

Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tanı ve Laboratuvar Özellikleri

Diagnosis and Laboratory Features of the Childhood Acute Leukemias

Ersin Töret, Yeter Düzenli Kar, Ayşe Bozkurt Turhan, Zeynep Canan Özdemir, Özcan Bör

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

Özet: Genetik anomallik içeren hematopoietik hücrelerin kontrolsüz çoğalmaları lösemi olarak adlandırılır. Çocukluk çağı kanserlerinin %30'unu lösemiler, lösemilerin %75'ini akut lenfoblastik lösemi (ALL) oluşturur. İyonize radyasyon, kimyasal ajanlar, ilaçlar ve bazı genetik hastalıklar lösemi oluşturan bazı risk faktörleriyken; ateş, mukozal kanamalar, solukluk, kemik ve eklemlerde ağrı en sık başvuru yakınmalarıdır. Öykü, fizik inceleme, kan sayımı ve biyokimyası ile şüphe duyulan lösemi hastalığının tanısı, periferik kan yaymasında atipik hücre izlenmesi ile desteklenir. Hastaların kemik iliğinden alınan örneklerin morfolojik, immünojenetik ve genetik incelemelerinin sonucunda kesin tanı konulur. Araştırmada kliniğimizde tanı alan lösemili hastaların başvuru bulgularını ve laboratuvar özelliklerini irdelemeyi amaçladık. Bu çalışmada üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir üniversite hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında akut lösemi tanısı alan 102 hastanın; yakınma, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları retrospektif kayıt altına alındı. Verilerin değerlendirilmesi SPSS 17.0 programı kullanılarak yapıldı. Ortanca yaşları 6,5 yıl (0,7-17 yıl) olan hastaların en sık birincil başvuru yakınmaları sırasıyla ateş, halsizlik ve kemik ağrısı olurken fizik incelemelerde %63 hepatomegali, %61 lenfadenopati ve %50 splenomegali saptandı. Pansitopeni 55/102 (%54), bisitopeni 37/102 (%36) izole anemi 10/102 (%10) hastada saptandı. İzole trombositopeni veya nötropeni saptanmazken, başvuruda yaşına göre normal düzeyde hemoglobine sahip 3 hastada nötropeni + trombositopeni olduğu görüldü. Kan biyokimyasında LDH düzeyi %91, ürik asit %33 hastada çalışılan testin üst sınırından yüksek saptandı. Hastaların %85'ini oluşturan ALL'li olguların çoğu 'preB' immünojenotipe ve standart (düşük) risk grubuna uymaktaydı. Sağ kalım oranlarında yıllar içerisinde büyük başarı yakalanırken, bu sonuçlarda risk sınıfına göre tedavi, minimal kalıntı hastalıkla tedavi yönetimi ve gelişmiş bakım hizmetleri ana etmenlerdir. Ateş, kanama ve kemik ağrısı yakınmalarının eşlik ettiği organomegali ve lenfadenopatinin fizik incelemede saptandığı olgularda normositer anemi ve LDH yüksekliği çocuk hastalarda ilk karşılaşmada lösemi öntanısını ilk sıraya çıkarmaktadır. Aile hekimleri ve pediatristlerin özetlediğimiz özelliklere uymasa da lösemi şüphesi olan çocukların Çocuk Hematoloji-Onkologları tarafından değerlendirilmesini sağlanmaları şarttır.

