akciğer üst lob apikal segmentde 9 mm çaplı, kalın duvarlı ve hilal bulgusu izlenen lezyon invazif aspergilloz olarak değerlendirildi. Galaktomannan negatif idi. Meropenem, amikasin ve amfoterisin B alan hastanın tedavisine vorikanazol eklendi. 6 mg/kg/doz 12 saatte bir toplam iki yükleme dozunun ardından, idame dozu 4 mg/kg/doz 12 saate bir olarak verildi. Vorikanazol iv 4 hafta verildi. Hasta bir hafta evine gönderildi. Bir hafta sonra Protocol IB Augmented Early intensification IR-2&HR-2 36. günü tedavisini alacaktı. Olgu 3 gündür gelişen göğüs ağrısı ile geldi. Ağırlığı: 49 kg (<3 P), boy: 183,5 cm (90-97 P), kalp tepe atımı: 84/dk, solunum: 34/dk, TA: 110/72 mmHg ve ateş: 36 ºC idi. Fizik muayenede göğüs duvarında deri altı amfizem dışında bulgu saptanmadı. WBC: 1220/µL, TGS: 720/µL, Hb: 10.2 g/dL, trombosit sayısı: 18.000/µL, ESR: 71 mm/saat, CRP: 17,1 mg/L, AST: 63 U/L, ALT: 126 U/L ve kan gazları normaldi. PA akciğer grafisinde hava ile uyumlu radyolüsensiler görüldü. İndüksiyonun birinci haftasından 37 gün sonra çekilen ikinci BT'de birkaç tane milimetrik pnömatosel izlendi. Sağ akciğer

üst lob apikal segmentde 4 mm çaplı ince duvarlı kavite gözlendi. Sağ akciğer üst lob apikal segment ve sol akciğer üst lob apikoposteriör segmentde 4 mm çaplı periferik nodüller izlendi. Hasta gerilemiş aspergilloz enfeksiyonu olarak değerlendirildi (Şekil 1, 2). EKO ve endoskopi normaldi. Proton pompası inhibitörü almakta idi. Laktüloz, assist ve ursofalk başlandı. Üç hafta destekleyici tedavi ile başka komplikasyon olmaksızın düzeldi. Vorikonazol 10 haftaya tamamlandı. Metin içerisinde fotoğraf kullanıldığı için hasta ve ebeveynlerinden onam alındı.



**Şekil 1.** Aksiyal toraks BT'de pnömomediastinum ve yumuşak doku amfizemi

*BT: Bilgisayarlı tomografi*



**Şekil 2.** Koronal toraks BT'de pnömomediastinum ve yumuşak doku amfizemi

*BT: Bilgisayarlı tomografi*

## Tartışma

Pnömomediastinum alt/üst solunum yolu hastalıkları (astım, KOAH, intersitisyal hastalıklar), baş-boyun enfeksiyonları, yüz kemik kırıkları, diş işlemleri, mukozal bozulma (sürekli legal/illegal inhaler ilaçların kullanımı), trakeostomi, göğüs travması, yabancı cisim, neoplazmlar ve marfan sendromu ile gelişebilir (1,3). Kusma, öksürük, kabızlık, şiddetli ıkınma, Valsalva manevrası fiziksel yorucu egzersiz, RDS, üflemeli müzik enstrümanı kullanma, konvülziyon, hapşırma ve hıçkırık ile meydana gelebilir (1,2). En sık olarak üst solunum yolundan, intratorasik hava yollarından veya gastrointestinal sistemden kaçan havadan kaynaklanır. İdiyopatik bir nedenden kaynaklanabilir ve bu durumu ALL veya kemoterapi dışında açıklayabilecek farklı süreçler olabilir. Literatürde, ALL indüksiyonu alan 10 yaş kız hastada gelişen pnömomediastinumda 3 faktör suçlanmıştır. Bunlar indüksiyon sırasında tekrarlayan kusma, tanıdan bir gün önce hava yoluyla seyahat ve tanı anında enterobakter ile sepsis gelişimidir. Pnömomediastinumun, löseminin kendisi ya da tedavisi ile ilgisi tam net değildir. Lösemili olgularda tarif edilmiştir. ALL tanılı çocuklarda Aspergillus fumigatus pulmoner enfeksiyonu sonrası tanımlanmıştır (1,3-5). Olgumuzda da aspergilloz sonrası kabızlığın geliştirdiği pnömomediastinum olarak düşünüldü.

## Kaynaklar

1. Showkat HI, Jan A, Sarmast AH, et al. Pneumomediastinum, pneumorachis, subcutaneous emphysema: An unusual complication of leukemia in a child. World J Clin Cases 2013;1:224-6.
2. Göktekin MC. Acil serviste spontan pnömomediastinum tanılı hastaların değerlendirilmesi. Cukurova Med J 2019;44:1155-9.
3. Cruz-Portelles A. Pneumomediastinum after ALL and chemotherapy? World J Clin Cases 2014;2:170-1.
4. Argirò R, Di Donna C, Morosetti D, et al. CT-guided Emergency Drainage of Tension Pneumomediastinum in a Young Patient With ALL and Aspergillus fumigatus Pulmonary Infection. J Bronchology Interv Pulmonol 2020.
5. Meira Dias O, Cavalcanti Coelho DL, Ribeiro de Carvalho CR. Interstitial emphysema leading to pneumomediastinum in a bone marrow transplant patient. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:e4.

# Lösemi Tedavisinde Gözlenen İnguinal Piyomiyozit

Saadet Akarsu[1], Yeşim Eroğlu[2]

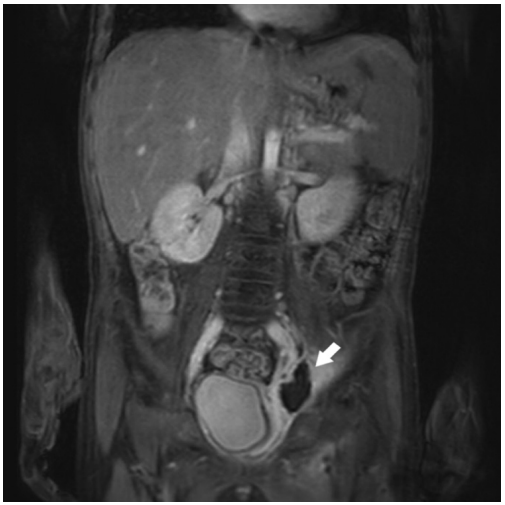
*[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ*
*[2]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Elazığ*

## Giriş

Piyomiyozit, iskelet kas sisteminin spontan gelişen apsesini ifade eder. Tropikal bölgelerde baskındır. Ilıman iklimlerde daha az görülür. Pediatrik hasta başvurularında 1/3 bin görülür. Tüm yaş gruplarında görülür. En sık ilk ve ikinci dekatta görülür. Akut lösemide bu yaş grubunda yaygındır. Fakat piyomyozit indüksiyon altındaki çocuklarda çok nadir bir komplikasyondur. Literatürde yaşı 9-19 arası, 4 erkek ve 1 kız lösemi olgusu saptanmıştır (1,2). Lösemili bir olguda oldukça nadir görülen piyomiyozit sunulmak istendi.

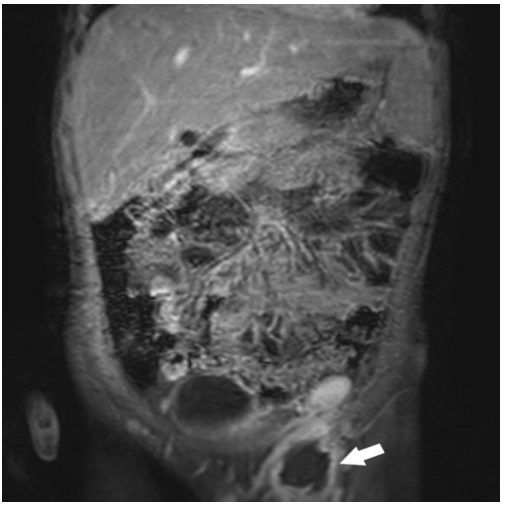
## Olgu Sunumu

Beş buçuk yaş erkek hasta bir ay önce CALLA (+) B akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı almıştı. AALL0232 İndüksiyon kemoterapisinin 29. gününde sol kasık ağrısı gelişti. Beyaz kan hücresi (WBC): 2.050/mm$^3$, trigliserid (TGS): 1.320/mm$^3$, hemoglobin: 6,3 g/dL, trombosit sayısı (Plt): 55.000/mm$^3$, ESR: 77 mm/h, C-reaktif protein (CRP): 48,5 mg/L (n= 0-5) ve galaktomannan negatif iken meropenem, amikasin ve triflukan alıyordu. Ağrı ile yapılan pelvik manyetik rezonans görüntülemede (MRG) sol iliopsoas kası mediyalinde inferiorda uyluk superioruna uzanan en geniş yerinde 3,5x10 cm ebadında heterojen periferal kontrastlanan piyomiyozite ait apse izlendi. Apse inguinal bölgeye uzanmaktaydı (Şekil 1 ve 2). Komşuluğunda büyüğü 1,2x2,8 cm boyutunda birkaç adet lenfadenopati izlendi. Karaciğer konturu düzgün olup uzun boyutu 14 cm ile artmıştı. Üst batın MRG'de subhepatik minimal mayi gözlendi. Dalak konturu düzgün olup büyüklüğü 6x11 cm ile artmıştı. Görüntüleme alanına giren bilateral akciğer alt loblarda periferal yerleşimli fokal atelektazi-konsolide alanlar izlendi. Tedaviye vankomisin, gentamisin, klindamisin ve amfoterisin B ile devam edildi. Ultrasonografi (USG) kılavuzluğunda sol ingüinal apse lojuna 20 numara iğne ile girilerek ilk gün 10 cc ve ikinci gün 5 cc püy aspire edildi. Sürüntünün boyalı mikroskobik incelemesinde Gram pozitif zincir yapmış koklar, bol polimorfonükleer lökosit ve eritrosit görüldü. Kan kültüründe *Enterococcus faecium* üredi. Gentamisin, streptomisin, linezolide duyarlı iken teikoplanin, vankomisin, penisilin G, levofloksasin, amoksisilin-klavunat ve ampisiline dirençli idi. Kemoterapi 7 gün ertelendi. Metin içerisinde fotoğraf kullanıldığı için hasta ve ebeveynlerinden onam alındı.



**Şekil 1.** Koronal kontrastlı T1 ağırlıklı MRG'de sol iliopsoas kası inferomedialinde, periferal kontrastlanan piyomiyozit apsesi (ok)

*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*



**Şekil 2.** Koronal kontrastlı T1 ağırlıklı MRG'de piyomiyozit apsesinin inguinal bölgeye uzandığı görülmektedir (ok)

*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*

## Tartışma

ALL tedavisi gören çocuklarda tanısal bir zorluk olmaya devam eden çok nadir bir komplikasyon olan piyomyozit görülebilir. Piyomiyozitin ilk semptomu, genellikle lokal ağrıdır. ALL tanılı 10 yaşındaki bir kız olguda tanımlanmıştır. İndüksiyon tedavisi için gerekli bir ilaç olan vinkristinin yaygın ağrı yan etkisine benzediği için, doğru tanı gecikmiştir. Zamanında tanı terapötik başarı için gereklidir. Literatürde 5 olgu bildirilmiştir (2).

ALL tanılı çocuklarda piyomiyoziti teşhis etmek zordur Birincisi, vinkristine bağlı nöropatik ağrı yaygın bir komplikasyondur. İndüksiyon tedavisinden 1-3 hafta sonra başlar. Başlangıç piyomyozit semptomları bu etki ile karıştırılabilir. İkincisi, erken muayene de nadiren piyomiyozidi doğrulamak için spesifik bir bulgu verir. Teşhiste gecikme kompartman sendromu gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bitişik eklemin içine yayılması, başka bir yerde apse oluşumu, sepsis ve bazen ölüme sebep olabilir. Uzun vadeli sekelleri osteomyelit, kas skarlaşması ve işlevsel bozulmadır. Bidirilen 5 olgunun hiçbiri kaybedilmemiştir. Genellikle başlangıçta hemogramda ve biyokimyada spesifik bir bulgusu yoktur (2).

*S. aureus* >%90 en yaygın enfeksiyon sebebidir. *Streptokok* ise ikinci en yaygın sebebidir. Bu 5 olguda kültürde *S. aureus* elde edilmiştir. Olgumuzdaki *Enterococcus faecium* farklı bir etkendir. Piyomiyozit tanılı sağlıklı çocuklar sadece antibiyotik ile tedavi edilir. ALL'li çocukların sıklıkla geniş apse sebebiyle cerrahi drenaj ihtiyacı vardır. Beş olgu ve bizimki de drene edilmiştir. Beş olgu ve bizim hastamıza 4-6 hafta antibiyotik tedavisi devam edilmiştir (2).

Listerioz, özellikle yaşlılarda bilinmeyen bir immünosupresyonu ortaya çıkarır. Kronik lenfositik löseminin spesifik kütanöz infiltrasyonu, lokal enfeksiyon için koşullar yaratabilir (3).

## Kaynaklar

1. Berhoune C, Galambrun C, Ploton C, et al. Radiological quiz of the month. S. aureus pulmonary abcess in a child with acute lymphoblasitc leukemia. Arch Pediatr 2003;10:629-31.
2. Kao KL, Hung GY, Hwang B. Pyomyositis during induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. J Chin Med Assoc 2006;69:184-8.
3. Marsaudon E, Berthy J, Mamoune S, et al. A Listeria breast abscess in a man. Rev Med Interne 2018;39:195-9.

# İntratekal Metotreksat Sonrası Koma ve Ölüm

Saadet Akarsu[1], Yeşim Eroğlu[2]

[1]*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ*
[2]*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Elazığ*

## Giriş

IT MTX akut lenfoblastik lösemide (ALL) yaygın kullanılır. Nörotoksik özelliklere sahiptir. IT MTX sonrası farklı komplikasyonlar gözlenmektedir (1). Aynı preparat ile yaklaşık 15. IT tedavi sonrası koma ve ölüm meydana gelen olgu ile tekrar dikkat çekilmek istenildi.

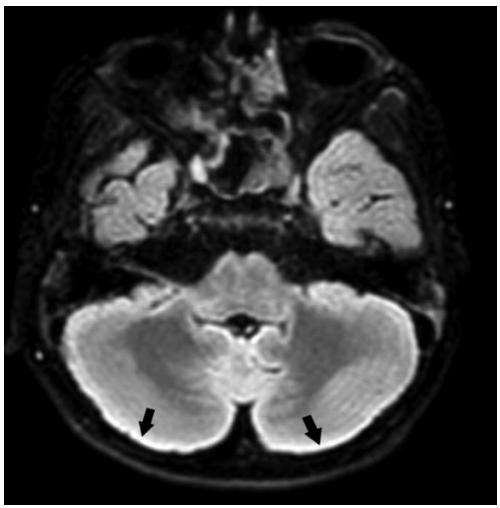
## Olgu Sunumu

8,8/12 yaş hasta, ALL 0331 standart risk B-precursor ALL kemoterapi almaktaydı. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu yoktu. Philadelphia kromozomu negatif idi. Tedavinin 19. ve idamenin 9. ayında tüm muayene normal idi. Hiç şikayeti olmayan hastaya sedasyon (1 saat önce 0,1 mg/kg/doz iv morfin ve işlemden 15 dakika önce iv midazolam 0,05 mg/kg/doz) sonrası L4-L5'ten spinal kateter ile LP yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) normal basınçta ve berraktı. 10 mL BOS alındıktan sonra tedavi başından itibaren yapılan MTX preparatından (Emtrexate 50 mg/5 mL, Koçak®) 12 mg alınıp SF ile 10 mL'ye tamamlanıp steril şartlarda uygulandı. BOS glikoz 53 mg/dL (simültane açlık kan şekeri (AKŞ) 75 mg/dL) ve protein 25,2 mg/dL saptandı. BOS mikroskopisi ve sitopatolojisi normaldi. Kültürde üreme olmadı. HSV, VZV, *N. meningitidis, H. influenzae* ve *S. pneumonia* polimeraz zincir reaksiyon (PCR) negatif saptandı. IT MTX'ten 3 saat sonra; kalçada ağrı, yürüme bozukluğu, kas güçsüzlüğü ve ayaklarda uyuşma şikayeti başladı. Tansiyon: 106/71 mmHg ve KTA: 125/dakika olarak saptandı. Karın derisi refleksi normal olup gluteal bölgede hassasiyet saptandı. Glaskow Koma skalası 15 olup patella refleksinde azalma, kas gücü bacaklarda 3/5 olup plantar refleks kaybı saptandı. Beyaz kan hücresi (WBC): 8.220 $10^3$/µL, total granülosit sayısı (TGS): 4.860 $10^3$/µL, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR): 12 mm/h, C-reaktif protein (CRP): <3,14 mg/L, AKŞ: 78 mg/dL, Na: 139 mEq/L ve K: 4,40 meq/L olarak saptandı. KİBAS, SSS tutulumu, şimik (toksik?) araknoidit, toksik miyelit, ensefalit/menenjit, PRESS, Bickerstaff ensefaliti (BE) ve GBS ön tanıları ile iv sıvı 1.000 cc/$m^2$/gün olarak verildi. Hasta yoğun bakımda yakın takibe alındı. Metil prednizolon 2 mg/kg iv ve folinik asid (15 mg/$m^2$/doz, 6 saat ara ile 6 doz) iv başlandı. IVIG 2 g/kg/total, 5 gün, meropenem (20 gün), seftriakson (10 gün), vankomisin (17 gün) ve asiklovir (300 mg/$m^2$/doz, 21 gün) başlandı. Papil ödemi gözlenmedi. Kranial manyetik rezonans görüntülemede (MRG) bilateral frontal subkortikal beyaz cevherde ve terminal zonlarda gecikmiş miyelinizasyon ile uyumlu sinyal artışı

izlendi. Patolojik kontrastlanma izlenmedi. Faringeal tonsil atrofik görünümde (immün yetmezlik) idi. Sağ silvian fissürde milimetrik kanama odağı izlendi. Spinal MRG normal idi. L1-2'de duramater posteriorunda 5 cm'lik segmentte düzenli kontrastlanma (girişimsel işleme sekonder) izlendi. L3'de sol paramedian posterior paravertebral kaslarda lineer ödem (girişime sekonder) izlendi. IT tedaviden 6 saat sonra 3 ve ertesi gün 1 kez kusması oldu. WBC: 13.220 $10^3$/µL, TGS: 12.860 $10^3$/µL, Hb: 11,3 g/dL, trombosit sayısı: 289 $10^3$/µL, ESR: 28 mm/h, CRP: <3,15 mg/L, AKŞ: 147 mg/dL, Na: 139 mEq/L, Ca: 8,21 mg/dL ve K: 3,8 meq/L saptandı. PT: 12,2 sn, aPTT: 17,5 sn, fibrinojen 378 mg, D-dimer: 0,184 ve amonyak: 80,80 mg/dL olarak saptandı. IT tedaviden 16 saat sonra suprapubik hassasiyet, defans ile glob vezikale gelişti. IT tedaviden 40 saat sonra şuur konfüze, apatik ve opistotonus gelişti. Elektronöromiyografi çekilemedi. Toksik miyelit düşünüldü. IT tedavinin 4. gününde kontrol LP yapıldı. Protein: 208 mg/dL, glikoz: 80 mg/dL ve klor: 132 mEq/L saptandı. IT tedavinin 7. gününde BT anjiyografi normal idi. IT tedavinin 15. gününde kraniyal MRG'de bilateral frontalde ve serebellum düzeyinde meninkslerde difüzyonda ve FLAİR görüntülerde sinyal artışı vardı. Belirgin kontrastlanmamakta idi (Kimyasal araknoidit?). İlk MRG'ye göre bulguların yeni geliştiği görüldü (Şekil 1 ve 2). IT tedavinin 24. gününde hasta kaybedildi. Ebeveynlerinden onam alındı.

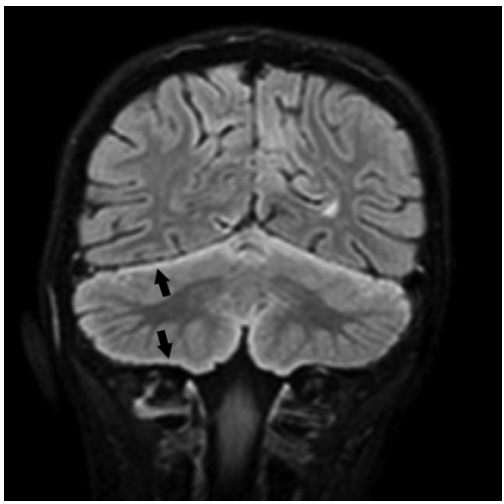
## Tartışma

MTX dihidrofolat redüktaz inhibisyonu ile rol oynayan folat analoğudur. Geçici fokal serebral disfonksiyon, reversibl posteriör lömoensefalopati, akut meningoensefalit, subakut ensefalomiyelopati ve kronik progresif ensefalopati gelişebilir. Literatürde nörotoksisite ve ölüm gibi ciddi yan etkilerde IT folinik asit tedavisi sınırlıdır (1). Olgumuza IT folinik asit verilmedi. Glukarpidaz MTX'i glutamat ve 2,4-diamino-N(10)-methylpteroic acide hızla dönüştürür (2). Ulaşılamadığı ve toksik doz olmadığı için yapılamadı. IT MTX sonrası; IT ve iv folinik asite karşın ölüm saptanan olgu bildirilmiştir (3). BE'ninde serum anti-GQ1b düzeyleri



**Şekil 1.** Aksiyal FLAİR MRG'de serebellum periferinde diffüz sinyal artışı (oklar)

*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*



**Şekil 2.** Koronal FLAİR MR'de serebellum periferinde diffüz sinyal artışı (oklar)

*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*

%66 yüksektir. Tedavide, IVIG ve steroid kullanılır. Bazı BE hastalarında kraniyal MRG normaldir. İlk hafta BOS proteini normal olup, ilerleyen haftalarda artar.

## Sonuç

Serebrovasküler hastalıklar, Wernicke ensefalopatisi, botulizm, miyastenia gravis, beyin sapı tümörleri, pituiter apopleksi, akut dissemine ensefalomiyelit, multipl skleroz, nörobehçet hastalığı ve lenfoma ayırt edilmelidir (4,5). Kemoterapi süresi uzasa dahi her an komplikasyon gelişebilir.

## Kaynaklar

1. Wormdal OM, Flægstad T, Stokland T. Treatment of two cases on the same day of intrathecal methotrexate overdose using cerebrospinal fluid exchange and intrathecal instillation of carboxypeptidase-G2. Pediatr Hematol Oncol 2018;35:350-4.
2. Widemann BC, Schwartz S, Jayaprakash N, et al. Efficacy of glucarpidase in patients with acute kidney injury after HD MTX therapy. Pharmacotherapy 2014;34:427-39.
3. Jardine LF, Ingram LC, Bleyer WA. Intrathecal leucovorin after intrathecal methotrexate overdose. J Pediatr Hematol Oncol 1996;18:302-4.
4. Agarwal A, Vijay K, Thamburaj K, et al. Transient leukoencephalopathy after intrathecal methotrexate mimicking stroke. Emerg Radiol 2011;18:345-7.
5. Finkelstein Y, Zevin S, Raikhlin-Eisenkraft B, et al. Intrathecal MTX neurotoxicity: clinical correlates and antidotal treatment. Environ Toxicol Pharmacol 2005;19:721-5.

# Kemoterapi İleri Evrede Gelişen Pres Olgusu

**Saadet Akarsu[1], Yeşim Eroğlu[2]**

*[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ*
*[2]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Elazığ*

## Giriş

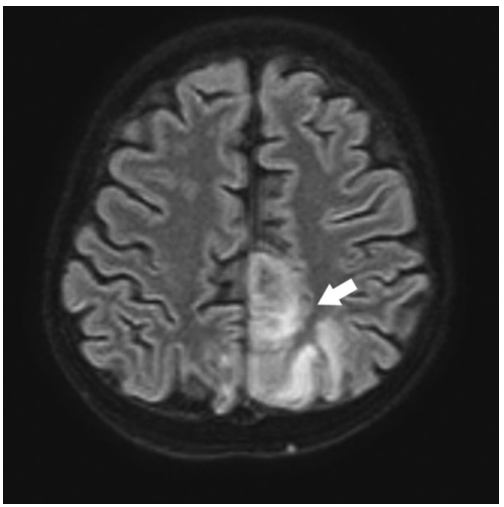
Posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromu (PRES) nöroradyolojik bulgularla birlikte baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, kortikal körlük ve nöbet ile seyreden bir sendromdur. Hastalık ağırlıklı olarak, parieto-oksipital loblar subkortikal beyaz cevherinde; T2 sekansta artmış hiperintensite ile tanısı konulabilen klinik bir tablodur. Çeşitli ilaçlar ve hastalıklar PRES etiyolojisinde rol oynar (1). Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde genellikle indüksiyon aşamasında erken dönemde gözlenir (2). Kemoterapinin ileri bir sürecinde PRES gelişen olgu sunulmak istendi.

## Olgu Sunumu

T ALL tanılı 11.6/12 yaş erkek hastada, ALLIC-BFM 2009 non-B Acute Lymphoblastic Leukemia BLOCK HR-2 konsolidasyon tedavisi sonrası febril nötropeni gelişti. Ani bilinç değişikliği, dispne, bradikardi, sağ göz ve dudak sağ kısmında konvulzif atımlar gözlendi. Beyaz kan hücresi (WBC): 0,15 $10^3$/µL, total granülosit sayısı (TGS): 0,05 $10^3$/µL, hemoglobin (Hb): 9,9 g/dL, trombosit sayısı (Plt): 33 $10^3$/µL, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR): 71 mm/h, C-reaktif preotein (CRP): 202 mg/L, açlık kan şekeri (AKŞ): 148 mg/dL, Na: 132 mEq/L, Ca: 8,14 mg/dL ve K: 4,2 meq/L saptandı. PT: 13,2 sn, aPTT: 30,5 sn, fibrinojen 378 mg, D-dimer 0.389 ve amonyak 90,20 mg/dL olarak saptandı. Acil çekilen kraniyal MRG'de solda daha belirgin olmak üzere bilateral posterior subkortikal beyaz cevherde yaygın intensiteler izlendi. Bilateral frontal loblarda birkaç milimetrik subkortikal intensite izlendi (Şekil 1 ve 2). Toraks MRG'de en geniş yerinde sağda 10 mm, solda 4 mm ölçülen plevral efüzyon izlendi. Özefagus dilate idi. Hastanın vitallerinde ateş 38 °C, nabız 87/dk, kan basıncı 129/89 mmHg idi. KİBAS bulguları için mannitol ve hipertonik salin infüzyonu başlandı. Hastaya enoksaparin başlandı. Konvulzif atakları için fenitoin başlandı. Takibinin 5. gününde muayene bulguları normale döndü. Metin içerisinde fotoğraf kullanıldığı için hasta ve ebeveynlerinden onam alındı.

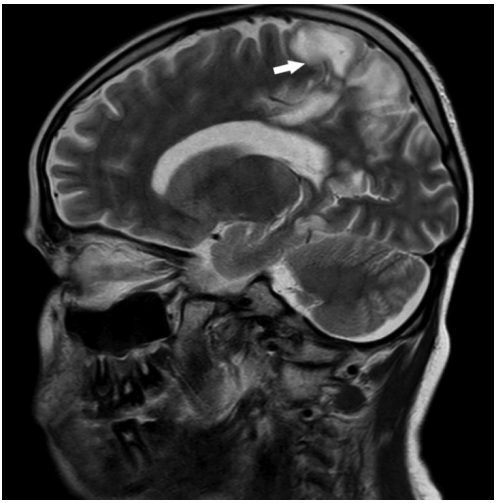
## Tartışma

ALL hastalarının %4,5'inde radyolojik olarak PRES gelişmektedir. Bunlardan 28'i indüksiyon sırasında meydana gelmektedir. Hipertansiyon, kabızlık ve >14 gün alkalinizasyon PRES için önemli bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Hastaların üçte birinde epilepsi gözlenir. PRES, ALL'de tedavinin önemli bir erken komplikasyonudur ve daha kötü bir prognoz ve önemli nörolojik morbidite ile ilişkilidir (2).



**Şekil 1.** Aksiyal FLAİR MR görüntüsünde sol parietalde subkortikal beyaz cevherde PRES ile uyumlu hiperintens alanlar izlenmektedir (ok)

*MR: Manyetik rezonans, PRES: Posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromu*



**Şekil 2.** Sagittal T2 ağırlıklı MR görüntüsünde parietalde subkortikal beyaz cevherde PRES ile uyumlu hiperintens alanlar izlenmektedir (ok)

*MR: Manyetik rezonans, PRES: Posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromu*

Kemoterapötikler, hipertansiyon, enfeksiyon, antimikrobiyal ilaç kullanımı, tümör lizis sendromu, akut böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, immünosüpresif ilaç kullanımı ve hipomagnezemiyi PRES nedenleridir. Kemik iliği transplanstasyonu sonrası kalsinörin inhibitörleri kullanımı esnasında ve nadiren fotoferez sonrasında görüldüğü bildirilmiştir (1). Hastamız herhangi bir problemi olmaksızın iyileşmiştir.

PRES erken tanı ve tedavi ile tamamen düzeltilebilir bir hastalık olmasına karşın altta yatan nedene bağlı olarak kötü seyirli de olabilen bir sendromdur (1).

MRG lezyonlarının tam olarak çözülme süresi farklıdır ve sitotoksik ödemi olan çocuklar, yakından izleme gerektiren epilepsi gibi sekellerle daha kötü prognoza sahiptir. PRES, zeka veya bilişsel gelişimi etkilemez (1).

## Sonuç

Lösemi tedavisinde ani bilinç değişiklikleri ve nöbetlerde, klinik ve nöroradyolojik bulguların sentezi sonucu PRES akılda tutulması gereken, geri dönüşümlü bir tablodur.

## Kaynaklar

1. Lin W, Xie J, Zhang J, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia during remission induction chemotherapy: a single-center retrospective study. Minerva Pediatr 2019 Nov 11. doi: 10.23736/S0026-4946.19.05675-5.
2. Banerjee JS, Heyman M, Palomäki M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: risk factors and ımpact on the outcome in children with acute lymphoblastic leukemia treated with nordic protocols. J Pediatr Hematol Oncol 2018;40:e13-8.

# Splenik Arter Trombozu Gelişen Akut Promiyelositik Lösemi Tanılı Bir Olgu: Tedavi ve Takibi

**Seda Şahin[1], Turan Bayhan[1], Neriman Sarı[1], Nazan Çiledağ Gökbayrak[2], İnci Ergürhan İlhan[1]**

*[1]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*
*[2]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara*

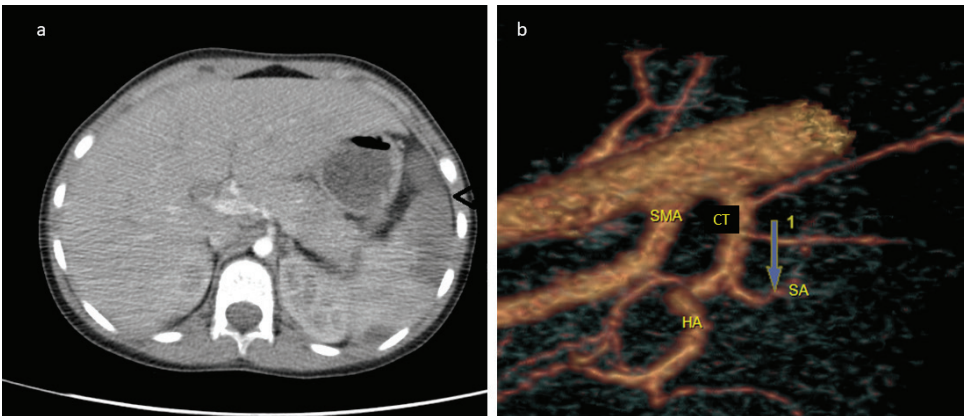
## Giriş

Akut promiyelositik lösemi (APL), akut miyeloid löseminin all-trans retinoik aside (ATRA) duyarlılığı ve ciddi koagülopati riski ile bilinen bir alt tipidir (1). Güncel indüksiyon tedavisi eşzamanlı ATRA ve antrasiklin bazlı kemoterapiyi içermektedir. Bu tedavi şekli ile %90-95 remisyon elde edilmektedir. Kanama APL'nin en ciddi komplikasyonu olarak bilinse de, APL'li hastalar tromboza da eğilimlidir (2). Önceki çalışmalarda, tromboz gelişimi için; yüksek beyaz kan hücresi sayısı, CD2/CD15 ve FLT3-ITD pozitifliği, APL varyant tip gibi çeşitli risk faktörleri gösterilmiştir (1-3). Burada, indüksiyon tedavisine başlandıktan sonra şiddetli karın ağrısı olan ve izole splenik arter trombozu tespit edilen APL'li bir çocuk hastaya yaklaşımı ve bu olgunun tedavisinin düzenlenmesi ile ilgili bilgi vermeyi amaçladık.

## Olgu Sunumu

Dokuz yaşında bir kız hasta ateş ve bacak ağrısı sebebiyle başvurdu. Tam kan sayımında, hemoglobin düzeyi: 7,4 gr/dL, trombosit sayısı: $19x10^9$/L, beyaz kan hücre sayısı: $47,2x10^9$/L gelen hastanın periferik kan yaymasında %92 miyeloblast görüldü. Kemik iliği aspirasyon yayma incelemesinde tüm çekirdekli hücrelerin bol miktarda granül ve Auer çubuklar içeren miyeloblastlardan oluştuğu izlendi. Akım sitometri çalışmasında blastlar HLA-DR, CD11b ve CD11c negatif, CD33 ve CD117 pozitifti. Akut promyelositik lösemi tanısı düşünülerek sitarabin, idarubisin ve etoposid içeren indüksiyon kemoterapisine başlandı. Tedavinin ilk gününde hastanın şiddetli karın ağrısı şikayeti olması sebebiyle karın ultrasonografisi yapıldı ve normal olarak değerlendirildi. Tedavinin ikinci gününde, şiddetli karın ağrısı devam eden hastanın abdominal bilgisayarlı tomografi tarama analizi dalakta infarktüs ile uyumlu olarak raporlandı (Şekil 1a). Laboratuvar analiz sonuçları; aktive protrombin zamanı: 25 saniye, protrombin zamanı: 14,1 saniye, fibrinojen: 217 mg/dL, D-dimer: 20,490 ng/mL (normal aralık: 0-500), protein C aktivitesi: %72,5, protein S aktivitesi: %70, antitrombin-3 aktivitesi: %114 şeklinde idi. Aynı gün ATRA tedavisi başlandı. Hastanın karın ağrısının şiddetlenmesi üzerine tramadol tedavisi uygulandı. İndüksiyon tedavisinin sekizinci gününde şiddetli

karın ağrısı devam eden hastanın anjiyografisinde splenik arterin tromboze olduğu saptandı (Şekil 1b). Enoksaparin tedavisi 1 mg/kg dozunda başlanan hastanın tedaviden bir hafta sonra karın ağrısı geçti. Trombofili tarama testlerinde homozigot metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) A1298C polimorfizmi ve homosistein düzeyi 18,8 µmol/L olarak tespit edildi. Enoksaparin tedavisinin üçüncü haftasında Doppler ultrason ile değerlendirilen hastanın görüntülemesinde splenik arterde trombozun kaybolduğu görüldü ve bilgisayarlı tomografi görüntüsündeki infrakt alanında düzelme saptandı (Şekil 2).




**Şekil 1.** Kontrastlı çekilen bilgisayarlı tomografi görüntüsünde aksiyal planda dalakta geniş infarkt alanı izlenmekte (a). Volume Render 3D görüntü: Çölyak gövdesi ve hepatik arterde akım varken splenik arter ince dal gibi görünmekte ve distal kısımda akım izlenmemekte (b)

*HA: Hepatik arter, SA: Splenik arter, SMA: Superior mesenterik arter*



**Şekil 2.** Kontrastlı çekilen bilgisayarlı tomografi görüntüsünde aksiyal planda dalak üst poldeki infarkt alanında düzelme dikkat çekmekte

## Tartışma

Akut promyelositik lösemi tanılı hastalarda kanama önemli bir mortalite sebebi iken paradoksal olarak tromboz da %5-8,8 oranında görülen bir komplikasyondur. Tromboz, arteriyel veya venöz olabilir. Tromboz gelişen APL tanılı hastalar üzerine yapılan bir derlemede, tüm trombozlu olguların %55'inde arteriyel, %45'inde venöz tromboz izlenmiştir (2). Tromboza eğilimin mekanizması akut promyelositik lösemide tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır, ancak etiyolojide doku faktörü ve kanser prokoagülanı gibi prokoagülan faktörlerin ekspresyonunda artış ve ATRA'nın protrombotik aktivitesi suçlanmaktadır. Literatürde APL hastalarında trombozların çoğu ATRA tedavisi

sırasında bildirilmiştir (4). Hastamızda tromboz, kemoterapi başlangıcından sonra ancak ATRA başlamadan önce gelişmiştir. Kemoterapi sonrası tromboz blastların apoptozisi sebebi ile ortaya çıkan prokoagülan faktörler ile açıklanmaktadır. Ayrıca hastamızda homozigot MTHFR A1298C polimorfizmi ve hafif artmış homosistein seviyesi tromboza yatkınlık faktörü olabilir ancak MTHFR A1298C polimorfizmi ile tromboz ilişkisi halen ispatlanmamıştır. Akut karın bulgusu olmaksızın şiddetli karın ağrısı, akut miyeloid löseminin indüksiyon fazını almakta olan bir hasta için beklenmeyen bir semptomdu. Bir yetişkin olguda izole dalak infraktı bildirilmiş ancak bu raporda trombüs belgelenmemiş ve antikoagülan tedavi belirtilmemiştir. Bildiğimiz kadarıyla hastamız APL ve izole splenik arter trombozu olan ilk çocuk olgudur. Splenik arter trombozu olan APL tanılı hastaların indüksiyon tedavisi aşamasında kemoterapi, karın ağrısının nadir bir sebebi olabilir, ancak bu hastalarda şiddetli karın ağrısı geliştiğinde abdominal arter ve venlerin trombozu akılda tutulmalıdır. Akut promyelositik lösemi tanılı hastalarda tromboz tedavisi için standart bir protokol bulunmamaktadır (5). Olgumuzda düşük moleküler ağırlıklı heparine kemoterapinin sekizinci gününde profilaktik dozda başladık ve antikoagülan tedavinin üçüncü haftasında trombüs düzeldi. Benzer şekilde Chang ve ark. (1) yaptıkları çalışmada antitrombotik tedavi olmaksızın indüksiyon kemoterapisi sonrası arteriyel trombozlu hastaları stabil izlediklerini ortaya koymuşlardır. İndüksiyon kemoterapisi sırasında kanama riski sebebiyle antikoagülan tedaviyi geciktirdik ve profilaktik düşük moleküler ağırlıklı heparin dozu trombozun kaybolması için yeterli geldi. Tromboz gelişen akut promyelositik lösemi tanılı hastalarda ileriye dönük çalışmalar kesin tedavileri netleştirebilir ancak hastaların kanama riski her zaman tromboz tedavisinde temel engel olabilir. Bizim olgumuzdaki gibi tromboz, hayatı tehdit eden bir damar içinde değilse, antikoagülan tedavi indüksiyon kemoterapisinden sonraya ertelenebilir.

Yazılan olgu sunumu ile ilgili hastadan yazılı onam alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Chang H, Kuo MC, Shih LY, et al. Acute promyelocytic leukemia-associated thrombosis. Acta Haematol 2013;130:1-6.
2. Rashidi A, Silverberg ML, Conkling PR, et al. Thrombosis in acute promyelocytic leukemia. Thromb Res 2013;131:281-9.
3. Mitrovic M, Suvajdzic N, Elezovic I, et al. Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia. Thromb Res 2015;135:588-93.
4. Choudhry A, DeLoughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. Am J Hematol 2012;87:596-603.
5. Kayal S, Singhal B, Thulkar S, et al. Acute Budd-Chiari syndrome in pediatric acute promyelocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2011;52:1611-4.

# Lösemi Tedavisi Sırasında Görülen Nadir Bir Tablo: Rabdomiyoliz

**Sema Vural[1], Serap Karaman[2], Şebnem Yılmaz[3]**

*[1]İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*
*[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*
*[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İzmir*

## Giriş

Rabdomiyoliz (RML), iskelet kasındaki hasar sonrası hücre içeriğinin seruma salınması ile oluşan ve farklı klinik bulgularla seyreden bir tablodur. Hücre hasarı, plazma zarının doğrudan zarar görmesi ya da hücresel enerjinin kaynağı olan adenozin trifosfatın azalması sonucu gelişebilir. Travma veya dehidratasyon, sepsis, toksik ajanlar, hipertermi, metabolik bozukluklar gibi travma dışı nedenler RML etiyolojisinde yer alır (1). Çocuklardaki RML'den en sık enfeksiyon ve travmalar sorumludur. Nadir görülmesi ve değişik bulgularla seyredebilmesi sebebiyle RML tanısı koymak her zaman kolay olmayabilir (2). Riskli hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi, hastalığın erken tanınmasını ve başta böbrek yetmezliği olmak üzere organ fonksiyon bozukluklarının önlenmesini sağlar. Kanserli hastalarda paraneoplastik sendromlar arasında nadiren polimiyozit ve RML bildirilmiştir. Onkolojik tedavilere bağlı RML oldukça nadirdir ancak kanser tedavisi sırasında gelişen enfeksiyonlar RML için risk oluşturabilir (3). Bu yazıda febril nötropeni atağı sırasında RML saptanan akut lenfoblastik lösemili (ALL) bir olgu sunulmuştur.

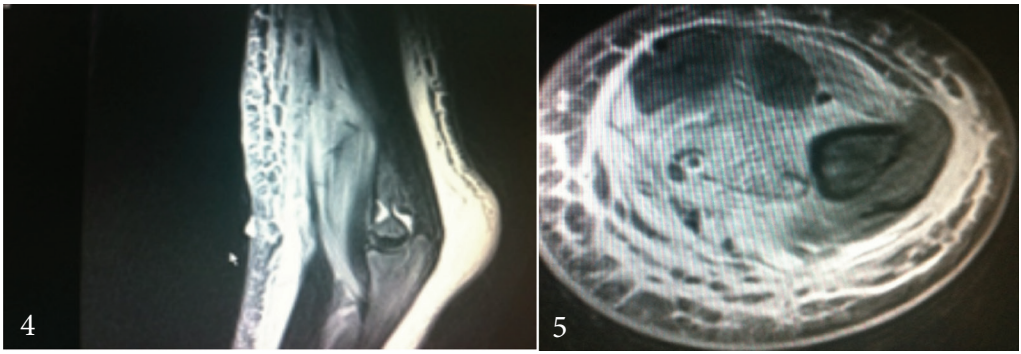
## Olgu Sunumu

Nüks ALL tanısı ile ALL Berlin-Frankfurt-Münster REZ 2002 protokolü başlanan 10 yaşındaki erkek hasta, ilk kemoterapi bloğu bitiminden üç gün sonra sol kol ve sırtın sol alt tarafında ani gelişen ağrılı şişlikle başvurdu. Halsiz görünümdeki hastanın ateşi aksiller 38 ˚C idi. Muayenesinde oral mukozit ve sol kol medialinde 10x10 cm, sol lomber paraspinal bölgede 20x10 cm, sınırları belirsiz, hiperemik, ağrılı yumuşak doku şişlikleri saptandı (Resim 1-3). Diğer sistem bulguları normaldi. Tetkiklerinde hemoglobin: 7,9 g/dL, lökosit sayısı: 700/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 100/mm$^3$, trombosit sayısı: 102.000/mm$^3$, alanin aminotransferaz: 89 IU/L, total bilirubin: 2,5 mg/dL, direkt bilirubin: 1,1 mg/dL, sodyum: 127 mmol/L, potasyum: 5,5 mmol/L bulundu. Koagülasyon testlerinde hafif bir bozulma vardı (protrombin zamanı: 15,6 sn, akitive parsiyel tromboplastin zamanı: 47,3 sn, uluslararası normalleştirilmiş oran: 1,26). Febril

nötropeni tanısıyla piperasilin-tazobaktam ve teikoplanin başlandı. Birkaç saat sonra sağ baldırında da 15x15 cm'lik benzer bir şişlik gelişti. Ultrasonografi ve manyetik rezonans incelemelerinde koleksiyon düşünüldü (Resim 4, 5). Koagülasyon testlerinde ve trombosit sayısında hematoma neden olabilecek kadar bir bozulma yoktu, karışım testi sonucunda faktör inhibitörü varlığı da düşünülmedi. Hastamızda travma öyküsü de yoktu. İdrardaki koyu kırmızı renk sebebiyle yapılan tetkiklerinde taş, tümör ya da kitle saptanmadı. Kasta gelişen kitleleri sebebiyle RML araştırıldı; kreatinin kinaz (KK) (1.481 IU/L), laktik dehidrogenaz (1.305 IU/L), idrar miyoglobini (644 ng/mL) yüksek bulundu. RML tanısı ile alkali hidrasyon başlandı. İzlemde genel durumu ve karaciğer fonksiyonları bozulan, total bilirubini 19 mg/dL, indirekt bilirubini 10 mg/dL'ye, KK'si 5.100 U/L'ye yükselen, hipotansif seyreden hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Antibiyotik ve destek tedaviler ile bulgular geriledi, böbrek yetmezliği gelişmedi. Kültürlerinde üreme olmayan, toplam iki haftalık sürede tüm muayene ve laboratuvar sonuçları düzelen hastada, kemoterapi protokolüne devam edildi. Kemoterapi süresince RML atağı tekrarlamadı. Hasta 9 yıldır remisyonda olup, poliklinikte izlemi devam etmektedir. Hastanın onamı alınmıştır.




**Resim 1, 2, 3.** Sol kolda ağrılı yumuşak doku şişlikleri




**Resim 4, 5.** Kas içi ödemi destekleyen MRG bulguları

*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*

## Tartışma

Kanser veya kemoterapi ile doğrudan ilişkili RML oldukça nadir görülür. Ancak yoğun kemoterapi sırasında gelişen enfeksiyonlar RML için risk oluşturabilir. Enfeksiyon, tüm çocukluk çağındaki RML nedenleri arasında ekzersizden sonra ikinci; bebeklerde ise birinci sırada yer alır. Viral, bakteriyel ve mantar enfeksiyonları RML'ye neden olabilir. Bakteriyel enfeksiyonlarda etkenin doğrudan invazyonu veya ürettiği toksinler, plazma faktörlerinde artış, bakteriyel mikrotrombüsler, hipotansiyon gibi farklı mekanizmaların hücre hasarına yol açtığı düşünülür. Hastamızda febril nötropeni atağı sırasında RML saptanmıştır. Etken izole edilemese de klinik olarak ağır bir sepsis tablosu gelişmiş, RML'nin enfeksiyona bağlı olduğu düşünülmüştür. Ancak bu sürecin kemoterapiye bağlı gelişip gelişmediğini ayırt etmek mümkün değildir (1-3).

Klasik RML bulguları, kas ağrısı, güçsüzlüğü ve koyu renk idrardır. Bu bulguların birlikte görülme oranı %10'un altındadır. İdrar renginde koyulaşma önemli bir işarettir ve erken dönemde tek bulgu olabilir. Sonraki dönemlerde hafif miyaljiden ağır miyozite kadar değişen kas bulguları gelişir. Kas ağrısı, duyarlılığı, daha seyrek olarak da kaslarda ödem, kitlesel lezyonlar ve deride nekroz saptanabilir. Çocuklarda, özellikle de yakınmalarını dile getiremeyen küçük veya genel durumu bozuk hastalarda klasik bulgularların saptanması zordur. Çocuk hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, bebeklerdeki en sık bulguların ateş, kusma, konvülsiyon veya şuur bulanıklığı olduğu, idrarda koyulaşmanın her zaman saptanamadığı; büyüklerde, özellikle adölesanlarda ise klasik bulguların görüldüğü bildirilmiştir. Ağır enfeksiyonlarda halsizlik, ağrı olabilir ve ilk aşamada RML düşünülmeyebilir. İdrar renginin kontrol edilmesi erken tanıyı sağlar. Hastamızda kaslarda gelişen şişlik, ağrı ve idrar rengindeki koyuluk ileri incelemeyi gerektiren etkenlerdi. Yumuşak doku kitlelerine yönelik radyolojik incelemelerde ilk planda hematom düşünülmesine karşın hematomu açıklayacak koagülasyon bozukluğu veya travmanın olmaması ve hastamızın idrar renginin çok koyu olması RML düşünülmesine neden oldu.

RML tanısında altın standart, serum KK artışının gösterilmesidir. Literatürde KK değerleri 1.500 -100.000 IU/L arasında bildirilir ve genellikle normalin beş katından fazladır. Serum KK değeri kas hasarının 2-12. saatlerinde artmaya başlar, 24-72 saatte en yüksek düzeye ulaşır ve hasar bittikten sonra 3-5 gün içinde düşer. KK artışı yanında miyoglobinüri, aminotransferazlarda artış ve elektrolit bozuklukları görülebilir. Böbrek yetmezliği geliştiğinde kreatinin artışı, oligüri, nadiren anüri saptanır. Özellikle kas bulguları olan hastalarda rutin tetkiklerdeki beklenmedik transaminaz ve potasyum artışı, RML açısından uyarıcı olmalıdır. İdrar rengindeki koyulaşma serum miyoglobin yüksekliğinin ilk bulgusudur. Serum düzeyi artan miyoglobin hızla idrardan atılır ve laboratuvar yöntemleriyle saptanacak düzeye gelmeden bile idrar rengini boyayabilir. Bu nedenle en erken uyarıcı belirti koyu renkli idrardır. İdrar atılımı ve metabolizması çok hızlı olduğu için serum miyoglobin düzeyleri 6-8 saat içinde normale döner, tetkiklerde saptanamayabilir. Miyoglobinin idrarda saptanması tanı için önemli bir bulgudur (4). Hastamızda da kas bulgularına eşlik eden koyu renkli idrar sebebiyle yapılan tetkiklerde serum KK artışı ve miyoglobinüri saptanarak RML tanısı konuldu. Serum transaminaz ve bilirubin düzeylerindeki artışının sepsise olabileceği gibi, RML sonucu gelişen karaciğer bozukluğuna de bağlı olabileceği düşünüldü.

RML tedavisinde altta yatan sebebin kaldırılması temel ilkedir. Ek olarak, hidrasyon, idrar alkalinizasyonu, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi ve organ yetmezliklerine yönelik tedavi yapılır. Prognozu belirleyen en önemli faktör organ yetmezlikleridir. En sık böbrek yetmezliği gelişir. Karaciğer fonksiyonlarında da ciddi

ancak geri dönüşlü bozulmalar bildirilmiştir (5). Tanının erken konulup tedaviye erken başlanması organ yetmezliklerini önlemede önemlidir. Hastamıza febril nötropeni saptanır saptanmaz geniş spektrumlu antibiyotik başlanmış, klinik şüphe üzerine istenen serum KK ve idrar miyoglobin artışı ile RML tanısı konulmuştur. Febril nötropeni için başlanan antibiyotik tedavisine alkali hidrasyon eklenen ve yoğun bakım şartlarında izlenen hastamızda karaciğer fonksiyonları bozulmuş, böbrek yetmezliği gelişmemiş, febril nötropeni ve RML atağı sekelsiz atlatmıştır.

## Sonuç

Sonuç olarak, kas hasarı oluşma riski taşıyan hastalarda, kas ağrısı, güçsüzlüğü ve koyu renk idrar varlığı RML'yi düşündürmelidir. Yoğun kemoterapi alan kanser hastalarında da RML'nin ayırıcı tanıya alınması, erken tanınıp tedavi başlanmasını sağlayacak; başta böbrek yetmezliği olmak üzere yaşamı tehdit edebilecek komplikasyonları azaltacaktır.

## Kaynaklar

1. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. Medicine (Baltimore) 2005;84:377-85.
2. Yao Z, Yuan P, Hong S, et al. Clinical Features of Acute Rhabdomyolysis in 55 Pediatric Patients. Front Pediatr 2020;8:539.
3. Bárdos D, Molnár MJ, Dudás I, et al. Polymyositis and rhabdomyolysis caused by hepatocellular carcinoma - Case report and literature review. Ann Med Surg (Lond) 2021;65:102269.
4. Yilmaz S, Demircioğlu F, Oren H, et al. Rhabdomyolysis due to Escherichia coli sepsis in three pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol 2009;26:57-62.
5. Mohammad A, Massry SG. Reversible hepatic dysfunction associated with rhabdomyolysis. Am J Nephrol 1990;10:49-52.

# Akut Promiyelositik Lösemili Oyun Çocuğunda Tedavi

Sırma Karamercan[1], Serap Kırkiz Kayalı[1], Sibel İlbasmış Tamer[2]

*[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara*
*[2]Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara*

## Giriş

Akut miyeloid lösemi (AML) morfolojik, sitogenetik olarak heterojen bir grup hastalıktır. Akut promiyelositik lösemi (APL) 15. kromozom ile 17. kromozomun dengeli translokasyonuyla t(15;17) PML-RARα füzyon geninin oluştuğu özel bir gruptur (1,2). APL'nin antrasiklin-sitarabin temelli tedavisi, dissemine intravasküler koagülasyona (DİK) bağlı kanamalar sebebiyle yüksek oranda ölümcül iken tedaviye hedefe yönelik olarak all-trans retinoik asit (ATRA) eklenmesi sonuçları olumlu olarak etkilemiş ve hastaların %90'nında tam remisyon sağlamıştır (3,4). Seçici olarak PML-RAR füzyon genine bağlanıp etkisini inhibe eden bu ilacın ülkemizde tek formunun (10 mg yumuşak kapsül) bulunması özellikle küçük yaş grubunda tedaviye başlama ve devam ettirmede bazı sorunlara yol açmaktadır. Jelatin kapsül formülü ile yurt dışından getirilen bu ilacın su ve diğer sıvılarda (süt) çözünmediği ve homojen bir karışım oluşturmadığı bilinmektedir (5). Tedaviye antrasiklin-sitarabin yoğunluklu kemoterapi protokolü ile başladığımız hastaya ATRA, hidrojenize bitkisel yağda çözelti şeklinde hazırlanarak uygun dozda verildi, remisyon sağlandı.

## Olgu Sunumu

Bir yaş dokuz aylık erkek hastanın özellikle gece ortaya çıkan, yer değiştiren, basmakla solan deriden kabarık döküntüleri oluyor ve kendiliğinden geriliyormuş. Bu şikayetle başvurduğu dış merkezde bakılan tam kan sayımında (TKS) hemoglobin (Hb): 9,6 gr/dL, beyaz küre (BK): 2.390/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 60/mm$^3$, trombosit sayısı (Plt): 42.000 /mm$^3$ olarak saptanmış. Pansitopeni etiyolojisi araştırılması için bölümümüze yönlendirilen hastanın döküntü şikayetinin yaklaşık iki aydır devam ettiği, ek olarak halsizliğinin olduğu, gece terlemesi ve kilo kaybının olmadığı öğrenildi. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın soygeçmişinde dedesinin pankreas kanseri sebebiyle öldüğü, ailede başka kanser öyküsünün olmadığı söylendi. Başvuru sırasında yapılan fizik incelemede sistem muayeneleri doğaldı. Organomegali, lenfadenopati, testiste şişlik tespit edilmedi. Başvurudaki TKS'de Hb: 9 g/dL, ortalama korpüsküler hacim: 85,4 fL, ortalama korpüsküler Hb: 27,8 pg, BK: 2.460/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 160/mm$^3$, trombosit sayısı: 35.000/mm$^3$; periferik yaymada %80 lenfosit, %6 parçalı, %8 atipik hücre izlendi. Hastanın kemik iliği aspirasyonu sellüler olup, yer yer hipergranüler promiyelositlerin hakim olduğu %25 oranında miyeloblast görüldü. Auer rod izlenmedi.

Geri kalan hücrelerin %60'ı hipergranüler miyeloid hücrelerden oluşmaktaydı. Akım sitometride CD33, CD13, CD117, miyeloperoksidaz pozitifliği ve HLA-DR negatifliği ile APL düşünüldü. Ekstramedüller tutulum saptanmayan hastaya MRC-AML 15 protokolü başlandı. ARA-C-daunorubisin-etoposid (ADE 10+3+5) ile başlangıç tedavisinde DİK parametrelerinde sorun ve kanama komplikasyonu olmayan ve remisyon sağlanan hastaya sırasıyla ADE 8+3+5; amsakrin-ARA-C-etoposid (MACE); mitoksantron-ARA-C (MidAc) protokolleri verildi. Protokolde verilmesi gereken ATRA tedavisi ilacın formu sebebiyle, hasta alamadığı için verilemedi. Bu aşamada kapsülün uygun dozu için Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalına danışıldı, ancak sonuç alınamadı. Otuz üçüncü gün gönderilen sitogenetik incelemede t(15;17) pozitifliğinin devam ettiği görüldü. Her kemoterapi bloğu öncesi yapılan kemik iliği incelemesinde blast <%1 saptanırken sitogenetik remisyon sağlanamadı. İdame tedavisi metotreksat (MTX) (15 mg/m$^2$/hafta)-6-merkaptopürin (6MP) (50 mg/m$^2$/gün) olarak başlandı. Hastanın idame tedavisi devam ederken yeniden danıştığımız Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'ndan jelatin kapsül formülünün yağ içeriğinin yüksek olduğu bu nedenle yağ bazlı çözeltide homojen bir karışım elde edilebileceği öğrenildi (5). Bu amaçla yapılan denemede kapsülün zeytinyağı içerisinde homojen şekilde dağıldığı gözlendiğinden 45 mg/m$^2$/doz olarak hedeflenen düzey verilebildi. İdame tedavisine üç ay süre ile MTX-6MP; ardından 15 gün süre ile ATRA 45 mg/m$^2$/gün dönüşümlü devam edildi. İlk ATRA kürünü takiben yapılan kemik iliği değerlendirmesinde sitogenetik remisyon sağlandı. Hasta halen morfolojik ve sitogenetik remisyonda olarak idame tedavisine devam etmektedir (Tablo 1). Hasta onamı alınmıştır.

**Tablo 1. Hastanın tedaviye göre kemik iliği morfolojik ve sitogenetik remisyonu**

| Tedavi | Kemik iliği | t(15;17) |
|---|---|---|
| ADE (10+3+5) | 15. gün blast <%5 | + |
| ADE (8+3+5) | Remisyonda (33. gün) | + |
| MACE | Remisyonda | + |
| MidAC | Remisyonda | + |
| İdame MTX+6MP- ATRA | Remisyonda | - |

ADE: ARA-C-daunorubisin-etoposid, MACE: Amsakrin-ARA-C-etoposid, MidAC: Mitoksantron-ARA-C, MTX+6MP: Metotreksat + 6-merkaptopürin, ATRA: All-trans retinoik asit

## Tartışma

APL tedavisinde yoğun kemoterapi rejimine eklenen ATRA ile uzun süreli remisyon elde edildiği bilinmektedir. Kemoterapi ve ATRA kombine tedavisiyle hematolojik tam remisyon elde edilen olgularda %90 oranında moleküler remisyon elde edildiği bildirilmiştir (1). ATRA'nın jelatin kapsül şeklinin bölünmeye uygun olmaması, doz ayarlanması ve oral kullanımı özellikle küçük çocuklarda tedavide karşılaşılan sorunlardandır. Hidrojenize bitkisel yağda çözünen bir molekül olan ATRA ile süspansiyon elde edilebilir. Bu olguda, ATRA'nın küçük yaştaki çocuklarda, hidrojenize bitkisel yağda çözelti şeklinde hazırlanarak uygun dozda verilebileceği gösterilmiştir.

## Kaynaklar

1. Conneely SE, Stevens AM. Advances in pediatric acute promyelocytic leukemia. Children 2020;7:2-11.
2. Gibson BSK, Wheatly K, Hann IM, et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials, for the United Kingdom Childhood Leukaemia Working Party, and the Dutch Childhood Oncology Group. Leukemia 2005;19:2130-8.
3. Erkut N, Akıdan O, Batur DS, et al. Akut promiyelositik hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları: Tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2017;1:43-8.
4. Gurnari C, Voso MT, Girardi K, et al. Acute promyelocytic leukemia in children: A model of precision medicine and chemotherapy-free therapy. Int J Mol Sci 2021;22:642.
5. Strickley RG. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. Pharm Res 2004;21:201-30.

# Akut Lenfoblastik Lösemili Adölesan Olguda Osteonekroz

**Şebnem Yılmaz**

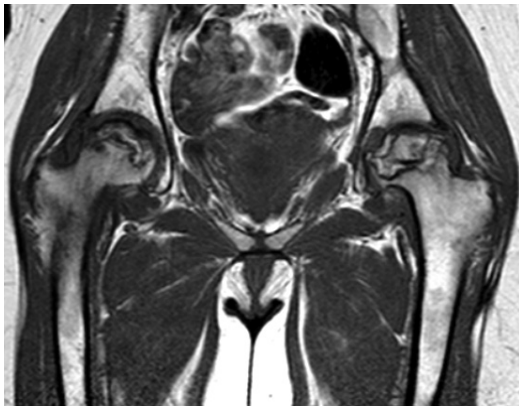
*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*

## Giriş

Kür oranının çok yüksek olduğu çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde (ALL) tedavi ile ilişkili uzun dönem yan etkiler de giderek önem kazanmaktadır. Önemli sekellere yol açarak yaşam kalitesini azaltabilen bir tedavi komplikasyonu olan osteonekroz (ON) ALL'li çocuk ve adölesanlarda sık görülmektedir. Burada kliniğimizde tedavi edilen ve bilateral total kalça protez ameliyatı gerektirecek ON gelişimi olan ve hasta ve ebeveynlerinden sunum yapılması için onam alınmış olan adolesan bir ALL olgumuzu sunmaktayız.

## Olgu Sunumu

Birkaç haftadır olan halsizlik, ateş ve bacaklarda ağrı yakınması ile getirilen on dört yaşındaki kız olguya B öncül hücreli ALL tanısı kondu. Santral sinir sistemi tutulumu saptanmayan, t(12,21), t(9;22) ve t(4;11) negatif saptanan olgunun 8. gün prednizolon yanıtı iyi idi ve indüksiyon sonunda kemik iliğinin tam remisyonda olduğu görüldü. Olgu ALL-BFM 95 protokolü ile orta risk grubunda tedavi edildi. Kemoterapi aldığı dönem boyunca kan basıncı yüksekliği gelişmedi. İdame tedavisinin birinci yılında yürüme ile her iki kalçada ağrı yakınması başladı. Ağrının özellikle hareketsiz kaldıktan sonra yürümeye başladığında olduğunu, yürümekle hafiflediğini belirtiyordu. Muayenede kalça eklem hareket açıklığı olağandı, ancak fleksiyon ve abdüksiyonda ağrı ve kalça eklemi üzerine basmakla hassasiyet mevcuttu. Kalçanın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde femur epifizlerinde yükseklik kaybı, sklerotik değişiklikler, eklem aralıklarında daralma ve sinoviyal sıvı izlenerek bilateral femur avasküler nekroz ile uyumlu bulundu (Şekil 1). Dual energy X-ray absorptiometry ile kemik yoğunluğu ölçümünde düzeltilmiş Z-skoru -0,45 ile normal



**Şekil 1.** Kalça manyetik rezonans görüntülemede bilateral femur başı avasküler nekrozu

bulundu ve bu nedenle osteoporoza yönelik bir ilaç tedavisi başlanmadı. Yürüme ile bilateral kalça ağrısının belirgin bir şekilde devam etmesi sebebiyle olguya idame tedavisinin kesilmesinden sonraki dönemde ortopedi tarafından bir yıl ara ile (16 ve 17 yaşında iken) hem sağ hem sol total kalça protezi ameliyatı yapıldı. Olgunun ameliyatlar sonrasında kalça ile ilişkili tüm yakınmaları geriledi. Halen sağ ve sağlıklı olarak izlemine devam edilmektedir.

## Tartışma

ALL tedavisi ile ilişkili ON insidansı çalışma grupları ve tedavi protokollerine göre değişmekte, literatürde %1,6-17,6 şeklinde bildirilmektedir. Adölesan yaş en önemli risk faktörü olarak belirlenmiş olup, 10 yaş ve üzerindeki çocuklarda gelişim riskinin belirgin arttığı görülmektedir. Kız çocuklarında en sık 10-14 yaş arasındakilerde ON gelişimi görülürken, erkeklerde risk en çok 15 yaş üzerinde artmaktadır. ON daha çok uzun kemik epifiz ve metafizinde oluşmaktadır ve diz ile kalça en sık etkilenen eklemlerdir. ON patogenezi tam olarak anlaşılmamakla birlikte birçok faktör tartışılmaktadır, bunların arasında kemik dokuda kan akımını bozan damar içi koagülasyon/embolizm ve intramedüller basınç artışı sayılmaktadır. Ek olarak kemoterapinin kemik iliği ve kemik hücrelerine doğrudan toksisitesinin kemik bütünlüğünü bozarak ON gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (1,2). Kemik ve kemik iliğini besleyen arteriyollerdeki damar düz kası ve endotel hücre hasarı şeklinde olan arteriyopatinin steroid ilişkili ON'nin başlatıcı lezyonu olduğu bir çalışmanın verileri ile gösterilmiştir (3). Tedavi ilişkili damar disfonksiyonunun erken bir göstergesi olarak, steroid tedavisi ile gelişen hipertansiyonun ON ile ilişkili olabileceği hipotezi ile 10 yaşından büyük 254 ALL tanılı çocuğun semptomatik ON gelişimi açısından retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada ON'nin kızlarda ve beyaz ırkta anlamlı olarak daha fazla geliştiği, yaş, risk grubu ve beden kitle endeksi ile ilişkili olmadığı gösterilirken, hipertansiyon modifiye edilebilir bir risk faktörü olarak belirlenmiş. Bu çalışmada semptomatik ON'nin kan basıncı yüksekliği olan olgularda normotansif olgulara göre anlamlı olarak daha sık geliştiği gösterilmiş (4). Aynı araştırmacılar fare ON modelinde altı hafta deksametazon ve asparaginaza ek olarak antihipertansif ilaç verildiğinde ON gelişim sıklığının anlamlı şekilde azaldığını izlemiş (5). Çalışmacılar etkin kan basıncı kontrolünün ALL'li çocuklarda ON sıklığını azaltabileceği yorumunu yapmışlar.

ALL'de ON cerrahi tedavisinde erken dönemlerde femur başı nekrozunda kor dekompresyon cerrahisi uygulanabilmekte, geç dönemlerde ise total kalça artroplastisi en iyi tedavi seçeneği olarak görünmektedir. Erişkin erken dönemde femur başı ON olgularında kor dekompresyon cerrahisi ile birlikte mezenkimal kök hücre uygulamalarının da yararlı ve güvenli olduğu bildirilmiştir, çocuk olgulardaki uygulama konusunda henüz yeterli veri yoktur.

ALL tedavisinde çocukların MRG ile taranarak erken asemptomatik ON olgularının saptanmasına ve ON progresyonu ve fonksiyonel kaybın önlenmesine yönelik çeşitli çalışmalar sürdürülmektedir.

## Kaynaklar

1. Kunstreich M, Kummer S, Laws HJ, et al. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2016;101:1295-305.
2. Kuhlen M, Kunstreich M, Krull K, et al. Osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic challenge. Blood Adv 2017;1:981-94.

3. Saito S, Ohzono K, Ono K. Early arteriopathy and postulated pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. The intracapital arterioles. Clin Orthop Relat Res 1992;98-110.
4. Janke LJ, Van Driest SL, Portera MV, et al. Hypertension is a modifiable risk factor for osteonecrosis in acute lymphoblastic leukemia. Blood 2019;14:983-6.
5. Janke LJ, Liu C, Vogel P, et al. Primary epiphyseal arteriopathy in a mouse model of steroid-induced osteonecrosis. Am J Pathol 2013;183:19-25.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı Alan Hastada Tümör Lizis Sendromu ve Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu Birlikteliği

**Şefika Akyol**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*

## Giriş

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), ilk defa 1996'da, farklı nedenler ile hastanede yatan on beş hastada bilinç değişikliği, baş ağrısı, nöbet geçirme, görme bozuklukları/kaybı ve kraniyal görüntülemelerde posterior lökoensefalopati bulguları saptanan geri dönüşlü bir durum olarak tanımlanmıştır (1). Literatürde PRES ile ilşkili bulunan pek çok predispozan durum bildirilmiştir. Bunlar; kanser tanısının kendisi, kanser ilişkili sitotoksik ve immünosüpresif tedaviler, solid organ ve kemik iliği transplantasyonu ve böbrek hastalıkları olarak sayılabilir (2). Burada, lösemi tanısı almış ve tümör lizis sendromu olan bir hastada gelişmiş olan PRES klinik ve radyolojik bulguları ile sunulacaktır.

