

KMML Hastasında Santral Sinir Sisteminde Gelişen Myeloid Sarkom ve AML'ye Dönüşüm

AML TRANSFORMATION AND MYELOID SARCOMA IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN CMML PATIENT

Selda KAHRAMAN¹, Pınar ATACA², Abdullah KATGI¹, Özden PİŞKİN¹, Sermin ÖZKAL³, Mehmet Ali ÖZCAN¹, Hayri Güner ÖZSAN¹, Fatih DEMİRKAN¹, Bülent ÜNDAR¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Myeloid sarkom inmatür granülositlerden oluşan ve nadir görülen bir tümördür. Hematolojik malignitelere eşlik edebileceği gibi miyeloproliferatif hastalıkların başlangıç semptomu olarak izlenebilir. Biz bu yazıda bilinç bulanıklığı ve gözünde şişlik yakınması ile başvuran Kronik Miyelomonositler Lösemi hastasında eş zamanlı gelişen AML-M4 ile frontal lob ve orbitada gelişen granülositik sarkom birlikteliği olan hastayı sunuyoruz. AML tedavisi ile hastanın beyin parankimi ve gözündeki lezyonlar belirgin geriledi.

Anahtar sözcükler: Santral sinir sisteminde myeloid sarkom, akut miyeloid lösemi, kronik miyeloproliferatif neoplazi

SUMMARY

Myeloid sarcoma is an uncommon tumor composed of immature granulocytes. It is described along with hematologic malignancies or it occurs as a first sign of myeloproliferative disorders incidently. In this paper we emphasize a Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) patient with a swollen eye and unconsciousness presenting orbita and frontal lobe granulocytic sarcoma at the same time the AML-M4 transformation in bone marrow aspiration. By the treatment of AML the swollen eye and the lesion in the brain paranchim is regressed.

Key words: Myeloid sarcoma in central nervous system, acute myeloid leukemia, chronic myeloproliferative neoplasia

Selda KAHRAMAN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Hematoloji BD
35340 İnciraltı, İZMİR

Kronik Miyelomonositik Lösemi (KMML) tüm miyelodisplastik sendromların %10-15'ini oluşturur. Yaşlı erkeklerde daha sık izlenir. KMML periferik kanda monositoz (>1x10⁹/L), Philedaphia kromozomu veya bcr-abl füzyon geni yokluğu, periferik yaymada miyeloblast ve promonositlerin %5'den, kemik iliğinde ise %20'den

küçük olması ile karakterize bir hastalıktır. Dünya sağlık örgütününün 2008 sınıflandırmasında KMML miyelodisplastik / miyeloproliferatif neoplaziler grubunda yer almış, kemik iliği ve periferik kan blast sayısına göre de KMML1 VE 2 tanımlanmıştır.

Kemik iliğinde bir yada daha fazla seride displazi eş-

lik edebilir. Başvuruda hastaların yarısında hepatosplenomegali ve lökositöz izlenir. Hastaların %15-20'si AML'ye dönüşebilir (1-3).

Granülositik sarkom, WHO sınıflamasındaki adıyla myeloid sarkom; 1881 yılında ilk kez Burn tarafından ekstramedüller alanda miyeloid seri inmatür hücrelerinden oluşan kitlesel lezyon olarak tanımlanmıştır (4). Akut miyeloid lösemili (AML) hastaların %2-8'inde görülebilir. Sıklıkla kemiklerde, periostta, yumuşak dokuda, lenf nodlarında ve ciltte izlenir (5-7). İntrakranial tutulum nadirdir ve genellikle parankim harabiyeti yaratmaz (8-11). Granülositik sarkom AMLM4 ve M5 gibi monositik komponenti olan lösemilerde daha sık izlenir.

Bu yazıda, KMML tanısıyla takipte iken nazal biyopsiyle myeloid sarkom tanısı alan daha sonrasında yapılan kemik iliği aspirasyonu AML M4 ile uyumlu gelen olgu tartışılacaktır.

