



Akut Lenfoblastik Lösemide İzole Optik Sinir Relapsı: İki Olgu Sunumu

Isolated Optic Nerve Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia: Two Case Reports

Ayşen Türedi Yıldırım¹, Yeşim Oymak² Yöntem Yaman², Osman Saatçi³, Rana Malatyalı⁴, Serra Kamer⁵, Hüdaver Alper⁶, Canan Vergin²

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği, MANİSA

²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Onkoloji Kliniği ve ⁴Göz Hastalıkları Kliniği,İZMİR

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkoloji Kliniği ve ⁶Radyoloji Kliniği, İZMİR

Cukurova Medical Journal 2014;39(4):894-899.

ÖZET

Lösemili hastalarda yoğun kemoterapi, intratekal metotrexate tedavileri ve profilaktik santral sinir sistemi radyoterapisine rağmen ekstrapedüller relapslar görülebilmektedir. Akut lenfoblastik lösemili hastalarda izole optik sinir relapsı nadir görülür ve kemik iliği tutulumu gelişmeden önce ani görme kaybı ile belirti verebilir. Erken tanı ve hızlı tedavi ile görüş kaybı tamamen düzeltilebilir. Burada izole optik sinir tutulumu ile relaps olan ve ani görme kaybı ile başvuran 10 ve 12 yaşlarında, pre-T akut lenfoblastik lösemili, iki erkek hasta literatür bilgileri eşliğinde tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Optik sinir relapsı, pre T akut lenfoblastik lösemi, Ani görme kaybı.

ABSTRACT

Notwithstanding extensive chemotherapy, intrathecal methotrexate treatments and prophylactic central nervous system radiotherapy, extramedullary relapses can still be seen in leukemia patients. Isolated optic nerve relapses, one of its symptoms being a sudden vision loss that occurs prior to a bone marrow relapse, are rarely seen in acute lymphoblastic leukemia patients. Sudden vision loss can be cured by an early diagnosis and rapid treatment. In this study, we investigate two male patients (10 and 12 years old) with optic nerve relapses, sudden vision loss complaints and pre-T acute lymphoblastic leukemia in the light of the literature.

Key Words: Optic nerve relapse, pre-T acute lymphoblastic leukemia, Sudden vision loss

GİRİŞ

Akut lösemi çocuklarda en yaygın görülen malignensi türüdür. Onbeş yaşın altındaki çocuklarda malign hastalıkların %30 unu oluşturur. Etiyolojide hem genetik hem de çevresel faktörler etkindir¹. Löseminin en sık görülen alt tipi olan akut lenfoblastik lösemi (ALL) kemik iliğinde primitif beyaz kan hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile karakterizedir. Bu kontrolsüz hücrelerinin birikimi

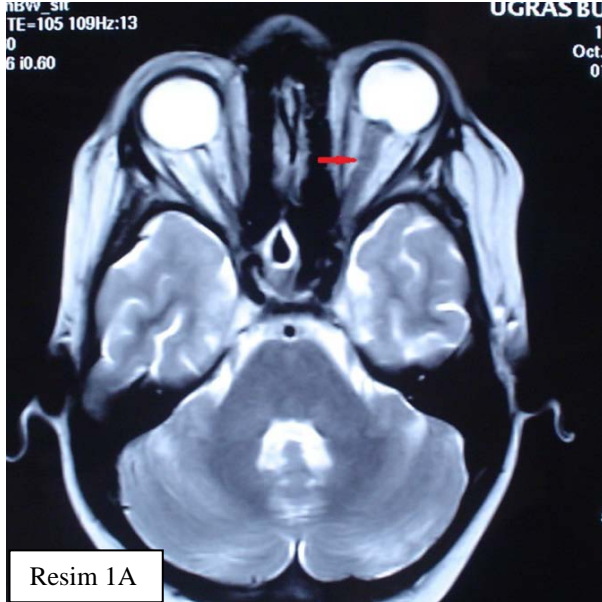
normal kan hücrelerini yerinden eder ve anemi, nötropeni ve trombositopeniye yol açar. Tedavi edilmezse hızlı bir şekilde kanama veya araya giren enfeksiyonlardan dolayı ölüme neden olur². Optimal antilösemik ilaçların kullanımı ve gelişmiş destek tedavileri ile ALL'li çocuklarda beş yıllık hastaliksız sağ kalım gelişmiş ülkelerde %85'lere