## Olgu Sunumu

Dört yaşında erkek hastanın üç haftadır devam eden ateş yüksekliği, halsizlik ve karın ağrısı yakınmaları mevcuttu. Fizik bakısında, genel durumu iyi, servikal bölgede bilateral multipl mikro lenfadenopatileri mevcuttu. Karaciğer kot altında 4 cm palpabl, dalak non-palpabl ve traube açıktı. Hastanın tam kan sayımında hemoglobin: 7,1 g/dL, kırmızı kan hücresi: 2,87x$10^6$/$mm^3$, ortalama eritrosit hacmi: 76,4 fL, ortalama korpusküler hemoglobin: 24,8 pg, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu: 32,5 g/dL, kırmızı hücre dağılım genişliği: %21,3, lökosit: 84.600/$mm^3$, trombosit sayısı: 73.000/$mm^3$, ortalama trombosit hacmi: 5,6 fL olarak saptandı. Biyokimyasında; laktat dehidrogenaz: 745 U/L, ürik asit: 5,79 mg/dL, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Periferik yaymasında gevşek kromatin ağına sahip, çekirdek sitoplazma ayrımı yapılamayan atipik özellikte lenfositler izlendi. Kemik iliği aspirasyonunun, L1 tipi blastlar ile tamamen infiltre olduğu görüldü. Kemik iliğinin özel boyalarla incelenmesinde, periyodik asit-schiff ince granüler pozitif ve MPO negatifti. Akım hücre ölçer incelemesinde; CD10: %93,7, CD19: %98,7, HLA-DR: %98, TDT: %89 pozitif, B öncül ALL ile uyumlu bulundu. Beyin omurilik sıvısı patolojik incelemesinde blast saptanmadı. Retinal tutulum izlenmedi.

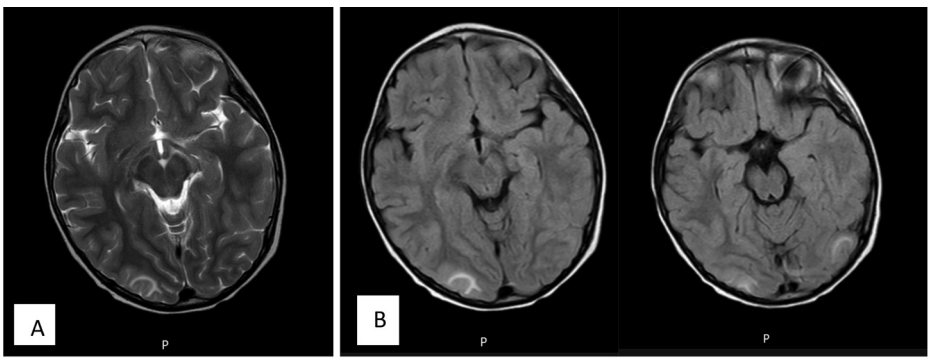
Hastaya, B-öncül hücreli ALL tanısı ile ALL BFM 2.000 protokolüne uygun olarak, intratekal tedavi yapılarak steroid başlandı. Tümör lizis sendromu profilaksisi açısından 3.000 mL/$m^2$/gün hidrasyon ve allopurinol

tedavisi başlandı. Hastanın kan fosfor düzeyi yüksek olması sebebiyle, fosfor kısıtlı diyete geçilip, tedavisine kalsiyum asetat ve sukralfat eklendi. Tedavisinin ikinci gününde, gün içerisinde bilinç değişikliği ve uykuya eğilimi ve ardından iki defa gözlerde sola deviasyon, ağızda yalanma-yutkunma hareketleri ve peroral siyanoz ile idrar inkontinansın eşlik ettiği nöbet izlendi. Hastanın nöbet sırasında bakılan tansiyon arteriyel değeri yüksek saptandı. Kan şekeri: 140 mg/dL ve kan gazı ile elektrolitleri normal sonuçlandı. Levetirasetam başlandı. Hasta izlem amaçlı pediatrik yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alındı ve kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapıldı, normal sınırlarda raporlandı. Pediatrik nefroloji ve nöroloji görüşleri ile hidrasyonu ve antihipertansif tedavileri düzenlendi. EEG normaldi. Kırk sekizlik saatlik YBÜ izleminde nöbeti tekrarlamadı. Hastanın BOS örneklemesi tekrarlandı ve direkt bakıda hücre görülmedi, BOS proteini 182,3 mg/dL artmış saptandı. Viral testler negatifti ve BOS kültürlerinde üreme olmadı. Nöbet geçirmesinin 4. gününde kraniyal MRG tekrarlandı. Yeni saptanan "her iki serebral hemisfer parietoksipitalde subkortikal beyaz cevher yerleşimli vasojenik ödeme ait difüzyon ve T2 sinyal artışı PRES ile uyumlu olarak yorumlandı (Şekil 1). Hastanın normotansif seyri için antihipertansiflerine ve profilaktik antiepileptik tedavisine devam edildi. İzlemde bilinç değişikliği, nöbet yakınmaları tekrarlamayan hastanın antiepileptik tedavisine sekiz ay devam edildi ve ardından azaltılarak toplam on ayda kesildi. Kontrol kraniyal MRG'de lezyonlarında gerileme izlendi. Hastanın idame tedavisi tamamlandı ve poliklinik izlemleri halen devam etmektedir.

## Tartışma

PRES, heterojen etiyolojik nedenlere bağlı görülen, klinik ve radyolojik bir sendromdur. Reversibl posterior serebral ödem sendromu, posterior lökoensefalopati sendromu, hiperperfüzyon ensefalopatisi, beyin kapiller kaçış sendromu gibi farklı isimlendirmeler ile anılabilir. Öte yandan, klinik her zaman reversibl olmadığı gibi, radyolojik bulgular da her zaman beyaz cevher ve beynin posterior bölgelerine sınırlı değildir (1).

PRES etiyolojisinde, farklı klinik durumların predispozan olduğu bildirilmiştir. Çocukluk çağında sıklıkla hematolojik-onkolojik hastalıklar ve tedavileri ile birlikte görülür. PRES insidansı net olarak bilinmemekte ve giderek artan sayılarda olgu serileri yayınlanmaktadır. Son olarak, Türkiye'deki Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Merkezleri'nin yayınlamış olduğu olgu serisinde sunulan 58 hastanın 38'i (%65,5) ALL tanısına sahip




**Şekil 1.** A-T2 ağırlıklı görüntülerde parieto-oksipital bölgede sinyal artışı, B-FLAİR sekanslarında parieto-oksipital bölgedeki ince periferik sinyal değişiklikleri

olup PRES geliştirmiştir (2). Literatürde ALL hastalarında PRES insidansı %1,6-4,5 arasındadır ve ileri yaş, T-hücre immünofenotipi, santral sinir sistemi tutulumu ve yüksek risk blok tedavileri almış olması artmış risk ile birlikte bulunmuştur (3).

Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Endotel disfonksiyonu ile serebral hiperperfüzyon ve otoregülasyonun bozulması suçlanmaktadır. Hipertansiyon ve sitotoksik tedavilerin mekanizmayı tetiklediği öne sürülmüştür (4). Normal serebral otoregülasyonda, arteriyoller konstrüksiyon ve dilatasyon ile sabit serebral kan akışını korur. Fakat PRES'de, bu mekanizmanın bozulması ile, kan basıncı serebral otoregülasyon üst sınırını aştığında serebral hiperperfüzyon geliştiği ve kan beyin bariyerinin bozulup beyin parankimi içine intravasküler sıvı ve kan ürünlerinin ekstravaze olduğu düşünülmektedir (5). Bununla birlikte, normotansif veya hipotansif hastalarda da PRES gelişebilir ve çocukluk çağında yetişkinlere göre daha düşük kan basınçlarında görülebilir (6). Endotel disfonksiyonu, çocukluk çağında özellikle sitotoksik tedaviler ile ilişkili PRES patofizyolojisinde suçlanan bir diğer mekanizmadır. Sitotoksik tedaviler vasküler endotelyum üzerinde doğrudan toksisite ile kapiller ekstravazasyona, kan-beyin bariyerinin bozulmasına ve aksonal şişmeye yol açarak vazojenik ödemi tetikleyebilir. Normotansif bireylerde ve ilaçların toksik olmayan seviyelerinde ortaya çıkabilir (1,3). Serebral iskemi, bir diğer mekanizma olarak ele alınabilir. Düzensiz serebral otoregülasyonun reaktif vazokonstrüksiyonuna neden olarak serebral iskemi sebebi olabileceği düşünülmektedir (7). Fakat, az sayıdaki sınırlı patolojik ve radyonüklid çalışmalarda, iskemiden ziyade serebral hiperperfüzyonun majör bir mekanizma olduğu düşünülmüştür (8,9). Ayrıca hiponatreminin, beyinin osmolaritesinin bozulması ve su kanallarının aktivasyonu ile, patogeneze katkısı olduğu düşünülmektedir (10,11).

En sık görülen klinik semptom nöbetlerdir ve farklı EEG bulguları ile birliktedir. Semptomatik tedavinin ardından antiepileptiklerin azaltılarak kesilmesi ve EEG ile kraniyal MRG takipleri önerilmektedir. Lakin bazı hastalarda nöbetlerin devam etmesi ve epilepsi tanısı ile izlem söz konusu olduğundan, PRES etkilerinin araştırılacağı daha uzun soluklu çalışmalara ihtiyaç vardır (12,13). Hastamızda da bilinç düzeyinde değişiklik, uykuya eğilim ve ardından jeneralize nöbet görüldü. Hastanın akut nörotoksisitesi gelişmiş olduğundan rutin kan tetkikleri incelenmesi, EEG ve lomber ponksiyon ile BOS'nin enfeksiyöz etiyolojiye yönelik değerlendirmesi yapıldı. EEG normal sınırlardaydı. Hiponatremi ve anormal laboratuvar bulgusu saptanmadı. Akut dönemde çekilen kraniyal MRG normal izlendi fakat bilinç düzeyinde değişiklikler, konvülziyon, tansiyon arteriyel yüksekliği ve BOS'da protein yüksekliği ile ön tanıda PRES düşünüldü. YBÜ desteği de alınarak tansiyon ve nöbet kontrolü sağlandı. İndüksiyon tedavisinin 2. gününde olan hasta yalnızca prednizolon almaktaydı. Steroidlerin, dolaylı olarak, kan basıncındaki artışa bağlı PRES riskini artırdığı düşünülmektedir (14). Ayrıca baş ağrısı ve görme bozuklukları olası diğer klinik bulgulardır.

PRES'de radyolojik bulgular, bilgisayarlı tomografide de anlaşılabilir olmasın karşın, MRG'de en iyi tanımlanır ve her olguda mutlaka MRG yapılmalıdır. Tipik bulgular, arka serebral hemisferlerde, özellikle parieto-oksipital bölgelerde iki taraflı beyaz cevher ödemi alanlarıdır, ancak varyasyonlar meydana gelebilir. Beyaz cevher ödemi tipik olarak her iki arka serebral hemisferde en belirgindir, ancak oksipital lobun kalkarin ve paramedian kısımları genellikle korunur, böylece PRES, bilateral posterior serebral infarktüslerden ayrılabilir. Ayrıca, PRES'de gri cevherin göreceli olarak korunmuş olması da, tablonun posterior serebral arter infarktüslerinden ayrılmasında yardımcıdır. Vazojenik ödemin yaygınlığı, daha kötü klinik sonuçlar ile ilgilidir ancak klinik tablonun ciddiyeti ile ilişkilendirilmemiştir (1,6,15). En sık görülen MRG bulguları, T2 ağırlıklı görüntülerde, fokal ya da birleşen sinyal artışıdır. Ayrıca FLAİR sekansları ile ince periferik lezyonlar

tespit edilerek T2 duyarlılığı artırılabilir. Beyincik ve beyin sapının tutulumu yaygındır. İzole veya baskın arka fossa lezyonları, nadir olmakla birlikte, giderek artan sayıda raporlanmaktadır (6,16). Hastamız, nöbet geçirmesinin ardından 4. günde tekrar kraniyal ve difüzyon MR ile değerlendirilmiş ve bilateral serebral hemisfer parietoksipital alanlarda subkortikal beyaz cevher yerleşimli vasojenik ödeme ait difüzyon kısıtlılığı ve T2 sinyal artışı saptanmıştır.

PRES potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir durumdur. Bu nedenle hızlı tanınması ve agresif semptomatik tedavi verilmesi gereklidir. Hastamızda antihipertansif ve antiepileptik tedavi ile stabilizasyonun ardından nöbet tekrarı yaşanmadı. Bu olgu takdiminin akademik amaçlı kullanımı için hasta ebeveynlerinden aydınlatılmış onam alınmıştır.

## Kaynaklar


1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996;334:494-500.
2. Bilir ÖA, Dikme G, Malbora B, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood hematological/oncological diseases: multicenter results. J Pediatr Hematol Oncol 2021;43:e462-5.
3. Anastasopoulou S, Eriksson MA, Heyman M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics, risk factors, course, and outcome of disease. Pediatr Blood Cancer 2019;66:e27594.
4. Arzanian MT, Shamsian BS, Karimzadeh P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric hematologic-oncologic disease: literature review and case presentation. Iran J Child Neurol 2014;8:1-10.
5. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. Stroke 1984;15:413-6.
6. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. Lancet Neurol 2015;14:914-25.
7. Mukherjee P, McKinstry RC. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: evaluation with diffusion-tensor MR imaging. Radiology 2001;219:756-65.
8. Lanzino G, Cloft H, Hemstreet MK, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy following organ transplantation. Description of two cases. Clin Neurol Neurosurg 1997;99:222-6.
9. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. AJR Am J Roentgenol 1992;159:379-83.
10. Jeon JS, Park SP, Seo JG. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to hyponatremia. J Epilepsy Res 2014;4:31-3.
11. Aulakh P, Fatakhov E, Koch CF, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome with documented hyponatraemia. BMJ Case Rep 2013; 2013:bcr2013009311.
12. Zama D, Gasperini P, Berger M, et al. Supportive Therapy Working Group of Italian Pediatric Haematology and Oncology Association (AIEOP). A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centres: The challenge of posterior reversible encephalopathy syndrome. Eur J Haematol 2018;100:75-82.
13. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. J Neurol 2017;264:1608-16.
14. How J, Blattner M, Fowler S, et al. Chemotherapy associated posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report and review of the literature. Neurologist 2016;21:112-7.
15. Mueller-Mang C, Mang T, Pirker A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: do predisposing risk factors make a difference in MRI appearance? Neuroradiology 2009;51:373-83.
16. de Seze J, Mastain B, Stojkovic T, et al. Unusual MR findings of the brain stem in arterial hypertension. AJNR Am J Neuroradiol 2000;21:391-4.

# Port Kateter Uygulamasında Nadir Bir Komplikasyon: Kateter Embolisi

Şeyma Ünüvar Gök[1], Vehbi Doğan[2], Sercan Tak[3], Nergiz Öner[1]

*[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*
*[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Ankara*
*[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Kalp Damar Cerrahisi Bölümü, Ankara*

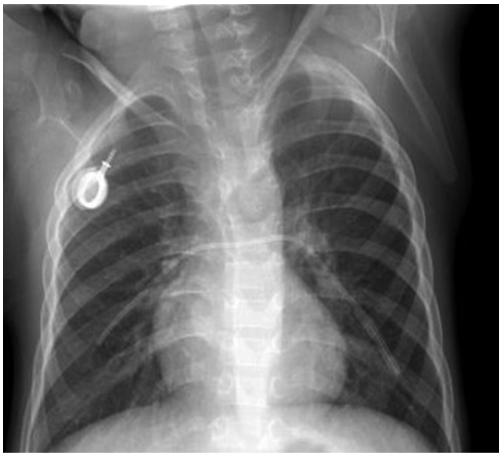
## Giriş

Lösemi tedavisinde uzun süreli damar yolu ihtiyacı sebebiyle, hastanın yaşam ve tedavi kalitesini artırmak amacıyla venöz kateterler tercih edilmektedir. Bununla birlikte kateter kullanımına bağlı olarak kateter ilişkili komplikasyonlarda da artış görülebilmektedir. Katetere bağlı perioperatif ve erken dönemde; girişim yerinde hematom, arter/ven yaralanması, hava embolisi, pnömotoraks/hemotoraks, aritmi, kateter malpozisyonu görülebilir. Geç dönemde ise enfeksiyon, kateter trombozu, sıvı ekstravazasyonu, kateterin kırılması ve embolisi, port tamburunun ters dönmesi komplikasyonlar arasında sayılabilir. Kateter kırılmasına bağlı emboli nadir görülmekle beraber pulmoner arter embolisi, sepsis, aritmiler ve caval venin perforasyonu gibi ciddi morbiditelere ve mortaliteye sebep olabilir (1). Bu nedenle oldukça ciddi ve hızlı yönetilmesi gerekir. Bu yazıda trizomi 21 ve akut miyeloblastik lösemi (AML) sebebi ile takip edilirken port kateterin kırılmasına bağlı emboli gelişen nadir bir olgu ve yönetiminin paylaşılması amaçlanmıştır. Hastadan onam alınmıştır.

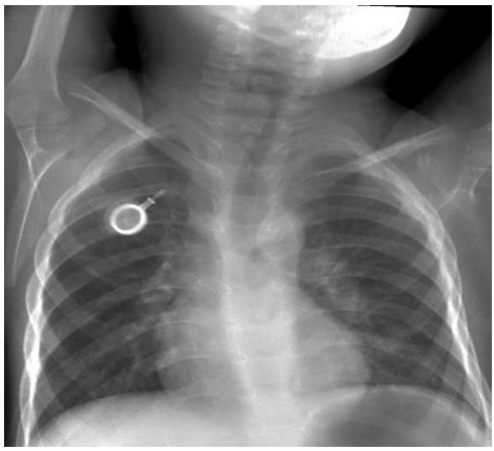
## Olgu Sunumu

Dört yaşında Down sendromu ile takip edilen erkek hasta ateş şikayeti ile başvurduğunda trombositopeni saptanması üzerine tarafımıza refere edildi. Periferik yayma incelemesinde %30 blastik hücre görülmesi üzerine kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi yapıldı. Hastaya AML tanısı ile AML-Berlin-Frankfurt-Münster 2012 protokolu başlandı. Hastanın damar yolu problemi olması sebebiyle port kateter takıldı. Port kateterin dördüncü ayında, hastanın solunum sıkıntısı olması üzerine çekilen arka-ön akciğer grafisinde, kateterin koparak sağ ventriküle yerleştiği görüldü (Şekil 1). Elektrokardiyografide, kateter parçası sağ pulmoner arter içerisinde embolize olduğu gözlendi (pinch-off sendromu). Hasta girişim yapılması amacıyla kardiyoloji kateter ünitesine refere edildi. Anjiyogramlarda kopan kateterin bir ucunun sağ pulmoner diğer ucu sol pulmoner arter içinde olduğu görüldü. 5F sağ koroner arter kateteri ile vena kava inferior, sağ atriyum, sağ ventrikül ve pulmoner artere girilerek pulmoner arterde bulunan kateter parçası yakalanıp femoral vene

kadar çekildi. Femoral vende iken cut-down açılıp kateter dışarı alındı. Yapılan işlemle ilgili komplikasyon görülmeden başarılı bir şekilde çıkarıldı (Şekil 2).



**Şekil 1.** Kırılan kateterin pulmoner artere embolisinin arka-ön akciğer grafi görüntüsü



**Şekil 2.** Kırılan kateterin çıkarılma sonrası arka-ön akciğer grafisi görüntüsü

## Tartışma

Uzun süreçli lösemi tedavilerinde, venöz kateter kullanımı, hasta yaşamının ve tedavinin kalitesini artırdığı için sıklıkla tercih edilmektedir. Port kateterin klavikula ile 1. kaburga arasında sıkışması veya omuz hareketlerinin mekanik etkisi sonucu, kateter kopması (pinch-off sendromu) veya kateter kırılması gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (2). Kateter kopması veya kırılması; takıldıktan sonra akut dönemde görülebileceği gibi kronik dönemde de olabilir. Zamanında fark edilmesi ve erken müdahale edilmesi hayat kurtarıcıdır. Kateter parçasına erken dönemde müdahale edilmezse endotelize olur ve çıkarılma şansı genelde kaybolur (3,4).

Kateter takıldıktan sonra grafiler ile kateterin yeri ve bütünlüğü mutlaka kontrol edilmelidir. Ayrıca kullanım süresince de grafilerle aralıklı değerlendirme yapılması tedavi güvenliği sağlar. Kateter kopması veya kırılması tanısı için genellikle akciğer grafileri yeterli olmaktadır. Kırılan veya kopan kateter uçlarının, perkütan yollarla çıkarılması girişimsel radyolojinin gelişmesi ile cerrahi tekniklerin önüne geçmiştir (5). Günümüzde cerrahi yöntemler ise, kateterin perkütan çıkarımı uygun olmadığı durumlarda tercih edilmekte ve başarı ile uygulanmaktadır.

## Kaynaklar

1. Al IO, Bayram C, Ersoy G, et al. A rare late complication of port catheter implantation: embolization of the catheter. Turk J Haematol 2018:35:142.
2. Machat S, Eisenhuber E, Pfarl G, et al. Complications of central venous port systems: a pictorial review. Insights Imaging 2019;10:86.

3. Mazel JW, Idenburg FJ, Van Delden OM. Catheter fracture and embolization: A rare complication of a permanent implanted intravenous catheter system. Ned Tijdschr Geneeskd 2000;144:1360-3.
4. Seelig SK, Klingler PJ, Waldenberger P. Spontaneous rupture and embolization: A rare complication after port catheter implantation. Dtsch Med Wochenschr 2000;125:628-32.
5. Selvakumar VPP, Acharya RP, Bhamri N. Pinch-off syndrome and fracture embolization: a preventable complication of TIVADS. Indian J Surg Oncol 2019:10:77-9.

# Lösemi Tedavisi Sırasında Gelişen Nadir Komplikasyon: Bilateral Vokal Kord Paralizisi

**Şifa Şahin[1], Serap Karaman[1], Levent Aydemir[2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*
*[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Lösemi, çocukluk çağının en sık görülen malignitesi olup, tedavi protokolleri lösemi tipine ve risk grubuna göre farklılık gösterir. Tedavi süresince kemoterapi uygulamaları ile birlikte tetkik için sık kan alınması, kan ürünleri ve sıvı desteği verilmesi gereklidir. Bu süreci, sadece periferik kan damarlarını kullanarak yönetebilmek çok zordur. Hasta konforunun yanı sıra tedavinin rahat uygulanabilirliği ve sürdürülebilirliği açısından, bu hastalarda santral venöz kateterler (SVK) kullanılmaktadır. Kullanım amacına ve süresine bağlı olarak port kateter, geçici veya kalıcı kateterler tercih edilir. Çocuklarda sık olarak internal juguler ven ve subklavian ven, daha nadir olarak femoral ven kullanılmaktadır. İnvaziv bir girişim gerektiren kateter takılması, tecrübeli ellerde kolayca yapılan bir işlem iken, bazen istenmeyen komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlar, kateterin takılması sırasında olabileceği gibi, bazen de hasta izlemi sırasında gelişebilir. Bu olguda kateter takılması ile gelişen nadir bir komplikasyon hasta onamı alınarak sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Beş yaşında erkek hasta, bir gündür olan ateş, öksürük şikayetleri ile acil polikliniğine başvurdu. Tam kan sayımında lenfositoz ağırlıklı lökositoz (40.000/u/L), normokrom normositer anemi (hemoglobin: 9,7 gr/dL, ortalama eritrosit hacmi: 78 fL) ve trombositopeni (69.000/uL) saptandı. Biyokimyasal tetkiklerde laktat dehidrogenaz: 693 IU olup, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler normal idi. Periferik yaymada dar sitoplazmalı, gevşek kromatinli blastik hücreler görüldü. Kemik iliği aspirasyonu yapılarak Common B-akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı konan hastaya ALL-Berlin-Frankfurt-Münster 2000 tedavi protokolü başlandı. Tedavinin 13. gününde hastaya genel anestezi altında sağ subklavien venden kalıcı tünelli SVK takıldı. Kateterin takılmasının 25. gününde sağ ön servikal alanda deri altında kateter ucu palpe edildi. Çekilen akciğer grafisinde kateterin deri altına kadar geri geldiği görüldü. Bu nedenle Doppler ultrasonografi yapıldı, tromboz olmadığı görülerek kateter çıkarıldı. Beş gün sonra hastaya tekrar ameliyathane koşullarında genel anestezi altında kalıcı tünelli kateter (Hickman) takıldı. Ancak ameliyathanede uyandırma sırasında hastanın stridoru gelişti. Acil resüsitasyon odasında yoğun anti-ödem tedavi (deksametazon, inhaler adrenalin) ile kısmi düzelme ile servise alındı. Oda havasında satürasyon

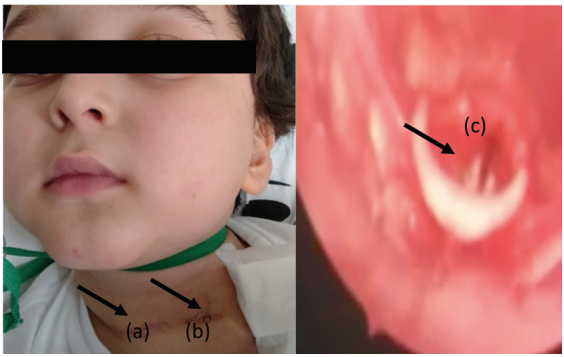
%95, dakika solunum sayısı 20/dk idi; fizik muayenede solunum sesleri kaba, inspiryumda belirgin stridoru ve ses kısıklığı vardı. Çekilen akciğer grafisinde özellik saptanmadı. Ancak hastanın özellikle uyku sırasında stridoru artış eğilimindeydi ve su içerken öksürük krizleri olmaktaydı. Acil yapılan kulak burun boğaz (KBB) değerlendirmesinde stridor sebebinin entübasyon sonrası gelişen vokal kord ve subglottik bölgede gelişen ödeme bağlı olduğu düşünüldü. Anti-ödem tedavisine devam edildi. Hasta 1 mL/kg/dk nazal yüksek akışlı oksijen desteği ile takip edilmekte iken, iki gün sonra solunum sıkıntısında artış oldu. Anamnez derinleştirildiğinde beslenme sırasında şüpheli katı besin aspirasyonu olduğu öğrenildi. Çekilen akciğer grafisinde özellikle sol alt lobda belirgin olmak üzere ciddi infiltrasyon alanı mevcuttu (Şekil 1). Kan gazı incelemesi olağandı. Koronavirüs hastalığı-2019-polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve diğer solunum yolu viral PCR incelemesinde herhangi bir etken izole edilmedi. Boyun ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile ileri inceleme yapıldı. Sol alt lobda belirgin olmak üzere bilateral bazallerde konsolidasyon alanları görüldü. Aspirasyon pnömonisi veya atipik pnömoni etkenleri olabileceği düşünüldü. Enfeksiyon bilim dalı ile de konsülte edilen hastanın antimikrobiyal tedavisi genişletilerek meropenem, teikoplanin, kaspofungin, trimetoprim-sülfemetaksazol ve azitromisin olarak düzenlendi. Boyun BT'de glottik düzeyde daralmış pasaj izlenen hasta, KBB birimi ile tekrar konsülte edilerek fleksible endoskop ile değerlendirildi. Hastanın vokal kord hareketlerinin belirgin kısıtlı olduğu, paramedian pozisyonda kaldığı belirlendi. Etiyolojide entübasyona bağlı olarak gelişen krikoarytenoid eklem subluksasyonu da olabileceği belirtildi. Solunum eforunu artırabilecek ağlama, yürüme gibi durumlardan kaçınılması, solunum sıkıntısının derinleşmesi ve klinik tabloda bozulma halinde acil trakeotomi veya entübasyon ile hastanın takip edilmesi gerektiği belirtildi. Mevcut pulmoner parankimal hastalık etiyolojisini aydınlatmak, vokal kordların alt kısmının anatomisini değerlendirmek ve şüpheli aspirasyon öyküsünü netleştirmek amacıyla hastaya fleksibl bronkoskopi yapıldı.




**Şekil 1.** Sol alt lobda belirgin olmak üzere bilateral pnömonik infiltrasyon alanları

Bronkoskopide vokal kordlar orta hatta birleşmiş durumda ve hareketleri minimal görüldü. Her iki alt hava yollarında şeffaf sekresyonlar mevcut idi. Yabancı cisim seçilmedi. Bronkoalveolar lavaj yapıldı, galaktomannan pozitif saptanarak vorikonazol tedavisine; sitomegalovirüs (CMV) DNA pozitifliği sebebiyle de intravenöz gansiklovir tedavisine geçildi. Plazmada ise galaktomannan da, CMV DNA da negatif saptandı. Hastanın inspratuvar stridoru uykuda belirgin olmak üzere devam etmekteydi. Vokal kordların paralizisi ile vinkristin kemoterapisinin de bu tabloyu artırmış olabileceği düşünüldü ve çocuk nörolojisi ile de konsülte edildi. Boyun manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde, hasarı açıklayacak nörolojik patoloji düşünülmedi. KBB ile yakın takip edilen hasta konseyde tartışılarak ameliyathane koşullarında sedasyon ile endoskop yapılmasına karar verildi. Endoskop incelemesinde vokal kordların

paralize olması ve boyunda bilateral tünelli kalıcı venöz kateter uygulamasına sekonder görülen skar dokusu da incelenerek, mevcut durumun bilateral süperior laringeal sinir hasarına bağlı bilateral vokal kord paralizisi olduğu sonucuna varıldı (Resim 1). Üç haftalık deksametazon tedavisi ve gece non-invaziv mekanik ventilasyon (BPAP) desteği ile stridorun takibinin yapılması önerildi. Hastanın şikayeti steroid tedavisi ve pozitif basınç ile izlem sonrasında geriledi. Bu süreçte hastanın ALL tedavisine devam edildi; protokol 1 faz 2 tedavisi sonrası BPAP cihazı eğitimi verilerek ve ses terapisi önerisiyle taburcu edildi. Ayaktan takip edilen hastanın bu süreçte kemik iliği remisyonda, stridoru azalmış olup zamanla solunum yollarının anatomik olarak genişlemesi ile gece BPAP desteği kalmamıştır. Ses kısıklığı azalarak devam eden hasta, idame tedavisi almakta olup, ayaktan poliklinik takibine devam etmektedir.




**Resim 1.** (a) ve (b) Bilateral servikal kesi. (c) Bilateral vokal kordlar orta hatta sabit, hareketsiz

## Tartışma

SVK'nin takılması sırasında mekanik, enfeksiyöz ve tromboembolik komplikasyonlar gelişebilir. Mekanik komplikasyonlar arasında komşu sinir ve damar yaralanmaları, kateter malpozisyonu, pnömotoraks, hemotoraks ve aritmi gelişmesi sayılabilir. Vokal kord paralizisi; ses kısıklığı, stridor gibi şikayetlerin yanı sıra yaşamı tehdit edebilecek düzeyde ciddi tabloya neden olabilen bir komplikasyondur.

Vokal kord paralizilerinde en sık neden, iatrojenik travmalardır. Etiyolojide en sık tiroid cerrahisi olmak üzere, özofagus, kalp, akciğer cerrahileri, endolaringeal tüp ile entübasyon, boyun disseksiyonu gibi işlemler yer almaktadır. Genellikle tek taraflı olup boyun bölgesini içeren tiroid cerrahisi gibi operasyonlarda laringeal sinir hasarı sonucu gelişir (1). Nadir de olsa bilateral olabilir. Santral venöz kateter takılması sonucu gelişen vokal kord paralizisi olguları bildirilmiştir. Pamukçu ve ark. (2), akut böbrek yetmezliği tanılı bir olguda sağ internal juguler vene hemodiyaliz kateteri yerleştirilmesi sonucu stridor ve ses kısıklığı geliştiğini; tablonun saatler içinde kendiliğinden gerilediğini, anestezik maddeye bağlı laringeal sinir hasarı olduğunu bildirmişlerdir. Bunun gibi tek taraflı laringeal sinir hasarının belirtildiği, tek taraflı vokal kord paralizisi olan olgular bildirilmiştir (3). Ayrıca kemoterapi verilebilmesi için uygulanan port uygulamalarında gelişen ses kısıklıkları ve vokal kord paralizisi komplikasyonlarının belirtildiği olgu serileri mevcuttur (4). Kateter yerleştirilmesine bağlı vokal kord paralizisinde, sinirde kalıcı bir hasar oluşmadıysa 6 ay-1 yıl kadar beklenebilir. Konservatif tedavi ile zamanla kendiliğinden düzelme gözlenebilir. Düzeltici cerrahi uygulamalarının ertelenmesi, hastanın yakın takibi ile mümkündür (5). Bu olgu sunumunda da kateter uygulamalarının nadir bir komplikasyonuna dikkat çekilmek istenmekle birlikte uygun destek tedavilerle düzelmenin olabildiği vurgulanmıştır.

## Kaynaklar

1. Caulley L, Johnson-Obaseki S, Luo L, et al. Risk factors for postoperative complications in total thyroidectomy: a retrospective, risk-adjusted analysis from the National Surgical Quality Improvement Program. Medicine (Baltimore) 2017;96:e5752. doi: 10.1097/MD.0000000000005752.
2. Pamukçu G, Gürü S, Aslan Taş E, et al. Transient vocal cord paralysis following central venous hemodialysis catheter insertion. Am J Emerg Med 2017;35:1790.e1-1790.e2. doi: 10.1016/j.ajem.2017.08.037..
3. Koduri S, Ng AKH, Roy D, et al. Ipsilateral vocal fold paralysis: An unusual complication of internal jugular tunnelled dialysis catheter insertion. J Vasc Access 2020;21:116-9.
4. Alazzawi S, Hindi K, Malik A, et al. Chemo-port insertion: A cause of vocal cord palsy. Laryngoscope 2015;125:2551-2.
5. Yalin SF, Alagoz S, Trabulus S, et al. Persistent hoarseness following catheter placement in a renal transplant recipient. J Vasc Access 2015;16:e79. doi: 10.5301/jva.5000352.

# Akut Lenfoblastik Lösemi İndüksiyon Kemoterapisi Sırasında Gelişen Sinüsoidal Obstrüksiyon Sendromu ve Defibrotid ile Başarılı Tedavisi

**Tayyibe Sever, Ülker Koçak**

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara*

## Giriş

Sinüsoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) kök hücre nakli sonrasında görülen, akut graft versus host hastalığı, engrafman sendromu, transplant ilişkili mikroanjiyopati gibi endoteliyal hastalıklar grubuna dahil bir komplikasyondur (1). Öngörülemeyen ve hayatı tehdit eden bu komplikasyon çocuklarda konvansiyonel kemoterapi sırasında da ortaya çıkabilir (2). Klinik olarak hepatomegali, sağ üst kadran hassasiyeti, asit, kilo ve karın çevresi artışı, transfüzyona yanıt vermeyen trombositopeni, sarılık ile karakterizedir. Özgün ve duyarlı laboratuvar veya görüntüleme belirteçleri olmadığı için SOS tanısı klinik olarak konur (3). Son 30 yıldır klinik pratikte Seattle ve Baltimore grubunun belirlediği klinik kriterlere göre tanı konulmaktadır (3). Ayrıca 2018 yılında Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Derneği (EBMT) tarafından çocuk hastalarda yeni SOS tanı kriterleri yayınlanmıştır (1). SOS tedavisinde mikrovasküler yapı üzerine antitrombotik, anti-iskemik ve anti-enflamatuvar etkisi olan defibrotid kullanılmaktadır. Bu yazıda akut lenfoblastik lösemi (ALL) kemoterapisi sırasında gelişen SOS olgunun klinik özelliklerini ve defibrotid ile tedavisini sunmayı amaçladık.

## Olgu Sunumu

On bir yaşında erkek hasta 10 gündür devam eden iştahsızlık, halsizlik ve travma olmaksızın başlayan sağ kalça ağrısı sebebi ile başvurduğu merkezde yapılan kan tetkiklerinde hemoglobin: 4,9 g/dL, lökosit sayısı: 38.710x$10^3$/µL, mutlak nötrofil sayısı: 540x$10^3$/µL, trombosit sayısı: 143.000x$10^3$/µL olması ve periferik kan yaymasında blastik hücreler görülmesi üzerine eritrosit replasmanı sonrası lösemi ön tanısı ile tarafımıza yönlendirildi. Soluk görünümde olan hastanın fizik muayenesinde karaciğerin kot altı 4 cm ele gelmesi dışında özellik saptanmadı. Periferik kan yaymasında %93 oranında ve kemik iliği aspirasyon yaymasında silme L1 tipi blast görüldü. Kemik iliği biyopsisinde immünohistokimyasal çalışmada blastik hücrelerde TdT ve Pax-5 pozitif saptandı. Akım hücre ölçer incelemede CD19, CD79a, TdT, CD22, CD33 ve CD34 pozitif olup bulgular prekürsör B ALL ile uyumlu olarak tespit edildi. Ekstramedüller tutulumu olmayan hastaya ALL-BFM-2000 protokolü protokol 1 faz 1 (prednizolon 28 gün, vinkristin x4, daunorubisin x4, L-asparaginaz

x8, intratekal metotreksat x3) başlandı. Sekizinci gün yapılan değerlendirmede steroide iyi yanıtlı olduğu görüldü. Tedavinin 26. gününde (vinkristin 3. doz, daunorubisin 3. doz, L-asparaginaz 5. doz sonrasında) batın sağ üst kadranda ağrı ve sarılık gelişti. Muayenesinde karaciğer üzeri hassas, karaciğer kot altı 4 cm ele geliyordu. Eş zamanlı biyokimyasal tetkiklerinde total bilirubin: 5,3 mg/dL, direkt bilirubin: 3,03 mg/dL, aspartat aminotransferaz: 61 U/L, alanin aminotransferaz: 113 U/L saptandı. Hepatite neden olabilecek primer hepatotrop virüslerden hepatit A virüsü, hepatit B virüsü, hepatit C virüsü ve sekonder hepatotrop virüslerden sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs, herpes simpleks virüs 1, 2, varisella zoster virüs, rubella ve rubeola virüs serolojileri negatif saptandı. Batın ultrasonografisinde (USG) asit görülmedi, karaciğer boyutu 18 cm (artmış) olarak saptandı. Doppler USG'de portal, hepatik ve splenik venler normal kalibrasyonda patent, portal vende akım hepatopedal yönde, akım hızı normal saptandı. Trombüs formasyonu ve kollateral oluşum saptanmadı. Trombosit sayısı hızla düşmekte olan, klinik ve laboratuvar bulguları ile Baltimore, Seattle ve EBMT kriterlerini sağlayan hastaya kemoterapiye bağlı SOS tanısı konularak defibrotid tedavisi başlandı. Eş zamanlı olarak sıvı ve sodyum kısıtlaması uygulandı. Defibrotid tedavisinin 5. gününden itibaren bilirubin değerlerinde düşme ve trombosit sayısında artış gözlendi. Karaciğer hassasiyeti ve büyüklüğü gerileyen, kliniğinde tam düzelme olan hastanın defibrotid tedavisi 10. günde kesildi. Hasta onamı alınmıştır.

## Tartışma

Olgumuzda ALL-BFM-2000 indüksiyon protokolünde vinkristin ve daunorubisin 3 doz, L-asparaginaz 5 doz sonrasında SOS gelişmiştir. Literatürde ALL indüksiyon kemoterapi sırasında SOS gelişimi daha önce de bildirilmiştir (2,4).

SOS klinik tanısı için modifiye Seattle, Baltimore ve EBMT kriterleri kullanılmakla beraber her üç grupta SOS gelişme zamanı için kök hücre nakli sonrasını esas almıştır (1,3). Hastamızda konvansiyonel kemoterapi sırasında bilirubin artışı, ağrılı hepatomegali ve refrakter trombositopeni gelişmesi SOS tanısını desteklemiştir. Bu bulguları olan ve kemoterapi alan hastalarda SOS yanında enfeksiyöz süreçler de akılda tutulmalıdır (2). Hastamızda bakteriyel enfeksiyon bulgusu yoktu ve hepatotrop virüs serolojileri negatif saptanmıştı.

SOS profilaksisinde ve tedavisinde defibrotid başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Literatürde kök hücre nakli sırasında en az 21 gün defibrotid profilaksisi önerilmektedir ancak SOS geliştiğinde tedavi süresi hakkında görüş birliği yoktur (2,5). Hastamızda klinik ve laboratuvar düzelme gerçekleşene kadar 10 gün defibrotid tedavisi uygulanmıştır.

## Sonuç

SOS'nin sadece kök hücre nakli sonrasında değil konvansiyonel kemoterapi sırasında da görülebilecek bir komplikasyon olduğu bilinmelidir. Bilirubin artışı, ağrılı hepatomegali ve transfüzyona refrakter trombositopeni olan kemoterapi alan hastalarda SOS tanısı akılda tutulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2018;53:138-45.
2. Kızılocak H, Dikme G, Özdemir N, et al. Sinusoidal Obstruction Syndrome During Chemotherapy of Pediatric Cancers and its Successful Management With Defibrotide. J Pediatr Hematol Oncol 2017;39:373-6.
3. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, et al. Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 2013;163:444-57.
4. Papadopoulos A, Ntaios G, Kaiafa G, et al. Veno-occlusive disease of the liver during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol 2008;88:441-2.
5. Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: final results from the international compassionate-use program. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:1874-82.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Hastasında Vinkristin İlişkili Pitozis

**Tekin Aksu**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

## Giriş

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi (ALL) tedavisinde kullanılan vinkristin karın ağrısı, kabızlık, paralitik ileus, pitozis, çene ağrısı, vokal kord paralizisi, işitme kaybı, fasiyal sinir felci, parestezi, kas güçsüzlüğü, ataksi, düşük ayak, derin tendon reflekslerinde (DTR) azalma veya kaybolma, duyu kayıpları gibi çeşitli yan etkilere yol açabilir (1). Nadiren uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu, nöbet, bilinç durum değişiklikleri, anafilaksi ve optik atrofi görülebilir. ALL tedavi sürecinde vinkristin ilişkili pitozis gelişen bir çocuk hasta sunulmuştur. Hasta verilerinin paylaşılması için hasta ailesinden yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Ateş, bulantı, kusma, çok su içme ve çok idrar yapma şikayetleri olan 4,5 yaşında kız hasta ağır anemi, asidoz ve kan şekerinde yükseklik sebebiyle hastanemize kabul edildi. Daha önce sağlıklı olduğu öğrenilen hastanın ateşi 5 gün önce başlamış. Hastanın kan sayımında hemoglobini 1,5 g/dL, trombosit 4.000/mm$^3$ ve beyaz küre sayısı 9.900/mm$^3$ idi. Periferik yaymasında lenfoblastlar görüldü. Kan gazında pH 6,9 ve laktat düzeyi 18 mmol/L, kan şekeri 398 mg/dL olup, sıvı ve insülin tedavileri başlandı. Trombosit ve eritrosit süspansiyonu desteklerinde bulunuldu. Kemik iliği aspirasyonunda granülsüz, L1 morfolojisinde bazıları iri nükleolus içeren blastlar görülerek akut lösemi tanısı kondu. Akım sitometri sonuçları prekürsör B-hücreli lösemiyi desteklemekte idi. Sitogenetik ve moleküler çalışmalarda ALL ilişkili translokasyonlar saptanmadı. Tedaviye prednizolon ve intratekal metotreksat uygulanarak başlandı. İlk lomber ponksiyonu travmatik olan hastanın beyin omurilik sıvısında (BOS) çok sayıda eritrosit görüldü; çekirdekli hücre veya blast görülmedi. BOS proteini normaldi. Santral sinir sistemi tutulumu açısından çekilen beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde, bilateral serebellar folialarda meningeal kortikal ayrımı yapılamayan kontrastlanma artışı saptandı. Hastada lösemi ilişkili santral sinir sistemi tutulumu düşünüldü. BFM-ALL-IC 2009 indüksiyon protokülüne uygun olarak tedaviye vinkristin, daunorubisin ve L-asparaginaz eklendi. Prednizolon tedavisinin 8. gününde periferik yayma ve tam kan sayımı ile mutlak blast sayısı 504/mm$^3$ saptandı. Steroid tedavisine iyi yanıt veren hastanın 15. gün kemik iliği hiposellüler idi ve CD10/19/34/TdT belirteçlerinin kombinasyonu ile minimal kalıntı hastalık (MKH) sonucu 1,26x10$^{-4}$ bulundu. İndüksiyon tedavisinin 30. gününde, dört kez (8., 15., 22.,

29. günler) 1,5 mg/m$^2$/gün dozundaki vinkristin sonrası, sol göz kapağında pitozis gelişti. Göz hareketlerinde tüm yönlerde kısıtlılık ve ağrı olmayıp, anizokori saptanmadı. Hastanın kas gücünün azaldığı, geniş kaideli yürüdüğü ve alt ekstremite DTR'lerinin hipoaktif olduğu saptandı. Beyin MR görüntülemesi tekrar edilen hastada, bir önceki tetkikte görülen lösemi ilişkili tutulum düşünülen serebellar kortikal kontrastlanma alanlarında tama yakın düzelme görüldü. Orbita MR görüntülemesinde patoloji saptanmadı. Vinkristin ilişkili nöropati (VİN) düşünüldü ve 10 mg/kg/gün gabapentin, 150 mg/m$^2$/gün piridoksin ve 3 mg/kg/gün piridostigmin başlandı. Tedavinin 33. gününde hematolojik remisyon görüldü ve MKH 1x10$^{-4}$ bulundu. Tedavi protokolünde yer alan intratekal tedavilerinde BOS biyokimyası normal idi, sitolojik değerlendirmede blast saptanmadı. Hastanın pitozis bulgusu gabapentin, piridoksin ve piridostigmin tedavileri başlandıktan 1 ay sonra düzeldi. Bu tedaviler 3 ay kullanılarak kesildi. Protokolün reindüksiyon dönemindeki vinkristin tedavilerine sorunsuz devam edildi. Hasta halen remisyonda ve lösemi tedavisine devam edilmektedir.

## Tartışma

Çocukluk çağı kanser hastalarında kullanılan, başta vinka alkaloidleri olmak üzere platinum bileşikleri ve taksanlar akut veya kronik kemoterapi ilişkili periferik nöropatiye yol açabilir (2). Vinkristin hücre metafazında mikrotübül ve mitotik spindle proteinlere geçici bağlanarak metafaz duraklamasına yol açar. Karaciğerde metabolize edilir, safra ve dışkı yoluyla atılır. Bilirubin >3 mg/dL olan hastalarda veya 1 yaş altı hastalarda doz azaltılması tavsiye edilir. Vinkristin sensorimotor veya otonomik nöropatiye yol açabilir. Düşük ayak, ataksi, yürüme bozukluğu ve kas zayıflığı gibi motor tutulumlar daha sık olup, simetrik görülmeyebilir. Periferik nöropati, vinkristin nörotoksisitenin sıklıkla ilk bulgusu olup, başlangıçta geçicidir. Vinkristin dozunun azaltılmasını veya ilacın kesilmesini gerektirebilir. Çene ağrısı, kabızlık, DTR'lerde azalma gibi yan etkileri sık görülmektedir (1). Ağır abdominal kramplar, yürüyüşte bozulma, narkotik analjezik gerektiren ağrı, uygunsuz ADH sendromu, motor paralizi veya tifilit durumunda vinkristin dozunun tedavinin devamında 1 mg/m$^2$'ye azaltılması veya ertelenmesi önerilmektedir (3). L-asparaginaz hepatotoksiteye neden olup, vinkristinin karaciğerdeki metabolizasyonunu etkileyebilir. VİN riskini artırmamak için bu iki ilacın uygulamaları arasında 12 saat süre olmalıdır. Azol grubu antifungal kullanan hastalarda vinkristin metabolizması inhibe olduğundan, VİN sıklığının ve şiddetinin arttığı bildirilmiştir (4).

VİN'nin erken tanınması ve sınıflandırılması tedavide gecikmeleri ve olası kronik morbiditeyi engeller. Tanı ve sınıflama için elektromiyografi veya invazif olmayan Dünya Sağlık Örgütü veya Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün toksisite kriterleri kullanılabilir. Kemoterapi ilişkili periferik nöropati gelişmesini önleyen bir ilaç bulunmamaktadır (2). Glutamik asidin vinkristin toksisitesinden koruyucu olduğu bir ön çalışmada gösterilse de, kapsamlı bir çalışmada doğrulanamamıştır (4). Şiddetli nöropati veya fonksiyon kaybı gelişen hastalarda vinkristin dozlarının ertelenmesi veya azaltılması veya ilacın kesilmesi gerekebilmektedir.

VİN, çocuklarda lösemi tedavisinin erken döneminde, özellikle ilk ayında gelişmektedir. Kümülatif vinkristin dozu 5-10 mg/m$^2$'ye ulaştığında hastaların %10'unda, 30 mg/m$^2$'ye ulaştığında hastaların %20-52'sinde ağır nörotoksisite görülmüştür. Hafif nöropatiler ile birlikte VİN hastaların %78-100'de bildirilmiştir. Türkiye'de dört VİN'li olguda pridoksin ve pridostigmin ile 1-2 hafta içinde nörolojik bulguların düzeldiği gösterilmiştir (5,6). Türkiye'den bildirilen diğer bir çalışmada, VİN gelişen 23 çocuk ALL hastasının %82'sinde indüksiyon döneminde VİN gelişip, %26'sında pitozis görülmüştür (1). Hastaların sadece birinde vinkristin dozunda azaltma uygulanmıştır, vinkristin tedavisine genel olarak devam edilmiştir. Hastalara pridoksin

ve piridostigmin tedavisi başlandıktan 1 ve 3 ay sonra nörotoksisite skorlarında iyileşme görülmüştür (1). Hastamızda 4 doz vinkristin, 6 mg/m$^2$ kümülatif dozunda pitozis gelişmiştir. Pridoksin nörotransmitter aminlerin sentez ve sekresyonunda rol almaktadır, eksikliğinde epileptik nöbet eşiği azalmaktadır, dolayısıyla nöroprotektif olarak kabul edilmektedir. Pridostigmin, nöromusküler bileşkede asetil kolin artışı ile kas gücünü artırmaktadır. Gabapentin özellikle nöropatik ağrısı olan olgularda kullanılmaktadır. VİN'de; parestezi ve motor kas güçsüzlüğünün 3 ay, kas kramplarının ise 5 ay sürebildiği görülmüştür. Hastamızda nörolojik bulgular yaklaşık 1 ayda düzelmiştir. Vinkristin tedavisi alan ALL'li çocukların %33'ünde elektrofizyolojik çalışmalar motor veya sensorimotor aksonal nöropatinin 7 yıla kadar uzayabildiğini göstermiştir (4).

## Sonuç

ALL hastalığı olan çocuklarda vinkristin kümülatif dozu ortalama 6 mg/m$^2$'ye ulaştığında, indüksiyon tedavisinde VİN sıkça görülmektedir. Tanıda elektromiyografik çalışmalar dışında nörotoksisite kriterleri de kullanılabilmektedir. Pridoksin ve pridostigminin VİN'de tedavi süresini kısalttığına dair yararı gösterilmiştir.

## Kaynaklar

1. Aydin Köker S, Gözmen S, Demirağ B, et al. Effect of pyridoxine plus pyridostigmine treatment on vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a single-center experience. Neurol Sci 2021 Jan 13. doi: 10.1007/s10072-020-04970-w. Epub ahead of print.
2. Cavaletti G, Alberti P, Argyriou AA, et al; Toxic Neuropathy Consortium of the Peripheral Nerve Society. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A multifaceted, still unsolved issue. J Peripher Nerv Syst 2019;24 (Suppl 2):S6-S12.
3. Bjornard KL, Gilchrist LS, Inaba H, et al. Peripheral neuropathy in children and adolescents treated for cancer. Lancet Child Adolesc Health 2018;2:744-54.
4. Kandula T, Park SB, Cohn RJ, et al. Pediatric chemotherapy induced peripheral neuropathy: A systematic review of current knowledge. Cancer Treat Rev 2016;50:118-28.
5. Ozyurek H, Turker H, Akbalik M, et al. Pyridoxine and pyridostigmine treatment in vincristine-induced neuropathy. Pediatr Hematol Oncol 2007;24:447-52.
6. Akbayram S, Akgun C, Doğan M, et al. Use of pyridoxine and pyridostigmine in children with vincristine-induced neuropathy. Indian J Pediatr 2010;77:681-3.

# Relaps Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Gelişen Subakut Methotreksat Nörotoksisitesi

**Tuba Hilkay Karapınar**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İzmir*

## Giriş

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisindeki temel ilaçlardan biri methotreksattır (MTX). Hem intratekal (İT) hem de sistemik olarak kullanılan bu ilacın en önemli yan etkilerinden biri nörotoksisite olup akut, subakut veya geç dönemde görülebilmektedir (1). Subakut nörotoksisite tipik olarak MTX tedavisinden sonraki birkaç gün/hafta içinde başağrısı, konuşma bozukluğu, konvülziyon veya inme-benzeri semptomlar olarak görülmekte ve saatler/günler içinde düzelmektedir (2,3). Görülme oranı %3-8 olarak bildirilmekte olup özellikle yüksek doz sistemik MTX sonrası veya MTX/sitarabin/steroid'den oluşan 3'lü İT tedavi sonrası geliştiği belirtilmektedir (4). Subakut MTX nörotoksisite geliştikten sonra hastanın tedavisinde İT MTX kullanılıp kullanılmayacağı, kullanılırsa nasıl kullanılacağı tartışmaları uzun süre devam etmiştir (1,3). Son yıllarda olgu serilerinin toplanması ile yapılan birkaç çalışma bu soru için bir kılavuz oluşturma yolundadır (5,6). Klinikte karşılaşılan bu komplikasyona güncel yaklaşımı tekrar gözden geçirmek için hasta onamını alarak bu olgu sunumunu hazırladık.

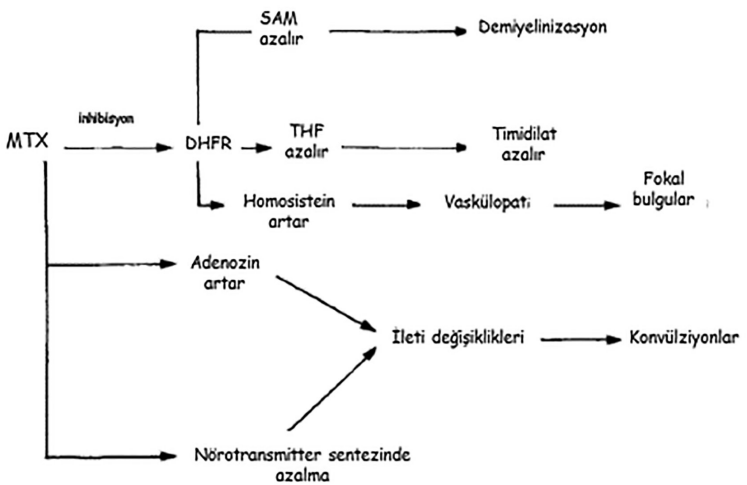
## Olgu Sunumu

Dört buçuk yaşındaki erkek hastaya B-öncül hücreli ALL tanısı konularak ALL-IC BFM 2009 protokolü orta risk koluna göre tedavi başlandı. Tanı sırasında yapılan tetkiklerinde santral sinir sistemi (SSS) ve testis tutulumu bulunmayan hasta sorunsuz olarak tedavisini aldı. Ancak idame tedavisinin tamamlanmasına yakın kusma, baş ağrısı ve çift görme şikayetleri başladı. Yapılan muayenesinde bilateral papil ödem ve sol gözde içe kayma mevcuttu, ek nörolojik bulgusu bulunmamaktaydı. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemede (MRG) patolojik kontrastlanma saptanmadı, beyin omurilik sıvısı (BOS) hücre sayısı 440 hücre/µL olarak bulundu. Kemik iliği remisyonda olarak değerlendirildi. Hastaya erken izole SSS relapsı tanısı konularak ALL-IC REL 2016 protokolü standart risk koluna göre tedaviye başlandı. Hasta SC2 blok 2. İT tedavisini aldıktan 11 gün sonra koreoatetoik hareketler ile geldi. Fizik muayenesinde sağ alt ekstremitede kas gücü 4/5 olarak bulundu, diğer fizik ve nörolojik incelemesi normaldi. Kraniyal MRG'de bilateral serebral hemisfer frontoparietal beyaz cevherde ve solda parietal lob subkortikal alanlara uzanan T2A ve FLAİR sinyal artışı

olup difüzyon MRG'de difüzyon artışı izlenmemekteydi. Radyolojik bulgular bilateral lökoensefalopati ile uyumluydu. Hastanın BOS kontrol değerlendirmesi normal olarak bulundu. Hastanın klinik bulguları 24 saat içinde düzeldi ve bir daha tekrarlamadı. Hastada subakut MTX nörotoksisitesi düşünüldü. Relaps yerinin SSS olması ve protokole göre kraniyal radyoterapi (RT) için yaklaşık 4 aylık bir süresinin de olması göz önünde bulundurularak hastanın sonraki İT MTX tedavilerinden 24 saat sonra 5 mg folinik asit verildi. Eğer İT tedavi protokole göre 1 gr/$m^2$ MTX tedavisi ile birlikteyse, İT tedavi protokole göre folinik asit verilme zamanından 24 saat öncesine denk gelecek şekilde yapıldı ve folinik asit dozu değiştirilmedi. Nörotoksisite bulguları tekrarlamadı, protokole göre zamanı geldiğinde kraniyal RT yapıldı. Hasta halen idame tedavisine devam etmektedir.

## Tartışma

Bir folik asit analoğu olan MTX etkisini dihidrofolat redüktazı inhibe ederek gösterir. Bu yolak üzerinden MTX'in birçok nörotransmitterin sentezini etkilemesi sonucu nörotoksisite oluşturduğu kabul edilmektedir. Şekil 1'de MTX'in nörotoksisite oluşturma mekanizması şematik olarak görülmektedir (1). Schiegelow ve ark. (2) 2016 yılında açıkladığı, çocukluk çağı ALL tedavisinde karşılaşılan ağır toksisitelerin tanımlandığı konsensusda MTX ilişkili inme-benzeri sendrom olarak değerlendirilen toksisite kriterleri aşağıdaki gibidir: a- IV/İT MTX sonrası 21 gün içinde nörotoksisitenin görülmesi ve ek olarak bundan sonraki 3 kriterin hepsini karşılaması; b- yeni başlayan parezi/paralizi, hareket bozukluğu veya bilateral güçsüzlük, afazi veya dizartri, mental durum değişiklikleri (somnolans, konfüzyon, disoerientasyon, emosyonel dengesizlik); ve/veya diğer semptomların en az biri ile birlikte olan konvülziyon; c- kraniyal MRG'de sıklıkla geçici olan, lökoensefalopatiyi düşündüren beyaz cevher değişikleri olması veya semptomların 1 hafta içinde tamamen (bazen parsiyel) düzelmesi; d-başka tanımlanabilen bir neden olmaması.




**Şekil 1.** Methotreksatın nörotoksisite oluşturma mekanizması

*MTX: Methotreksat, SAM: S-adenozilmetyonin, DHFR, Dihidrofolat redüktaz, THF: Tetrahidrofolat*

Bu hastada SSS relapsı olması ve kraniyal RT için de yaklaşık 4 aylık bir süre olmasından dolayı İT MTX tedavilerine devam edildi. Mateos ve ark. (5) 95 hastadan oluşan olgu serisi ile şuana kadar ki en büyük kohorta sahip MTX nörotoksisitesi değerlendirmesini yaptıkları çalışmalarında; İT MTX'in kesilmesinin SSS relapsını artırdığını, İT MTX'e devam edilmesi durumunda nörotoksisite rekürrensinin %13'den daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bu hastada rekürrens riskini de düşürmek için İT MTX'den 24 saat sonra 5 mg folinik asit verilerek tedavisi tamamlandı. Benzer şekilde, İT MTX sonrası 24. saatde 5 mg folinik asit kullanımını öneren çalışmalar bulunmaktadır (6).

## Kaynaklar


1. Shuper A, Stark B, Kornreich L, et al. Methotrexate treatment protocols and the central nervous system: significant cure with significant neurotoxicity. J Child Neurol 2000;15:573-80.
2. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, et al. Ponte di Legno toxicity working group. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. Lancet Oncol 2016;17:e231-9.
3. Tufekci O, Yilmaz S, Karapinar TH, et al. A rare complication of intrathecal methotrexate in a child with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol 2011;28:517-22.
4. Badke C, Fleming A, Iqbal A, et al. Rechallenging with intrathecal methotrexate after developing subacute neurotoxicity in children with hematologic malignancies. Pediatr Blood Cancer 2016;63:723-6.
5. Mateos MK, Marshall GM, Barbaro PM, et al. Methotrexate-related central neurotoxicity: clinical characteristics, risk factors and genome-wide association study in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2021 Feb 11. doi: 10.3324/haematol.2020.268565. Epub ahead of print.
6. Cohen IJ. Neurotoxicity after high-dose methotrexate (MTX) is adequately explained by insufficient folinic acid rescue. Cancer Chemother Pharmacol 2017;79:1057-65.

# Hepatik Yetmezlik Kliniği ile Prezente Yaygın İnvaziv Fungal Enfeksiyonu Olan Prekürsör-B Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

**Utku Aygüneş, Barbaros Şahin Karagün, Bülent Antmen, Hatice İlgen Şaşmaz**

*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acıbadem Adana Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü ve Kemik İliği Transplantasyon Merkezi, Adana*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) %25 oran ile en sık görülen çocukluk çağı kanseridir (1). Kemik iliğinden köken alan bu kanser çeşidinde hastalar sıklıkla ateş, kemik ağrısı, solukluk ve kanama gibi şikayetlerle doktora başvurur. Ancak nadiren karaciğer gibi ekstramedüller organ tutulumu ile de bulgu verebilir. Heterojen bir klinik seyri olan çocukluk çağı akut lösemilerinde hastalık, tanı ve tedavi sırasında farklı semptomlar ile seyredebilir. Bu yazıda 14 yaşında sarılık şikayeti olan, hepatit tablosunda tanı alan, izlemde yaygın invaziv fungal enfeksiyonu gelişen, ensefalopati ve gastrointestinal sistem kanaması ile komplike olan ALL tanılı hastayı sunmayı amaçladık.

## Olgu Sunumu

Üç gün önce başlayan sarılık ve halsizlik şikayeti olan 14 yaşında kız çocuk, sarılık, lökositoz, vücudunda yaygın peteşiyal döküntü ve iştah azalması sebebi ile kliniğimize yönlendirildi. Başvuruda düşkün durumda olan hastanın fizik muayenesinde vücudunda ikterik görünümü mevcuttu. Karaciğer ve dalak palpe edilemedi. Traube alanı kapalıydı. Başvuru sırasındaki laboratuvar değerlendirmesinde alanin aminotransferaz (ALT): 2.874 U/L, aspartat aminotransferaz (AST): 1.139 U/L, gama glutamil transferaz: 372 U/L ve total bilirubin: 8,44 µmg/dL, direkt bilirubin: 6,29 µmg/dL idi. Tam kan sayımında, beyaz kan hücresi (WBC): $29,74\times10^3$/µL, hemoglobin: 8,8 g/dL ve trombosit sayısı: $61\times10^3$/µL şeklinde hafif trombositopeni ile lökositoz mevcuttu. Periferik kan yaymasında %26 nötrofil, %66 blast, %4 monosit, %4 eozinofil mevcuttu. Lösemi ön tanısı ile değerlendirilen kemik iliğinde %95 L-2 tipi lenfoblast saptandı. Akım sitometri immünofenotipleme sonucu ile CALLA pozitif prekürsör-B hücreli ALL L-2 tanısı (orta risk grubu) aldı. Koagülasyon testleri normaldi. Hepatit A, B, C ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü için yapılan tetkikleri normaldi. Epstein-Barr virüs polimeraz zincir reaksiyonu testi negatif idi. Abdominal ultrasonda yaygın safra kesesinde çamur ve hafif splenomegali saptandı. ANA, ASMA ve anti-LKM-1 antikorları negatif idi. Yüksek karaciğer enzimlerine yönelik n-asetil sistein ve ursodeoksikolik asit verildi. ALL-IC Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 2009 protokolüne göre indüksiyon tedavisi (prednizolon) başlandı. Tedavinin 7. gününde bilinç bulanıklığı

gelişen hastanın plazma amonyak seviyesi 566 ug/dL (N=0-86) idi. Direkt Coombs negatif saptandı. Çocuk nöroloji ve gastroenteroloji uzmanları tarafından değerlendirildi. Ensefalopati lehine yorumlandı. ALT ve AST değerlerini düşürmek ve klinik tabloyu hafifletmek için ardışık üç gün ve sonrasında günaşırı toplam 19 plazmaferez yapıldı. Plazmaferez sonrasında IVIG tedavisi verildi. Sonrasında şuuru açılan hastanın ALT ve AST düzeyleri normal seviyelere geriledi. Metilprednisolon dışında protokolde mevcut kemoterapi ajanları (vinkristin, daunorubisin, L-asparaginaz, intratekal metotreksat) verilemedi. Direkt bilirübin düzeylerinde gerileme olmayan hastaya etiyolojiye yönelik karaciğer biyopsisi yapıldı. Dokusunun patolojik incelemesinde %5-6 oranında blast ve hematogon ayrımı yapılamayan hücre görüldü. Klinik ve laboratuvar bulguları ile toksik hepatit ve lösemi ayrımı yapılamadı.

Yakın takibi süren hastada bu dönemde melena şikayeti olması üzerine yapılan değerlendirmede üst gastrointestinal sistem kanama görüldü. Trombosit sayısı, PT, aPTT ve fibrinojen değerleri normal olan hastanın medikal tedavi ile kanaması düzeldi.

Kemoterapisi durdurulan hastanın izleminde ateş ve tekrar letarjik bilinç durumu gelişti. VI. kafa çifti sinir tutulumu olan hastaya santral sinir sistemine yönelik kraniyal manyetik rezonans incelemesi yapıldı. Kortikal fungal enfeksiyon lehine yorumlanan hastaya almakta olduğu flukonazol kesilerek lipozomal amfoterisin B tedavisi başlandı. Fizik muayenede eş zamanlı hepatomegali saptanan hastaya yapılan batın ultrasonografide karaciğer sol lobunda fungal enfeksiyon lehine heterojen görünüm ve sol böbrek üst polde kistik, nekrotik fungal enfeksiyon saptandı. Kraniyal sinir tutulumu uzun süreçte normale döndü. Üst ekstremitelerinde güçsüzlük sebebiyle yapılan elektromiyografi ağır motor nöronal harabiyet ile uyumlu gelmesi üzerine fizik tedavi programına alındı. Kontrol tiroid hormanlarında serbest T4 yüksekliği saptanması üzerine çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek tedaviye metimazol eklendi.

Hasta bu toplam 2 ay süren komplikasyon döneminde kemoterapi indüksiyon tedavisi 29 gün (metilprednizolon) alabildi. Yaygın disemine fungal enfeksiyonu sebebiyle kemoterapi verilemeyen hastanın kontrol kemik iliği remisyonda olması üzerine yakın radyolojik ve hematolojik takibe alınarak taburcu edildi. Profilaktik lipozomal amfoterisin B tedavisi idame edildi.

Kemoterapi almadan sıkı izlemde tutulan hastanın ilk tanıdan 9 ay sonra lökositozu (WBC: 22920/mm$^3$) ve kemik iliği aspirasyon değerlendirmesinde ALL relapsı tespit edildi. ALL Rez-BFM 2002 protokolü F1 (metotreksat), F2 (cytarabin) kürleri alan hasta kemik iliği remisyona girmedi. Kemik iliği transplantasyonu endikasyonu olan hastaya öncesinde FLAG-IDA (fludarabin, L-asparaginaz, idarubisin) kürü verildi. Remisyona girmeyen, derin nötropenisi olan hasta sepsis sebebiyle relaps tarihinden 4 ay sonra kaybedildi.

