

# Yaygın Ekstramedüller Tutulum ile Seyreden Miyelodisplastik Sendromu Takiben Gelişen Akut Miyeloid Lösemi: Olgu Sunumu

## *Presentation of Acute Myeloid Leukemia Preceded by Myelodysplastic Syndrome with Multiple Extramedullary Infiltration: Case Report*

Nergiz ERKUT<sup>1</sup>, İnci VETEM<sup>2</sup>, Ümit ÇOBANOĞLU<sup>3</sup>, Mehmet SÖNMEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı,

<sup>2</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>3</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, TRABZON

### ÖZET

*Miyeloid sarkom immatür miyeloid seri hücrelerinden kaynaklanan ekstramedüller bir tümör olup, akut miyeloid lösemi hastalarının %2-8'inde görülür. Lösemiyle birlikte izlenebileceği gibi, lösemi olmaksızın da miyeloid sarkom saptanabilir. Bu hastalarda genellikle ikiden daha fazla organda miyeloid sarkom tutulumu izlenmez. Bu olgu sunumunda son derece nadir görülen akciğer, plevra, lenf nodu, tonsil, böbrek ve karaciğer gibi farklı ekstramedüller organ tutulumunun izlendiği miyelodisplastik sendromu takiben gelişen akut miyeloid lösemi olgusu literatür eşliğinde tartışılmıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, miyeloid sarkom.

### SUMMARY

*Myeloid sarcoma is a rare extramedullary tumor composed of immature myeloid cells. It is present in 2-8% of patients with acute myelogenous leukemia. Myeloid sarcoma is presented with or without an associated with acute leukemia. Myeloid sarcoma usually don't affect more than two sites of the body. In the case report, as extremely rare, the patient with acute myelogenous leukemia preceded by myelodysplastic syndrome and associated with myeloid sarcoma involving lymph nodes, pleura, lung, tonsil, kidney and liver was discussed with literature.*

**Key Words:** Acute myelogenous leukemia, myeloid sarcoma.

### GİRİŞ

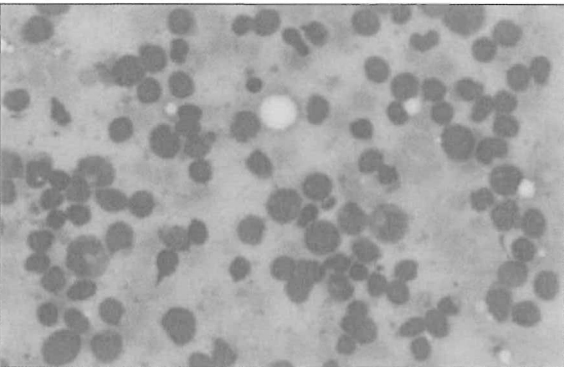
Miyeloid sarkom immatür miyeloid seri hücrelerinden kaynaklanan ekstramedüller bir tümör olup, ilk olarak 1811 yılında Burns A tarafından tanımlanmıştır. Aynı zamanda miyeloperoksidaz boyası ile yeşil renkli görüldüğünden kloroma olarak da adlandırılır

(1-3). Akut miyeloid lösemi (AML) hastalarının %2-8'inde görülebilen miyeloid sarkom, gerek hastalığın seyri esnasında gerekse sistemik hastalık bulguları olmaksızın sadece organ tutulumu şeklinde izlenebilir. Ancak doku sınırlı miyeloid sarkomların çoğunluğu zaman içinde AML gelişimi ile sonuçlanmaktadır (4-6). Genellikle kemiğin subperiostal bölgesinde ve

yumuşak dokuda görülmesine rağmen deri, lenf bezleri, göz, akciğer, perikard, periton, gastrointestinal sistem, böbrek, testis, uterus, meme ve mesane gibi vücudun tüm bölgelerinde saptanabilir (7-10). Ancak ikiden daha fazla organda tutulumun görülmesi sık rastlanan bir durum değildir (11). Bu olgu sunumunda son derece nadir görülen akciğer, plevra, lenf nodu, tonsil, böbrek ve karaciğer gibi farklı ekstramedüller organ tutulumunun izlendiği miyelodisplastik sendrom (MDS)'u takiben gelişen AML olgusu literatür eşliğinde tartışılmıştır.