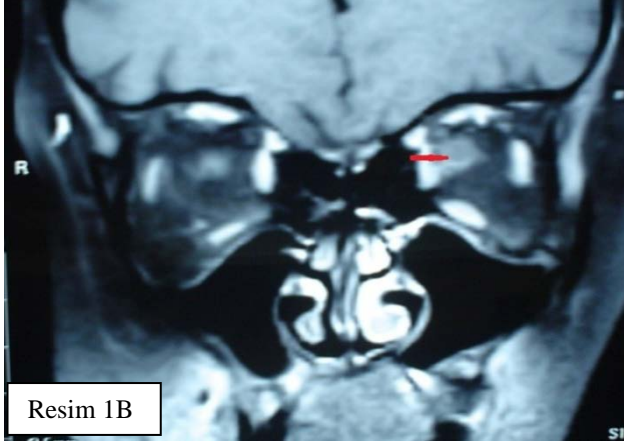
kadar yükselmiştir. Bununla birlikte gelişmiş kemoterapi protokollerine rağmen remisyona ulaştıktan sonra, özellikle santral sinir sistemini (SSS) de etkileyen %20-30 oranında relaps görülebilmektedir^{3,4}. Orbital kavite ve optik sinir SSS ışınlanması süresince korunan bölgelerdir. Bu nedenle bu yapılar lösemik hücreler için potansiyel sığınaklardır. İntratekal kemoterapi ve/veya profilaktik SSS radyoterapisi (RT) rekürrensleri önlemek için gerekli tedavilerdir⁵. Bu yazıda, ani görme kaybı ile başvuran ve izole optik sinir infiltrasyonu şeklinde relaps görülen iki çocuk hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Olgu 1: Vücutunda peteşiler olması üzerine hastanemize yönlendirilen 10 yaşındaki erkek hastanın tam kan sayımında beyaz küre:80.550/mm³, hemoglobin:12,4 gr/dl, trombosit: 34,000/mm³ tü. Periferik yaymada (PY) %70, kemik iliğinde (Kİ) %90 L1 tipi blast saptandı. Akım sitometri incelemesi pre-T ALL ile uyumluydu. Tanıda göz muayenesi ve beyin omurilik sıvısı sitolojisi normaldi. Hastaya modifiye BFM-1995 protokolü başlandı. Sekizinci gün

periferik yaymasında absolü blast sayısının 23.397/mm³ olması üzerine yüksek risk (HR) grubuna alındı. Otuzüçüncü gün bakılan Kİ remisyonda saptandı. İndüksiyon, konsolidasyon ve reindüksiyon tedavileri tamamlandı. İdame tedavi başlangıcından bir hafta önce sol gözde başlayan ani görme kaybı ve ağrı nedeni ile kliniğe başvurdu. Hastanın kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MR) normaldi. Beyin omurilik sıvısında patolojik hücre ve Kİ'nde blast görülmedi. Orbital MR da sol optik sinir trasesi boyunca volümsel genişleme ve T2 ağırlıklı imajlarda sinyal artışı (Resim 1A ve 1B), göz dibi muayenesinde sol gözde optik sinir tutulumu ve buna ikincil santral retinal arter ve ven tıkanıklığı saptandı. İzole orbital relaps olan olguya acil orbital ışınlama ile REZ-ALL 2002 kemoterapi protokolü başlandı. Gözdeki ağrı dramatik şekilde kaybolurken, görme kaybında tam olmamakla beraber belirgin düzelleme görüldü. Optik sinir tutulumundan bir ay sonra Kİ tutulumu gelişti. Kemik iliği tutulumundan iki ay sonra veno oklüziv hastalık (VOD) ve sepsis nedeni ile kaybedildi.





Olgu 2: Ateş nedeni ile başvuran 12 yaşındaki erkek hastanın tam kan sayımında beyaz küre:843.000/mm³, hemoglobin:9.8 gr/dl, trombosit:86.000/mm³ tü. Periferik yaymada %95, Kİ'nde L1 tipi blast saptandı.Akım sitometri tetkiki pre-T ALL ile uyumluydu.Hastaya modifiye BFM-1995 protokolü başlandı. Sekizinci gün periferik yaymada absolü blast sayısının 2230/mm³ olması üzerine risk grubu HR olarak belirlendi. Otuzüçüncü gün Kİ remisyonda saptandı. İndüksiyon tedavisi sonrasında HR bloklar başlandı. İkinci HR2 blok tedavisinden sonra her iki gözde ani görme kaybı gelişti. Kraniyal ve orbital MR normal bulundu.Beyin omurilik sıvısında patolojik hücre ve Kİ'nde blast görülmedi.Göz dibi muayenesinde her iki gözde optik sinirde infiltrasyon ve buna sekonder santral retinal arterlerde etkilenme saptandı. İzole orbital relaps olan olguya acil orbital ışınlama ve REZ-ALL 2002 kemoterapi protokolü başlandı. Radyoterapi sonrası görme kaybı tümüyle düzeldi. Optik sinir relapsından iki hafta sonra Kİ tutulumu saptandı. Yoğun kemoterapiye cevap vermeyen hasta ilerleyen hastalık nedeni ile relapstan iki ay sonra kaybedildi.