## Tartışma

ALL tanısı almış hastalarda tanı anında karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği görülebilir. Tablo olgumuzda görüldüğü gibi fulminan karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir. Yüksek transaminaz seviyesinin muhtemel sebebi lösemik infiltratlardan kaynaklanan karaciğer hasarıdır (2). Çoğu zaman kemoterapi doz modifikasyonu yapılması veya başlangıçta düşük doz kortikosteroid tedavisi ile hızlı bir düzelme görülür (3). Ağır karaciğer yetmezliğine ilerleyen olgularda mortalite yüksektir (4). Hastamızda hepatik yetmezlik kliniği tedavi ile gerilemiş olsa da araya giren yaygın invaziv mantar enfeksiyonu ve gastrointestinal sistem kanaması tedavi dozlarını optimum seviyede almasını engellemiş, lösemi relapsı ve ardından da hastanın

ölümü ile sonuçlanmıştır. Tedavisi halen başa çıkılması zor bir klinik durum olarak görülmektedir. Hasta ebeveyninden aydınlatılmış onam alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics. CA Cancer J Clin 2014;64:83-103.
2. Segal I, Rassekh SR, Bond MC, et al. Abnormal liver transaminases and conjugated hyperbilirubinemia at presentation of acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2010;55:434-9.
3. Kelleher JF, Monteleone PM, Steele DA, et al. Hepatic dysfunction as the presenting feature of acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2001;23:117-21.
4. Chang LS, Yu HR, Chen YC, et al. Acute lymphoblastic leukemia presented as severe jaundice and hyperferritinemia: a case report. J Pediatr Hematol Oncol 2011;33:e117-9.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Gelişen Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salgılanması Sendromu ve Otonom Nöropati

**Ülkü Miray Yıldırım**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağında en sık görülen malignitedir. Son yıllarda uygulanan risk tabanlı tedavi stratejileri ile sağkalım oranları %80'in üzerine çıkmıştır. Tedavi sırasında gelişen akut komplikasyonlar halen mortalite ve morbiditenin önemli sebebidir. Tedavide kullanılan kemoterapötik ajanlara bağlı toksisite bu komplikasyonlardan biridir. Kullanılan ilaçların yan etkileri, diğer ilaçlar ile olan etkileşimleri ve gelişebilecek toksisiteler ile başa çıkma stratejilerinin en iyi şekilde tanımlanması ile tedavi ilişkili mortalite ve morbiditenin önüne geçilebileceği vurgulanmak istenmiştir.

## Olgu Sunumu

İki yaşında erkek çocuk vücudunda travma olmadan gelişen morluklar şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde hastalık öyküsü bulunmayıp aşıları yaşına uygun yapılmıştı. Fizik muayenesinde soluk görünümlü olup tüm ekstremiteleri ile gövdesinde yaygın ekimotik alanlar izlenmekteydi. Dalak ve karaciğer palpasyon ile 3 cm kadar normalden büyük bulundu. Laboratuvar incelemesinde beyaz küre sayısı: 373.000/µL, trombosit sayısı: 18.000/µL ve hemoglobin: 7,6 g/dL, laktat dehidrogenaz: 998 U/L olup diğer laboratuvar tetkikleri normal sınırlar içindeydi. Klinik ve laboratuvar olarak tümör lizis sendromu bulgusu bulunmaktaydı. Periferik kan yaymasında tüm çekirdekli hücrelerin blastik karakterde olduğu görüldü. Kemik iliği aspirasyonu yapılarak kemik iliğindeki tüm hücrelerin L1 tipi blast olduğu görüldü ve akım sitometrik inceleme ile prekürsör T-hücreli ALL tanısı aldı. Hastanın yasal temsilcisinden tedavi öncesinde Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak aydınlatılmış onam alındı. Muhtemel gelişebilecek tümör lizis sendromu açısından hasta çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilmeye başlandı. Elektrolit içermeyen mayi ile hidrasyon başlanıp idrar çıkışı yakın takip edilmeye başlandı. Hastanın beyaz kan hücre sayısının oldukça yüksek olması sebebi ile üç defa lökoforez uygulandı. Santral sinir sistemi ve başka ekstramedüller tutulumu yoktu. ALL-IC-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 protokolü ile protokoldeki risk sınıflamasına göre intermediate risk grubu kolundan tedavi edilmeye başlandı. Sekizinci gün prednizolon tedavisine iyi cevaplı olup 15. gün yapılan kemik iliği incelemesinde mikroskopide %4 blast (M1) izlendi

ve aynı gün alınan örnekten bakılan minimal kalıntı hastalık %1,9 olarak bulundu. Intermediate risk kolundan tedavisine devam edilen hastada tedavisinin 29. günü karında şişlik meydana geldi. Yaklaşık 2 günlük kabızlık şikayeti mevcuttu. Ultrasonografik inceleme ile barsak ansları arasıda serbest sıvı izlendi. Nötropenik olması sebebi ile tiflit ön tanısı ile enteral beslenmeye ara verilip antibiyotik tedavisi başlandı. İzleminde generalize tonik klonik nöbet gelişti ve anti-epileptik ilaçlara dirençli seyretmesi sebebi ile çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavisine devam edildi. Tetkiklerinde bir önceki gün normal sınırlarda olan sodyum (Na) değerinin 109 mmol/L olduğu görüldü. Hastanın renal fonksiyonları normal, idrar Na atılımı artmış ve idrar ozmolaritesi kan ozmolaritesinden yüksek bulundu. Na yükseltici tedavi verilmeye başlandı. Kraniyal manyetik rezonans incelemede generalize beyin ödemi saptandı. Hastanın klinik tablosu komplikasyon gelişen gün ve öncesinde almış olduğu vinkrisitine bağlı uygunsuz anti-diüretik hormon (ADH) salgılanmasına ve otonom nöropatiye bağlı olduğu düşünüldü. Tedavisi sıvı kısıtlaması, defisit tedavisi ve anti-epileptik ajanlar ile yapıldı. Yoğun bakım ünitesinden taburcu edilen hastanın sonraki tedavisinde tekrar vinkristin kullanılmadı.

## Tartışma

ALL tedavisinde kullanılan vinkristinin santral ve periferik sinir sistemi üzerine toksik etkileri tanımlanmıştır. Periferal nöropati oldukça sık görülüp duysal, motor ve/veya hastamızda da görüldüğü gibi karın ağrısı, konstipasyon, paralitik ileus şeklinde otonom da olabilmektedir. Her ne kadar kan beyin bariyerinden santral sinir sistemine geçişi yoğun olmasa da daha az sıklıkla santral sinir sistemine de toksik etkileri de bulunmaktadır (1). Hastamızda görülen uygunsuz ADH hormonu salınımı da hipotalamusa, nörohipofizyel yolağa ve hipofize direk nörotoksik etkisinden kaynaklanan bir durumdur. Vinkristin ilişkili uygunsuz ADH hormonu salgılanması sendromu (SIADH) gelişme oranı oldukça düşük olup yaklaşık 1,3/100.000 hasta olarak bilinmektedir (2).

Vinkristine bağlı toksiste gelişimi için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Yaş ve etnik köken hasta ile ilişkili risk faktörlerindendir. Bunlar, küçük çocuklarda sinir sisteminin henüz immatür olması ve Kafkas kökenlilerde vinkristin metabolizmasında yer alan sitokrom p450 3A ailesinin işlevselliğinin düşük olması ile açıklanmaktadır (3,4).

Vinkristine bağlı toksisiteye neden olabilen bir başka durum da vinkristin metabolizmasında önemli rolü olan CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlarla olan etkileşimlerdir. Bu ilaçlar arasında pediatrik hematoloji ve onkoloji pratiğinde sık kullanılan azol grubu anti-fungaller ve aprepitant gibi anti-emetik ilaçlar bulunmaktadır (5).

## Sonuç

ALL tedavisi sırasında tedavide kullanılan vinkristine bağlı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Otonom nöropati ve SIADH da bu komplikasyonlar arasındadır. Bu komplikasyonların gelişiminde etkili olduğu gösterilmiş, önlenebilir risk faktörlerinin uygulamalar sırasında akılda tutulması ve uygun tedaviye vakit kaybetmeden başlanması ile tedavi ilişkili mortalite ve morbiditenin önüne geçilebilir.

## Kaynaklar

1. Triarico S, Romano A, Attinà G, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN) in pediatric tumors: mechanisms, risk factors, strategies of prevention and treatment. Int J Mol Sci 2021;22:4112.
2. Nagappa M, Bhat RR, Sudeep K, et al. Vincristine-induced acute life-threatening hyponatremia resulting in seizure and coma. Indian J Crit Care Med 2009;13:167-8.
3. Wright WC, Chenge J, Chen T. Structural perspectives of the CYP3A family and their small molecule modulators in drug metabolism. Liver Res 2019;3:132-42.
4. Van de Velde ME, Kaspers GL, Abbink FCH, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2017;114;114-30.
5. Pekpak E, İleri T, İnce E, et al. Toxicity of Vincristine Combined With Posaconazole in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2018;40:309-10.

# İndüksiyon Kemoterapisi Döneminde Bilateral Fasiyal Paralizi Gelişen T-Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Hasta

**Volkan Köse[1], Tuba Yıldırım[1], Hamit Özyürek[2], Turan Bayhan[1], Dilek Gürlek Gökçebay[1]**

*[1]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*
*[2]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nöroloji Bölümü, Ankara*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık görülen malignitesidir. Olguların yaklaşık %10-15'ini T-hücreli ALL oluşturur. B-ALL ile karşılaştırıldığında T-ALL'de tanı yaşının daha ileri, erkek cinsiyetin baskın, başvuru beyaz küre sayısının daha yüksek, mediastinal kitle ve merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumunun daha sık olduğu görülmektedir (1). Birçok çalışmada T-ALL sağkalımı sonuçlarının B-ALL'den daha kötü olduğu görülmektedir. Ancak randomize klinik çalışmalarda, steroid bazlı indüksiyon tedavisinin kullanımı, erken yoğunlaştırılmış tedavi uygulanması, minimal rezidüel hastalık (MRD) temelli risk sınıflaması yapılması, tanı anında MSS'de aşikar tutulum bulgusu (MSS-3) olan hastalarda kraniyal radyoterapi uygulanması, tedavinin bir parçası olarak nelarabin eklenmesi ve persistan hastalığı olan hastalarda kök hücre nakli yapılması ile T-ALL sonuçlarının iyileştiği gösterilmiştir (2). T-ALL sonuçlarının giderek iyileşmesine karşın tedavi toksisitesi aşılması gereken bir diğer sorun haline gelmiştir.

Tanı sırasında hastaların yaklaşık %3-5'inde, relaps sırasında ise hastaların %5-10'unda MSS tutulumu vardır (3). MSS tutulumu olan hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik olmakla birlikte en sık nörolojik semptomlar arasında baş ağrısı (%17), bulantı ve kusma (%14), letarji ve irritabilite sayılabilir. Kraniyal sinir tutulumu nadir görülmekle birlikte 7., 3., 4. ve 6. kraniyal sinir tutulumu bildirilmiştir. Tedavi protokollerinin çoğunda tanı sırasındaki MSS durumundan bağımsız tüm hastalar profilaktik intratekal metotreksat tedavisi alırken, MSS tutulumu için yüksek riskli hastalara ise ek olarak kraniyal radyoterapi uygulanmaktadır. Bunun sonucunda da istenmeyen nöronal hasar ve lökoensefalopati oluşabilmekte ve ilerleyen dönemlerde nörokognitif fonksiyonları olumsuz etkilediği gösterilmiştir (4).

Bu makalede kliniğimize başvuran T-ALL tanısı ile indüksiyon kemoterapisi devam etmekte iken ortaya çıkan bilateral fasiyal paralizisi olan olgu sunulacaktır.

## Olgu Sunumu

İki aydır devam eden ateş, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluk şikayetleri ile Somali'de değerlendirilen ve akut lösemi ön tanısı ile tarafımıza yönlendirilen 14 yaşındaki erkek hastaya T-ALL tanısı koyuldu. Hastanın tanı anında bilateral submandibular bölgede en büyüğü 37x13 mm ve bilateral aksiller bölgede en büyüğü 25x18 mm boyutlarında konglomerasyon gösteren lenfadenopatileri mevcuttu. Tam kan sayımında beyaz küre: $32x10^9$/L, hemoglobin: 13,9 g/dL ve trombosit sayısı: $283x10^9$/L idi. Laktat dehidrogenaz: 572 U/L, ürik asit: 8,1 mg/dL, karaciğer/böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitleri normal olarak bulundu. Kemik iliği aspirasyon analizinde blastların L1 morfolojik tipte ve immünofenotip değerlendirmede ise %48 CD2, %50 CD3, %48 CD5, %45 CD7, %66 CD1a, %63 CD4, %84 CD8, %10 CD4-/CD8- pozitif saptandı. MSS tutulumunu değerlendirmek için yapılan beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde protein: 540 mg/L, glukoz: 59 mg/dL ve sitosantrifüjle beşten fazla blast varlığı görüldü ve hasta MSS-3 olarak kabul edildi. Sitogenetik analizinde ise %7 oranında CDKN2A (del9p21) homozigot delesyonu saptandı. Hastaya MSS+, T-hücreli ALL tanısı ile ALL-IC BFM 2009 protokolü, orta risk grubunda indüksiyon tedavisi başlandı. Protokole göre indüksiyon kemoterapisi 33 gün sürmekte ve prednizon 60 mg/$m^2$/gün (1-33 günlerde), vinkristine 1,5 mg/$m^2$/gün (8., 15., 22., 29. günlerde), daunorubisin 30 mg/$m^2$/gün (8., 15., 22., 29. günlerde), L-asparaginaz 5.000 ünite/$m^2$/gün (12., 15., 18., 21., 24., 27., 30., 33. günlerde), intratekal metotreksat (1., 12., 33. günlerde- MSS-3 olduğu için 18 ve 27. günlerde ek intratekal) uygulandı. Protokolün 18. gününde, ikinci intratekal tedavisinden beş gün sonra hastanın fizik muayenesinde her iki göz kapağını kapatamadığı, yüz mimik kaslarını kullanamadığı görüldü. Nörolojik muayenesi bilateral periferik tipte fasiyal sinir tutulumu bulguları dışında normal idi. Bu dönemde kemik iliği morfolojik olarak M1 kemik iliği (blast sayısı <5) ve akım hücre ölçer incelemesi remisyonda (MRD: %0,0025) değerlendirildi. BOS incelemesinde MSS relapsını düşündürecek bir bulguya (MSS-1 ve sitolojik incelemesi negatif) rastlanmadı. Periferik fasiyal paralizi düşünülmekle beraber santral nedenlerin dışlanabilmesi için hastada yapılan nörogörüntülemeler [bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans inceleme, BT-anjiyografi, venografi ve difüzyon] normal olarak değerlendirildi. Enfeksiyöz nedenlerin de dışlanmasına yönelik BOS viral paneli, mikobakteri incelemesi ve kültür sonuçları negatif idi. Guillain-Barré sendromu kraniyal nöropati varyantı dışlanamadığı için hastaya üç gün süre ile pulse steroid (30 mg/kg/doz, 3 gün süre ile) ve iki gün 1 gr/kg/gün dozundan intravenöz immünoglobulin verildi. Ancak hastanın kliniğinde düzelme gözlenmedi. Bu dönemde kemoterapi protokolüne devam edildi ve 33. gün yanıtı değerlendirildiğinde hastalığın remisyonda olduğu görüldü. Hastanın elektromiyografisinde ağır düzeyde yaygın sensorimotor polinöropati ile uyumlu bulgular saptandı. Protokol 1A süresince hastamızda grade 3-4 otonom nöropati, fasiyal paralizi ve ileus komplikasyonlarının görülmesi üzerine takip eden kürlerde vinkristin kemoterapi protokolünden çıkarıldı ve hastaya 150 mg/$m^2$/gün pridoksin ve 3 mg/kg/gün pridostigmin tedavisi verildi. İzleminde hastanın fasiyal paralizi durumu altı ay sonra düzeldi. Hastamız şu anda remisyonda izlenmektedir.

## Tartışma

Çocuklarda fasiyal paralizi, 10 yaş altında 3/100.000, 10 yaş üzerinde ise 10/100.000 olarak bildirilen nadir bir durumdur. Fasiyal paralizi, travma, enfeksiyonlar, enflamatuvar hastalıklar, metabolik hastalıklar, vasküler anomaliler ve neoplaziler gibi nedenlere bağlı gelişmiş olabilir. Çocuklarda fasiyal paralizi ALL'nin prezentasyon bulgusu olabileceği gibi hastalığın seyri boyunca da ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (5-7).

Vinka alkaloidleri (vinkristin, vinblastin, vinorelbin, vindesin), hücrelerde mitoz bölünmeyi metafaz aşamasında durdurarak sitotoksik etki gösteren ilaçlardır. Vinkristin, bir çok pediatrik malignensinin tedavisinde kemoterapi rejimlerinde yer almaktadır. Nörotoksisite, vinkristinin ciddi ve doz sınırlayıcı bir yan etkisidir ve tedavide gecikmeye ve hatta tedavinin kesilmesine neden olabilir. Vinkristine bağlı nörotoksisite periferik, ilerleyici (distalden proksimale) ve simetrik şekilde görülmektedir. Duyusal, motor ve otonomik nöropati olarak bulgu verebilmektedir. Vinkristinin kan-beyin bariyerinden MSS'ye düşük penetrasyonuna karşın pitozis, oftalmopleji, renkli görme bozukluğu, körlük, bulanık görme, diplopi, şaşılık, oküler kas parezileri, çene ve yüz kaslarının hareketlerinde bozulma, işitme kaybı, ototoksisite, dil hareketlerinde azalma, stridor, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, nöbetler, oryantasyon bozukluğu, afazi, hemipleji ile birlikte ensefalopati gibi MSS toksisiteleri ve kraniyal sinir toksisiteleri tarif edilmiştir. Nazir ve ark.'nın (8) yaptığı çalışmada vinkristin ilişkili nöropati (VİN) gelişen 19 hasta değerlendirilmiş ve bir hastada tek taraflı işitme kaybı ve 2 hastada hayatı tehdit eden ciddi kraniyal sinir tutulumu (bilateral pitoz ve rekürren laringeal sinir tutulumu) bildirilmiştir. VİN belirti ve semptomları tedavinin başlangıcından sonraki ilk bir hafta içinde ortaya çıkabilmekte ve doz azaltıldıktan sonra da 12 aya kadar değişmeden kalabilmektedir. van de Velde ve ark.'nın (9) yaptığı çalışmada, VİN'de hasta ve tedavi ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır. Buna göre, daha küçük çocuklarda periferik sinir sisteminin matürasyonu ve myelinizasyonu tamamlanmadığı için VİN riskinin daha yüksek olduğu, cinsiyetin VİN gelişiminde etkili olmadığı, azalan CYP3A5 aktivitesinin, beyaz ırkta daha sık gözlendiği ve vinkristin yıkımının azalmasına neden olduğu ve VİN oluşma riskinin arttığı bildirilmiştir. Tedavi ilişkili faktörler arasında ise dozun, uygulanma sıklığının, uygulanma yolunun ve birlikte kullanılan CYP3A4 inhibitörü olan azol grubu ve aprepitant ve fosaprepitant gibi antiemetik ilaçların kullanımının VİN gelişimi ile ilişkisi gösterilmiştir.

Literatürde lethal VİN gelişmiş mürin modelinde piridoksinin nöroprotektif etkisi ve azalmış gastrointestinal motilitenin geri döndürülmesinde ise pridostigminin olumlu etkileri gösterilmiştir. Müller ve ark. (10) ise sinovyal sarkom tanısı ile tedavi edilen 2 yaşındaki erkek hastada ortaya çıkan vinkristine sekonder bilateral pitozisin, pridoksin ve pridostigmin tedavisi ile semptomların tamamen geri döndüğü bildirilmiştir. Benzer şekilde iki çalışmada, ALL tanısı ile tedavi edilen hastalarda ortaya çıkan vinkristin nöropatisinin 1-2 haftalık 150 mg/m$^2$/gün pridoksin ve 3 mg/kg/gün pridostigmin tedavileri ile tamamen düzeldiği ve bu tedavilerin iyi tolere edildiği bildirilmiştir (11,12).

## Sonuç

Vinkristin ilişkili nöropati, pediatrik malignensilerin tedavi protokolünde yer alan vinkristinin yaygın bir yan etkisidir. Pediatrik VİN olgularının profilaksi ve/veya tedavisi için çeşitli moleküller (gabapentin, piridoksin, piridostigmin, glutamik asit ve glutamin gibi) önerilmiştir ancak bu hastalarda VİN yönetimine ilişkin kılavuzlar hakkında fikir birliği yoktur ve yeni önleyici ve tedavi edici yaklaşımları değerlendirmek için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Teachey DT, Pui CH. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet Oncology. 2019;20:e142-e54.

2. Teachey DT, O'Connor D. How I treat newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma in children. Blood 2020;135:159-66.
3. Frishman-Levy L, Izraeli S. Advances in understanding the pathogenesis of CNS acute lymphoblastic leukaemia and potential for therapy. Br J Haematol 2017;176:157-67.
4. Cheung YT, Khan RB, Liu W, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Central Nervous System Injury With Neurocognitive and Brain Imaging Outcomes in Children Receiving Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. JAMA Oncol 2018;4:e180089.
5. Chiang LY, Crawford JR, Kuo DJ. Unilateral facial nerve palsy as an early presenting symptom of relapse in a paediatric patient with acute lymphoblastic leukaemia. BMJ Case Reports. Published online March 10, 2017:bcr2017219501.
6. Terzi M, Cengiz N. T-cell akut lenfoblastik lösemide multipl kranial sinir tutulumu. :3.
7. Torun YA, Mutlu F, Saygın B, et al. Olgu sunumu: Akut Lenfoblastik Löseminin Başvuru Bulgusu Olarak Fasial Paralizi. Erişim adresi: https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/183548
8. Nazir HF, AlFutaisi A, Zacharia M, et al. Vincristine-induced neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Oman: Frequent autonomic and more severe cranial nerve involvement. Pediatr Blood Cancer 2017;64:e26677.
9. van de Velde ME, Kaspers GL, Abbink FCH, Wilhelm AJ, Ket JCF, van den Berg MH. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2017;114:114-30.
10. Müller L, Kramm CM, Tenenbaum T, et al. Treatment of vincristine-induced bilateral ptosis with pyridoxine and pyridostigmine: Treatment of Vincristine-Induced Ptosis. Pediatr Blood Cancer 2004;42:287-8.
11. Akbayram S, Akgun C, Doğan M, Sayin R, Caksen H, Oner AF. Use of pyridoxine and pyridostigmine in children with vincristine-induced neuropathy. Indian J Pediatr 2010;77:681-3.
12. Aydin Köker S, Gözmen S, Demirag B, et al. Effect of pyridoxine plus pyridostigmine treatment on vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: A single-center experience. Neurol Sci 2021.

# Lökostaz Gelişen T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

Yeşim Oymak

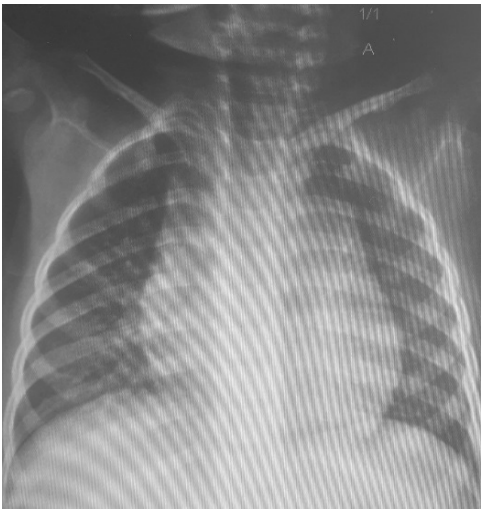
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İzmir*

## Giriş

Çocukluk çağı akut lösemilerinde hiperlökositoz ve lökostaz gelişmesi onkolojik aciller arasında yer almaktadır. Burada klinik bulguların takibi ve tedaviye yaklaşım açısından lökostaz gelişen ve indüksiyon tedavisi sonrası remisyonda olan akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgusu sunulmaktadır.

## Olgu Sunumu

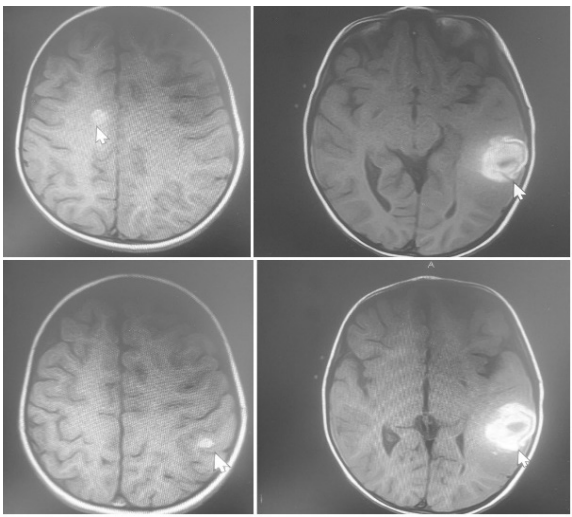
İki buçuk yaşında kız hasta iştahsızlık halsizlik ve ateş yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayenesinde soluk, huzursuz görünümlü, karaciğer ve dalak kosta altında midklavikular hatta 3'er cm palpe ediliyordu. Laboratuvar bulgularından hemogramında hemoglobin değeri: 8,2 g/dL, trombosit sayısı: 67.000/mm$^3$ ve toplam lökosit sayısı: 598.000/mm$^3$ saptandı. Periferik kan yaymasında %70 oranında sitoplazması seçilmeyen gevşek kromatinli lenfoid tipte blastlar görüldü. Kemik iliği aspirasyon yaymasında silme L1 tip blastlar mevcuttu. Akım sitometri bulguları T-hücre ile uyumlu saptandı. Akciğer grafisinde mediasten genişti (Şekil 1).




**Şekil 1.** Olgunun akciğer grafisinde mediasten genişlemesi

Hidrasyon/diurezin sağlanması ve ürat oksidaz tedavisinin yanı sıra ilk gün düşük doz steroid tedavisi başlandı. İkinci günüde ALL-IC 2009 protokolü ile indüksiyon tedavisine devam edildi. Hastanın lökosit sayısı >100.000/mm$^3$ olması sebebiyle tanı sırasında beyin omurilik sıvısı örneklemesi yapılamadı. Sekizinci gün prednizolon yanıtı kötüydü. Bu süre içinde hastanın tümör lizis bulguları gelişmedi. Lökosit sayısı takibinde kontrollü

şekilde düşme sağlanırken lökostaz bulgusu gelişmedi. Lökoferez yapılmayan hastanın 9. günde lökosit sayısı <100.000/mm$^3$'e düştü. Bu dönemde yapılan lumbal ponksiyon değerlendirmesinde eritrosit/lenfosit oranı >100 idi. Retinal tutulumu olan hasta santral sinir sistemi 3 olarak değerlendirildi. Klinik açıdan stabil olduğu dönemde (8. gün) çekilen kraniyal görüntülemesinde sol serebral hemisferde temporalde ve farklı serebral lokalizasyonlarda en büyüğü 3 cm olarak ölçülen lezyonlar kanama ile uyumlu bulundu (Şekil 2). Tanı sırasında kemik iliği aspirasyon örneğinden yapılan genetik moleküler çalışmalarında sitogenetik 46, XX, del(6)q(21),der1p olarak saptanırken, t(4:11), t(12:21), t(9:22) negatifti. On beşinci gün kemik iliği aspirasyon değerlendirmesi M2 ile uyumluydu. On beşinci gününde akım sitometri ile minimal kalıntı hastalık %1,3900 idi. İndüksiyon sonunda kemik iliği aspirasyon değerlendirmesi M1 (%4 blast) ile uyumluydu. Hastanın 8. gün prednizolon yanıtının kötü olması ve T-hücreli olması ve doku grubu uygun kardeş donörü olmaması sebebiyle kök hücre nakli için akraba dışı donör taraması başlatıldı. Hasta remisyonda ve kök hücre nakli için akraba dışı donör beklemekte olup yüksek risk blok tedavilerini tamamlamıştır.



**Şekil 2.** Olgunun beyin manyetik rezonans görüntülemede kanama odakları

## Tartışma

Hiperlökositoz lökosit sayısının olgu T-hücreli ALL olarak tanı aldıktan sonra tümör lizis ve lökostaz açısından takip ve tedavsine başlandı. Hiperlökositoz lökosit sayısının >100.000/mm$^3$ olması olarak tanımlanmaktadır. Lökostaz ise hiperlökositoza bağlı semptom gelişmesidir. Çocukluk çağında lösemilerin %5-20'si hiperlökositoz ile başvurabilir. İnfant ve adölesan dönem, T-hücreli ALL ve erkek hasta olanlarda daha sıktır. Bunların yanı sıra ALL'de 11q2e düzenlenmesi, santral sinir sistemi tutulumu, hipodiploidi, *Philedelphia* kromozomu hiperlökositoz ile ilişkili bulunmuştur. Akut miyeloblastik lösemide (AML) ise en sık görülen French-American-British alt tipleri M4 ve M5'tir. M3V tip, FLT-3-ITD, inv 16, 11q23'te AML'de lökostaz açısından risk oluşturmaktadır. Olgumuzun T-hücreli ALL tanısı alması hiperlökositoz açısından risk oluşturmaktaydı. Ancak kız olan olgunun yaşının küçük olması T-hücreli ALL için nadir bir durumdu.

Lökostaz tanısı tipik olarak lösemili ve hiperlökositozlu bir hastada solunum sıkıntısı veya nörolojik bulgu gelişmesi halinden klinik olarak konur. Çok hızlı tedaviye geçilmemesi durumunda %20-40 mortalite görülür.

## Lökostaz Patogenezi

Lökosit sayısının artması ile kanın viskozitesi artar. Semptomların ortaya çıkması volüm olarak lökosit miktarının total kan hacmine oranı ile ilişkilidir. Bu durum lökosataz bulgularının gelişmesine yol açan kritik lökosit sayısının AML'de >300.000/mm$^3$ ve ALL'de >600.000/mm$^3$ olmasını açıklamaktadır. Miyeloblastlar daha büyük olmaları sebebiyle lenfoblastlara göre daha az sayı ile viskozite artışı için kritik sınırın aşılmasına yol açar. Bazen <100.000/mm$^3$ lökosit değerlerine karşın lökostaz kliniği gelişebilir. Lösemik hücrelerden salınan tümör nekrozis faktör alfa ve interlökin 1 beta endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerini lökostaz bulgularının ortaya çıkmasına katkıda bulunur.

## Klinik Bulgular

Küçük damarları tıkanması sebebiyle tüm organlar hiperlökositozdan etkilenebilir. Bu nedenle klinik olarak en sık görülen nörolojik ve solunum bulgularının yanı sıra renal yetmezlik, daktilit, priapizm, akut miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve papil ödem de görülebilir. Ayrıca hastada hiperlokositoza bağlı tümör lizis sendromu, koagülopati, metabolik bozukluklar ve çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Olgumuzda tümör lizis açısından hidrasyon/diürez dengesi sağlanarak ve düşük dozda başlanan steroid tedavisi ile lökosit sayısının aşamalı olarak düşmesi sağlandı. Bu süre içinde metabolik dengesizlik gelişmedi.

Nörolojik ve pulmoner bulgulara göre klinik derecelendirme yapılır. Hiç nörolojik ve solunum semptomunun olmaması grup 0 olarak değerlendirilir. Baş ağrısı, kulak çınlaması ve baş dönmesi eşlik etmesine göre grup 1, bu semptomların artması ve görmenin bozulması grup 2 ve konfüzyon, deliryum olması, intrakraniyal kanama olması grup 3 olarak tanımlanır. Solunum açısından asemptomatik olması grup 0 aktiviteyi kısıtlamasına yol açmasına bağlı olarak grup 1-2 ve oksijen ihtiyacı olması grup 3 olarak derecelendirilir. Olgunun lökostaz bulguları grup 3 ile uyumluydu. Olgumuzda lökosit sayısının düştüğü sırada yapılabilen kraniyal görüntülemesinde kanama odaklarının olması lökostaz bulgusu olarak değerlendirildi.

## Tedavi

İntravenöz hidrasyon ve kemoterapiye hemen başlanması önerilmektedir. Tümor liziste görülen ürik asit yüksekliği açısından ürat oksidaz tedavisi başlanır. Lökosit sayısı ALL'de 300-500.000/mm$^3$ ve AML'de 100-200.000/mm$^3$ ise lökoferez ya da kan değişimi (*Exchange*) açısından değerlendirilmelidir. Ancak lökoferez işlemi için santral kateter yerleştirilmesi gibi yapılması gereken hazırlıklar hesaba katılmalıdır. AML M3'te kanama riskinden dolayı lökoferez önerilmemektedir.

Lökokrit değeri %20-25 olduğunda anemi gelişmesi viskozite artışını biraz azaltır. Bu nedenle tedaviye yaklaşımda transfüzyon için daha düşük transfüzyon volümleri hesaplanabilir ya da hasta tolere edebiliyorsa lökosit sayısı düşene kadar transfüzyon geciktirilebilir. Lökostaz bulguları gelişen bu olguda transfüzyon yapılmadı ve uygun tedavi yaklaşımıyla erken mortalite önlenebildi.

## Sonuç

Lökostaz açısından hiperlökositozda uyanık olunmalı ve hasta yakından takip edilmelidir. Hidrasyon ve kemoterapiye hızlı başlanması erken dönemde mortaliteyi önlemektedir.

## Kaynaklar

1. Schiffer CA. Hyperleukocytosis and leukostasis in hematologic malignancies. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hyperleukocytosis-and-leukostasis-in-hematologic-malignancies
2. Orkin S, Nathan D, Ginsburg D, et al. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. Elsevier Saunders. Philadelphia 2015:2277-81.

# Akut Lenfoblastik Lösemi İndüksiyon Tedavisi Esnasında Gelişen Sinovenöz Tromboz

**Zafer Bıçakçı[1], Dilşad Koca[1], Gülçin Bozbeyoğlu[2]**

*[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*
*[2]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Kanserli çocuklar, genel pediatrik popülasyona kıyasla daha yüksek tromboz ve tromboembolizm (TE) riski altındadır. Rapor edilen genel yaygınlık oranı %4-8 arasında değişmektedir. TE oranları, spesifik maligniteler için değişiklik gösterir. Pediatrik onkolojk hastalıklarda TE görülme riski en yüksek grup akut lenfositik lösemili (ALL) hastalardır, ardından sarkom ve lenfoma gelir. En düşük risk beyin tümörü olanlarda bulunmaktadır (1). ALL'li çocuklarda derin ven trombozu, intrakraniyal dural sinüs trombozu ve pulmoner emboli dahil trombotik olaylar nadir değildir. Bu popülasyonda TE için başlıca risk faktörleri arasında yaş, asparajinaz ile birlikte steroid tedavisi, antrasiklin kullanımı, trombofilik genetik anormallikler ve santral venöz kateter (SVK) varlığı yer alır (2).

Olgumuzun sunumunda amacımız; kliniğimizde Common-B ALL tanısıyla izlenen, ALL IC-Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 2009 tedavi protokolünün protokol 1 faz 1A'sı tamamlandıktan sonra süperior sagittal, sağ transvers ve sigmoid sinüste tromboz tespit edilen hastayı sunmak, olası etiyoloji ve tedaviyi tartışmaktır.

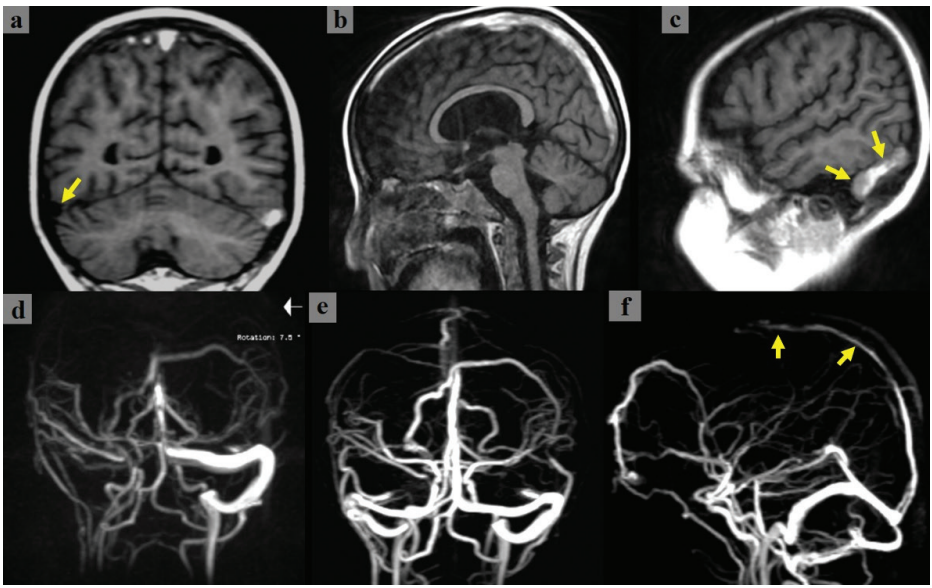
## Olgu Sunumu

Kliniğimizde Common-B ALL tanısıyla izlenen beş yaşındaki erkek hastamızda, ALL-IC-BFM 2009 tedavi protokolü gereği; protokol 1 faz 1A'da 35 gün prednizolon (60 mg/m²/gün, po/iv), 4 kez vincristin 1,5 mg/m², iv), 4 kez daunorubisin (30 mg/m²/doz, iv), 8 kez L-asparaginaz (5.000 U/m²/doz, iv) kullanıldı. ALL IC-BFM 2009 tedavi protokolünün protokol 1 faz 1A bölümü tamamlandıktan 2-3 gün sonra aralıklı baş ağrısı, uykuya eğilim ve kusma olması üzerine çekilen beyin manyetik rezonans (MR) ven grafisinde sagittal-süperior, sağ transvers ve sigmoid sinüste tromboz tespit edildi (Şekil 1). Hastanın nörolojik muayenesinde herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Hasta radyoloji ile konsülte edildi. Sağ süperior sagittal sinüsün posterior kısım trombozu olarak değerlendirildi. Koagülasyon testlerinde D-dimer: 0,57 µg/L (0-0,5), protrombin zamanı (PT): 15,1 sn, uluslararası normalleştirilmiş oran:1,12, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): 54,4 sn, fibrinojen: 324 mg/dL olarak geldi. Bu nedenle 15 mL/kg'dan taze donmuş plazma verildi ve aPTT'nin normale geldiği gözlendi. Enoksaparin 2x100 U/kg/doz subkütan olarak başlandı. Hastamızda trombosit

sayısı 50.000'in altında olduğunda trombosit süspansiyonu yapılarak 50.000'in üzerine çıkarıldıktan sonra enoksaparin subkütan yapıldı. İntratekal tedaviden 24 saat önce ve 24 saat sonrasına kadar enoksaparin yapılmadı. Fibrinojen düzeyi 100 mg/dL'nin altında olduğunda 10 kg'ye 1 ünite olacak şekilde kriopresipitat infüzyonu yapıldı. Tromboz açısından protein C, protein S, antitrombin 3, B12 vitamin, folat, homosistein, C3 ve C4 düzeyleri normaldi. Trombofili genetik testlerinde faktör II, faktör V Leiden, MTHFR A1298C, PAI 4G/5G ve faktör XIII normal, MTHFR C677T heterozigot mutant olarak sonuçlandı. İki ay sonra yapılan kontrol MR venografisinde "süperior sagittal, sağ transvers ve sigmoid yer yer dolma defektleri, önceki inceleme ile karşılaştırıldığında belirgin regresyon mevcuttur" şeklinde raporlandı. Enoksaparin 6 ay kullanıldıktan sonra kesildi. Antikoagülan tedavinin 6. ay ve 9. ayında yapılan kontrol kraniyal MR venografilerinde belirgin regresyon olmakla birlikte süperior sagittal sinüs anteriorunda yer yer dolma defekti devam etmekteydi. Tromboza sekonder kronik değişiklikler olarak düşünüldü (Şekil 1). İzleminde herhangi bir şikayeti olmayan ve idame tedavisine geçen hastanın izlemi kliniğimizde devam etmektedir. Hastanın ailesinden yazılı onam alındı.

## Tartışma

TE kanserli çocuklarda klinik belirtileri, kansersiz çocuklarda görülenlere benzerdir. Klinik belirtiler; trombüsün yeri ve büyüklüğüne, olayın akut olup olmamasına ve hastanın yaşına bağlı olarak değişir.




**Şekil 1.** Kontrastlı T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerde koronal kesitte sağ transvers sinüste (ok) dolum izlenememekte (a), sagittal görüntüde süperior sagittal sinüste, lümen içerisinde yer yer tromboza bağlı düşük sinyalli alanlar gözlemlenmekte (b), sağ sigmoid sinüste de yer yer tromboza bağlı intraluminal dolum defektleri (oklar) dikkati çekmektedir (c). Manyetik rezonans venografi incelemesinde ise sağda transvers ve sigmoid sinüste dolum izlenememektedir (d). Tedavi sonrasında yapılan manyetik rezonans venografi incelemesinde (e, f) ise sağda transvers ve sagittal sinüslerin açıldığı ve süperior sagittal sinüste ise düzensiz olsa da (kontrast madde ile) intraluminal dolum izlenebildiği (oklar) anlaşılmaktadır

Hastamız beş yaşındaydı ve 2-3 günden beri aralıklı baş ağrısı, uykuya eğilimi ve kusması vardı. Akut başlangıçlı bu durum intrakraniyal patolojiyi telkin etmekteydi. Kanserli çocuklarda tromboembolik bir olayın ortaya çıkması karmaşık olabilir veya benzer klinik özelliklere sahip kanserle ilişkili diğer problemlerle karıştırılabilir. Bu nedenle, yüksek bir şüphe indeksi gerekir. TE teşhisi, görüntüleme çalışmaları ile doğrulanır. Tercih edilen görüntüleme çalışması, trombüsün konumuna ve boyutuna bağlı olarak değişir. Hastamızda intrakraniyal patoloji düşünüldüğü için beyin MR venografi ile tromboz doğrulanmıştır. Kanserli çocuklarda TE'nin yönetimi zordur. Çünkü kanserli çocuklar, hem trombüs büyümesi ve nüksü, hem de kemoterapiye bağlı trombositopeni ve koagülopati sebebiyle kanama riski altındadır. Kanserli çocuklarda tromboz yönetimi, sınırlı kanıta, faydaları, zorunlulukları ve potansiyel riskleri dengeleme girişimlerine dayanmaktadır (3). Hastamızda da trombosit sayısına ve koagülopati durumuna göre subkütan enoksaparin ve intratekal metotreksat tedavisi planlanmıştır.

Kanamalı intrakraniyal dural sinüs trombozu, derin ven trombozu ve pulmoner emboliyi içeren trombotik olaylar, tüm asparaginaz formlarını içeren ALL/lenfoblastik lenfoma (LBL) için indüksiyon kemoterapi rejimleri ile birlikte bildirilmiştir (4). Tromboz, yaşamı tehdit edebilecek ve gelecekteki tedaviyi etkileyebilecek önemli bir komplikasyondur. Çağdaş tedavi protokollerinde, asparaginaz alan ALL/LBL'li çocuklarda trombotik komplikasyon insidansı, protrombotik risk faktörleri olan çocuklarda yüzde 1,8'den yüzde 15'e kadar çalışmalar arasında farklılık göstermiştir (5). ALL/LBL'li çocuk ve ergenleri içeren prospektif bir çalışmada, 1.038 hastanın 63'ünde (%6) tromboz meydana gelmiş ve en çok 15 yaş ve üstü olanlar arasında (%21) görülmüştür. Görülen trombozların çoğu L-asparaginaz uygulaması esnasında gözlenmiştir (6). Hastamız beş yaşındaydı. Hastanın indüksiyon tedavisinde 35 gün prednizolon ve 8 kez L-asparaginaz kullanıldıktan sonra tromboz tespit edilmişti.

ALL/LBL'li 1.752 çocuğun 2006 meta-analizinde, hastaların %5,2'sinin tedavi sırasında bir tromboz geliştirdiğini bildirdi. Bu olayların çoğu (%83) indüksiyon tedavisi sırasında meydana geldi. Bu popülasyonda tromboz için dört risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar asparaginaz ile birlikte tedavide steroid kullanımı, trombofilik genetik anormallikler ve SVK varlığıdır (7). Hastamızın indüksiyon tedavisi sırasında asparaginaz ve steroid kullanımı, trombofilik genetik anormallikler (MTHFR C677T heterozigot mutant) ve santral venöz kateteri vardı. Hastamız bu yönüyle de literatüre uygunluk göstermektedir.

Asparaginaz, plazma asparajini tüketerek lösemik hücrelerde protein sentezini ve çeşitli plazma proteinlerinin sentezini inhibe eder. İkinci etki albümin, tiroksin bağlayıcı globulin ve protrombin, faktör V, VII, VIII, IX, X, XI, fibrinojen, antitrombin, protein C, protein S ve plazminojen dahil olmak üzere çeşitli koagülasyon proteinlerinin eksikliklerine neden olur (8). Bu eksiklikler, aPTT trombin zamanı uzamasına ve hipofibrinojenemiye neden olur. Hastamızda yalnızca aPTT uzaması vardı. Bu nedenle 15 mL/kg'den taze donmuş plazma verildi ve aPTT'nin normale geldiği gözlendi.

ALL/LBL'li popülasyonda tromboz için dört risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar asparaginaz ile birlikte tedavide steroid kullanımı, trombofilik genetik anormallikler ve SVK varlığıdır. Kanserli çocuklarda trombozun yönetimi zordur. Çünkü kanserli çocuklar hem trombüs büyümesi ve nüksü, hem de kemoterapiye bağlı trombositopeni ve koagülopati sebebiyle kanama riski altındadır. Kanserli çocuklarda tromboz yönetimi, sınırlı kanıta, faydaları, zorunlulukları ve potansiyel riskleri dengeleme girişimlerine dayanmaktadır.

## Sonuç

Kanserli çocuklarda tromboembolik bir olayın ortaya çıkması karmaşık olabilir veya benzer klinik özelliklere sahip kanserle ilişkili diğer problemlerle karıştırılabilir. Özellikle ALL/LBL'li hastaların indüksiyon tedavisi esnasında yüksek bir şüphe indeksi gerekir. Bu nedenle trombozdan şüphelenilen durumlarda teşhisi için hastanın klinik durumuna uygun görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır.

## Kaynaklar


1. Athale U, Siciliano S, Thabane L, et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. Pediatr Blood Cancer 2008;51:792.
2. Mizrahi T, Leclerc JM, David M, et al. ABO Group as a Thrombotic Risk Factor in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Study of 523 Patients. J Pediatr Hematol Oncol 2015;37:e328-32.
3. Schoot RA, Kremer LC, van de Wetering MD, et al. Systemic treatments for the prevention of venous thromboembolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters. Cochrane Database Syst Rev 2013;CD009160.
4. Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32:554.
5. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2007;138:430.
6. Tuckuviene R, Ranta S, Albertsen BK, et al. Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study. J Thromb Haemost 2016;14:485.
7. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. Blood 2006;108:2216.
8. Appel IM, Hop WC, van Kessel-Bakvis C, et al. L-Asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Thromb Haemost 2008;100:330.

# Yüksek Doz Siklofosfamid Kullanımı Esnasında Gelişen Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınım Sendromu, Akut Semptomatik Hiponatremi ve Tedavisi

**Zafer Bıçakçı, Dilşad Koca**

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Hiponatremi, 130 mmol/L'nin altındaki serum veya plazma sodyumu olarak tanımlanır ve çocuklarda en sık görülen elektrolit anormallikleri arasındadır. Gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, hiponatremi sıklıkla çocuklarda hastaneye başvuru sırasında gözlenir ve aynı zamanda hastane içi müdahalelerin sık görülen bir komplikasyonudur (1). Hiponatremi, kanser hastalarında da en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Eksikliğin derecesi ve esas olarak geliştiği hız, morbidite ve mortalite ve ayrıca terapötik müdahale açısından önemlidir. Hiponatremi en yaygın olarak hipovolemili çocuklarda, yüksek antidiüretik hormon (ADH) aktivitesi durumunda aşırı miktarda serbest su alımıyla yönetilen gastrointestinal kayıp sebebiyle ortaya çıkar. Hipervolemik hiponatremi çocuklarda daha az yaygındır ve böbrek yetmezliği ve azalmış etkili dolaşım hacmi bozuklukları (nefrotik sendrom, kalp yetmezliği ve siroz) olan hastalarda görülebilir. Övolemili (normovolemi) hastalarda hipotonik hiponatremi nedenlerinin çoğu, ADH aktivitesinin uygunsuz fazlalığından kaynaklanmaktadır. Normal etkili dolaşım hacmine sahip övolemik bireylerde, fazla su alımı tonisiteyi düşürür ve ADH salınımını baskılayarak serbest su atılımına izin verir. Bununla birlikte, normovolemik çocuklarda gereksiz su tutulmasına neden olan uygunsuz, sürekli baskılanmamış ADH salınımı bir dizi bozuklukta görülebilir. Uygunsuz salınım sendromu (SI) ADH ile ilişkili pediatrik durumlar arasında pulmoner (pnömoni, bronşiyolit ve mekanik ventilasyon), santral sinir sistemi (beyin hasarı, enfeksiyonları ve tümörleri) ve endokrin bozukluklar (hipotiroidizm ve kortizol eksikliği) bulunur (1). Ayrıca bazı ilaçlara bağlı uygunsuz ADH salınımı, vazopressin reseptörlerinin artan duyarlılığı veya ADH'nin böbrek reseptöründeki etkisini taklit etmesi sebebiyle hiponatremi ile ilişkilidir. Bunlar arasında kemoterapötik ilaçlar (siklofosfamid, vinkristin ve platin bazlı ajanlar) ve antikonvülsan ajanlar (valproat, karbamazepin ve okskarbazepin) bulunur. Siklofosfamid kaynaklı SIADH, çoğunlukla ilacın yüksek dozlarından (30-50 mg/kg), daha az ise ilacın daha düşük dozlarından (10-15 mg/kg) sonra tanımlanmıştır (2-4).

Kliniğimizde Common-B ALL tanısıyla izlenen, ALL-IC-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 tedavi protokolü protokol 2 faz 2'de yüksek doz siklofosfamid kullanımı esnasında uygunsuz antidiüretik hormon salınım sendromuna sekonder akut septomatik hiponatremi (konvülzyon) gelişen hastayı sunmak ve güncel bilgiler ışığında tedavisini tartışmaktır.

## Olgu Sunumu

Kliniğimizde Common-B ALL tanısıyla izlenen hastaya, protokol 2 faz 2 tedavisinde siklofosfamid tedavisi (1.000 mg/m$^2$) verilmesi planlandı. Tedavi öncesinde klinik olarak muayenesi doğaldı. Yapılan tetkiklerinde herhangi bir olağan dışı patoloji yoktu. Siklofosfamid 1.000 mg/m$^2$/doz 36. gün 1 saatlik infüzyona (50 cc SF ile), ek olarak 3.000 cc/m$^2$/gün ½ SF + 90 cc/m$^2$/gün KCl ile 24 saatlik paralel infüzyon tedavisi başlandı. İzleminde idrar çıkışı azalan hastanın tedavi başlangıcından yaklaşık 12 saat sonra bilinç bulanıklığı ve kısa süreli tonik klonik vasıfta konvülziyonu oldu. Ateş, yüklenme bulgusu ve ödemi yoktu. Kan basıncı normaldi. Hastaya 2 L/dk maske ile oksijen verildi ve monitorize edildi. Kan gazında (venöz) pH: 7,36, $pCO_2$: 42 mmHg, $pO_2$: 39,7 mmHg, $HCO_3$: 22,4, BE: -1,7, $SatO_2$: 74%, hemoglobin: 11, Hct: 34, Na: 121 mmol/L, K: 4,1 mmol/L, iyonize Ca: 1,17 mmol/L (1,15-1,33), laktat: 1,7 mmol/L (0,36-0,75), serum osmolaritesi 261 mOsm/kg olarak geldi. Düzeltilmiş kalsiyum 9, glükoz 96 mg/dL idi. Konvülzyon sonrası idrar çıkışı olmadığından idrar osmolaritesi ve idrar sodyumu çalışılamadı.

Uygunsuz antidiüretik SI düşünülen hastaya 1 mg/kg'dan furosemid, 2 mL/kg'den %3 NaCl 10 dakikada verildi. Konvülzyonu durdu ve daha sonra bilinci açıldı. İdrar yapmaya başladı (2.000 mL/gün). İnsensible kayıp (400 mL/m$^2$/gün) + çıkardığı (idrar) 8 saatte bir değerlendirilecek şekilde, sıvısı %0,9 NaCl olarak ayarlandı. Hastaya yapılan beyin tomografisinde herhangi bir patoloji tespit edilemedi. Tedavinin başlangıç, 4, 8, 24, 36 ve 60. saatlerdeki serum elektrolit düzeyleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Hastanın ailesinden yazılı onam alındı.

## Tartışma

Uygunsuz antidiüretik hormon SIADH, ADH salgılanmasını baskılayamamanın neden olduğu bozulmuş su atılımı bozukluğudur. Hiponatremi (130 mmol/L), hipoosmolalite (<280 mmol/kg) ve 100 mosmol/kg'nin

**Tablo 1. Tedavinin başlangıç, 4, 8, 24, 36 ve 60. saatlerdeki serum elektrolit, ürik asit, üre, kreatinin, kalsiyum ve albumin düzeyleri**

| | Na (mmol/L) | Cl (mmol/L) | K (mmol/L) | Ürik asit (mg/dL) | Üre (mg/dL) | Kreatinin (mg/dL) | Ca (mg/dL) | Albümin (g/L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tedavi öncesi | 137 | 107 | 4,2 | 2,4 | 27 | 0,46 | 8,2 | 28,7 |
| Kan gazı | 121 | - | 4,1 | - | - | - | - | - |
| İlk serum | 124 | 96 | 4,3 | 1,8 | 18 | 0,23 | 7,7 | - |
| 4. saat | 128 | 97 | 3,6 | 1,9 | 14 | 0,18 | 7,8 | 28,1 |
| 8. saat | 130 | 98 | 4 | 2,1 | 14 | 0,46 | 7,7 | 26,6 |
| 24. saat | 137 | 106 | 4,3 | 2,1 | 16 | 0,24 | 7,8 | 28,7 |
| 36. saat | 139 | 107 | 4,4 | 2,3 | 17 | 0,13 | 8 | 25,7 |
| 60. saat | 137 | 106 | 4,6 | 2,0 | 21 | 0,19 | 8 | 27,3 |

üzerinde idrar ozmolalitesi olan herhangi bir hastada SIADH'den şüphelenilmelidir. SIADH'de idrar sodyum konsantrasyonu genellikle 40 mEq/L'nin üzerindedir, serum potasyum konsantrasyonu normaldir, asit-baz bozukluğu yoktur ve serum ürik asit konsantrasyonu genellikle düşüktür (1). Ayrıca klinik övolemi (kan basıncı ve kalp tepe atımı yaşa göre normal sınırlar içinde), normal böbrek fonksiyonu (Schwartz formülüne ile yaşa ve boya göre GFR tahmini) olması, adrenal ve tiroid fonksiyon bozukluğu kanıtının olmaması gerekir.

Hastamızda hiponatremi (124 mmol/L) ve hipoosmolalite (260 mOsm/kg) vardı. Hastanın idrar çıkışı olmadığı için idrar osmolalitesi ve sodyumu çalışılamadı. Serum potasyumu (4,3 mmol/L) normal, serum ürik asit (1.8 mg/dL) düşük ve asit-baz bozukluğu yoktu. Hastamızda klinik övolemi (kan basıncı ve kalp tepe atımı yaşa göre normal sınırlar içinde) ve normal böbrek fonksiyonu vardı, adrenal ve tiroid fonksiyon bozukluğu yoktu. Bu nedenlerle hastamızda SIADH düşünüldü.

Siklofosfamid kaynaklı SIADH, çoğunlukla ilacın yüksek dozlarından (30-50 mg/kg), daha az ise ilacın daha düşük dozlarından (10-15 mg/kg) sonra tanımlanmıştır (2-4). Hastamıza siklofosfamid 1.000 mg/m²/doz (25 mg/kg) 1 saatlik infüzyon şeklinde verilmişti. Literatürde hem yüksek ve hem de düşük dozda siklofosfamide bağlı SIADH bildirilmiştir. Hastamıza ise daha çok yüksek doza (30-50 mg/kg) yakın bir dozda (25 mg/kg) siklofosfamid verilmişti.

Klorpropamid, karbamazepin, okskarbazepin (bir karbamazepin türevi), yüksek doz intravenöz siklofosfamid ve bazı ilaçlar ADH salınımını veya etkisini artırabilir (2). Hastaya protokol gereği yüksek doz intravenöz siklofosfamid ile birlikle hemorajik sistiti önlemek için genellikle 3.000 mL/m²'den sıvı verilmişti. Sonuç olarak, 3.000 mL/m²'den sıvı yüklenmesine ilaveten siklofosfamid'in ADH salınımını veya etkisini artması ve belirgin su tutması sonucu gelişen akut semptomatik (ağır) hiponatreminin konvülzyonu tetiklediğini düşünüyoruz.

Akut hiponatremisi olan çocuklar (48 saatten daha kısa bir sürede gelişen), serebral adaptasyonun tam olarak gelişmesi için yeterli zaman olmadığından, semptomatik olma olasılığı yüksektir. Serum sodyum seviyeleri >125 mmol/L olan çocukların hiponatremi ile ilgili herhangi bir spesifik semptomu olma olasılığı daha düşüktür ve yalnızca altta yatan akut hastalıklarının semptomlarını gösterme eğilimindedir. Sodyum 125 mEq/L'nin hızla altına düştüğü için mide bulantısı ve halsizlik ile başlayan nörolojik semptomlar gözlenir. Serum sodyum 120 mmol/L'nin (ağır hiponatremi) altına düşmeye devam ederken baş ağrısı, uyuşukluk, şişkinlik, konvülzyonlar ve koma meydana gelebilir (5). Hastamızın serum sodyumu 121 mmol/L idi ve konvülzyon geçirmişti. Hipertonik sodyum (%3) tedavisiyle konvülzyonları duran hastanın bilinç durumunda ve kliniğinde hızlı bir düzelme gözlendi. İzleminde idrara yapmaya başlayan hastaya sıvı olarak %0,9 NaCl verildi ve 8. saatte sodyumun 130 mmol/L geldiği gözlendi.

Kronik hiponatremisi olan çocukların (48 saatten daha uzun bir süre boyunca gelişen), tamamen gelişmiş serebral adaptasyon sebebiyle semptomatik olma olasılığı daha düşüktür. Bununla birlikte, şiddetli hiponatremisi olanlar veya serum sodyumunda hızlı bir düşüşe neden olan akut bir olay varsa, baş ağrısı, konvülzyon, obtundasyon ve koma semptomları olabilir (6).

## Sonuç

Siklofosfamid tedavisi alan hastalarda aldığı çıkardığı yakıdan takip edilmeli, idrar çıkışı olmayan veya azalan hastalarda uygunsuz antidiüretik hormon SI düşünülmelidir.

## Kaynaklar


1. Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed. McGraw-Hill, New York 2001. p.703.
2. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis 2008;52:144.
3. Salido M, Macarron P, Hernández-García C, et al. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2003;12:636-9.
4. Nausea and vasopressin. Lancet 1991;337:1133.
5. Rodríguez MJ, Alcaraz A, Solana MJ, et al. Neurological symptoms in hospitalised patients: do we assess hyponatraemia with sufficient care? Acta Paediatr 2014;103:e7-10.
6. Sterns RH. Disorders of plasma sodium-causes, consequences, and correction. N Engl J Med 2015;372:55.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı ile İzlenen Bir Olguda Derin Boyun Enfeksiyonu Sonrası İnternal Juguler Ven Trombozu: Lemierre Sendromu

**Zeliha Güzelküçük, Dilek Kaçar, Neşe Yaralı**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği, Ankara*

## Giriş

Lemierre sendromu (LS), daha çok orofarengeal enfeksiyon sonrası gelişen internal juguler venin trombozu ile karakterizedir (1). 1936 yılında Fransız bakteriyolog André-Alfred Lemierre tarafından tanımlanmıştır (1,2). Toplumda görülme sıklığı düşük olmakla birlikte mortalite ve morbiditesi yüksek bir komplikasyondur (2). Kulak, burun, parotis bezleri ve paranazal sinüslerden kaynaklanan enfeksiyonlardan sonra da ortaya çıkabilmekte ve boğaz ağrısı, boyunda şişlik ve solunum sistemi semptomları görülebilmektedir (1). *Fusobacterium necrophorum* en sık saptanan etken olsa da *Fusobacteria, Streptococcus, Staphylococcus* ve *Enterococcus* gibi diğer bakteriler de etken olarak gösterilmiştir (1,2). Antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile sıklığı azalan bu antitenin tanınabilirliği ancak şüphe ile mümkün olabilmektedir (2). Bu yazıda; febril nötropeni ve derin boyun enfeksiyonu sebebiyle tedavi edilirken internal juguler vende tromboz saptanan ve LS düşünülen akut lenfoblastik lösemili (ALL) bir olgu sunulmuştur.

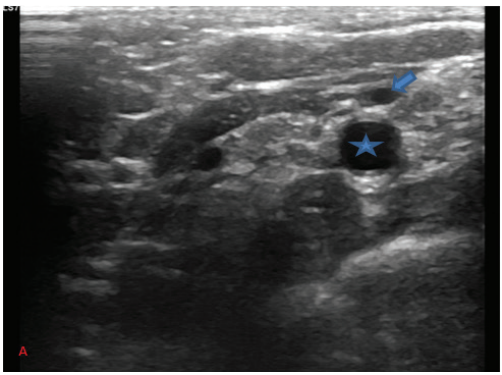
## Olgu Sunumu

Dört yaşında prekürsör B-hücreli ALL tanısı ile izlenen erkek hasta, nötropenik ateş tanısı ile yatırıldı. Fizik muayenesinde; sol arka servikal bölgede sınırları net olarak ayırt edilemeyen yaklaşık 2x1 cm boyutlarında şişlik ve anal bölgede hiperemi dışında patolojik fizik muayene bulgusu yoktu. Tam kan sayımında beyaz küre değeri: 300/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 100/mm$^3$, C-reaktif protein değeri: 2 mg/L (normal değer aralığı: 0,5-2 mg/L) saptandı. Yapılan yüzeyel ultrasonografide (USG); 7x3 mm boyutlarında lenfadenit ile uyumlu görünüm vardı. Port kateter kültüründe *Escherichia coli* üremesi üzerine kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu düşünülerek sağ juguler vende yer alan port kateteri çekildi ve antibiyotik tedavisi sefoperazon-sulbaktam tedavisi kesilerek meropenem ve amikasin şeklinde genişletildi. Ekokardiyografisinde patoloji saptanmadı. İzlemde sol boyun bölgesinde tespit edilen yumuşak doku şişliğinde artış olması sebebi ile boyun USG tekrarlandı ve sol aurikula posterior-inferior alanda şişlik tanımlanan lokalizasyonda, deri altı

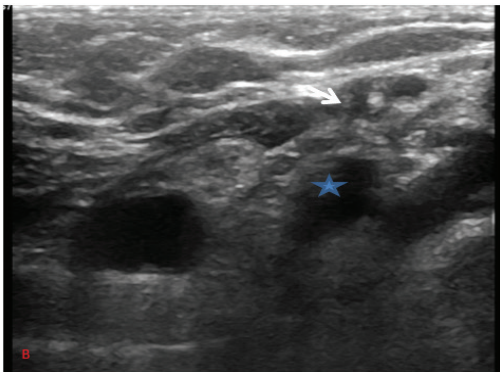
yumuşak dokular ödemli, kas planlarının ekojenitesi artmış, yumuşak doku içerisinde büyüğü 10x4 mm lenf nodları ve sol aurikula inferior komşuluğunda net sınır vermeyen yumuşak doku içerisine yayılımı bulunan yaklaşık 45x30x30 mm boyutlu yoğun içerikli, lobule konturlu koleksiyon alanı izlendi. Manyetik rezonans görüntülemede (MRG) sol parotis bezi derin loju düzeyinde, ramus mandibula komşuluğundan posteriorda paravertebral kas planları komşuluğundaki deri ve deri altı dokuya uzanan, yaklaşık 34x20x60 mm boyutlarında koleksiyon alanı izlendi. Bu koleksiyon alanları içerisinden fasiyal arter geçmekte ve dış kulak yolu komşuluğuna da uzanmakta idi. Kemik destrüksiyonu, iç kulağa ve orta kulağa fistül saptanmadı. Ancak hasta kulak burun boğaz bölümünce değerlendirildiği sırada, apse dış kulak yolundan drene oldu. Hastaya derin boyun enfeksiyonu tanısı ile eksternal drenaj yapıldı. Kulaktan alınan akıntı kültüründe ise port kateter üremesine benzer şekilde *E. coli* üremesi oldu. İki hafta süre antibiyoterapi ile genel durumu düzelen ve kontrol kan kültüründe üreme olmayan hastaya yeni bir santral venöz katerer (SVK) takılmadan önce damar yapısını kontrol etmek için yapılan USG'de, sol internal juguler vende tromboz saptandı (Şekil 1A, 1B). Tromboz saptanan damara daha önce hiç kateter takılmamıştı. Derin boyun enfeksiyonu bölgesindeki internal juguler vende tromboz saptanan hasta LS tanısı aldı. Antibiyotik tedavileri enfeksiyon bölümünün önerileriyle 4 haftaya tamamlandı. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi 100 ünite/kg/doz, 12 saat ara ile uygulandı. Antikoagülan tedaviye; internal juguler vende akım saptanması sonrasında günde tek doz uygulanarak 3 ay süre ile devam edildi. Şuan idame tedavisi devam eden hasta remisyonda izlenmektedir.

## Tartışma

İnternal juguler venin, bakteriyemi ve orofarengeal enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan tromboflebiti, LS olarak tanımlanmaktadır (1). Primer enfeksiyon odağından lateral farengeal alana ilerleyen enfeksiyon internal juguler vende septik tromboflebite neden olur (1,2). ALL hastalarında steroid, L-asparaginaz kullanımı, SVK kullanımı ve enfeksiyonlar tromboz riskini artıran faktörlerdir (3). Hastamızda asparaginaz ve prednizon kullanımına ek olarak bakteriyel enfeksiyon gibi birçok risk faktörü vardı. Ancak tromboz saptanan damara SVK takılmamıştı. Hastamızda çok ciddi febril nötropeni atağı sırasında kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ve derin boyun enfeksiyonu sonrası internal juguler vende tromboz saptanması,




**Şekil 1A.** Transvers planda B mod USG görüntüsünde; yıldız ortak karotid arter, ok incelmiş internal juguler veni gösteriyor




**Şekil 1B.** Ok internal juguler vendeki trombüsü gösteriyor

enfeksiyonun tromboz gelişimindeki katkısının daha fazla olduğunu düşündürmüştür. Tanı için, Doppler USG, bilgisayarlı tomografi ve MRG kullanılabilir (4). LS tedavisinde 2-6 hafta antibiyotik tedavisi gerekli olmaktadır (1). Antikoagülasyon kullanımı ise tartışmalıdır. Literatürde antikoagülan tedavinin faydasını gösteren kontrollü çalışmaların olmadığı belirtilmiştir (1,4). Nygren ve ark. (5) tarafından yapılan bir çalışmada, LS'li hastaların çoğunda terapötik dozda antikoagülan tedavi verilmeden klinik düzelme sağlandığı, diğer taraftan antikoagülan tedavi gören hastalarda ise yan etkilerin az olduğu bildirilmiştir. Profilaktik antikoagülasyon uygulama kararının ise her hasta için ayrı olarak değerlendirilmesi gerektiği ve venöz tromboembolizm riskinin yüksek olduğu hastalarda kontraendikasyon yoksa uygulanabileceği belirtilmektedir. Bizim hastamızda da antibiyotik tedavisi 4 haftaya, antikoagülan tedavi 3 aya tamamlandı.

