

Ekstra- ve İntrakranial Kitleler ile Başvuran Granülositik Sarkom

Didem Atay, Emine Türkkkan, Özlem Terzi, Sehnaz Barış, Servet Erdal Adal

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü

ÖZET

Granülositik sarkom (GS) matüre olmuş veya olmamış immatür miyeloid hücrelerin oluşturduğu miyeloid blastların ekstramedüller proliferasyonundan kaynaklanan ender bir tümördür. Akut miyeloid lösemili erişkin hastalara göre çocuk hastalarda iki kattan daha fazla gözlemlenir ve sıklığı % 4-5 arasıdır.

Burada akut miyeloid lösemi (AML) öncesinde ortaya çıkan granülositik sarkoma bağlı intrakranial ve spinal kitleler ile başvuran 14 yaşında kız hasta sunulacaktır.

GS özellikle pediatrik yaş grubunda ve genç erişkinlerde kraniyal kitlelerin ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Nörolojik semptomu olan GS'lu hastalarda uygun kombine kemoterapi ile cerrahi girişim engellenebilir. Hızlı tanı ve uygun tedavi iyi bir sağ kalım için gereklidir.

Anahtar kelimeler: granülositik sarkom, akut miyeloid lösemi, intrakranial kitle, chloroma

SUMMARY

A case of Granulocytic Sarcoma Presenting with Extra- and Intracranial Masses: Case Report

Granulocytic sarcoma (GS) is a rare malignant neoplasm resulting from the extramedullary proliferation of mature or immature myeloid blasts or immature myeloid cells. It is more than twice as common in children as in adults with acute myeloid leukemia and its overall incidence is 4-5 %.

We herein report a 14-year-old-female who had referred with intracranial and spinal masses due to granulocytic sarcoma as the presenting symptoms of acute myeloid leukemia (AML). GS should be considered in the differential diagnosis of cranial masses particularly in pediatric patients and young adults. In patients with GS and neurological symptoms, appropriate combined chemotherapy may obviate surgical intervention. Prompt diagnosis and adequate treatment are essential to achieve a good outcome.

Key words: granulocytic sarcoma, acute myeloid leukemia, intracranial mass, chloroma

GİRİŞ

Granülositik sarkom (myeloid sarkom, myeloblastoma veya chloroma) granülositik prekürsör hücrelerin ekstramedüller invazyonundan kaynaklanan lokalize bir tümördür. Ender olarak görülür. Akut miyeloid lösemili hastalarda hastalığın seyri sırasında veya daha kemik iliği tutulumu olmadan önce ortaya çıkabilir⁽¹⁾. GS ayrıca kronik miyeloid lösemi, myelodisplastik sendrom, hipereozinofilik sendrom, kronik idiyopatik myelofibroz ve polisitemia vera ile ilişkili olarak da görülebilir. Genellikle kemik, periost, yumuşak doku, lenf nodları veya deride lokalize olur. En yaygın orbita ve paranazal sinüsler tutulur. Ancak gastrointestinal sistem,

genitoüriner sistem, meme, serviks, tükrük bezleri, mediasten, plevra, kalp, periton, safra yolları, santral sinir sistemi de tutulabilen alanlardır^(2,3). Prognoz altta yatan hastalığa bağlıdır. Ayırıcı tanıda özellikle blastik tipi, diffuz büyük hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma ve çocukluk çağının nöroblastom, rabdomyosarkom ve PNET grubu yuvarlak hücreli malign tümörleri önemlidir. Bu makalede saçlı deri altında fark edilen sert kitlelerle başvuran ve periferik yaymasında blast görülmesi üzerine yapılan kemik iliği aspirasyonu incelemesiyle AML tanısı konan, yoğun kemoterapi ve int-ratekal tedavi ile başarılı şekilde tedavi edilen bir olgu sunulmaktadır.

Alındığı Tarih: 14.04.2011

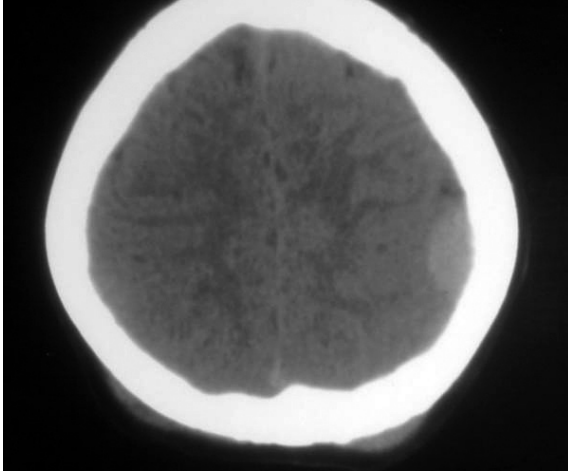
Kabul Tarihi: 13.09.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Didem Atay, Kartaltepe Mah. Dost Sok. Motif Apt. No: 5 D: 11 Bakırköy 34414 İstanbul