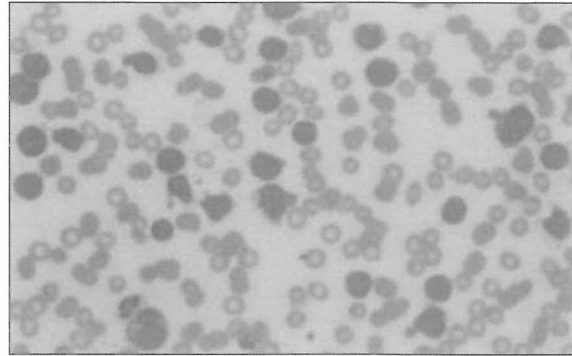
## OLGU

Bir yıl önce MDS-refrakter anemi tanısı alan ve tanı sonrası takip dışı kalan 42 yaşındaki erkek hasta halsizlik, yutma güçlüğü, nefes darlığı, öksürük ve balgam şikayetleriyle kliniğe başvurdu. Fizik muayenede cilt ve mukozalar soluk, tonsiller hipertrofik, sağ akciğer orta ve alt zonlarda solunum sesleri azalmıştı ve ultrasonografide karaciğer 180 ve dalak 150 cm olarak saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin: 7.1 g/dL, lökosit: 91.400/ $\mu$ L, trombosit: 12.000/ $\mu$ L, glukoz: 119 mg/dL, kan üre nitrojeni: 17 mg/dL, kreatinin: 0.7 mg/dL, alanin aminotransferaz: 43 U/L, aspartat aminotransferaz: 41 U/L, GGT: 19 U/L, ürik asit: 4.2 mg/dL, laktat dehidrogenaz: 648 U/L idi. Periferik yaymasında %87 oranında blast saptanan hastanın yapılan kemik iliği değerlendirilmesinde de kemik iliği blastik hücre oranının %20'nin üzerinde olduğu ve blastik hücrelerinin akımsitometrik değerlendirmesinde CD13, CD33, CD45, HLA-DR, miyeloperoksidaz (MPO) pozitifliği saptandı (Resim 1). Hastanın başvuru şikayetlerine yönelik yapılan ilk tetkiklerinden akciğer grafisinde, sağ akciğer orta zona kadar uzanan dansite artışının plevral efüzyon ile uyumlu olduğu izlendi. Takiben hastaya ileri tetkik amaçlı bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki planlandı. Toraksa yönelik BT'de aksiller, pretrakeal, prekarinal,

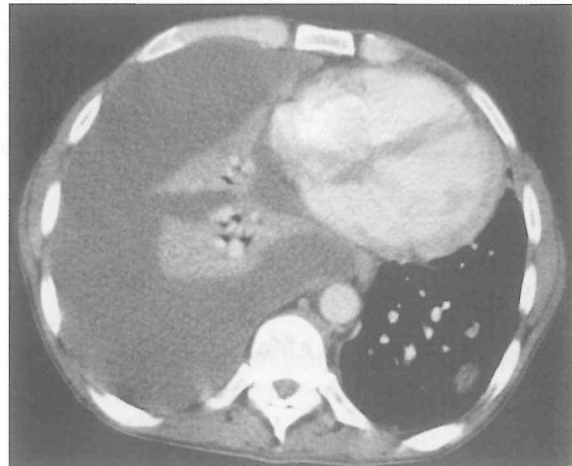


Resim 1. Kemik iliği aspirasyonu (x40).

prevasküler, subkarinal alanlarda multipl lenfadenopatiler, sağ hemitoraksta masif plevral efüzyon ve sol akciğer parankiminde nodüler lezyonlar tespit edildi. Eş zamanlı yapılan plevral sıvı örneklemeğinde alınan sıvı blastik hücrelerle infiltreydi (Resim 2,3). Boyun BT'de her iki tonsilde 2 x 1.5 cm boyutunda kitle lezyon, submandibüler, submental, servikal ve supraklaviküler bölgelerde multipl lenfadenopatiler izlendi (Resim 4). Karın BT'de hepatosplenomegali ile birlikte karaciğer parankiminde multipl nodüler lezyonlar, sağ perirenal bölgede kitle, portal hilus, çölyak trunkus, paraaortik, parakaval ve inguinal bölgelerde multipl lenfadenopatiler tespit edildi (Resim 5). Hastanın genel durumunun bozuk olmasından dolayı plevral sıvı örnekleme haricinde BT'de bahsedilen lezyonlardan örnekleme gerçekleştirilemedi. Hasta MDS'den dönüşüm gösteren AML olarak değerlendirildi ve yüksek riskli kabul edilerek fludarabin, sitozin arabinozid ve granülosit koloni stimülan faktörden oluşan (FLAG) tedavi protokolü başlandı. Hastanın tedavi ile yutma güçlüğü, nefes darlığı şikayetleri düzeldi. Tedavinin 16. gününde ani bilinç kaybı geli-