## Sonuç

Baş-boyun bölgesine ait enfeksiyonu olan hastalarda özellikle kazanılmış diğer risk faktörleri de mevcut ise Doppler USG gibi invazif olmayan yöntemlerle LS açısından değerlendirilmesi unutulmamalıdır. Hastanın ebeveynlerinden onam alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Johannesen KM, Bodtger U. Lemierre's syndrome: Current perspectives on diagnosis and management. Infect Drug Resist 2016;9:221-7. eCollection 2016.
2. Bahall M, Giddings S, Bahall K. Lemierre'ssyndrome: forgotten, but not absent. BMJ Case Rep 2017.
3. Sivaslioglu S, Gursel T, Kocak U, et al. The risk factors for thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Clin Appl Thromb Hemost 2014;20:651-3.
4. Eilbert W, Singla N. Lemierre's syndrome. Int J Emerg Med 2013;6:40.
5. Nygren D, Elf J, Torisson G, et al. Jugular Vein Thrombosis and Anticoagulation Therapy in Lemierre's Syndrome-A Post Hoc Observational and Population-Based Study of 82 Patients. Open Forum Infect Dis 2020;8:ofaa585.

# İdame Kemoterapisi Sırasında Her İki Dizde Osteonekroz Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Bir Olgu

**Zühal Önder Siviş**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İzmir*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarda gelişmiş kemoterapi protokollerinin uygulanması sağkalımı uzatmakla birlikte, tedaviye bağlı uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Avasküler kemik nekrozu çocukluk çağı ALL tedavisi sırasında veya sonrasında nadir görülen ancak ciddi sorunlara yol açarak sakatlık bırakabilen bir komplikasyondur. Sıklığı çeşitli çalışmalarda %1,6-17,6 arasında bildirilmiştir (1,2). Daha çok ağırlığı taşıyan eklemlerde olmak üzere ilerleyici eklem hasarına bağlı olarak, klinik sessiz olarak başlayıp zamanla şiddetli ağrı, eklem hareketlerinde kısıtlanma ve eklem şişliği gelişmekte ve hastanın günlük yaşam aktivitesini sınırlandırmaktadır (2). En yüksek osteonekroz insidansı tanı anında 9-18 yaş arasında olan çocuklarda görülmektedir. Osteonekroz fizyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, kortikosteroidlerin sinüzoidal venlerdeki tromboembolilere bağlı mekanik tıkanmaya neden oldukları, kan akımının azalmasıyla hipoksiye bağlı olarak osteoblast aktivitesinin azalıp osteoklast aktivitesinin artmasıyla oluştuğu düşünülmektedir (1). Erken teşhis geri dönüşümsüz kemik ve eklem hasarının önlenmesinde önemlidir. Manyetik rezonans görüntüleme hassas bir görüntüleme metodu olarak osteonekrozun erken dönemde spesifik tanısının konulmasında önemlidir (2). Burada ALL tedavi seyrinde osteonekrozis gelişen 14 yaşında bir kız olguyu sunduk.

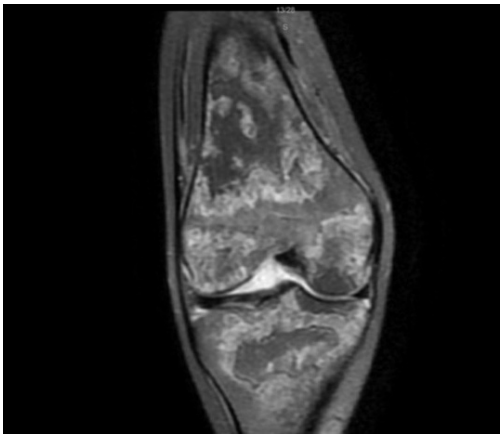
## Olgu Sunumu

On dört yaşında kız olgu, hastaneye başvurusundan iki hafta önce halsizlik ve bir gün önce başlayan karın ağrısı şikayeti ile başvurduğu merkezde bakılan kan sayımında lökositoz, anemi ve trombositopenisi olduğu görülerek bölümümüze sevkedildi. Bize başvurusunda fizik bakısında belirgin solukluk, hepatosplenomegali ve deride peteşiyel döküntüleri vardı. Kan sayımında hemoglobin (Hb): 5,3 gr/dL, beyaz küre (BK): 23.700/mm$^3$, trombosit sayısı (Plt): 67.000/mm$^3$, biyokimyasal değerlerinde laktat dehidrogenaz: 1.382 U/L, ürik asit: 8,5 gr/dL idi. Periferik yaymasında %6 pnl, %10 lenfosit, %84 blastik hücre görüldü, kemik iliği incelemesinde ise %91 oranında ağırlıklı olarak L1 morfolojisinde lenfoblastları vardı. İmmünofenotiplendirmesi Pre-B ALL

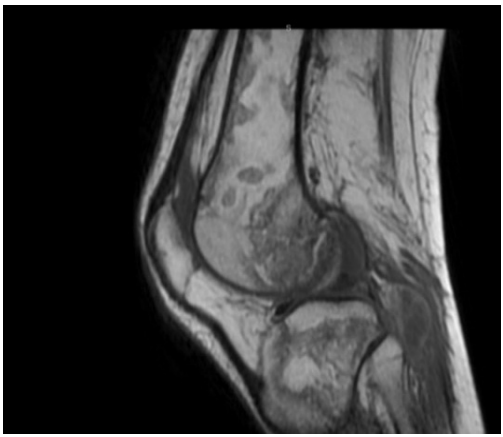
ile uyumlu olarak geldi. Santral sinir sitemi tutulumu saptanmadı. Sitogenetik testler normaldi. 27.08.2019 tarihinde ALLIC BFM 2009 protokolü başlandı. Sekizinci gün periferik yaymada prednizolon yanıtı iyi, 15. ve 33. gün kemik iliği remisyonda idi. On beşinci gün kemik iliğinden gönderilen flow-minimal kalıntı hastalık sonucu %0,5 orta risk grubu ile uyumlu geldi. Protokol 1 ve protokol M tedavilerini sorunsuz alan olgu Protokol 2 22. gün kemoterapisi sonrası *E. coli* sepsisi ve zona zoster enfeksiyonu geçirdi. Enfeksiyon tablosu düzeldikten sonra Protokol 2 Faz 2 tedavisi tamamlanan olguda yürüyememe, temel ihtiyaçlarını karşılayamama dizlerde ağrı ve şişlik şikayetleri gelişti. Sol diz çapının sağa göre artmış olduğu görüldü. Direkt grafileri normal olan olgunun çekilen manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral dizlerde osteonekroz ile uyumlu görünüm saptandı (Şekil 1, 2). PTH ve 25-OH D vitamini düzeyleri düşük gelen, kemik dansitometrisinde osteoporozu saptanan olguya anti-enflamatuvar-analjezik, kalsiyum + D vitamini destek tedavileri düzenlendi ve ortopedi bölümünün de önerisiyle yatak içi pozisyon-egzersiz programına alındı. Osteonekroz ile ilişkili olduğu bilinen Faktör V Leiden, Protrombin *20210A, MTHFR* ve *COL2A1* gen mutasyonları negatif geldi. Kontrol kemik iliği remisyonda olan olguya idame kemoterapisi oral 6-merkaptopurin ve metotreksat başlandı. İdame kemoterapi başlandıktan 2 hafta sonra halsizlik, kusma, beslenememe şikayetleri ile gelen olgunun laboratuar değerlerinde Hb: 5,5 gr/dL, BK: 100/mm³, trombosit sayısı: 4.000/mm³ idi. İdame kemoterapisine ara verilerek tüm enfeksiyöz ve otoimmün belirteçler istendi. Sedimentasyon: 97 mm/saat, ferritin: 9.976 µg/L olarak gelen olgunun kemik iliği incelemesinde blast görülmedi, yaygın hemofagositozu vardı. Sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) olarak değerlendirilen olguya intravenöz immünoglobulin desteği, pulse metil prednizolon ve siklosporin tedavileri başlandı ancak kısa sürede *E. coli* sepsisi + septik şok tablosu ile kaybedildi.

## Tartışma

Osteonekroz, ALL'de görülen kas-iskelet sistemi komplikasyonlarından biridir. Farklı çalışmalarda insidansı %1,6-17,6 arasında bildirilmiştir (1,2). Adölesan yaş grubunda 10 yaşından büyük hastalarda



**Şekil 1.** Sol diz MRG'de osteonekroz ile uyumlu görünüm
*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*



**Şekil 2.** Sağ diz MRG'de osteonekroz ile uyumlu görünüm
*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*

sıklıkla gözlenmektedir. Genellikle ağrı ile başlamakta ve eklem efüzyonu da görülebilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda Faktör V Leiden, Protrombin *20210A, MTHFR* ve *COL2A1* gen mutasyonları ile ilişkili bulunmuştur (3). Patofizyolojisinde kemik yapının vasküler nedenlere bağlı nekrozu rol oynamaktadır. Bozulmuş vaskülarizasyon sonucunda kemikte demineralizasyon ve trabeküler incelme ile özellikle yük binen eklemlerde mekanik yetmezlik gelişmektedir. Genellikle diz ve kalça eklemlerinde görülmektedir ve birden fazla eklem tutulumu da yaygındır. Yüksek doz kortikosteroid tedavisi en önemli risk faktörlerinden biridir. L-asparaginaz tedavisinin de hiperkoagülopati yoluyla kemikte vaskülarizasyon bozukluğuna ve osteonekroza neden olabileceği düşünülmektedir (2). Steroid tedavisinde doz artırmanın ve sürekli kullanımın-aralıklı kullanıma göre anlamlı bulunduğunu, steroid tipinin (prednizolon/deksametazon) ise osteonekroz gelişiminde oynadığı rolün anlamlı bulunmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (2,4). Direkt grafi erken dönemde normal bulunabileceğinden MRG tanı ve izlemde en iyi görüntüleme yöntemidir. Standart bir tedavi yaklaşımı olmamakla birlikte osteonekrozun evresine, hastanın yaşına, lösemi tedavisinin durumuna göre; analjezik ve anti-enflamatuvar tedaviler, D vitamini, bifosfonatlar, fizik tedavi, eklem dekompresyonu gibi cerrahi yaklaşımlar ve hiperbarik O2 tedavisi öneriler arasındadır (2,5).

Osteonekroz, ALL tedavisi altında iken veya sonrasında kemik ağrısı ile başvuran hastalarda relaps dışında ilk olarak akla gelmesi gereken durumlardan biri olmalıdır. Direkt grafilerin normal bulunması bizi tanıdan uzaklaştırmamalı, MRG ile doğrulama yoluna gidilmelidir.

Yazım sürecinde hastanın ailesinden gerekli onam alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Sarbay H, Balcı Y, Polat A, et al. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Seyrinde Osteonekrozis Gelişen İki Olgu. Meansdros Med J 2015;16:128-30.
2. Biddeci G, Bosco G, Varotto E, et al. Osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: early diagnosis and new treatment strategies. Anticancer Res 2019;39:1259-66.
3. Liu YF, Chen WM, Lin YF, et al. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. N Eng J Med 2005;352:2294-301.
4. Burger B, Beier R, Zimmermann M. Osteonecrosis: a treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)-experiences from trial ALL-BFM 95. Pediatr Blood Cancer 2005;44:220-5.
5. Camporesi E, Vezzani G, Zanon V, et al. Review on hyperbaric oxygen treatment in femoral head necrosis. Undersea Hyperb Med 2017;44:497-508.

# Toksik Epidermal Nekrolizis ve Makülopapüler Döküntü: Metotreksat İlişkili Dermatolojik Toksisite

**Bilgen Işık, Hazel Tanrıkulu, Elif Güler Kazancı, Betül Orhaner**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Bursa*

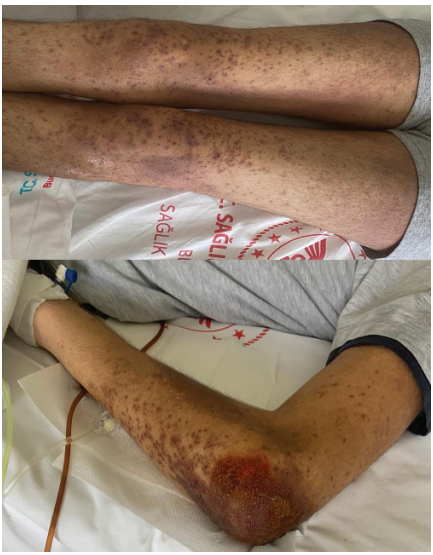
## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağı malignitelerinin içinde en sık görülenidir. ALLIC-BFM 2009 protokolünde konsolidasyon tedavisinin temel taşı yüksek doz metotreksattır. Metotreksat dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek hücre ölümüne neden olan bir folik asit antagonistidir. Antitümöral bir ajan olan metotreksat hızlı proliferasyon gösteren çoğu sistemde toksik etkilere sahiptir. Yüksek doz metotreksat sonrası toksik epidermal nekrolizis gelişen lösemi olgusu sunulacaktır. Hastaların ebeveynlerinden onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

**Olgu 1:** ALL teşhisi ile takipte olan 17 yaşındaki erkek hastada konsolidasyon tedavisinin 8. gününde 5 gr/m$^2$ dozunda metotreksat aldıktan 4 gün sonra tüm vücutta yaygın eritrodermi ve özellikle ekstremite uçlarında bülloz makülopapüler döküntü başladı. Eklem yerlerinde ağrılı, kanamalı hiperemi ve gluteal bölgesinde pullanma, bileteral konjonktival hiperemi mevcuttu (Resim 1). Nikolsky pozitifliği olan hasta toksik epidemal nekrolizis olarak kabul edildi. Metotreksat sonrası 8. günde ağır kemik iliği süpresyonu, grade 4 mukoziti mevcuttu. Toksik epidermal nekrolizis sebebi ile deksametazon ve intravenöz immünoglobulin (IVIG), miyelosüpresyon sebebi ile G-CSF, trombosit ve eritrosit süspansiyonu desteği, dirençli ateşleri sebebi ile antifungal tedaviyi de içerecek şekilde geniş spektrumlu antibiyotik, enteral beslenmesinin olmaması sebebi ile sıvı-elektrolit ve TPN desteği tedavileri verildi. Metotreksat ilişkili ağır toksisite sebebi ile ek doz kalsiyum folinat yapıldı. Deri bütünlüğünün bozulduğu alanlarda sekonder enfeksiyonları önlemek amacı ile antiseptik bakımlar ve steril kapama yapıldı. Epidermal proliferatif etkisi sebebiyle glutamin başladı. Tedavinin ikinci haftasında lezyonlar önce krutlanarak geriledi, ardından depigmente alanlar bırakarak deskuamasyon ile iyileşti. Hastanın tekrarlanan yüksek doz metotreksat tedavilerinde benzer yan etki görülmedi.

**Olgu 2:** Orta risk grubu ALL teşhisi ile takipte olan 9 yaşındaki erkek hastada konsolidasyon tedavisinin ilk yüksek doz metotreksat tedavisinin 3. gününde her iki yanakta canlı eritemli maküller, alın bölgesinde



**Resim 1.** Eklem yerlerinde ağrılı, kanamalı hiperemi

ve temporal bölgelere doğru hafif eritemli minik papüller lezyonlar oluştu. Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu olarak değerlendirildi. Topikal steroid ve sistemik antihistaminik tedavi sonrası lezyonlarda düzelme görülen hastada eş zamanlı grade 3 mukozit ve ağır miyelosüpresyon mevcuttu.

## Tartışma

Yüksek doz metotreksat ALL, non-Hodgkin lenfoma ve osteosarkom gibi malignitelerin tedavi rejimlerindeki en önemli kemoterapatik ajandır. Çoğu hastada güvenle kullanılmasına karşın yüksek serum seviyelerinde hassas takip gerektiren ciddi nefrotoksisite, hepatotoksisite, gastrointestinal yan etkilere, mukozit ve dermatolojik toksisiteye neden olur. Toksisite folat eksikliğinde, barbiturat ve nitrofurantoin gibi folat emilimini azaltan ilaçlar, TMP/SMX gibi diğer dihidrofolat redüktaz inhibitörleri, fenitoin, probenesid, salisilat ve sulfonomidler gibi serbest metotreksat düzeyini artıran ilaçlar veya atılımını azaltan sefalosporinler, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, PPI ile birlikte kullanımında artar (1-3). Kutanöz yan etkiler sıklıkla doz bağımlı olup ürtiker, anjiyoödem, fotosensivite, makülopapüler döküntü, eritem, deskuamasyondan TEN ve Stevens-Johnson sendromuna kadar değişen geniş bir spektrumda görülebilir (3). TEN immünolojik veya toksik ajana karşı oluşan hayatı tehdit edici tip IV geç hipersensivite reaksiyonudur. Derinin %30'dan fazlası etkilenmiştir. Mortalite oranı %7-23 olarak bildirilmiştir. Genellikle diğer sistem toksisiteleri eşlik eder. Biyopside enflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte tam kat epidermal nekroz görülür. Tanı genellikle klinik bulgularla konulur. Genellikle eritem şeklinde başlayan deri bulgularını vezikül, bül ve nekroz izler. Mortalite çoğunlukla sepsis ilişkilidir. Tedavide ilk basamak etken ilacın uzaklaştırılması, organ tutulumlarına göre destek tedaviler, ağrı yönetimi, IVIG ve steroiddir (4,5).

Metotreksat ilişkili deri toksisitesi hafif bir döküntüden hayatı tehdit edici TEN'ye kadar geniş bir yelpazede görülür. Yan etkiler doz ilişkili olduğu için yüksek doz tedavilerde ilaç düzeyini artıracak diğer tedavilerin öncesinde dikkatli sorgulanması, tedavi sonrasında da ilaç düzeylerinin yakın monitörizasyonu gerekmektedir.

## Kaynaklar


1. Kataria P, Kendre P, Patel A, et al. Methotrexate-ınduced toxic epidermal necrolysis: a rare case report and review of literature. Indian J Crit Care Med 2018;22:740-2.
2. Akıncı B, Siviş ZÖ, Şahin A, et al. Stevens-Johnson Syndrome associated with methotrexate treatment for acute lymphoblastic leukemia: a case report. Arch Argent Pediatr 2018;116:459-62.
3. Tazi I, Madani A, Zafad S, et al. Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis: a case report. Int J Med Med Sci 2009;1:99-101.

4. Liotti L, Caimmi S, Bottau P, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Acta Biomed 2019;90:52-60.
5. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. F1000Res 2020;9:F1000 Faculty Rev-612.

# Bir Sekonder Lösemi Hastasında Gelişen Non-Bakteriyal Trombotik Endokardit

**Seda Öztürkmen[1], Ayşenur Paç[2], İnci Ergürhan İlhan[3], Lale Olcay[4]**

*[1]Medical Park Antalya Hastanesi, Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi, Antalya*
*[2]Memorial Ankara Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, Ankara*
*[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Onkoloji Bölümü, Ankara*
*[4]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara*

## Giriş

Kanser ilişkili trombofili, en çok venöz tromboemboli şeklinde görülmekle birlikte, gezici yüzeyel tromboflebit, arteriyel tromboz, dissemine intravasküler koagülasyon, trombotik mikroanjiopati veya non-bakteriyal trombotik endokardit (NBTE) şeklinde de karşımıza çıkabilir (1). Olgu solid tümörlerde sık görülmesine karşın hematolojik kanserlerde nadir görülen ve tanısı zor olan NBTE'ye ve NBTE ile birlikte şistositik hemolitik aneminin de olabileceğine dikkat çekmek amacıyla sunuldu.

## Olgu Sunumu

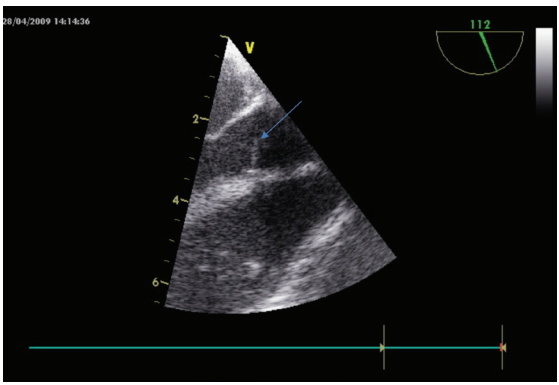
Beş yaşındaki kız hastaya, medulloblastom tedavisi kesimi sonrası ikinci yılda gelişmiş preB akut lenfoblastik lösemi (ALL) sebebiyle, Türk ALL BFM 2000 tedavi protokolü başlandı. İndüksiyon tedavisi boyunca hemoglobin ve trombosit düşüklüğü sebebiyle sık kan ürünü transfüzyonu yapılan hastanın periferik yaymasında anizositoz, poikilositoz, şistosit ve gözyaşı hücreleri saptandı. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz da (AST) yükselme, direkt Coombs testi pozitifliği (1+), plazma serbest hemoglobin yüksekliği [34,2 mg/dL (N<5 mg/dL)] saptanan hastanın, idrarında hemosiderin pozitif bulundu. Laktat dehidrogenaz (LDH), total bilirubin ve haptoglobin düzeyleri [1.100 mg/dL (360-1.950 mg/dL)] normaldi.

Hastanın bu bulgularının, sık transfüzyona bağlı Coombs pozitif immün hemolitik aneminin bir göstergesi olabileceği düşünülmekle birlikte, buna port kateterin kalpte malpozisyonuna bağlı şistositik hemolitik aneminin (2) de eklenebileceği düşünüldü. Hastanın subklavien vene yerleştirilmiş olan portunun ekokardiyografik (EKO) incelemesinde, port ucunun sol ventrikül apeksine kadar uzanması sebebi ile port çıkarıldı ve yeni port takıldı.

Hastada port değişimi sonrasında da, kan ürünü transfüzyon ihtiyacı ve periferik yaymada şistositlerin varlığı devam etti. Karaciğer enzimleri geçici bir düşüşten sonra tekrar yükseldi; LDH ve bilirubin yüksekliği de buna eklendi. Retikülosit sayısı %0,68 olan hastanın haptoglobin düzeyi <58,3 mg/dL (360-1.950 mg/dL) değere

kadar düşerken plazma serbest hemoglobin düzeyi ise en fazla 34,2 mg/dL (<5 mg/dL) olmak üzere hep yüksek seyretti. Hemolizin devam ettiği düşünülen hastanın muayenesinde kardiyak üfürüm de duyulmaya başlaması sebebiyle EKO yapıldı; bu kez daha önce var olmayan mitral ve aort kapaklarında eser derecede yetmezlik, hafif derecede pulmoner hipertansiyon saptandı. Hastanın aralıklı ateşleri de olduğundan enfektif endokardit yönünden tetkik edilmesi planlandı ancak kan kültürlerinde üreme olmadı.

Bu arada, kemoterapisi araya giren enfeksiyonlar, derin sitopeni sebebi ile kesintili olarak verilebilen hastada, tedaviye aralıklı olarak uzun süre ara verildiğinden indüksiyon tedavisinin bitiminden sonraki dönemde kontrol amacıyla alınmış kemik iliği yaymasında hastanın remisyonda olmadığı görüldü. Hemen ardından vücudunda kırmızı renkli maküler döküntülerle birlikte ALT, AST, LDH ve indirekt bilirubinde artış saptandı. Döküntüler sebebiyle çalışılan viral incelemelerde herhangi bir etken patojen saptanmadı. Haptoglobin düzeyi dalgalanma göstermekle beraber plazma serbest hemoglobin düzeyi yüksek seyretmeye devam etti. Hastanın muayenelerinde değişken şekilde duyulan kardiyak üfürüm sebebiyle yapılan EKO değerlendirmelerinde mitral ve aort kapaklarındaki eser derecedeki yetmezliğin devam ettiği görüldü. O dönemde alınan periferik kan kültürlerinde herhangi bir mikroorganizma üremediğinden NBTE açısından transözefageal ekokardiyogram planlandı; ancak genel durumu stabil olmadığından yapılamadı. Profilaksi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlandı. DMAH profilaksisinin 10. gününde yapılan transözefageal ekokardiyogramda aort kapağında sol koroner küspitten aortaya doğru uzanan ince serbest hareketli uzantılar (Resim 1) ve aort kapağında eser yetmezlik görülmesi üzerine NBTE düşünülerek DMAH dozu tedavi dozuna çıkarıldı.




**Resim 1.** Aort kapağı uzun eksen görüntülemede kapaktan aortaya doğru uzanan ince çizgi

İzleminde AST, ALT, LDH ve bilirubin değerleri normale döndü, haptoglobin düzeyi normale yükseldi, plazma serbest hemoglobin düzeyi de 7,1 mg/dL'ye (<5 mg/dL) kadar düştü. Genel durumu stabilleşen hastaya ayrıca kemoterapi de uygulandı.

Hastanın 2 ay sonraki kontrol transözefageal ekokardiyogramının normal olması, aort ve mitral kapak yetmezliklerinin kaybolması üzerine DMAH tedavisi kesildi. İzleminde LDH ve indirekt bilirubin yükseldi, haptoglobin düzeyi 203 mg/dL'ye (N: 360-1.950 mg/dL) düşerken plazma serbest hemoglobin düzeyi de 21 mg/dL'ye (<5 mg/dL) yükseldi. Hastada uygulanan kemoterapi sonrasında kemik iliği remisyonu sağlanamadı. Yeniden duyulmaya başlayan kardiyak üfürüm sebebiyle yapılan EKO'sunda aort kapağında yeniden yetmezlik saptandı fakat bu arada gelişen sepsis ve genel durumu kötülüğü sebebi ile transözefageal ekokardiyogram yapılamadı. Hasta her türlü destek tedavisine karşın vefat etti.

## Tartışma

Marantik endokardit olarak da bilinen NBTE, kalp kapağında fibrin ve trombositlerin oluşturduğu, büyüklüğü mikroagregatlardan büyük vejetasyonlara kadar değişebilen, steril lezyonların gelişmesi ile seyreden nadir bir hastalıktır (3,4). NBTE'de vejetasyonlar fibrin iplikçikleri ile bağlanmış dejenere trombositlerden oluşur (1). Vejetasyonlar, kapağa lokalize, hareketli, ekojenik kitleler şeklinde görülür (1).

NBTE patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (1). İleri evre metastatik kanserlerde, makrofajlar ile malign hücrelerin etkileşimiyle artan tümör nekroze edici faktör ve interlökin 1 salınımı ve kanın kalp içindeki hareketinden kaynaklanan fiziksel etkiler sonucunda kalpte endotel hasarı oluştuğu, bunun da kalp kapakları üzerinde trombojenik yüzey yaratarak, zaten faktör 8, faktör 1, von Willebrand faktör artışı yoluyla koagülasyon eğilimi olan malignansi hastalarında kolaylıkla trombositleri ve koagülasyon sistemini uyardığı, bunun da kapaklarda büyüme ve tromboz gelişimi sonucunu doğurduğu düşünülmektedir (1,3,4).

NBTE paraneoplastik özelliklerine bağlı olarak onkolojik hastalıklar [en sık abdominal ve jinekolojik organlardan köken alan adenokarsinomlar ve akciğerin adenokarsinomları, daha az sıklıkla skuamöz hücreli karsinomlar ve hematolojik malignensiler (5)], kanser tedavisi, yanık, sepsis, kateter takılmış olması, DİK, greft versus host hastalığı, otoimmün bozukluklar ve bağ dokusu hastalıklarıyla ilişkilidir (3,5).

NBTE'de temel klinik semptom ve bulgular valvüler disfonksiyondan ziyade sistemik emboli sonucunda görülür ve NBTE'li hastaların %50'sinde görülür (1,5). Morbiditenin temel sebebi olabilen emboli özellikle santral sinir sistemi, koroner, dalak, böbrekler, gastrointestinal dolaşım ve ekstremitelerde oluşur ve çoklu alanları etkileyebilir (4,5).

Endokardit tanısı konduğunda seroloji ve kültürler negatifse ve antibiyotik tedavisine yanıt yoksa NBTE'den kuvvetle şüphelenilmelidir (1). NBTE için tercih edilen tanısal test, valvüler vejetasyonların tanınmasında transtorasik yaklaşımdan daha sensitif olan, transözefageal ekokardiyogramdır (5) ancak kesin tanı için doku biyopsisi gerekmektedir (3).

NBTE tedavisi tekrarlayan tromboemboliyi önlemek için sistemik antikoagülan tedavi ve altta yatan hastalığın tedavisidir (1,4,5).

Bu olgu, kanserli bir hastada, yeni üfürüm ortaya çıkması veya daha önceden duyulan üfürümde değişiklik olması halinde NBTE olasılığının düşünülmesi (1,5) ve başta transözefageal ekokardiyogram olmak üzere ileri incelemeler yapılması gereğine işaret etmektedir.

Olgumuzun ortaya koyduğu bir diğer önemli durum, klinik bulguları özgün olmadığından tanınması güç olan (3,5) NBTE'yi araştırmaya bizi yönlendiren sebebin şistositikhemolitik anemi olmasıdır.

Bu nedenle, olgumuz aynı zamanda kemoterapi ile birlikte sık transfüzyon ihtiyacı görülen hastalarda şistositikhemolitik aneminin de görülebileceğine, şistositikhemolitik anemi nedenleri arasına ise NBTE'nin de eklenmesi gereğine de işaret etmektedir.

**Hasta Onayı:** Hastanın ailesinden izin alınmıştır.

## Kaynaklar

1. El-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis, and treatment. The Oncologist 2007;12:518-23.
2. Oztürkmen S, Paç A, Şenaylı A, et al. Schistocytic hemolytic anemia owing to central venous catheter in a child with acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32:233-5.
3. Ozcan C, Miller EJ, Russell KS, et al. An unusual case of nonbacterial thrombotic (marantic) endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137:239-41.
4. Ferlan G, Fiorella A, De Pasquale C, et al. Primary coronary embolism as an unusual manifestation of nonbacterial thrombotic endocarditis in a patient with gastric cancer. Cardiology Research and Practice 2010:1-3.
5. Laco J, Steiner I, Havel E. Nonbacterial thrombotic endocarditis involving all four cardiac valves. Pathology Research nad practice 2008;204:757-61.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Kemoterapisi Sırasında Gelişen *Cryptosporidium* Enteriti

**Gökalp Rüstem Aksoy, Birol Baytan, Adalet Meral Güneş**

*Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa*

## Giriş

*Cryptosporidium* spp. ilk kez 1907'de farelerde tanımlanmıştır. İlk insan olgusu 1982 yılında kazanılmış immün yetersizlik sendromu (AİDS) olan bir hastada rapor edilmiş ve sonrasında klinik önem kazanmıştır. Hayvandan insana, insandan insana, sudan, yiyeceklerden bulaşabilirler ve su kaynaklı salgınlara neden olma eğilimindedirler. İmmün yetersizliği olan hastalarda tedaviye yanıt vermeyen kronik ishale neden olurken, immün sistemi baskılanmamış hastalarda ise hastalık kendi kendini sınırlar (1). İmmün yetmezliği olan hastalarda ise ishal aylarca sürebilir, günde 3-6 litre gaita çıkışı olabilir (2). İmmün yetmezliği olan hastalar;

- Kronik diyare (%36)
- İntravenöz rehidratasyon tedavisi gerektirecek kolera benzeri hastalık (%33)
- Geçici ishal (%15)
- Aralıklı ishal (%15) şeklinde dört farklı klinik tablo ile karşımıza çıkabilir (3).

Ayrıca bu hastalarda sağ üst kadran ağrısı ve safra yollarının tutulumu da görülebilir. Tipik tutulum taşsız kolesistit, nadiren sklerozan kolanjit, yüksek amilaz seviyeleri ile pankreatit ve anormal radyolojik bulgulardır. Öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum, krup, ses kısıklığı, solunum yetmezliği ve hipoksemi gibi solunum yolu semptomları da görülebilir. Oositler; balgamda, trakeal aspiratlarda, bronşioalveolar lavajda ve biyopsi örneğinde saptanabilir (4).

Bu yazıda; ALLIC-BFM 2009, Protokol 2 kemoterapisi sürecinde *Cryptosporidium* spp. enfeksiyonuna bağlı günde 6 litreye kadar gaita çıkışı olan bir hastanın tedavi yönetimi ve klinik izlemi sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

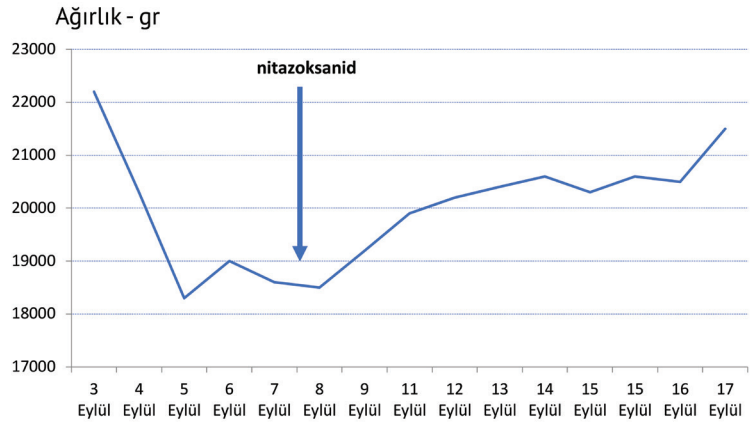
Sekiz aydır Pre B ALL tanısı ile çocuk hematoloji kliniğimizde takip edilmekte olan 6 yaş erkek hasta Protokol-2 tedavisi sırasında deksametazon 10 mg/m$^2$, vinkristin 1,5 mg/m$^2$, doksorobisin 30 mg/m$^2$ ve L-aparajinaz 10.000 ünite/m$^2$ kemoterapilerini almakta iken ateş yüksekliğinin eşlik etmediği karın ağrısı, kusma ve baş ağrısı yakınmaları ile çocuk acil servisine başvurdu. Hasta başvurusundan bir gün önce ayaktan vinkristin ve doksorubisin (Protokol 2, 8. gün kemoterapisi) kemoterapilerini almıştı.

Hastaya hidrasyon başlandı, yatışının ikinci gününde ateş yüksekliği ve bol sulu, yeşil renkli günde 3.000 mL'ye varan ishal yakınması gelişti. Hastanın gaita örneklerinde adeno-rotavirüs saptanmadı, mikroskobisinde özellik yoktu. İshalin tedavilere yanıtsız olması üzerine gaitada *Clostridium difficile* toksini çalışıldı, pozitif sonuçlandı. Tedavisi seftazidim ve metronidazol olarak düzenlendi.

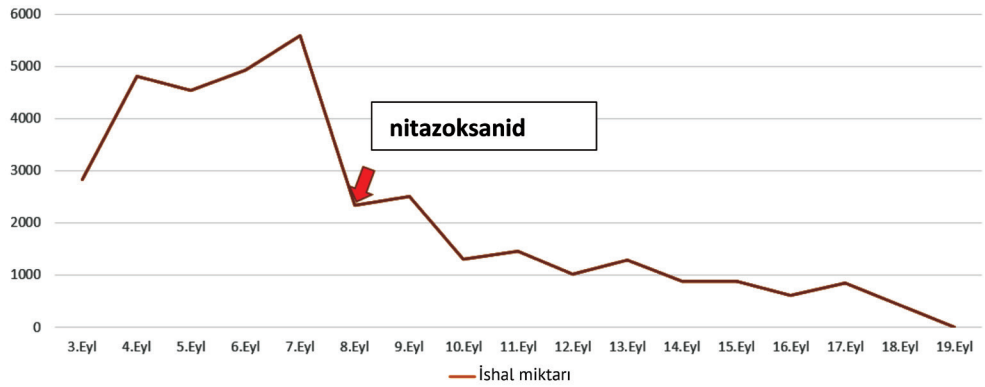
Bu süreçte lökosit sayısı: 6,92/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 4,68/mm$^3$, C-reaktif protein: 32 mg/L idi. Hasta, yeterli sıvı verilmesine karşın dehidrate ve halsiz görünümdeydi, beslenemeyen hastaya total parenteral nutrisyon (TPN) başlandı. Hastanın izleminde tedaviye karşın 3.000 mL'ye varan ishallerinin ve kusmasının devam etmesi üzerine öykü yeniden alındı. Öyküsünde midye yeme öyküsü olması üzerine gaitadan parazit ve *Cryptosporidium* antijeni çalışıldı, *Cryptosporidium* antijeni pozitif olarak sonuçlandı. Bu süreçte tedavi için nitazoksanid yurt dışı başvurusu yapıldı, ilaç temin edilene kadar geçen sürede azitromisin tedaviye eklendi. Hastanın öksürük yakınmasının da gelişmesi üzerine balgamda *Cryptosporidium* (modifiye EZN boyama) direkt bakıda ookist saptandı. Hastanın akciğer dinleme bulguları olağan, çekilen arka-ön göğüs grafisi normal görünümdeydi.

İzleminde ishalleri 5.500 mL'ye kadar artış gösteren hastaya yakın diürez takibi ve hidrasyon yapılmaktaydı. Vücut ağırlığında yatışının ilk gününe göre 4,5 kg kayıp vardı (Grafik 1). Hastanın takibinde total IgG düzeyi 3,5 g/L (6 yaş için alt sınır 7,2 g/L) saptanması üzerine hastaya İVİG verildi ve kontrol İgG düzeyi 10,1 g/L saptandı. TPN ile protein almasına karşın biyokimyasal tetkiklerinde kan albümin düzeyi 21 g/L olan hastaya intravenöz albümin verildi.

Hastanın *Cryptosporidium* pozitifliği saptanmasının 18. gününde nitazoksanid 2x200 mg/gün başlandı. Nitazoksanid tedavisi sonrası ishal miktarında belirgin azalma görüldü (Grafik 2). Uzun süredir oral alımı olmayan hastada nazogastrik sonda ile drip beslenmeye geçildi. Drip beslenmenin ikinci gününde batın distansiyonu gelişen hastanın grafisinde hava-sıvı seviyelenmeleri saptandı. Beslenmeyi tolere edemeyen hasta nazogastrik ile dekomprese izleme alındı, yapılan tetkiklerinde tiflit saptanmayan hastanın, batın distansiyonunun gerilemesinin ardından minimal (20 cc/saat) başlanan nazogastrik ile beslenme her gün 10 cc/saat kademeli olarak artırılarak 6. günde maksimum oral alıma ulaşıldı ve TPN bu süreçte azaltılarak kesildi.




**Grafik 1.** Hastanın ağırlık izlemi




**Grafik 2.** İzlemde ishal miktarı

Genel durumunda belirgin düzelme olan ancak uzun süreli immobilizasyona bağlı aktivitesinde azalma olan hasta yatağında fizik tedavi programına alındı. Hastanın nitazoksanid tedavisinin 22. günde gaitada *Cryptosporidium* tetkiki negatifleşti, gaita kıvamı ve miktarı normale döndü ve katı gıda ile oral alıma geçildi. Bu süreçte kemoterapi protokolü de tamamlanan hasta başvurudaki vücut ağırlığına ulaşmış olarak taburcu edildi.

## Tartışma

*Cryptosporidium* spp. özellikle immünosüprese hastalarda; kronik, yaşamı tehdit eden ishallere sebep olabilmekte ve genel durum bozukluğu, ağır dehidratasyonlarla seyredebilmektedir. Uzun süreli ve tedaviye yanıtsız ishallerde mutlaka düşünülmelidir (2). Hastamızda midye yeme öyküsü vardı. Litaratürde kontamine su ve deniz kabuklularının *Cryptosporidium* bulaşına neden olabildiği bildirilmiştir (5,6).

Özellikle AIDS, kızamık gibi viral hastalıklarda, lösemi, gamaglobulinemiler, insüline bağımlı diyabet, böbrek yetmezliği, karaciğer transplantasyonu ve kanser tedavisi gören hastalarda semptomlar şiddetlidir. Bu hastalarda ishal 2 aydan uzun sürebilir, tüm enfeksiyon süresince dışkı ile ookist atılımı, şiddetli dehidratasyon, kilo kaybı ve malnutrisyon görülebilir. İmmün sistemi baskılanmış olgularda özellikle uzamış ishal durumunda *Cryptosporidium* enfeksiyonu düşünülmelidir. Bu hastaların tedavisinde etkin ilaç tedavisi yanı sıra yeterli hidrasyon ve beslenmenin düzenlemesi de önemlidir (7).

## Kaynaklar

1. Vanathy K, Parija SC, Mandal J, et al. Cryptosporidiosis: A mini review. Trop Parasitol 2017;7:72-80.
2. Centers for Disease Control (CDC). Cryptosporidiosis: Assessment of chemotherapy of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982;31:589-92.
3. Manabe YC, Clark DP, Moore RD, et al. Cryptosporidiosis in patients with AIDS: Correlates of disease and survival. Clin Infect Dis 1998;27:536-42.

4. Current WL, Garcia LS. Cryptosporidiosis. Clin Microbiol Rev 1991;4:325-58.
5. Gomez-Bautısta M, Ortega-Mora L, Tabares E, et al. Detection of Infectious Cryptosporidium parvum Oocysts in Mussels (Mytilus galloprovincialis) and Cockles (Cerastoderma edule). Appl Environ Microbiol 2000;66:1866-70.
6. Graczyk Tk, Fayer R, Lewıs Ej, et al. Cryptosporidium Oocysts in Bent Mussels (Ischadium recurvum) in the Chesapeake Bay Parasitol Res 1999;85:518-20.
7. Sparks H, Nair G, Castellanos-Gonzalez A, et al. Treatment of Cryptosporidium: What We Know, Gaps, and the Way Forward. Curr Trop Med Rep 2015;2:181-7.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Beyin Omurilik Sıvısında Saptanan Pleositoz ve Protein Artışı

**Birol Baytan, Salih Güler, Adalet Meral Güneş**

*Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocukların prognozu, %80'in üzerinde genel kür oranı ile çarpıcı biçimde iyileşmiştir (1). Bu başarıda yeni kemoterapi rejimleri, immünofenotipleme, blastların genetik özellikleri yanı sıra; profilaktik santral sinir sistemine (SSS) yönelik tedaviler de önemlidir. Standart intratekal kemoterapilere rağmen ALL'li pediatrik hastaların %5-10'unda SSS relapsı gözlenmektedir (2). Tedavisi devam eden ALL'li çocuklarda intratekal kemoterapi uygulanırken beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri incelenmektedir. Bu sunumda; tanı sırasında SSS tutulumu olmayan ancak takiplerinde BOS'da protein miktarında artış ve lökosit saptanan ALL'li bir olgu tartışılmıştır.

## Olgu Sunumu

Üç yaş erkek hasta ateş şikayeti ile tarafımıza başvurdu. Tam kan sayımında lökosit sayısı: 5,46/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 1,15/mm$^3$, mutlak lenfosit sayısı: 3,94/mm$^3$, hemoglobin: 9,02 g/dL, trombosit sayısı: 94,1/mm$^3$ saptandı. Periferik yaymasında %23 blastik hücre görüldü. Kemik iliğinde %80 lenfoblastlar saptandı ve akım sitometri analizi sonucunda B-ALL olarak değerlendirildi. Tanısal amaçlı yapılan lomber ponksiyonda (LP); hücre sayımında eritrosit 10/mm$^3$, lökosit 0/mm$^3$, biyokimyasında protein: 28,7 mg/dL (15-45), laktat dehidrogenaz (LDH): 36,75 U/L (10-19) saptandı. BOS patolojisi asellüler olarak raporlandı. Hastanın taramalarında mediasten, testis ve SSS tutulumu saptanmadı.

Hastaya ALLIC-BFM 2009 protokolü başlandı. Hastanın ilk 4 BOS örneğinde lökosit olmamasına karşın 5. BOS örneğinde eritrosit 0/mm$^3$, lökosit 30/mm$^3$, biyokimyasında protein: 249 mg/dL, LDH: 45 U/L saptandı. BOS patolojisinde sitolize hücreler ve birkaç adet lenfomonositer hücre görüldü. Tekrar edilen LP'de protein ve LDH yüksekliği ve lenfomonositer hücreler devam ettiği için öncelikle SSS tutulumu olabileceği düşünüldü. Hastanın 15. gün kemik iliğinde %1 blast vardı, 33. gün kemik iliği morfolojik olarak remisyonda idi. Hastamızın gerek SSS tutulumunu düşündürecek klinik bulgusunun olmaması gerekse tanı anında BOS tutulumunun olmaması nedeniyle, BOS preparatları tıbbi patoloji anabilim dalı ile birlikte tekrar

değerlendirildi. Göz dibi incelemesinde SSS tutulumu lehine bulgu saptanmadı. Görülen hücrelerin blastik değil benign karakterde lenfomonositler olduğu ve protein yüksekliğinin sebebinin ise aldığı intatekal tedavilere bağlı gelişen benign lenfoid pleositoz olduğuna karar verildi. Hastanın tedavisiz izleminde alınan seri BOS örneklerinde pleositozun ve protein yüksekliğinin 10 gün içinde kaybolduğu görüldü ve patolojik değerlendirmelerde hücre saptanmadı (Tablo 1).

Hastanın 8. gün steroid yanıtının kötü olması sebebiyle hasta yüksek risk grubuna alındı, idame tedavisine geçmeden önce profilaktik SSS radyoterapisi verildi. Sonrasında hasta idame tedavisini tamamlayıp, tedavisi kesildi. Hasta 4 yıldır remisyonda olarak takip edilmektedir.

## Tartışma

2008 yılında yapılmış bir çalışmada akut lösemi tedavisi gören 161 çocukta LP ile elde edilen örneklerin %8'inde yüksek BOS proteini saptanmış buna karşın belirgin komplikasyon olmadığı bildirilmiştir (3). Yenidoğan olmak, enflamasyonlar, enfeksiyonlar, kafa içi kanama, SSS maligniteleri, BOS obstrüksiyonu, travmatik LP ve bazı ilaçlar; BOS'da protein artışı ve BOS'da lökosit saptanması ile ilişkili olabilir (4). Bizim hastamızda BOS'da protein artışı saptanmasından önce travmatik LP öyküsü vardı, hastamızın tanısında BOS tutulumu yoktu. Hastamızın BOS örneğinde protein artışı ve pleositoz saptanınca, hasta SSS relapsı açısından değerlendirildi. SSS relapsını düşündürecek klinik bulgu olmaması, BOS'da saptanan hücrelerin benign karaktarde lenfomonositler olması ve izlemde kaybolması, göz dibi bakısının normal olması sebebiyle SSS tutulumu düşünülmedi. Saptanan pleositoz ve BOS'da lökosit varlığı daha önce yapılan intratekal

**Tablo 1. Hastanın BOS özellikleri**

| Tedavi | Patoloji | Hücre sayımı | Glukoz | Protein | LDH |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. gün | Hemorajik | Eritrosit 10/mm$^3$<br>Lökosit 0/mm$^3$ | 57 | 28 | 36 |
| 12. gün | Asellüler | Eritrosit 20/mm$^3$<br>Lökosit 0/mm$^3$ | 79 | 15 | 14 |
| 18. gün | Asellüler | Eritrosit 0/mm$^3$<br>Lökosit 0/mm$^3$ | 74 | 11 | 6 |
| 27. gün | Asellüler | Eritrosit 0/mm$^3$<br>Lökosit 0/mm$^3$ | 46 | 12 | 17 |
| 33. gün | Sitolize hücreler ve birkaç adet lenfomonositer hücre | Eritrosit 0/mm$^3$<br>**Lökosit 30/mm$^3$** | 71 | **249** | 45 |
| 36. gün | Sitolize hücreler ve birkaç adet lenfomonositer hücre | Eritrosit 310/mm$^3$<br>**Lökosit 10/mm$^3$** | 75 | **158** | 53 |
| 43. gün | Sitolize hücreler ve birkaç adet lenfomonositer hücre | Eritrosit 10/mm$^3$<br>Lökosit 10/mm$^3$ | 62 | 52 | 18 |
| 50. gün | Asellüler | Eritrosit 0/mm$^3$<br>Lökosit 0/mm$^3$ | 52 | 22 | 17 |

BOS: Beyin omurilik sıvısı

tedavilerde verilen kemoterapi ajanlarına ve travmatik lomber ponksiyona bağlandı. Hastanın tedavisiz takiplerinde pleositozun ve protein yüksekliğinin kaybolduğu görüldü. Bu şekilde BOS'da saptanan protein artışı ve görülen hücrelerin her zaman SSS tutulumu olmayabileceği, hastanın klinik ve diğer laboratuvar bulguları ile değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamak istedik. Hastamızda olduğu gibi tedavisiz seri BOS örneklemelerinde protein artışı ve pleositozun düzelebileceği akılda bulundurulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Pui CH, Pei D, Campana D, et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2014;28:2336-43.
2. Gassas A, Krueger J, Alvi S, et al. Diagnosis of central nervous system relapse of pediatric acute lymphoblastic leukemia: Impact of routine cytological CSF analysis at the time of intrathecal chemotherapy. Pediatr Blood Cancer 2014;61:2215-7.
3. Barber A, Lovato J, Hill G, et al. Measurement of cerebrospinal fluid protein is unnecessary in children with leukemia. Pediatr Blood Cancer 2008;51:428-30.
4. Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. Am Fam Physician 2003;68:1103-8.

# ALL Tedavisi Sırasında BK-Virüs Sebebiyle Gelişen Hematüri

**Aytül Temuroğlu, Melike Sezgin Evim, Adalet Meral Güneş**

*Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa*

## Giriş

BK polyomavirüs (BKPyV) polyomavirüs ailesi içinde yer alan zarfsız bir DNA virüsüdür. Genellikle asemptomatik primer enfeksiyon sonrası genel nüfusun %70-90'ında seropozitiflik oluşur (1,2). Daha sonra özellikle ürogenital kanal, böbrek epitelyal hücreleri, lenfoid sistem hücreleri ve santral sinir sistemini de içine alan çeşitli dokularda, latent hale geçer. Sağlıklı insanda yaşam boyu latent olarak kalan BK virüs immünosüpresyon durumunda aktif hale geçerek enfeksiyona neden olur (1). İnsanlarda hemorajik sistit, üreteral stenosis ve nefropatiye neden olabilir. Burada çocuk hematoloji servisimizde akut lenfoblastik lösemi sebebiyle protokol 2 tedavisi alırken BK virüse bağlı hemorajik sistit geçiren olgumuz sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On iki yaş erkek hasta, yüksek risk grubu (YRG) Pre-B ALL sebebi ile kliniğimizde 11 aydır tedavi edilmekte olan hasta protokol 2 tedavisini alırken tedavisinin 24. gününde makroskobik hematüri (Resim 1), sık idrara çıkma şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Hastanın servise yatışı yapılarak hematüri açısından tetkik ve tedavisine başlandı.

Genel durumu iyi olduğu için kemoterapisine devam edildi. Nötropenik ve makroskobik hematüri olan hastaya sefuroksim ve intravenöz (iv) hidrasyon başlandı. Tam idrar tahlili (TİT) analizinde pH: 6, dansite: 1.020, eritrosit: 525, lökosit: 5, kan: +++ ve lökosit esterazı: negatif olarak saptandı. Hematüri ayırıcı tanısında;

1. İdrar yolu enfeksiyonu (bakteriyel, viral)
2. Üriner sistemde taş oluşumu
3. Hemolitik anemi
4. Hemolitik üremik sendrom
5. Glomerülonefrit
6. Vaskülitler



**Resim 1.** Saatli idrar torbasında hastanın makroskobik hematüri görünümü

7. Vasküler hastalıklar (arter/ven tromboz)

8. Tümörler

9. İlaçlar

düşünüldü.

Öyküsünden yakın zamanda geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu veya ishali olmadığı öğrenilen hastanın fizik bakısında sarılığı yoktu ve kemoterapi aldığı için tam kan sayımında ılımlı anemi ve trombositopenisi vardı.

Laboratuvar sonuçlarında; rutin enfeksiyon etkenleri açısından tekrarlanan idrar kültürlerinde üremesi olmadı. Ürolitiazis açısından ayakta direkt grafisinde patoloji saptanmadı. Üriner ultrasonda (US) mesane içerisinde pıhtı olarak yorumlanan hareketli ekojeniteler izlendi, arter ve venlerde akım görüldü, trombüs izlenmedi. Periferik yaymasında hemoliz bulguları yoktu. Biyokimyasal incelemelerinde böbrek yetmezliği veya hemoliz açısından üre, kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin, laktat dehidrogenaz değerleri normaldi. Glomerülonefrit ve vaskülitler açısından yapılan değerlendirmelerinde de C3: 127 mg/dL (85-200 mg/dL)C4: 17 mg/dL (15-42 mg/dL), ASO: 97 IU/mL (<150 IU/mL) patolojik bulguya rastlanmadı. Hastanın kemoterapi protokolünde hemorajik sistit yapabilecek ilaçları almadığı biliniyordu.

Yaklaşık 11 aydır YRG olması sebebiyle yoğun kemoterapi aldığı ve immün yetmezlik olduğu bilinen hastadan etiyolojiye yönelik olarak idrarda BKPyV düzeyi gönderildi. BKPyV düzeyi 1,151,095,890 kopya/mL saptandı. İdrar sondası takılıp 2.000 cc/$m^2$'den iv hidrasyon ve furosemid tedavisi başlandı. Günde 4 defa olmak üzere mesane irrigasyonu yapıldı. Makroskobik hematürisi grade II olarak değerlendirilen (Tablo 1) ve literatürde tedavide etkin olabileceği gösterilen ancak kullanımı endikasyon dışı onayı gerektiren sidofovir adlı ilacın başvurusu yapıldı. Sefuroksim tedavisi altında ateşi olduğu için sefuroksim kesilerek sefepime geçildi. Tekrarlanan üriner sistem US'de böbrek pelvikaliksiyel yapılarında dolgunluk mesanede belirgin trabekülasyon artışı saptandı. Sidofovir için onay alındıktan sonra haftada bir defa olmak üzere

| Tablo 1. BKPyV bağlı hematürinin derecelendirilmesi (3) | |
|---|---|
| **Hematüri şiddeti** | **Tanım** |
| Grade 1 | Makroskobik hematüri |
| Grade 2 | Makroskobik hematüri |
| Grade 3 | Pıhtılı makroskobik hematüri |
| Grade 4 | Pıhtılı makroskobik hematüri ve üriner kanal tıkanıklığına bağlı postrenal böbrek yetmezliği |

toplam 4 hafta iv sidefovir (1 mg/kg) tedavisine eklendi. İlacın toksik etkilerini önlemek için de her sidofovir infüzyonundan 3 saat önce, infüzyonun 2. ve 8. saatlerinde probenesid uygulandı.

İzlemde oral mukozit, anal dermatit ve paronişileri gelişen hastanın tedavisine vankomisin eklendi. Antibiyoterapisinin 5. gününde ateş yüksekliği devam ettiğinden antifungal tedavi (mikafungin) başlandı, fırsatçı enfeksiyon değerlendirmesi için akciğer BT ve batın US yapıldı, normal bulundu. Ateşi kontrol altına alınamayan nötropenisi derinleşen hastanın kemoterapisi kesilerek sefepim meropenem değişikliği yapıldı ve granülosit-monosit koloni stimule edici faktör (G-CSF) başlandı. Ağız çevresinde veziküler lezyonları sebebiyle iv immünoglobulin verilerek tedavisine antiviral (asiklovir) eklendi. Sidofovir tedavisinin başlangıcından sonra BKPyV düzeyleri sırasıyla 707.154.352 kopya/mL, 199.360.312 kopya/mL,1 603.298 kopya/mL ve 2.704 kopya/mL olarak azaldı. Hastanın izleminde idrar rengi giderek açıldı ve sidofovir tedavisinin 16. gününde makroskobik hematüri kayboldu, idrar rengi tamamiyle düzeldi, TİT'inde eritrosit: 1, lökosit: 1 olarak bulundu. İzleminde ateşi düştü, kliniği düzeldi, kültürlerinde üremeleri olmayan hastanın antibiyoterapileri ve G-CSF tedavileri kesildi, irrigasyon sondası çekildi. Taburcu edilen hasta daha sonra idame tedavisini tamamladı, halen remisyonda ve poliklinik kontrollerine devam etmektedir.

## Tartışma

İnsanlarda BKPyV'ye bağlı klinik bulgular esas olarak immün yetmezliği olan bireylerde, transplantasyonlu hasta grubunda, veya immünosüpresif tedavi kullanımında ortaya çıkar (2). BK virüs ilişkili hemorajik sistit tanısı için,

1. Sistit bulguları

2. Makroskobik hematüri

3. İdrarda yüksek BKPyV yükleri (>7 log10 kopya/mL) üçlüsünün varlığı ve diğer olası etiyolojilerin dışlanması gerekir (3).

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, reaktivasyon ve ardından yüksek düzeyde viral replikasyon ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Böbrek nakli hastalarının %1-10'u polyomavirüs ile ilişkili nefropati geliştirirken allojenik hematopoetik kök hücre nakli hastalarının %5-15'i polyomavirüs ile ilişkili hemorajik sistit geliştirirler (2). Literatürde akut lösemi tedavisi sırasında görülen BKPyV enfeksiyonu olgu serileri şeklindedir ve sıklığı hakkında net bilgi yoktur (4,5). BKPyV hastalıklarının güvenli ve etkili antiviral tedavisi hala yoktur ve bu hastalar için belgelenmiş etkisi olan tek tedavi destekleyici tedavidir. Ayrıca immünosüpresif tedavi dozunun azaltılması, sidofovir, oral siprofloksasin, levofloksasin, iv immünglobulin ve mesane irrigasyonu gibi yaklaşımlarında etkili olduğu bildirilmiştir (2,3,6). Genellikle transplant hastalarında

hemorajik sistit sebebi olsa da yoğun kemoterapi alan immün sistemi bozulmuş lösemi hastalarının hemorajik sistit tablolarının ayırıcı tanısında BKPyV'de düşünülmelidir.

## Kaynaklar


1. Tan CS, Koralnik IJ, JC, BK, and other polyomaviruses: Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2014, Elsevier Inc. p. 1807-1814. e3.
2. Rinaldo CH, Tylden GD, Sharma BNJA, The human polyomavirus BK (BKP yV): virological background and clinical implications. Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica 2013;121:728-45.
3. Cesaro ST, Dalianis C., Rinaldo H, et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2018;73:12-21.
4. Ansari Damavandi, S., N.J.I.J.o.B. Ashayeri, and Cancer, BK virus-associated hemorrhagic cystitis in children suffering from malignancies: Report of three cases. Iranian Journal of Blood & Cancer 2019;11:33-5.
5. Karakılıç Özturan E, Karaman S, Paslı Uysalol E, et al. İmmünsuprese Hastada Hematürinin Nadir Bir Sebebi: BK Virus Nefropatisi, Çocuk Hematoloji-Onkolojide Olgular, T.T. Celkan. 2019, Galenos Yayınevi: İstanbul. p. 348-9.
6. Lin R, Liu Q, and oncology, Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Journal of Hematology & Oncology 2013;6:1-14.

# ALL İndüksiyon Tedavisi Sırasında Kortikosteroid ve L-asparaginaza Bağlı Gelişen Metabolik Sendrom

**Melike Sezgin Evim, Adalet Meral Güneş**

*Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa*

## Giriş

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi protokollerinde kullanılan kortikosteroidler ve L-asparaginaz önemli kemoterapötik ajanlardır. L-asparaginazın olası bir yan etkisi, özellikle kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında görülen plazma trigliserid konsantrasyonunda yükselmedir (1,2). Glukokortikoidlerin ve L-asparaginazın hipertrigliseridemiye yol açma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (1,2). Ancak glukokortikoidler tek başına trigliserid sentezini artırır, yağ asitlerinin mobilizasyonuna neden olur ve trigliseridlerin hidrolizi için gerekli enzim olan lipoprotein lipazı aktive eder (1,2). Buna karşılık L-asparaginaz, lipoprotein lipazı inhibe eder. Bu nedenle, glukokortikoidler ve L-asparaginaz birlikte verildiğinde, trigliseridler hızla oluşur, ancak temizlenemez (1,2). Burada indüksiyon tedavisi sırasında kortikosteroid ve L-asparaginaz alan ve hipertrigliseridemi, hiperglisemi ve hiponatremi gelişen olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On dört yaşındaki erkek hastanın 2 ay önce ateş yüksekliği, halsizlik, kollarda ve kalçada ağrı yakınması başlamıştır. Dış merkezde tularemi ön tanısı ile tedavi başlanmış ancak tedavi sırasında pansitopeni [beyaz kan hücresi (BKH): 3.600/mm$^3$, hemoglobin (Hb): 8 gr/dL, trombosit sayısı: 142.000/mm$^3$] geliştiği için hastanemiz çocuk enfeksiyon kliniğine gönderilmiştir.

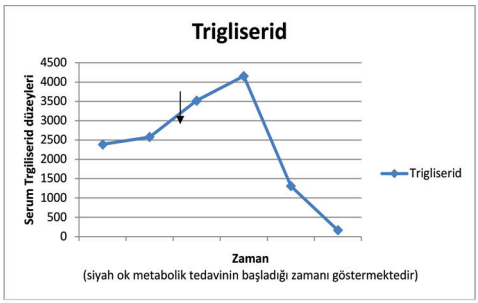
Çocuk enfeksiyon kliniğinde ateş, anemi etiyolojisi, malignite ön tanılarıyla yatarak tetkik edilmiş ve ferritin: 164 µg/L, folik asit: 2,5 µg/L, vitamin B12: 101 ng/L (190-880) saptanmıştır. Folik asit ve vitamin B12 tedavisini 7 gün kullanmasına karşın sitopenisinin düzelmemesi sebebiyle periferik yayması çocuk hematolojiye konsulte edildi. Periferik yaymada %23 PNL, %69 lenfosit, %6 monosit, %20 blast saptandı. Kemik iliği aspirasyonu yapılan ve %98 lenfoblast görülen hasta akım sitometri incelemesi sonucu Pre-B ALL tanısı aldı.

Fizik bakısında; boy: 166 cm (25P) kilo: 59,5 kg (25-50P), organomegali yoktu. Tam kan sayımında BKH: 5.050/mm$^3$, Hb: 8,7 gr/dL, trombosit sayısı: 228.000/mm$^3$, mediasten genişliği normal, testis tutulumu

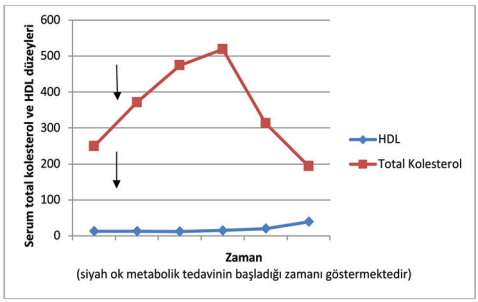
veya santral sinir sistemi tutulumu yoktu. Tanı sırasındaki genetik incelemede (FİSH) t(12;21): %80 pozitifti.

Hastaya intravenöz (IV) metil prednizolon (28 gün süreyle 60 mg/m$^2$/gün), vinkristin (haftalık 1,5 mg/m$^2$/doz x4 hafta), daunorubisin (haftalık 30 mg/m$^2$/doz x 4 hafta), L-asparaginaz (3 günde bir toplam 8 doz, 5.000 IU/m$^2$/doz), intratekal metotreksat, içeren ALL BFM 2000 protokol 1A indüksiyon kemoterapisi başlandı. Sekizinci gün prednizolon yanıtı (blast sayısı <1.000/mm$^3$) iyi idi. Kemoterapi protokolü gereği IV steroid alan hastanın yüzünde yaygın akne benzeri lezyonları geliştiği için dermatoloji önerisi ile klindamisin losyon ve benzoil peroksit losyon tedavisi verildi. Morfolojik olarak 15. gün kemik iliği M1 olarak değerlendirildi. Tedavinin 14. gününde hiponatremisi [Na: 130 mmol/L, (136-145 mmol/L)] gelişen hastada hiponatremi etiyolojisine yönelik olarak idrar ve kan osmolaritesi gönderildi. Kan osmolaritesi 290, idrar osmolaritesi 675, idrar dansitesi 1.022 olarak sonuçlandı.

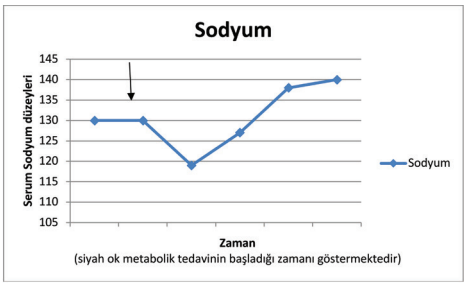
Serumunun lipemik olması üzerine gönderilen tetkiklerden total kolesterol: 248 mg/dL (143-200) HDL kolesterol: 13 mg/dL (35-70), trigliserid: 2.389 mg/dL (30-149) saptandı. Eş zamanlı bakılan aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri normal seyrederken alanin aminotransferaz: 127 U/L (3-55) kadar yükseldi. İdrar ve kan osmolaritesinin normal, trigliserid düzeyinin yüksek olması sebebiyle sodyum düşüklüğü yalancı hiponatremi olarak değerlendirildi. Hastanın diyeti doymuş yağlar ve basit karbonhidratlardan kısıtlı, orta zincirli yağ asitlerinden (MCT) zengin olacak şekilde düzenlendi. Bulanık görme şikayeti gelişen hastada görme muayenesinde kırılma kusuru tespit edildi. Batın ultrasonda; karaciğerde evre-II yağlanma saptandı. İzlemde hastanın hiponatremileri devam etti. Eş zamanlı bakılan parmak ucu kan şekeri 484 mg/dL bulundu ve bu nedenle subkutan insülin tedavisine başlandı ve sonrasında kan şekerleri 100-110 mg/dL arasında seyretti. Hiperlipidemisi artarak devam ettiği için (trigliserid: 4.155 mg/dL) tedavisine atorvastatin eklendi. Yirmi günlük diyet, kolesterol düşürücü ve antidiyabetik tedavi sonrasında kontrol total kolesterol: 194 mg/dL HDL kolesterol: 39 mg/dL trigliserid: 165 mg/dL olarak sonuçlandı (Grafik 1, 2, 3). Hastanın almakta olduğu antidiyabetik ve kolesterol düşürücü tedavisi kesildi.




**Grafik 1.** Hastanın trigliserid değerleri




**Grafik 2.** Hastanın total kolesterol ve HDL değerleri




**Grafik 3.** Hastanın sodyum değerleri

Protokol 1A tedavisini tamamlayan ve 33. gün kemik iliği remisyonda olan hasta kemoterapisine ayaktan devam etmek üzere diyet önerileri ve MCT oil ile taburcu edildi. Hiperlipidemisi ve şeker yüksekliği L-asparaginazın pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarını etkilemesine bağlanan hasta protokolün bundan sonrasında L-asparaginaz tedavilerini doz azaltılmadan veya atlanmadan diyet kontrolü altında, kolesterol ve trigliserid düşürücü tedavi eşliğinde aldı, herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Hasta halen remisyonda ve poliklinik kontrollerine devam etmektedir.