TARTIŞMA

Gözün hemen hemen tüm yapıları ALL den etkilenebilir. Akut lenfoblastik lösemide oftalmik tutulum oküler yapıların primer veya direkt infiltrasyonu ve sekonder veya indirekt tutulumu

olarak iki ana sınıfa ayrılır. Sekonder değişiklikler anemi, trombositopeni, lökopeni ve hiperviskosite gibi hematolojik anomalilerden kaynaklanabilir. Aynı zamanda immunsupresyondan kaynaklanan fırsatçı enfeksiyonlar, özellikle viral, protozoal ve fungal enfeksiyonlar, kemoterapi veya RT ye bağlı toksisite veya graft versus host reaksiyonu sekonder değişikliklere yol açabilir. Akut lenfoblastik lösemili hastaların sürvisindeki uzama sonucunda oküler lezyonların görülmesinde bir artış olmuştur.Oküler tutulum yüksek sıklıkla Kİ ve SSS tutulumu ile ilişkilidir. Lösemik relaps sıklıkla oküler prezentasyondan sonra tanı alır⁶.

Akut lösemide de orbital ve oküler bölgeler meniskler ve testislerden sonra en sık üçüncü ekstramedüller lokalizasyondur. Bu lezyonlar çoğu otöre göre kötü prognostik özellik taşır. Akut lösemili 180 çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada orbital lezyonlar spesifik (lösemik infiltrasyondan kaynaklanan) ve nonspesifik (komplikasyonlardan kaynaklanan) olarak ikiye ayrılmıştır. AML'li hastaların % 66 sında , ALL'li hastaların % 11.5 inde spesifik lezyonlar bildirilmiştir. Spesifik göz lezyonu olan ALL ve AML'li hastalarda kemik iliği ve SSS relapsı (%63.1), nonspesifik göz bulguları olanlara (%42) ve orbital ve oküler lezyonları olmayanlara (%29.2) göre daha fazladır. Sonuç olarak lösemili hastalarda spesifik göz lezyonları sürvide düşüşe neden olan Kİ ve SSS relapsı ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur⁷. Başka bir çalışmada ise lösemi tedavisi sırasında ortaya çıkan izole oküler

relapsın, tedavi bittikten sonra ortaya çıkan izole oküler relapsa göre daha kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir⁸. Ohkoshi ve ark yaptığı bir çalışmada akut lösemi tedavisi alan 196 çocuğun 12 sinde (% 6.1) okuler ve orbital lezyonlar saptandığı, altısı ALL ve altısı AML tanılı hastalardan sadece birinin oküler lezyonların tanısından iki yıl sonra hayatta kaldığı bildirilmiştir⁹. Lösemili 131 hastanın incelendiği başka bir çalışmada, 17'si ALL, 11'i AML olan 28 hastada (%21) oftalmik tutulum geliştiği, oftalmik tutulum olan hastaların tümünde ya Kİ yada SSS tutulumu olduğu görülmüştür. Beş yıllık sürvi oranları oftalmik tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (sırası ile %21.4 ve %45.7). Optik sinir infiltrasyonu saptanan beş hastadan biri T cell ALL olup, bu hastanın relapstan bir ay sonra kaybedildiği belirtilmiştir¹⁰.

İlk hastamızda optik sinir tutulumundan bir ay sonra Kİ tutulumu görülmüş ve relapstan üç ay sonra VOD ve sepsis nedeni ile eksitus olmuştur. Diğer hastamızda ise optik sinir tutulumundan 15 gün sonra Kİ tutulumu gelişmiş, kemoterapi ile hastalık kontrol altına alınamayıp relapstan iki ay sonra kaybedilmiştir. Her iki hastada tedavi altındayken relaps görülmüştür. Literatür ile uyumlu olarak izole optik sinir tutulumunu Kİ tutulumu izlemiştir.