e-posta: didematay@hotmail.com

OLGU SUNUMU

On dört yaşındaki kız hasta 15 gün önce başlayan sağlı deri altında fark edilen 3 adet sert kitle ile başvurdu. Başvurusundan üç ay önce başlayan bacak ağrısı ve soygeçmişinde dayısının lösemi nedeniyle kaybedilmesi dışında özellik yoktu. Sistem muayenesinde genel durumu orta, şuur açık ve koopere, halsiz ve soluk görünümde olan hastanın frontal ve parietal bölgede üç adet sert kitle (2x3 cm) saptandı. Bilateral servikal 3 adet 3x3 cm büyüklüğünde lenfadenopati mevcuttu. Karaciğer kot altında 3 cm palpe edildi. Kan sayımında lökosit sayısı:16700 $10^3/mm^3$ hemoglobin:8 g/dL, trombosit:16700 $10^3/mm^3$ olan hastanın periferik kan yaymasında blastik hücreler olduğu düşünülen immatür mononükleer hücreler saptandı. Biyokimyasal incelemede laktat dehidrogenaz enzimi (LDH) = 538 U/L bulundu. Akut lösemi

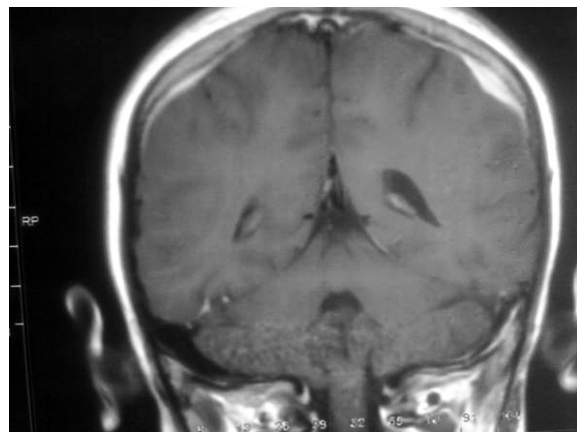


Resim 1. Kranial BT'de yumuşak doku lezyonları.



Resim 2. Paravertebral alanda fokal yumuşak doku yoğunluk artışı

düşünülen hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliğinde diffüz paternde immatür (blastik) hücre infiltrasyonu (%62) ve her üç hematopoetik seride de baskılanma saptandı. Kafada palpe edilen kitleler ve klinik izlemde başlayan şiddetli baş ağrısı nedeni ile acil kranial bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Kranial BT de sol frontoparietal ve sağ parietal lokalizasyonlarda kemiğe geniş tabanla oturan ekstra aksiyel fokal kitle lezyonları ayrıca parietal kemikte anterior ve posteriorda scalp içerisine uzanım gösteren ve kemiğe geniş tabanla oturan yumuşak doku lezyonları saptandı (Resim 1). Hasta beyin cerrahisi-çocuk hematoloji ortak toplantıda tartışıldı. Beyin parankiminde periferik yerleşimli kemik destrüksiyonu yapan, şifte ve beyin ödeme yol açmayan kitle görünümü olduğu, malignite olabileceği sonucuna varıldı. BT incelemesinde batında her iki pelvikalisyal yapılar dolgun ve mesane volümü artmış olarak değerlendirildi (Nörojenik mesane?). Torakal 9-12 vertebralar boyunca paravertebral alanda fokal yumuşak doku yoğunluk artışları saptandı (Resim 2). Kranial Magnetik Rezonans (MR) incelemesinde bilateral intrakranial ekstraaksiyel mesafelerde yer yer kitle konfigürasyonu gösteren dura kalınlaşması (leptomeningial metastatik tutulum?) saptandı (Resim 3). Pozitron emisyon tomografide (PET) tüm iskelet sisteminde, frontal ve parietal bölge, pelvik ve paraspinal alanlarda hipermetabolik lezyonlar lösemik infiltrasyon lehine değerlendirildi. Bu bulgularla hastada ön planda ayırıcı tanıda lenfomadan lösemiye transformasyon, akut miye-



Resim 3. Kranial MR'da dura kalınlaşması.

