

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ VE AKCİĞER TÜBERKÜLOZU OLAN BİR HASTADA YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMASI

Meliha NALÇACI, Günçağ DİNÇOL, Songül ÇELEBİ, Mustafa N.YENEREL, Mehmet TURGUT, Hüseyin KESKİN*

ÖZET

Yaygın damar içi pıhtılaşmasının ortaya çıkması acil tedavi gerektiren bir problemdir. Akut lenfoblastik lösemili erişkin hastalarda yaygın damar içi pıhtılaşmasının sıkça görüldüğü bildirilmektedir. Yaygın damar içi pıhtılaşması akciğer tüberkülozunda çok nadir bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır. Burada yaygın damar içi pıhtılaşmasının ortaya çıktığı akut lenfoblastik lösemi ve akciğer tüberkülozu olan bir vakayı bildirdik. Bu hastada yaygın damar içi pıhtılaşması bulguları kemoterapi ve antitüberküloz tedavi başlatılmadan önce tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, yaygın damar içi pıhtılaşması, akciğer tüberkülozu

SUMMARY

A case of acute lymphoblastic leukemia and pulmonary tuberculosis complicated with disseminated intravascular coagulation. Disseminated intravascular coagulation is considered to be emergency life threatening problem in the internal medicine. A high frequency of disseminated intravascular coagulation in adult acute lymphoblastic leukemia has been reported. Disseminated intravascular coagulation is a very rare complication of pulmonary tuberculosis. We herein describe a case of acute lymphoblastic leukemia and pulmonary tuberculosis complicated with disseminated intravascular coagulation. In this patient, disseminated intravascular coagulation was detected before initiation of chemotherapy and antituberculous therapy.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, disseminated intravascular coagulation, pulmonary tuberculosis.

GİRİŞ

Yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu ve yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) gibi pıhtılaşma sistemine ait bozukluklar solid tümörlü vakalar ve akut promyelositik lösemili vakalar başta olmak üzere kanserli hastalarda sık olarak ortaya çıkmaktadır. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) olan vakalarda ise venöz tromboembolik bozukluklar daha az sıklıkta görülmektedir. YDP hayatı tehdit eden ve acil tedavisi gereken bir durumdur (1). ALL li hastalar uygun şekilde tarandığı zaman kemoterapi başlatılmadan önce vakaların %9-16 sında, remisyon indüksiyonu tedavisi sırasında ise %35-80 inde YDP bulguları saptanmaktadır (3,4,5,6). YDP akciğer tüberkülozunda çok nadir bir komplikasyon olarak kendini göstermektedir (8). Tüberkü-

lozla birlikte YDP saptanan vakaların çoğu milier tüberküloz vakalarıdır (2). Tüberkülozda YDP gelişiminin kesin fizyopatolojik mekanizması bilinmemektedir (8). Burada kemoterapi ve antitüberküloz tedavi başlatılmadan önce YDP bulguları saptanan milier tüberkülozlu bir nöks ALL vakası sunuldu.

VAKA

20 yaşında erkek hasta on gündür bacaklarında ve karnında şişme olduğunu ifade ederek başvurdu. İki yıl önce ayak bileklerinde şişme olan ve lökositoz saptanarak yapılan tetkiklerinde ALL tanısı konan hastaya BFM protokolu uygulanarak tam remisyon elde edildi. Konsolidasyon tedavisi de tamamlandıktan sonra idame kemoterapisi sürdürülen hastanın 1 yıl önce yan ağrısı nedeni ile ya-