## Tartışma

Metabolik sendrom, ateroskleroz, Tip 2 diabetes mellitus ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini doğrudan artıran fizyolojik, biyokimyasal, klinik ve metabolik faktörlerin bir araya gelmesiyle tanımlanır. Yetişkinlerde

**Tablo 1. Erişkinlerde metabolik sendrom için tanımlamalar (3)**

| Değişkenler | WHO | NHLBI/NCEP III | IDF 16+ yaş tanımı (yetişkin ve pediatrik) |
|---|---|---|---|
| Tanımlayıcı kriterler | T2DM, insülin direnci veya bozulmuş açlık glukozu (110-125 mg/dL) artı 4 kriterden 2'si. | ≥3 kriter | Santral obezite ve 4 kriterden en az 2'si. |
| Santral obezite | Erkekler: bel-kalça oranı: >0,90 kadınlar: bel-kalça oranı >0,85 ve/veya BMI >30 kg/m$^2$ | Erkekler: WC ≥102 cm; kadınlar: WC ≥88 cm | Erkekler: WC ≥94 cm; kadınlar: WC ≥80 cm |
| Hipertansiyon | SBP ≥140 mmHg veya DBP ≥90 mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi. | SKB ≥130 mmHg veya DBP ≥85 mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi. | SKB ≥130 mmHg veya DBP ≥85 mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak. |
| Hipertrigliseridemi | TG ≥150 mg/dL | TG ≥150 mg/dL veya yüksek TG tedavisi görüyor. | TG ≥150 mg/dL veya yüksek TG tedavisi görüyor olmak |
| LDL düşüklüğü | Erkekler: HDL<35 mg/dL; kadınlar: HDL <39 mg/dL | Erkekler: HDL <40 mg/dL; kadınlar: HDL <50 mg/dL veya düşük HDL tedavisi görüyor. | Erkekler: HDL<40 mg/dL; kadınlar: HDL<50 mg/dL veya düşük HDL tedavisi görüyor olmak. |
| Bozulmuş glukoz | Yukarıda not edildiği gibi. | FPG ≥100 mg/dL veya bilinen T2DM. | FPG ≥100 mg/dL veya bilinen T2DM. |
| İdrarda albümin | İdrar albümin atılımı ≥20 mcg/dk veya albümin/kreatinin oranı ≥30 mg/g. | | |

WC: Bel çevresi, SBP: Sistolik kan basıncı, DBP: Diyastolik kan basıncı, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, FPG: Açlık plazma glukozu, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, NHLBI: Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü, NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, IDF: Uluslararası Diyabet Vakfı, T2DM: Tip 2 diyabet

metabolik sendromun tanımları birçok kuruluş tarafından yayınlanmıştır (Tablo 1) (3). Şuanda, pediatrik popülasyonda metabolik sendrom için herhangi bir fikir birliği ile oluşturulmuş kılavuz veya tanı kriteri bulunmamaktadır. Aslında, 40'tan fazla tanım rapor edilmiştir. Ancak bu tanımlar birçok benzerliğe sahip olsa da, çeşitli parametreler için sınır değerler arasında önemli farklılıklar vardır. Çocuk ve ergenlerde risk altındaki grup ve metabolik sendromun Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre tanımı Tablo 2'de gösterilmiştir (Tablo 2) (3-5).

Asparaginaz kaynaklı hipertrigliserideminin ALL tedavisi gören çocukların %10-67'sinde meydana geldiği bildirilmiştir (2,6,7). Şu ana kadar asparaginaz kaynaklı hipertrigliserideminin yönetimi ve tedavisi için standart bir kılavuz yoktur (6,7). Hipertrigliseridemi geçici olduğundan ve hastaların çoğu asemptomatik olduğundan, asparaginaz dozunun atlanması veya değiştirilmesi gerekmez (6,7). Semptomatik hipertrigliseridemisi olan çocuklarda ise letarji, karın ağrısı, bulantı, kusma, baş ağrısı, nöbet, ödem, nefes darlığı veya anjinal ağrı

**Tablo 2. Çocuklarda ve ergenlerde metabolik sendromun Uluslararası Diyabet Federasyonuna (IDF) göre tanımı (4)**

| Değişkenler | 6 yaş ile <10 yaş | 10-16 yaş | ≥16 yaş |
|---|---|---|---|
| Tanımlayıcı kriterler | Metabolik sendrom tanısı konulamaz, ancak ailede metabolik sendrom, Tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon veya obezite öyküsü varsa daha ileri ölçümler yapılmalıdır. | Santral obezite ve 4 kriterden en az 2'si | Santral obezite ve 4 kriterden en az 2'si. |
| Santral obezite | Bel çevresi ≥90 persentil | WC ≥90$^{th}$ persentil veya daha düşük ise yetişkin cut-off değeri | Erkekler: WC ≥94 cm; kadınlar: WC ≥80 cm |
| Hipertansiyon | | SBP ≥130 mmHg veya DBP ≥85 mmHg veya antihipertansif ilaçla tedavi | SKB ≥130 mmHg veya DBP ≥85 mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak. |
| Hipertrigliseridemi | | TG ≥150 mg/dL | TG ≥150 mg/dL veya yüksek TG tedavisi görüyor olmak |
| HDL düşüklüğü | | HDL <40 mg/dL | Erkekler: HDL<40 mg/dL; kadınlar: HDL<50 mg/dL veya düşük HDL tedavisi görüyor olmak. |
| Bozulmuş glukoz | | AKŞ ≥100 mg/dL veya bilinen T2DM | AKŞ ≥100 mg/dL veya bilinen T2DM. |

gibi çeşitli semptomlar görülebilir. Bu, yakınmalar asparaginaz ve glukokortikoid alan, özellikle de obezite veya lipid metabolizma bozukluğu olan çocuklarda metabolik sendromu düşündürmelidir (7). Semptomatik hastalar veya belirgin trigliserid düzeyi yüksek olanlar medikal tedaviden fayda görebilir (6). İzole olgu raporları ve küçük serilerde kısa süreli açlık veya az yağlı diyet, oral fibratlar, oral omega-3 yağ asitleri, plazmaferez ve insülin infüzyonu gibi çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir (6,7). Hastamızda diyet kontrolü ve gereğinde kolesterol ve trigliserid düşürücü ilaç desteği ile kemoterapide değişiklik veya doz azaltma yapmadan kemoterapi protokolünü tamamladık.

## Kaynaklar


1. Hoogerbrugge N, Jansen H, Hoogerbrugge PJL, Transient hyperlipidemia during treatment of ALL with L-asparaginase is related to decreased lipoprotein lipase activity. Leukemia 1997;11:p.1377-9.
2. Finch ER, Smith CA, Yang W, et al. Asparaginase formulation impacts hypertriglyceridemia during therapy for acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2020;67:p.e28040.
3. Al-Hamad, D. and V. Raman, Metabolic syndrome in children and adolescents. Transl Pediatr 2017;6:p.397-407.
4. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. Lancet 2007;369(9579):p.2059-61.
5. Nirmal G, Thankamony P, Chellapam Sojamani G, et al. Prevalence and Risk Factors for Metabolic Syndrome Among Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: Experience From South India. J Pediatr Hematol Oncol 2021;43:p.e154-e8.
6. Lau SCD, Loh CK, Alias HJFiP. Case Report: The Use of Intravenous SMOFlipid Infusion to Treat Severe Asparaginase-Induced Hypertriglyceridemia in Two Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. Frontiers in Pediatrics 2021.9.
7. Mayerhofer C, Speckmann C, Kapp F, et al. Lipid Apheresis to Manage Severe Hypertriglyceridemia during Induction Therapy in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Hematol Oncol 2020;37:p.530-8.

# Primer Dirençli T-ALL Olgusunda Nelarabin Tedavisi

Salih Güler, Adalet Meral Güneş

*Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa*

## Giriş

T-hücreli akut lenfoblastik lösemili (T-ALL) çocuk ve ergenler için tedavi sonuçları, risk gruplarına göre yapılan tedavilerle son yıllarda önemli ölçüde iyileşmiş olmasına karşın ALL'nin bu immünofenotipinde halen direnç ve relaps oranları yüksektir (1). Nelarabin kullanılmaya başlanmadan önce, relaps/refrakter T-ALL (R/R T-ALL) için standart kemoterapi rejimleri ile başarı oranı düşüktür (2). Nelarabin tedavisine çocuk ve yetişkinlerde faz I/II çalışmalarında tek ajan olarak yanıt oranı %14-55 arasında bulunmuştur ve 2005 yılında özellikle R/R T-ALL'de kullanılmak üzere ruhsat almıştır (3,4). Burada T-ALL tanısı alarak indüksiyon tedavisine başlanan ancak tedaviye cevap vermediği için nelarabin ile tedavisi düzenlenen primer dirençli T-ALL olgusu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Halsizlik, sarılık ve bacaklarda morluk yakınmaları ile dış merkeze başvuran 5 yaşındaki kız hasta, yapılan tetkikler sonrası T-ALL tanısı almış. Tanı aldığı merkezden ilk tanı sırasında yapılan değerlendirmelerinde; beyaz kan hücresi: 72.000/mm$^3$, kemik iliği aspirasyonunda %100 lenfoblastların olduğu, mediastenin geniş olduğu, santral sinir sistemi tutulumunun olmadığı, göz dibi değerlendirmesinin normal olduğu öğrenildi. Hastaya ALLIC BFM 2009 protokolü başlanmış ve 8. gün steroid yanıtı iyi bulunmuştur. Ancak 15. gün kemik iliği %80-90 blastik (M3), 33. gün kemik iliği %80 blastik (M3) saptanmıştır. Primer dirençli T-ALL tanısı ile 36. gün siklofosfomid tedavisini alan hasta tedavisinin devamı açısından kliniğimize gönderildi.

Hastanın 36. gününde yapılan kemik iliği aspirasyonunda %50-55 blast saptandı, lomber ponksiyonu, batın ultrasonografisi, mediasten ve göz dibi değerlendirmesi normaldi. Almakta olduğu protokol 1B kemoterapisine devam edildi. Protokol 1B tedavisinin 12. gününde ateşi yükseldiği için antibiyoterapi başlandı. Ancak dirençli ateş, ferritin yüksekliği, hipofibrinojenemisi geliştiği için sekonder hemofagositik lenfohistiositozis tanısı ile deksametazon ve intravenöz immünoglobulin tedavileri verildi. Tedavi ile yakınmaları gerileyen hastanın protokol 1B tedavisi tamamlandı. Protokol 1B sonu 78. gün kemik iliği aspirasyonu hiposelülerdi ve remisyon değerlendirmesi için uygun bulunmadı. Bu dönemde derin nötropenik (mutlak nötrofil sayısı: 0,009/mm$^3$) ve ateşi olduğu için piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Port kateteri, şiddetli oral mukoziti olduğu ve ateşi devam ettiği için tedavisine erken dönemde

vankomisin eklendi. İzlemde solunum sıkıntısı gelişen hastanın tedavisine antifungal eklenerek, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve batın ultrason yapıldı. COVID-19 polimeraz zincir reaksiyon testi negatif saptanan, dispnesi giderek artan hastanın izlemde bilinç bulanıklığı, letarji, hipertansiyonu sonrasında da konvülziyonu gelişti. Kraniyal BT'de kanama saptanmadı, yoğun bakımda izleme alındı. Kraniyal manyetik rezonans oksipital bölgede posterior reversibl ensefalopati (PRESS) ile uyumlu görünümü, kliniğinde hipertansiyonu ve konvülziyonu olduğu için PRESS tanısı ile antihipertansif ve antikonvülzan tedavi başlandı. İzlemde tansiyon arteriyel normal olan, bilinci açılan, konvülziyonu olmayan hastanın; febril nötropeni atağı sonrasında tekrar edilen 78. gün kemik iliği morfolojik olarak tam remisyondaydı. Konseyde değerlendirildi ve 15. ve 33. günlerde morfolojik olarak M3 kemik iliği olması sebebiyle (primer refrakter T-ALL olarak kabul edildiği için) tedavisinin yüksek risk grubu (YRG) kolundan devamına, YRG blok tedavilerinin öncesinde kemoterapisine nelarabinin eklenmesine ve hematopoetik kök hücre nakil (HKHN) programına alınarak donör taramalarının başlanmasına karar verildi. Toplam üç kür YRG blok tedavisi alan hasta, her blok öncesi beş gün boyunca 650 mg/m$^2$ intravenöz 1 saatlik infüzyon şeklinde nelarabin aldı. Nelarabin tedavileri sırasında herhangi bir yan etki görülmedi ve tedaviyi genel olarak iyi tolere etti. Aile içi uygun vericisi bulunamayan hastanın akraba dışı taramaları sonrası 9/10 uyumlu donörü bulundu. Nelarabinli üç YRG kürünü tamamlayan ve tam remisyonda olan hastaya 1. tam remisyonda 9/10 uyumlu akraba dışı donörden periferik kök hücre nakli yapıldı. Hematopoetik kök hücre naklinin 17. gününde nötrofil engraftmanı 23. gününde trombosit engraftmanı oldu. Nakilin 30. gününde %100 donör hücre olan olgu halen nakil sonrası 90. günde remisyonda izlenmektedir.

## Tartışma

Pediatrik hastalarda %80 genel sağkalıma karşın, halen T-ALL hastalarının %20'si relaps veya refrakter hastalıktan kaybedilir (5). Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) protokollerinde; yeni tanı T-ALL'li çocuklarda prednisolona erken dönemde zayıf yanıt ve/veya indüksiyon sonunda saptanabilir minimal kalıntı hastalık kötü prognostik belirteçler olarak belirlenmiştir (6). Bu nedenle, bu hastalar "yavaş erken yanıtlı (YEY)" olarak tanımlanmış ve allojenik HKHN sonuçlarının daha iyi olması için tedavilerinin yoğunlaştırılmasına çaba gösterilmiştir (6). Relaps olan veya standart kemoterapötik rejimlere refrakter olanlar için mevcut terapötik seçenekler çok azdır ve 2005 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından nelarabinin onayından bu yana, T-ALL için özel olarak yeni ajan geliştirilmemiştir (6,7). Bir pürin nükleozid analoğu olarak sitotoksik ve DNA'ya zarar veren bir ajan olan nelarabin, T-hücre özgüllüğü ile R/R T-ALL için tek ajan olarak çocuklarla yapılan çalışmalarda %14-55 yanıt oranları göstermiştir (8,9). R/R T-ALL'de nelarabin kullanımı ile hastaların önemli bir kısmında iyi sonuçlar elde edilse de allojenik HKHN, yüksek riskli veya R/R hastalığı olan hastalarda hala önemlidir (10).

Çocuk Onkoloji Grubu (COG) kemoterapiyi yoğunlaştırmak amacıyla, yeni teşhis edilen T-ALL'li hastaların BFM-86 çok ajanlı kemoterapi rejimine 400 mg/m$^2$ veya 650 mg/m$^2$ nelarabin ekleyerek pilot bir çalışma (AALL00P2) yapmıştır. Bu çalışmada; kemoterapiye erken dönemde yavaş yanıt veren hastalara kemoterapi ve nelarabin, hızlı yanıt verenlere ise sadece kemoterapi verilmiştir. Sonuçta her iki grup arasında 5 yıllık EFS'de fark bulunmamıştır (sırasıyla; %73'e karşı %69). Bu çalışma; BFM-86 protokolünde daha önce kötü prognoza sahip olduğu kanıtlanan yavaş yanıtlı hastaların, COG protokolünde nelarabin eklenmesi ile prognozlarının daha iyiye gittiğini ve tedaviye hızlı yanıt veren olgular kadar iyi olduğunu göstermiştir. Ayrıca

650 mg/m$^2$ doz ile 400 mg/m$^2$ doz sonuçları karşılaştırıldığında; nörotoksisite veya diğer toksik etkilerin belirgin artmadığı da gösterilmiştir (11). Daha sonra yine COG tarafından yapılan ve nelarabinin güvenliğini ve etkinliğini araştıran daha büyük, randomize faz III çalışmasında (AALL0434); nelarabinli ve nelarabinsiz randomize kollardaki hastalar için 5 yıllık hastalıksız yaşam %88,2'ye karşı %82,1 bulunmuştur (p=0,029) (12). Bu iki çalışma sonucunda nelarabinin iyi tolere edildiği ve T-ALL'li hastalarda nelarabin ile tedavinin nelarabinsiz tedaviye göre üstün olduğu gösterilmiştir.

Nelarabin ile ilişkili yan etkilerden miyelosüpresyon olağan iken nörotoksisite doz sınırlayıcıdır ve yaygın kullanımını engellemiştir. Literatürde nelarabine bağlı nörotoksisitenin (santral veya periferik), hastaların önemli bir kısmında görülebileceği, ancak nörotoksisitenin tedavi kesiminden sonra geriye dönüşümlü olduğu bildirilmiştir (6,8). Nörolojik yan etkiler ilk COG çalışmasında (AALLOOP2); nelarabin alanlarda almayanlara oranla %25'e karşı %4 olacak şekilde belirgin olarak yüksek saptanmış, yine evre 3 ve üzeri periferik nöropati nelarabin alan grupta %15 iken diğer grupta hiç görülmemiştir. Ancak AALL0434 çalışmasında santral, motor veya duyusal nörotoksisite açısından nelarabin alan ve almayan gruplar arasında fark saptanmamıştır (11,12). Hastamızda gerek uygulama sırasında gerekse tedavi sonrasında herhangi bir nörotoksik yan etki görülmemiştir.

İngiltere'de refrakter T-ALL için çok kötü sonuçların bildirildiği UKALL2003 çalışmasına dayanarak; indüksiyon sonunda minimal kalıntı hastalık pozitif olan tüm hastalara HKHN önerilir ve bu YRG hastalar için konsolidasyon tedavisi artık nelarabin içermektedir. Kuzey Amerika'daki yaygın olan uygulama, risk sınıflamasına bakılmaksızın mümkünse tüm T-ALL hastalarının nelarabin ile tedavi edilmesi yönünde olmasına karşın, nelarabini daha yüksek riskli hastalarda uygulayan merkezler de vardır. Birçok Avrupa merkezinde yaygın olan uygulama ise nelarabini tedaviye başlangıçta zayıf yanıt veren ve relaps hastalığı olanlarda vermek şeklindedir (10). Nelarabin R/R T-ALL hastalarının hayatta kalmasını iyileştirmiş olsa da, toksisitesi ve alternatiflerin yokluğu sebebiyle yeni hedefli tedavilere olan ihtiyaç devam etmektedir.

## Kaynaklar


1. Malone A, Smith OP. Nelarabine toxicity in children and adolescents with relapsed/refractory T-ALL/T-LBL: can we avoid throwing the baby out with the bathwater? Br J Haematol 2017;179:179-81.
2. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. Leukemia 2008;22:2142-50.
3. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2005;23:3376-82.
4. Zwaan CM, Kowalczyk J, Schmitt C, et al. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study. Br J Haematol 2017;179:284-93.
5. Cordó V, van der Zwet JC, Canté-Barrett K, et al. T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Roadmap to Targeted Therapies. Blood Cancer Discovery 2020;2:19-31.
6. Kadia TM, Gandhi V. Nelarabine in the treatment of pediatric and adult patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. Expert Rev Hematol 2017;10:1-8.
7. Bayón-Calderón F, Toribio ML, González-García S. Facts and Challenges in Immunotherapy for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Int J Mol Sci 2020;21:7685.

8. Brown P, Inaba H, Annesley C, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2020;18:81-112.
9. Hefazi M, Litzow MR. Recent advances in the biology and treatment of T cell acute lymphoblastic leukemia. Curr Hematol Malig Rep 2018;13:265-74.
10. Teachey DT, O'Connor D. How I treat newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma in children. Blood 2020;135:159-66.
11. Dunsmore KP, Devidas M, Linda SB, et al. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2012;30:2753.
12. Dunsmore KP, Winter SS, Devidas M, et al. Children's Oncology Group AALL0434: A Phase III Randomized Clinical Trial Testing Nelarabine in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2020;38:3282-93.

# Lösemide Sık Kullanılan Bir İlacın Nadir Yan Etkisi: L-asparaginaza Bağlı Hiperamonyemi

**Hazal Demirer[1], Mustafa Bilici[2], Hikmet Gülşah Tanyıldız[2]**

*[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*
*[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

L-asparaginaz ; 1960'lı yıllardan beri pediatrik hastalarda akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kullanılan temel kemoterapi ajanlarından biridir. Asparajinaz, asparajinin amonyak ve aspartata hidrolize olduğu reaksiyonu katalizlemektedir. Amonyak da bu reaksiyonun bir ürünüdür (1). Asparajinaz sonrası amonyak plazma konsantrasyonu hastalarda semptom vermediği halde normalden yüksek düzeyde saptanabilir. Literatürde medikal tedavi gerektiren hiperamonyemi olguları da bildirilmiştir. Olgumuzda da L-asparaginaz sonrasında hiperamonyemiye bağlı uykuya meyil ve letarji gelişmiştir. İlaca bağlı oldukça nadir görülen bu yan etki, klinisyenlerin dikkatini çekmek amacı ile burada sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

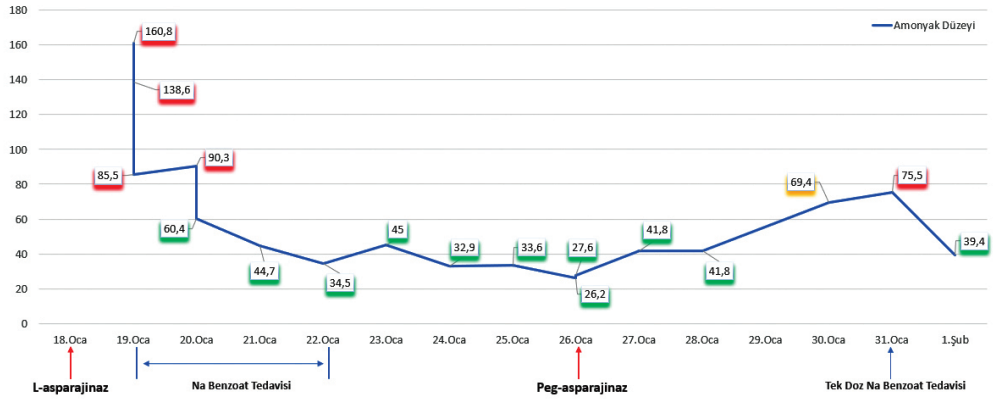
Anne ve babası Ataksi-telenjiektazi taşıyıcısı ve kendisi (*ATM* gen mutasyonu homozigot) ataksi-telenjiektazi tanılı 4 yaşındaki erkek hasta; iştahsızlık, halsizlik, deride çok sayıda morluk şikayetleri ile çocuk hematoloji polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde; deride yaygın ekimozları, Cafe-au-lait lekeleri ve telenjiektazilerle birlikte en büyüğü 2 cm olan mobil, ağrısız bir adet servikal lenfadenopatisi saptandı. Kan sayımında hemoglobin: 9,3 g/dL, ortalama korpüsküler hacim: 93,4 fL, lökosit sayısı: 62,1x10³/µL, mutlak nötrofil sayısı: 3,7x10³/µL, mutlak lenfosit sayısı: 57,3x10³/µL, trombosit sayısı: 28.000, ürik asit: 4,7 mg/dL, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği (LDH: 2.548 U/L) ile birlikte transaminazlarda hafif yükseklik (aspartat aminotransferaz: 172 U/L, alanin aminotransferaz: 161 U/L) görüldü. Periferik yaymasında atipik hücreleri olduğu için kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve %90 oranında gevşek kromatinli, mavi-gri sitoplazmalı, birden fazla çekirdekli, lenfoblastları görüldü. Akım sitometri sonucu T-ALL ile uyumlu olan hastaya ALL-Berlin-Frankfurt-Münster 2000 protokolü başlandı. Protokol 1 faz 1 tedavisinin ilk L-asparaginaz dozunu aldıktan bir gün sonra hastada uykuya meyil ve halsizlik gelişti. Letarjik görünüme ek olarak hastada bilateral üst ve alt ekstremitede kas gücü 4/5 olarak saptandı. Hastanın akut tablosunu açıklamak amacıyla yapılan kan tahlillerinde aldığı kemoterapi ilişkili sitopenisi dışında bir özellik görülmedi (lökosit sayısı: 0,8x10³/µL, mutlak nötrofil sayısı: 0,5x10³/µL, mutlak lenfosit sayısı: 0,3x10³/µL). Venöz kan gazında pH: 7,43, $pCO_2$: 41,7,

$HCO_3$: 26,9, laktat: 2,2 ve kan amonyak düzeyi 160,8 µmol/L (normal aralık: 20-70 µmol/L) olarak yüksek sonuçlandı. Ataksi-telenjiektazi tanılı hastada nörolojik tabloyu aydınlatmak için tomografiden kaçınıldı, tromboz ve posterior reversibl ensefalopatiyi (PRES) dışlayabilmek için kraniyal manyetik rezonans (MR) ve MR venografi planlandı, sonuçlarının normal olduğu görüldü. Hastanın muayenesinde ve laboratuvarında enfeksiyon varlığını düşündürecek bir bulguya rastlanılmadı. Tüm bulguların ışığında, durumun L-asparaginaz tedavisine ikincil gelişen amonyak yüksekliğine bağlı olduğu düşünülerek metabolizma bölümünün de önerileri alındı. Amonyak düşürücü tedavi için ilk gün 250 mg/kg/dozda sodyum benzoat yüklemesi yapıldı. Ardından yakın kan amonyak düzeyi takibi 250 mg/kg/gün ile 3 dozda tedaviye devam edildi. Ek olarak hastaya proteinden fakir ve sebze-meyve ağırlıklı diyet uygulandı. Sodyum benzoat ile tedaviye başlandıktan bir gün sonra kan amonyak düzeyleri normal aralığa geriledi (Şekil 1). Dört günlük tedavi ve takip sonucunda hastanın uyku halinin gerilediği, genel durumunun düzeldiği ve kan amonyak düzeylerinin normal aralıkta seyrettiğinin görülmesi üzerine sodyum benzoat tedavisi kesildi.

Hastada, olası metabolik hastalık tanısının dışlanılması için Tandem mass spectrometry (Tandem MS), idrar organik asit ve kantitatif aminoasit analizleri yapıldı ve normal olarak sonuçlandı. Hastaya ilerleyen kürlerde L-asparaginaz yerine polietilen glikol (PEG)-asparajinaz tedavisi uygulandı. Protokol 1 faz 1 tedavisinin 21. gününde uygulanan PEG-asparajinaz tedavisinden önce ve sonra amonyak düzey kontrolü yapıldı ve 26,2 µmol/L olarak sonuçlandı. PEG-asparajinaz tedavisine geçildikten sonra hastada hiperamonyemi ve letarji tablosu bir daha tekrarlamadı (Şekil 1). Yüksek risk tedavisi blok tedavilerine kadar sorunsuz gelen hastanın, kemoterapisine halen devam edilmektedir.

## Tartışma

Asparajinaz, asparajinin amonyak ve aspartata hidrolize olduğu reaksiyonu katalizlemektedir. Amonyak bu reaksiyonun bir ürünüdür. Lösemik hücreler, yetersiz asparajin sentetaz aktivitesine sahip olduklarından ekzojen asparajine bağımlıdırlar; bu nedenle bir aminoasit olan asparajin eksikliği, protein sentezinin




**Şekil 1.** Kan amonyak düzeylerinin seyri
*PEG: Polietilen glikol*

inhibisyonuna ve ardından blastların lizisine yol açar. L-asparaginazın yan etkileri; alerjik reaksiyon, koagülasyon bozuklukları, karaciğer toksisitesi, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, pankreatit, nörotoksisite, miyelosüpresyon ve hiperamonyemidir (1). Literatürde L-asparaginaz ilişkili hiperamonyemi olguları bildirilmiştir ancak olguların insidansını ve tablonun klinik önemini vurgulayabilmek için verilerin tam anlamı ile yeterli olmadığı görülmektedir. Lösemi ve lenfoma tanılı 54 hastanın dahil edildiği bir klinik çalışmada, 4 hastada asparajinaz ilişkili hiperamonyemi gelişmiştir. Bu hastalarda hiperamonyeminin olası nedenleri arasında; kemoterapi ajanlarının hepatotoksik etkilerine ek olarak kanser hücrelerinin apoptozisi ile ortaya çıkan protein katabolizması ürünlerinin ve asparajinaz tedavisinin amonyağı yükseltici etkisi düşünülmüştür. Ayrıca bu hastalarda hiperamonyemi, L-asparaginaz tedavisinden sonra daha dramatik şekilde ve hızlı görülürken, PEG-asparajinaz uygulamasından sonra ise daha ılımlı düzeyde görülmüş ve daha uzun sürmüştür (2). Akut lösemili 10 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada, L-asparaginaz uygulamasından 1 gün sonra pik serum amonyak değerleri (61-435 µg/dL arasında) görülmüş ve 2 gün içinde amonyak değerleri normal seviyeye gerilemiş; hastaların hiçbirinde nörolojik bir anormallik saptanmamıştır (3). Heitink-Pollé ve ark.'nın (4) çalışmasında PEG-asparajinaz sonrası tüm hastalarda hiperamonyemi ve buna ikincil klinik semptomlar gelişmiş; 3 hastada ise tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Araştırmacılar, hiperamonyeminin klinik semptomlarının PEG-asparajinaz kullanımına ikincil olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu durumu da PEG-asparajinazın daha uzun olan yarılanma ömrü sebebiyle, amonyak konsantrasyonlarının bir sonraki doz uygulanana kadar normale dönemeyebileceği ve böylelikle amonyak toksisitesinin birikebileceği şeklinde açıklamışlardır (4). *Escherichia coli* L-asparaginaz tedavisi sonrası kan amonyak düzeyi kinetiklerinin incelendiği farklı bir çalışmada; ilaç uygulanmasından 2 saat sonra kan amonyak düzeylerinin pik seviyeye ulaştığı, 24 saat içinde düşmeye başladığı ve ilaç uygulanması sonrası ilk 24 saatlik sürenin hiperamonyemi açısından en riskli zaman dilimi olduğu bildirilmiştir (5). Olgumuzda L-asparaginaz sonrası hiperamonyemi gelişmesine karşın PEG-asparajinaz tedavisine geçildikten sonra sorunsuz bir şekilde tedavilerine devam edilebilmiştir. L-asparaginaz sonrası sorun yaşanılan hastalarda PEG-asparajinaz tedavisi kemoterapi devamında güvenli bir seçenek olabilir.

Amonyağın potansiyel nörotoksik özellikleri olmasına karşın, olgumuzda ciddi bir merkezi sinir sistemi (MSS) toksisitesi gözlenmedi. Lösemi tedavisi sırasında uykuya meyil, letarji, halsizlik, baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma gibi semptomları olan hastalarda, öncelikle hastalığın MSS tutulumu, kanama, tromboz, infarkt gelişimi, fırsatçı enfeksiyonlar ya da kemoterapiye bağlı PRES gibi tablolar akla gelmelidir. Böyle hastalarda, ayırıcı tanıda ilaç ilişkili hiperamonyemi de düşünülmeli; erken tanı ve tedavi için kan gazı ve kan amonyak düzeyi bakılmalıdır. Tek başına klinik muayene, hiperamonyemiyi taramak için yeterli olmayabilir; belirli bir eşik amonyak konsantrasyonuna ulaşıldığında hastada hızlı bir klinik bozulma ve geri dönüşü olmayan hasarlar meydana gelebilir. Bu nedenle asparajinaz ilişkili hiperamonyemi insidansının, kan amonyak değeri ölçümü için optimal zamanın, kan amonyak değerleri ile nörotoksisite şiddetinin korelasyonunun, hasta bazlı risk faktörlerinin, tedavinin etkin yönetiminin veya profilaktik tedavi gerekliliğinin daha net belirlenebilmesi için prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu da bir gerçektir. Olgu sunumu için hastanın ailesinden onam alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Hijiya N, Van Der Sluis IM. Asparagianse-assoociated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2016;57:748-57.
2. Jörck C, Kiess W, Weigel JFW, et al. Transient hyperammonemia due to L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma. Pediatr Hematol Oncol 2011;28:3-9.
3. Steiner M, Attarbaschi A, Kastner U, et al. Distinct fluctuations of ammonia levels during asparaginase therapy for childhood acute leukemia. Pediatr Blood Cancer 2007;49:640-2.
4. Heitink-Pollé KMJ, Prinsen B, De Koning, et al. High incidence of symptomatic hyperammonemia in children with acute lymphoblastic leukemia receiving pegylated asparaginase. JIMD Rep 2013;7:103-8.
5. Paulides M, Jung R, Chada M, et al. Prospective longitudinal examination of hyperammonemia during L-Asparaginase treatment within 24 Hours after administration in childhood lymphoblastic malignancies. J Leuk 2013;1:117.

# Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Hastasında Blinatumomab İlişkili Nörotoksisite

**Hatice Erkol Tuncer[1], Miraç Yıldırım[2], Mehmet Ertem[1]**

*[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara*
*[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara*

## Giriş

Relaps B hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı ile izlenen hastanın Blinotumomab infüzyonu sırasında gelişen akut nörolojik semptomlarının yönetimi ve tedavi devamının literatür verileri eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

## Olgu Sunumu

Daha önceden bilinen bir hastalığı olmayan hasta, ilk kez 5 yaşındayken boğaz ağrısı ve öksürük şikayeti ile acil servise başvurduğunda lökositoz (beyaz küre: 241.000/mm$^3$) ve bisitopeni saptanması üzerine yapılan periferik yayma ve kemik iliği değerlendirmeleri ile yüksek riskli B-hücreli (CD19+) akut lenfoblastik lösemi tanısı aldı. Aralık 2015 tarihinde, Çocuk Onkoloji Grubu (COG) yüksek riskli B-akut lenfoblastik lösemi (ALL) protokolüne göre tedavisi profilaktik kraniyal radyoterapi (1200 G) içerecek şekilde başlandı ve Mart 2019'da tamamlandı. İlk tanısından 5 yıl sonra burun kanaması ve döküntü şikayeti ile Kasım 2020'de başvurduğunda, fizik muayenesinde hepatosplenomegali ve bacaklarda peteşiyal döküntü saptandı. Tam kan sayımında beyaz küre: 27.800/mm$^3$ Hgb: 7,8 gr/dL ortalama eritrosit hacmi: 77 fl trombosit sayısı: 30.000/mm$^3$, periferik yaymasında %94 blast ve kemik iliğinde %75 blast saptanarak akım hücre ölçer incelemelerle birlikte relaps B ALL (CD19 +) tanısı alan hastanın santral sinir sistemi ve testis tutulumu saptanmadı. Hasta geç relaps olarak kabul edilerek COG relaps ALL (1331) protokolu başlandı. Blok I tedavisi (mitoksantron, vinkristin, peg asparaginaz, deksametazon) sırasında tiflit, disemine mantar enfeksiyonu (paranazal ve akciğerde aspergillus), gastrointestinal sistem kanaması, nöropatik ağrı sebebi ile izlendi ve ağır enfeksiyon tabloları sırasında granülosit ve granülosit koloni uyarıcı faktör desteği alan hastanın kemik iliği değerlendirmeleri blok I tedavisinin 36 ve 42'inci günlerinde yapıldı. Morfolojik olarak remisyonda izlenen hastanın kalıntı hastalık incelemeleri hem akım hücre ölçer olarak hem de moleküler olarak negatif saptandı. Hastanın ağır enfeksiyonları, toksisite bulguları, tedaviye yanıtı ve güncel literatür verileri ve bir önceki relaps protokolünün verileri göz önünde bulundurularak geç kemik iliği relapsı olması ve kalıntı hastalık negatifliğinin sağlanmış olması sebebiyle nakil endikasyonu bulunmadığına ve sonraki tedavisine COG relaps protokolü 1821 (3 kür 28 günlük blinatumomab tedavisi içeren transplantsız kol) ile devam

edilmesine karar verildi. Bu protokol dahilinde hastanın bir sonraki küründe blinotumomab (15 mcg/$m^2$/gün) immünoterapisi mevcuttu. Hasta bu protokole uygun şekilde blinatumomab infüzyonundan 30 dakika önce deksametazon (5 mg/$m^2$) aldı. Blinotumomab infüzyonunun ilk 4-6 saatlerinde tremor (derece II-III*) gözlendi ve 24'üncü saatinde 40 saniye süren jeneralize tonik klonik nöbet geçirdi. Blinotumomab nörotoksisitesi olarak düşünüldü ve infüzyonu kesilerek hastanın stabilizasyonu sağlandı, antiepileptik tedavisi levatirasetam olarak başlandı. Hastanın yapılan değerlendirmesinde elektrolit dengesizliği görülmedi, beyin görüntülemelerinde bir patoloji saptanmadı, elektroensefalografisi normal olarak izlendi. Nöbeti tekrar etmeyen ve nörolojik bulguları tamamen normale dönen hastanın tedavisine kemoterapi protokolü önerisi doğrultusunda 1 hafta sonra düşük doz blinotumomab (5 mcg/$m^2$/gün) olarak devam edildi. Nörolojik yan etkileri azaltmak amacıyla literatür verilerine dayanarak infüzyondan 30 dakika önce ve sonraki 3 gün boyunca deksametazon (0,4 mg/kg/gün, 3 dozda) verildi. Bu kür sırasında tekrar nöbet gözlenmedi ancak ilk 48 saat içinde tremor (derece I*) gözlendi. Düşük dozdan verilen bu kür sırasında ek bir yan etki gözlenmedi ve bu kür sonunda bakılan kemik iliği morfolojik olarak remisyonunu devam ettirdiği, akım hücre ölçer ve moleküler olarak bakılan kalıntı hastalık negatif olarak saptandı. Almakta olduğu protokol gereği "continuation 1" kemoterapisi sonrası ikinci kür blinatumomab immünoterapisini önerildiği şekilde doz artımı yapılmadan 5 mcg/$m^2$/gün dozundan 28 günlük sürekli infüzyon olarak aldı. Bu kür sırasında yakın nörolojik muayene izlemi yapıldı; tedavinin ilk 24-48 saatleri arasında derece I* tremorunun ve 48'inci saatinde baş ağrısı olması üzerine hasta semptomları gerileyene kadar ilk 2 gün deksametazon tedavisi (0,2-0,4 mg/kg/gün) aldı. Tremor 2. gün tamamen ortadan kalktı ve konvülziyon görülmedi. Hasta ikinci kür blinatumomab tedavisini sorunsuz olarak tamamladı. Hasta halen "continuation 2" kemoterapisine devam etmektedir.

## Tartışma

Pediatrik çağda akut lenfoblastik lösemi büyük oranda tedavi edilebilir bir hastalık olmasına karşın relaps hastaların tedavisinde halen zorluklar mevcuttur ve sağkalım oranları istenilen seviyelere çıkarılamamıştır. Özellikle relaps ve refrakter hastalarda klasik kemoterapilerin toksisitesi sebebi ile yeni tedavi arayışları sonucu CAR-T-hücre tedavileri ve monoklonal ajanlar ile immünoterapi önem kazanmıştır. Bu ajanlardan biri olan blinotumomab, CD3+ T-hücreleri ile CD19+ B-hücreleri bağlayarak hedeflenmiş hücrelerde lizise neden olan bispesifik bir monoklonal ajandır. Blinatumomab tedavisinin etkinliğini göstermek için planlanmış olan randomize çalışmalar blinotumomab tedavisinin relaps hastalarda hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve minimal kalıntı hastalığın azaltılmasında belirgin üstünlüğü olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu olumlu etkisinin yanı sıra toksisite oranları da daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle blinatumomab tedavisi güncel relaps B-ALL tedavi protokollerinde standart tedavi olarak bulunmaktadır (1). Daha az toksik olduğu bilinse de görece daha yeni olan bu ajanın yan etkilerinin yönetimi zorlayıcıdır. Blinatumomab etki mekanizmasına bağlı olarak gerçekleşen T-hücresi aktivasyonu ve ardından sitokin salınımının ateş, yorgunluk, baş ağrısı ve sitokin salınım sendromu gibi bazı yan etkilerin gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Ancak nörolojik yan etkilerinin gelişiminin altında yatan mekanizma henüz anlaşılmamıştır. Klinger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada periferal T-hücrelerini, B-hücrelerden bağımsız olarak yeniden dağılması, damar endoteline adezyonu, endotel aktivasyonu, T-hücrelerinin perivasküler alana göçünün sitokin salınım sendromu ve nörolojik yan etkilere neden olduğu iddia edilmiştir ve yan etkileri azaltmak için adezyonu azaltacak müdahaleler yapılabileceği önerilmiştir (2). Faz 3 çalışmalarda 267 hastanın %9,4'ünde nörolojik

yan etki görülmüş ve nörolojik yan etkilerin, hastaların %6'sında ilaç kesintisine ve %4'ünde ilacın kalıcı olarak kesilmesine neden olduğu gösterilmiştir (3). Nörtoksisite bulguları baş ağrısı, halsizlik, konfüzyon, somnolans, dezoryantasyondan, ataksi, konvülziyon ve afaziye kadar değişken bir spektrumda görülebilir. Başlangıç semptomları non-spesifik olabilir ancak disgrafi, agrafi, adlandırma apraksisi kaçırılmaması gereken anahtar semptomlardır ve agrafiyi tanımlamak için el yazısı testinin kullanılması önerilmektedir (4). Nörotoksisite yönetimi için yapılan kısıtlı çalışmalar daha çok erişkin hastalarla yapılmıştır ve yeterli pediatrik veri bulunmamaktadır. Erişkin çalışmaları temel alındığında derece III* ve üzeri nörolojik yan etkiler infüzyonun kesilmesi, deksametazon kullanılması, toksisite bulguların düzelmesi sonrası doz düşürülerek yeniden başlanması ve yan etki nöbet ise düzenli antiepileptik kullanımı ile başarılı bir şekilde yönetilmiştir. Ancak nöbetin birden fazla kez tekrar etmesi ya da derece IV* yan etkiler blinotumomab tedavisinin kalıcı olarak kesilmesini gerektirmektedir (5,6).

## Sonuç

Relaps ve refrakter B lenfoblastik lösemili hastaların tedavisinde oldukça önemli bir yeri olduğu anlaşılan blinotumomab tedavisinin klinikte kullanımı her geçen gün artmakta ve güncel protokoller artık yüksek riskli yeni tanı B-ALL'de birinci basamak tedavide bu ilacın etkinliğini değerlendirmektedir. Etkinliği gösterilmiş olan blinatumomab tedavisinin yan etkileri sebebiyle bazı hastalarda kullanımı sınırlanmaktadır. Yan etki yönetimi bu nedenlerle çok önemlidir. Özellikle doz azaltımı ve tedavi kesimine neden olan nörolojik yan etkilerin erken dönemde fark edilebilmesi için yakın bir nörolojik izlem yapılmalı, nörolojik bir yan etki gözlemlendiğinde derecelendirmesi yapılarak buna uygun tedavi yaklaşımı belirlenmelidir. Ancak, mevcut yan etki yönetimi yaklaşımlarından doz azaltılması ve steroid kullanımının daha çok hastanın blinatumomab'dan yararlanmasını sağlayabilmesine karşın ALL tedavi başarısı üzerindeki etkisine yönelik yeterli veri olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

*Derecelendirme CTAE v5'e göre yapılmıştır.

-Bahsedilen hastanın verileri hasta ve ebeveynlerinden izin alınarak paylaşılmıştır.

## Kaynaklar

1. Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of Postreinduction therapy consolidation with blinatumomab vs chemotherapy on disease-free survival in children, adolescents, and young adults with first relapse of b-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. JAMA 2021;325:833-42.
2. Klinger M, Zugmaier G, Nägele V, et al. Adhesion of T cells to endothelial cells facilitates blinatumomab-associated neurologic adverse events. Cancer Res 2020;80:91-101.
3. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2017;376:836-47.
4. Jain T, Litzow MR. No free rides: management of toxicities of novel immunotherapies in ALL, including financial. Blood Advances 2018;2:3393-403.
5. Stein AS, Schiller G, Benjamin R, et al. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. Ann Hematol 2019;98:159-67.
6. Conde-Royo D, Juárez-Salcedo LM, Dalia S. Management of adverse effects of new monoclonal antibody treatments in acute lymphoblastic leukemia. Drugs Context 2020;9:2020-7-2.

# Asparaginaz İlişkili Pankreatit ve Yönetimi

**Hatice Erkol Tuncer[1], Ceyda Tuna Kırsaçlıoğlu[2], Mehmet Ertem[1]**

*[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara*
*[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara*

## Giriş

Standart risk B-hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ile izlenen hastanın asparaginaz tedavisi sonrası gelişen pankreatit semptomlarının yönetimi ve tedavi devamının literatür verileri eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

## Olgu Sunumu

Öncesinde bilinen bir hastalığı olmayan 2 yaş 11 ay erkek hasta,15.12.2020 tarihinde karın ağrısı, karında şişlik, iştahsızlık şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde hepatomegali ve lenfadenopati saptandı. Tam kan sayımı pansitopenik olup, periferik yaymasında %68 blast saptanması üzerine yapılan kemik iliği aspirasyonunda %70 blast saptandı. İmmünohistokimya ve akım sitometrisi ile B öncül ALL tanısı alan hastanın ekstramedüller tutulumu yoktu. Standart risk B-hücreli ALL tedavisine [Çocuk Onkoloji Grubu (COG) AALL1731] başlandı. İleri prognostik incelemelerinde FISH ile ikili trizomi (trizomi 4 ve 10) saptandı ve 29. gün değerlendirmesinde kemik iliği aspirasyonu yayma incelemesinde %2 blast (M1) ve akım sitometri incelemede minimal kalıntı hastalık: $0,39x10^{-2}$ (pozitif) olarak sonuçlanması dolayısı ile hasta protokolün "standart risk-high" kolunda tedaviye alındı. Tedavi sürecinde uzayan nötropeni dönemleri dışında önemli bir komplikasyon gözlenmeyen hasta tedavi protokolü gereği indüksiyon tedavisinin 4. günü ve konsolidasyon tedavisinin 15. gününde polietilen glikol (PEG) asparaginaz (2.500 U/$m^2$) tedavisi aldı. Konsolidasyon tedavisinin 31'inci gününde 29. gün tedavilerine başlayabilmek için kan değerlerinin toparlanması beklenirken acil servise karın ağrısı ve kusma şikayeti ile başvuran hastanın fizik muayenesinde epigastrik ve karın sol tarafına doğru yayılan hassasiyet dışında ek bulgu saptanmadı. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde pansitopeni, biyokimyasında amilaz 301 U/L (28-100 U/L) ve lipaz 2.436 U/L (13-60 U/L) olarak saptandı. Pankreatit açısından yapılan ultrasonografide (USG) pankreasta kalınlaşma, her iki üst kadrana yayılan septalı yoğun içerikli koleksiyon, pelviste az miktarda serbest sıvı saptandı. Bilgisayarlı tomogrofide; pankreas difüz kalın, peripankreatik alanda her iki parakolik düzeyde pelvise uzanan retroperitoneal serbest sıvı saptandı ve radyolojik olarak bulgular akut pankreatit lehine değerlendirildi. Hastada bu bulgularla "peg-asparaginaz ilişkili akut pankreatit (grade III*)" düşünülerek gastroenteroloji ve çocuk cerrahisi ile birlikte izleme alındı ve oral alımı kapatılarak, nazogastrik sonda takıldı, octreotid (1 mcg/kg/

saat), proton pompa inhibitörü ile iv hidrasyon başlandı. Klinik ve laboratuvar olarak yakın takip edilen hastanın karın ağrısı ve fizik muayene bulgularına göre octreotid dozu artırıldı (2 mcg/kg/saat). Pankreatit tedavisinin 4. gününde karın ağrısı azalması ve amilaz ve lipaz değerlerinin düşme eğilimi (amilaz: 108 U/L, lipaz: 285 U/L) göstermesi üzerine hastanın oral alımı rejim 1 olarak açıldı ve 5. gününde octreotid tedavisi kesildi. Konsolidasyon 29. gün tedavisi uzun süren pansitopeni ve pankreatit tablosu sebebi ile 2 hafta gecikmeli olarak başlandı. Tedavisinin bu aşamasında siklofosfomid, sitarabin, merpurin mevcuttu ve PEG asparaginaz tedavisi bulunmamaktaydı. Hasta yakın USG ve biyokimya takibine alındı. Klinik olarak stabil olan ve karın ağrısı şikayeti tekrar etmeyen hastanın amilaz ve lipaz değerleri yatışının 5. gününde normale döndü. Hastanın takiplerinde amilaz normal seyretti ancak lipaz değerlerinde dalgalanma izlendi (170-234 U/L). Karın ağrısı tekrarlamadı ve aralıklı yapılan ultrasonografik görüntülemelerde psödokist vb. komplikasyona rastlanmadı. Hastanın ilerleyen PEG asparaginaz tedavilerinin devamı ve izlemi açısından çocuk gastroenteroloji ile ortak konseyde tartışıldı ve kalıntı hastalık verileri sebebi ile standart riskin yüksek kolunda olan hastanın tedavisinde önemli bir yeri olan PEG asparaginaz ile devam edilmesine ancak yakın izlemine karar verildi. Hastanın konsolidasyon tedavisinin 43. günündeki peg-asparaginaz tedavisini almadan önce bakılan tetkiklerinde amilaz: 34 U/L ve lipaz: 56 U/L olarak saptandı. Pankreasa yönelik yapılan USG; pankreas parankiminde ödeme ikincil azalma mevcuttu ancak psödokist ya da aşikar batın için koleksiyon saptanmadı ve hasta 43. gün tedavisinin bir parçası olarak PEG asparaginaz tedavisini sorunsuz bir şekilde aldı ve klinik ve laboratuvar izleminde akut pankreatit lehine bir bulgu saptanmadı. Hasta tedavisinin ara idame fazında olup birinci remisyonunu korumakta pankreatit tekrarı açısından laboratuvar ve klinik olarak yakın takip edilmektedir.

## Tartışma

Akut pankreatit, ani başlayan karın ağrısı ve serumda ve/veya idrarda pankreas enzimlerinin yükselmesi ile seyreden pankreasın enflamatuvar bir hastalığıdır. Patofizyolojisi; pankreasın asiner hücrelerini otodigesyona karşı koruyan mekanizmalarında bozulmaya neden olan herhangi bir uyarıcı neden ile vasküler hasar, nekroze organ içinde aktive olan proteolitik ve lipolitik enzimler tarafından pankreasın otodigesyonu olarak açıklanmaktadır. Sık görülen semptomlar arasında karın ağrısı, kusma, mide bulantısı, sırt ağrısı ve ateş bulunur ve hem akut komplikasyon riski (hipovolemik şok, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve psödokistler) hem de uzun dönem komplikasyonları (sürekli insülin tedavisi ve tekrarlayan karın ağrıları) mevcuttur. Çocuklarda akut pankreatitin en sık nedenleri; safra yolları hastalıkları, ilaçlar, sistemik hastalıklar (sepsis, kistik fibroz, enflamatuvar barsak hastalığı) ve travmadır. Çocukluk çağı lösemi hastaları özelinde bakıldığında akut pankreatitin en sık nedenleri; asparaginaz, merkaptopürin, vinkristin ve enfeksiyonlar olarak sayılabilir.

Asparaginaz, ALL tedavisinde en temel ilaçlardan biridir ve non-esansiyel bir aminoasit olan asparajinin, aspartik asit ve amonyağa deamidasyonunu gerçekleştirerek asparajin sentezleme yeteneği bozulmuş malign lenfoblastları hedefler. Asparaginazın, aşırı duyarlılık, hepatotoksisite, pankreatit, koagülopati ve tromboz dahil olmak üzere pek çok önemli yan etkisi mevcuttur ve tedavinin etkin bir şekilde yürütülebilmesi için bu yan etkilerin dikkatli bir şekilde izlenmesi ve yönetilmesi gerekmektedir. Asparaginazla ilişkili pankreatit 30 yıldan fazla bir süredir tanınmaktadır, ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bir teoriye göre özellikle karaciğer ve pankreas gibi protein döngüsü yüksek olan organlarda asparajin ve glutamin tükenmesine bağlı protein sentezinin azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Asparaginaz ile ilişkili

pankreatit, asparaginaz tedavisinin kesilmesinin en yaygın sebebidir (1). Tedavinin seyri sırasında erken ortaya çıkar, bu da kümülatif dozla ilişkili olmadığını düşündürmektedir (2). Akut pankreatit tanısı hastanın klinik durumu, biyokimyasal ve radyolojik bulguları göz önüne alınarak konulmaktadır (3). Pediatrik B-ALL tanılı hastalarda asparaginaz ilişkili akut pankreatit sıklığı %7'dir ve ileri yaşta (6 yaş üzeri ve ergenler) sıklığın ve hastalığın ağırlığının arttığı bilinmektedir (4). Asparaginaz ilişkili pankreatit izlemi için hastanın ilaç öncesi bazal değerleri ve sonrasında asparaginaz uygulamasından iki ila üç gün sonra ardından en az dört hafta boyunca haftalık amilaz ve lipaz takibi önerilmektedir (2). İlaç ilişkili pankreatitin yönetimi hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir. Güncel COG protokolleri grade II* pankreatit (asemptomatik, sadece radyolojik bulgular) için enzim seviyeleri normale dönene kadar asparaginaz tedavisinin bekletilmesini, grade III* pankreatit ve psödokist gibi komplikasyonlar olmadan 72 saatten kısa süren semptomlar ve bulgular için sonraki dozların uygulanabileceğini ancak 72 saatten uzun süren bulgular ya da psödokist gibi komplikasyon varlığında ilacın tamamen kesilmesi gerektiğini önermektedir. Diğer literatür verileri göz önüne alındığında da üç günden uzun süren üst limitten 3 kat fazla amilaz ve lipaz değerlerinde artış olması ya da psödokist oluşumu var ise ilacın tamamen kesilmesi önerilmektedir (2,5). Hastamız özelinde değerlendirdiğimizde karın ağrısı ve kusma semptomları varlığında radyolojik ve laboratuvar olarak pankreatit bulguları mevcuttu ve klinik ve laboratuvar düzelme 72 saatten uzun (5. günde tamamen geriledi) sürdü ancak psödokist ya da benzeri komplikasyonlar izlenmedi (grade III*). Hastamızın kalıntı hastalık pozitifliği de göz önünde alınarak ve yapılan çalışmalarda peg asparaginaz dozlarının tamamlanamaması özellikle yüksek riskli hastalarda relaps ile ilişkili bulunduğundan (6,7) bu aşamada hastanın asparaginaz tedavisi kesilmedi. Ayrıca bazı çalışmalar asparaginaz ilişkili ilk pankreatit atağından sonra devam eden tedavilerde ikinci atağın ilk atağın şiddetinden bağımsız olduğunu ve komplikasyon riskinde anlamlı bir artış olmadığını göstermiştir ve tüm bu nedenler göz önüne alındığında ilaç kesim kararının, ciddi komplikasyonlar yoksa beklenen antilösemik etkinliğe göre yapılması önerilmektedir (6,8,9).

## Sonuç

Çocukluk çağı akut lösemi tedavisinde asparaginazın önemli bir yeri vardır ancak yan etki spektrumu geniş olan bu ilacın kullanımı dikkatli bir izlem gerektirmektedir. Akut pankreatit sebebi ile ilacın kalıcı olarak kesilmesi kararı verilirken sadece pankreatitin ağırlığı değil hastanın lösemi risk durumu da göz önünde bulundurulmalıdır.

*Derecelendirme CTAE v5'e göre yapılmıştır.

-Bahsedilen hastanın verileri hasta ve ebeveynlerinden izin alınarak paylaşılmıştır.

## Kaynaklar

1. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. Br J Haematol 2012;159:18-27.
2. Bade NA, Lu C, Patzke CL, et al. Optimizing pegylated asparaginase use: An institutional guideline for dosing, monitoring, and management. J Oncol Pharm Pract 2020;26:74-92.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013;62:102-11.

4. Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, et al. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. Pediatr Blood Cancer 2009;53:162-7.
5. Cook J, Litzow M. Advances in Supportive Care for Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Hematol Malig Rep 2020;15:276-93.
6. Baruchel A, Brown P, Rizzari C, et al. Increasing completion of asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL): summary of an expert panel discussion. ESMO Open 2020;5:e000977.
7. Gupta S, Wang C, Raetz EA, et al. Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2020;38:1897-905.
8. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. Lancet Oncol 2017;18:1238-48.
9. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2018;32:606-15.

# Down Sendromlu Lösemi Hastasında Metotreksata Bağlı Pulmoner Toksisite

**V. Hülya Üzel, Murat Söker**

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır*

## Giriş

Metotreksat lösemi tedavisinde sıklıkla kullanılan, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek hücrelerde tetrafolat seviyesini düşüren folik asit antagonisti kemoterapötik ilaçtır. Mukozit, hepatotoksite, miyelosüpresyon, deri reaksiyonları, ensefalopati ve nadiren de olsa pulmoner toksisite yapabilmektedir (1). Burada, akut lenfoblastik lösemi tanılı Down sendromlu hasta, yüksek doz metotreksat sonrası pulmoner toksisite gelişmesi sebebiyle sunulmaktadır.

## Olgu Sunumu

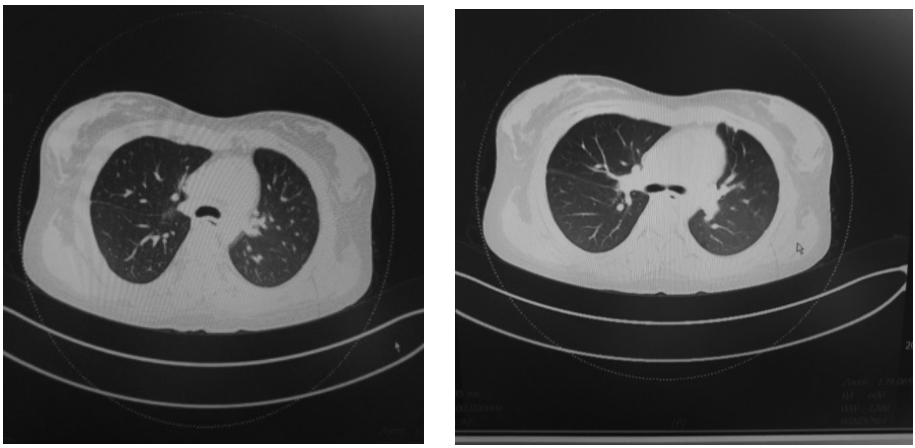
Down sendromu + akut lenfoblastik lösemi sebebiyle ALL IC BFM 2009 protokolünde orta risk grubunda takip ve tedavi edilen 16 yaşındaki kız hasta; acil servise, nefes darlığı, öksürük, iştahsızlık şikayeti ile başvurdu. Hastanın genel durumu orta, ajite ve dispneik görünümde olup, dilde ve sağ yanak mukozasında aftöz lezyonları mevcuttu. Ateşi yoktu. Her iki akciğerde özellikle alt zonlarda solunum seslerinde azalma mevcuttu. Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde, perihiler infiltrasyon, her iki kostodiafragmatik sinüste küntleşme, heterojen dansite artışları izlendi (Şekil 1). Laboratuvar tetkiklerinde; beyaz küre sayısı: 2,43/mm$^3$ (mutlak nötrofil sayısı: 1,2/mm$^3$), hemoglobin: 11,8 g/dL, hematokrit: %36, trombosit sayısı: 113.000/mm$^3$ olup, biyokimyasal testleri normal idi. CRP: 0,03 mg/dL olup negatifti. Kan gazında $SaO_2$: %85, $PaO_2$: 54 mmHg, $PaCO_2$: 38,6 mmHg, pH: 7,42 idi. Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi sebebiyle ilk olarak COVID-19 enfeksiyonu düşünülen hastadan COVID-19 polimeraz zincir reaksiyon (PCR) sürüntü testi alındı.



**Şekil 1.** Hastanın PAAC grafisi
*PAAC: Postero-anterior akciğer*

Negatif saptandı. Hasta solunum sıkıntısının olması üzerine kliniğe yatırıldı. Tekrarlanan COVID-19 PCR sürüntü testleri negatif saptandı. Hastada kan kültürlerinde patojene rastlanmadı. Respiratuvar solunum panelinde etken bulunmadı. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) her iki akciğerde subplevral birkaç adet nodül, özellikle sağ akciğerde daha belirgin nodüler konsolidasyonların eşlik ettiği buzlu cam dansitesinde alanlar, bilateral milimetrik plevral efüzyon izlendi (Şekil 2).

Daha önceki yüksek doz metotreksatlı 3 kürde mukozit ve febril nötropeni sebebiyle hastane yatışı uzamış ve tedaviye ara verilmişti. ALL IC BFM 2009 konsolidasyon (protokol M 5 gr/m$^2$) tedavisini 2 gün önce tamamlamış olan Down sendromlu ALL hastasının mevcut akciğer bulgularının bir hafta önce almış olduğu 4. kür yüksek doz metotreksata bağlı toksisite olabileceği düşünüldü. Metotreksat düzeyi ölçümü, hastanede çalışılmadığı için yapılamadı. Maske ile oksijen, sıvı desteği ve trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisi alan hastada şikayetlerin artması ve oksijen ihtiyacının artması üzerine düşük dozda sistemik ve inhaler steroid tedavisi başlandı. Hastanın kliniğinde 48 saat içinde belirgin iyileşme saptandı ve oksijen desteği sonlandırıldı. Bir hafta sonraki kontrol PA akciğer grafisinde düzelme izlendi. Hastanın ebeveynlerinden bu yazı için onam alındı.



**Şekil 2.** Hastanın toraks BT görüntüsü
*BT: Bilgisayarlı tomografi*

## Tartışma

Metotreksata bağlı pulmoner toksisite oldukça nadir olup %0,5-7 oranlarında görülmektedir (2). Metotreksata bağlı akciğer hastalığının patogenezi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonu, doğrudan toksik ilaç reaksiyonu, immünolojik bir reaksiyon, folat yetersizliği veya idiyosenkrazi reaksiyonu gibi çok değişik teoriler ileri sürülmüştür. Metotreksata bağlı pulmoner tutulum düşük doz kullanıma bağlı gelişebileceği gibi daha sıklıkla uzun süreli ve yüksek doz kullanım sonucunda tedavinin başlangıcından haftalar sonra bile ortaya çıkabilmektedir (3). Toraks BT'de bilateral interstisyel ve/veya alveoler infiltrasyonlar, septal kalınlaşma, buzlu cam görüntüsü ve konsolidasyon alanları görülür (4). Down sendromlu hastalarda

metotreksat toksisitesi belirgin olmaktadır. Metotreksata bağlı pulmoner toksisiteden şüphelenildiğinde, ilaç hemen kesilmelidir. Kortikosteroitler düzelmeyi hızlandırabildiği için şiddetli olgularda önerilmektedir (5).

## Kaynaklar


1. Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. Rheum Dis Clin North Am 1994;20:513-28.
2. Zisman DA, McCune WJ, Tino G, et al. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2001;18:243-52.
3. Jakubovic BD, Donovan A, Webster PM, et al. Met-hotrexate-induced pulmonary toxicity. Can Respir J 2013;20:153-5.
4. Türker H. İlaçlara bağlı diffüz parankimal akciğer hastalıkları. In: Tabak L, Kumbasar ÖÖ eds. Toraks Kitapları. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları. 2013;17:283-94.
5. Sikka A. Methotrexate-induced pulmonary toxicity. JIACM 2006;7:365-7.

# Pediatrik Akut Miyeloid Lösemi Olgusunda Sitarabin Sendromu

Melek Yaman Ortaköylü, Hasan Fatih Çakmaklı, Dilber Talia İleri

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara*

## Giriş

Sitarabin sendromu, nadir görülen bir durum olup sitarabin tedavisi sırasında veya sonrasında gelişen ateş, halsizlik, miyalji, artralji, karın ağrısı, göğüs ağrısı, kemik ağrısı, hipotansiyon ve döküntü ile karakterizedir. Kesin sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, proenflamatuvar sitokinlerde hızlı bir artışa neden olan immün aracılı bir yanıt sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (1,2). Bu olgu bildirimi ile amacımız akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinin en temel ilaçlarından biri olan sitarabin tedavisinin nadir görülen yan etkilerinden biri olan sitarabin sendromuna değinmek ve klinisyenlerin farkındalığını artırmaktır.

## Olgu Sunumu

Yedi yaş erkek hasta sol göz kapağında şişlik ve pitozis bulguları ile dış merkezde değerlendirilmekte iken periferik kan yaymasında %23 atipik hücre ve bazı hücrelerde auer rod görülmesi üzerine tarafımıza AML ve sol orbital granülositik sarkoma ön tanısı ile yönlendirildi. Fizik muayenesinde sol gözde proptozis, üst göz kapağında şişlik, sol gözde inferior medial şaşılık olup diğer sistem muayeneleri doğaldı. Tam kan sayımında hemoglobin: 12,2 gr/dL, beyaz kan hücresi: 7.780/$mm^3$, tromb: 299.000/$mm^3$, periferik yaymasında %14, kemik iliği aspirasyon incelemesinde %38 auer rod içeren blast görüldü. Akım hücre ölçer ve immünohistokimyasal bulgular ile AML tanısı konuldu, genetik incelemelerinde t(8:21) saptandı. Hastaya AML, sol orbita granülositik sarkoma tanısı ile Çocuk Onkoloji Grubu AAML 1.031 indüksiyon-1 tedavisi (ADE 10+3+5 tedavisi: Sitarabin 100 mg/$m^2$/doz x 2 doz, 10 gün, daunorubisin 50 mg/$m^2$/gün 1., 3. ve 5. günlerde, etoposid 100 mg/$m^2$/gün 1-5. günler arası) başlandı. Tedavinin 4. gününde kateter pansumanı bölgesinde basmakla solan, 7. gününde kulak arkası ve gövdede benzer karakterde ürtikeryal döküntü ve hafif derecede karın ağrısı yakınmaları gelişti. Aralıklı olarak antihistaminik tedavi verilen hastanın tedavisinin 8. gününde kaşıntı şikayetinin çok artması sebebi ile metilprednizolon 2x0,5 mg/kg/doz uygulandı ve yakınmaları tamamen geriledi. Hastada sitarabin içeren kemoterapi almakta iken gelişen döküntü, kaşıntı, karın ağrısı bulgularının "sitarabin sendromu" ile ilişkili olabileceği, ilerleyen kürlerde de sitarabin içeren tedaviler alması gerekeceğinden bu açıdan yakın izlem yapılması planlandı. İndüksiyon-1 sonunda remisyon elde edilen hastada indüksiyon-2 tedavisi (MA tedavisi: sitarabin 1.000 mg/$m^2$/dozx2, 1-4. günler arası, mitoksantron 12 mg/$m^2$/gün 3-6. günler arası) başlandı. İlk kürden daha yüksek doz sitarabin

içeren bu tedavinin ilk gününde sitarabin infüzyonu sırasında lomber ve alt ekstremite proksimalinde şiddetli düzeyde ağrı, baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi şikayetleri gelişen ve muayene bulguları normal olan hastanın tedavisinin ikinci gününde ateş yakınması başladı. Ayırıcı tanıda posterior reversibl ensefalopati sendromu, sepsis, menenjit, ensefalit, tiflit düşünülen hastada bu tanılara yönelik ileri incelemeler yapıldı. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi ve abdominal ultrasonografik değerlendirmeleri normal bulundu. Septik değerlendirmelerinde enfeksiyon odağı saptanmadı. Mevcut yakınmalarına neden olabilecek hiçbir patolojik etken saptanamayan hastanın klinik tablosu "sitarabin sendromu" olarak değerlendirildi. Kemoterapisine devam edilen hastanın yakınmaları 5 gün süreyle devam etti ve takibinde geriledi. İlk kür tedavisinde sitarabin aldığı süreçte döküntü yakınması gelişmiş olan hastanın 2. kür tedavisinde döküntü gözlenmedi. Toplamda 4 gün, 12 saat ara ile 8 doz sitarabin infüzyonu alan hastaya 2. doz sitarabin tedavisinden itibaren infüzyondan 30 dk öncesinde metilprednizolon 1 mg/kg/gün, 4 doz verildi. Metilprednizolon tedavisi ve ağrı kontrolü ile kemoterapi 2. kür tedavisi sorunsuz olarak tamamlandı. Üçüncü kür olarak yine sitarabin içeren intensifikasyon-I tedavisi (AE tedavisi: Sitarabin 1.000 mg/m$^2$/doz x 2, 1-5. günler arası, etoposid 150 mg/m$^2$/gün 1-5 günler arası) başlatıldı. Daha önceki iki kürde gözlenmiş olan "Sitarabin sendromu" bulguları bilindiğinden hastanın tedavisine ilk günden itibaren antihistaminik profilaksi (difenhidramin) ve asetaminofen başlandı ve kür boyunca devam edildi. Kemoterapinin üçüncü gününde ateş, yaygın döküntü, 7. gününde alın bölgesinde lokalize ödem yakınmaları gelişen hastaya metilprednizolon 0,5 mg/kg 2 doz uygulandı ve yakınmaları kontrol altına alındı. Kemoterapisinin dördüncü ve son kürü olarak yine sitarabin alması gereken hastaya (AI tedavisi: Sitarabin 500 mg/m$^2$/gün 1-4 günler arası, idarubicin 7 mg/m$^2$/gün 3- 5. günler arası) benzer şekilde bu dönemde de antihistaminik tedavisi ile profilaksi uygulandı. Tedavi sürecini sorunsuz geçirmesine karşın sitarabin tedavisi bitiminden bir gün sonra döküntüsü gözlendi. Ek tedaviye ihtiyacı olmadan yakınmaları düzelen hasta halen tedavi bitimi sonrası 9. ayında olup remisyonunu sürdürmektedir. Hastadan ve ailesinden hastaya ait bilgilerin yayınlanması izni alınmıştır.