OLGU SUNUMU

Eylül 2009'de halsizlik kilo kaybı, gece terlemesi şikayetleriyle hematoloji polikliniğine başvuran hastanın bakılan hemogramında WBC: 41400/L, monosit: 26500/L, lenfosit: 5800/L, nötrofil: 5800/L, hb: 9,3g/dL, trombosit: 163/L idi. Kemik İliği (Kİ) aspirasyonunda; hipersellüler, miyeloid/eritroid seri oranı: 6,5/1, %80 monosit, %3 promonosit izlendi. Kİ biyopsisi KMML ile uyumluydu ve sitogenetik inceleme karyotip normal olarak saptandı. Hastaya KMML tanısı konup hidroksiüre tedavisi başlandı. Hasta Mayıs 2009'da ani başlayan ateş yüksekliği, bilinç bulanıklığı şikayetiyle acil servise başvurdu. Başvuru sırasındaki fizik muayenede bilinci kapalıydı, sol göz ve göz kapağında ödem, diş etlerinde hipertrofi mevcuttu. Hastaya acil kranial Bilgisayarlı Tomografi (BT) çektirildi. Sol peri-orbital sellülit, solda bütün sinüsler kapalı, sol frontal ön lobda yer kaplayan bir oluşum ve kronik iskemik değişiklikler saptandı. Ön planda meningensefalit düşünülen hastaya seftriakson, metronidazol, vankomisin başlanarak enfeksiyon hastalıkları servisine yatırıldı. Hastanın bakılan periferik yaymasında formülde monositöz, ve monoblastik karakterde hücreler görüldü. Çekilen orbita Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesinde orbital sellülit ile uyumlu görünüm, maksiller-frontal ve ethmoidal sinüsler dolu, tüm ekstraoküler kaslarda

sıkışma, periorbital şişlik izlendi (Resim 1,2). Hastanın ateş yüksekliğinin antibiyoterapiye rağmen devam etmesi üzerine olası mukor enfeksiyonu düşünülerek 5 mg/kg/gün lipozomal amfoterisin B tedavisi başlandı. Kulak burun boğaz hekimi tarafından endoskopik yolla nazal ve paranasal bölgeden biyopsi yapıldı. Patolojik değerlendirmede doku fragmanlarında, CD43 ve MPO ile olumlu boyanan diffüz neoplastik infiltrat görüldü ve granülositik sarkom olarak değerlendirildi (Resim 3,4). Gönderilen örneklerde mantar elemanı görülmedi, aerop veya anerop kültürde üreme olmadı. Tekrarlanan Kİ aspirasyonu AML-M4 ile uyumluydu (Resim 5). Sito-genetik sonucu normal karyotip olarak geldi. Hastaya 7+3 sitozin arabinosid-@daunorubisin kemoterapisi başlandı. Remisyon-indüksiyon kemoterapisi sonrası hastanın Kİ aspirasyonu hematolojik remisyonunda olarak yorumlandı ve sol gözündeki şişlik tamamen geriledi. Kontrol kranial MR' da tutulu alanlarda belirgin regresyon izlendi. Hastanın halen takip ve tedavisi devam etmektedir.

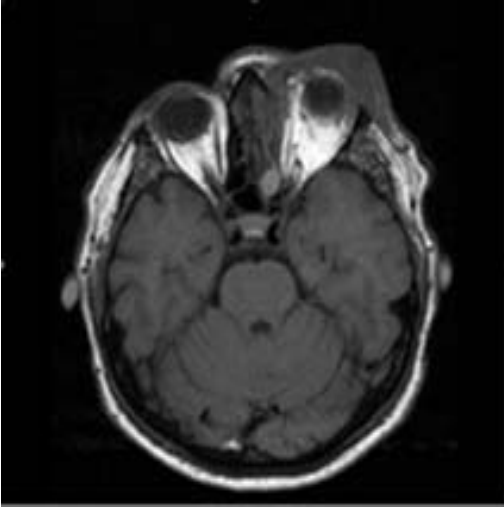
TARTIŞMA

Myeloid sarkom; miyeloid seri progenitör hücrelerini içeren ekstramedüller alanlarda yer alan tümöral kitledir. Belirli cinsiyet ve yaş gözetmeksizin vücudun herhangi bir yerinde gelişebilir. Santral sinir sistemi ve göz tutulumu ise daha nadir olarak izlenir (12,13). İntrakranial myeloid sarkom oluşumu ile ilgili çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Lösemik hücrelerin kafatası kemiklerinden geçişi ile yada embriyonik santral sinir sistemi hücrelerinin hematopoietik malign dönüşümü ile gelişebilir (14).

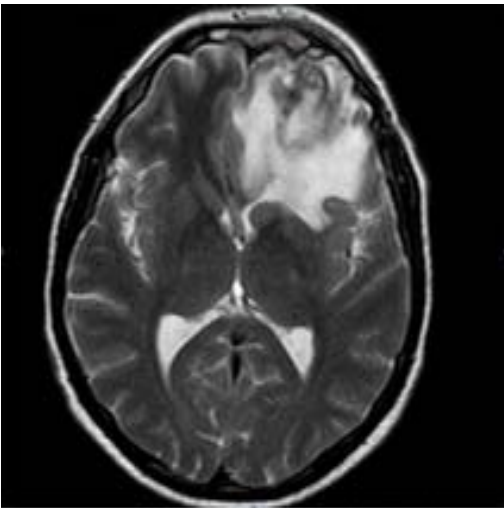
Myeloid sarkom, AML, Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler (KMN) ve Miyelodisplastik Sendrom (MDS) hastalarında gelişebilir. MDS blastik fazının ilk bulgusu olabileceği gibi AML (sıklıkla M4-M5)'nin tanısında yada relapsında gelişebilir (9-15). Bu yazıda KMML tanısıyla takipte iken nazal biyopsiyle myeloid sarkom tanısı alan daha sonrasında yapılan kemik iliği aspirasyonu AMLM4 dönüşümü saptanan hasta tartışılmıştır.