Anahtar Kelimeler: çocukluk çağı, akut lösemi, tanı, ilk başvuru

Abstract: The leukemias may be defined as a group of malignant diseases in which genetic abnormalities in a hematopoietic cell give rise to an unregulated clonal proliferation of cells. Leukemias account for 30% of childhood cancers, and acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 75% of leukemias. Ionizing radiation, chemical agents, drugs and some genetic diseases are some risk factors that cause leukemia. The most common complaints are fever, mucosal hemorrhage, pallor, pain in the long bones. Leukemias are suspected to the history, physical examination, blood count and biochemistry and supported by atypical cell monitoring in peripheral blood smear. Bone marrow samples are taken from the patients, morphological, immunological and genetically examine for a definitive diagnosis. The aim of this study was to evaluate the findings and laboratory features of the patients with leukemia who diagnosed in our clinic. One hundred and two patients were included in the study who were diagnosed with acute leukemia in a tertiary health care university hospital. Complaints, physical examination and laboratory findings of patients were retrospectively recorded. The data were evaluated using SPSS 17.0 software. The most common primary presentation complaints of patients with a median age of 6,5 years (0,7-17 years) were fever, fatigue and bone pain. Sixty three per cent hepatomegaly, 61% lymphadenopathy and 50% splenomegaly were found in physical examination. Pancytopenia was found in 55/102 (54%) and bisitopenia 37/102 (36%) isolated anemia in 10/102 (10%) patients. While no isolated thrombocytopenia or neutropenia was detected, neutropenia + thrombocytopenia was observed in three patients with normal hemoglobin age. In blood biochemistry, LDH and uric acid were found higher than normal levels in patients 91% and 33%, respectively. Most of the patients with ALL who made up 85% of the patients complied with preB immunophenotype and standard (low) risk group. Survival rates of survival have been achieved over the years, while treatment according to risk class, treatment with minimal residual disease and advanced care services are the main factors. Patients with fever, hemorrhage and/or bone pain and who have organomegaly and lymphadenopathy are detected in physical examination, normositer anemia and LDH elevation were the leading causes of leukemia in pediatric patients. Family physicians and pediatricians do not comply with the characteristics we have summarized, children with suspicion of leukemia should be provided by the Pediatric Hematology-Oncologists

Keywords: childhood, acute leukemia, diagnose, first application

ORCID ID of the authors: E.T 0000-0002-6379-8326, Y.D.K 0000-0003-2917-7750, A.B.T 0000-0002-6671-0596, Z.C.Ö 0000-0002-9172-9627, Ö.B 0000-0002-1662-3259

Received 14.03.2019

Accepted 01.04.2019

Online published 01.04.2019

Correspondence: Ersin TÖRET- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye e-mail: dresintoret@hotmail.com

Cite this article as:

Toret E, Düzenli Kar Y, Bozkurt Turhan A, Özdemir ZC, Bor O. Diagnosis and Laboratory Features of the Childhood Acute Leukemias, Osmangazi Journal of Medicine, 2020;42(3):296-300 Doi: 10.20515/otd. 540255

1. Giriş

Lösemiler; genetik anomallik içeren hematopoietik hücrelerin kontrolsüz çoğalmaları (klonal proliferasyon) sonucu oluşan maliyen hastalıklardır. Çocukluk çağı kanserlerinin %30'unu oluşturan lösemilerin insidansı 3-5:100.000'dir [1,2]. Lösemilerin yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ünü akut lenfoblastik lösemi (ALL) oluştururken, ikinci sıklıkta akut myeloid lösemi (AML) izlenir. Lösemiler için çeşitli çevresel (iyonize radyasyon, kimyasallar (benzen→AML), ilaçlar (alkilleyici ajanlar→AML) ve genetik (Down Sendromu, Fankoni Aplastik Anemi, Bloom Sendromu, Ataksi Telenjektazi, gibi) risk faktörleri saptanmıştır [3,4].

Ateş, kanamalar, özellikle alt ekstremitelerde uzun kemik ve eklem ağrısı ön planan çıkan başvuru yakınmalarıdır. Fizik incelemede peteşiyel döküntü, lösemik kemik iliği dışı tutulumlara bağlı lenfadenopati (LAP), hepatosplenomegali, mediastinal tutulum olanlarda dispne, disfaji, yüzde-boyunda şişlik görülebilir. Tam kan sayımında lökositöz-lökopeni, normositer anemi ve trombositopeni izlenebilir. Kan biyokimyasında laktat dehidrogenaz (LDH) ve ürik asid yüksekliği saptanabilir [5,6].