Optik sinir tutulumunun tedavisi genellikle zordur. Orbital yapılar ALL de lösemik hücrelerin sığınak yeridir ve relatif olarak kemoterapiden etkilenmez. Tedaviye İT kemoterapi ve RT nin eklenmesi gerekir¹¹. İngilterede on yıl içinde tanı konulan ALL li hastalardan %2.2 sinde orbital relaps görülmüş. Komplet remisyona ulaşan 17 hastanın 11'ine relapsa yönelik kemoterapi protokolü ile lokal RT verilen hastaların hepsi hayatta iken, kısa süreli ve yoğunlukta kemoterapi alan diğer hastalar, Kİ nakli ve/veya RT yapılmasına rağmen kötü seyretmiştir. Bunlardan sadece bir tanesi hayatta kalmış ve kronik relaps görülmüştür. Sonuç olarak, izole veya kombine relapsı olsun veya olmasın tüm göz relapsı olan ALL li çocukların lokal oküler RT ile yoğun relaps

kemoterapi protokolleri ile tedavi edilmesi önerilmektedir¹². Hastalarımızın her ikisine de optik sinir relapsı sırasında acil lokal oküler RT uygulandı. Bununla birlikte yoğun kemoterapi ve üç ilaçlı (metotreksat, cytarabin, prednrisolon) intratekal tedavileri verildi.

Çocukluk çağı ALL sinde izole ekstramedüller relaps, sıklıkla T hücre immunfenotipiyle ilişkilidir ve gizli bir kemik iliği tutulumu eşlik edebilir. Optik sinir tutulumu göreceli olarak nadirdir. Uçkun ve ark. yaptığı çalışmada izole ekstramedüller ilk relapsı olan 15 pediatrik T hücreli ALL hasta incelenmiş. Hastaların onbirinde SSS, üçünde testis ve birinde hem testis hem SSS tutulumu varmış. Bu hastaların tedavi öncesi Kİ yüksek sensitivitede multiparametrelili flow sitometri ile incelenmiş ve yaklaşık yarısında gizli bir kemik iliği tutulumu olduğu görülmüş. Santral sinir sistemi relapsı olan T hücre ALL'li hastalarında kötü prognoz, bu gizli Kİ tutulumu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür¹³. Hastalarımıza relaps anında baktığımız Kİ'nde blast yoktu, yüksek sensitiveli flow yapılamadığı için gizli bir Kİ tutulumu olup olmadığı gösterilemedi. Fakat optik sinir relapsından çok kısa bir süre sonra Kİ relapsının görülmesi, ekstramedüller relaps anında gizli bir Kİ tutulumunun da olabileceğini düşündürdü.

T hücreli ALL hastalarında prognoz B hücre ALL'li hastalarla karşılaştırıldığı bir çalışmada, T ALL'li vakalarda başlangıç WBC sayısı ve erkek cinsiyet oranı daha yüksek ve prednizolon tedavisine erken yanıt, üç yıllık EFS sonuçları anlamlı derecede düşük bulunmuştur¹⁴. Komplet remisyonda iken, tanıdan üç yıl sonra sistemik tutulum olmaksızın unilateral optik sinir tutulumu gelişen pre B ALL'li dokuz yaşındaki erkek hastanın erken tedavi ile remisyona ulaştığı bildirilmiştir¹⁵. Remisyona ulaştıktan altı ay sonra ani görme kaybı ile başvuran ve izole optik sinir relapsı gelişen 21 yaşında, T hücreli ALL'li erkek hastada ise orbital relapstan bir ay sonra testiküler, dört ay sonra Kİ relaps gelişmiş, yoğun kemoterapi ve kemik iliği nakline rağmen hasta kaybedilmiştir¹⁶. 25 yaşındaki başka bir T hücre

ALL'li olguda ise tam remisyonunda iken izole optik sinir infiltrasyonu ile relaps olmuş, birkaç hafta sonra görülen hematolojik relaps sonrasında tümör lizis sendromu ve sepsisemi nedeniyle kaybedilmiştir¹⁷. Bu bulgular sadece optik sinir tutulumunun değil lösemik hücre tipinin de prognozda önemli olduğunu düşündürmüştür. Bu vakalarda görüldüğü gibi ilk tanı anında B hücreli lösemili olguların, T hücreye göre daha iyi seyrettiği görüldü. Bizim her iki hastamızda da hiperlökositoz ve T hücre ALL bulguları mevcuttu. İzole optik sinir tutulumu olan hastalarda prognozun kötü olması, optik sinir relapsının daha ziyade T hücreli hastalarda görülmesiyle ilişkili olabilir.