## Tartışma

Sitarabin sendromu ilk defa 1981 yılında Castleberry ve arkadaşları tarafından sitarabin ile tedavi edilen altı pediatrik hastadan oluşan bir olgu serisinde bildirilmiştir. Sitarabin sendromunun sebebi tam olarak aydınlatılmamış olsa da, sitarabin uygulaması ile tümör nekrozis faktör alfa, interferon gama, interlökin-6 gibi proenflamatuvar sitokinlar arasında ilişki saptanmıştır (1,2). Sendromun en kardinal klinik bulgusu ateş olmakla birlikte döküntü, baş ağrısı, karın ağrısı, miyalji, deride hassasiyet, konjunktivit de gözlenebilir. Olgumuzda da bulguların büyük kısmı gözlenmekle birlikte özellikle karın ve baş ağrısı yakınmalarının ön planda olması akut karın tablosu ve nörolojik sorunlara neden olabilecek diğer etiyolojik faktörler adına dikkatli bir ayırıcı tanı gerektirdi. Literatürde çoğunlukla kümülatif sitarabin dozu yüksek olan hastalarda daha sık ve ağır klinik bulgularla geliştiği bildirilmekle beraber, düşük doz sitarabin tedavisi ile de gelişebileceği akılda tutulmalıdır (3). Olgumuzda ilk kürde düşük doz sitarabin ile (100 mg/m$^2$/doz, 12 saat ara ile, 10 gün) döküntü ve hafif derecede karın ağrısı gelişirken takip eden ikinci ve üçüncü kürlerde yüksek doz sitarabin sonrası daha ağır klinik bulgular gelişti ve dirençli ateş yakınması tabloya eklendi. İlk iki kürde mevcut yakınmaları dikkatli bir ayırıcı tanı değerlendirmesi yaptıktan sonra sitarabin sendromu ile uyumlu değerlendirmemiz sonrasında kısa süreli steroid tedavi uygulamamız gerekti. Ancak AML olguları mantar enfeksiyonları açısından artmış risk altında olduğundan ayırıcı tanının çok iyi yapılması, gereksiz steroid

kullanımından kaçınılması ve mümkün olan en kısa süre ve dozda kullanılması büyük önem taşımaktadır (4). Hastamızda ilk iki kürde gittikçe şiddetlenen klinik ağırlıkta sitarabin sendromunun gelişmiş olması ve sonraki kürlerde de sitarabin kullanılması gerektiğinden olası steroid tedavisini minimale indirmek amacı ile profilaktik antihistaminik ve asetaminofen tedavisi uyguladık. Literatürde steroid profilaksisi de önerilmekle birlikte bu hasta grubunda enfeksiyon ile ilişkili çekincelerimiz sebebi ile steroid tedavisini sadece ileri semptomları kontrol altına almak amacı ile kullandık (1,5,6). Uyguladığımız antihistaminik ve asetaminofen profilaksisi ile takip eden kürlerde yüksek sitarabin uygulamamıza karşın hastamızın yakınmalarının daha hafif düzeyde geliştiğini ve steroid ihtiyacımızın çok minimal olduğunu gözlemledik.

## Kaynaklar


1. Jirasek MA, Herrington JD. Cytarabine syndrome despite corticosteroid premedication in an adult undergoing induction treatment for acute myelogenous leukemia. J Oncol Pharm Pract 2016;22:795-800.
2. Ek T, Abrahamsson J. The paediatric cytarabine syndrome can be viewed as a drug-induced cytokine release syndrome. Br J Haematol 2004;124:691.
3. Iida Y, Yasudo H, Fukano R, et al. Surge of serum interleukin-2 level in a Japanese patient with cytarabine syndrome. Pediatr Blood Cancer 2020;67:e28131.
4. Dix D, Cellot S, Price V, et al. Association between corticosteroids and infection, sepsis, and infectious death in pediatric acute myeloid leukemia (AML): results from the Canadian infections in AML research group. Clin Infect Dis 2012;55:1608-14.
5. Güvenir Ö, Develi A, Gül A, et al. Steroid premedikasyonunun yüksek doz sitozin arabinozid tedavisinden sonra gelişen ilaç ateşi üzerine etkisi. Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi 2017;60:7-15.
6. Metz KA, Johnson GK, Hershey MB, et al. Successful administration of cytarabine in a 16-month-old girl with acute myelogenous leukemia and cytarabine syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;102:173-4.

# Akut Miyeloblastik Lösemi Tanılı Çocuk Hastada Çoklu Sistem İnvaziv Candida Enfeksiyonunun Başarılı Tedavisi

**Özlem Terzi, Duygu Özkorucu Yıldırgan**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda invazif mantar enfeksiyonu riski yüksektir. Bu risk özellikle kemoterapi tedavisi alan, nötropenik lösemili hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Bu yazıda flukonazol + mikafungin ile birlikte kemoterapi uygulanmış invazif kandida enfeksiyonu olan 2 yaşındaki akut miyelositer lösemi (AML) tanılı hastamızı sunmak istedik.

## Olgu Sunumu

İki yaşındaki kız hasta 15.08.2020'de AML-M4 tanısı aldı. Daha önce sağlıklı olduğu bilinen hastanın aile öyküsünde immünosüpresif hastalık ve kanser öyküsü yoktu. Hastaya AML Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 2019 tedavi protokolü başlandı. Sitarabin, idarubisin, etoposid ile indüksiyon tedavisinin bitiminden 1 hafta sonra nötropenisi olan, ateşi yükselen hastada geniş spektrumlu antibiyoterapi altında septik şok gelişti. Hastanın tedavisine çocuk yoğun bakım ünitesinde devam edildi. Hastaya yoğun bakımda takılan kateterden alınan kültürde Candida albicans üredi. Tedaviye flukanazol ve kaspofungin eklenerek hastanın kateteri çıkarıldı. Periferik kan kültürlerinde üreme olmadı. Galaktomannan testleri 4 kez negatif saptandı. Hasta invazif mantar enfeksiyonu açısından değerlendirildi. Ekokardiyografide (EKO) sağ atriyum içinde fungal enfeksiyon ile uyumlu 2x2,5 cm vejatasyon saptandı. Görüntülemede batın ultrasonografide dalak parankiminde çok sayıda milimetrik hipoekoik lezyon fungal enfeksiyon lehine değerlendirildi. Toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde her iki akciğerde en büyüğü 3 cm çapta olan mantar enfeksiyonu düşündüren çok sayıda nodüler kitle izlendi (Şekil 1). Göz dibi incelemesi ve beyin görüntülemesi normaldi.

Yoğun bakımdaki tedavisinin 12. gününde septik şok yönüyle kliniği düzelen hasta çocuk hematoloji ve onkoloji servisine devralındı. İndüksiyon tedavisinin 28. günü ve 56. gün kemik iliği aspirasyonu değerlendirmeleri remisyonda idi. Ateş yükseklikleri devam eden hastanın yinelenen kan, kateter, idrar kültürlerinde üreme saptanmadı ancak yeterli beslenemediği için ileri derecede kaşeksiye girdi.

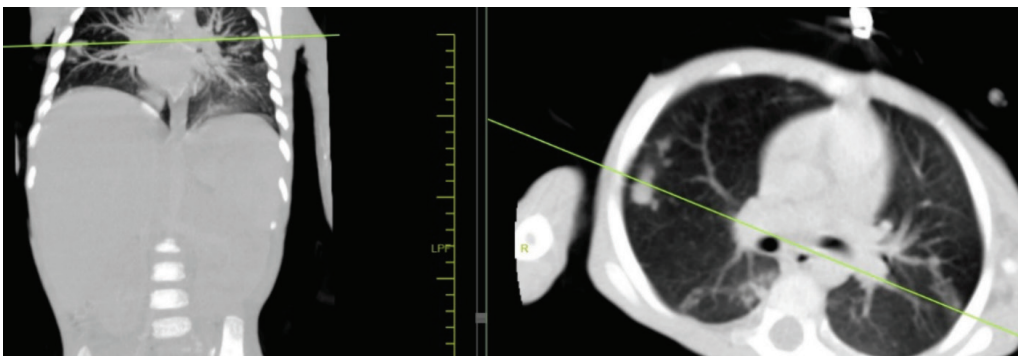
Tekrarlayan galaktomannan testleri negatif bulundu. Flukanazol ve kaspofungin kombinasyonunun 45 gün kullanılmasına karşın hastada klinik düzelme olmaması üzerine kaspofungin kesilerek antifungal olarak mikafungin tedaviye eklendi, 2. haftadan itibaren ateşleri düşüp genel durumu düzeldi, yeterli beslenmeye başladı. EKO'daki vejetasyon küçülmeye başladı, toraks ve batın manyetik rezonans takiplerinde akciğer ve dalaktaki mantar lezyonlarının boyutlarında azalma görüldü. Kemoterapi tedavisine 4 ay ara verilmek zorunda kalan hastanın flukanazol ve mikafungin ile tedavisine devam edilirken AML BFM 2019 HAM ve AI protokolleri verildi. Daha sonra mikafungin kesilerek flukonazol ile diğer kürler tamamlandı. Son yapılan EKO ve görüntüleme tetkiklerinde lezyonların çok gerilediği görülen hastanın idame tedavisi sürdürülmektedir. Bilimsel çalışma için bigilendirilmiş onam formu hastanın yasal temsilcileri tarafından imzalandı.

## Tartışma

İnvazif fungal enfeksiyonlar için nötropeni, kemoterapi ile bütünlüğü bozulmuş olan gastrointestinal sistem mukozası ve intravenöz kateterler kolaylaştırıcı faktörlerdir (1). En sık üretilen etken Candida albicans olmakla birlikte, son zamanlarda albicans dışı candida türlerinin görülme sıklığı artmıştır (2). Bizim olgumuzda da çoklu sistem tutulumuna ait klinik ve radyolojik bulgular olmasına karşın Candida albicans sadece 1 kez kateter kültüründe gösterilebildi.

Infectious Diseases Society of America son kılavuzu ve European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases invazif candida enfeksiyonları için başlangıç antifungal tedavi olarak ekinokandinleri (kaspofungin, mikafungin) önermektedir (3,4). Olgumuzda 6 hafta süre ile flukonazol ve kaspofungin kombinasyonuna karşın klinik düzelme olmaması ve ateş yüksekliklerinin devam etmesi sebebi ile tedavimize flukonazol + mikafungin kombinasyonu ile devam edilerek hızlı bir şekilde klinik yanıt gözlemlendi, ayrıca nüks endişesi dolayısıyla kemoterapinin de beraberinde uygulanabilmesi dikkat çekici olmuştur.

Mikafunginin geniş spektrumu ve etkili antifungal özelliği yanında karaciğer ve böbrek toksisitesinin az olması tercih sebepleridir (2). Flukanazol ve amfoterisin de Candida enfeksiyonlarında etkilidir (5), ancak direnç gelişimi önemli bir dezavantajdır. İnvazif kandida enfeksiyonu olan hastalarla yapılan bir çalışmada



**Şekil 1.** Her iki akciğer parankiminde kenarlarında atılmış pamuk tarzında infiltrasyonların olduğu muhtelif çaplardaki nodüler lezyonlar

36 çocuk hastaya mikafungin tedavisi verilmiş, %76'sında tam veya kısmi yanıt alınmış, %97 oranında sağkalım oranları bildirilmiştir (4). Bir diğer çalışmada 10 çocuk hastaya sadece mikafungin tedavisi verilmiş ve başarılı sonuç elde edilmiştir (2).

## Sonuç

İnvazif mantar enfeksiyonlarının tedavisinde flukonazol + mikafungin etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak umut vermektedir.

## Kaynaklar

1. Lin GL. Clinical characteristics and outcome ofinvasive fungal infections in pediatric acute myeloid leukemia patients in a medicalcenter in Taiwan. J Microbio Immuno Infect 2018;51:251-9.
2. Şahin A, Dalgıç N, Barış A, et al. Kandida Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Mikafungin Tedavisinin Klinik Analizi: Tek Merkez Deneyimi. J Pediatr Inf 2020;14:201-7.
3. Celkan T, Kizilocak H, Evim M, et al. Hepatosplenic fungal ınfections in children with leukemia risk factors and outcome: a multicentric study. J Pediatr Hematol Oncol 2019;41:256-60.
4. Scott LJ. Micafungin: a review in the prophylaxis and treatment of ınvasive candida ınfections in paediatric patients. Paediatr Drugs 2017;19:81-90.
5. Benjamin DK Jr, Kaufman DA, Hope WW, et al. A phase 3 study of micafungin versus amphotericin b deoxycholate in infants with invasive candidiasis. Pediatr Infect Dis J 2018;37:992-8.

# T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusunda Yüksek Doz Metotreksat Sonrası Metotreksat Toksisitesi ve Yönetimi

**Yasin Yılmaz, Hasan Fatih Çakmaklı**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara*

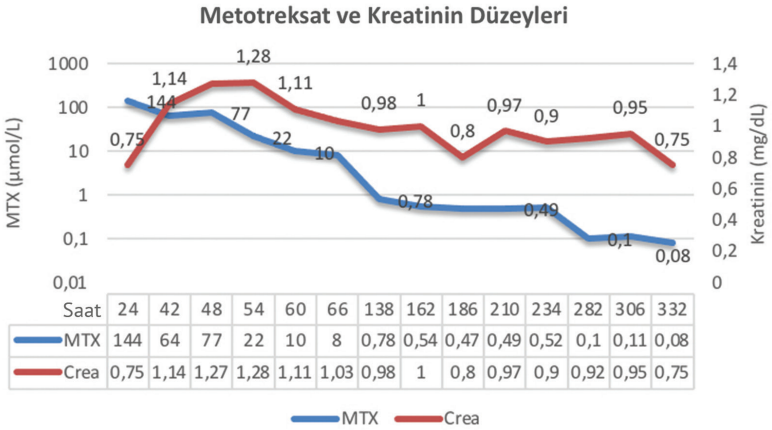
## Giriş

T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ile izlenen hastanın yüksek doz intravenöz metotreksat (MTX) infüzyonu sonrası MTX'nin vücuttan atılımının uzun sürmesi sebebiyle hasta yönetiminin paylaşılması amaçlanmıştır.

## Olgu Sunumu

On sekiz yaşında erkek hasta, Haziran 2018 tarihinde sol mandibulada şişlik sebebiyle dış merkez başvurusunda lökositoz (beyaz kan hücresi: 58.000/mm$^3$), trombositopeni (tromb: 17.000/mm$^3$) ve anemi (hemoglobin: 11,8 gr/dL) saptanması üzerine merkezimize yönlendirildi. Merkezimizde yapılan tetkiklerinde beyaz küresi 55.150/mm$^3$, trombosit 18.000/mm$^3$, hemoglobin 11,1 gr/dL, laktat dehidrogenaz 919 U/L, ürik asit 10,8 mg/dL, kreatinin 0,87 mg/dL, fizik muayenesinde dalak 8 cm, sol mandibulada 2x2 cm kitle ve tek taraflı testis büyüklüğü ele gelmekte idi. Kemik iliği ve akım sitometri incelemeleriyle "T-hücreli ALL" tanısı konularak "Çocuk Onkoloji Grubu AALL-1231 kemoterapi protokolü" başlandı. İndüksiyon 29. gün kemik iliğinde %67 blast ve minimal kalıntı hastalık (MRD): %52 olarak bulundu. İndüksiyon sonrası remisyon elde edilemeyen hasta "çok yüksek riskli T-ALL" olarak kabul edildi. Konsolidasyon sonrası 57. günde yapılan kemik iliği incelemesinde %11 blast saptandı, MRD %0,4 olarak geldi. Konseyde değerlendirilen hastaya, intensifikasyon aşamasında 3 kere HR (high risk) blok tedavilerini almasına ve sonrasında HKHT (hematopoetik kök hücre nakli) yapılması karar verildi.

HR blok-1 sırasında yüksek doz MTX (5 gr/m$^2$) sonrası MTX intoksikasyonu görüldü (Şekil 1). MTFHR mutasyonu normal olan hastanın MTX infüzyonunun 24. saatinde düzeyi 144 µM/L ve kreatinin düzeyi 0,75 mg/dL saptandı (bazal kreatinin düzeyi 0,71 mg/dL). İnfüzyon başlangıcından 42 saat sonra bakılan MTX düzeyinin 1 µM'nin altında gelmesi gerekirken 64 µM/L ve kreatinin düzeyi 1,14 mg/dL (1,5 kat artış; grade 1 akut böbrek hasarı) bulundu. Protokol gereği kalsiyum lökoverin dozu 100 mg/m$^2$/doza artırıldı (günde 4 doz). İnfüzyonun 48. saatinde 0,4 µM altında gelmesi gereken düzey 77 µM/L olarak sonuçlandı. Eş zamanlı bakılan serum kreatinin düzeyi 1,28 mg/dL'ye kadar artış gösterdi. Protokol gereği glukarpidaz




**Şekil 1.** Hastanın yüksek doz MTX infüzyonu sonrası MTX düzeyi ve kreatinin düzeylerini gösteren zaman düzey grafiği. MTX düzeyleri logaritmik olarak yansıtılmıştır. İdeal MTX düzeyleri 24. saatte <150; 42. saatte <1 ve 48. saatte <0,4 µmol/L şeklindedir

*MTX: Metotreksat*

önerilmesine karşın ülkemizde temin sorun olmasından dolayı verilemedi. Almakta olduğu sıvısı 200 mL/m$^2$/saat olarak artırıldı, alkali hidrasyona devam edildi ve aldığı-çıkardığı takibi yapıldı. Nefroloji bölümü ile birlikte değerlendirilen hasta ilaca bağlı akut böbrek hasarı evre 1 olarak değerlendirildi. Takiplerinde, ertesi gün kreatinin yüksekliği ve MTX atılımı yeterince sağlanamazsa hemodiyaliz yapılmasına karar verildi. Hastanın takiplerinde 54. saatinde MTX düzeyi 22 µM/L, 60. saatinde 10 µM/L ve 66. saatinde 8 µM/L'ye düştü. Altmış altıncı saatinde bakılan eş zamanlı kreatinin düzeyi 0,91 mg/dL olan hastanın hemodiyaliz planı iptal edildi. MTX infüzyonunun 7. gününde hipertansif seyretmesi üzerine nefroloji bölümü ile değerlendirilerek enalapril başlandı. Oral ve anal mukozitleri başlayan, derin nötropeniye giren hastanın antibiyoterapisi düzenlendi. MTX düzeyi 0,1 µM/L gelene kadar serum MTX düzeyinin her gün bakılmasına devam edildi ve infüzyonun 332. saatinde (14. gün) MTX düzeyi 0,08 µM/L geldi ve eş zamanlı kreatinin düzeyi 0,75 mg/dL'ye kadar geriledi. Bu aşamada kalsiyum lökoverin kesildi. Hastanın bir ay sonra bakılan idrarda protein atılımı artmış (11,2 mg/m$^2$/saat) olarak tespit edildi ve bu durum geçirilen ilaca bağlı nefrotoksisiteye bağlandı. Tansiyonları enalapril tedavisine karşın yüksek seyredince amlodipin tedavisi eklendi. MTX intoksikasyonundan dolayı, yine yüksek doz MTX içeren ikinci intensifikasyon blok atlanarak üçüncü intensifikasyon bloğuna geçildi. Blok 3 tedavisi sonrası HKHT yapılması planlanan hastanın HKHT öncesi yapılan kemik iliği incelemesinde %1 blast saptandı ve MRD %0,03 ($3x10^{-4}$) olarak bulundu. Akraba dışı (TürKök) 10/10 uyumlu vericiden 03.01.2019 tarihinde HKHT uygulandı. Takiplerinde akut böbrek hasarı düzelen, kreatinin klirensi normale gelen ve proteinürisi kaybolan hasta, nakil sonrası 6. ayında antihipertansif tedavi kesildi. Hasta şu an nakil sonrası 2 yıl 4. ayındadır ve miyeloid hücre ve T-hücre kimerizmi %96 olarak hastalıksız takibi devam etmektedir.

## Tartışma

MTX, dihidrofolat redüktaz inhibitörü olup folik asit döngüsünü bozarak hücreli apoptozise sürüklemektedir. Özellikle yüksek riskli ALL tedavisinde önemli yeri olan bu ilacın, doz bağımlı toksisitesi (nefrotoksisiste, hepatotoksisite, mukozit, nörotoksisite) sık karşılaşılmaktadır. Toksisiteyi azaltmak için kalsiyum lökoverin kullanılmaktadır ancak, infüzyon sonrası erken dönemde kullanımı, ilacın etkinliğini kısıtlayabilmektedir (1). Lösemi hastalarının %12-36'sı gecikmiş MTX atılımı sorununu yaşamaktadır (2). Bu toksisitenin risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, dehidratasyon, böbrek fonksiyonları, eş zamanlı kullanılan ilaçlarla etkileşimleri (proton pompa inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri, trimetoprim sulfametoksazol, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, levetirasetam vb.) ve genetik faktörler bulunmaktadır (3).

Yüksek doz MTX (>500 mg/m$^2$) kullanımına bağlı nefrotoksisite, ilacın böbrek tübüler lümeninde kristalleşmesine bağlı olarak tübüler toksisite oluşturmasına bağlıdır (4). MTX'e bağlı oluşan nefrotoksisite, MTX'in atılımının da gecikmesine yol açacaktır. Nefrotoksisite gelişmesini engellemek için MTX öncesi ilaç etkileşimi yapabilecek ajanların ve diğer nefrotoksik ilaçların kesilmesi, prehidrasyon ve alkalizasyon önemlidir. Nefrotoksisite tedavisinde etkileştiği ilaçları kesmek, hidrasyon, idrar alkalinizasyonu, lökoverin tedavisi, glukarpidaz ve hemodiyaliz bulunmaktadır. MTX, karaciğerde metabolize olup böbreklerden atıldığı için, intoksikasyonunda hemodiyaliz, hemodiyaliz filtrasyonu ve hemoperfüzyon gibi renal replasman tedavileri uygulanabilmektedir (5). Glukarpidaz, MTX non-toksik metabolitlere ayırmaktadır ve hücre içi MTX toksisitesinden korunmak için kalsiyum lökoverin ile birlikte kullanılmalıdır (1).

## Sonuç

Yüksek doz metotreksat sonrası akut böbrek hasarı gelişen hastada, önce hidrasyon artırımı, bikarbonatlı sıvı desteği devamı, akabinde kalsiyum lökoverin doz ve sıklığı artırımına gidilmiştir. Hemodiyaliz hazırlıkları yapılırken, infüzyonun üçüncü gününde ilaç düzeyi ve kreatininde ani bir düşüş göstermesi üzerine diyalize gerek kalmamıştır. Ülkemizde glukarpidaz temin sıkıntısı olmasından dolayı kullanılamadı. Bu olgu sunumu için hastanın onamı alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Howard SC, McCormick J, Pui CH, et al. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. Oncologist 2016;21:1471-82.
2. Cheng Y, Chen MH, Zhuang Q, et al. Genetic factors involved in delayed methotrexate elimination in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2021;68:e28858.
3. Hu YH, Zhou L, Wang SS, et al. Methotrexate Disposition in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: What Have We Learnt From the Genetic Variants of Drug Transporters. Curr Pharm Des 2019;25:627-34.
4. Amitai I, Rozovski U, El-Saleh R, et al. Risk factors for high-dose methotrexate associated acute kidney injury in patients with hematological malignancies. Hematol Oncol 2020;38:584-8.
5. Fujikura E, Akiu M, Miyauchi K, et al. Blood purification therapies in methotrexate-induced acute kidney injury: four case reports. Ren Replace Ther 2017;3:1-6.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı ile Kemoterapi Alan Hastada Kefir Tüketimi Sonrasında Görülen Candida kefyr Septisemisi

**Zeynep Yıldız Yıldırmak, Dildar Bahar Genç**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

Kemoterapi almakta olan lösemili hastalarda invaziv mantar enfeksiyonu görülme sıklığı yüksektir ve bu durum önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir (1).

Candida kefyr, eşeyli ismi ile Kluvyeromyces marxianus türü maya, "kefir" olarak isimlendirilen çok eski bir probiyotiktir (2).

Hematolojik maligniteli hastalardaki Candida kefyr enfeksiyonlarının değerlendirildiği en büyük epidemiyolojik çalışmada 83 olgunun büyük çoğunluğunda kolonizasyon (%83) saptanırken olguların %9,6'sında invazif enfeksiyon saptanmıştır (3).

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ile konsolidasyon kemoterapisi almakta iken ev yapımı yoğurt ve kefir tüketme sonrasında Candida kefyr septisemisi gözlenen 3 yaşındaki olgu sunulmuştur. Hasta ebeveynlerinden onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Ateş yakınması olan 3 yaşında erkek hasta, başvurduğu merkezde karaciğer ve dalak büyüklüğü saptanarak Ekim 2017'de kliniğimize sevk edildi. İkiz eşi olan olgunun öz ve soygeçmişinde başka özellik yoktu.

Fizik incelemede ateş 39 $^{o}$C, ağırlık %75-90., boy %90. persentillerde idi. Karaciğer 6, dalak 9 cm palpabl idi, lenfadenopatisi yoktu. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 9 g/dL, lökosit sayısı: 20x10$^{9}$/L, mutlak nötrofil sayısı: 0,3x10$^{9}$/L, trombosit sayısı: 36x10$^{9}$/L, kemik iliği aspirasyonunda %90 oranında L2 tipinde lenfoblastlar görüldü. İmmünofenotiplendirme sonucu common B-ALL ile uyumlu idi. Merkezi sinir sistemi tutulumu yoktu. Kemik iliği örneğinde t(4,11), t(9,22), t(12,21) ve t(8,14) negatif bulundu. Kromozom analizinde hiperdiploidi saptanan hastaya AALL0232 protokolü ile tedavi başlandı. Tedavinin 9. gününde nötropenisi derinleşti ve tifilit tablosu gelişti. Oral beslenme kesilip piperasilin/tazobaktam tedavisine

başlandı. Tablonun ilerlemesi sebebi ile 72. saatte piperasilin/tazobaktam kesilerek meropenem tedavisine geçildi. Yedi günlük tedavi sonrasında klinik tablo düzeldi. Yirmi dokuzuncu günde kemik iliği remisyonda bulundu. Hastamız konsolidasyon kemoterapisi öncesinde ateş ve öksürük yakınması ile başvurdu. Akciğerlerde yaygın ral ve ronküsler duyuluyordu. Hemoglobin: 7,4 g/dL, lökosit sayısı: 1,6x$10^9$/L, mutlak nötrofil sayısı: 1,1x$10^9$/L, trombosit sayısı: 373x$10^9$/L ve C-reaktif protein 14 mg/dL olarak saptandı. Akciğer grafisinde bilateral pnömonik infiltrasyon vardı. Klaritromisin ve piperasilin tazobaktam tedavileri başlandı ancak ertesi gün hastada takipne gelişti. Kan gazı değerleri normal olan ancak toraks tomografisinde bilateral infiltrasyonları gözlenen hasta yoğun bakıma yatırıldı. Piperasilin/tazobaktam tedavisine vankomisin ve amfoterisin B eklendi. Galaktomannan düzeyi 1,18 bulunan hastada invazif pulmoner aspergilloz düşünüldü, 8 günlük tedavi sonrasında yoğun bakım ihtiyacının kalmaması üzerine servise alındı. On dört günün sonunda yakınmalarda ve radyolojik bulgularda gerileme gözlendi. Konsolidasyon tedavisine başlandı. Klinik ve radyolojik bulguların tamamen gerilemesi üzerine amfoterisin B tedavisi 30 gün sonunda kesildi. İki gün sonra yüksek ateş ve mukozit yakınmaları ile başvuran hasta febril nötropeni tanısıyla yatırılarak meropenem tedavisi başlandı. Ateşin antibiyotiğin 72. saattinde sebat etmesi sebebiyle vankomisin eklendi. Doksan altıncı saatinde ateşi halen devam eden hastada ishal yakınması başladı. Kan kültüründe maya üremesi bildirilmesi üzerine tedaviye kaspofungin eklendi. Solunum yetersizliği ve dolaşım bozukluğu gelişen hasta çocuk yoğun bakım ünitesine nakledildi. Kan gazlarında karbondioksit retansiyonu ve hipoksi saptanan hasta mekanik ventilasyon ve inotrop desteği başlandı. Kan kültüründe üreyen maya hücresinin Candida kefyr olduğu bildirildi. Antibiyogramda kaspofungin minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değeri 0,25 µg/mL, vorikonazol MİK değeri 0,03 µg/mL, amfoterisin B-MİK değeri 2 µg/mL idi. Yüksek ateş ve klinik kötüleşme devam ettiğinden kaspofungin tedavisine vorikanazol eklendi. Bu arada hastanın annesinin ishal öncesi dönemde bilgimiz dışında hastaya ev yapımı yoğurt ve kefir içirdiği öğrenildi. Çoklu antibiyotik tedavisinin 5. gününde klinik kötüleşme devam ettiğinden yedi gün plazmaferez uygulandı, inotrop desteği sürdürüldü. Ayrıca pentaglobin ve filgrastim tedavileri başlandı. Ateşi sekizinci güne kadar devam eden hasta nötropeniden çıktıktan sonra, 17 günlük mekanik ventilasyonun ardından ekstübe edildi. Kaspofungin tedavisi 20. günde kesildi ve kemoterapi süresince vorikonazol tedavisine devam edildi. Tedavi boyunca ek sorun yaşanmayan hastada vorikonazol 9 ay kullanımdan sonra kesildi. Mart 2021'de kemoterapisi tamamlanan hasta remisyonda izlenmektedir.

## Tartışma

Ülkemizde ve dünyada çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candida kefyr türü mayaların Candida cinsi mantarlar içindeki artışı dikkat çekmektedir (2). Candida kefyr'in barsaklarda normal flora elemanı olarak yer aldığı, uygun koşullarda translokasyonla kana geçtiği düşünülmektedir (2). Ancak literatürde bildirilen olguların çoğunluğunda ev yapımı yoğurt, kefir ve diğer süt ürünlerinin tüketimi bildirilmiştir (1). Candida kefyr pek çok süt ürününden izole edilebileceği gibi yoğurdun ekşimesinden sorumlu olan ana mayadır (3). Hematolojik maligniteli hastalarda Candida kefyr enfeksiyonlarının yaz aylarında daha sık görülmesinin sebebinin hastaların sıcak aylarda tükettikleri yoğurdun daha kolay bozulması olarak yorumlanmıştır (3). Hastamızdaki enfeksiyon Ocak ayında görülmüştür. Hastamızda kefir tüketiminin ekşimiş yoğurttan daha ağırlıklı olması mevsimsel etkiden bağımsız olarak enfeksiyona sebep vermiş olabilir. Aynı çalışmada Candida kefyr enfeksiyonların çoğunluğunun indüksiyon kemoterapisi sırasında gözlendiği bildirilmektedir

(3). Bizim olgumuzda konsolidasyon kemoterapisi sırasında enfeksiyon gözlenmiştir. Bunun sebebi indüksiyon kemoterapisi sırasında kullanılan yoğun antibiyotik tedavisinin barsak florasını bozmasının yanı sıra hastanın bu dönemde daha ağırlıklı olarak kefir tüketmesi de olabilir. Candida kefyr'e bağlı fungal enterit olguları da bildirilmiştir (4). Bizim olgumuzda da enfeksiyon mukozit ve enterit ile başlamış enterit tablosu 10. günün sonunda düzelmiştir. Candida kefyr'in C. albicans ve C. tropicalis suşlarına göre daha az virülan olduğu bildirilmektedir (3). Ancak bizim olgumuzda tablo enterit ve mukozit ile başlayıp, yoğun bakım yatışı, solunum yetmezliği ve 17 gün süren entübasyon gereksinimi ile çok ağır seyretmiştir. Amfoterisin ve azol uygulamasının Candida kefyr kolonizasyonuna karşı koruyucu olduğu bildirilmekle birlikte mikroorganizmanın tüm antifungallere karşı direnç geliştirme özelliği de bulunmaktadır (3). Bizim olgumuzda 30 günlük amfoterisin B-tedavisinin kesilmesinden 2 gün sonra ateş, mukozit ve enterit tablosu ile Candida kefyr septisemisinin gelişmesi, antibiyogramda Amfoterisin MİK değerinin 2 µg/mL oluşu bu suşun amfoterisin B'ye dirençli olduğunu düşündürmektedir. Olgumuz kombine antifungal tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

## Sonuç

Her ne kadar son bilimsel yayınlarda kemoterapi gören çocuklarda nötropenik diyetin enfeksiyonlardan korunmadaki rolü sorgulansa da, evde hazırlanmış süt ve süt ürünlerinin hayatı tehdit eden mantar enfeksiyonlarına yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Reuter CW, Morgan MA, Bange FC, et al. Candida kefyr as an emerging pathogen causing nosocomial bloodstream infections in neutropenic leukemia patients. Clin Infect Dis 2005;41:1365-6.
2. Çuhadar T, Kalkancı [Emerging pathogen: Candida kefyr (Kluvyeromyces marxianus)]. Mikrobiyol Bul 2017;51:387-95.
3. Dufresne SF, Marr KA, Sydnor E, et al. Epidemiology of Candida kefyr in patients with hematologic malignancies. Clin Microbiol 2014;52:1830-7.
4. Direkze S, Mansour M, Rodriguez-Justo M, et al. Candida kefyr fungal enteritis following autologous BMT. Bone Marrow Transplant 2012;47:465-6.

# Rotavirüs Gastroenteriti Sonrası Akut Apandisit Gelişen Bir Akut Promiyelositik Lösemi Olgusu

**Yusuf Ziya Aral[1], Özgür Cartı[1], Mediha Akcan[1], Soner Sertan Kara[2], Elif Gürkan[3], Ali Onur Erdem[4]**

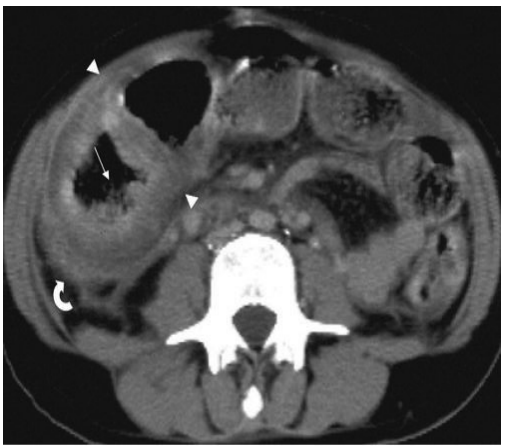
*[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Aydın*
*[2]Aydın Aydan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Aydın*
*[3]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın*
*[4]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Aydın*

## Giriş

Akut lösemili çocuklarda en yaygın görülen gastrointestinal komplikasyonlar tifilit ve enterokolittir (1). Akut apandisit lösemili çocukların yaklaşık olarak %1'inde ve sıklıkla remisyon indüksiyon aşamasında gözlenir (2). Akut apandisitte ana neden apandiks lümeninin tıkanmasıdır. Enfeksiyöz ajanlar direkt lümen obstrüksiyonu veya indirekt olarak lenfoid dokuların genişlemesi yoluyla akut apandisite neden olabilir (3). Akut lösemili hastalarda 6-merkaptopürin, sitarabin, vinkristin, tenoposid, L-asparaginaz, siklofosfamid, metotreksat, doksorubisin, daktinomisin, amsakrin, 6-azouridine kullanımı apandisit ile ilişkili bulunmuştur (4,5). Bu çalışmada remisyon indüksiyonu aşamasında rotavirüs gastroenteriti sonrası akut apandisit gelişen bir akut promiyelositik lösemi olgusu sunuldu.

## Olgu Sunumu

Bacaklarında döküntü, solukluk ve boğaz ağrısı yakınmasıyla 06.08.2019 tarihinde başvuran 11,5 yaşındaki kız hastada hemoglobin: 5,6 gr/dL, lökosit sayısı: 46.000/mm$^3$, trombosit sayısı: 30.000/mm$^3$, laktat dehidrogenaz: 873 U/L, sedimentasyon hızı: 125 mm/saat, periferik kanda %90, kemik iliği incelemesinde %95 blast (koyu bazofilik sitoplazmalı, bilobule katlanmış çekirdekli, az sayıda ince granüllü) saptandı. İmmünofenotiplendirmede miyeloperoksidaz, CD13, CD33, CD36, CD116 pozitifliği; sitogenetik incelemede t(15;17)(q24;q21) ve t(10;11)(p12;q23) pozitifliği saptandı. AML-M3V (standart risk) tanısı konulan hastaya AML BFM 2013 protokolü indüksiyon kemoterapisi ve 25 mg/m$^2$/gün 2 dozda ATRA ve 5 mg/m$^2$ profilaktik deksametazon başlandı. Remisyon indüksiyon kemoterapisi ve 14 gün ATRA tedavisini aldıktan sonra 24.08.2019 tarihinde rotavirüs gastroenteriti oldu. Fizik incelemesinde grade 4 mukoziti ve ateşi mevcuttu. Vankomisin, meropenem ve kaspofungin tedavisi alırken ve ishali düzelmişken 28.08.2019 tarihinde karın ağrısı, sağ alt kadranda hassasiyet ve defans gelişti. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin: 8,5 gr/dL, lökosit sayısı: 490/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 30/mm$^3$, trombosit sayısı: 8.000/mm$^3$, C-reaktif protein: 45 mg/dL,



**Şekil 1.** Batın spiral tomografisi: Apendiks çapı 13 mm, lümeni oblitere ve duvar kalınlığı artmış (eğri ok)

sedimentasyon hızı: 125 mm/saat saptandı. Tifilit ön tanısıyla çekilen batın ultrasonografisinde apendiks çapı 12 mm ölçüldü ve akut apandisit düşünüldü. Batın spiral tomografisinde apendiks çapının 13 mm ve lümeninin oblitere olduğu, duvar kalınlığı ve kontrastlanmasının arttığı saptandı ve akut apandisit ile uyumlu olarak değerlendirildi (Şekil 1). Piperasilin-tazobaktam (300 mg/kg/gün), vankomisin (40 mg/kg/gün) ve metronidazol (30 mg/kg/gün) tedavileri başlanan hastaya laparoskopik appendektomi uygulandı. İntraoperatif olarak apendiksin ödemli ve perfore olduğu, distalinde omentuma yapışıklıkların geliştiği görüldü. On gün süreyle antibiyotiklerini alan, bu esnada kademeli olarak beslenmeye başlanan hastanın antibiyotik tedavisi sonrası kemoterapi protokolüne devam edildi.

Hastanın kemoterapi protokolü tamamlanmış olup, halen remisyonda izlenmektedir.

## Tartışma

St. Jude Çocuk Hastanesi'nde 1990-2014 yılları arasında akut apandisit tanısı konulan 19 akut lösemi hastasında karın ağrısı %89,5, ateş %79, sağ alt kadran hassasiyeti %89,5, defans %57,9, görüntüleme yöntemleriyle apandikste enflamasyon %79 oranında gözlenmiş ve ortalama apendiks genişliği 8,5 mm (dağılım 4-17 mm) ölçülmüştür. Ayrıca 12 (%63) hastada asit, 7 (%37) hastada perforasyon saptanmıştır (2). Hastamızda tifilit ön tanısıyla ultrasonografi ve spiral bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi ve akut apandisit ile uyumlu bulundu. Erken tanı, ameliyat ve antibiyoterapi ile perfore apandisit başarılı bir şekilde tedavi edildi.

Akut miyeloblastik lösemili çocuklarda özellikle remisyon indüksiyonu aşamasında karın ağrısı ve karında hassasiyeti olan ve tifilit düşünülen çocuklarda ultrasonografi ve/veya BT ile akut apandisit olasılığı değerlendirilmelidir. Rotavirüs gastroenteriti tanısı konulan çocuklarda da akut karın semptom ve bulguları gözlenirse akut apandisit düşünülmelidir. Hastanın ebeveynleri bu makale için bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır.

## Kaynaklar


1. Gray TLV, Ooi CY, Tran D, et al. Gastrointestinal complications in children with acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 2010;51:768-77.
2. Perrino M, Fernandez-Pineda I, Zhou Y, et al. Acute appendicitis in children with leukemia: Unique diagnostic process, management, and outcome. Blood 2015;126:487.
3. Podany AB, Tsai AY, Dillon PW. Acute appendicitis in pediatric patients: An updated narrative review. J Clin Gastroenterol Treat 2017;3:042.
4. Angel CA, Rao BN, Wrenn E Jr, et al. Acute appendicitis in children with leukemia and other malignancies: still a diagnostic dilemma. J Pediatr Surg 1992;27:476-9.
5. Johnson W, Borella L. Acute appendicitis in childhood leukemia. J Pediatr 1965;67:595-9.

# Yanlışlıkla İntramusküler Vinkristin Uygulanan Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

Canan Albayrak

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Samsun*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi kemoterapidir. Kemoterapi ilaçlarının doğru dozda ve doğru şekilde hastaya verilmesi gereklidir. Doz ve yol hataları önemli yan etkilere ve risklere yol açabilir. Vinka alkaloidlerinin ekstravazasyonu, eritemden deri nekrozuna veya ülserasyona kadar değişebilen ciddi yaralanmalara neden olur. Deri nekrozu, ilk hasardan birkaç hafta veya ay sonrasına kadar ortaya çıkmayabilir ve cerrahi müdahale gerektirebilir. Vinkristin ekstravazasyonu için ana tedaviler hiyalüronidaz enjeksiyonu ve topikal ısıtmadır. Bu tedavinin amacı, ilacın ekstravazasyon bölgesindeki klerensini artırmaktır (1).

Ancak vinka alkaloidlerinin yanlışlıkla intramusküler uygulamalarında nasıl bir tedavi yapılacağı konusunda görüş birliği yoktur.

Burada yanlışlıkla intramusküler yolla vinkristin verilen bir hasta sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On dört yaşında kız hasta halsizlik sebebiyle hastaneye götürülmüş, sitopenileri ve sedimentasyon ve C-reaktif protein yüksekliği sebebiyle hastanemiz romatoloji bölümüne sevk edilmişti. Hasta, anemi ve lökopeni sebebiyle hematoloji bölümüne konsülte edildi. Fizik muayenesinde; genel durumu orta, halsiz görünümde, kemik hassasiyeti ve batın muayenesinde hepatosplenomegali mevcuttu. Tam kan sayımında: hemoglobin: 9,1 g/dL, beyaz küre sayısı: 1,55x$10^6$/L, trombosit: 325x$10^6$/L, C-reaktif protein: 63 mg/dL, sedimentasyon: 121 mm/h, periferik yaymada lenfoblast görülmedi, kemik iliğinde %90 L1 tipinde lenfoblast görüldü. Akım hücre ölçer inceleme ile pre B-hücreli ALL tanısı konuldu. ALL IC-BFM 2009 protokolü başlanan hasta yüksek risk olarak değerlendirildi. Protokol 2'nin 15. gününde daha önce L-asparaginaz allerjisi olan hastaya erwiniaz veya pegasparaginaz temin edilemediği için intramusküler L-asparaginaz uygulanması planlandı. Hastaya aynı gün 2 mg vinkristin IV puşe yapılması gerekiyordu. Hemşirenin asparaginaz yerine yanlışlıkla vinkristin ilacını sağ gluteal bölgeden intramusküler olarak uyguladığı, yaklaşık altı saat sonra diğer ilacı uygulamak isterken yanlış ilacı intramusküler uyguladığını fark ederek, servis doktoruna bildirdiği öğrenildi. Hastanın yanlış enjeksiyondan sonra koridorda yürüdüğü bir şikayetinin olmadığı görüldü. Enjeksiyon yeri kontrol edildiğinde deride çok hafif kızarıklık ve palpasyonla hafif bir ağrı dışında bir bulgu tespit edilmedi. Enjeksiyon yerinde herhangi bir ekstravazasyon yoktu. Hyaluronidaz temin edilemedi. Enjeksiyon yeri yakın

izlenen hastanın bulgusu olmadığı için herhangi bir tedavi uygulanmadı. Kemoterapisi tamamlanan hasta remisyonda izlenmektedir. Olgunun yayınlanması için hasta ve ailesinden onam alınmıştır.

## Tartışma

ALL IC- BFM 2009 protokolünde vinkristin ve vindesin ilaçlarının ekstravazasyonunda soğuk uygulanmaması gerektiği, 1-2 saat kuru sıcak uygulaması ve hiyalüronidaz 150-900 unite dilue edilerek subkütan olarak lezyon içine uygulanması gerektiği vurgulanmıştır. Hiyalüronidaz 150 U/mL olacak şekilde izotonik sodyum klorür ile sulandırılır ve mevcut intravenöz (İV) yoluyla ekstravazasyon bölgesine 1-6 mL (150-900 U) enjekte edilir. İV yol çıkarılmışsa, sızma bölgesine saat yönünde deri altı hiyalüronidaz uygulaması yapılır. Kullanılan doz, 1 mL infiltre ilaç için 1 mL'dir. Bu, sonraki 3-4 saat içinde birkaç kez tekrarlanabilir (1).

Literatür araştırmamızda bizim hastamız gibi yanlışlıkla intramusküler vinkristin uygulanan olguların olduğu sadece sıcak uygulama ile izlendiği herhangi bir deri nekrozu, kas nekrozu, ağrı gibi bulgu görülmediği görüldü (2-4).

Son yıllarda yayınlanan ve köpeklerde yapılan bir deneysel çalışmada maksimum dozda bile intramusküler vinkristin enjeksiyonları ile önemli bir lokal toksisite ile görülmediği bildirilmiştir (5).

Vinkristinin önerilen tek uygulama yolu İV yoludur. Deri nekrozu olmaması için, bu yolda ektravazasyon olmamasına dikkat etmek gerekir. İnfüzyon öncesi iv yolun çalıştığı ve sızma olmadığı kontrol edilmelidir. Bununla birlikte, yanlışlıkla derin intramusküler olarak verilmesi deri nekrozuna yol açmamıştır. Kemoterapilerin doğru dozda, doğru yolla, doğru sürede verilmesi, olası yan etkiler için önlemler alınması ve yakından izlenmesi çok önemlidir.

Kas içi vinkristin, subkütan dokuya kıyasla kas dokusunun artan vaskülaritesi ve alanı ile ilacın hızlı seyreltilmesi sebebiyle daha az ciddi nekrotizan reaksiyonlarla ilişkilendirilebilir. Kemoterapi uygulama hatalarını en aza indirmeye yönelik adımlar; reçete için elektronik şablonların kullanılması, reçetenin iki kişi tarafından kontrol edilmesi, ilaçların belirlenen alanda hazırlanması, ilaçların uygun şekilde etiketlenmesi ve uygun hasta tanımlamasının ardından iki hemşire varlığında ilacın verilmesini içerir.

## Kaynaklar

1. Dorr RT. Pharmacologic management of vesicant chemotherapy extravasations. In Dorr RT, Vonn Hoff DD (eds): Cancer Chemotherapy Handbook, 2nd edition. Norwalk, CT: Appleton & Lange 1993;109-18.
2. Patiroglu T, Unal E, Ozdemir MA, et al. Accidental intramuscular overdose administration of vincristine, Drug and Chemical Toxicology 2012;35:2:232-4.
3. Olcay L, Safak T. Inadvertent intramuscular administration of vincristine: Lack of untoward effects without any treatment except administration of hot compresses. Pediatr Hematol Oncol 2003;20:427-8.
4. Radhakrishnan V, Murali A, Mishra S. Inadvertent intramuscular administration of vincristine in two pediatric patients with uneventful outcomes. Indian J Cancer 2016;53:303.
5. Paniello RC, Bhatt NK, Chernock R. Toxicity trial of canine posterior cricoarytenoid intramuscular vincristine injections. Laryngoscope 2018;128:E247-50.

# Yüksek Doz Sitarabine Bağlı Gelişen Serebellar Toksisite

Özlem Tüfekçi

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*

## Giriş

Sitarabin; primidin analoğu bir kemoterapötik ajan olup lösemi ve lenfomaların tedavisinde değişik dozlarda, yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Akut myeloid lösemi (AML) tedavisinin vazgeçilmez elemanlarından biri olan bu ilaçta doza bağımlı nörolojik yan etkiler görülebilmekte ve özellikle 3 g/m$^2$ ve üzerindeki yüksek dozlarda ilacın bir daha kullanılamamasına neden olacak serebellar toksisite gelişebilmektedir (1-3). Burada AML tedavisi görmekte iken yüksek doz sitarabin ile serebellar toksisite gelişen bir olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On bir yaşındaki erkek hasta son bir aydır gittikçe artan halsizlik ve çarpıntı nedeni ile yapılan tetkiklerde pansitopeni saptanması üzerine merkezimize yönlendirildi. Fizik incelemede solukluk ve hepatosplenomegali saptanan hastaya yapılan tetkikler sonucunda AML-M0 tanısı konuldu. Tanıda santral sinir sistem tutulumu yoktu; yapılan diğer sitogenetik ve moleküler genetik tetkiklerde herhangi bir anormalliğe rastlanmadı. AML-BFM 2013 protokolü orta risk grubuna göre tedavi başlanan hasta düşük doz sitarabin, idarubisin, etoposid ve intratekal sitarabinden oluşan birinci indüksiyon bloğunu sorunsuz aldı ancak blok sonrası 28. günde yapılan kemik iliğinde %70 blast saptandı. Birinci indüksiyon sonrası remisyon sağlanamayan hastada derhal yüksek doz sitarabin (3 g/m$^2$), mitoksantron ve intratekal sitarabin ilaçlarından oluşan ikinci indüksiyon bloğu (HAM) tedavisi başlandı. Protokole göre ilk gün intratekal tedavi, ilk 3 gün 2x3 g/m$^2$ sitarabin; 3 ve 4. gün mitoksantron tedavileri alan hastanın tedavi bittikten bir gün sonra baş dönmesi, devamlı uyuma isteği ve eşlik eden disartrik konuşma yakınmaları gelişti. Fizik incelemede ataksi, dismetri, disdiadokinezi ve Romberg pozitifliği saptandı, diğer nörolojik muayene olağandı. Böbrek, karaciğer fonksiyon testleri ve elektrolitlerinde herhangi bir anormalliğe rastlanmayan hastanın acil olarak yapılan kraniyal görüntülemelerde beyin bilgisayarlı tomografi (BT); beyin manyetik rezonans (MR), difüzyon MR ve MR venografi incelemeleri normal saptandı. Çocuk Nöroloji Bilim Dalı ile de konsülte edilen hastada mevcut bulgular yüksek doz sitarabine bağlı serebellar toksisite olarak değerlendirildi. Hastaya intravenöz deksametazon 4x4 mg dozunda başlandı. Bulgular oldukça şiddetli ve günlük aktivitesini, hareketlerini etkileyecek boyuttaydı. Dizartri nedeni ile ajitasyon, ağlama atakları ve ağır depresif bulgular gelişti; psikiyatri desteği alındı. İzleminde birinci haftadan sonra serebellar yakınma ve bulgularda gerileme gözlenen

hastanın birinci haftadan sonra steroid tedavisi azaltılarak kesildi, üçüncü haftanın sonunda yakınma ve bulgular tamamen kayboldu. İkinci indüksiyon sonrası yapılan kemik iliği aspirasyonu değerlendirmesinde kemik iliği remisyonda izlenen hastada serebellar toksisite geliştiğinden sitarabin bir daha verilmemesi kararı alındı. Protokole göre üç konsolidasyon bloğu daha alması gereken hastaya; tüm bloklarda sitarabin bulunduğundan sitarabin içermeyen kemoterapi verilerek remisyonun güçlendirilmesi ve allojeneik kök hücre nakli yapılması planlandı. Bu nedenle hastaya iki kür mitoksantron, fludarabin ve intratekal metotreksat ve steroidden oluşan blok tedavisi verildi. HLA doku grubu tam uygun kardeş donörü olmayan hasta akraba dışı allojeneik kök hücre yapılmak üzere başka bir merkeze yönlendirildi. Kök hücre nakli sorunsuz gerçekleşen hasta, nakil sonrası ikinci yılında tamamen sağlıklı olup izlemine devam edilmektedir.

## Tartışma

Yüksek doz sitarabine bağlı gelişen serebellar toksisitenin genellikle ilacın uygulamasından sonraki 2-5. günler arasında geliştiği; böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, ileri yaş, öncesinde var olan nörolojik rahatsızlık, 3 g/m$^2$ ve üzeri yüksek doz ve 18 g/m$^2$ ve üzeri kümülatif doz alanlarda gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2-5). Hastamızda sitarabine bağlı serebellar toksisite ikinci indüksiyon bloğunda yüksek doz uygulamasından sonra gelişti ama diğer risk faktörleri mevcut değildi.

Sitarabine bağlı serebellar toksisitede klinik olarak somnolans, disartri, dismetri, nistagmus, disdiadokinezi ve ataksi gibi bulgular değişik derecelerde görülebilir; kraniyal görüntülemelerde anormallik bildirilmemiştir. Nadir olarak nöbet ve ensefalopati de rapor edilmiştir (3-5). Literatürde çoğu olgu geri dönüşümlü olarak bildirilmekle beraber kalıcı sekel bırakan olgular da bildirilmiştir; bu yüzden çoğu protokol ilaçta doz redüksiyonuna gidilmesini ya da bir daha kullanılmamasını önermektedir (5-7). Kesin bir tedavisi olmamakla birlikte steroid tedavisinden fayda gören olgular bildirilmiştir (5,6,8). Bizim hastamızda da steroid olarak deksametazon kullanılmış, yakınma ve bulgular ilk bir haftada şiddetli bir seyir izlemiş daha sonrasında ise azalarak kaybolmuştur ancak bulguların doğal seyir ya da steroid tedavisi ile mi kaybolduğunu belirlemek güçtür. Hastamızda protokolün de önerdiği üzere sitarabin bir daha kullanılmamıştır. AML tedavisinin en önemli ilaçlarından biri olan sitarabinin kullanılamaması tedavi protokolünde değişikliğe gidilmesine neden olmuş; sitarabin dışı ilaçlarla remisyon sağlandıktan sonra allojeneik kök hücre nakli başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Baker WJ, Royer GL Jr, Weiss RB. Cytarabine and neurologic toxicity. J Clin Oncol 1991;94:679-93.
2. Herzig RH, Hines JD, Herzig GP, et al. Cerebellar toxicity with high-dose cytosine arabinoside. J Clin Oncol 1987;5:927.
3. Jolson HM, Bosco L, Bufton MG, et al. Clustering of adverse drug events: analysis of risk factors for cerebellar toxicity with high-dose cytarabine. J Natl Cancer Inst 1992;84:500.
4. Rahmani H, Radmehr M, Hadjibabaie M, et al. Acute cerebellar toxicity induced by high dose of cytarabine (HiDAC): A case report. J Oncol Pharm Pract 2020;26:1492-4.
5. Tran PN, Kong XT. Cytarabine Induced Acute Cerebellar Syndrome during Hyper-CVAD Treatment for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Case Rep Neurol 2017;9:114-20.
6. Malhotra P, Mahi S, Lal V, et al. Cytarabine-induced neurotoxicity responding to methyl prednisolone. Am J Hematol 2004;77:416.

7. Therapy AML-BFM 2013 Recommendations for diagnostics, risk group definition and therapy of acute myeloid leukemia in children and adolescents. English version no.2:6.6.2013
8. Varghese DR, Joseph D, Prabhu R, et al. High dose cytarabine associated cerebellar toxicity: A case report. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology 2018;8:142-3.

# Akut Lenfoblastik Lösemili Hastada Rinoserebral Mukormikozis ve Pulmoner Aspergillus Birlikteliği

**Elif Güler, Ayşe Nur Akınel**

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Antalya*

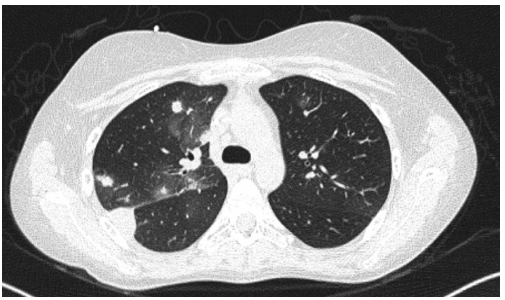
## Giriş

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE), hematolojik malignite, myelodisplazi ve aplastik anemili nötropenik hastalarda mortalite ve morbiditenin önemli nedenidir. Bu hasta grubunda İFE ilişkili mortalite %30-60 arasındadır. En sık görülen fungal etkenler candida ve aspergillus grubudur. Rinoserebral tutulum ile karakterize olan mukormikozis ise daha nadirdir (1). Burada pulmoner aspergillozis ve rinoserebral mukormikozis gelişen akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı bir hastanın tedavi yönetimi paylaşılmıştır.

## Olgu Sunumu

On altı yaşında, kız hasta Şubat 2018'de halsizlik, burun kanaması, vücudunda morluk yakınmaları ile başvuran hastaya yapılan tetkikler sonrası pre-B hücreli ALL tanısı konuldu. Beyin omurilik sıvı incelemesi normal bulundu. Kemik iliği aspirasyonu genetik incelemesinde özellik saptanmadı. Hastaya ALLIC-BFM 2009 kemoterapisi orta risk grubu tedavisi başlandı. Sekizinci gün steroid yanıtı kötü olduğu için yüksek risk grubuna dahil edildi. Otuz üçüncü gün kemik iliği aspirasyonu remisyonda bulundu.

Protokol IB tedavisi sırasında hastanın sol göz kapağı ve maksiller bölgesinde hassasiyet gelişti (Şekil 1). Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisinde (BT) sfenoid sinüs, ethmoid hücreler ve sol maksillar sinüsü tama yakın dolduran yoğun dansiteler saptandı. Ambisom 5 mg/kg dozunda başlandı. Endoskopisi ile alınan biyopsi sonucu "dar açı ile dallanan, septalı hifalara sahip fungus aspergillozis ile uyumlu" olarak rapor edildi. Mantar kültüründe üreme olmadı. Akciğer BT'sinde anjiyoinvaziv pulmoner aspergillozis tespit edildi. Antifungal

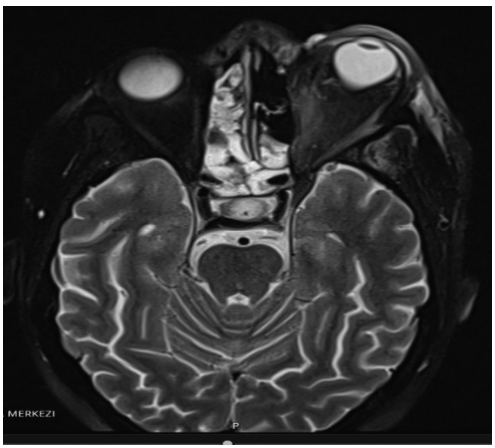


**Şekil 1.** Nisan 2018 HRCT-aspergilloz

tedavi vorikonazol (9 mg/kg/doz) olarak değiştirildi. Kemoterapisine devam edilen hastanın kontrol görüntülemelerde akciğer ve sinüs bulgularında gerileme tespit edildi.

Protokol II tedavisi sırasında deksametazonun yan etkisi olarak hiperglisemi gelişen hastaya insülin tedavisi başlandı. Kasım 2018'de varikonazol tedavisi altında maksillar sinüs bölgesinde tekrar hassasiyeti olan hastanın paranazal BT'de yine sinüzit bulguları saptandığı için ikinci kez endoskopik biyopsi yapıldı. Bu arada hastanın sol gözünde ağrı, kızarıklık ve şişlik gelişti (Şekil 2). Orbita BT'si orbital selülit ile uyumlu idi. Geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye ek olarak lipozomal amfoterisin B de vorikanazol tedavisine eklendi. Her iki nazal kaviteye debdridman ve uncinektomi yapılarak maksiller sinüs ostiumu genişletildi. Biyopsi sonucu "septasız hifalar, hifaların yer yer kalsifikasyonu, mukor? aspergilloz?" olarak rapor edildi. İkili antifungal tedaviye rağmen lezyonların ilerlediği görüldü. Hastanın göz kaybını önleyebilmek için multidisipliner konsey kararı ile orbitotomi, alt ve üst göz kapağı debridmanı ve amfoterisin B ile göz içi ve sinüs yıkama yapıldı. İzlemde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularında progresyon olan hastaya orbital ekzentrasyon yapılarak nekrotik yanak dokuları da debride edildi. Antifungal tedaviye caspofungin (50 mg/m$^2$/gün) eklendi. Hastaya plastik cerrahi, kulak burun boğaz, göz ve beyin cerrahisi bölümleri tarafından mükerrer sayıda uygulanan cerrahi eksizyonlarla maksillektomi, etmoidektomi yapılarak sağ infraorbital alan medialine, sfenoid, kavernöz sinüs duvarlarına ve pterigoplatin fossaya kadar geniş debridmanlar ile nekrotik dokular çıkarıldı. Patolojik incelemeler mukor olarak değerlendirildi. Mantar kültürlerinde üreme olmadı. Üçlü antifungal tedaviye iki ay devam edildi, sonrasında altı ay daha ikili (amfoterisin B ve vorikonazol) antifungal tedavi verildi. Göz enükleasyonun 5. ayında orbitaya flep ile kapama yapıldı. Kemoterapi aldığı süreçte oral posakonazol antifungal profilaksisi ile izlendi.

İdame tedavi kesiminden 1 ay sonra hasta izole kemik iliği relapsı saptandı. ALL-IC-REL-2016 protokolü başlandı. Kemoterapi alırken sol orbita bölgedeki flebinde ödem ve bilinçte dalgınlık gelişti. Kraniyal MR'de "enfeksiyöz meningoensefalit? lösemik tutulum? Beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı?" düşünüldü. Menenjite yönelik vancomisin, seftriakson ve ikili antifungal (amfoterisin B ve posakonazol) tedavi başlandı.




**Şekil 2.** Aralık 2018 Orbital MR-mukor

BOS incelemesinde blastik hücreler görüldü. BOS kültüründe *Enterobacter cloacae* üredi, tedaviye meropenem ve amikasin eklendi. Bu arada hastanın rinore yakınması gelişti. MR sisternografide sol kribriform plate kesitlerinde defekt, sol ethmoid hücrelerde BOS intensiteleri saptandı. BOS kaçağının devam etmesi üzerine; dura defekti olan bölge tissel ve galeal greft ile kapatılacak şekilde kafa tabanı cerrahisi yapıldı. İntratekal tedavilerle BOS'u temizlendi. Kemik iliğinde de remisyon sağlanan hastaya allojenik nakil kararı alındı. Kraniyal radyoterapiyi takiben ikili antifungal tedavi (amfoterisin B ve posakonazol) altında nakil hazırlayıcı rejimi başlandı. Allojenik kök hücre nakli sonrası tam kimerizm elde edilen hasta 37. günde

venooklüziv hastalık, gastrointestinal greft versus host hastalığı, pnömoni, pulmoner kanama nedeni ile kaybedildi.

## Tartışma

Mukormikozis mortalitesi %60'a ulaşabilen invaziv fungal bir enfeksiyondur. Hastamızda da immünosüpresif tedavi, steroid kullanımı ve hiperglisemi mukor enfeksiyonuna yatkınlık oluşturmuştur. Mortalitesinin yüksek olması nedeni ile riskli grupların iyi bilinmesi ve tedavinin hızla planlanması çok önemlidir. Tanı için paranazal BT kemik erozyonlarını göstermede, MRG ise intrakraniyal, intraorbital ve kavernöz sinüs tutulumunu saptamada daha hassastır. Fungal rinosinüzit şüphesi olan hastalarda hızla nazal endoskopi ile değerlendirme, etkilenen dokulardan biyopsi alınması ve nekrotik dokuların debridmanı önerilmektedir (2). Cerrahi debridman, invaziv fungal rinosinüzitin tedavisinin temel taşıdır. Cerrahi tedavinin sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Transdural ve intrakraniyal uzanımı olanlarda prognoz kötüdür (3). Hastamızın tanısı biyopsi ile doğrulanmış, cerrahi tedavinin yanı sıra antifungal tedavisi de uluslararası kılavuzlar dahilinde düzenlenmiştir. Buna rağmen çok sayıda geniş cerrahi rezeksiyon yapılmak zorunda kalınmıştır. Kombinasyon tedavileri rutin önerilmemektedir ancak cerrahi tedaviye rağmen rinoserebral mukormikozisin bu hastada progresif seyretmesi nedeniyle üçlü antifungal tedavi kullanılmış ve yanıt alınmıştır (4,5).

## Kaynaklar

1. Oren H, Karakaş Z, Güneş AM, et al. Hematolojide Destek Tedaviler Kılavuzu: Febril Nötropenide Mantarlar Tanı ve Tedavisi. Galenos Yayınevi 2020;178-90.
2. DelGaudio JM, Clemson LA. An early detection protocol for invasive fungal sinusitis in neutropenic patients successfully reduces extent of disease at presentation and long term morbidity. Laryngoscope 2009;119:180.
3. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, et al. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. Laryngoscope 2013;123:1112.
4. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017:102:433-44.
5. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases® 2016;63:e1-60.

# FLT3 Mutasyonlu Akut Myeloblastik Lösemi Hastasında Tedavi

**Erol Erduran, Gökçe Pınar Reis, Ayşenur Bahadır**

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Trabzon*

## Giriş

FMS benzeri tirozin kinase-3 *(FLT3)* geni, yetişkinlerde akut miyeloblastik lösemi (AML) olgularının yaklaşık %30'unda, çocuklarda, özellikle normal karyotipli olanların %10-%15'inde görülmektedir (1). FLT3, bir tirozin kinaz reseptörü olup hücre proliferasyon ve farklılaşma yolları ile ilgilidir. En yaygın mutasyon, internal tandem dublikasyondur (ITD). Proliferasyonun artmasına ve apoptozisin azalmasına neden olur. Genellikle lökositoz, normal sitogenetik, daha düşük remisyon, daha yüksek nüks oranı ve daha kötü sağkalım ile ilişkilidir (1-3).

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), ATP'nin kompetitif inhibitörleri olarak rol alır, kinaz alanındaki cebine bağlanır ve tümör büyümesini ve anjiyogenezi kontrol eder (1-3). Deri döküntüsü, el ve ayakta deri reaksiyonu, ishal, karın ağrısı, miyelosüpresyon ve elektrolit anormallikleri kullanımlarını sınırlandırabilmektedir. Biz AML M0 tanılı ve *FLT3* geninde mutasyon saptanan hastamızda TKI kullanımı ile gördüğümüz klinik iyileşmeyi ve yan etkileri belirtmek istedik.

## Olgu Sunumu

On iki yaşında erkek hasta, boyunda şişlik nedeni ile başvurduğu dış merkezde lökositozu, anemisi ve trombositopenisi (beyaz kan hücresi: 124.000/mm$^3$, hemoglobin: 8,4 gr/dL, trombosit sayısı: 64.000/mm$^3$) saptanınca tarafımıza yönlendirildi. Periferik yaymasında silme blast görülen hastaya kemik iliği aspirasyon ve flow sitometrik incelemelerle AML M0 tanısı konuldu. AML BFM 2009 kemoterapi protokolü başlanan hastanın sitogenetiği normaldi. BFM protokolüne göre ADE ve HAM tedavilerini alan hastanın HAM protokolü sonrası 1 ay geçmesine karşın lökopenisi devam ettiği için tekrarlanan KİA incelemesinde silme blast tespit edildi. Yüksek risk, erken relaps kabul edilen hastaya FLAG-IDA kemoterapisi başlanarak, kemik iliği nakli için hazırlıklara başlandı. Bu sırada *FLT3* geninde bir allelde (heterozigot) c.2503G>T (p.Asp835Tyr) mutasyonu saptandı ve tedaviye bir multikinaz inhibitörü olan midostaurin eklendi. İki kür FLAG-IDA sonrası morfolojik olarak remisyonda olan hastaya allojenik kemik iliği nakli planlanmaktadır.

## Tartışma

Kemik iliğinde birçok sitokin, kök hücre ya da progenitör hücre, spesifik reseptörleri etkileyerek immatür hematopoetik hücrelerin birden fazla seriye farklılaşma ve çoğalmasına etki eder. FLT3 ligandı (FL) erken hematopoezi, FLT3 sinyal iletim yolunu uyararak kontrol eder. FL, c-KIT, c-FMS, ve PDGFα/β'yı içeren RTK alt ailesinin bir bireyi olan transmembran reseptör FLT3 ile ilişkilidir. Bu sitokin reseptörler yapısal olarak birbirlerine benzerler ve ilkel hematopoetik hücrenin normal farklanmasına ve proliferasyonuna ortak olarak katılırlar. İnsan *FLT3* geni 13. kromozomdadır (13q12), uzunluğu 1000 kb'nin üzerindedir ve 24 eksondan oluşur (4).