Öykü, fizik inceleme, kan sayımı ve biyokimyası ile şüphe duyulan lösemi hastalığının tanısı, periferik kan yaymasında atipik hücre izlenmesi ile desteklenir. Hastalara kemik iliğinden örnek alınarak morfoloji (yayma), immünoloji (akım sitometri), sitogenetik (konvansiyonel ve FISH) ve moleküler (PCR) incelemeler sonucunda kesin tanı konulur. Tanı sonrası kemik iliği dışı tutulum araştırılması için lomber ponksiyon (Santral Sinir Sistemi tutulumu), iki yön akciğer grafisi (Mediastinal tutulum), batın-testis USG (batın içi organ veya over-testis tutulumu) yapılır [5,7].

Bu araştırmada kliniğimizde tanı alan lösemili hastaların başvuru özelliklerini irdelemeyi amaçladık.

2. Gereç ve Yöntem

İki bin on bir ve 2018 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk

Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda akut lösemi tanısı alan 102 hastanın; yakınma, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları kayıt altına alındı. Çalışma için etik kurul onayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Hastalardan 'Bilgilendirilmiş Onam' retrospektif dosya incelemesi yapılması nedeniyle alınmadı. Veriler SPSS 17.0 istatistik programında çalışıldı.

3. Bulgular

Ortanca yaşları 6,5 yıl (0,7-17 yıl) olan 102 akut lösemi tanılı olgunun; erkek/kız oranı 1,1 olarak hesaplandı. Tanı alma zamanına göre değerlendirdiğimizde en fazla Temmuz (18) ve Mayıs (13) aylarında tanı konulduğu saptandı. En sık birincil başvuru yakınmaları sırasıyla ateş, halsizlik ve kemik ağrısı olurken diğer sık yakınmalar kanama, solukluk ve boyunda şişlik olarak belirlendi. Fizik incelemelerde %63 hepatomegali, %61 lenfadenopati ve %50 splenomegali saptandı.

Hastaların başvuru ortanca hemoglobin değeri 7,6 gr/dl (3,6-14,4), MCV 81,3 fL (55-107), beyaz küre 27.800 /mm³ (700-320.000), absolut nötrofil sayısı 4560/mm³ (0-108.000), Trombosit 79.000/mm³ (5000-379.000) olarak belirlendi. Hastaların tanı karakteristikleri Tablo-1 özetlendi. Pansitopeni (anemi ± trombositopeni ± nötropeni) 55/102 (%54), bisitopeni 37/102 (%36) izole anemi 10/102 (%10) hastada saptandı. İzole trombositopeni veya nötropeni saptanmazken, başvuruda yaşına göre normal düzeyde hemoglobine sahip 3 hastada nötropeni + trombositopeni olduğu görüldü. Başvuruda izole veya kombine sitopenisi olmayan hasta yoktu (Grafik-1). Kan biyokimyasında LDH düzeyi %91, ürik asid %33 hastada çalışılan testin üst sınırından yüksek saptandı. Hastaların hiç birinde over veya testis tutulumu izlenmezken, sadece 2'sinde (%2) (T hücre ALL'li olgular) mediastinal tutulum saptandı.

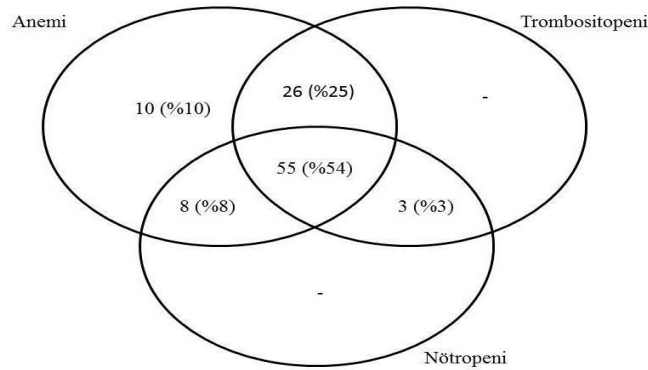
Hastaların tanıları 87/102 (%85) ALL, 14/102 (%14) AML ve 1/102 (%1) bifenotipik lösemi olarak dağılım gösterdi. Akut lenfoid lösemi