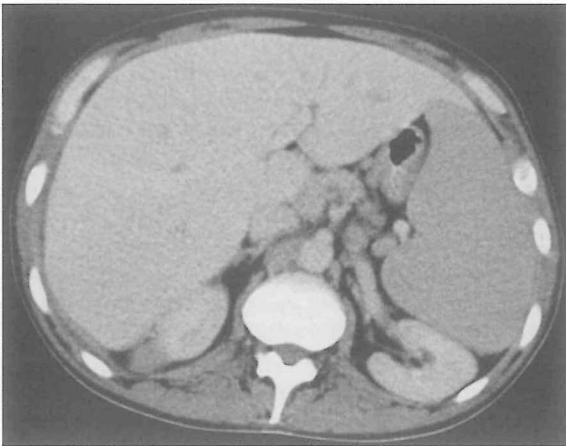
Resim 2. Torasentez mayi (x40).



Resim 3. Toraks BT görüntüsü.



Resim 4. Boyun BT görüntüsü.



Resim 5. Karın BT görüntüsü.

ti, çekilen beyin BT'de sağ temporoparietal lobda hemorajik infarkt ve subaraknoid kanama tespit edildi. Takiben genel durumu bozulan hasta solunum yetmezliğine bağlı eksitus oldu.

#### TARTIŞMA

AML kemik iliği, kan ve dokularda miyeloid öncül hücrelerin birikmesiyle seyreden normal kan hücrelerinin üretiminde bozulma ile karakterize hematopoietik dokunun klonal malign bir hastalığıdır. Erişkin yaştaki akut lösemi olgularının yaklaşık %80'ini oluşturur (12). Özellikle ileri yaşlarda daha da artmış oranlarda izlenebilen MDS'yi takiben gelişen AML, hastalarının %8'ini oluşturur ve gerek daha çok ileri yaşta izlen-

mesi gerekse beraberinde izlenebilen çoklu kromozom anomalilerinden dolayı tedaviye yanıtları da azdır (13).

AML'nin seyri süresince veya öncesinde görülebilen miyeloid sarkom miyeloblast, monoblast ve megakaryositlerden oluşan ekstramedüller bir tümördür (2). Hastalık lokalize olup kemik iliği tutulumu izlenmediğinde lokal radyoterapi etkili olabilirken, kemik iliği etkilendiğinde veya birden çok organ tutulumu olduğunda sistemik tedavi gerekmektedir. Ayrıca lokalize tutulum gösteren miyeloid sarkomlar da genellikle takip sürecinde AML'ye ilerleme göstermektedir. Miyeloid sarkom sıklıkla sınırlı alan tutulumu mevcut olup, genellikle ikiden daha fazla alan tutulumunun izlenmesi olağan bir bulgu değildir. Aguilera CR ve arkadaşları yayınladığı bir olgu sunumunda, AML'li bir hastanın beş farklı bölgesinde miyeloid sarkom varlığını göstermiştir (11). Miyeloid sarkomda lenf nodları sık etkilenen bölgelerden birisi olmakla birlikte olgumuzda izlendiği gibi akciğer, böbrek, tonsil, karaciğer ve plevral tutulumu oldukça nadirdir. Akciğer tutulumu interstisyel pnömoni, parankimal nodüler lezyonlar, bronşiyal infiltrasyon şeklinde olabilir ve AML seyri esnasında ekstramedüller tutulumlar hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilir (14-17). Olgumuzda da son derece nadir olan AML seyri esnasında yukarıda tanımlanan altı farklı bölgede AML'nin ekstramedüller tutulumu saptanmış olup beraberinde de etkilenen organlarda fonksiyon kaybına yol açmıştır.

Miyeloid sarkom özellikle AML bulguları olmaksızın saptandığında, önceki yıllarda histopatolojik olarak Burkitt lenfoma, lenfoblastik lenfoma, büyük hücreli lenfoma ve küçük yuvarlak hücreli tümörler ile karışabilmekte ve bu durumda yanlış tanı ve tedavilerin yapılmasına neden olmaktadır (18). Ancak son yıllarda miyeloid sarkom için MPO, klorasetat esteraz, lizozim, CD43, CD13, CD33, CD117 gibi spesifik immünohistokimyasal belirteçlerin kullanılmaya başlamasıyla tanısal zorluk ve hatalar oldukça azalmıştır (2,7). Olgumuzda olduğu gibi AML seyri esnasında veya öncesinde hematolojik malignansi öyküsü olan hastalarda ekstramedüller organ tutulumu varlığında miyeloid sarkom öncelikle akla gelmeli, tanısal yaklaşım ve tedavi planlanması miyeloid sarkom olasılığını içine alacak tarzda yapılmalıdır. Hastamızın genel durumu nedeniyle organ tutulumları BT ile tespit edilirken, sadece plevral sıvının histopatolojik incelemesi yapılabilmektedir. Ancak tedavi ile yutma güçlüğü ve nefes darlığının düzelmesi, fizik muayenede tonsilde-

ki kitlenin gerilemesi ve solunum seslerinin duyulabilir hale gelmesi organ tutulumunun varlığını göstermekteydi.