pılan tetkikleri sonucunda solda plevral efüzyonu olduğu saptandı ve biopsi ile fibrinli nekrotik paki plörit tanısı kondu. Bu nedenle ilave bir tedavi verilmedi. İdame kemoterapisi sürdürülürken ortaya çıkan yeni şikayetleri nedeni ile yatırılan hastanın fizik muayenesinde soluk görünüm, pretibial yumuşak ödem, kaidelerde submatite ve krepitasyon, tüm kalb odaklarında 2/6 sistolik ejeksiyon suflü, asit, 4 cm hepatomegali, 6cm. splenomegali saptandı. Sedimentasyon: 12mm/s, Hb:4.2 g/dl, Hct: %13.7, lökosit: 1200/mm³, trombosit: 7000/m³, periferik yaymada seyrek lenfosit görüldü. Rutin idrar tetkikinde eser proteinüri dışında patolojik bulgu bulunmadı. Kemik iliği aspirasyonu blastlarla infiltre bulundu. Kemi iliği biyopsisinde diffüz interstisyel neoplastik infiltrasyon gösteren hipersellüler kemik iliği saptandı. İmmunofenotipleme ile prekürsör B hücreli ALL tanısı konuldu. Biokimyasal tetkiklerinde hipoalbuminemi (albumin: 2.24 g/dl) ve LDH artışı (LDH:251 ü) dışında patolojik bulgu saptanmadı. Protrombin zamanı: 19".6 (n.12".1), aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 45".8 (n:32".7), fibrinojen: 179 mg/dl, fibrin yıkım ürünleri 20 µg/ml den büyük idi. Akciğer filminde sağ bazalde ve lateralde efüzyonla uyumlu homojen opasite, her iki apekte retikülonodüler dansite artışı, toraks bilgisayarlı tomografik tetkikinde sol apekte daha belirgin olmak üzere bilateral milier görünüm saptandı. Elektrokardiogram, ekokardiogram normal bulundu. HbsAg(+), HbeAg(+), anti HbcIgG(+), HBV DNA hibrid (+) (1806 pg/ml) idi. Balgam kültüründe aside dirençli bakteri görülmedi. Balgam sitolojisi negatif bulundu, t(9;22)p 190 negatif idi. Yüksek ateşi olan hastaya febril nötropeni ve akciğer tüberkülozu ön tanıları ile seftazidim 6 g/gün ve amikasin 1g/gün ve 4 lü antitberkülo tedavi (rifampisin, isoniazid, morfazinamid, etambutol) başlandı. Bu arada YDP nedeni ile trombosit ve taze dondurulmuş plazma ile destek tedavisi de birlikte yapıldı. Bu tedavi-

nin 3. gününde ateşi düşen hastanın BFM şeklinde kemoterapisine başlandı. BFM tedavisinin 1. fazında vinkristin 2 mg/haftada bir (4 kez), daunorubisin 40 mg/haftada bir (4 kez), metilprednizolon 80 mg/gün (28 gün devamlı olarak) verildi. YDP bulguları nedeni ile BFM tedavisinin 1. fazında verilmesi gereken L-asparaginaz uygulanmadı. BFM tedavisinin 1. fazı tamamlandığında genel durumu bozuk olan, aralıklı olarak ateşi yükselen, bu nedenle antibiyotik tedavisine vankomisin daha sonra amfoterisin B eklenen hastanın kemik iliği aspirasyonunda kemik iliğinin hücreden zengin olduğu, %87 blast bulunduğu saptandı. Antitüberkülo tedavi altında radyolojik bulgularında belirgin düzelme olmasına rağmen YDP bulgularının devam etmesi YDP gelişiminde ALL nin rol oynadığını düşündürdü. BFM 2.faz kemoterapisine geçirilen hastaya siklofosfamid 1g/15 günde bir (3 kez), sitosin arabinosid 120 mg/gün haftada 4 gün (4 hafta), 6 merkaptopurin 100 mg/gün (28 gün devamlı olarak) verildi. BFM 2. faz tedavisi sırasında sık tekrarlayan febril nötropeni atakları oldu. Febril nötropeni sırasında ara verilen kemoterapiye hastanın durumu uygun olunca kalınan yerden devam edildi. Yatışının 2. ayında hematolojik remisyona henüz elde edilemediği, destek tedavisine rağmen YDP bulgularının devam ettiği hasta kompanse YDP tablosu altında septisemi ile kaybedildi.

TARTIŞMA

Akut lösemide hemorajik diatez en sık morbidite ve mortalite nedenidir. Çoğu kez kanama eğilimi trombositopeniye bağlıdır. Ancak vakaların bir kısmında ise YDP kanama diatezinde önemli rol oynamaktadır. YDP akut promyelositik lösemide sık görülmesine rağmen diğer akut lösemi tiplerinde de ortaya çıkabildiği bildirilmektedir (4). YDP tanısını koymak için aşağıdaki laboratuvar bulguları kombinasyonlarından herhangi biri olmalıdır (6):

1) Fibrinojen 160 mg/dl ye eşit veya daha düşük olmalıdır.

2) Protrombin zamanı uzaması ile birlikte fibrinojende hızlı bir düşüş olmalıdır.

3) Protrombin zamanı uzaması ile birlikte fibrin yıkım ürünleri artışı olmalıdır.