alt fenotiplere baktığımızda 72/87 (%83) PreB, 8/87 (%9) ProB ve 6/87 (%8) T hücre olarak belirlendi. Akut myeloid lösemi alt fenotipleriye 6/14 (%42) M1-2, 4/14 (%29)

M3 ve 4/14 (%29) M4-5 olarak saptandı. Hastalar tam sırasında %49 orta , %31 düşük ve %20 yüksek risk olarak gruplandı.

Tablo 1.Hastaların ve hastalıklarının özellikleri

Değişken	N (%) veya medyan (aralık)
Hasta sayısı	102
Yaş (yıl)	6,5 (0,7-17)
Cins	
Erkek	54 (53)
Kız	48 (47)
En sık tanı ayları	
Temmuz	18 (17)
Mayıs	13 (13)
Eylül	9 (9)
En sık birincil başvuru yakınmaları	
Ateş	30 (30)
Halsizlik	23 (23)
Kemik ağrısı	21 (21)
Fizik inceleme bulguları	
Hepatomegali	64 (63)
Lenfadenopati	62 (61)
Splenomegali	52 (50)
Tam kan sayımı	
Hemoglobin (gr/dl)	7.6 (3.6-14.4)
MCV (fL)	81.3 (55-107)
Beyaz küre (/mm ³)	27.800 (700-320.000)
Nötrofil (/mm ³)	4560 (0-108.000)
Trombosit (/mm ³)	79.000 (5000-379.000)
Tanı	
ALL	87 (85)
AML	14 (14)
Bifenotipik	1 (1)



Grafik 1. Hastalarda izlenen sitopenilerin dağılımı

4. Tartışma

Elli yıl öncesinde lösemi çocuklar için ölümcül bir hastalık iken günümüzde 5 yıllık sağ kalım %90'lara kadar çıkmıştır. Risk sınıfına göre tedavi, minimal kalıntı hastalıkla tedavi yönetimi ve gelişmiş bakım hizmetleri başarılı sonuçlar için ana etmendir [8,9]. En sık 2-5 yaş arasında görülen çocukluk çağı lösemileri viral hastalıkların da yaygın olduğu mevsim geçiş dönemlerinde belki enfeksiyonların tetiklenmesi nedeniyle daha sık izlenmektedir. Türkiye'den iki ayrı çalışmada Hazar ve ark. [10] ve Koka ve ark. [11] ALL'li olgularda ortanca yaşı sırasıyla 4.3 ve 6.2 yıl olarak vermişlerdir ve bu çalışmadaki ortanca tanı yaşı ile benzerlik göstermektedir. Başvuruda en sık ateş, solukluk ve kemik ağrısı yakınmaları öne çıkar. Biswas ve ark. [12] en sık başvuru yakınmalarını ateş, solukluk ve mukozal kanamalar olarak saptarken bu çalışmada ve Yasmeen ve ark. [13] çalışmasında ateş, halsizlik ve kemik ağrısı olarak saptandı. Kemik iliği dışı yayılıma bağlı organomegali ve lenfadenopati başvuru fizik incelemesinde lösemiden şüphelendiren önemli bulgulardır. Kemik iliği dışı organ tutulumu Hazar ve ark. [10] raporunda %66, Biswas ve ark. [12] raporunda ise %72'lerde verilmiştir. Bu çalışmada %63'lere ulaşan kemik iliği dışı tutulum izlenmiştir. Tam kan sayımında normositer anemi, trombositopeni ve nötropeni değişen düzeylerde saptanabilir [5,14]. Lustosa De Souza ve ark. raporu [15] ve bu araştırmada izole veya kombine normositer anemi bulgusu hastaların başvuru

