

## TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ TANILI İKİ OLGUDA BİRİNCİ DİZİ VE NÜKSTE KLADRİBİN UYGULAMASI

### ADMINISTRATION OF CLADRIBINE IN HAIRY CELL LEUKEMIA AT INITIAL PRESENTATION AND AT RELAPSE: REPORT OF TWO CASES

İpek YÖNAL\*, Raif COŞKUN\*, Fehmi HİNDİLERDEN\*, Erkan ÖZCAN\*, Öner İbrahim DOĞAN\*\*,  
Selim Akif YAVUZ\*, Meliha NALÇACI\*

#### ÖZET

Tüylü hücreli lösemi (THL) birinci dizi ve nükste purin nükleozid analogu olan kladribin (2-klorodeoksiadenozin) ile tedavi edilebilen nadir görülen kronik seyirli lenfoproliferatif hastalıktır. Bu yazıda THL tanısı ile kladribin uygulanarak tam remisyon (TR) elde edilmiş ve tanının 6.yılında nüks nedeniyle tekrar kladribin uygulanması sonrası 3.ayda kemik iliği biyopsisinde retikülün liflerinin kaybolduğu, tüylü lösemi hücrelerinin de saptanmadığı (tekrar TR elde edilen) bir olgu ve THL tanısı ile kladribin uygulanarak TR elde edilen, tanının 14.yılında nüks THL tanısıyla kladribin uygulanmasının 23.gününde nötropenik ateş, candida pnömonisi ve septik şok sonucu eks olan ikinci bir olgu bildirilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Tüylü hücreli lösemi, nüks tüylü hücreli lösemi, kladribin (2-klorodeoksiadenozin)

#### ÖZET

Hairy cell leukemia (HCL) is a rare chronic lymphoproliferative disease, which is treatable with the nucleoside analogue, cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) both at initial presentation and at relapse. Presented herein are two cases of HCL, with CR on cladribine and relapsing on 6th and 14th years of initial diagnosis. The first patient achieved a second CR 3 months after the reinfusion of cladribine with disappearance of reticulin fibers and absence of hairy cells on bone marrow biopsy. The second patient succumbed to neutropenic fever, candida pneumonia and septic shock at the 23rd day of cladribine infusion.

**Key words:** Hairy cell leukemia, relapsed hairy cell leukemia, cladribine (2-chlorodeoxyadenosine)

#### GİRİŞ

Tüylü hücreli lösemi (THL) nadir görülen kronik B hücreli lenfoproliferatif hastalıktır. Bu hastalık ismini malign hücrelerin düzensiz sitoplazmik çıkıntılarında almaktadır (1,16,21). THL, purin nükleozid analogu olan kladribin (2-klorodeoksiadenozin) ve pentostatin ile tamamen iyileşebilen bir hastalıktır. Özellikle kladribin tedavisinin tüm yaşam süresini arttırdığı bilinmektedir. Tam remisyona (TR) giren THL'li olgularda nüks oranı düşük olmakla birlikte, nüks eden olgular başarılı bir şekilde tekrar kladribin ile tedavi edilebilmektedir. Nadiren de olsa bu hastalığın seyri sırasında olağan organizmalara veya fırsatçı enfeksiyonlara bağlı ölüm gerçekleşebilir. Bunun yanında, kladribinin nadir hayatı tehdit eden yan etkileri arasında fırsatçı enfeksiyonlar ve pansitopeni yer almaktadır. Biz bu yazıda birinci dizide ve nüks sırasında kladribin uygulanan iki olgu sunduk. Birinci olguda nüks sonrasında da, kladribin uygulanması ile TR elde edildi. İkinci nüks eden olgu, tedavinin 23.gününde fırsatçı enfeksiyon sonucunda eks oldu.

#### OLGU 1

53 yaşında erkek hastada 5 yıl önce bacaklarında ağrı, halsizlik, karında dolgunluk hissi şikayetleri için tetkik edilirken lökositoz, anemi, trombositopeni ve fizik muayenesinde splenomegali saptanmış. İTF Hematoloji Bilim Dalı'na yönlendirilmiş. Kan sayımında lökosit: 16500/mm<sup>3</sup>,

Hb:6.2 gr/dl, Htc:%18,9, trombosit: 34000/mm<sup>3</sup> saptanmış. Otomatik sayıcıda lökosit dağılımı nötrofil:700/mm<sup>3</sup>, lenfosit:2100 /mm<sup>3</sup>, monosit: 13700/mm<sup>3</sup> iken manuel yaymada monosit görülmemiş, monosit olarak sayılan hücrelerin tüylü lösemi hücreleri olduğu görülmüş. Biyokimyasında sedimentasyon hızı:93 mm/s, ürik asit:9,5 mg/dL (2,5-7,5 mg/dL), alkali fosfataz:312 IU/L (90-260 IU/L), LDH: 509 IU/L (240-480 IU/L), gama GT:62 IU/L(5-85 IU/L) saptanmış. THL'de çoğu zaman başlangıçta lökopeni saptanırken az sayıda olguda lökosit sayısı normal veya yüksek bulunabilmesi göz özüne alınarak hastanın lökosit sayısının yüksek olması, periferik kanda tüylü hücre yüzdesinin fazla olması ile ilişkilendirilmiş. Tüm bu bulgularla lökositozla seyreden THL tanısı konmuş. Batın bilgisayarlı tomografisinde (BT) splenomegali, dalak parenkimi içinde en büyüğü 2,5 cm olan multipl hipodens nodüller saptanmış (lökemi, lenfoma tutulumu? metastaz?). Batın ultrasonografik tetkikinde dalak büyüklüğü 255 mm olarak ölçülmüş. Batın BT imajları İTF Radyoloji Bilim Dalı ile konsülte edilmiş; dalakta belirgin büyüme ile birlikte nodüler oluşumlar THL infiltrasyonu olarak kabul edilmiş. Kemik iliği aspirasyonu ile materyal elde edilememiş. Kemik iliği biyopsisi orta derecede retikülün lif artışı içeren diffüz interstisyel karakterde tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP) (+) B hücre fenotipli neoplastik infiltrasyon gösteren

