



On dört yaşında akut lenfoblastik lösemili hastada düzelmeyen taşikardi

Unresolved tachycardia in a 14 year old with acute lymphoblastic leukemia patient

Pınar Özge Avar, Gül Nihal Özdemir*, Büşra Kutlubay*, Gülen Tüysüz*, Bahar Özcabi**, Olcay Evliyaoğlu**, Ayşe Güler Eroğlu***, Tülin Tiraje Celkan*

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

***İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

****İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Olgu

On dört yaşında erkek hasta ayaklarda morluk ve diş etlerinde kanama yakınması ile acil servisimize başvurdu. Fizik bakışında; karaciğer büyüklüğü, yaygın ekimoz ve peteşileri vardı. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit sayısı 307 800/mm³, hemoglobini 7,9 g/dL, trombosit sayısı 46 000/mm³ saptandı. Periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonunda silme blast görüldü. Tanı anında merkezi sinir sistemi tutulumu vardı. T- hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) olarak fenotiplendi. Translokasyon çalışmalarında; t(9;22), t(4;11), t(12;21) ve t(1;19) negatif bulundu. Hasta bu bulgularla orta risk grubuna alındı ve TRALL-BFM-2000 protokolü indüksiyon tedavisi başlandı. Sekizinci gün periferik yaymada blast görülmedi. On beşinci gün kemik iliği aspirasyonunda %4 blast saptandı ancak akım sitometrisi ile değerlendirme sonucu minimal

kalıntı hastalık %31,39 (normali <1x10⁻⁴) bulunduğundan hasta yüksek risk grubuna geçirildi. Otuz üçüncü gün kemik iliği aspirasyonunda %4 blast belirlendi.

Hastanın indüksiyon tedavisinin ilk günlerinden itibaren olan sinüs taşikardisi, başlangıçta anemisi ile ilişkilendirilmişti, ancak hemoglobin değeri transfüzyonlarla normal sınırlarda tutulmasına rağmen aralıklı olarak kalp tepe atımları dinlenirken 100-140/dk arasında bulundu. Soygeçmişinde bilinen tiroid hastalığı veya otoimmün bir hastalık yoktu. Fizik bakışında üfürümü yoktu, periferik nabızları alınıyordu. Tiroid muayenesi doğaldı. Ateşli nötropeni nedeniyle antibiyotik tedavisi verildi, ateşi düştüğü dönemde enfeksiyonu yokken de taşikardisi düzemedi. Elektrokardiyografisinde sinüs taşikardisi dışında özellik belirlenmedi. Teleradyografi, ekokardiyografi ve kalp enzimlerinde patoloji saptanmadı.

Tanı: Primer hipertiroidi

Tiroid patolojileri açısından tiroid işlev testleri istendi. Serbest T3 (4,76 pg/mL) ve serbest T4 (2,15 pg/mL) düzeyleri yüksek, TSH düzeyi düşük (0,6 mIU/L) saptandı. Anti-tiroglobulin (14,81 IU/mL n=0-40), anti-tiroid peroksidaz (7,72 IU/mL n= 0-35) ve TSH almaç (0,45 IU/mL n= 0-1,1) otoantikörleri negatif, tiroid ultrasonografisi ve Doppler ultrasonografisi normal olarak saptandı. Bu dönemde periferik yayma ve kemik iliği remisyonda olduğundan, tiroid ultrasonografisi ve Doppler ultrasonografisinde de patolojik özellik belirlenmediğinden tiroid tutulumu açısından biyopsi yapılması gerekli görülmedi. Hasta birincil hipertiroidi olarak değerlendirilerek propranolol ve metimazol tedavilerine başlandı. Tedavinin birinci ayında tekrarlanan tiroid işlev testleri normal düzeylerde bulundu. İzleminde yakınması tekrarlamadı ve taşikardisi düzeldi.

Tartışma

Akut lenfoblastik lösemi çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %25-30'unun, çocukluk çağı lösemilerinin ise %75'inin nedenidir. Lösemi tedavisi esnasında farklı sebeplerle taşikardi ortaya çıkabilir. Enfeksiyon, sıvı kaybı ve anemi sıklıkla neden olarak belirlense de etiolojide tiroid patolojileri de akla gelmelidir. Hipertirodi diğer yönlerden sağlıklı kişilerde taşikardinin ayırıcı tanısında öncelikli düşünülmesi gereken bir hastalıktır. Hipertirodide sempatik aktivasyon artışına bağlı olarak taşikardi sıklıkla görülür.