kan sayımında %85'den fazlasında gözlemlendi. Lösemik hücreler yüksek enerji ihtiyaçlarını glikolizle sağlasalar da, salgıladıkları LDH izoenzimleriyle anaerobik ortamda pürüvatın laktata dönüşümünü gerçekleştirirler. Laktat lösemik hücrelerin çoğalmasını artırırken bağışıklık yanıtını baskılar [16,17]. Başvuru sırasında çoğunlukla yüksek saptanan LDH kan düzeyinin tanıda önemli bir belirteç olduğu bu çalışmada da görülmüştür. Daha önceki yayınlarda yaklaşık %10 hastada tanıda saptanan mediastinal tutulum bu çalışmada %2 olarak saptandı [10,14]. Hazar ve ark. [10] ve Koka ve ark. [11] raporunda %79 olarak belirlenen eski adlandırma ile 'common' yeni adlandırmasıyla 'preB' immünofenotip, bu çalışmada olguların %85'ini oluşturdu. Koka ve ark. [11] raporunda ALL'li olguların %57'si ve Koçak ve ark.'ninde [18] %60'ını orta risk hastalardan oluştuğu belirtilirken, bu çalışmadaki olguların %49'unu orta risk grubu oluşturdu.

Tüm verileri analiz ettiğimizde ateş, kanama ve kemik ağrısı yakınmalarının eşlik ettiği organomegali ve lenfadenopatinin fizik incelemede saptandığı olgularda normositer anemi ve LDH yüksekliği çocuk hastalarda ilk karşılaşmada lösemi öntanısını ilk sıraya çıkarmaktadır. Aile hekimleri ve pediatristlerin özetlediğimiz özelliklere uymasa da lösemi şüphesi olan çocukların çocuk hematolog-onkologları tarafından değerlendirilmelerinin sağlanmaları şarttır.

KAYNAKLAR

1. Kliegman RM, et al editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 2016, 20th ed. vol 1,
2. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Klinik Gelişim, 2007; 20: 5-12.
3. Schüz J, Erdmann F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch Med Res.* 2016;47:607-14.
4. Porter CC, Druley TE, Erez A, et al. Recommendations for Surveillance for Children with Leukemia-Predisposing Conditions. *Clin Cancer Res.* 2017 ; 1;23:14-22.
5. Lanzkowsky P, et al editors. Lankowsky Manual of Pediatric Hematology & Oncology, 6th ed. 2016.
6. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373:1541-52.
7. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33:2938-48.

8. Carroll WL, Hunger SP. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28:12-8.
9. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2013;381:1943-55.
10. 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;32:317-22.
11. Koka A, Saygin C, Uzunaslan D, et al. 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: prognostic predictors and interruptions during protocol. *Leuk Res.* 2014;38:699-705.
12. Biswas S, Chakrabarti S, Chakraborty J, et al. Childhood acute leukemia in West Bengal, India with an emphasis on uncommon clinical features. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10:903-6.
13. Yasmeen N, Ashraf S. Childhood acute lymphoblastic leukaemia; epidemiology and clinicopathological features. *J Pak Med Assoc.* 2009 ;59:150-3.
14. Kline MW, et al editors. Rudolph's Pediatrics, 23rd ed. 2018.
15. Lustosa de Sousa DW, de Almeida Ferreira FV, Cavalcante Félix FH, de Oliveira Lopes MV. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015 ;37:223-9.
16. Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell.* 2006;9:425-34.
17. Miao P, Sheng S, Sun X, Liu J, Huang G. Lactate dehydrogenase A in cancer: a promising target for diagnosis and therapy. *IUBMB Life.* 2013;65:904-10.
18. Kocak U, Gursel T, Kaya Z, et al. ALL-BFM 95 treatment in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia--experience of a single center. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29:130-40.