**Date received/Dergiye geldiği tarih: 28.05.2011 - Dergiye kabul edildiği tarih: 06.07.2011**

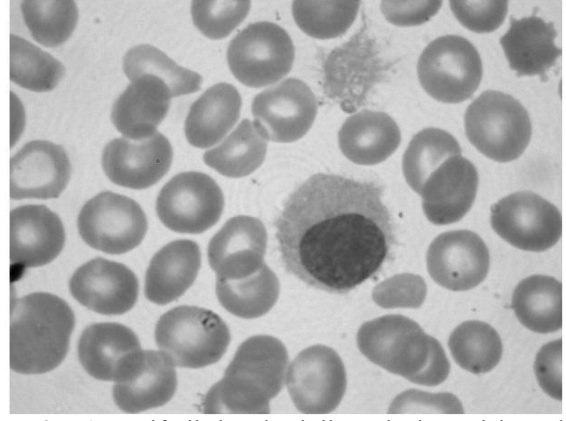
\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul  
(İletişim kurulacak yazar: ipekyonal@yahoo.com)

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

hipersellüler kemik iliği şeklinde rapor edilmiş. Periferik kan immünofenotipleme incelemesi CD22, CD23, CD11c, CD19, CD20, CD25, HLA-DR, CD45 (+) olarak rapor edilmiş. İTF Hematoloji servisinde yatırılarak kladribin 0.1 mg/kg/gün uygulanmış. Tedavinin 10.gününde LDH ve ürik asit düzeyi, tedavinin 20. gününde de alkali fosfataz ve gama GT değerleri normale dönmüş. Tedavinin 3. ayında yapılan kemik iliği biyopsisi normosellüler kemik iliği olarak değerlendirilmiş. O dönemde batın BT tetkikinde dalak boyutları normal saptanmış. Tam remisyona (TR) elde edilen hastanın tanının 5.yılında kan sayımında lökosit: 2600/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 1330/mm<sup>3</sup>, lenfosit: 1010/mm<sup>3</sup>, monosit: 50/mm<sup>3</sup>, Hb: 15gr/dl, Htc: %45, trombosit: 107000/mm<sup>3</sup> saptanmış. Aynı dönemde batın ultrasonografik tetkikinde dalak büyüklüğü 132 mm olarak ölçülmüş. Herhangi bir şikayeti olmayan hasta takibe alınmış. Tanının 6.yılında belirgin halsizlik ve karında dolgunluk şikayeti olan hastanın tetkiklerinde lökosit: 2440/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 1150/mm<sup>3</sup>, lenfosit:1130/mm<sup>3</sup>, monosit: 40/mm<sup>3</sup>, Hb: 15 gr/dl, Htc: %45, PLT: 111000/mm<sup>3</sup>, LDH: 620 IU/L saptandı. Periferik yaymada tüylü lösemi hücreleri görüldü (Resim 1). Periferik kan immünofenotipleme CD20, CD22, CD11c, CD25, HLA-DR, CD45, CD 103 (+) olarak değerlendirildi. Batın ultrasonografide dalak büyüklüğü 155 mm olarak artmış ölçüldü. Kemik iliği biyopsisi hafif retikülün lif artışı içeren TRAP(+) CD20(+) B hücre fenotipli neoplastik infiltrasyon gösteren normosellüler kemik iliği olarak rapor edildi. Halsizlik, semptomatik splenomegalisi olması üzerine tekrarlanan kan sayımında lökosit:2100/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 940/mm<sup>3</sup>, lenfosit: 1000/mm<sup>3</sup>, monosit: 10/mm<sup>3</sup>, Hb: 14 gr/dl, Htc: %42, PLT: 110000/mm<sup>3</sup> saptandı. Halsizlik, semptomatik splenomegali ve gittikçe derinleşen nötropeni nedeniyle kladribin 0,1 mg/kg/gün 7 gün boyunca intravenöz uygulandı. Tedavinin 2. gününde lenfopeni gelişti (lenfosit: 970/mm<sup>3</sup>), 4. gününde LDH düzeyi normale döndü. Tedavinin bitiminde Hb: 14 g/dL, Hct: %40, lökosit: 1190/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 900/mm<sup>3</sup>, lenfosit: 220/mm<sup>3</sup>, trombosit: 78000/mm<sup>3</sup> bulundu. Tedavi süresince hiç kan transfüzyonu ihtiyacı olmadı. Tedavinin 14. gününde trombosit sayısı 100000/mm<sup>3</sup>'ün üzeri, 25. gününde nötrofil sayısı 1000/mm<sup>3</sup>'ün üzeri saptandı. Tedavinin 20.gününde dalak boyutları normale geldi, 25. gününde periferik yaymada tüylü lösemi hücreleri görülmedi. Tedavinin 3. ayında yapılan kontrolde hastanın hiçbir şikayetinin olmadığı, fizik muayenesinde splenomegali olmadığı görüldü. Kan sayımı lenfopeni (lenfosit: 430/mm<sup>3</sup>) dışında normaldi. LDH dahil biyokimya parametreleri normal sınırlarda saptandı. Aynı tarihte yapılan kemik iliği biyopsisi de normosellüler kemik iliği olarak değerlendirildi. Retikülün liflerinin kaybolduğu, tüylü lösemi hücrelerinin de görülmediği belirlendi. TR'da olarak değerlendirildi. Hasta 5 aydır remisyonda izlenmektedir.