Pediyatrik ALL vakalarında izole orbital relaps çok nadir görülen bir durumdur. Bununla birlikte optik sinir ALL rekürrensini başlangıç bölgesi olarak daima akılda tutulmalıdır. Özellikle T hücreli hastalar başta olmak üzere tüm ALL li hastalarda ani görme kaybı varlığında optik sinir tutulumu öncelikle düşünülmeli, göz dibi muayenesi ve orbital MR ile tanı doğrulanmalıdır. Erken ve hızlı tedavi görsel prognozu ve uzun dönem sağ kalım oranlarını arttırabilir.

KAYNAKLAR

1. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;118-45.
2. Chessells JM, Bailey C, Richards SM. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukaemia: results of UK Medical Research Council trial. UKALL X. *Lancet*. 1995;345:143-8.
3. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. 2012;120:1165-74.
4. Surapaneni UR, Cortes JE, Thomas D, O'Brien S, Giles FJ, Koller C, Faderl S, Kantarjian H. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2002;94:773-9.
5. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1998;339:605-15.
6. Mateo J, Ascaso JF, Núñez E, Peiro C, González G, Cristóbal JA. Ophthalmological Manifestations in Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Faderl S. (editör). *Novel Aspects in Acute Lymphoblastic Leukemia*. 1 th ed. Croatica 2011; <http://www.intechopen.com/books/novel-aspects-in-acute-lymphoblastic-leukemia/ophthalmological-manifestations-in-acute-lymphoblastic-leukemia>
7. Russo V, Scott IU, Querques G, Stella A, Barone A, Delle Noci N. Orbital and ocular manifestations of acute childhood leukemia: clinical and statistical analysis of 180 patients. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18:619-23.
8. Lo Curto M, D'angelo P, Jankovic M, Fugardi MG, Ziino O, Casale F. Isolated ocular relapse in childhood acute lymphoblastic leucemia during complete remission. *Haematologica*. 1996;81:47-50.
9. Charif Chefchaoui M, Belmekki M, Hajji Z, Tahiri H, Amrani R, El Bakkali M, Msefer Alaoui F, Berraho A. Ophthalmic manifestations of acute leukemia. *J Fr Ophtalmol*. 2002;25:62-6.
10. Ohkoshi K, Tsiaras WG. Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. *British Journal of Ophthalmology*. 1992;76:651-5.
11. Ninane J, Taylor D, Day S. The eye as a sanctuary in acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 1980;1:452-3.
12. Somerville TC, Hann IM, Harrison G, Eden TO, Gibson BE, Hill FG, Mitchell C, Kinsey SE, Vora AJ, Lilleyman JS; MRC Childhood Leukaemia Working Party. Intraocular relapse of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2003;121:280-8.
13. Uckun FM, Gaynon PS, Stram DO, Sensel MG, Sarquis MB, Willoughby M. Bone marrow leukemic progenitor cell content in pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia patients with an isolated extramedullary first relapse. *Leuk Lymphoma*. 2001;40:279-85.
14. Zhang YL, Zhao WL, Nie SS, Guo DD, Ji ZH, Chai YH. Analysis of clinical features and prognostic significance of childhood T-lineage acute

- lymphoblastic leukemia. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2011;19:1496-1500.
15. Bandyopadhyay S, Das D, Das G, Gayen S. Unilateral optic nerve infiltration as an initial site of relapse of acute lymphoblastic leukemia in remission. Oman J Ophthalmol. 2010;3:153-4.
16. Lin HF, Dai MS, Kao WY, Chao TY. Unilateral optic nerve leukemic infiltration with sudden vision loss heralding a systemic relapse of acute lymphoblastic leukemia. J Med Sci. 2005;25:97-100.
17. Amer R, David R, Dotan S. Bilateral leukemic optic nerve infiltration as the first manifestation of extramedullary relapse in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Harefuah. 2013;152:112-4.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Ayşen Türedi Yıldırım
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Çocuk Hematoloji Kliniği
Uncubozköy Yerleşkesi
MANİSA
E-mail: aysen_turedi@hotmail.com

Geliş tarihi/Received on :24.03.2014
Kabul tarihi/Accepted on: 02.05.2014