Kemik iliğinde FLT3 ekspresyonu, CD34+ hücreler ile dentritik prekürsör hücre subgrupları ile sınırlıdır. FLT3 ekspresyonu kısa süreli hematopoetik kök hücre (HSC) yeniden yapılandırılması ile ilgilidir, FLT3 lenfoid ve myeloid farklanma potansiyelli erken hücre popülasyonlarında yüksek seviyelerde eksprese edilmektedir. Bu progenitor hücreler granülosit, monosit, B ve T hücre gelişim potansiyeline sahiptir; ancak daha ilkel kök/prekürsör hücrelerinin tersine, bu popülasyon eritroid ve megakaryosit serilerini oluşturamamaktadır (4).

Onkogenez için iki önemli özellik kendini yenileme ve büyüme hormonundan bağımsız proliferasyondur. FLT3'ün aşırı undiferansiye hematopoetik hücrelerin proliferasyonuna katılması bu sinyal yolunun onkojenik potansiyelini göstermektedir. Klinik ve deneysel kanıtlar, FLT3'ün lösemik blast hücrelerinin yaşam süreci ve proliferasyonlarını artırabilen kapasiteye sahip protoonkogen olduğunu göstermiştir.

FLT3 mutasyonu bulunan AML hastaları, kemoterapiye kötü cevap verir ve oldukça kötü prognoza sahiptir. Yüksek riskli kabul edilen bu hastalar hematopoetik kök hücre nakli için adaylardır. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) tedavide kullanılmaktadır (5).

Midostaurin, çoklu-kinaz baskılayıcı bir ilaçtır ve akut miyeloid lösemi tedavisinde onay alan ilk hedefe yönelik tedavi ajanıdır. Diğer TKI gibi en sık görülen toksisitesi, geri dönüşümlü deri döküntüsü, el-ayak deri reaksiyonu, ishal, karın ağrısı, miyelosüpresyon ve elektrolit anormallikleri olarak bildirilmektedir (5). TKI'nın etkileri, aktif N-oksit metabolitleriyle ilişkilidir. Bu metabolitler ayrıca toksik etkilerden de sorumlu olabilir. Çocuklarda, farmakokinetik çalışmalarda yetişkinlere göre çok daha yüksek oranda TKI'ların aktif metabolitlere dönüştüğü gösterilmiştir. Bu nedenle de yan etkilerin daha fazla görülebileceği belirtilmiştir.

Bizim hastamızda da kliniğe ağır sitopeni eşlik etmiştir. Nötropenik sepsis nedeni ile 3 kez tedavi edilmiş, nötropeni süreleri de uzun sürmüştür. Ancak biz hastaya TKI başlamadan önce de nötropeniden çıkış süresinin uzun olduğunu gözlemlemiştik. Muhtemelen midostaurin bu nötropeniden direk sorumlu değildi, ancak şiddetine ve süresine katkı sağlamıştır. Diğer yan etkileri hiç gözlemlemediğimiz hastamız, şu an için remisyonda ve kemik iliği nakline hazırlanmaktadır.

Yanıt değerlendirmesi için erken olmakla birlikte, FLAG-IDA ve midostaurin kombine tedavisi ile hasta ciddi toksisite görülmeden yönetilmektedir.

## Kaynaklar

1. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. AML Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood 2012;120:3187-205.

2. Moore AS, Kearns PR, Knapper S, et al. Novel therapies for children with acute myeloid leukemia. Leukemia 2013;27:1451-60.
3. Fathi AT, Chen YB. Treatment of FLT3-ITD acute myeloid leukemia. Am J Blood Res 2011;1:175-89.
4. Fleischmann M, Schnetzke U, Schrenk GK, et al. Outcome of FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: impact of allogeneic stem cell transplantation and tyrosine kinase inhibitor treatment. J Cancer Res Clin Oncol 2017;143:337-45.
5. Man CH, Fung TK, Ho C, et al. Sorafenib treatment of FLT3-ITD+ acute myeloid leukemia: favorable initial outcome and mechanisms of subsequent nonresponsiveness associated with the emergence of a D835 mutation. Blood 2012;119:5133-43.

# BÖLÜM 3

# TEDAVİ SONRASINDA GELİŞEN YAN ETKİLER

# Konjunktiva Relapsı Olan Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

**Bülent Zülfikar, Başak Koç**

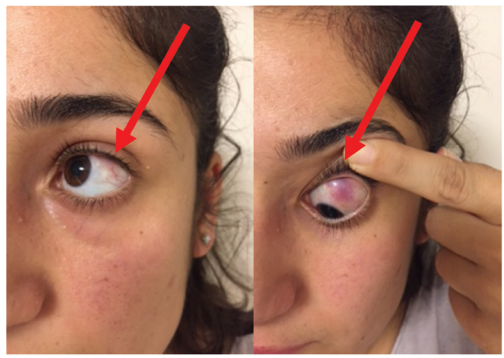
*İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemide (ALL) relaps oranı çocuklarda yaklaşık %25, erişkinlerde ise %50 civarındadır. Relaps oranı löseminin immünofenotip, genetik alt tipi ve risk grubuna bağlı olarak değişkenlik gösterir (1). Tanı ve relaps anındaki örneklerden yapılan sitogenetik ve genom profili çalışmaları sonucunda; hastaların çoğunda genetik değişimlerin olduğu ve relapsın sıklıkla tanı anındaki baskın olan klondan farklı minör bir alt klondan kaynaklandığı görülmüştür (2). Relaps; tek başına kemik iliği ve/veya ekstramedüller (santral sinir sistemi, testis, diğer organlar) tutulum şeklinde olabilir. Konjunktival tutulum oldukça nadir görülen bir ekstramedüller tutulum alanıdır. Burada uzun dönem remisyon sonrası konjuntival tutulum ile rölaps ve eş zamanlı Philadelphia kromozomu pozitifliği gösteren ALL olgusu sunulmaktadır.

## Olgu Sunumu

İlk kez Ocak 2010'da halsizlik, solukluk, çabuk yorulma şikayetleriyle gelen hastada yapılan tetkikler sonrasında kemik iliği aspirasyonunda (KİA) %83 oranında L1 tipi blastlar ve immünofenotiplemede CD19 %95, CD34 %95, CD13 %95, miyeloid marker (+) saptandı ve prekürsör B-hücreli ALL tanısı konuldu. Bu dönemde t(9;22), t(4;11) ve t(12;21) negatif idi. Hasta Şubat 2010-Mayıs 2012 tarihleri arasında COG-AALL 0232 yüksek risk ALL protokolüne uygun olarak tedavi edildi. Hasta remisyonda izlenmekte iken Ocak 2013 tarihinde (tedavi sonlandırıldıktan 8 ay sonra) göz sorunu ile başvurdu. Yapılan kan tetkiklerde, periferik yayma ve KİA'da özellik saptanmayarak takibe alındı. Olgu bundan 3 ay sonra skleralarda morarma (Resim 1) ve sol göz üst polde sertlik belirginleşince (Nisan 2013), sol göz konjunktiva alt kısım ve skleraya yapışık derin kısımdan insizyonel biyopsi alındı. Sonuç; B-hücreli lenfoblastik lenfoma olarak rapor edildi. Eş zamanlı KİA tekrarlandı ve %38 oranında CD19 + CD35 pozitif



**Resim 1.** Sklera-konjunktiva infiltrasyonu (1. relaps)

(%65) blast saptandı. Tanı anında negatif olan t(9;22) p190 relaps esnasında pozitif bulundu, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelendi ve negatif olduğu görüldü. Hasta kombine geç relaps (kemik iliği + ekstramedüller doku) olarak kabul edildi ve COG-AALL 07PI protokolü ile birlikte imatinib başlandı. Bu dönemde her iki kız kardeşinin, anne ve babasının HLA doku tiplemesi yapıldı, ancak tam uyumlu bulunamadı. Reindüksiyon Blok 1 tedavisi sonrasında minimal rezidüel hastalık=%0,07, t(9;22)=negatif bulunarak klinik, hematolojik ve sitogenetik tam remisyon sağlandı. Sonrasında blok: 2, blok: 3 ve yoğun idame tedavileri tamamlanarak Mayıs 2015'te tedavisi sonlandırıldı. Takipte t(9;22) negatifliği sebat etti. Ancak Ekim 2016'da sol gözde tekrar infiltrasyon gelişmesi üzerine göz biyopsi tekrarlandı. Biyopsi sonucunda B-hücreli ALL relapsı saptandı. Bu kez eş zamanlı KİA ve BOS incelemeleri normaldi. Hasta 2. kez izole ekstramedüller (konjunktiva) relaps olarak değerlendirilerek hematopoetik kök hücre nakli için yönlendirildi. Yüksek doz kemoterapinin ardından Nisan 2017 tarihinde akraba dışı vericiden periferik kandan hemapoetik kök hücre nakli yapıldı. Hasta halen remisyonda takip edilmektedir.

## Tartışma

ALL'de relaps, kemik iliği ve/veya (santral sinir sistemi, testis ve diğer) ekstramedüller organlardan gelişebilir (1). Konjuntival relaps ise oldukça nadir olarak raporlanmıştır (3,4). Relaps saptanan hastalarda tedavinin gecikmesi yaşam şansını azaltabilmektedir (4). Bu nedenle çok nadir bir tutulum alanı olan konjunktival relaps klinik bulgular olduğunda akılda tutulup hızla tetkik edilmelidir. Hasta onamı alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23:655-74.
2. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2013;381:1943-55.
3. Campagnoli MF, Parodi E, Linari A, et al. Conjunctival mass: An unusual presentation of acute lymphoblastic leukemia relapse in childhood. J Pediatr 2003;142:211.
4. Chocron IM, Morrison DG, Friedman DL, et al. Ophthalmic manifestations of relapsing acute childhood leukemia. J AAPOS 2015;19:284-6.

# Trichosporon Asahii Enfeksiyonuna Sekonder Hemofagositik Lenfohistiyositoz ve Sonrasında AML Geliştiren ALL Tanılı Bir Olgu

**Nihal Karadaş, Deniz Yılmaz Karapınar**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*

## Giriş

Trichosporon asahii (T. asahii) enfeksiyonu gittikçe daha fazla sistemik etkeni olarak tanımlanmaktadır ve lösemili çocuklarda %80'e kadar artan mortalite bildirilmektedir (1,2). T. ashaii lösemili çocuklarda sekonder hemofagositik lenfohistiositoza (HLH) neden olabilir (3). HLH hayati tehdit eden ağır hiper enflamasyon durumudur (4). Bu olgu kemoterapi zemininde hemofagositik sendrom geliştiren ve sonrasında sekonder akut myeloblastik lösemi geliştiren bir olgu sunulmuştur. Hasta yakınından onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Beş yaşında kız olgu standart risk grubu akut lenfoblastik lösemi tanısı ile takibe alınarak ALLİC BFM 2002 kemoterapi protokolü başlandı. Tedavinin 42. gününde ağır agranülositozda iken febril nötropeni geliştirdi. Febril nötropeninin 5. gününde tedavisi için ampirik olarak caspofungin başlandı. Hastada ishal ve beslenme intoleransı gelişti. Lösemi tedavisi indüksiyon tedavisinin 63. günü kesildi. Hastada yaygın makülopapüler döküntü ve sepsis gelişti. Hastanın ateş yüksekliği devam etmesi sebebi ile 5. günü tedaviye ampirik olarak varikonazol 2x4 mg/kg/doz eklendi. Tedaviye vorikonazol eklendikten 3 gün sonra ağır respiratuvar distres gelişti ve hasta yoğun bakıma alındı, entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Hastanın caspofungin tedavisi başlandıktan 19 gün sonra, vorikonazol başlanmasından 3 gün önce alınan kan kültürlerinde vorikonazole duyarlı T. ashaii üremesi olduğu sonradan öğrenildi. Hastanın vorikonazol tedavisinin 4. gününden itibaren alınan tüm kültürleri negatif olmasına karşın hastanın ateş yüksekliği, solunum sıkıntısı, beslenme intoleransı ve pansitopenisi 2 hafta devam etti. Mekanik ventilatörden ayrılamayan olguda hepatosplenomegali gelişti. Yapılan kemik iliği incelemesinde hemofagositoz saptanan olgunun bakılan HLH tanı kriterleri (yüksek ferritin, yüksek trigliserid, düşük fibrinojen, pansitopeni, hepatit bulguları, splenomegali) pozitif idi. Olguya intravenöz immünoglobulin, deksametazon başlandı. Hastanın klinik durumunda iyileşme olmaması sebebi ile ilk haftanın sonunda hastaya etoposid verildi. Hasta etoposid uygulanmasının ardından 12 saat içinde mekanik ventilatörden ayrıldı. İlk 10 gün yapılan 3 doz etoposid uygulaması sonrası hastanın sekonder HLH bulguları geriledi.

Bakılan perforin, syntaxin-11, ve *Munc 13-4* gen mutasyonları negatif saptandı. Hastaya 6 ay süre ile vorikonazol ile sekonder profilaksi verildi ve kemoterapi protokolü T. ashaii reaktivasyonu olmadan tamamlandı. İlk tanı anından 2 yıl sonra hasta sekonder akut miyeloid lösemi (AML) geliştirdi. Uygulanan AML BFM 2004 kemoterapi protokolü sonrası akraba dışı 9/10 uyumlu donörden hematopoetik kemik iliği nakli yapıldı. Altı yıldır remisyonda izlenmektedir.

## Tartışma

Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda T. ashaii veya diğer ajanlar bu hastalarda yüksek mortaliteye neden olabilen sekonder HLH şeklinde prezente olabilir. HLH'yi akılda tutmak ve uygun tedaviyi vermek hastaların sağkalımını artırır. Ancak etoposid gibi epipodofilotoksinlerle gelişebilecek sekonder malign hastalıklar açısından hastalarda risk artışı söz konusu olabilir.

## Kaynaklar

1. Thibeault R, Champagne M, Repentigny L, et al. Fatal disseminated trichosporon asahii infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. Can J Infect Dis Med Microbiol 2008;19:203-5.
2. Colombo AL, Podovan AC, Chaves GM. Current knowledge of Trichosoporon spp. and Trichosporonosis. Clin Microbiol 2011;24:682-700.
3. Foster CE, Edwards MS, Brackett J. Trichosporonosis in pediatric patients with a hematologic disorder. J Pediatr Infect Dis Soc 2018;7:199-204.
4. Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. Expert Rev Clin Immunol 2010;6:137-54.

# Adölesan Akut Lenfoblastik Lösemisi Olgusu: Tedavi ve Psikolojik Etkileri

**Nihal Özdemir, Tülin Tiraje Celkan**

*İstanbul İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocuklarda tüm kanserlerin %30'unu oluştururken, bu oran adölesanda %6'ya inmektedir (1,2). Pediatrik hematoloji-onkoloji alanında son 50 yılda gelinen nokta çok yüz güldürücüdür. Özellikle çocukluk çağında ALL tedavisi çoklu ilaç kullanımı ve direnç mekanizmaları ve genetik özelliklerinin daha iyi anlaşılması, kalıntı hastalık incelemelerinin rutin tedavi protokollerine dahil edilmesi ve çok merkezli klinik araştırmaların sonucunda korkulan hastalık kategorisinden çıkmıştır (3,4). Tüm bu gelişmelere karşın yine de %10-15 olguda nüks saptanmakta ve bu olguların tedavileri daha yoğun ilaç tedavisi veya chimeric antijen reseptörü T-hücre ve kemik iliği nakli gibi daha komplike tedavilere gerek göstermektedir. ALL tedavisinin ilk yıllarından itibaren yaş risk grup sınıflamalarına dahil edilmiş özellikle <1 yaş ve 6 veya 10 üstü: Kötü prognostik parametreler içine alınmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 21 yaşa kadar olan bireyleri çocuk olarak değerlendirirken, günümüzde >10 yaş lösemilerinde hem tedavi sırası komplikasyon gelişimi, hem de zaten genelde var olan adölesan psikolojik sorunlar ve iletişim problemlerinin de eklenmesi ile tedavi başarısı diğer yaş gruplarına göre daha düşük olmaktadır (5). Pediatri çalışmalarının sonuçları incelendiğinde, 10 yaş önemli bir risk sınırı olarak bulunmuş, 10 yaş üzeri hastalarda t(9,22) gibi kötü prognostik özelliklerin ve L-asp toksisitesinin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Çok merkezli çalışmaların sonuçlarında, 10 yaş üzerinde uzun süreli olaysız sağkalım değerleri her 5'er yıllık dönemlerde ortalama %10 düşüş göstererek, 10-20 yaş arası 5 yıllık olaysız sağkalım (EFS) %50 -70'lere düşmektedir. Burada merkezimizde tanı alan bir adölesan ALL olgusu tedavi ve psikolojik etkileri ile sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On dört yaşında kız hasta, 3 haftadır devam eden ateş yüksekliği ve aşırı adet kanaması, halsizlik, merdiven çıkarken yorulma şikayetleri ile başvurduğu dış merkezde pansitopenisi saptanması üzerine kemik iliği aspirasyonu yapılmak üzere tarafımıza yönlendirilmişti. Hastanın başvuru fizik muayenesinde kotaltı 3 cm hepatomegali ve 4 cm splenomegali ve tüm vücudunda çeşitli büyüklükte ekimozları vardı. Başvuru kan sayımında beyaz küre: 2.200/$mm^3$, monosit: 400/$mm^3$, mutlak lenfosit sayısı: 700/ $mm^3$, hemoglobin: 6,9 gr/dL, trombosit sayısı: 72.000/$mm^3$ saptandı. Biyokimya tetkikleri laktat dehidrogenaz: 1.465 IU/L, dışında

normal sınırlar içinde idi. Tetkikleri sonucunda pre-B ALL tanısı konuldu ve Berlin-Frankfurt-Münster-ALL protokolüne uygun tedavi için yatış yapıldı. Dış görünüş olarak çok güzel, sosyal ve aktif olan hastanın ailesi ve kendisinin tanıyı kabullenmesi çok zor oldu. Hastanede kalmak istemiyor koridorda bekleyip odaya dahi geçmeyi kabul etmiyordu. Yatış sonrası ilaç içmeyi kabul etmedi. Hastaneden kaçmaya teşebbüs etti. Hastane odasında dışkılama, yıkanma vb. gibi günlük öz bakımını yapmıyordu. Uğurlu diyerek bir hafta aynı tişörtünü giymeye çalışıyor, değiştirmeyi kabul etmiyordu. İlk 10 gün sonrası hiçbir girişim ve konuşmaya tepki vermeyerek içine kapandı. Çocuk psikoloğu ve psikiyatristinin depresyon için verdiği ilaç desteğine karşın aralıklı patlama tarzında öfke nöbetleri ve mutuzim tarzında dönemleri oldu. Ebeveynlerini kendisini hastanede tuttukları için suçluyor onlarla diyaloğa girmiyordu. Birinci ayın sonuna doğru adaptasyon göstermeye başladı, doktor ve hemşirelerle arkadaş olma çabaları az da olsa gösterdi. Tedavisi için söylenenleri uygulamaya başlamıştı. Hastanın genetik incelemesinde t(9,22) pozitif geldi. On beşinci gün ve 33. kemik iliği yanıtı iyi değildi. Otuz üç gün M3 kemik iliği bulguları saptandı. Hasta ALL- BFM protokolüne göre yüksek riske alındı ve tedaviye imatinib eklendi. Yoğun kemoterapi dönemleri başlamıştı. Birinci HR-1 bloku sonrasında ağır febril nötropeni tablosu gelişti. Tüm destek tedavi ve antifungal ve antibiyotik tedavilerine karşın çoklu organ yetmezliği gelişti ve hasta uzun süreli aplaziden çıkamayarak kaybedildi.

## Tartışma

Çocukluk çağı ALL çalışmalarının sonuçları incelendiğinde, 10 yaş önemli bir risk sınırı olarak bulunmuştur. On yaş üzeri hastalarda olumsuz prognostik özelliklerin daha çok görüldüğü ve tedaviye yetersiz yanıtın ve tedavi ile ilgili komplikasyonların daha fazla olduğu bilinmektedir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji servisinde Ocak 1995-Ocak 2012 yılları arasında ALL tanısı ile takip edilen 241 çocuk hasta incelendiğinde, adölesan alt grubunun sonuçlarını diğer yaş grupları ile karşılaştırdığımızda, hem nüks hem ölüm oranını bu grupta daha yüksek bulduk (6). İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da kız adölesan ALL olguları daha kötü gidişli idi. Adölesan hastalardan özellikle 15 yaş ve üzeri olanların önemli bir kısmı erişkin servislerinde erişkin ALL protokolleri kullanılarak tedavi edilmektedir. Erişkinde ALL tedavisi sonuçları çocuk sonuçları ile karşılaştırıldığında %20-30 oranında daha düşük ve 5 yıllık EFS değerleri %40 düzeyindedir (7,8). Pediatrik ALL protokollerinde birçok ilaç daha yüksek dozda ve atlanma ya da doz modifikasyonu yapılmadan daha düzenli uygulanmaktadır. Pediatri merkezlerinde tedavi gecikmeleri çok daha kısadır, tedavi aralarında hasta isteğine göre modifikasyon uygulanmaz. Ayrıca çocuk kliniklerinde tedavi edilen ergen ve genç erişkinlerin anne refakatinde olması tedavi bütünlüğünün sağlanmasında önemli bir faktördür. Adölesan lösemisinde daha yoğun tedavi daha başarılıdır ancak avasküler nekroz ve pankreatit, gibi ciddi ilaç toksisitesine bağlı komplikasyonlar daha fazla görülmektedir. On-yirmi bir yaş arası adölesan ve genç erişkinlerin pediatrik merkezlerin kendilerine ayrılan ayrı bir bölümünde benzer protokollerle tedavi edilmeleri uygundur.

Psikolojik açıdan ergen olmanın zorluklarının yanına ALL tanısı ve tedavisinin yükü geldiğinde bu grup hastaların tepkileri çok farklı olabilmektedir. Klinik tecrübemizde çok tepkisel olanların yanında hiç tepki vermeyen ve içine kapanan olguların daha zor hastalığı kabullendiğini gördük. Adölesan hasta tedavisi sırasında en önemli konu hastalara hastalığı kendilerini anladıkları dili kullanarak söylemek, güvenlerini kazanmak ve tedavinin sürekliliğini sağlamaktır. Hastanede kaldıkları dönemleri resim, takı yapma gibi oyalanacakları aktivitelerle bezemenin psikolojik açıdan iyileşmelerine katkıları olmaktadır.

## Kaynaklar


1. Nachman J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Br J Haematol 2005;130:166-73.
2. DeAngelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. Hematology 2005;(Am Soc Hematol Educ Program):123-30.
3. Conter V, Arico M, Valsecchi MG, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) acute lymphoblastic leukemia studies, 1982-1995. Leukemia 2000;14:2196-204.
4. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. Leukemia 2000;14:2223-33.
5. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, et al. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. Hematology 2004;(Am Soc Hematol Educ Program):118-45.
6. Sunamak EÇ, Özdemir N, Koka A, et al. Comparison of outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia treated with BMF protocol across 2 decades. Pediatr Hematol Oncol 2021;38:134-46.
7. Güneş AM, Oren H, Baytan B, et al. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. Ann Hematol 2014;93:1677-84.
8. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. J Clin Oncol 200810;26:1843-9.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sonrası Ayakta Osteokondroma ve Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü Gelişen Bir Çocuk

*Canan Albayrak*

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Samsun*

## Giriş

Kanser geçirmiş hastalarda sekonder kanser gelişimi ilk 20 yılda %3-12'dir. Çocukluk kanserlerinde sekonder kanser gelişme ihtimali aynı yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 10-20 kat fazladır (1,2).

Burada bir yaşında akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı almış, tedavi edilmiş, daha sonra ayakta kitle sebebiyle opere edilmiş önce patolojik olarak osteokondroma sonra tekrar kitle çıkarılıp patoloji sonucu tendon kılıfının dev hücreli tümörü (TKDHT) olarak rapor edilmiş bir hasta sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Bir yaşında kız çocuk halsizlik ve karın şişliği ile hastaneye götürülmüş, solukluk, karaciğer ve dalak büyüklüğü tespit edilerek hastanemize sevk edilmiştir. Fizik muayenesinde solukluk ve hepatosplenomegali dışında bulgu saptanmadı. Tam kan sayımında: hemoglobin 7 g/dL, beyaz küre sayısı $12x10^6$/L, trombosit $25x10^6$/L, periferik yaymada %70 lenfoblast, kemik iliğinde %90 L1 tipinde lenfoblast görüldü. Akan hücre ölçer incelemesi ile pre B-hücreli ALL tanısı konuldu. ALL Berlin-Frankfurt-Münster 90 protokolü başlanan hasta yüksek risk olarak değerlendirildi.

Kemoterapisi tamamlanan hasta düzenli takip altına alındı. Hastamız altı yaşında iken sağ ayak ikinci parmak tırnak yatağında kitle ile başvurdu. Ortopedi bölümü hastayı değerlendirdi, biyopsi aldı. Patolojik incelemede yüzeyi çok katlı yassı epitelle örtülü, subkütan dokuda matür kemik trabeküllerinin kıkırdak örtü ve dışta da fibröz doku ile çevrelendiği benign tümöral gelişim, osteokondrom olarak rapor edildi. Patoloji sonucuna göre parmak distal interfalangial eklemden ampute edildi.

Hastamız 12 yaşında iken sağ ayak üçüncü ve dördüncü parmak arasında sert kitle gelişmesi sebebiyle tekrar kitle çıkarıldı. Patoloji incelemesinde; çevre dokulardan düzgün sınırlarla ayrılan içerisinde fibröz bantlar bulunan mononükleer hücreler ve multinükleer dev hücrelerden oluşan tümöral yapı tanımlandı. Lokalize tipte TKDHT olarak rapor edildi.

Şu anda 15 yaşında olan hastamız ALL açısından 14 yıldır remisyonda, başka bir kitle bulgusu olmadan izlenmektedir. Olgunun yayınlanması için hasta ve ailesinden onam alınmıştır.

## Tartışma

Çocukluk çağında ALL tedavisiyle ilişkili sekonder kanserler uzun dönemde önemli bir problemdir. Tedavi sonrası sekonder kanser gelişimi için 5-10 yıl arasında bir süre geçmesi beklenir. Nörofibromatozis ve Li-Fraumeni sendromu olan olgularda sekonder solid kanserler sıklıkla beklenir (1). Hastamız bir yaşında ALL tanısı almış yüksek risk olarak değerlendirilerek yüksek doz kemoterapi almıştır. Tanıdan beş yıl sonra ayak parmağı tırnak yatağında patolojik olarak osteokondroma olarak tanımlanan benign bir kitle sebebiyle distal interfalangial eklem bölgesinden parmak ampütasyonu yapılmıştır. Bundan altı yıl sonra ilk ALL tanısından 11 yıl sonra aynı ayak üçüncü dördüncü parmak arasında bir kitle eksize edilmiş ve patolojik olarak TKDHT olarak tanımlanmıştır.

TKDHT; tenosinovyal dev hücreli tümör, pigmente nodüler tenosinovitis, ksantogranuloma, iyi huylu sinovioma ve sinovyumun fibröz ksantoması adları ile de anılan iyi huylu yumuşak doku tümörlerinin en sık görülenlerinden biridir. Biyolojik yapısı net değildir; neoplastik hastalık veya enflamatuvar lezyon olabileceği düşünülmektedir (3).

Literatürde ALL tedavisine sekonder tümörler olarak her iki tümör de bulunamamıştır (3-5). Her ikisi de malign karakterde olmasa da cerrahi ve amputasyon gerektirmesi sebebiyle önemlidir.

## Kaynaklar

1. Krystal JI, Fish JD. Evaluation, Investigations, and Management of Late Effects of Childhood Cancer. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, (eds). Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. Academic Press, 2016, p.656-75.
2. Witherspoon RP, Fisher LD, Schoch G, et al. Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. N Engl J Med 1989;321:784-9.
3. Ozben H, Coskun T. Giant cell tumor of tendon sheath in the hand: analysis of risk factors for recurrence in 50 cases. BMC Musculoskelet Disord 2019;20:457.
4. Köksal Y, Çalışkan Ü, Reisli İ, et al. A child with glomangioma and osteochondroma on the same leg: a case report. Turk J Cancer 2008;38:194-7.
5. Incesoy Özdemir S, Balkaya E, Önen AC, et al. A rare type of secondary cancer in a child with acute lymphoblastic leukemia: malignant fibrous histiocytoma. J Pediatr Hematol Oncol 2014;36:e121-4. doi: 10.1097/MPH.0b013e318290c65c.

# Rekürren Metastatik Wilms Tümörü Tedavisi Sonrası Gelişen ve Rekürrensle Seyreden Akut Miyeloid Lösemi Olgusu

**Dildar Bahar Genç[1], Arzu Akçay[2], Zeynep Yıldız Yıldırmak[1]**

*[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*
*[2]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Kanser tedavisi görmüş çocuklarda sekonder akut miyeloid lösemi (AML) prognozu oldukça kötü olan geç bir komplikasyondur. Patogenezde genetik eğilimin yanı sıra alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz-2 inhibitörlerinin kümülatif dozu risk faktörü olarak tanımlanmıştır (1). Burada metastatik nüks Wilms tümörü (WT) tedavisi sonrası AML gelişen, tam uyumlu kardeşten kök hücre nakli (KHN) yapıldıktan sonra nüks AML saptanan ve haploidentik KHN sonrası remisyonda izlenen bir olgu ve tedavi sırasında gelişen komplikasyonlar sunulmaktadır. Hasta ebeveynlerinden onam alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Beş yaş erkek hastaya Şubat 2015'te evre 3 WT tanısı konuldu ve National Wilms Tumor Study-5 (NWTS) regimen DD-4A (daktinomisin, adriamisin, vinkristin) kemoterapisi başlandı. Sekizinci haftada nefrektomi yapıldı ve hastaya 1.080 cGy (6*180 cGy) dozunda tüm batın ışınlaması yapıldı. Kemoterapinin 18. haftasında rutin kontrol ultrasonografide karaciğerde nodüler tarzda yaygın metastatik nüks izlendi. Biyopsi örneği WT metastazıyla uyumluydu. Hastaya NWTS-5 Relapse protokolü (stratum C) başlandı. Siklofosfamid, etoposid ve karboplatinden oluşan indüksiyon tedavisi sonrası karaciğer nodüllerinin sayısında ve boyutunda belirgin azalma izlendi. Rezeksiyon sonrası tam remisyon sağlanması ve patolojide canlı tümör hücresi olmaması sebebiyle radyoterapi uygulanmadı. Devam tedavisi olarak aynı ilaçlarla bir kür konsolidasyon, 4 kür idame tedavisi aldı. Hasta tedaviyi ancak %40 dozda ve uzun aralarla tolere edebildi, tedavi araları miyelosüpresyona bağlı olarak uzadı. Nüks tedavisi Temmuz 2017'de tedavi sonlandırıldı.

Kasım 2017'de hastada trombositopeni gelişti, kemik iliği aspirasyonunda %45 oranında miyelomonositer blastlar (AML M4-M5) saptandı. 11q23 delesyonu pozitifti. Hastaya AML-Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) protokolü başlandı. Fanconi anemisi için yapılan diepoksibütanlı kromozom analizi ve TP53 mutasyon analizi negatif olarak sonuçlandı. İki kür kemoterapi sonrası remisyona giren hasta allojeneik kemik iliği

transplantasyonu (KİT) için yönlendirildi. Nakil öncesi tarama testlerinde Tb-gold (quantiferon) pozitif saptanan ancak toraks tomografisi normal olan hastaya profilaktik izoniazid uygulandı. Mart 2018'de busulfan, melfalan ve siklofosfamid hazırlama rejimi ile tam uyumlu kardeşten toplanan kemik iliği kaynaklı kök hücre nakli yapıldı. Yüzde yüz donor kimerizmi sağlanan hastada naklin beşinci ayında AML nüksü saptandı. Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu yoktu, hastaya FLAG-IDA kürü başlandı. Hastanın septik şok sebebiyle yoğun bakım ihtiyacı oldu ancak aplazi çıkışı kontrol kemik iliği remisyonla uyumluydu. Hastaya ikinci kür FLAG ile beraber gemtuzumab ozogamisin ve defibrotid profilaksisi uygulandı. Sonrasında fludarabin, thiotepa, melfalan, rituksimab, ATG ve mezenkimal kök hücre içeren hazırlama rejimi ile HLA doku grubu 7/10 uyumlu anneden haploidentik kök hücre nakli yapıldı. Transplant sürecinde Tb-gold (quantiferon) pozitifliği için profilaktik izoniazid tekrar başlandı ve daha önceden almakta olduğu vorikonazol tedavisine de devam edildi. Nakil sürecinde rhinovirüs ve respiratuvar sinsisyal virüs Tip B enfeksiyonu, veno-okluzif hastalık, akut böbrek yetersizliği ve bilateral ileti ve sensörinöral tip işitme kaybı izlendi ve tedavileri uygun şekilde düzenlendi. Kontrol akciğer tomografisinde nodüler lezyonlar görüldü ve vorikonazole ek olarak amfoterisin-B, azitromisin ve non-spesifik antibiyoterapi tedavileri uygulandı. Göğüs hastalıkları kliniği tarafından klasik bronşiolit obliterans düşünülerek kortikosteroid tedavisi başlandı. Hastaya bronkoalveolar lavaj (BAL) yapıldı. Nakil sonrası üçüncü ayın sonunda ateş ile yatırılan ve kemik iliği remisyonda olan hastanın BAL örneği kültüründe izoniazid ve etambutol dirençli "mikobakterium avium kompleksi" (MAK) üredi. Hastaya siprofloksasin, klaritormisin, rifampisin ve amikasin tedavisi uygulandı. Amikasin iki ay sonunda, diğer tüberküloz ilaçları ise 12. ayda; tomografi bulguları ve kontrol BAL sonuçları normal bulunduktan sonra kesildi.

Hastamız WT tedavisi kesildikten sonra dört yıldır, AML için ikinci kök hücre nakli sonrası 27 aydır remisyonda izlenmektedir. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı düzeyi 95 mL/dakika/1,73 $m^2$'dir. Sağ kulakta çok hafif, sol kulakta orta dereceli sensörinöral işitme kaybı mevcuttur, işitme cihazı kullanmamaktadır. Uzun vadeli yan etkiler ve remisyon açısından poliklinik takibi devam etmektedir.

## Tartışma

Üç ilaçla (vinkristin/daktinomisin/daunorubisin) tedavi edilen evre 3 iyi histoloji WT olgularında sağkalım %90 düzeyindedir ancak bu grupta hastalık nüksettiğinde sağkalım beklentisi %50 düzeyine düşer. Hastamızda gözlenen metastatik ve tedavi altında progresif hastalık yaşam beklentisi açısından en olumsuz risk grubunu temsil etmektedir (2). Kanserden sağ kalan olgularda en korkulan yan etkilerden biri ikincil malignite gelişimidir. WT'nin ilk teşhisinden sonra ikincil malignitelerin kümülatif insidansını bildiren en geniş çalışmada 10. yılda, 20. yılda ve 30. yılda sırasıyla %0,6, %1,6 ve %3,8 oranında ikincil malignite saptanmıştır, 2851 WT olgusunda gelişen 34 malignitenin sadece dördü lösemidir (3). Uzun süreli izlemde, tüm kanserler sonrası tedavi ilişkili AML %1-6 oranında görülmektedir ve prognozu *de novo* AML olgularına göre daha kötüdür. Nüks AML olgularının ise ancak üçte birinde kür sağlanabilmektedir. Sağkalım, özellikle 11q23 yeniden düzenlemesi gibi yüksek riskli hastalık özellikleri olan veya daha önce allojeneik hematopoietik hücre transplantasyonu yapılmış olan hastalar için çok daha kötüdür. Tedavi kesiminden nükse kadar geçen süre önemli bir prognostik faktördür ve tam remisyon elde ettikten sonraki bir yıl içinde relaps gösteren hastalar için sağkalım yüzde 20'den azdır (1). Allojeneik kök hücre nakli bu hastalarda standart tedavi olarak önerilmektedir. Hastamız tanımlanan olumsuz prognostik faktörlerinin tümüne sahiptir. İlk tam uyumlu

kardeşten KİT sonrası kısa süre içinde nüks etmesine karşın ikinci ve anneden haploidentik KİT sonrası remisyon devam etmektedir.

Mikobakterium avium kompleksi suşları, dünyanın hemen hemen tüm bölgelerinde en yaygın pulmoner tüberkülöz dışı mikobakteri patojenleridir. Daha sık olarak immünosüprese olgularda pulmoner hastalık, lenfadenit, osteomyelit ve disemine enfeksiyonlarla seyreder. Hematopoetik kök hücre alıcılarında genel olarak atipik mikobakteri enfeksiyonlarının sıklığı %4 olarak saptanmıştır. Özellikle CD4 sayımı 200/mm$^3$'ün altında olan hastaların risk altında olduğu ve bu olgularda azitromisin profilaksisinin kullanılabileceği bildirilmiştir (4). Olgumuzda azitromisin tedavisi altında MAK izlenmiştir. Dirençli bir suş olması sebebiyle, böbrek fonksiyonları çok yakından izlenerek tedaviye aminoglikozid eklenmiş ve şifa sağlanmıştır.

## Sonuç

Rekürren metastatik WT tedavisi sonrası AML gelişen ve allojeneik KHN sonrası nüks eden ve haploidentik KHN sonrası tekrar remisyona giren hastamız MAK enfeksiyonundan da iyileşerek hayatına devam etmektedir.

## Kaynaklar

1. Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. Leukemia 2010;24:1422-8.
2. Malogolowkin M, Cotton CA, Green DM, et al. National Wilms Tumor Study Group. Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristine, actinomycin D, and doxorubicin. A report from the National Wilms Tumor Study Group. Pediatr Blood Cancer 2008;50:236-41.
3. Lee JS, Padilla B, DuBois SG, et al. Second malignant neoplasms among children, adolescents and young adults with Wilms tumor. Pediatr Blood Cancer 2015;62:1259-64.
4. Reilly AF, McGowan KL. Atypical mycobacterial infections in children with cancer. Pediatr Blood Cancer 2004;43:698-702.

# Akut Lenfoblastik Lösemi Hastasında Tedaviden Üç Yıl Sonra Gelişen Refrakter Burkitt Lenfoma

**Dildar Bahar Genç, Zeynep Yıldız Yıldırmak, Sema Vural**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemili (ALL) olgularda gözlenen ölümlerin neredeyse üçte biri toksisite ve sekonder malignitelere bağlıdır. Tifilit, nötropenik konakta perforasyon ve ölümle sonlanabilen ve acil müdahale edilmesi gereken klinik bir tablodur (1,2). Uzun vadeli izlemde ise ALL tedavisi alan hastalarda %1-10 oranında ikincil malignite izlenmektedir. En sık görülen neoplaziler akut miyeloid lösemi/miyelodisplastik sendrom ve merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleridir. ALL tedavisi sonrası non-Hodgkin lenfoma (NHL) gelişme oranı %0,1 olarak bildirilmiştir (3).

## Olgu Sunumu

Baş ağrısı, bulantı, kusma ve ateş yakınmaları olan 3 yaş 9 ay kız hasta derin anemi ve trombositopeni sebebiyle Temmuz 2013'te kliniğimize sevk edildi. Birinci derece kuzen evliliğinden doğan hastanın aile öyküsünde özellik yoktu. Gelişimi yaşına uygun olan hastada karaciğer 3 cm, dalak 4 cm palpabl idi, lenfadenopatisi yoktu. Başvuruda lökosit sayısı: 37.000/mm$^3$ iken periferik yaymada %85 oranında lenfoblastlar saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda %90 oranında L2 tipinde ve proB ALL immünfenotipinde lenfoblastlar görüldü. MSS tutulumu yoktu. Kemik iliği örneğinde t(4,11), t(9,22), t(12,21) ve t(8,14) negatif ve karyotipi normal bulundu. Başvuru sırasındaki ateşi için piperasilin-tazobaktam ve AALL0232 protokolü ile indüksiyon kemoterapisine başlandı. Ateşi 5. günde devam eden, kan kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olan ve karın ağrısı gelişen hastada tedavi meropenem ve vankomisin olarak değiştirildi. Tifilit ön tanısıyla oral beslenme kesilerek amfoterisin B eklendi. Derin nötropenisi devam eden hastada çekilen batın tomografisinde serbest hava görüldü. Acil operasyona alınan hastada çekumda perforasyon saptandı ve çekostomi açıldı. Rezeksiyon örneğinde malign hücre yoktu. Üç hafta gecikme ile klinik tablo düzeldikten sonra kemoterapisine devam edilebildi. Dört haftalık tedavi sonrasında antibiyotikler kesildi ve 6 ay sonra çekostomi kapatıldı. Reindüksiyon tedavisinin sonunda bir kez febril nötropeni sebebi ile yatışı oldu ve Nisan 2016'da tedavisini sorunsuz olarak tamamladı.

ALL açısından remisyonda izlenen hasta Mart 2019'da karın ağrısı ve karında şişlik sebebiyle hastanemize başvurdu. Tomografide invajinasyona sebep olan, 5x10 cm boyutlarında intraperitoneal kitlesel lezyon izlendi. Tru cut biyopsi örneği Burkitt lenfoma ile uyumlu bulundu. Hastanın florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi, MSS değerlendirmesi ve kemik iliği biyopsisinde gastrointestinal sistem dışında tutulum saptanmadı. Laktat dehidrogenaz: 628 U/L olan hasta, NHL-Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) sınıflamasına göre evre 3, R3 hastalıklı kabul edildi. Hastanın öyküsünde 38 yaş babaya Haziran 2018'de kolon adenokarsinomu tanısı konulduğu öğrenildi. İndeks olguda iki hematolojik malignite ve babadaki gastrointestinal sistem malignitesi sebebiyle DNA tamir bozukluğu (CMMRD) olasılığı düşünüldü (4). Vorphase +AA+BB+CC tedavisini alan hastada kısmi yanıt saptandı. Dördüncü kür sonrası, NHL-BFM-2012 protokolü önerilerine göre otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavi açısından kök hücre toplandı. Kemoterapi protokolü tamamlandıktan sonra rezeke edilen kalıntı kitlede canlı tümör pozitif saptandı. Hastanın postoperatif 1. haftadaki muayenesinde ve aynı gün yapılan tomografisinde sağ alt kadranda 5 cm ebadında nüks kitle izlendi. Hastaya sırasıyla rituksimab + ifosfamid/karboplatin/etoposid (ICE), rituksimab+CC, ibrutinib+rituksimab+ICE tedavileri uygulandı. Ara değerlendirmelerde bu kürlerin hiçbirine yanıt olmaması ve kemik iliği transplant merkezinin makroskopik rezidü ile nakil sürecine onay vermemesi sebebiyle hasta tekrar opere edildi ve tam rezeksiyon sonrası hızla otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavi uygulandı (5). Ancak nakilden 3 ay sonra tekrar lokal nüks saptandı. Hastaya palyatif olarak deksametazon, vinkristin ve siklofosfamid verildi. Kemoterapi bitiminde hastada posterior reversibl lökoensefalopati tablosu (PRES) gelişti, MSS tutulumu dışlanarak antihipertansif ve antiepileptik tedavi ile PRES kontrol altına alındı ancak hasta progresif hastalıkla kaybedildi. Hastanın MLH-1 ve MSH-2 analizi normal saptandı. PMS ve MSH-6 çalışılamadı. Olgu sunumu için hasta ebeveynlerinden onam alınmıştır.

## Tartışma

ALL'da sağkalım %90 düzeyine ulaşmıştır ancak akut ve kronik tedavi toksisitesi hala önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Hastamızda ALL indüksiyon tedavisinde gelişen tifilit ve çekum perforasyonu ciddi morbiditeye ve tedavi gecikmesine sebep olmuştur. Standart kemoterapi uygulamaları sonrası beklenenden daha ağır toksisite gözlenmesi kanser predispozisyon sendromlarının bir bulgusu olarak bildirilmiştir. Hastamızda ALL tedavisi sırasında ağır tifilit, NHL tedavisi sırasında ise PRES gözlenmekle beraber, diğer kemoterapi yan etkileri beklenen düzeylerde seyretmiştir.

ALL tedavisi sonrası NHL gelişimi son derece nadirdir (3). Hastamızda her iki malignitenin de B hücreli olması overlapping bir antitenin nüksünü akla getirmektedir ancak karşılaştırmalı patolojik incelemelerle bu olasılık dışlanmıştır. Babada erken yaşta tanı konulan kolon kanseri ayırıcı tanıda DNA tamir bozukluğu sendromlarını ve bu tabloya bağlı ikincil primer maligniteyi düşündürmektedir. Tanımlanan dönemde hastanemizde PMS-2 ve MSH-6 gen analizlerinin çalışılamaması bir eksikliktir.

Yeni tanı konulan Burkitt lenfomada ileri evrede dahi sağkalımın %90 düzeyinde olmasına karşın nüks olgularda prognoz son derece kötüdür (5). Hastamızda hem primer tedaviye hem de kurtarma tedavilerine yeterli yanıt alınamamıştır. Her ne kadar hastamızda dökümante edilemese de, DNA tamir bozukluk sendromlarında antineoplastik ajanların etki mekanizması olan DNA hasarlama ve tamir sisteminde

disregülasyon olduğundan kemoterapi rezistansı söz konusudur. Hastamızda Bruton kinaz inhibitörü (ibrutinib) ve anti-CD20 antikoru (rituksimab) ile tedavi kombinasyonlarına da yanıt alınamamıştır.

## Sonuç

ALL tedavisi sırasında tifilite bağlı perforasyon oldukça nadir ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Tedavisi biten hastaların remisyon izlemlerinin yanı sıra sekonder maligniteler açısından izlemi de devam etmelidir.

## Kaynaklar

1. Xia R, Zhang X. Neutropenic enterocolitis: A clinico-pathological review. World J Gastrointest Pathophysiol 2019;10:36-41.
2. Kızılocak H, Okcu F. Late effects of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. Turk J Haematol 2019;36:1-11.
3. Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, et al. Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2013;31:2469-76.
4. Urganci N, Genc DB, Kose G, et al. Colorectal Cancer due to Constitutional Mismatch Repair Deficiency Mimicking Neurofibromatosis I. Pediatrics 2015;136:e1047-50.
5. Burkhardt B, Taj M, Garnier N, et al. Treatment and outcome analysis of 639 relapsed non-Hodgkin lymphomas in children and adolescents and resulting treatment recommendations. Cancers (Basel) 2021;13:2075.

# T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sonrası Gelişen Anaplastik Astrositom: Olgu Sunumu

Dilvin Çelik Ateş, Arzu Akyay

*İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği, Malatya*

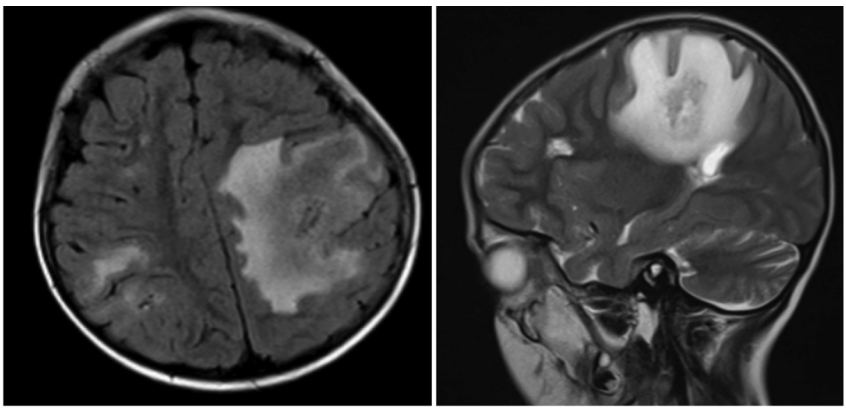
## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığıdır (1). Çocuklarda ALL tedavisi %90'a yaklaşan hayatta kalma oranları ile oldukça başarılıdır (2). Böylece uzun sağkalım oranları sebebiyle hastalar uzun dönemde tedaviye bağlı ortaya çıkan yan etkiler ile yaşamak zorunda kalmaktadır. Bu olgu sunumunda, T-hücreli ALL (TALL) tedavisi sonrası anaplastik astrositom tanısı alan hastamızı sunmayı amaçladık.

## Olgu Sunumu

Üç yaşında kız hasta, Eylül 2014 tarihinde eklem ağrısı şikayetiyle başvurdu. Hastanın özgeçmişinde, 1 yıl önce ateşli havale geçirme, soygeçmişinde anne-baba arasında 1. derece akrabalık mevcuttu. Tetkiklerinde hiperkalsemi bulunan hastanın (Ca: 13,8 mg/dL) yapılan kemik iliği aspirasyonu ve akım sitometri sonucuyla TALL tanısı kondu. TRALL BFM 2000 medyan risk protokolü alan hastanın kemik iliği sitogenetik sonucunda 46,XX,t(7:14)(p15;q11),del(11)(q14qter) bulunurken FISH sonucunda t(4;11), t(9:22) saptanmadı. Protokol M tedavisi sırasında dirençli burun tıkanıklığı şikayeti olan hastanın nazal muayenesinde burun kanalının kitle ile tıkalı olduğu ve septum perforasyonu olduğu görüldü. Kitleden alınan biyopsinin kültüründe aspergillus flavus üremesi üzerine varikanozol tedavisi başlandı. Protokol 2'nin 2. vinkristin dozundan sonra hastada alt ekstremitelerde güç kaybı ve hiponatremi (Na: 126 mmol/L) gelişti. Nörolojik muayenede derin tendon refleksleri alınamayan hastanın duyusal sinir ileti çalışmasının polinöropati ile uyumlu olması sebebiyle tedavisindeki bir doz vinkristin yapılamadı ve B6 vitamini 250 mg/gün başlandı. Hiponatremi açısından bakılan idrar sodyumunun (183 mmol/L) yüksek olması ve volüm yükünün olmaması sebebiyle serebral tuz kaybı düşünüldü. Santral sinir sistemi patolojileri ve metabolik hastalıklar açısından çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) periventriküler alanda lökomalazi dışında patoloji tespit edilmezken, bakılan kan-idrar aminoasitleri normal sınırda değerlendirildi. Hastaya 12 Gy profilaktik kraniyal radyoterapi (RT) sonrası idame tedavisi varikanozol ile birlikte planlandı. İdame kesildikten 4 yıl sonra hasta 9 yaşında iken sağ kolda atma ve sağ tarafta güç kaybı şikayeti ile başvurdu. Fokal konvülsiyonu olan hastada fokal odak olduğu düşünülerek beyin MRG çekildiğinde sol pariyatel lopta 33x22 mm kontrastlanan etrafı ödemli

kitle tespit edildi (Şekil 1). Anti-ödem tedavisi için mannitol ve deksametaksazon, nöbetleri için zanisetam 10 mg/kg dozda başlandı. Kemik iliği aspirasyonunda ALL açısından remisyonda olduğu görüldü. Biyopsi sonucu evre 3 anaplastik astrositom olarak değerlendirilen hastanın immünohistokimyasal çalışmasında, sinaptofizin, EMA, p53, IDH-1, BRAF negatif bulundu. Spinal tutulumu olmayan hastaya kraniyal törapatik RT ve eş zamanlı temazolamid tedavisinden 3 hafta sonra lomustin, prednol, vinkristin tedavisi başlandı. Kemoterapi sonrasında pansitopeni sebebiyle takip ediliyor. Hasta ailesinden yayın yapmak üzere onam alındı.



**Şekil 1.** Solda posterior parietalde 3x2 cm boyutta etrafında belirgin ödemi bulunan ve kontrastlanan lezyon izlenmektedir

## Tartışma

ALL geliştirilmiş tedavi başarısı ile yüksek sağkalıma sahip bir hastalıktır. Türkiye'de Ocak 2000'den bu yana, pediatrik hematoloji-onkoloji merkezlerinin çoğunda BFM-Türk (TR) ALL 2000 olarak adlandırılan ALL BFM-95 protokolünün değiştirilmiş bir versiyonunu kullanmaktadır (3). TRALL BFM 2000 prokolünde B ALL hastalarında methotraksat dozunun 5 gr/$m^2$ yerine 1 mg/$m^{2'}$den verilmesi ALL BFM-95 protokolünden farkıdır. ALL tedavisi sonrası uzun dönemde yaşayanlar, miyelodisplastik sendrom, akut miyeloid lösemi, meme kanseri, melanom, santral sinir sistemi tümörleri, Hodgkin dışı lenfomalar, parotis ve tiroid bezi karsinomları gelişimi için yüksek risk altındadır (4). Anaplastik astrositomlar, merkezi sinir sisteminde glial hücrelerden köken alan evre 3 olarak derecelendirilen tümörlerdir (5). Gelişebilecek maligniteler açısından uzun dönem değerlendirmeler ve bu hastaların bildirimleri tedavilerin yeniden değerlendirilmesi açısından önemli rol oynamaktadır. Hayatta tutmaya çalıştığımız hastalarda, hastalık atlatıldıktan sonra gelişecek problemler ile çocuklar erken yaşlarda baş başa kalmaktadır. Bu olgu sunumumuzda TALL tedavisinden 4 yıl sonra gelişen anaplastik astrositom olgusunu sunduk. İlerleyen zamanlarda geç dönemde ortaya çıkan yan etki ve maligniteye neden olan ilaçlar ile ilgili çalışmaların yapılması kaçınılmazdır. Böylece hastaların ilaç tedavileri modifiye edilerek yan etkilerin azaltılması hedeflenebilir. Bunun için öncelikle oluşan yan etkilerin takibi için uzun dönem izlem planları yapmak ve oluşan problemleri bildirmek önem taşımaktadır.

## Kaynaklar

1. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). Cancer 2008;112:416-32.
2. Hunger SP, LU X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol 2012;30:1663-9.
3. Hazar V, Karasu GT, Uygun V, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: factors influencing treatment and outcome: a single center experience. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32:e317-22.
4. Pui CH, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of longterm survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2003;349:640-9.
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol 2016;131:803-20.

# T-ALL Sebebiyle Yapılan Allojenik Kök Hücre Nakli Sonrasında Gelişen Tedavi İlişkili AML Olgusu

Gizem Zengin Ersoy[1], Ceyhun Bozkurt[2]

*[1]Altınbaş Üniversitesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Çocuk Kök Hücre Nakli Ünitesi, İstanbul*
*[2]İstinye Üniversitesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Çocuk Kök Hücre Nakli Ünitesi, İstanbul*

## Giriş

Tedavi ilişkili miyeloid neoplaziler (t-MN) Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2008 sınıflamasında tedavi ilişkili akut miyeloid lösemi (t-AML), tedavi ilişkili miyelodisplastik sendrom (t-MDS) ve t-MDS/miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) olarak üç sınıfa ayrılmıştır (1). t-MN insidansı kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarındaki gelişmeler ile kanser hastalıklarından sağkalım oranları artmasına bağlı olarak artmaktadır (2). İlk kez 1989'da Pui ve ark. (3) tarafından akut lenfoblastik lösemi (ALL) sonrasında AML gelişimi tanımlanmış ve T-hücreli ALL tedavisinden sonra bu riskin arttığı belirtilmiştir. Daha sonra bu durum başka bir yayında yüksek doz ve sık aralıklarla epipodofillotoksin (etoposid) kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (4). Günümüzde alkilleyici ajanların ve topoisomeraz II inhibitörlerinin (epipodofillotoksin ve antrasiklinler) en büyük risk faktörlerinin oluşturduğu bilinmektedir (5). Sitotoksik tedavinin direkt mutasyonal olaylara yol açtığı ya da artmış mutasyonal yatkınlığı olan bir miyeloid klon seçerek malin progresyona neden olduğu düşünülmektedir. Hastalık çeşitli klinik spektrumlarda görülebilmektedir ve genellikle kötü prognozla ilişkilidir (6). Kliniğimize yüksek riskli T-ALL sebebiyle başvuran ve allojenik kök hücre nakli yapıldıktan 4 yıl sonra miyelodisplastik sendrom (MDS) zemininde gelişen AML tanısı alarak ikinci nakili yapılan bir olgu tedavi ilişkili AML/MDS'ye dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur. Sunum için hasta ailesinin onamı alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Dört yaşında erkek hasta ilk kez Ocak 2016'da dış merkeze 15 gün önce başlayan boyunda ele gelen şişlik ve soğuk algınlığı şikayetiyle başvurmuş. Burada lökosit sayısı: 389.000/mm$^3$ saptanarak lökoferez başlanmış. Sonrasında kemik iliği aspirasyonu yapılarak T-hücreli ALL tanısı alan hastaya ALL-IC BFM 2009 protokolü başlanmış. Protokole göre 8. gün mutlak nötrofil sayısı 7.600/mm$^3$ olan hasta steroid yanıtı kötü olarak kabul edilmiş. On beşinci gün kemik iliğinde %20; 33. gün kemik iliğinde %1,8 lenfoblastı olan hasta kardeş uygun donörü olmadığı için akraba dışı donörden kök hücre nakli yapılması amacıyla merkezimize kabul edildi.

Hastanın tedavisine ALL-IC-Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 2009 protokolü yüksek risk kolu ile devam edildi. Remisyonu sağlanan hastaya akraba dışı 9/10 uyumlu donörden TVI (total vücut ışınlama) ve etoposid içeren miyeloablatif hazırlık rejimi uygulanarak allojeneik kök hücre nakli yapıldı. Akut graft versus host hastalığı (aGVHD) profilaksisi ATG, siklosporin A ve metotraksat ile yapıldı. Birinci ay kimerizmi %99 saptanan ve komplikasyonsuz izlenen hastanın dördüncü aydan itibaren kimerizm kaybı izlendiği için immünosüpresif tedavileri kesilerek donör lenfosit infüzyonu (DLI) uygulaması başlandı. Toplamda 10 kez DLI uygulaması yapılan hastanın Ekim 2017'den itibaren %99 kimerizm oranıyla poliklinik takiplerine devam edildi.

Dört yıl sonra poliklinik takibinde anemi ve trombositopenisi saptanan hastanın kemik iliği aspirasyonunda %3 blast görüldü, remisyonda saptandı. Ancak takiplerinde trombositopeninin sebat etmesi üzerine hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisinde MDS zemininde gelişen AML saptandı. Hastaya AML-BFM 2013 protokolü başlanarak remisyon sağlandı. Hastaya Temmuz 2020'de tekrar tam uyumlu akraba dışı vericiden bu kez busulfan, siklofosfomid ve melfalan içeren hazırlık rejimi verilerek $4,96x10^6$ kg CD34+ hücre ile allojeneik kök hücre nakli gerçekleştirildi. aGVHD profilaksisi siklosporin ve metotraksat ile yapıldı. Nötrofil engrafmanı +14. gün, trombosit engrafmanı +28. günde gerçekleşti. Kök hücre nakli sonrası ikinci ayda idrar yaparken yanma ve suprapubik ağrı şikayetleri olan hastanın idrarda BK virüsü saptandı (12.000.860.000 kopya/mL). Birer hafta arayla toplam 3 kez intravenöz sidofovir uygulaması sonrasında hastanın şikayetlerinde ve BK virüs kopya sayısında azalma görüldü. Hastanın aynı dönemde gelişen CMV viremisi için valgansiklovir tedavisi aldı. Ek komplikasyon izlenmeyen hastanın immünosüpresif tedavisi nakil sonrası 6. ayında kesildi. Hastamız nakil sonrası birinci yılında sağlıkla izlenmektedir.

## Tartışma

ALL tanısı almış çocukların 10-15 yıllık izlemde sekonder AML geliştirme riski %1 olarak tanımlanmıştır. Klinik bulgular ve sitogenetik anomaliler heterojendir ve kullanılan sitotoksik ajanlarla ilgili olduğu düşünülmektedir (5). Hijiya ve ark. (5) tarafından yapılan, St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde 1962 ve 1998 yılları arasında ALL tanısı ve tedavisi almış 21 yaş altında 2169 hastanın ortalama 18,4 yıllık izlem süresi olan bir çalışmada; 123 hastada sekonder neoplazi görüldüğü bunun 46'sını miyeloid malignitelerin oluşturduğu saptanmıştır (5). Bu çalışmada miyeloid malignitelerin kümülatif insidansının 30 yıllık izlemde %2,19 olduğu gösterilmiştir. İlk 5 yılda risk normal popülasyona göre 395 kat artış göstermektedir (5). 1975-2007 arasında MD Anderson Kanser Merkezi'nde kanser tedavisi alan 2589 çocuktan 22'sinde t-MDS/AML saptanmıştır (6). Bu hastalarda t-MDS/AML tanısına kadar olan ortalama latent süre 4,1 yıl olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, hastaların aldıkları tedaviler ve yaşam süreleri de incelenmiştir. Üç hasta destek tedavisi alırken, 5 hastada indüksiyon kemoterapisi ve kök hücre nakli, 5 hasta AML tedavisi ve kök hücre nakli, 4 hastaya ise sadece kök hücre nakli uygulanmıştır. İki yıllık sağkalım süreleri incelendiğinde aralarında anlamlı fark ($p=0,85$) saptanmamakla birlikte AML kemoterapisi ve kök hücre nakli yapılan grupta %40 diğer gruplarda ise %20 civarında olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, *de novo* AML olgularıyla t-AML/MDS olguları da karşılaştırılmış; *de novo* olgularda sağkalım ($p<0,0001$) ve tam remisyon ($p=0,03$) oranlarının daha iyi olduğu belirlenmiştir (6).

2020 yılında yayınlanan bir derlemede; t-AML'deki temel problemin genotoksik kemoterapi ilaçları tarafından indüklenen kanser olduğu belirtilmiştir. T-AML oluşumunda; progenitör hücrelerin transformasyonu ve

kemik iliği mikro çevresinin bozulması olarak iki mekanizma üzerinde durulmuştur. Platinyum deriveleri, antimetabolitlerin ve taksanların t-AML oluşumuna daha az yol açtığı söylenmiştir (7). BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, BRIP1, PALB2, RAD51C ve ERCC4 gibi DNA tamir genlerinde edinilmiş genetik hasarlar da t-AML hastalarında gösterilmiş olup, genotoksik ajanların karsinojenik etkilerini desteklemektedir (7).

Birinci kök hücre nakli sonrası dördüncü yılında t-AML ile başvuran hastamızda öncelikle kemoterapi ile remisyon sağlanmış, sonrasında ikinci kök hücre nakli yapılmıştır. Yapılan incelemelerde sitogenetik bozukluk saptanmamıştır. Ancak, sitotoksik ajanların bu hasta grubunda yol açmış olabileceği genetik anomalilerin araştırılması önemlidir. Ülkemizde de kanser tedavisinin başarılı uygulamaları sonucunda, uzun dönem sağkalım oranları artmıştır. Bu hastaların mutlaka sekonder neoplaziler açısından izlenmesi, yatkınlıklarının araştırılması, kemoterapi protokollerinin bu sitotoksik ajanların kullanımının azaltılmasına yönelik düzenlenmesi gerekmektedir.

## Kaynaklar


1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009;114:937-51.
2. Larson RA. Cytogenetics, not just previous therapy, determines the course of therapy-related myeloid neoplasms. J Clin Oncol 2012;30:2300-2.
3. Pui CH, Behm FG, Raimondi SC, et al. Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. N Engl J Med 1989;321:136-42.
4. Pui CH, Relling MV, Rivera GK, et al. Epipodophyllotoxin-related acute myeloid leukemia: a study of 35 cases. Leukemia 1995;9:1990-6.
5. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. JAMA 2007;297:1207-15.
6. Aguilera DG, Vaklavas C, Tsimberidou AM, et al. Pediatric therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia: the MD Anderson Cancer Center experience. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:803-11.
7. Belitsky G, Fetisov T, Kirsanov K, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and its prevention. Am J Blood Res 2020;10:416-33.

# İzole Testis Relapsı Gelişen Miyeloid Sarkom Tanılı Çocuk

**Mustafa Büyükavcı[1], Zuhal Keskin Sarılar[2], Mehmet Koç[3], Mehmet Fatih Orhan[1], Fazlı Erdoğan[4]**

*[1]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Sakarya*
*[2]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Erzurum*
*[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya*
*[4]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara*

## Giriş

Herhangi bir hematolojik anormalliği olan kişide miyeloid sarkom (granulositik sarkom, kloroma) olgunlaşmamış hücreler şeklinde kemik iliği dışında görülür (1). Kemik iliği tutulumu olmaksızın miyeloid sarkom tanısıyla tedavi edildikten sonra izole testis relapsı gelişen bir çocuk olguyu hasta onamı alınarak sunuyoruz.

## Olgu Sunumu

Dört yaşındaki erkek çocuk, saçlı deride şişlik yakınmasıyla başvurdu. Ailesi, 5 ay önce ortaya çıktığını ve cildiye hekimlerince çeşitli tedaviler aldığını ifade etti. Antropometrik ölçümleri normal olmakla birlikte son bir aydır yaklaşık 5 kg'lik vücut ağırlığı kaybı vardı. Özgeçmiş ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Vital bulguları normal sınırlarda idi. Fizik muayenede; saçlı deride sol parietotemporalde 7x8 cm yuvarlak, sert, ağrısız, üzeri eritemli, kurutlu lezyon ve sol postaurikuler bölgede 7x8 cm ebatında ağrısız, ısı artışı olmayan, fikse, sert, lobüle kitle mevcuttu. Ateş: 36,8 °C, nabız: 108/dk, solunum sayısı: 24/dk, kan basıncı: 90/60 mmHg idi. Tam kan sayımında beyaz kan hücresi: 5.500/µL, hemoglobin: 11,9 g/dL, trombosit sayısı: 393.000/µL ve serum biyokimyasal değerleri normal sınırlarda idi. Eritrosit sedimantasyon hızı 20 mm/h idi. Kemik iliği ve beyin omurilik sıvısı tutulumu yok idi. Sol paryetal bölgedeki kitlenin eksizyonu sonrası patolojik olarak miyeloid sarkom tanısı aldı. Akut miyeloid lösemi (AML)- Berlin-Frankfurt-Münster protokolüne uygun olarak kemoterapi alan olgunun tedavi bitiminden 15 ay sonra sol testiste büyüme olduğu gözlendi. Tru-cut biyopsi yapıldı ve miyeloid sarkom relapsı olduğu saptandı. Bu sırada kemik iliği tutulumu olmayan olguya İDA-FLAG (idarubisin: 12 mg/m$^2$/gün x 3, fludarabin: 30 mg/m$^2$/gün x 4, sitarabin: 2 g/m$^2$/gün x 4) rejimi başlandı. İkinci kürden sonra gelişen miyelosüpresyonun uzun sürmesi sebebiyle tedaviye devam edilemedi. Bilateral testislere 23,4 Gy radyoterapi uygulandı. Verilen iki kür kemoterapi ve radyoterapi sonrasında sol testis volümü küçüldü ve 3 yıllık izlem süresinde remisyonda kaldı.

## Tartışma

AML-M5 tedavisi alan ve hematopoetik kök hücre nakli yapılan bir çocukta, kemik iliği nüksü olmadan önce barsakta sonra kardiyak miyeloid sarkom ile nüks eden bir hasta Kocaeli'den rapor edilmiştir (2). Görüntülemeler her zaman nüksü yakalayamayabilir. Nitekim sintigrafik olarak testis torsiyonu olmasına karşın patolojik olarak testiste lösemik infiltrasyon da olabilir (3). Bu nedenle patolojik tanı öncelenmelidir.

Testisler, muhtemelen büyük moleküler ağırlıklı bileşiklerin seminifer tübüle girişini engelleyen kan-testis bariyeri sebebiyle uzun zamandır lösemide kullanılan ilaçlara karşı farmakolojik sığınak içerisindedir (4). Bu nedenle, lösemi tedavisi alan hastalarda ailelere çocuklarını banyo yaptırmaları sırasında testislerine dikkat etmelerini, anormal bir durum olduğunda derhal başvurmaları öğütlenmelidir. Bunun yanı sıra da lösemili çocuklar remisyonda iken poliklinik takiplerinde testis muayenesi fizik muayenenin bir parçası olarak ihmal edilmemelidir.

## Sonuç

Miyeloid sarkom (granulositik sarkom, kloroma); akut non-lenfoblastik lösemi ile ya da öncesinde görülen nadir solid bir tümördür. Erken tanı esastır. Böylece erken tedavi ile daha uzun yaşam süresi sağlanacaktır.