## **OLGU 2**

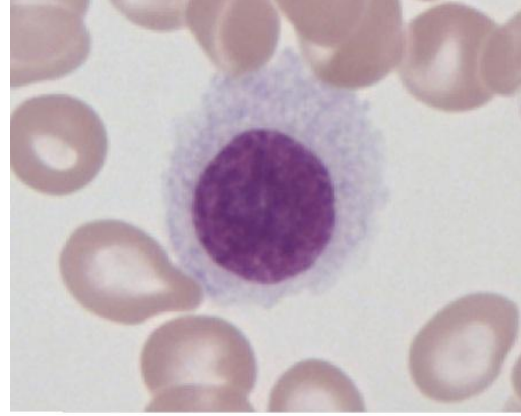
75 yaşındaki diğer erkek hasta 13 yıl önce yüksek ateş, öksürük, balgam şikayeti ile başvurduğu merkezde pnömoni tanısı almış.



**Resim 1.** Periferik kanda tipik tüylü lösemi hücreleri (May-Grünwald Giemsa) x 100 büyütme

Amoksisilin+klavulonat ve klaritromisin tedavisi başlanmış. Kan sayımında pansitopeni (lökosit:1920/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 640/mm<sup>3</sup>, lenfosit: 1140/mm<sup>3</sup>, monosit:40/mm<sup>3</sup>, Hb:9 gr/dl, Htc:% 27, trombosit: 100000/mm<sup>3</sup>) ve biyokimyasında sedimentasyon:80 mm/s, ürik asit:8,5 mg/dL, LDH: 520 IU/L, CRP: 20 mg/L (0-5) saptanmış. Antibiyoterapinin 3. gününde ateşi gerileyen, 7. gününde öksürük ve balgamı gerileyen hastanın balgam kültüründe Streptokokus pnömoni üremesi olmuş. Antibiyoterapi 14 güne tamamlanarak kesilmiş. Pansitopeni nedeni ile İTF Hematoloji Bilim Dalı'na yönlendirilmiş. Periferik yaymada tüylü lösemi hücreleri görülmüş. Kemik iliği biyopsisi THL ile uyumlu olarak rapor edilmiş. THL tanısıyla İTF Hematoloji servisinde yatırılarak kladribin 0.1 mg/kg/gün uygulanmış. Tedavinin 14.gününde LDH ve ürik asit düzeyi normale gelmiş. Tedavinin 3. ayında yapılan kemik iliği biyopsisi normosellüler kemik iliği olarak değerlendirilmiş. TR elde edilen ve sorunsuz bir şekilde poliklinikten takip edilen hastanın tanının 14.yılında tetkiklerinde pansitopeni saptanmış (lökosit: 2510/mm<sup>3</sup>, nötrofil:960/mm<sup>3</sup>, lenfosit: 1370/mm<sup>3</sup>, monosit: 20/mm<sup>3</sup>, Hb: 10.1 gr/dl, Htc: %30, trombosit: 122000/mm<sup>3</sup>). Aynı dönemde yapılan kemik iliği biyopsisi, hafif retikülün lif artışı, yama-interstisyel karakterde CD20 diffüz (+), TRAP fokal (+) neoplastik lenfoid infiltrasyon gösteren, eritroid ve granüloplastik serisi regresif normosellüler kemik iliği olarak rapor edilmiş. Beş ay sonrasında sitopeni derinleşince İTF Hematoloji servisine yatırıldı. Özgeçmişinde iskemik kalp hastalığı mevcuttu. Fizik muayenesinde splenomegali ve lenfadenopati saptanmadı. Lökosit: 1680/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 710/mm<sup>3</sup>, lenfosit: 840/mm<sup>3</sup>, monosit: 10/mm<sup>3</sup>, Hb:9 gr/dl, Htc:%26.3, trombosit: 142000/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon hızı: 88 mm/s, BUN: 35 mg/dl (8-22), kreatinin:1.6 mg/dl (0.7-1.4), LDH: 494 U/L, CRP: 20.39 mg/L (0-5) idi. Periferik yaymada tüylü hücreli lösemi hücreleri saptandı (Resim 2). Periferik kan immünofenotiplemesinde belirgin CD11c ve CD103 ekspresyonu görüldü. Kemik iliği aspirasyon materyali %18 tüylü lösemi hücresi içeren hücreden orta derecede zengin kemik iliği olarak değerlendirildi. Nüks THL'li hastaya tanının 14.yılında asemptomatik olmasına rağmen nötropeni (nötrofil:710/mm<sup>3</sup>) ve anemi (Hb:9 gr/dl) nedeni ile kladribin