YDP bulguları erişkin ALL li vakalarda ya yeni tanı konduğu sırada ortaya çıkmakta veya remisyona induksiyonu tedavisi başlatıldıktan sonra kendini göstermektedir (6). Tedavi öncesi YDP saptanması tedavi sonrası YDP gelişimine göre daha az oranda bulunmaktadır. Tedavi sırasında YDP nin daha sık görülmesi lenfoblastlardan bazı prokoagülan maddelerin açığa çıktığını düşündürmektedir (6). ALL tedavisi sırasında L-asparaginaz kullanımı da YDP benzeri hemostaz bozukluklarına yol açmaktadır (6). Tanı sırasında YDP bulguları bir ALL li hastada kanama komplikasyonları riskinin artmış olduğu bilinmelidir (7). Özellikle T-ALL de YDP daha sık olarak görülmektedir (4). YDP gelişen ALL li vakalarda lökosit sayısının yüksek olduğu, dalağın çoğu kez palpe edildiği belirtilmektedir. YDP gelişen ALL'li vakalarda kanama bulguları beklenene göre daha hafif olmaktadır (6).

Tüberkülozlu hastalarda YDP gelişimi çok nadir bir komplikasyondur. Bu vakalar çoğu kez milier tüberküloz vakalarıdır. Tüberkülozda YDP gelişiminin kesin fizyopatolojik mekanizması bilinmemektedir (8). Tüberküloz basilinin lipopolisakkaridleri ve doku nekrozundan dolayı ortaya çıkan tromboplastin YDP den sorumlu tutulmaktadır (2). Tüberküloz tedavisinde kullanılan rifampisin trombotopeni nedeni olduğu ve rifampisinle YDP gelişebildiği bildirilmektedir (2). ALL tanısı ile remisyonda izlenirken nüks saptanarak yatırılan, aynı zamanda akciğer tüberkülozu bulguları olan hastamızda YDP olduğunu gösteren laboratuvar bulguları da mevcuttu. YDP etyolojisinde hem ALL hem de akciğer tüberkülozu sorumlu tutulduğu için hastamızda ortaya çıkan YDP nin nede-

ni klinik seyre göre belirlendi. Akciğer tüberkülozu bulguları antitüberküloz tedavi ile çok gerilediği halde henüz hematolojik remisyona ulaşamadığı hastada devam eden YDP bulgularının olması nedeni ile bu tablo ALL ile ilgili olarak kabul edildi. Hastamızın tedavisinde L-asparaginaz kullanılmadığı için bu ilacın mevcut bulguları etkiler olması söz konusu olmadı. YDP ne yol açtığı bilinen rifampisini antitüberküloz tedavi için gerekli 4'lü kombinasyonda kullandık ancak bunun mevcut YDP bulguları üzerinde ilave bir etkisi olmadığına karar verdik. Hastamızda splenomegali olması ve kanama belirtilerinin çok ön planda olmaması literatüre uygunluk gösterdi. Akut lenfoblastik lösemili hastalarda YDP geliştiği zaman kemoterapiye ek olarak destek tedavisinin sürdürülmesi esastır. Bazen düşük doz heparin tedavisi de kombine edilebilir (6). Vakamızda YDP tedavisi taze dondurulmuş plazma ve trombosit desteği ile sürdürüldü. ALL li vakalarda da YDP gelişebildiği, tanı sırasında ya da remisyona induksiyonu sırasında özellikle ilk 14 gün YDP yönünden yakın takip gerektiği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Bilgrami S, Greenberg BR, Weinstein RE: Recurrent venous thrombosis as the presenting manifestation of acute lymphoblastic leukemia: leukemic cell procoagulant activity is not responsible for the hypercoagulable state. *Med Ped Oncol* 24:40 (1995).
2. Fujita M, Kunitake R, Nagama Y, Maeda F: Disseminated intravascular coagulation associated with pulmonary tuberculosis. *Int Med* 36:218 (1997).
3. Higuchi T, Mori H, Niikura H: Disseminated intravascular coagulation in acute lymphoblastic leukemia at presentation and in early phase of remission induction. *Ann Hematol* 76:263 (1998).
4. Nur S, Anwar M, Saleem M: Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia at first diagnosis. *Eur J Haematol* 55:78 (1995).
5. Sarris A, Cortis J, Kantarjian H: Disseminated intravascular coagulation in adult acute lymphoblastic leukemia: frequent complications with fibrinogen levels less than 100 mg/dl. *Leuk Lymphoma* 21:85 (1996).
6. Sarris A, Kempin S, Berman E: High incidence of disseminated intravascular coagulation during remission induction of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 79:1305 (1992).
7. Sletnes KE, Godal HL, Wisloff F: Disseminated intravascular coagulation (DIC) in adult patients with acute leukemia. *Eur J Haematol* 54:34 (1995).