## Kaynaklar

1. Akyol S, Atalay FO. Primary myeloid sarcoma of ovary: a case report and review of the literature. Turkish J Pathol Published online 2020. doi:10.5146/tjpath.2020.01517
2. Babaoğlu K, Azizoğlu M, Başar EZ, et al. Myeloid sarcoma of the heart: Extramedullary relapse of acute myeloblastic leukemia, presenting with complete heart block and atrial flutter after second allogeneic stem cell transplantation. Echocardiography Published online May 21, 2021:echo.15095. doi:10.1111/echo.15095
3. Eren MŞ, Koç M, Ören H, et al. Testis scintigraphy in a patient with acute lymphoblastic leukemia. Molecular Imaging Radionucl Ther 2014;23:35-8.
4. Nguyen HTK, Terao MA, Green DM, et al. Testicular involvement of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: Diagnosis, biology, and management. Cancer Published online May 25, 2021:cncr.33609. doi:10.1002/cncr.33609

# Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sırasında Gelişen ve Tanının Dokuzuncu Yılında Ölüme Neden Olan Kardiyotoksisite

Nazan Sarper[1], Emine Zengin[1], Kadir Babaoğlu[2]

*[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli*
*[2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Kocaeli*

## Giriş

Kemoterapinin akut ve kronik yan etkileri kaçınılmazdır. Burada sık enfeksiyonlar ve kardiyotoksisite geliştiren hasta tartışılmıştır.

## Olgu Sunumu

Üç buçuk yaşında kız hasta bir hafta önce başlayan karın ağrısı, kusma, ateş, halsizlik, kabızlık, bacak ağrısı, yürüyememe sebebiyle getirildi. Büyüme ve gelişmesi, fenotipi doğaldı. Solukluğu, sol submandibular lenfadenopatisi vardı, karaciğer ve dalak kot kavisini sırasıyla 2,5 cm ve 5,5 cm geçiyordu, kollarında az sayıda peteşi mevcuttu. Hemoglobin: 3,3 g/dL, beyaz kan hücresi: 26.300/µL, mutlak nötrofil sayısı: 689/µL, trombosit sayısı: 8.800/µL saptandı.

Periferik yayma ve kemik iliği incelemesi ile prekürsör B-akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı aldı. Kemik iliği %100 lenfoblastlar ile infiltre idi ve blastlarda CD10, CD19, CD22 pozitifti. Merkezi sinir sistemi ve mediasten tutulumu yoktu. 23.01.2004'te hastaya BFM 90 ALL protokolünden uyarlanmış TRALL-2000 protokolü başlandı. Prednizolon yanıtı iyiydi, 15. gün kemik iliği morfolojisi M3 olmakla birlikte 33. gün remisyona girdi. Orta risk grubu protokolü aldı. Hastanın çok sayıdaki enfeksiyon atakları sebebiyle Protokol I'in ikinci yarısı 3 hafta gecikme ile başlatılabildi. Dört günlük iki Ara-C bloğu sonrası da aynı nedenle kemoterapiye dört hafta ara verilmek zorunda kalındı. Protokol M'de 1 g/m$^2$'den 4 doz metotreksat aldı ve bir hafta gecikmeyle protokol tamamlandı. Protokol II sırasında da ateşli nötropeni, ağız yarası, herpes labialis, tırnak kenarlarında yaralar gelişti. Çok sık antibiyotik, antifungal, antiviral kullanıldı, ateşli dönemler uzadı. IgA normal (73,4 mg/dL), IgG (510 mg/dL) ve IgM (34,8 mg/dL) biraz düşük bulundu. Protokol II, faz 1 sonunda ateşli nötropeni sırasında supraventriküler taşikardi (SVT) geçirdi ve adenozin uygulandı. Hasta dijitalize edilmiş, propranolol başlanmıştı. Ekokardiyografisinde hafif mitral yetersizlik, ejeksiyon fraksiyonu (EF) %58, kısalma fraksiyonu %30, sağ ventrikül komşuluğunda 9 mm kalınlığında perikardiyal efüzyon saptandı. İzlemde sinüs taşikardisi dışında SVT atağı gözlenmeyince antiaritmik tedavi kardiyolog

önerisiyle sonlandırıldı. Protokol II, faz 2'nin ilk Ara-C bloğundan sonra ateş, solunum sıkıntısı, takipne (52/dk) gelişti, akciğer tabanlarında solunum sesleri azalmıştı, toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sol alt lobda pnömonik konsolidasyon ve bilateral plevral efüzyon saptandı, iv sıvısı kısıtlandı. Tüberkülozu dışlamak için açlık mide sıvıları alındı. Tedavi dozunda co-trimaksazol, meropenem, teicoplanin, lipozomal amfoterisin B uygulandı. Nazal oksijen altında $SPO_2$ %95 olsa da solunum sayısı zaman zaman 36-76 dk arasında değişti. Plastik cerrahi tırnak kenarlarındaki yaralar için antiseptikli banyolar ve silverdin krem önerdi. Solunum sıkıntısı devam edince meropenem sonlandırılıp klaritromisin eklendi. PPD negatifti, eritrosit çökme hızı 28 mm/saat bulundu. İki hafta süreyle verilen antibiyotiklerle tablo gerilemeyince, mikrobiyolojik olarak tüberküloz ispatlanmasa da 02.12.2004 tarihinde antitüberküloz ilaçlara (izoniazid, rifampisin, pirazinamid) geçildi. Toraks BT'de, solda pnömonik infiltrasyon ve minimal pnömotoraks, sağda daha fazla olmak üzere ilk görüntülemeye göre azalmış da olsa iki taraflı plevral efüzyon saptandı. Uzun süren, zor kontrol altına alınan enfeksiyonlar, el, ağız yaraları, mukoza lezyonları, akciğer enfeksiyonu, kardiyotoksisitesi göz önüne alınarak son dört Ara-C verilmeden tedavinin 11. ayında idameye geçildi; bu sırada nötrofil sayısı 2.570/µL ve kemik iliği remisyondaydı. İki hafta sonraki kontrolde solunum sayısı 60/dk idi, akciğerde ral yoktu, dinleme bulguları normaldi, hastada gece terlemesi olduğu belirtildi. Telegrafide kardiyotorasik indeks %50'nin üstündeydi. Plevral sıvı sebebiyle 2 mg/kg/gün prednizolon başlandı ve beş günlük tedavi sonunda efüzyon kayboldu. Tedavinin 12. ayında tekrarlanan ekokardiyografide tüm kalp boşluklarında genişleme, sol ventrikül duvar hareketlerinde azalma, sistolik fonksiyonlarda bozulma, grade II mitral ve triküspit yetersizliği ve orta pulmoner yetersizlik, minimal perikard efüzyonu ve pulmoner hipertansiyon saptandı; EF %15-20 idi. Enalapril, furosemid ve digoksin başlandı. Serum troponin I normal sınırda, brain natriüretik peptit düzeyi ise 1.500 pg/mL bulundu. İdame sırasında da mukozit, üst solunum yolu enfeksiyonu, ishal gibi nedenlerle metotreksat ve purinetole 1-3 haftalık aralar verildi ve tam dozlara ulaşılamadı. Pirazinamid iki ay, izoniazid ve rifampisin yedi ay kullanıldı. Kardiyomiyopati sebebiyle karnitin ve koenzimQ10 da tedaviye eklendi. İzlem sırasında düz yolda daha uzun süre yürüyebilmekte ancak merdiven çıkmakta zorlanmaktaydı. Antiagregan dozda aspirin, aldakton, karvedilol da tedaviye eklendi, serum digoksin düzeyleri kontrol edildi. Toplam 240 mg/$m^2$ antrasiklin kullanıldı. İdame sonrası KTA 68-80/dk değişiyordu, apekste mitral yetersizliğe bağlı 3/6 pansistolik üfürüm duyuluyordu. Lösemi birinci remisyonda kaldı ancak hasta 12 yaşında kalp transplantasyonu şansı elde edemeden dilate kardiyomyopatiye bağlı kalp yetersizliği sebebiyle kaybedildi.

## Tartışma

Hastanın 3,5 yaşına kadar enfeksiyona yatkınlığı yokken, kemoterapide ciddi gecikmelere neden olan ve güç kontrol altına çok sayıda enfeksiyon geçirmiş ve kardiyotoksisite geliştirmiştir. Sitotoksik ilaçların metabolizmasını veya vücuttan atılımını değiştiren polimorfizmler (CYP3A4rs2242480C>T ve OAT4 rs11231809T>A) ilaç toksisitesini artırabilir. İmmün/enflamatuvar yanıt ile ilişkili genler (TLR2 rs4696480T>A and IL-6 rs1800796C>G) nötrofil mobilizasyonunu ve işlevini etkileyebilir. Bunların tanı sırasında saptanması ile kemoterapi dozlarının azaltılması ve daha iyi destek bakım sağlanması ile ölümlerin önlenebileceği ve kaynak tasarrufu da sağlanacağı ileri sürülmektedir (1). Çocukluk çağındaki ALL olgularında %2,34 oranında klinik bulgu veren kardiyak toksisite bildirilmiştir. Kardiyotoksisitenin patogenezinde ağırlıklı olarak serbest radikallerde ve lipid peroksidasyon ürünlerinde artış ve antioksidan enzimlerde azalma

sorumlu tutulmaktadır. Superoksit radikallerinin hücre hasarı yaptığı, miyokartta proteolizis, nekroz, apoptozis ve fibrozise neden olduğu ileri sürülmektedir (2). Olgu her kür öncesi ekokardiyografi yapılarak izlenmiş ancak akut dönemde kardiyomiyopati gelişmiştir. Kardiyolog tarafından destek tedaviler verilerek izlenmesine karşın konjestif kalp yetersizliği gelişmiş, efor kapasitesi azalmış olarak 8,5 yıl yaşamıştır. Toplam antrasiklin dozu 240 mg/m$^2$ olup toksik doz aşılmamıştır. Ancak 100 mg/m$^2$ dozlarda dahi toksisite geliştiren hastalar bildirilmektedir (3). Aritmi, sol ventrikül büyümesi, pulmoner kapak darlığı gibi bazı değişikliklerin geri dönüşümlü olmadığı, hatta zamanla kötüleştiği bildirilmektedir. Hastada tedavi sırasında EF'deki ileri derecede azalma miyokard hasarının ağırlığını göstermektedir. Antrasikline duyarlık yaratan polimorfizmlere ilişkin genetik çalışma yapmak mümkün olmamıştır. Bazı genetik polimorfizmlerin böyle bir yatkınlık yarattığı bildirilmektedir (4). Lipozomal antrasiklin kullanımı, anjiyotensin converting enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri, B-blokerler, statinler bazı hastalarda kalp yetersizliğini geri döndürmektedir. Geç dönemde kardiyak yan etkilerin sıklığı endokrinolojik yan etkilerden azdır (5). Sunulan hastadaki gibi, klinik bulgu veren kardiyotoksisitenin prognozu yüz güldürücü olmayabilir.

## Kaynaklar

1. Martinez MF, Alveal E, Soto TG, et al. Pharmacogenetics-based preliminary algorithm to predict the ınfection in patients receiving cytotoxic chemotherapy for hematological malignancies: a discovery cohort. Front Pharmacol 2021;12:602676.
2. Chung WB, Youn HJ. Pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity. Korean J Intern Med 2016;31:625-33.
3. Lipshultz SE, Adams MJ. Cardiotoxicity after childhood cancer: beginning with the end in mind. J Clin Oncol 2010;28:1276-81.
4. Yu H, Qiu Y, Yu H, et al. Anthracycline induced cardiac disorders in childhood acute lymphoblastic leukemia: a single-centre, retrospective, observational study. Front Pharmacol 2021:12:598708.
5. Karakaya P, Yılmaz S, Tüfekçi O, et al. Endocrinological and cardiological late effects among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia.Turk J Haematol 2013;30:290-9.

# Akut Miyeloid Lösemi: Çoklu Komplikasyon, 2. Kez Nakil, Uzun Süreli Morbidite ile Hayatta Kalan Kız Olgu

**Selime Aydoğdu[1], Tunç Fışgın[2]**

*[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*
*[2]Altınbaş Üniversitesi, MedicalPark Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü ve Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul*

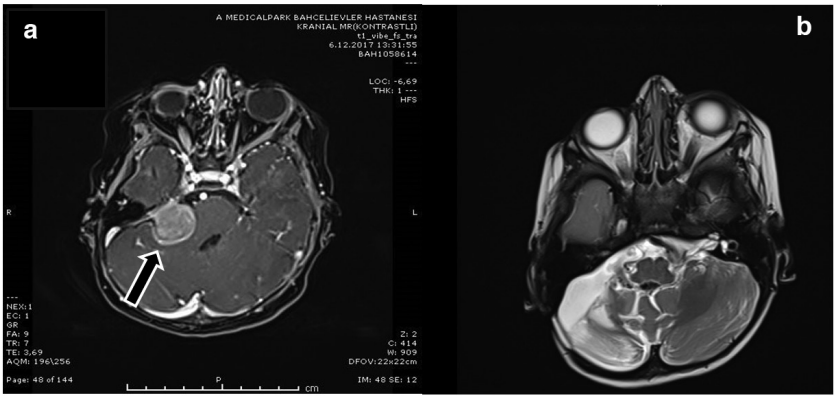
## Giriş

Çocuklarda akut miyeloid lösemi (AML) daha yaygın olarak görülen lenfoid lösemilerle karşılaştırıldığında tedavisi güç, relaps oranı yüksek heterojen hastalıklar grubu olmaya devam etmektedir. Bu yazıda hiperlökositoz ile başvuran, kök hücre nakli (KHN) sonrası granülositik sarkom bulgularıyla relaps olan ve tedavi ilişkili komplikasyonlar ve morbidite gelişen bir AML olgusu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

On aylık kız hasta dış merkezde huzursuzluk, kusma, bilinç bulanıklığı sebebiyle yapılan tetkiklerinde lökosit sayısı yüksek saptanarak AML ön tanısı ile merkezimize yönlendirildi. Başvuruda genel durumu kötü, uykuya eğilimli, Glasgow Koma skorlaması 11 olarak tespit edildi. Taşikardisi ve generalize ödemi, 9 cm hepatomegali 12 cm splenomegalisi mevcuttu. Yapılan tetkiklerinde lökosit sayısı: 287.000/mm$^3$, hemoglobin (Hb): 7 gram/dL, trombosit sayısı: 70.000/mm$^3$, kan üre azotu 5 mg/dL, kreatinin: 0,6 mg/dL, ürik asit: 10,4 mg/dL, laktat dehidrogenaz: 720 U/L, kalsiyum: 7,9 mg/dL, albümin: 2,7 mg/dL, fosfor: 2,6 mg/dL, potasyum: 3,1 mg/dL, sodyum: 142 mEq/L, aspartat aminotransferaz (AST): 12 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 20 U/L periferik kan yaymasında %90 blast saptandı. Yoğun bakım ünitesine alınarak 2 gün lökosit aferezi işlemi uygulandı. Koagülopatisi de olan hastaya (protrombin zamanı: 27 sn, uluslararası normalleştirilmiş oran: 2,82, aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 54 sn) lökosit aferezi işlemi sırasında ve sonrasında taze donmuş plazma, eritosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu desteği verildi. Hastada tümör lizis gelişmedi. Lökostaz ile ilişkili olduğu düşünülen bilinç bulanıklığı tedavi ile geriledi. Üçüncü günde lökosit sayısı 100 bin altına düşürülen (lökosit sayısı: 39.230/mm$^3$, Hb: 10,9 gram/dL) hastanın periferik kanından gönderilen örneğin akım sitometri incelemesinde %48 blast saptandı, CD15 %23, CD33 %0,8, CD45 %67,4, CD4 %88,7, MPO %1, HLADR+CD13 %26, CD11b %57 saptandı. Hasta AML tanısı aldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) tutulumu saptanmayan hastaya AML Berlin-Frankfurt-Münster 2004 protokolu başlandı. Sitozin arabinozid, idarubisin,

etoposid (AIE) protokolü bitiminden 1 hafta sonra karın şişliği, solunum sıkıntısı, generalize ödem ve idrar çıkışında azalma gelişti. Yapılan batın ultrasonografide (USG) batında yaygın asit, plevral efüzyon, hepatik arter basıncında artış ($V_{maks}$ 120 mmHg) saptanarak hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) tanısı aldı. Sıvı kısıtlaması, diüretik tedavisi ve defibrotid (25 mg/kg/gün) verildi. Tedavi ile SOS bulguları geriledi. Tanı anında periferik kandan gönderilen floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) analizinde MLL rearrangement (11q23) pozitif saptandı, kontrollerinde yapılan kemik iliği aspirasyonunda (KİA) FISH analizleri normal saptandı. Sırasıyla yüksek doz sitozin arabinozid, mitoksantron (HAM), AI ve HAM kürlerini alan hastanın kontrol kemik iliği ve BOS değerlendirmesi remisyonda izlendi. İnfant olması ve çok yüksek lökosit sayısı ile başvurması sebebiyle KHN planlanan hastanın uyumlu akraba vericisi (MRD) saptandı. Kemik iliği nakil ünitesine yatırılarak miyeloablatif hazırlık rejimi (busulfan, melfalan, siklofosfamid) verildi, ardından tam uyumlu MRD'den kemik iliği kaynaklı allojeneik KHN yapıldı. Graft versus host hastalığı (GvHH) profilakisi için -1. günde siklosporin başlandı, +1., +3. ve +6. günlerde metotreksat verildi. +11. günde nötrofil engraftmanı oldu. +13. günde sarılık ve batın distansiyonu gelişen hasta batın USG ile SOS tanısı aldı. Profilaktik olarak başlanmış olan defibrotid dozu artırıldı, sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavisi ile SOS kontrol altına alındı. +24. günde trombosit engraftmanı oldu. +36. günde gelişen gövde ve kollarda belirgin papüler kaşıntılı deri lezyonlarından biyopsi alınarak prednizolon başlandı. Biyopsi sonucu grade 2 akut deri GvHH ile uyumlu bulundu. Lokal + sistemik steriod tedavisi ile izlenen hastada total kimerizm: %98 olarak saptandı. Steroid tedavisi 3 ayda kesildi. KHN sonrası 5. ayda ağızda sol tarafına çekme ve sağ gözde kapanmama şikayeti oldu. Yapılan manyetik rezonans (MR) görüntüleme serebellopontin köşe tümörü ile uyumlu bulundu (Resim 1,2). Beyin cerrahi tarafından opere edilen ve ventriküloperitoneal shunt takılan hastanın patoloji sonucu granülositik sarkom olarak değerlendirildi. Tam kimerik izlenen ve KİA remisyonda görülen hasta AML ekstra medüller relaps kabul edildi. Sağ gözde kapanma sorunu devam ettiğinden tarsoplasti yapıldı. Üç kür FLAG tedavisi ve BOS nüksü için ek intratekal kemoterapileri aldı. Kontrol kemik iliği remisyonda devam eden ve




**Resim 1, 2.** a. KHN sonrası 5 ayda nörolojik bulguları sebebiyle çekilen MR görüntüleme. Sağda pontoserebellar köşeyi dolduran internak akustik kanal içinede giren 19x21x23 mm boyutlu kontrast tutulumu gösteren sold neoplastik kitle

b. Bir yıl sonra çekilen kontrol MR görüntüleme kitle lezyon bölgesinde postoperatif değişiklikler, çevre dokuda gliozis, izlenmektedir

*KHN: Kök hücre nakli, MR: Manyetik rezonans*

kontrol kraniyal görüntülemede tama yakın regresyon saptanan hasta için uyumlu MRD bulunamadı, tam uyumlu akraba dışı vericisi (MUD) saptandı. Tekrar kemik iliği nakil ünitesine alınan hastaya miyeloablatif hazırlık rejimi (busulfani melfalan, thiotepa, ATG) verilerek 9/10 tam uyumlu MUD'den 2. kez allojeneik KHN yapıldı. GvHH proflakisi için -1. günde siklosporin başlandı, +1., +3. ve +6. günlerde metotreksat verildi. +11. günde nötrofil engraftmanı oldu. Nötrofil ve trombosit engrafmanı gerçekleşen ve ek sorun yaşamayan hasta tam kimerik izlendi. 2. KHN sonrası 50. günde tüm vücutta kızarıklık, kuruluk ve kaşıntı şikayeti oldu. Karaciğer fonksiyon (KCFT) testlerinde bozukluk hafif yükselme (AST: 123 U/L, ALT: 230 U/L) saptandı. Deri ve karaciğer GvHH düşünüldü. Deri biyopsisi GvHH ile uyumlu saptanmadı. Yumuşatıcı/nemlendirici krem verildi. KCFT yüksekliği geriledi. Şikayetleri gerileyen hastanın KHN sonrası 6. ayda almakta olduğu siklosporin azaltılmaya başlandı. Hasta tam kimerik ve remisyonda izlendi. Kraniyal görüntülemede tama yakın regresyon devam etti. Sağ gözde yapılan kısmi kapatma ile gözün nemlendirilmesine devam edildi. KHN sonrası 7. ayda deri kuruluğu ve kaşıntısı artan hastadan tekrar deri biyopsisi alındı. Bulgular kronik GvHH ile uyumlu saptandı. Lokal ve sistemik steroid başlandı. Siklosporin tekrar tedavi dozuna çıkarıldı. Lezyonlar sistemik steoid ile kontrol altında ancak azaltma dönemlerinde alevlenmelerle devam etti. KHN sonrası 1. yılda deride hipo ve hiperpigmente renk değişiklikleri, her iki gözde kuruluk sağ gözde kapanma defekti, ağız köşesinde sola çekilme ve ağız içinde içinde lökopolaki benzeri lezyonlar, el ve ayak tırnaklarında şekil bozuklukları saç, kaş ve kirpiklerde dökülme, avuç içi ve ayak tabanlarında hiperkeratoz devam etti (Resim 3,4). Siklosporin tedavisi azaltılarak kesildi, ruksolitinib başlandı. Alevlenmeler döneminde kısa süreli steroid tedavisi verildi. Göz kuruluğu sebebiyle kornea nakli planlandı. Kontrol kraniyal MR görüntülemede, nüks ile uyumlu lezyon saptanmadı. Ferritin yüksekliği devam eden hastaya deferasiroks 10 mg/kg'den başlandı. İkinci KHN sonrası 2. yılını doldurmuş olan hasta ruksolitinib tedavisi altında izlenmeye devam edilmektedir.

## Tartışma

Son yıllarda AML'nin genetik karakterizasyonundaki gelişmeler bireyselleştirilmiş hasta riskinin daha iyi anlaşılması ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine karşın çocuklarda AML'de tedavi başarısı lenfoid



**Resim 3, 4.** İkinci KHN sonrası kronik deri GvHH gelişen AML tanılı olguda avuç içlerinde hiperkeratoz, saçlarda dökülme görülmektedir

*KHN: Kök hücre nakli, GvHH: Graft versus host hastalığı, AML: Akut miyeloid lösemi*

lösemilere kıyasla oldukça düşüktür (1). Pediatrik AML'de tam remisyon oranları yaklaşık yüksek (%90) ancak, 3 yıllık olaysız sağkalım (%45) ve genel sağkalım (%65) düşüktür (2,3). Düşük riskli genetik gruplarda bile %35 oranında relaps riski vardır (2). Ancak hem yeni tanı almış hem de nüks olgularda tedavi ilişkili ölüm oranının yüksek olması (%5-10) ve antrasikline bağlı kardiyomiyopati gibi uzun vadeli yan etkilerin ortaya çıkması kemoterapinin daha fazla yoğunlaştırılmasını imkansızlaştırmaktadır (4). Hastamızda MLL rearrangement (11q23) varlığı standart risk özelliği taşımakla beraber hastamız nakil sonrası 5. ayda relaps oldu. MLL rearrangement risk belirleyicisi olarak son zamanlarda Dünya Sağlık Örgütü sınıflamalarına dahil edilmiştir (5). Granülositik sarkom erişkinde iyi prognostik özellik gösterirken, pediatrik AML'de özellikle 2 yaş altı olguların %39'unda görülmekte ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (6). FAB M4 ve M5 AML olgularında sıktır. Olgumuz kemik iliği relapsı olmadan ve tam kimerik (%99) izlenirken kraniyal kitle ile başvurdu. Tedavi sonrası remisyonda izlendi ancak 2. KHN sonrası geç dönemde ortaya çıkan kronik deri GvHH sorunları oldu. İkinci kez KHN yapılması, HLA uyumu 9/10 olması (1 uyumsuz) miyeloablatif hazırlık rejimi alması, 2. KHN'nin akraba dışı nakil olması, periferik kaynaklı kök hücre kullanımı GvHH nedenleri arasında gösterilebilir (7-9). Remisyonda izlenen ancak hastalık ve KHN ilişkili çoklu komplikasyon yaşayan hastamız immünosüpresif tedavi altında izlenmeye devam edilmektedir.

## Kaynaklar


1. Conneely SE, Stevens AM. Acute myeloid leukemia in children: emerging paradigms in genetics and new approaches to therapy. Curr Oncol Rep 2021;23:16.
2. Aplenc R,Meshinchi S, Sung L, et al. Bortezomib with standard chemotherapy for children with acute myeloid leukemia does not improve treatment outcomes: a report from the Children's Oncology Group. Haematologica 2020;105:1879-86.
3. Rasche M, Zimmermann M, Borschel L, et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acutemyeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. Leukemia 2018;32:2167-77.
4. de Rooij JD, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink M, et al: From Biology to Clinical Management. J Clin Med 2015;4:127-49.
5. Bolouri H, Farrar JE, Triche T Jr, et al. The molecular landscape of pediatric acutemyeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. Nat Med 2018;24:103-12.
6. Kobayashi R, Tawa A, Hanada R, et al. Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. Pediatr Blood Cancer 2007;48:393-8.
7. CR, Huang JT, Nambudiri VE. Pediatric Cutaneous Graft Versus Host Disease: A Review. Curr Pediatr Rev 2017;13:100-10.
8. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. Blood 2012;119:296-307.
9. Günenç D, Güner Oytun M, Saydam G. Hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi 2016;1:92-6.

# Çocuk Hastada Akut Miyeloblastik Lösemiden 12 Yıl Sonra Gelişen T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

**Sema Aylan Gelen, Emine Zengin, Nazan Sarper**

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli*

## Giriş

Malignitelerin tedavisinde uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin uzun dönem yan etkisi olarak sekonder lösemiler görülebilir. Kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası hastaların %5-10'unda akut miyeloblastik lösemi (AML), %1,2-11,1'sinde ise akut lenfoblastik lösemi (ALL) gelişme riski olduğu bilinmektedir (1-3). Bu sunumla tedavi ilişkili lösemilere dikkat çekmek istendi.

## Olgu Sunumu

On dört aylıkken peteşi ekimoz ile başvuran hastanın lökosit sayısı: 25.000/µL, mutlak nötrofil sayısı: 4.270/µL, hemoglobin (Hb): 8,97 g/dL, trombosit sayısı: 18.900/µL saptandı. Periferik yaymasında %49 blast olan hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği yaymasında %37 oranında dar stoplazmalı, iri blastlar görüldü. Akım sitometrisinde CD33, MPO, CD14+45 antijen ekspresyonu saptanması, CD64, HLA-DR, CD34, anti-TDT'nin ise <%20 bulunması ile AML-M1 ile uyumlu bulundu. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile bakılan t(15;17), t(8;21) ve inv16 negatif saptandı. AML tanısıyla başlanan MRC-12 kemoterapi protokolünde uygulanan antrasiklin kümülatif dozu 700 mg/m$^2$ üzerindeydi (daunorubicin 300 mg/m$^2$ + mitoksantrone 50 mg/m$^2$, amsacrine 500 mg/m$^2$). Etoposid kümülatif dozu ise 1.500 mg/m$^2$ idi. Hasta 4 kür kemoterapi sonrasında 12 yıl birinci remisyonda kaldı.

Hasta 13,5 yaşındayken son bir aydır devam eden halsizlik, kilo kaybı ve yaygın kemik ağrısı ile başvurdu. Başvurusundan 1,5 ay önce baş ağrısı, öksürük ve sırt ağrısı şikayetleri olmuş ve COVID-19 tanısı almış. Tam kan sayımında lökosit sayısı: 3.109/µL, mutlak nötrofil sayısı: 1.650/µL, Hb: 8,9 g/dL, trombosit sayısı: 75.100/µL saptandı. Periferik yaymasında %12 blast saptanması üzerine hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği yaymasında %93 oranında dar stoplazmalı granülsüz FAB L1 tipi blast görüldü. Akım sitometrisinde CD10, CD7, CD3, CD4, CD79a, anti-TdT yüksekliği ve kemik iliği biyopsisinde CD3 ve CD10 pozitif, belirgin nükleollü, veziküler nükleuslu, dar sitoplazmalı blastik hücre infiltrasyonu ile T-hücreli ALL tanısı koyuldu. Kemik iliği örneklerinde real time PZR ile t(4;11), t(9;22), t(1;19), t(12;22) negatif, FISH ile 5q31 delesyonu ve 11q23 (MLL) yeniden düzenlenmesi saptandı. Ailesel

kansere yatkınlık açısından sorgulandığında annenin dedesi prostat kanseri ve babanın dayısı ileri yaşta lenfoma tanısı almışlardı. Yeni nesil dizi analizi ile *PALB2, PMS2, PRSS1, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, SLX4, SMAD4, HNF1A, HRAS, KRAS, NOTCH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, RB1, FGFR2, FGFR3, GNA11* ve *GNAS* genleri tarandığında *MLH1* geninde benign p.Ile219Val, *HNF1A* geninde benign p.Ile27Leu, *PRSS1* geninde klinik önemi bilinmeyen p.Ie53Asn ve olası benign p.Gly49Val, *PMS2* geninde benign p.Pro470Ser varyasyonu heterozigot olarak saptandı. Ekokardiyografi incelemesinde ejeksiyon fraksiyonu %64, kısalma fraksiyonu %35 olarak saptandı. Hastanın geçmişte ilk basamak AML kemoterapisi almasına karşın antrasiklin kümülatif dozunun yüksek olması sebebiyle ALL reindüksiyon tedavisinde alacağı antrasiklin dozunun azaltılmasına karar verildi. Hastaya BFM ALLIC 2009 protokolü başlandı. Prednisolon yanıtı iyi idi (periferde blast 44/µL), 15. gün kemik iliğinde %3 blast (M1) ve akım sitometri ile minimal kalıntı hastalık %1,79 ve 33. gün kemik iliği remisyondaydı (M1). Tedavi ilişkili ALL tanısı, *MLL* gen yeniden düzenlenmesi ve 5q delesyonu saptanması sebebiyle yüksek risk grubuna alındı. BFM ALLIC 2009 protokolüne göre 1A (indüksiyon), 1B ve HR blokları sonrası allojenik kemik iliği nakli planlandı.

## Tartışma

Lösemi tedavisinde kullanılan alkilleyici ajanlar, DNA topoizomeraz II inhibitörleri ve antrasiklinlerin tedavi ilişkili lösemiye neden oldukları bilinmektedir (4). Tedavi ilişkili lösemiler iki gruba ayrılır: Birinci grup alkilleyici ajanlar/radyoterapi ilişkili lösemi ki bu grupta ortalama 5-7 yıl içinde lösemi gelişir ve sıklıkla 5. veya 7. kromozomda tam veya kısmi delesyon ile ilişkilidir. İkinci grupta ise DNA topoizomeraz II inhibitörleri ile ilişkili olarak, 1-3 yıl içinde lösemi gelişir ve genellikle *MLL* gen bölgesi olan 11q23 kromozomunda translokasyon sorumlu tutulur (1). Sunulan olgudaki gibi AML tedavisinde DNA topoizomeraz II inhibitörleri kullanımına bağlı olarak 11q23 geninde delesyonun oluştuğu ve oluşan farklı bir füzyon geni sonrası ALL'nin geliştiği çocuk olgu bildirilmiştir (5). Sunulan olgu alkilleyici ajan veya radyoterapi almamıştır ancak DNA topoizomeraz II inhibitörü etoposite ve antrasiklinlere maruz kaldıktan 12 yıl sonra hem 5q delesyonu hem de *MLL* geni yeniden düzenlenmesi geliştirdi. Tedavi ilişkili ALL'de prognozun kötü olduğu, relaps oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir (4).

## Sonuç

Sonuç olarak; tedaviye ikincil gelişen ALL'de *MLL* gen yeniden düzenlenmesi gelişebilir ve prognozu iyileştirmek için bu hastaların birinci tam remisyonda allojenik kök hücre nakline yönlendirilmesi gerekir.

## Kaynaklar

1. Smith SM, LeBeau MM, Huo D, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. Blood 2003;102:43-52.
2. Pagano L, Pulsoni A, Mele L, et al. Clinical and epidemiological features of acute lymphoblastic leukemia following a previous malignancy. Leuk Lymphoma 2000;39:465-75.
3. Çağlar K, Varan A, Akyüz C, et al. Second neoplasms in pediatric patients treated for cancer: a center's 30-year experience. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28:374-8.
4. Ezoe S. Secondary leukemia associated with the anti-cancer agent, etoposide, a topoisomerase II inhibitor. Int J Environ Res Public Health 2012;9:2444-53.

5. Panagopoulos I, Andersen K, Eilert-Olsen M, et al. Therapy-induced deletion in 11q23 leading to fusion of KMT2A with ARHGEF12 and development of B lineage acute lymphoplastic leukemia in a child treated for acute myeloid leukemia caused by t(9;11)(p21;q23)/KMT2A-MLLT3. Cancer Genomics Proteomics 2021;18:67-81.

# Akut Lenfoblastik Lösemiden Akut Miyeloid Lösemiye Dönüşüm

**Serap Kırkiz Kayalı**

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara*

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) en sık çocukluk çağı kanseridir. Lösemide relapslar genellikle ilk köken aldığı lösemi türünde olmakta ancak %6-9 oranında fenotip değişikliği de görülebilmektedir. Lösemik blastların aynı lösemik klon kaynaklı veya tedavi ilişkili yeni bir malignite olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir. ALL tedavisine bağlı gelişen ikincil lösemiler tedaviden 2-5 yıl sonra çoğunlukla akut miyeloid lösemi (AML) olarak görülmekte olup alkile edici ajan ve topoizomeraz 2 inhibitör kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1). Lösemik klondaki değişimi açıklamak için birkaç hipotez bulunmaktadır ancak asıl mekanizma halen belirsizliğini korumaktadır. Tanıda baskın lösemik popülasyon (bifenotipik veya bilineal lösemiler) arasında önceden var olan, kemoterapiye duyarsız küçük bir hücre popülasyonunun varlığı ve bunun sonucunda farklı bir antijen repertuarını ifade eden dirençli bir alt klon, malign bir pluripotent kök hücre veya ortak bir bipotent B-miyeloid prekürsörünün yeniden programlanması olası açıklamalardır (2,3). Klonal değişiklikte immünofenotipik ve moleküler mekanizmaların da rolü bulunmaktadır. *MLL* gen yeniden düzenlenmesinin miks-fenotipli akut lösemi ile CD10 ve TdT aktivite kaybının ise pluripotent bir hücrenin transformasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (4,5). Pax-5 immünohistokimyasal olarak B-hücresine özgü bir aktivatör protein olup integral aktivitesi normal ve neoplastik B lenfopoezi için çok önemlidir. B-hücrelerinde Pax-5 kaybının, bazı spesifik uyaranlar ile bu hücrelerin multipotent bir hücreye dönmelerine ve alternatif farklılaşma yoluna girmelerine neden oldukları bildirilmiştir (2).

Bu yazıda ALL tanısıyla kemoterapi alan bir çocukta relaps esnasında gelişen AML'yi sunduk.

## Olgu Sunumu

On beş yaş 7 aylık erkek hasta 1 haftadır devam eden baş ağrısı, halsizlik, çarpıntı sebebiyle başvurduğu merkezde pansitopenisi saptanarak lösemi ön tanısı ile tarafımıza yönlendirildi. Başvuru sırasında hemoglobin (Hb): 7,6 g/dL, lökosit sayısı: 4.820/mm$^3$, mutlak nötrofil sayısı: 440/mm$^3$, trombosit sayısı: 54.000/mm$^3$, olan hastanın periferik kanında %28, kemik iliği aspirasyonunda %97 oranında L1 tipi blast görüldü. Kemik iliği biyopsi immünohistokimyasal çalışmada blastik hücrelerde CD34, CD117, CD79a, Tdt diffüz pozitif saptandı. Akım hücre ölçer incelemede CD10, CD22, CD24, TdT, CD79a, HLA-DR (%97), CD34 (%98) pozitif olup bulgular prekürsör B ALL ile uyumlu bulundu. Soluk görünümde olan hastanın

fizik muayenesinde servikal bölgede 2-3 adet 1 cm çapında lenfoadenopati dışında özellik saptanmadı. Ekstramedüller tutulumu olmayan, sitogenetik tetkiklerinden t(9;22) ve t(4;11) negatif, t(1;19) pozitif olan hastaya orta risk ALL-BFM-2000 protokolü başlandı. Sekizinci gün yapılan değerlendirmede steroide iyi yanıtlı ve 33. gün kemik iliğinin remisyonda olduğu görüldü. ALL-BFM 2000 protokolünde idame tedavisinin 55. haftasında ateş sebebi ile başvurduğunda Hb: 10,4 g/dL, lökosit sayısı: 1.190/$mm^3$, mutlak nötrofil sayısı: 450/$mm^3$, trombosit sayısı: 90.000/$mm^3$, Koronavirüs hastalığı-2019 negatif izlendi. Kemik iliği aspirasyonu hiposellüler olmakla birlikte %5 blast görüldü. Ateşi gerileyen hasta taburcu edildi ancak 5 gün sonra tekrar dirençli ateş sebebi ile başvurdu. Çocuklarda multisistem enflamatuvar sendrom; MIS-C (ateş, <21 yaş, sedimentasyon, C-reaktif protein ve laktat dehidrogenaz (1.576 U/L) yüksekliği, organ tutulumu (senkop ve koagülopati), hemofagositik lenfohistiyositoz (ateş, pansitopeni, ferritin (11.555 ng/mL) ve trigliserid (346 mg/dL) yüksekliği, splenomegali (kot altı 2 cm) ön tanıları ile metil prednizolon ve clexan verildi ancak hastanın ateşi devam etti. Kemik iliği biyopsisinde diffüz blast infiltrasyonu, CD43, CD117, CD34 pozitifliği, TdT ve CD10 negatifliği, lizozim ile monositik histiyositik hücrelerde pozitiflik, miyeloperoksidaz (MPO) dağınık seyrek pozitifliği ve grade 2/3 retikülin lif artışı saptandı. Akım hücre ölçer incelemede CD13, CD33, MPO, CD34, CD117 (%37), HLA DR (%38), CD15, CD56, CD64 pozitif olup miyeloid tipte immatür hücreler görüldü. Ekstramedüller tutulum ve sitogenetik testler negatifti. Hastaya AML MRC 15 protokolü verildi, ateşi kontrol altına alınan hastanın remisyon sağlandıktan sonra HLA doku grubu uygun amcadan allojenik kök hücre nakli yapılmasına karar verildi. Hasta onamı alınmıştır.

## Tartışma

Lösemilerin hastalık seyri esnasında birbirlerine dönüşümü nadirdir. Pre-B ALL tanısıyla ALL-BFM-2000 protokolü, idame tedavisi 55. haftayı alırken AML relapsı gelişen olgumuzda, alkile edici ajan almasına karşın erken relaps olması (ilk tanıdan 23 ay sonra) ve yeni bir sitogenetik değişikliğin olmaması sebebiyle tedaviye ikincil AML tanısı düşünmedik. Olgumuzda relaps anında miyeloblastların AML sitogenetik özellikleri taşımamasına karşın, immünohistokimyasal ve immünofenotipik olarak TdT ve CD10 kaybı göstermesi, Pax-5'in negatif olması yanı sıra CD33, CD13, MPO pozitif olması pluripotent bir hücreden geliştiklerini desteklemektedir (2,4).

## Sonuç

Sonuç olarak relapsta klon değişiklikleri nadir de olsa görülebilir. Bu değişimin bifenotipik lösemilerde olduğu gibi subklonal veya tedaviye ikincil farklı bir klondan gelişen bir lösemi olup olmadığını anlamak için immünohistokimyasal, immünofenotipik, sitogenetik, moleküler özelliklerle değerlendirilmesi yapılarak yeni gelişen lösemi klonuna göre tedavi planlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Chung HJ, Park CJ, Jang S, et al. A case of lineage switch from acute lymphoblastic leukemia to acute myeloid leukemia. Korean J Lab Med 2007;27:102-5.
2. Dorantes-Acosta E, Pelayo R. Lineage switching in acute leukemias: a consequence of stem cell plasticity? Bone Marrow Res 2012;2012:406796.

3. Wu B, Jug R, Luedke C, et al. Lineage Switch Between B-Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia Intermediated by "Occult" Myelodysplastic Neoplasm: Two Cases of Adult Patients With Evidence of Genomic Instability and Clonal Selection by Chemotherapy. Am J Clin Pathol 2017;148:136-47.
4. Park M, Koh KN, Kim BE, et al. Lineage switch at relapse of childhood acute leukemia: a report of four cases. J Korean Med Sci 2011;26:829-31.
5. Rossi JG, Bernasconi AR, Alonso CN, et al. Lineage switch in childhood acute leukemia: an unusual event with poor outcome. Am J Hematol 2012;87:890-7.

# Akut Miyeloid Lösemili Bir Çocukta Nakil Sonrası Gelişen Tiroid Papiller Karsinomu

**Sevgi Daşdemir, Zühre Kaya**

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara*

## Giriş

Allojenik kök hücre nakli (allo-KHN) akut miyeloid lösemili (AML) çocukların büyük bir kısmında uzun süreli hastalıksız yaşam şansını artırmıştır (1). Ancak nakil sonrası uzun dönemde görülen ikincil kanserler bu tedavi başarısının önündeki en büyük engeldir. Avrupa KHN grubu, 70.000'den fazla KHN uygulanmış hastanın uzun dönem izleminde 32 olguda ikincil tiroid kanser geliştiğini ve bunların %90'ının total vücut ışınlama (TVI) sonrası gelişen tiroid papiller karsinomu olduğunu bildirmiştir (2). Bu yazıda AML tanısıyla allo-KHN uygulanan bir çocukta nakilden 6 yıl sonra tiroid papiller karsinom gelişimini sunduk.

## Olgu Sunumu

Baş ve kemik ağrısı ile başvuran 16 yaş erkek hastaya kliniğimizde santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olan AML tanısı konuldu. AML-MCR-15 kemoterapi protokolüne göre standart risk grubunda değerlendirilen hastanın t(8;21), t(15;17), inv 16 negatifti. HLA doku tipi tam uygun kardeş vericisi olan hastaya 3. kemoterapi protokolü sonrası allo-KHN uygulanması planlandı. Kemoterapi sonrası tam remisyon gösteren hastaya ilk tanıda SSS tutulumu olduğundan nakil öncesi 3x200 cGy profilaktik kraniyal radyoterapi uygulandı. Hazırlık rejimi olarak kraniyal alanın da dahil edildiği tüm vücuda toplam 1440 cGy ışınlama yapıldı; ardından siklofosfamid verildi. Hastanın tiroid dokusuna ışın tedavileri sırasında koruyucu bir kapama yapılmadığı öğrenildi. Hazırlık rejimi sonrası HLA tam uygun kardeşinden allo-KHN yapılan hastanın nakil sonrası 1. yıl kontrolünde tiroid muayenesi normal olmasına karşılık nakil sonrası komplikasyonların izlemine yönelik istenen tiroid hormon testlerinde subklinik hipotiroidi [tiroid uyarıcı hormon (TSH): 9,3 µIU/mL (0,38-5,33 µIU/mL), serbest T4: 1,4 ng/dL (0,58-1,38 ng/dL)] saptandı ve endokrin bölümü tarafından 3 ay aralıklı tedavisiz izleme alındı. Düzenli takibe gelmeyen hastanın 6 ay aralıklı TSH değerlerinin 2 yıl boyunca normal sınırlarda devam ettiği görüldü. Pandemi döneminde yaklaşık 1,5 yıl daha kontrole gelmeyen hastanın 5. yıl izleminde TSH: 16,4 µIU/mL'ye yükselmesi ve tiroid muayenesinde ele gelen nodül palpe edilmesi üzerine tiroid ultrasonografi (USG) istendi. Tiroid USG'de sağ lobda 12x13x15 mm düzensiz sınırlı hipoekoik lezyon tespit edildi. Tiroid hormon replasmanı başlanan hastanın tekrarlanan hormon testlerinde tiroglobulin: 79,9 ng/mL TSH: 13,5 µIU/mL, serbest T4: 0,6 ng/dL serbest T3: 3,6 pg/mL (2,13-4,5 pg/mL) anti-tiroglobulin

antikor: <0,9 IU/mL anti-TPO antikoru: 0,2 IU/mL saptandı. Tekrarlanan tiroid USG'de sağ lob orta lojda büyüğü 21x16x18 mm boyutlarında düzensiz sınırlı, milimetrik ekojeniteler içeren birleşme eğiliminde iki hipoekoik solid nodüler lezyon izlendi. Ayrıca sağ lob üst polde 4x3 mm çapında hiperekoik nodüler lezyon saptandı. Sağ servikal zincirde seviye 3'te 13x11x13 mm boyutunda, hiler ve periferik kanlanan olmak üzere birkaç adet lenfadenopati dikkati çekti. Hastaya yapılan ince iğne aspirasyon biyopsi sonucu tiroid papiller karsinom ile uyumlu geldi. Total tiroidektomi yapılan hastanın kontrolde tiroglobulin düzeyinin (1,3 ng/mL) gerilediği görüldü. Tiroid hormon replasmanı ile hastanın ayaktan kontrolleri devam etmektedir. Hasta onamı alınmıştır.

## Tartışma

Nakil sonrası gelişen tiroid kanseriyle ilgili bir araştırmada 5.184 hastadan 18'inde nakilden ortalama 5 yıl sonra tiroid kanseri geliştiği ve bu olguların üçünün AML nakli sonrası tiroid papiller karsinomu olduğu bildirilmiştir (3). Çocukluk çağında TVI ile nakil yapılan bir diğer araştırmada 76 hastanın 21'inde tiroid nodülü saptandığı ve bu olguların ikisinin AML nakli sonrası olduğu belirtilmiştir (4). Nakil yapılan 113 çocuk hastanın 8'inde tiroid kanseri geliştiği ve bunlardan AML tanılı bir hastada 11 yıl sonra folliküler tiroid kanseri saptandığı da bildirilmiştir (5). İkincil tiroid kanserleri için risk faktörleri arasında hasta yaşının küçük olması (<10 yaş), radyasyon maruziyeti (>10 Gy), kız cinsiyet ve kronik graft versus host hastalığı yer almaktadır (2,5). Olgumuzda saptanan tiroid papiller karsinomunun AML naklinde uygulanan radyasyona bağlı geliştiği düşünülmüştür. Allo-KHN, AML gibi yüksek riskli hastalarda hayat kurtarıcı olmasına karşılık uzun dönemde gelişen tiroid papiller karsinom gibi ikincil kanserlerin de erken tanı ve tedavisi için özellikle ışın alan hastalarda nakil sonrası endokrinolojik değerlendirmenin önemini vurgulamak istedik.

## Kaynaklar

1. Karakükçü M. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Geç Yan Etkiler. 8. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. 6-8 Mart 2014, Antalya.
2. Cohen A, Rovelli A, Franco Merlo D, et al. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation: An EBMT late effects working party study. J Clin Oncol 2007;25:2449-54.
3. Lee TY, Lee S, Bae JS, et al. Distinct clinical manifestations of thyroid cancer after hematopoietic stem cell transplantation. Ann Surg Oncol 2019;26:3586-92.
4. Vivanco M, Dalle JH, Alberti C, et al. Malignant and benign thyroid nodules after total body irradiation preceding hematopoietic cell transplantation during childhood. Eur J Endocrinol 2012;167:225-33.
5. Cohen A, Rovelli A, van Lint MT, et al. Secondary thyroid carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation during childhood. Bone Marrow Transplant 2001;28:1125-8.

# Dördüncü Remisyondaki Akut Lenfoblastik Lösemili Olguda İkinci Kemik İliği Nakli Öncesi İnvaziv Fungal Enfeksiyonun Antifungal ile Birlikte Cerrahi Tedavisi

**Sultan Okur Acar, Ayşe Özkan Karagenç**

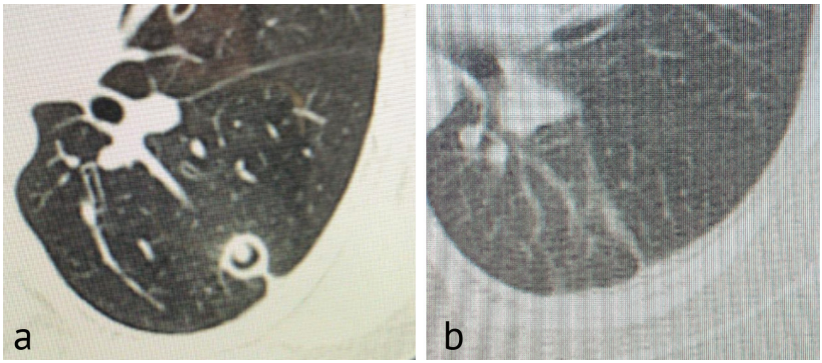
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul*

## Giriş

İnvaziv fungal enfeksiyon (İFE) hematopoetik kök hücre nakli (KİT) için kontrendikasyon olarak görülmekle birlikte günümüzde erken tanı, daha güçlü antifungal tedaviler ve cerrahinin erkene alınması ile yeni bir döneme girilmiştir (1,2). Bu yazıda pulmoner İFE olan 3. nüks 4. remisyondaki akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı olgumuzda antifungal tedaviye ek olarak cerrahi tedavi ile kemik iliği nakil hazırlık süreci sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Şu an 17 yaşında olan ve 3 yaşında iken B-ALL tanısı alan olgumuzda tanıdan 11 yıl sonra testis ve kemik iliği nüksü gerçekleşti. Geç kombine relaps sebebiyle REZ-ALL 2012 protokolüne göre S2 kolunda kemoterapi başlandı. Yirmi sekizinci gün minimal rezidüel hastalık sonucu negatif olması sebebiyle nakil endikasyonu yoktu. Her iki testise 24 Gy radyoterapi uygulandı. Tedavi bitiminden 1 yıl sonra ikinci kez izole testis relapsı gerçekleşen olguya bilateral orşiektomi yapıldı ve tam uygun kardeş donörden kemik iliği nakli gerçekleştirildi. Hastada nakilden 18 ay sonra 3. kez kemik iliği nüksü ile kliniğimize sevk ile geldi. Akraba-dışı nakil başvurusu yapılan olguya FLAG-IDA (fludarabin-idarubicin-sitarabin) başlandı. Antifungal profilaksisi olarak flukonazol kullanıldı. Remisyona giren olgumuza sırasıyla FLA (fludarabin-sitarabin) ve AE (sitarabin-etoposid) protokolleri uygulandı. Tam uygun akraba dışı donör bulunması üzerine nakil yapılacak merkeze yönlendirildi. Nakil öncesi yapılan tetkiklerinde hemoglobin: 12 gr/dL, lökosit sayısı: 3.400/$mm^3$, mutlak nötrofil sayısı: 2.300/$mm^3$, trombosit sayısı: 129.000/$mm^3$, galaktomannan negatifti ancak, akciğer bilgisayarlı tomografisinde sol alt lobda mantar enfeksiyonuyla uyumlu hilal görüntüsü (Şekil 1) olması üzerine nakil merkezi tarafından 3 aylık antifungal tedavi sonrası nakil yapılması planlanarak hasta kliniğimize geri gönderildi. Hastaya antifungal tedavi olarak amfoterisin B (3 mg/kg/gün) ve mikafungin başlanıp cerrahi hazırlığı yapıldı. Antifungal tedavinin 20. gününde sol




**Şekil 1.** Hastanın bilgisayarlı akciğer tomografinde mantar (hilal işareti) görüntüsü
a. Hastanın ilk görüntüsü. b. Cerrahiden 1 ay sonraki görüntüsü

akciğer alt lobdaki 2 adet lezyon Wedge rezeksiyon ile çıkarıldı. Cerrahi sonrası komplikasyon gelişmedi. Patolojik incelemesi aktif kronik iltihap olarak raporlandı. Kültüründe penicillium türü üredi. Postoperatif görüntülemesinde operasyon ilişkili değişiklikler dışında mantar lehine lezyona rastlanmadı. Hastayı KİT'ye kadar remisyonda tutma gayesi ile cerrahiden on beş gün sonra 2. kez AE protokolü uygulandı. Olgu varikonazol profilaksisi ile taburcu edildi. Dört hafta sonraki kontrol görüntülemesinde mantar lehine bulgu olmayan ve remisyonda olan olgu KİT için nakil merkezine devredildi. Hastadan bilgileri ve görüntüleme bulguları için onam alınmıştır.

## Tartışma

Penicillium türleri, giderek artan İFE'lerin nadir görülen etkenleri haline gelmiştir. Literatürde 2 diyabet hastasında ve 1 KİT hastasında penicillium etkeninin sebep olduğu akciğerde mantar topu bildirilmiştir (1,2). Her iki diyabet hastasına antifungal tedaviye ek olarak cerrahi tedavi uygulanmıştır. Birçok çalışmada yoğun kemoterapi ya da nakil öncesi antifungal ile birlikte cerrahi rezeksizyonu sonucu mortalite oranının düştüğü raporlanmıştır (3). Bazı çalışmalar rezidüel lezyonların daha yüksek nüks oranıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (4). Puerta-Alcalde ve ark. (3) lokal İFE'de tam remisyonda olan, komorbiditesi olmayan, erken relaps riski, hemoptizi riski ve yeterli antifungale karşın devam eden lezyonu olan olgulara cerrahi tedavi önermektedir. Bizim hastamızda, remisyon sağlanmış olması, genel durumunun iyi olması ve löseminin 4. nüks riskinin yüksek olması sebebiyle cerrahi tedavi kararı aldık. Ancak bazı yıllarda yapılan çalışmalarda, cerrahinin İFE tedavisinde mantar nüks ve mortalite üzerine faydası gösterilememiştir (5). Bu durum, önceden tanıda gecikmelerin olması, dolayısıyla mantar yükünün fazla olması ve aynı zamanda güçlü olmayan antifungal kullanılması ile ilişkilendirilmiştir.

Cerrahi sonrası iyileşme sürecinin hızlı olabilmesi için Wedge rezeksiyon yapılması önerilmektedir (6). Hastamızın ameliyatında sadece lezyonlar rezeke edildi. Cerrahi tedavi ile birlikte mantar yükünün olmaması sebebiyle, lösemi nüks riski yüksek olan olgumuza hem cerrahi sonrası antifungal tedaviyi sürdürürken kemoterapiyi de uygulayabildik.

## Sonuç

Nüks ALL hastalarında kurtarma kemoterapilerinin etkisi altında gelişen akciğer mantar enfeksiyonlarında, antifungal tedavi ile düzelip düzelmeyeceği, düzelse bile ne kadar zamanda düzeleceği belli olmadığından lezyonlarının yeri cerrahiye uygun ise çıkarılması makul bir tedavi yöntemi olarak görünmektedir.

## Kaynaklar


1. Chen M, Houbraken J, Pan W, et al. Pulmonary fungus ball caused by Penicillium capsulatum in a patient with type 2 diabetes: a case report. BMC Infect Dis 2013;13:496.
2. de la Cámara R, Pinilla I, Muñoz E, et al. Penicillium brevicompactum as the cause of a necrotic lung ball in an allogeneic bone marrow transplant recipient. Bone Marrow Transplant 1996;18:1189-93.
3. Puerta-Alcalde P, Champlin R, Kontoyiannis DP. How I transplant a patient with a history of invasive fungal disease. Blood 2020:blood.2020005884. doi: 10.1182/blood.2020005884. Epub ahead of print.
4. Pagès PB, Abou Hanna H, Caillot D, et al. Place de la chirurgie dans les maladies aspergillaires et autres mycoses pulmonaires [Place of surgery in pulmonary aspergillosis and other pulmonary mycotic infections]. Rev Pneumol Clin 2012;68:67-76. French.
5. Shingai N, Kaito S, Yamada Y, et al. Reassessment of clinical implication of pretransplant surgical procedures for pulmonary invasive fungal lesions. Transpl Infect Dis 2019;21:e13023.
6. Markus Ruhnke, Oliver A. Cornely, Martin Schmidt-Hieber et al. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients-Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Mycoses 2020;63:653-82.

# YAZAR DİZİNİ


Abdullah Enes Berksoy ..... 175
Adalet Meral Güneş..... 413, 417, 420, 424, 429
Ahmet Fayik Öner ..... 281, 284
Ahmet Gökçe..... 289
Ahmet Koç..... 79, 127
Akkız Şahin Yaşar ..... 281
Ali Fettah..... 187, 298
Ali Onur Erdem ..... 459
Alper Özcan..... 189
Alphan Küpesiz ..... 23
Arzu Akçay..... 484
Arzu Akyay..... 490
Arzu Ekici..... 217
Aslı Turgutoğlu Yılmaz..... 191
Ayça Koca Yozgat..... 149
Aydın Aydoseli..... 304
Aylin Canbolat Ayhan ..... 26, 28
Ayşe Bozkurt Turhan..... 184
Ayşe Ceyda Ören ..... 195
Ayşe Çiğdem Sivrice ..... 23
Ayşe Erbay ..... 76, 238, 241
Ayşe Nur Akınel..... 198, 466
Ayşe Özkan ..... 35, 513
Ayşe Özkan Karagenç..... 513
Ayşe Şimşek..... 100, 270
Ayşegül Bükülmez ..... 143
Ayşegül Ünüvar ..... 30, 304
Ayşenur Bahadır ..... 37, 201, 261, 469
Ayşenur Paç..... 409
Aytül Temuroğlu ..... 420
Banu Oflaz Sözmen..... 88, 153
Barbaros Şahin Karagün..... 378
Barış Kuşkonmaz ..... 207
Barış Yılmaz ..... 203
Başak Adaklı Aksoy ..... 7, 210
Başak Koç..... 156, 329, 475
Begümhan Demir Gündoğan 39, 161, 212
Betül Orhaner ..... 406
Bilgen Işık..... 42, 214, 217, 406
Birol Baytan ..... 413, 417
Burcu Akıncı..... 44, 221
Burcu Bakay..... 30
Burcu Tufan Taş..... 47
Burçak Kurucu Bilgin..... 50
Bülent Antmen ..... 378
Bülent Kara ..... 115
Bülent Zülfikar..... 329, 475
Büşra Topuz Türkcan ..... 223
Büşranur Tırtır ..... 304
Can Acıpayam ..... 175
Canan Albayrak..... 53, 55, 226, 461, 482
Ceren Kılcı ..... 187
Ceyda Tuna Kırsaçlıoğlu ..... 440
Ceyhun Bozkurt ..... 210, 493
Çiğdem Özdemir ..... 273, 277
Çiğdem Öztunalı ..... 178
Davut Albayrak..... 57
Defne Ay Tuncel ..... 59, 228
Demet Demirkol ..... 124
Deniz Gül..... 289
Deniz Kızmazoğlu ..... 231
Deniz Tuğcu ..... 62, 304
Deniz Yılmaz Karapınar..... 234, 307, 477
Didem Atay ..... 66
Dilber Talia İleri ..... 447
Dildar Bahar Genç ..... 163, 166, 456, 484, 487
Dilek Gürlek Gökçebay..... 20, 85, 191, 323, 384
Dilek Kaçar..... 70, 236, 400
Dilşad Koca ..... 146, 392, 396
Dilvin Çelik Ateş ..... 490
Duygu Özkorucu Yıldırgan..... 138, 450
Ebru Tuğrul Sarıbeyoğlu ..... 73
Ebru Yılmaz..... 14, 189
Ebru Yılmaz Keskin ..... 14
Ekrem Ünal ..... 189
Elif Güler ..... 42, 217, 406, 466
Elif Güler Kazancı..... 42, 217, 406
Elif Gürkan ..... 459
Elif Habibe Aktekin ..... 76, 238, 241
Emek Türkekul Şen ..... 273, 277
Emine Hafize Erdeniz ..... 138
Emine Türkkan..... 244
Emine Zengin..... 172, 498, 505
Emre Çapkınoğlu..... 248
Erol Erduran..... 37, 261, 469
Ersin Töret..... 3, 5

Esra Arslantaş ..... 251
Esra Pekpak ..... 82
Evrim Suna Arıkan ..... 273
Ezgi Paslı Uysalol ..... 320
F. Burçin Kurtipek ..... 85
F. Tuba Yıldırım ..... 85
Fatih Erbey ..... 88
Fatma Demir Yenigürbüz ..... 254, 256
Fazlı Erdoğan ..... 496
Fikret Asarcıklı ..... 88, 153
Filiz Orak ..... 175
Filiz Yetimakman ..... 172
Firdevs Aydın ..... 189
Funda Tayfun Küpesiz ..... 198
Funda Tekkeşin ..... 258
Georg Schwabe ..... 73
Gizem Zengin Ersoy ..... 493
Gökalp Rüstem Aksoy ..... 413
Gökçe Kuru ..... 163
Gökçe Pınar Reis ..... 37, 261, 469
Gülay Sezgin ..... 92, 264
Gülçin Bozbeyoğlu ..... 392
Gülhan Gürel ..... 273, 277
Gülşah Tanyıldız ..... 304, 433
Gürcan Dikme ..... 169
Gürkan Demir ..... 289
Gürses Şahin ..... 50
Hadi Geylan ..... 284
Hafize Emine Sönmez ..... 115
Hale Ören ..... 94, 118
Hamit Özyürek ..... 384
Hasan Fatih Çakmaklı ..... 447, 453
Hasan Hüseyin Yılmaz ..... 286
Hatice Erkol Tuncer ..... 437, 440
Hatice İlgen Şaşmaz ..... 378
Hatice Kübra Dursun ..... 317
Hatice Mine Çakmak ..... 267
Hazal Demirer ..... 433
Hazel Tanrıkulu ..... 406
Hikmet Gülşah Tanyıldız ..... 433
Hüseyin Avni Solgun ..... 251
Hüseyin Tokgöz ..... 100, 270
Hüsniye Neşe Yaralı ..... 70, 113, 236, 326
Işık Odaman Al ..... 103
İbrahim Eker ..... 17, 107, 143, 273, 277
İnci Ergürhan İlhan ..... 345, 409
İpek Uysal ..... 14
Kadir Babaoğlu ..... 498
Kamuran Karaman ..... 281, 284, 286
Konca Altınkaynak ..... 138
Lale Olcay ..... 409
Lars Geerdts ..... 73
Levent Aydemir ..... 365
Mecnun Çetin ..... 281, 286
Mediha Akcan ..... 110, 292, 459
Mehmet Azizoğlu ..... 172, 295
Mehmet Ertem ..... 437, 440
Mehmet Fatih Orhan ..... 289, 496
Mehmet Koç ..... 496
Mehmet Potak ..... 314
Melda Berber Hamamcı ..... 298
Melek Işık ..... 113
Melek Yaman Ortaköylü ..... 447
Melike Sezgin Evim ..... 420, 424
Meryem Albayrak ..... 301
Miraç Yıldırım ..... 437
Murat Elli ..... 314, 317
Murat Söker ..... 98, 444
Murat Vural ..... 184
Musa Karakükcü ..... 189
Mustafa Bilici ..... 304, 433
Mustafa Büyükavcı ..... 289, 496
Mutlu Çobanoğlu ..... 110
Nalan Yazıcı ..... 76, 238, 241
Nazan Çiledağ Gökbayrak ..... 345
Nazan Sarper ..... 115, 498, 505
Nergiz Öner ..... 362
Neriman Sarı ..... 345
Neşe Yaralı ..... 70, 113, 236, 326, 400
Nihal Karadaş ..... 234, 307, 477
Nihal Özdemir ..... 310, 479
Nihan Bayram ..... 314, 317
Nihan Şık ..... 118
Nilgün Eroğlu ..... 17, 107, 143, 273, 277
Nilgün Karabıçak ..... 277
Nurşah Eker ..... 47

Ömer Doğru ..... 127
Ömer Görgün ..... 156
Öner Doğan ..... 156
Özcan Bör ..... 3, 5, 178, 181, 184
Özgü Hançerli ..... 320
Özgür Cartı ..... 110, 292, 459
Özlem Arman Bilir ..... 323, 326
Özlem Başoğlu Öner ..... 121
Özlem Terzi ..... 450
Özlem Tüfekçi ..... 463
Pervin Hancı ..... 138
Rabia Emel Şenay ..... 79
Rainer Kube ..... 73
Rejin Kebudi ..... 88, 153, 156
Rumeysa Tuna Deveci ..... 124, 304
Saadet Akarsu ..... 331, 334, 337, 340, 343
Salih Güler ..... 417, 429
Seda Aras ..... 127
Seda Öztürkmen ..... 409
Seda Şahin ..... 345
Selime Aydoğdu ..... 501
Selma Ünal ..... 39, 161, 212
Sema Anak ..... 314, 317
Sema Aylan Gelen ..... 115, 295, 505
Sema Bay Büyükkapu ..... 156
Sema Vural ..... 166, 348, 487
Serap Karaman ..... 304, 348, 365
Serap Kırkız Kayalı ..... 352, 508
Serbülent Gökhan Beyaz ..... 289
Sercan Tak ..... 362
Sevdenur Yönder ..... 175
Sevgi Daşdemir ..... 511
Sırma Karamercan ..... 352
Sibel Akpınar Tekgündüz ..... 132
Sibel İlbasmış Tamer ..... 352
Simge Çınar Özel ..... 7
Simone Stolz ..... 73
Sinan Akbayram ..... 82, 195
Soner Sertan Kara ..... 459
Sultan Okur Acar ..... 513
Şebnem Yılmaz ..... 348, 355
Şefika Akyol ..... 358
Şerife Şebnem Önen Göktepe ..... 307
Şeyma Ünüvar Gök ..... 362
Şifa Şahin ..... 30, 62, 304, 365
Şule Ünal ..... 135
Şule Yeşil ..... 248
Tayyibe Sever ..... 369
Tekin Aksu ..... 372
Tolga Ünüvar ..... 110
Tuba Hilkay Karapınar ..... 375
Tuba Yıldırım ..... 85, 384
Tuğba Belgemen Özer ..... 9
Tunç Fışgın ..... 121, 501
Turan Bayhan ..... 85, 345, 384
Tülin Tiraje Celkan ..... 169, 310, 479
Ufuk Utku Güllü ..... 175
Utku Aygüneş ..... 378
Ülker Koçak ..... 369
Ülkü Miray Yıldırım ..... 381
Ümit Çobanoğlu ..... 37
Ümran Çalışkan ..... 100, 270
V. Hülya Üzel ..... 98, 444
Vehbi Doğan ..... 362
Veysel Gök ..... 189
Volkan Köse ..... 384
Yasin Yılmaz ..... 14, 453
Yasin Yılmazer ..... 14
Yeşim Eroğlu ..... 334, 337, 340, 343
Yeşim Oymak ..... 388
Yeter Düzenli Kar ..... 17, 107, 138, 143, 178, 181, 273, 277
Yöntem Yaman ..... 314, 317
Yunus Murat Akcabelen ..... 149
Yusuf Ziya Aral ..... 110, 292, 459
Zafer Bıçakçı ..... 146, 392, 396
Zeliha Güzelküçük ..... 20, 400
Zeynep Canan Özdemir ..... 3, 5, 178, 181, 184
Zeynep Karakaş ..... 124, 304
Zeynep Yıldız Yıldırmak ..... 163, 166, 456, 484, 487
Zuhal Keskin Sarılar ..... 496
Zühal Önder Siviş ..... 403
Zühre Kaya ..... 223, 511

# ÇOCUK HEMATOLOJİDE OLGULARLA AKUT LÖSEMİLER

ISBN: 978-605-06264-9-0

**TÜRK PEDİATRİK HEMATOLOJİ DERNEĞİ**
İstanbul Tabip Odası Türk Ocağı Cad. No: 19 Kat: 1/8 Cağaloğlu, İstanbul, Türkiye
**Tel.:** +90 505 418 45 55 **Web:** www.tphd.org.tr