başlandı. Hidrasyonu artırıldı ve GFR: >50 ml/dak (52 ml/dak) olduğu için kladribin normal dozda (0.1 mg/kg/gün 7 gün boyunca intravenöz) uygulandı. Tedavinin 4.gününde BUN: 35 mg/dl, kreatinin: 1.5 mg/dl, LDH: 311 U/L, CRP: 12.23 mg/L idi. Tedavinin 6.gününde ateşi oldu. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit: 270/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 60/mm<sup>3</sup>, lenfosit: 170/mm<sup>3</sup>, Hb: 8.9 gr/dl, Htc: %26.9, trombosit: 81000/mm<sup>3</sup>, BUN: 34 mg/dl, kreatinin: 1.7 mg/dl, CRP: 48.42 mg/L saptandı. PA grafisinde sol kostodiafragmatik sinüsü kapalı bulunan, akciğerde dinleme bulguları ve arter kan gazında oda havasında hipoksemi saptanan hastaya, nötropenik ateş ve pnömoni tanıları ile ampirik sefoperazon+sülbaktam ve klaritromisin başlandı. Ağır nötropenisi nedeniyle ateşli dönemde filgrastim 0.5 MU/kg/gün uygulandı. Toraks BT tetkikinde bilateral akciğer bazal segment seviyesinde ve sol akciğer lingula segment seviyesinde sekel fibrotik değişiklikler, sağ akciğer alt lob posterobazal segment seviyesinde plevroparankimal bant formasyonu, sol akciğer alt lob anteromediobazal segment seviyesinde sekel nodüler alan saptandı. Nötropenik dönemde olduğu için, toraks BT'sinde infiltrasyon saptanmadığı düşünüldü. Hemokültür ve idrar kültüründe üreme olmadı. Ateşinin devam ettiği ve solunum sıkıntısını geliştirdi. Serum galaktomannan ve panfungal PCR negatif saptandı. Sefoperazon+sülbaktam kesilerek imipenem ve trimetoprim+sülfometaksazol başlandı. Takiplerinde BUN: 32 mg/dl, kreatinin: 2.5 mg/dl, CRP: 280 mg/L saptandı. Akut böbrek yetersizliği nedeni ile trimetoprim+sülfometaksazol kesildi. Yutma güçlüğü, ağızda yaygın mikotik plaklar gelişti. Ağız sürüntüsü ve balgam kültürü gönderildi. Ateşinin devam etmesi üzerine tedavisi teikoplanin, kaspofungin ve ertapenem şeklinde düzenlendi. Ağız sürüntüsü ve balgam kültüründe candida albicans (flukonazol dirençli, amfoterisin-B ve kaspofungin duyarlı) üredi. İmmün yetersizliği olan olguda fırsatçı Candida enfeksiyonuna bağlı özofajit ve pnömoni tanısı kondu. Batın USG'sinde bir özellik saptanmadı. Alkali fosfataz düzeyleri normal olan hastada hepatosplenik kandidiyazisten uzaklaşıldı. Kladribin tedavisinin 15.gününde BUN: 66 mg/dl, kreatinin: 2.1 mg/dl, lökosit:180/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 10/mm<sup>3</sup>, lenfosit: 150/mm<sup>3</sup>, Hb: 8.2 gr/dl, Htc:%24.2, trombosit: 17000/mm<sup>3</sup>, PT: 21.1 sn, INR: 1.8, aPTT: 35.1 sn idi. Uzun süreli antibiyoterapi kullanımı ve koagülasyon parametrelerinde uzama olan hastada K vitamini yetersizliği olabileceği düşünülerek K vitamini ampül uygulandı. Kontrol koagülasyon testlerinde uzama devam etti. Bunun üzerine gönderilen D-dimer: 774 ng/ml (0-500 ng/ml), fibrinojen: 180 mg/dl (200-400 mg/dl) olarak saptandı. Septik şok, akut böbrek yetersizliği, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tanısı kondu. Takiplerinde kan gazında hipoksemi, asidoz ve ciddi solunum yetersizliği gelişti. Bu bulgularla orotrakeal entübe edilerek İTİF Reanimasyon BD'ına yatırıldı. Kladribin tedavisinin 23.gününde BUN: 38 mg/dl, kreatinin:1.6 mg/dl, CRP:113 mg/L, lökosit: 130/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 70/mm<sup>3</sup>, lenfosit: 60/mm<sup>3</sup>, Hb: 10.4 gr/dl, Htc: %31, trombosit: 19000/mm<sup>3</sup>, PT: 53.5 sn, INR: 4.62, aPTT: 78.3 sn idi. Hasta aynı tarihte ağır solunum yetersizliği, kandida pnömoni ve özofajiti, septik şok ve DIC tanıları ile eks oldu. Yatışı boyunca toplam 8 Ü es, 2 aferez Ü trombosit, 15 Ü random trombosit ve 4 Ü TDP transfüzyonu aldı.