Myeloid sarkomun kesin tanısında miyeloid hücreleri boyayan ve hava ile temas ettiğinde yeşil renge dönüşen miyeloperoksidaz kullanılır (16). Bu özellik nedeniyle kloroma olarak da adlandırılır (17). Tanıda miyeloperoksidaz boyası yanı sıra atipik mononükleer hücrelerdeki

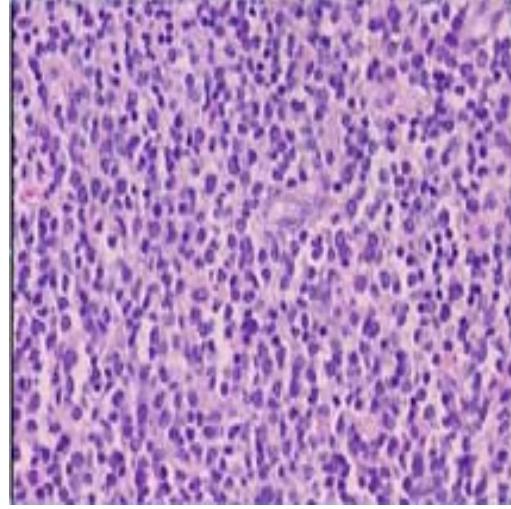
intrasitoplazmik granülleri boyayan naftol-asid-kholo-rasetat esteraz, lizozim, nötrofil elastaz gibi boyalardan CD34, CD56, CD15, CD68, CD20, CD3 veya CD45 gibi monoklonal antikorlardan yararlanır. Bizim olgumuzda da intrakranial kitlenin transsfenoidal biyopsi ile alınan örneğinde düzensiz nükleer kontüre sahip eozinofilik sitoplazmalı hücrelerin CD43-44-68 ve MPO ile boyandıkları görüldü.



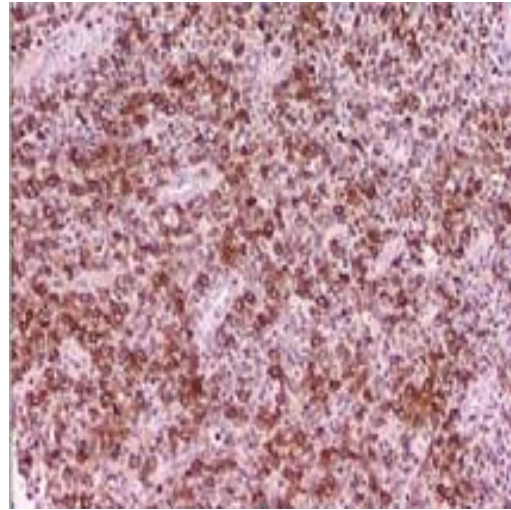
Resim 1. Orbital manyetik rezonans görüntülemesinde orbital selülit ile uyumlu görünüm, maksiller-frontal ve ethmoidal sinüslerde kitlesel lezyon



Resim 2. Kranial MR görüntülerinde sol frontal ön lobda yer kaplayan kitlesel lezyon



Resim 3. Kitlesel lezyon biyopsisinde MPO ile olumlu boyanan diffüz tümöral infiltrasyon

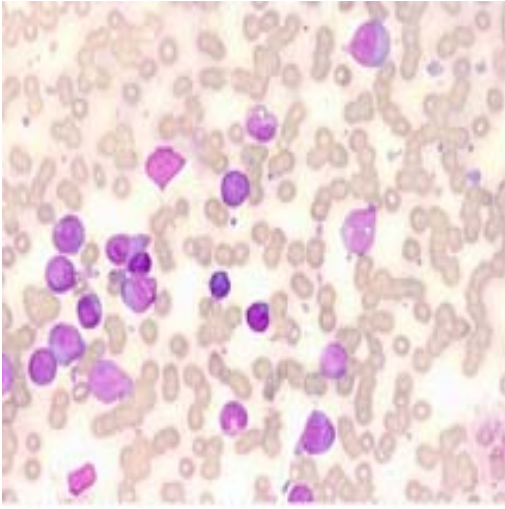


Resim 4. Kitlesel lezyon biyopsisinde CD43 ile olumlu boyanan diffüz tümöral infiltrasyon

Hastaların klinik özellikleri tümörün lokalizasyonuna göre değişir. Konvülsiyonlar, kranial sinir felçleri, papil ödem, serebellar defisit, afazi gibi klinik tablolar bildirilmiştir (18). Frontal lob invazyonu olan bizim hastamızda da başlangıç bulgusu afazi idi.