loid lösemi-granülositik sarkom, nöroblastom, kemik iliği metastazı yapabilen sarkomlar ve beyin tümörleri düşünüldü. Başvurusunun dördüncü gününde hastanın baş ağrısı giderek şiddetlendi, idrar ve gaita yapamamaya başladı. Patoloji ile görüşülüp biyopsi materyalinde sorun olmadığı teyit edildi ve hastaya acil olarak metilprednisolon başlanmasına karar verildi (profaz tedavisi). Metilprednisolon almasına rağmen 2. gün sol fasial paralizi, 3. gün sağ hemiparezi, nörojenik mesane, 4. gün ajitasyon, şuur bulanıklığı gelişti. Kemik iliği biyopsisi immunohistokimyasal ve patolojik incelemesi "Akut Miyeloblastik Lösemi FAB M2" olarak sonuçlandı. Hastaya MRC 10 protokolünün indüksiyon kemoterapisi (ARA-C, Daunomycin, Etoposide) başlandı. Bir gün sonra şuur bulanıklığı düzeldi. Üç gün sonrasında sağ hemiparezisi ve idrar inkontinensi geçti, idrar sondası çıkarıldı. Yalnızca sol fasial paralizi sekel olarak kaldı. İlk kranial MR'dan 14 gün sonra çekilen kontrol MR incelemesinde bulgular regresyonla uyumlu olarak değerlendirildi. İlk kür sonrası yapılan kemik iliği aspirasyonunda hastanın remisyonda olduğu saptandı. Kemoterapi 2. kür sonrası çekilen kranial MR'da beyin parenkimindeki kitlelerde ve torakal bölge yumuşak doku kitlelerinde tam regresyon sağlanmış olduğu görüldü. Diğer kemoterapi kürlerini de sorunsuz olarak tamamladıktan sonra tam şifa ile taburcu edilen hasta bu dönemden beri çocuk hematoloji polikliniğinden 6 aydır ayaktan, tedavisiz remisyonda olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

Granulositik sarkom çocukluk çağında AML seyri sırasında yaklaşık %4-5 oranında gözlemlenir ⁽¹⁾. Sıklıkla AML M2 alt tipinde saptanan t(8;21) pozitifliğiyle birliktelik gösterir. Hastamızda AML M2 alt tipinde iken, sitogenetik bozukluk tespit edilmedi. Ekstramedüller hastalığın prognostik önemi tartışmalıdır. Bazı gruplar kötü prognoz tanımlarken ⁽⁴⁾, birçok grupta daha iyi sağ kalım oranları bildirmektedir ^(5,6). Bu nedenle çoğu merkez GS'lu hastaları standart AML kürleri ile tedavi etmektedir. Biz de hastamızı standart AML kemoterapi

kürü ile başarı ile tedavi edebildik.

Bu hastalarda en önemli sorun ilk tanı anında yapılması gereken ayırıcı tanıdır. Tanıya yönelik seçilecek doğru inceleme yöntemleri hastalığın seyrini etkileyerek hızlı tedaviye başlatabilmeyi olası kılabilenmektedir. Hastamızda ilk başvuru sırasındaki bulgular ön planda ayırıcı tanıda lenfomadan lösemiye transformasyon, akut miyeloid lösemi-granülositik sarkom, nöroblastom, kemik iliği metastazı yapabilen sarkomlar ve beyin tümörleri düşündürmekle birlikte periferik yaymasında blastların saptanması cerrahi girişim veya kitle biyopsisi yerine daha kolay ve hızlı uygulanabilen kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile tanıya gidilmesini olası kılmıştır. İlk tanı sırasında lomber ponksiyon incelemesi hastanın intrakranial kitlelerinin olması, kliniğinin hızla kötüleşmesinden dolayı acil tedavi gereksiniminin olması nedeniyle yapılamamıştır.

AML'li hastalarda semptomatik fasiyal sinir tutulumu ender olarak gözlenir. Hastamızda olduğu gibi kemoterapi ile kontrol altına alınmadığı durumlarda kemoterapiye ek olarak radyoterapi de yapılabilir. GS'lu hastalarda radyoterapinin yerine incelendiğinde, Children Cancer Group (CCG) hastaları iki gruba ayırarak karşılaştırmalı prospektif bir çalışma yapmıştır ⁽⁷⁾. Hastaların bir grubu yalnızca kemoterapi alırken diğer gruba kemoterapi ile beraber radyoterapi verilmiştir. Bu iki grup olaysız sağkalım ve lokalize nüks açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna rağmen, hızla nörolojik defisit geliştiği santral sinir sistemi tutulumu veya spinal kord basısı olduğunda acil radyoterapi ve/veya kemoterapi gerekebilmektedir. Spinal kord basısı oluşturan spinal kanal yerleşimli yer kaplayan lezyonlar zamanında ve hızlı müdahale gerektirmektedir. Kısa süreli yüksek doz metilprednisolone tedavisi periferik kanda ve kemik iliğindeki blast yükünü azaltmakta ve tümör kitlesinin boyutlarını küçültebilmektedir ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Böylece erken başlatılan tedavi ile kesin tanı belirlenene kadar hastanın semptomlarında gerileme veya semptomların ilerleme hızını yavaşlatma mümkün olabilmektedir ⁽¹¹⁾. Olgu-

muzda metilprednisolon tedavisine rağmen tablo ilerlediği için ön planda metilprednisolon dirençli lenfoma/lenfoblastik lösemi olabileceği düşünüldü. Ayrıca granulositik sarkom, metabolik ensefalopati (ürik asit ensefalopatisi), elektrolit dengesizliği (SIADH bağlı, hiperpotasemi, hipernatremi), ilaca bağlı ensefalopati (metotreksat, L asparaginaz), SSS infeksiyonu (viral, bakteriyel, fungal) düşünülen diğer nedenler arasındaydı. Hastanın patoloji sonucu elde edilip AML kemoterapi kürü başlanır başlanmaz bir gün sonra tedaviye yanıt alındı ve semptomlar geriledi.