**Olgu 2.** Periferik kanda tipik tüylü lösemi hücreleri (May-Grünwald Giemsa) x 100 büyütme

## TARTIŞMA

Tüylü hücreli lösemi (THL)'nin neoplastik B hücreleri, kemik iliği ve dalağı infiltre eder (16). Etkilenen bireyler sıklıkla bisitopeni veya pansitopeni, splenomegali, veya tekrarlayan, ciddi enfeksiyonlarla başvuran erkeklerdir.

1958'de, Bouroncle ve ark. hastalığı ayrı bir klinikopatolojik olay olarak tanımlamış ve 'lökemik retikuloendotelyozis' terimini kullanmıştır (1). Bundan 8 yıl sonra, Schreck ve arkadaşları (21) aynı hastalıkta, faz kontrast mikroskopisinde çok sayıda kısa villusları olan özgün hücreleri 'tüylü hücreler' olarak tanımlamıştır. Bu hücreler tanımlandıktan sonra, hastalık THL ismini almıştır. 1972'de Giblett ve arkadaşları (9) ağır kombine immunyetersizlik sendromlu hastaların üçte birinde adenoazin deaminaz (ADA) eksikliği olduğunu göstermiştir. ADA, purin yıkım yolunda adenozin ve 2'-deoksiadenozinin sırasıyla inozin ve 2'-deoksiinozine hidrolitik yolla dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Cohen ve ark. (4), deoksiadenozin trifosfatın intraselüler birikiminin ciddi kombine immün yetersizlikte görülen lenfopeniden sorumlu olduğunu bildirmiştir.

Clark ve ark. (3), kladribinin (2-klorodeoksiadenozin) in vitro sitotoksitesi en güçlü olan purin analogu olduğunu bildirmiştir. 1990'da, Scripps Kliniği, La Jolla, Kalifornia'da araştırmacılar, ilk kez kladribin 0.1 mg/kg/gün 7 günlük sürekli intravenöz infüzyonun THL'li 12 hastada tedavi amaçlı kullanıldığını bildirmiştir (18). 12 hastanın 11'inde TR, 1'inde parsiyel remisyona elde edilmiştir. THL'li hastaların %90'unda, başvuru anında veya bazen hastalığın seyri sırasında tedavi gerekmektedir. İki olgumuzun da başvuru anında olmak üzere ilk olgunun 6.yılında nüks sırasında ve ikinci olgunun 14.yılında nüks sırasında tedavi endikasyonu vardı.

THL'li hastaların yaklaşık %10'unda, özellikle dalak boyutu artmayan, normal kan sayımı olan, ve az oranda tüylü hücre yükü olan yaşlı erkeklerde, uzun süre boyunca tedavi gerekmez. THL'de tedaviye başlamak için gerekli standard hematolojik parametreler aşağıda sıralanmıştır: anemi (Hb:<10g/dl), trombositopeni (trombosit sayısı:<100000/mm<sup>3</sup>), ve nötropeni (mutlak nötrofil sayısı:<1000/mm<sup>3</sup>). Özellikle bu sitopeniler progresif olarak kötüleşir veya bir enfeksiyon ile ilişkili ise tedaviye başlamak gerekir. Diğer tedaviye başlama kriterleri arasında daha az sıklıkta olmak üzere, halsizlik, semptomatik splenomegali, yüksek oranda tüylü hücreleri içeren lökositoz durumu (lökosit: >20000/mm<sup>3</sup>), bulky veya ağırlı lenfadenopati,

vaskülit, kemik tutulumu veya bu faktörlerin kombinasyonu yer almaktadır. İlk olgumuzda 5 yıl önce tanı aldığımda tedavi endikasyonları arasında, bisitopeni (anemi, trombositopeni) ve semptomatik splenomegali, 6.yılında nüks sırasında belirgin halsizlik, semptomatik splenomegali, gittikçe derinleşen nötropeni mevcuttu. İkinci olguda ise, tanı sırasında pansitopeni, nüks ile başvurduğunda ise bisitopeni (nötropeni, anemi) tedavi endikasyonları arasında yer almaktaydı.