İntrakranial myeloid sarkom altta yatan hastalığa da

bağlı olarak kötü prognozudur (1). Erken tanı; tedavide esastır. Sistemik hastalığı olmayanlarda tedavi cerrahi ve ardından kraniyal radyoterapi iken sistemik hastalığı olanlarda ara-C içeren kemoterapi rejimleri kullanılır (19). Sistemik hastalık varlığında cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapiye rağmen progresif nörolojik defisit, intrakraniyal basınç artışı, bilinç bulanıklığı gelişmesi durumunda uygulanır (20). Bizim hastamızda sistemik kemoterapi sonrası hematolojik tam remisyon elde edilmiştir.



Resim 5. Kemik iliği aspirasyonu-Wright boyası -AML-M4 ile uyumlu

Sonuç olarak; myeloid sarkom; AML, MDS, KMN gibi hastalıklara eşlik ettiğinde oldukça kötü prognozudur. Tedavisi net olmamakla birlikte biz erken tanı ve etkili sistemik kemoterapi ile prognozun daha iyi olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Cho WH, Choi YJ, Choi BK. Isolated Recurrence of Intracranial Granulocytic Sarcoma Mimicking a Falx Meningioma in Acute Myeloblastic Leukemia. *Korean Neurosurg Soc* 2010; 47: 385-388. (doi:10.3340/jkns.2010.47.5.385)
2. Tsimberidou AM, Kantarjian HM. Outcome in patients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy. *Leukemia* 2003; 17: 1100-1103.
3. Such E, Cervera J, Costa D et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 2010 (Epub ahead of print) (doi:10.3324/haematol.2010.030957).
4. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 2009;114: 937-951. (doi:10.1182/blood-2009-03-209262)
5. Onida F, Kantarjian HM, Smith TL, et al. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients. *Blood* 99: 840-849:2002. (doi:10.1182/blood.V99.3.840)
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The chronic myeloid leukemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronicmyeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative leukaemia group. *Br J Haematol* 1994;87: 746-754.
7. McGrattan P, Humphreys M, McMullin MF. Transformation of cytogenetically normal chronic myelomonocytic leukemia to an acute myeloid leukemia and the emergence of a novel +13,+15 double trisomy resulting in an adverse outcome. *Ulster Med J* 2007; 76: 131-135.
8. Burns A. Observations of surgical AnatomyHead AND Neck. *Edinburg: Thomas Royce&Co.* 1811:364-366
9. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrew's Diseases of the Skin. *Clinical Dermatology.* 9th edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000:939.
10. Harris DWS, Ostlere LS, Rustin MHA. Cutaneous granulocytic sarcoma (chloroma) presenting as first sign of relapse following autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. *Br J Dermatol* 1992; 127:182-184. (doi:10.1111/j.1365-2133.1992.tb08054.x)
11. Grier DD, Al-Quran SZ, Gray B, Li Y, Braylan R. Intracranial myeloid sarcoma. *British Journal of Haematology* Volume 2008;142: 5. (doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07169.x)
12. Wendling LR, Cromwell LD, Latchaw RE. Computed tomography of intracerebralleukemic masses. *AJR* 1979; 132:217-220.
13. Saper CB, Jarowski CI. Leukemic infiltration of

- cerebellum in acute myelomonocytic leukemia *Neurology* 1982; 32:77-80.
14. Suzer T, Colakoglu N et al. Intracerebellar granulocytic sarcoma complicationg acute myelogenous leukemia: a case report and review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience* 2004; 11:914-917.
 15. Neiman RS, Barcos M, Berrard C, et al. Granulocytic sarcoma: A clinical study of 61 biopsied cases. *Cancer* 198;48:1425-1437.
 16. King A. A case of chloroma. *Month Med* 1853; 17:97.
 17. Lee RG, Bitcell TC, Foerster J, Athens JN, Lukes JN. Cutaneous T cell lymphoma mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Wintrobe's Clinical Hematology*. John ZK, Salhany KE, Greer JP, King JR.10th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999:2586-2587.
 18. Fitoz S, Atasaoy C, Yavuz K, Gozdasoglu S, Erden I, Akyar S. Granulocytic sarcoma: cranial and breast involvement. *Clin Imagining* 2002; 26: 166-169.
 19. Imrie KR, Kovacs MJ, Selby D, et al. Isolated chloroma : the effect of early antileukemic therapy. *Ann Int Med* 1995;123:351-353.
 20. Nishimura S, Kyuma Y, Kamiyo A, Maruta A. Isolated recurrence of granulocytic sarcoma manifesting as extra- and intracranial masses--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004;44:311-316. (doi:10.2176/nmc.44.311).