Granülositik sarkom üzerine yapılan en kapsamlı çalışma yeni tanı almış 1832 AML'li çocukta yapılan prospektif CCG çalışmasıdır⁽⁷⁾. Bu çocukların %10,9'u ilk tanı anında ekstramedüller hastalık (granülositik sarkom) ile başvurmuştur. En sık rastlanılan tutulum bölgeleri sırasıyla cilt (n=109), orbita (n=12), baş-boyun bölgesi (n=5) ve santral sinir sistemi (n=3) olarak bulunmuştur. En kötü prognoz cilt tutulumunda gözlenirken (sıklıkla daha küçük yaş, M4-M5 alt tipi ve yüksek lökosit sayısı ile birliktelik), en iyi prognoz cilt dışı ekstramedüller hastalıkta tespit edilmiştir. Erişkinde GS kötü prognoz ile seyrederken çocukluk çağında daha iyi prognoz gösterdiği bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak çocuklara daha yoğun kemoterapi kürlerinin verilmesi, profilaktik intratekal tedavi yapılması, santral sinir sistemi tutulumunda daha yoğunlaştırılmış intratekal tedavilerin yapılması olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak, bu olgu farklı klinik prezentasyonla başvuran hastalarda hızlı tanıya ve tedaviye yönlenebilmek için tanı yöntemlerini doğru kullanmanın önemini vurgulamaktadır. Erişkin hasta grubunda granülositik sarkom ile başvuran hastaları tedavi etmek daha zorken çocukluk çağında standart çoklu ajanlı AML kemoterapi kürleri ile radyoterapiye ve cerrahi müdahaleye gerek kalmadan hastalar tedavi edilebilmektedir. Spinal kord bası semptomları olan veya semptomatik santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda kemoterapiyle hızlı sonuç alınamadığı durumlarda ek olarak radyoterapi gerekebilmektedir. Hastalığın yinele-

mesi durumunda en doğru yaklaşım yoğunlaştırılmış kemoterapiye ek olarak yapılacak olan kemik iliği transplantasyonudur.

KAYNAKLAR

1. Reinhardt D, Creutzig U. Isolated myeloid sarcoma in children - update and review. *Leuk Lymphoma* 2002; 43:565-574. <http://dx.doi.org/10.1080/10428190290012056>
2. Wickramasinghe SN, McCullough J. Blood and Bone Marrow pathology. Acute leukemias. Churchill Livingstone Elsevier 2003: 351-380.
3. Knowles DM. Neoplastic Hematopathology 2nd ed. Philadelphia Lippincot Williams-Wilkins, 2001.
4. Byrd JC, Weiss RB, Arthur DC, et al. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21)(q22;q22): Results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *J Clin Oncol* 1997; 15:466. PMID:9053467
5. Kobayashi R, Tawa A, Hanada R, et al. Extramedullary infiltrates at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:393-398. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.20824>
6. Bisschop MM, Revesz T, Bierings M, et al. Extramedullary infiltrates at diagnosis have no prognostic significance in children with acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2001; 15:46-49. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2401971> PMID:11243398
7. Dusenbery KE, Howells WB, Arthur DC, et al. Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(10):760-768. <http://dx.doi.org/10.1097/00043426-200310000-00004> PMID:14528097
8. Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3):CD001046. Review. PMID:12137616
9. Bracken MB, Holford TR. Neurological and functional status 1 year after acute spinal cord injury: estimates of functional recovery in National Acute Spinal Cord Injury Study II from results modeled in National Acute Spinal Cord Injury Study III. *J Neurosurg* 2002; 96(3):259-266. PMID:11990832
10. Hiçsönmez G, Cetin M, Okur H, et al. The potential effect of short-course high-dose steroid on the maturation and apoptosis of leukemic cells in a child with acute megakaryoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(6):1037-1042. <http://dx.doi.org/10.1080/1042819031000067954>.
11. Takeda M, Yamaguchi S, Eguchi K, et al. Spinal epidural granulocytic sarcoma in a child precedent to clinical manifestation of acute myeloid lymphoma: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2009; 49(5):221-224. <http://dx.doi.org/10.2176/nmc.49.221> PMID:19465795