Tek kür yedi gün süreli kladribin infüzyonu THL'nin seçkin tedavisi olup hastaların çoğunda uzun süreli tam cevap elde edildiği bilinmektedir. TR elde edilen THL'li olgularda nüks oranı düşüktür. Nüks eden olgular, başarılı bir şekilde tekrar kladribin ile tedavi edilebilmektedir. Önerilen kladribin dozu, 7 gün boyunca 0.1 mg/kg/gün sürekli intravenöz infüzyondur (18,19). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da kladribin uygulanmasında farklı protokoller kullanılmıştır. Başarılı subkutan (14) ve oral (13) kladribin uygulamaları bildirilmiştir. Kladribinin 5-7 gün boyunca subkutan uygulanma şekli veya intravenöz haftada bir 5-6 hafta boyunca uygulanma şekli benzer TR oranlarına yol açar (15,17,24). Haftada bir intravenöz uygulama şeklinde daha az miyelosüpresyon bildirilmiştir (15,24). Robak ve arkadaşlarının yaptığı 132 kişilik prospektif bir çalışmada, 6 hafta boyunca haftada bir kladribin uygulanan grup ile 5 gün boyunca uygulanan grup arasında ciddi enfeksiyon veya septik ölüm arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (19). Kladribinin alternatif uygulama şekilleriyle ilgili uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Goodman ve ark. kladribin tedavisi uygulanan toplam 349 olgunun uzun süreli takibinde, 319'unda (%91) tam yanıt ve 22'sinde (%7) kısmi yanıt elde edildiğini bildirmiştir. Toplam yanıt oranı %98, takip eden sürede toplam medyan yanıt süresi 52 ay olarak bildirilmiştir (10). Bu çalışmada, 9 hastada (%26) medyan olarak 29 ayda nüks gelişmiştir. Tedaviye yanıt veren toplam 341 hastanın 48.ayın sonunda %19'unda (tam yanıtlıların %16'sı, kısmi yanıtlıların %54'ü) tedavi yanıtı ortadan kalkmaktaydı. Bu çalışmaya göre kladribin ile tekrar tedavi edilen hastaların %75'inde ikinci tam yanıt elde edilmiştir.

Böylelikle, nüks eden hastalar başarılı bir şekilde kladribin ile tekrar tedavi edilebilir. İki olgumuzda da tanı sonrası kladribin uygulandıktan sonra TR elde edilmiştir. İlk olgumuz, nüks sonrası kladribin uygulandıktan sonra 3.ayında kemik iliği biyopsi bulguları, splenomegalisinin kaybolması ile TR'da olarak değerlendirilmiştir. Beş aydır remisyonda olan olgu halen kliniğimizde izlenmektedir. İkinci olgumuz ise kladribin tedavisinin 23.gününde candida özofajiti ve pnömonisi, septik şok ve DİK ile hayatını kaybetmiştir.

Başka bir çalışmada kladribin tedavisinden sonra 207 hastanın 7 yıllık takibinde 196'sında (%95) tam yanıt, 11'inde (%5) parsiyel yanıt elde edildiği bildirilmiştir. Toplam yanıt oranı 108 ayda %97 ve tüm yanıt elde edilenlerde medyan ilk yanıt süresi 98 ay olarak bildirilmiştir (20).

THL'li hasta popülasyonunda purin analogları (kladribin ve pentostatin) ile tedaviden sonra nüks halinde uygulanacak tedaviyle ilgili prospektif, randomize klinik çalışmalar yapılmamıştır. Nüks gelişen olgular sadece derin sitopeni durumunda tedavi edilmelidir. Günümüzde, THL'de, ilk tedavide kladribin ile elde edilen yanıt süresi 18 aydan uzun

ise, genellikle tekrar kladribin ile tedavi önerilmektedir. Çünkü bu hastalarda kladribin ile tekrar remisyon oranı %88'dir (23). Potansiyel kümülatif miyelotoksisite riski nedeniyle, 12 ay içinde ikinci kladribin tedavisinden kaçınılmalıdır. Pentostatin, bu hasta topluluğunda ek bir tedavi alternatifidir (5). İlk kladribin tedavisi sonrası yanıt süresinin 18 aydan kısa olduğu ve önemli ölçüde hipoplastik kemik iliği veya öncesinde ciddi bir fırsatçı enfeksiyonu olan THL'li hastalarda purin analogu olmayan tedaviler önerilmektedir. Bu hastalarda, splenektomi, interferon, ve rituksimab tedavi seçenekleri arasındadır. Bizim iki olgumuzda da nüks kadar geçen süre 18 aydan uzun (ilk olguda 60 ay, ikinci olguda 156 ay) olduğu ve öncesinde ciddi bir fırsatçı enfeksiyon yükü olmadığı için nükste kladribin uygulanmıştır.

Nüks eden olguların tedavisi genelde etkin olup, ikinci basamak tedavi yanıtının ana belirleyicisi birinci basamak tedavisinin kalitesi ve süresidir. İlk remisyon süresinin 1 yıldan kısa olduğu olgularda ilk uygulanmış olan tedavi rejiminin tekrarının daha uzun süreli ikinci remisyon sağlama olasılığı düşüktür. Purin nükleozid analoglarının birden fazla kullanılmasıyla, iki veya daha fazla remisyon sağlanabilse de bu ilaçların kümülatif toksik etkileri kemik iliği hasarı ve immunsüpresyona neden olabilir. Bazı nüks olguları rituksimab ve purin nükleozid analogu içeren kombine kemoimmunoterapi rejimleriyle başarıyla tedavi edilmiştir (6,7,11).

İlk basamak tedavide purin nükleozid analogu ile tam yanıt alınmış ve bir yıldan uzun süre remisyonda kalmış olgularda aynı veya alternatif purin nükleozid analogu uygun olacaktır; bu ajanlar çapraz direnç göstermemektedir. Else ve arkadaşları ilk tedaviyle tam remisyon sağlanan, hemoglobin düzeyi 10 g/dl ve trombosit 100000/mm<sup>3</sup> üzeri olgularda hastaliksız yaşam süresinin en uzun olduğunu göstermiştir (6). Grever MR, morfolojik kriterlerle tam remisyonda kabul edilen birçok hastanın akım sitometre veya immunohistokimyasal boyama ile minimal rezidüal hastalığının olduğunu ve bu grubun erken nüks için yüksek risk taşıyabileceğini bildirmiştir (11). Sonuç olarak ilk basamak tedavi yanıtının dikkatli değerlendirilmesi olası nüks halinde uygulanacak tedavinin belirlenmesinde kritik rol oynar.