Lösemiye farklı tiroid patolojileri eşlik edebilir; hastalarda çeşitli nedenlerle hipotirodi veya hipertirodi görülebileceği gibi hasta ötiroid sendromu da saptanabilir (1-3). Lösemi gibi ciddi hastalıkların seyrinde tiroid hastalığı olmaksızın tiroid hormon düzeyinde değişiklikler ortaya çıkabilir ve buna hasta ötiroid sendromu denilir. Bu değişikliklerin en sık rastlanılanı tek başına veya T4 ile birlikte T3 düzeyinde düşüklüktür (2). Kanser hastası çocuklarda tümörün, kemoterapinin, duygusal ve fiziksel durumdaki bozulmaların da etkisiyle tiroid hormon düzeylerinin değiştiği düşünülmektedir ancak mekanizması tam olarak açığa çıkarılamamıştır (4,5). Tiroid hormonundaki bu değişiklikler kısaca vücudun hastalık haline bir uyumu da olabilir ancak bu durumun fizyolojik etkileri bilinmemektedir. Çocuklarda uzun dönemde tiroid hormonu gibi büyüme-gelişme ve beyin gelişimi için önemi gösterilmiş bir hormonun düşük düzeyde kalmasının negatif etkileri görülebilir. Kanser tedavisi alan çocuklarda yapılan ileriye dönük bir çalışmada, hastaların %90'unda tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler saptanmıştır (1). Bu çalışmada, hormon değişikliği üzerine en fazla etkisi olan

değişkenin deksametazon tedavisi olduğu gösterilmiştir. Deksametazonun TSH, T3 ve prolaktin salgılanmasını baskıladığı bilinmektedir. Kortikosteroidler aynı zamanda tiroksin bağlayıcı globulin bağlanma kapasitesini azaltmakta ve T4'ün periferde T3'e dönüşümünü engellemektedir (6-8). Kortikosteroidler ALL tedavisinin en önemli ilaçlarından biridir ve uzun süre yüksek dozda kullanılmaktadırlar.

Lösemi hastalarında nadir olarak tiroid tutulumu görülebilir (9-12). Metastatik yayılımlarda tiroid işlevleri genellikle değişiklik göstermez ancak daha sıklıkla hipotirodi görülmek üzere bazı olgularda da hipertirodi saptanmıştır. Hipertirodinin, malinite ile tiroid foliküllerinin yıkımına bağlı tiroid hormonunun kana hızlı salınımıyla geliştiği düşünülmektedir. Tiroid işlev testleri normal olsa bile klinik olarak şüphelenilen hastalarda ultrasonografi, Doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması önerilir.

Lösemi tedavisi sırasında, tedavinin ilk günlerinden itibaren saptanan ve düzelmeyen taşikardisi olan olgumuzda birincil hipertirodi saptadık. Hastamızda bakılabilen tiroid otoantikörlerinin düşük ve tiroid ultrasonografisinde parankim görüntüsünün normal olması otoimmünitenin hipertirodi nedeni olmadığını düşündürdü. Olgunun remisyonda olması ve tiroid Doppler ultrasonografisinin normal bulunması tiroid tutulumu olasılığından da şimdilik uzaklaştırdı. Ancak bu olgunun uzun dönem takibi otoimmün tiroidit veya tiroid tutulumunun ayırıcı tanılarının daha açık yapılmasını sağlayacaktır. Bu yazıda, lösemi tedavisi esnasında gözlenen taşikardinin sık bir nedeni olmasa da hipertirodinin akla gelmesi gereken önemli bir neden olduğunu vurgulamak ve lösemi hastalarında görülebilecek tiroid patolojilerini tartışmak istedik.

Kaynaklar

1. van Santen HM, Thonissen NM, de Kraker J, Vulsma T. Changes in thyroid hormone state in children receiving chemotherapy. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62(2); 250-7.
2. Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? J Clin Endocrinol Metab 1997; 82; 329-34.
3. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. Thyroid 1997; 7(1); 125-32.
4. Mohn A, Di Marzio A, Cerruto M, Angrilli F, Fioritoni C, Chiarelli F. Euthyroid sick syndrome in children with Hodgkin disease. Pediatr Hematol Oncol 2001; 18(3); 211-5.
5. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosom Res 2002; 53(4); 865-71.
6. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, et al. The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. Acta Endocrinol (Copenh) 1989; 121(1); 95-100.
7. Sowers JR, Carlson HE, Brautbar N, Hershman JM. Effect of dexamethasone on prolactin and TSH responses to TRH and metoclopramide in man. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44(2); 237-41.

8. Stuszkiewicz E. Effect of prednison therapy on serum levels of thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), reverse triiodothyronine (rT3), T3-binding capacity, basal TSH level and TSH response to thyreoliberin (TRH) in children. *Exp Clin Endocrinol* 1985; 85(2); 191-8.
9. Sen R, Gupta S, Batra A, Gill M, Gupta V, Marwah N. Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with infiltration of the thyroid: a cytological diagnosis. *Endocr Pathol* 2012; 23(4): 268-9.
10. Byrd JC, Dow NS, Gaertner E, et al. Leukemic thyroiditis as the initial relapsing sign in a patient with acute lymphocytic leukemia and blast expression of the neural cell adhesion molecule. *Am J Hematol* 1997; 55(4); 212-5.
11. Foresti V, Parisio E, Scolari N, Ungaro A, Villa A, Confalonieri F. Primary hypothyroidism due to leukemic infiltration of the thyroid gland. *J Endocrinol Invest* 1988; 11(1): 43-5.
12. Oka S, Yokote T, Hiraiwa T, et al. Hyperthyroidism associated with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24(21): 3500-2.