AML seyri esnasında ekstramedüller tutulumların mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Lenfoid lösemilere göre çok daha az sıklıkla ekstramedüller tutulum oranına sahip olan AML hastalarında bu durumun adezyon molekülleri ile ilişkisi olabileceği düşünülmüş ve yapılan çalışmalarda blastik hücrelerdeki adezyon moleküllerinin aşırı artışının etkili olabileceği gözlenmiştir. Ayrıca immatür hücrelerin ekstramedüller dokuya yerleşimde miyeloid hücre migrasyonu ile ilgili sinyal yollarının da etkili olduğu düşünülmektedir (7,19).

Sonuç olarak; olgumuzda olduğu gibi birden çok ekstramedüller organı etkileyebilen miyeloid sarkom oldukça nadir görülen bir durum olup, AML seyri esnasında birçok organda da olsa tutulum izlendiğinde ayırıcı tanıda miyeloid sarkom düşünülmeli, tanısal yaklaşım ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde bu bulgularda dikkate alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Brunning RD, Matutes E, Head D. Acute myeloid leukemia not otherwise categorised. In: Jaffe ES, Stein H, Vardiman JW (eds). *Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Neoplastic Hematopathology*. Lyon: IARC, 2001:104-5.
2. Shah C, Gopaluni S, Husain J, Rajan A, Shah H. Granulocytic sarcoma in a patient with myelodysplastic syndrome. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:950-2.
3. Shultz J, Rosenthal S. Iron (II) inactivation of myeloperoxidase. *J Biol Chem* 1959;234:2486-90.
4. Sisack MJ, Dunsmore K, Sidhu-Malik N. Granulocytic sarcoma in absence of myeloid leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:308-11.
5. Muss HB, Moloney WC. Chloroma and other myeloblastic tumors. *Blood* 1973;42:721-8.
6. Liu PI, Ishimaru T, McGregor DH, Okada H, Steer A. Autopsy study of granulocytic sarcoma (chloroma) in patients with myelogenous leukemia, Hiroshima-Nagasaki 1949-1973. *Cancer* 1969;31:948-55.
7. Neiman RS, Barcos M, Berard C, et al. Granulocytic sarcoma: A clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer* 1981;48:1426-37.
8. Traweek ST, Arber DA, Rappaport H, Brynes RK. Extramedullary myeloid cell tumors. An immunohistochemical and morphologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1011-9.
9. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, Manning JT. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. *Cancer* 1986;58:2697-709.
10. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: Report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer* 2002;94:1739-46.
11. Best Aguilera CR, Vazquez Del Mercado M, Munoz Vile JF, et al. Massive myeloid sarcoma affecting the central nervous system, mediastinum, retroperitoneum, liver and rectum associated with acute myeloblastic leukemia: A case report. *J Clin Pathol* 2005;58:325-7.
12. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ. *Acute myelogenous leukemia. Williams Hematology*. 7<sup>th</sup> ed. New York: The McGraw-Hill Company, 2006:1183-236.
13. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 1999; 84:937-45.
14. Stafford CM, Herndier B, Yi ES, Weidner N, Harrell JH. Granulocytic sarcoma of the tracheobronchial tree: Bronchoscopic and pathologic correlation. *Respiration* 2004;71:529-32.
15. Klein B, Falkson G, Simson IW, et al. Granulocytic sarcoma of the kidney in a patient with acute myelomonocytic leukemia. A case report. *S Afr Med J* 1986;22:696-8.
16. Geisse M, Mall G, Fritze D, Gartenschläger M. Granulocytic sarcoma of the tonsils associated with myelodysplastic syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:2673-6.
17. Piccaluga PP, Ascani S, Agostinelli C, et al. Myeloid sarcoma of liver: An unusual cause of jaundice. Report of three cases and review of literature. *Histopathology* 2007;50:802-5.
18. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: A clinical review. *J Clin Oncol* 1995;13:1800-16.
19. Paydas S, Zorludemir S, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:2527-41.