İlk nükste purin nükleozid analogu ile tedavi edilmiş olgularda tam yanıt oranı %69'dur (6). İkinci basamak remisyon induksiyon tedavisiyle sağlanmış tam yanıt daha uzun hastaliksız sağ kalım süresiyle korelasyon gösterir. Else ve arkadaşları üçüncü ve daha fazla nüks halinde bu ajanların kaliteli remisyon reindüksiyonu sağladığını göstermiş olsa da tekrarlanan tek ajan tedavileriyle tam yanıt oranı düşmektedir.

Sonuç olarak, kladribin tedavisi, THL'li hastaların yaklaşık olarak %90-92'sinde tam yanıt ve %6-8'inde kısmi yanıt sağlar. THL tedavisinde interferon ve purin nükleozid analogu kullanılmadan önceki dönemde ortalama yaşam süresi 53 ay idi. Purin nükleozid analog tedavisi, özellikle kladribin, 4 yılda tüm yanıt oranlarını >%95'e artırmıştır (23). THL'de 10 yıldan uzun remisyon süresi olağandır. Ek olarak, nüks gelişen hastalar, ikinci kladribin tedavisi veya başka bir ajana rölatif olarak yüksek yanıtlıdır.

THL'de bir zamanlar, olağan ve fırsatçı organizmalara bağlı ciddi enfeksiyonlar nedeniyle %50'den fazla olan ölüm oranı, günümüzde nadir bir durumdur. THL başarılı bir

şekilde tedavi edildiğinden beri, hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonların sıklığı azalmıştır (8). THL'li hastaların çoğunda, purin nükleozid analog tedavisinin küratif potansiyelinden bağımsız olarak uzun bir yaşam süresi öngörülmektedir.

THL'de kladribin tedavisinin esas toksisitesi, %42 hastada görülen ateştir. Ateş, tüylü hücrelerin yok edilmesine bağlı olarak gelişir. Genellikle tedavi öncesinde, dalak boyutu ile belirlenen, artmış THL yüküne bağlı olarak ateş gelişir. Kladribin infüzyonu için kullanılan santral kateter kaynaklı enfeksiyonlar dışındaki enfeksiyonlar nadirdir. Herpes zoster, en çok bildirilen geç enfeksiyondur 10. Kladribin, ayrıca immünsüpresif ajandır ve uzayan süreçte CD4+ lenfositlerin azalmasına neden olur (22). Kladribinin <1% oranında önemli veya hayatı tehdit eden yan etkileri bulunmaktadır. Bunlar arasında aplastik anemi, bilirubin yüksekliği, hemolitik anemi, hipereozinofili, miyelodisplastik sendrom, nörolojik toksisite, fırsatçı enfeksiyonlar, pansitopeni, paraparezi, pnömoni, yüksek dozlarda polinöropati, pulmoner interstisyel infiltrasyonlar, yüksek dozlarda kuadripleji; yüksek dozlarda böbrek yetersizliği, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, transaminaz yüksekliği, tümör lizis sendromu ve ürtiker yer almaktadır (2).

İlk olgumuzda THL tanısıyla takibinde önemli bir enfeksiyon gelişmezken, ikinci olgumuz nüks nedeniyle aldığı kladribin tedavisi sonrası 6.gününde ciddi nötropeni ve nötropenik ateş ile komplike oldu. İmmünsüpresif hastada fungal mukozit (ağız sürüntüsünde Candida albicans üremesi, ağızda fungal plak görünümü) saptandı. Ciddi solunum yetersizliği, akciğer dinleme bulguları, akciğer grafisinde sol kostofrenik sinüsün künt olması nedeniyle balgam kültürü gönderildi. Balgam kültüründe Candida albicans üremesi oldu. Genel durumu bozukluğu nedeni ile bronkoskopi ve histopatolojik verifikasyon yapılamadı. Tüm bu bulgularla Candida pnömonisi olarak değerlendirildi.

Candida pnömonisi, immün sistemi normal olgularda görülmesi beklenen bir enfeksiyon değildir. Predispozan faktörleri arasında immünsüpresyon (HIV dahil) ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mevcuttur. Radyolojik özellikleri arasında lobar/multilober, interstisyel pnömoni, hava bronkogramı, hemorajiye sekonder buzlu cam opasiteleri ve nadiren hiler lenfadenopati bulunmaktadır. Malignitesi ve/veya nötropenisi olan hastalardaki primer Candida pnömonisinde mortalite oranı oldukça yüksektir. Bu hastalardaki invazif Candida enfeksiyonlarının başarılı olarak tedavi edilmesinde erken tanı ve etkin bir tedavi oldukça önem taşımaktadır. Klinik şüphe varlığında, tanı çalışmaları devam ederken ampirik antifungal tedavi başlanmalıdır (12).

Candida pnömonisinde kesin tanı histopatolojik olarak doğrulamayı gerektirmekle birlikte, immün yetersizliği olanlarda mortalite yüksek olduğu için balgam kültüründe üreme varsa, hemen antifungal tedavi başlanmalıdır. Bizim olguda, THL seyirinde fırsatçı enfeksiyon olabileceği ve kladribinin nadir de olsa hayatı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonlara neden olabileceği bilindiği için, uzamış nötropenisi ve devam eden ateşi, ağızda fungal plak, yutma güçlüğü ve ciddi solunum sıkıntısı nedeniyle, balgam kültürü sonucu beklenmeden kaspofungin başlanmıştır. Balgamda Candida albicans üremesi (flukonazol dirençli,

amfoterisin-B ve kaspofungin duyarlı) saptanınca, genel durum bozukluğu nedeniyle kesin tanı için invazif tanısal girişimden kaçınılmıştır. Erken antifungal tedaviye rağmen hasta hayatını kaybetmiştir.

THL hastalarında purin analogları ile tedaviden sonra nükste uygun tedavi yaklaşımı ile ilişkili prospektif, randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte şu ana kadar yapılan çalışmalarda, bu hasta grubunda kladribin uygulanmasının rölatif olarak yüksek tüm yanıt (tam ve parsiyel yanıt) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10,20).

## KAYNAKLAR

1. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). Department of Molecular and Experimental Medicine, Scripps Research Institute, La Jolla, California 92307. Lancet. 1992;340:952-956.
2. Bouroncle, BA, Wiseman, BK, Doan, CA. Leukemic reticuloendotheliosis. Blood 1958; 13:609.
3. Carson DA, Wasson DB, Kaye J, Ullman B, Martin DW Jr, Robins RK, Montgomery JA. Deoxycytidine kinase-mediated toxicity of deoxyadenosine analogs toward malignant human lymphoblasts in vitro and toward murine L1210 leukemia in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 1980;77:6865-6869.
4. Cohen A, Hirshhorn R, Horowitz SD, Rubinstein A, Polmar SH, Hong R, Martin DW Jr. Deoxyadenosine triphosphate as a potentially toxic metabolite in adenosine deaminase deficiency. Proc Natl Acad Sci U S A. 1978 ;75:472-476.
5. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Long-term follow-up of 228 hairy cell leukemia patients treated with pentostatin or cladribine with 15.4 years median time from diagnosis. Blood 112:731, 2008.
6. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. Br J Haematol 2009;145:733-740.
7. Else M, Osuji N, Forconi F, et al. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. Cancer 2007;110:2240-2247.
8. Flandrin G, Sigaux F, Sebahoun G, Bouffette P. Hairy cell leukemia: clinical presentation and follow-up of 211 patients. Semin Oncol. 1984 11:458-471.
9. Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B, Meuwissen HJ. Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. Lancet. 1972;2:1067-1079.
10. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. J Clin Oncol. 2003;21:891-896.
11. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. Blood. 2010 ;115:21-28.
12. Groll AH, Walsh TJ. Invasive fungal infections in the neutropenic cancer patient. Abstr Hematol

- 
13. Juliusson G, Christiansen I, Hansen MM, Johnson S, Kimby E, Elmhorn-Rosenborg A, Liliemark J. Oral cladribine as primary therapy for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1996 ;14:2160-2166.
  14. Juliusson G, Heldal D, Hippe E, Hedenus M, Malm C, Wallman K, Stolt CM, Evensen SA, Albertioni F, et al. Subcutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 1995 ;13:989-995.
  15. Juliusson G, Liliemark J. Purine analogues: rationale for development, mechanisms of action, and pharmacokinetics in hairy cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2006;20:1087-1097.
  16. Labouyrie E, Marit G, Vial JP, Lacombe F, Fialon P, Bernard P, de Mascarel A, Merlio JP. Intrasinusoidal bone marrow involvement by splenic lymphoma with villous lymphocytes: a helpful immunohistologic feature. *Mod Pathol*. 1997;10:1015-1020.
  17. Lauria F, Bocchia M, Marotta G, Raspadori D, Zinzani PL, Rondelli D. Weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy-cell leukemia is effective and reduces infectious complications. *Haematologica*. 1999;84:22-25.
  18. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med*. 1990 ;322:1117-1121.
  19. Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*. 2007;109:3672-3675.
  20. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood*. 1998 ;92:1918-1926.
  21. Schrek R, Donnelly WJ. "Hairy" cells in blood in lymphoreticular neoplastic disease and "flagellated" cells of normal lymph nodes. *Blood*. 1966 ;27:199-211.
  22. Seymour JF, Kurzrock R, Freireich EJ, Estey EH. 2-chlorodeoxyadenosine induces durable remissions and prolonged suppression of CD4+ lymphocyte counts in patients with hairy cell leukemia. *Blood*. 1994;83:2906-2911.
  23. Spiers AS, Parekh SJ, Bishop MB. Hairy-cell leukemia: induction of complete remission with pentostatin (2'-deoxycoformycin). *J Clin Oncol*. 1984;2:1336-1342.
  24. Zinzani PL, Tani M, Marchi E, et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Haematologica*. 2004;89:309-313.
- 
- 