

İdame Tedavisinde Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocuk Hastada Bilateral Eksudatif Retina Dekolmanı

Hakkı BİRİNCİ¹, Davut ALBAYRAK², İhsan ÖGE³, Enver ACAR⁴

ÖZET

Akut lenfoblastik lösemide (ALL) modern kemoterapi yöntemlerinin kullanılması ile birlikte idame döneminde çok nadiren izole oküler relaps görülmektedir. Relapslar kemoterapötiklerin iyi geçmediği humor aközde daha sıklıkla görülmekte ve ön kamarada lökosit birikintisi ile kendini göstermektedir. İdame döneminde çocuk hastalarda eksudatif dekolman ile relaps bildirilmemiştir.

Vaka: 3,5 yaşında akut lenfoblastik lösemi tanısı alan hasta idame tedavisinin 15. ayında her iki gözde görme kaybı ve göz kayması şikayeti oluştu. Muayenesinde her iki gözde eksudatif retina dekolmanı teşhis edildi. B-scan ultrasonografi, orbital MR ve CT ile tanı doğrulandı. Ön kamara mayii aspirasyonunda blast yoktu, santral sinir sistemi ve kemik iliği relapsı yoktu. İki gözde de 2 ay sonra ağrılı glokom gelişti ve hastaya konsolidasyon tedavisi yapıldı. Dekolmanda gerileme olmadı ve 3. ayın sonunda nötropenik sepsis ile hasta kaybedildi. Postmortem beyin omurilik sıvısında 700 mm³ polimorf nükleer lökosit (PNL) vardı. Postmortem patolojik incelemeyi aile kabul etmedi.

Vakamız, çocukluk çağı ALL sinde nadirde olsa bilateral eksudatif retina dekolmanının gelişebildiğini göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELEER : Akut lenfoblastik lösemi, Retina dekolmanı, İdame tedavisi.

ABSTRACT

BILATERAL EXUDATIVE RETINAL DETACHMENT DURING MAINTENANCE THERAPY IN A CHILD PATIENT WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA

By means of modern chemotherapy methods in ALL, isolated ocular relapse occurs rarely during maintenance therapy. Relapses occur in humour aqueous where chemotherapeutics are unsuccessful to penetrate in and come out with leukocyte accumulation in anterior chamber. No relapse is reported in a child patient with bilateral exudative retinal detachment, during maintenance therapy.

Case: A 3.5 years old child patient with ALL came out with visual lost and strabismus in fifteenth

1. Yard.Doç.Dr., OMÜ Tıp Fak. Göz Hst. ABD.
2. Doç.Dr., OMÜ Tıp Fak. Pediatri ABD.
3. Prof.Dr., OMÜ Tıp Fak. Göz Hst. ABD.
4. Arşt.Gör., OMÜ Tıp Fak. Göz Hst. ABD.

month of maintenance therapy. He had bilateral exudative retinal detachment. The diagnose was confirmed with B-scan ultrasonography, orbital MR and CT. There was no blast in humour aqueous aspiration and there was no relapse in CNS and bone marrow. After two months, painful glaucoma developed in both eyes and consolidation therapy was carried out. No improvement occurred in detachment end the patient was died because of neutropenic sepsis at the end of the third month. There were 700 PNL in 1 mm³ cerebospinal fluid in post-mortem LP. The family of the patient disapproved post-mortem pathological study.

This case shows that bilateral exudative retinal detachment can occur in childhood ALL. **Ret-vit 2000; 8: 96-101.**

KEY WORDS : ALL, Retinal Detachment, Maintenance therapy.

GİRİŞ

Lösemi; hemopoetik hücrelerin malign karakter kazanmasıyla oluşan bir hastalıktır. Akut lösemiler çocukluk çağının en sık rastlanan malignensileridir ve akut lenfoblastik lösemiler (ALL) bu grubun %75-85'ini teşkil eder. ALL çocukluk çağı boyunca görülürse de en sık 4 yaş civarında gözlenir¹.

ALL' de oküler tutulumun sık olarak (%50-90) görüldüğü bildirilmektedir²⁻⁵. İlk olarak 1860 yılında Liebreich lösemik retinopatiyi tanımlamıştır⁶. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda hemen hemen tüm oküler yapıların tutulabildiği gösterilmiştir. Oküler tutulum; optik sinir, koroid, retina, iris, silier cisim ve ön kamarada infiltratlar, koroideal infiltrasyon alanının üzerinde santral seröz korioretinopati, retinal vasküler kılıflanma, subkonjonktival hemoraji, ön kamara hemorajisi, intraretinal ve intravitreal hemoraji, orbital tümörler, episklerit, hipopyon, vitritis, ,retinada yumuşak ek-sudalar, merkezi soluk hemorajiler, retinal pigment epitelyopati, retinal venlerde dilatasyon ve kıvrım artışı, mikroanevrizmalar ve retinal neovaskülarizasyon gibi çok çeşitli bulgular görülebilmektedir ve bu bulgular genellikle ataklar sırasında kendini gösterir²⁻⁸. ALL'de çok nadir olarak eksudatif retina dekolmanı gelişebildiği de bildirilmiştir^{9,10}.

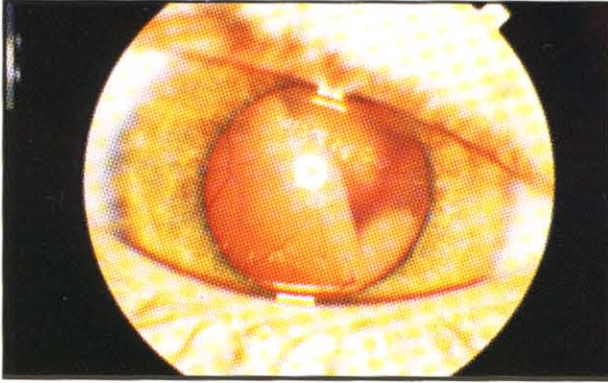
Bu çalışmamızda bilateral eksudatif retina

dekolmanı gelişen ALL'li 3.5 yaşında bir kız hasta takdim edilerek sebep ve sonuçları tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

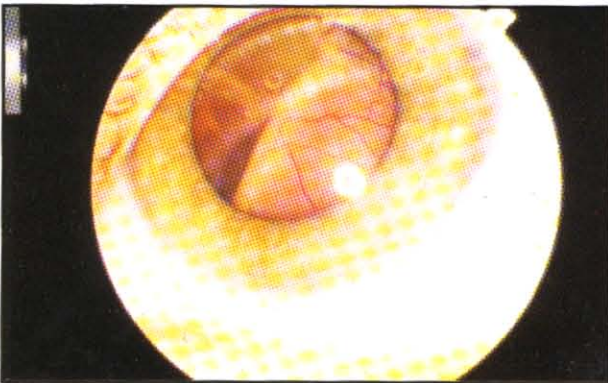
06.09.1996 tarihinde 2 yaşındaki hasta 10 gündür devam eden bacak, kol, boğaz ağrısı, kilo kaybı, gece terlemesi ve iştah azlığı şikayeti ile pediatri polikliniğe müracaat etti. Muayenesinde ; ciltte peteşi ve ekimotik lezyonlar, servikal mikrolenfadenopati, 2 cm palpabl splenomegali, 5 cm palpabl hepatomegali ve ingüinal mikrolenfadenomegali saptandı. Beyaz küre:42.000 Hemogloblin: 8.5 gr , ve kemik iliği yaymasında %98 lenfoblast, %2 myelosit tespit edildi, lumbal ponksiyon (-) bulundu. Hastaya bu bulgularla akut lenfoblastik lösemi (L2 standart risk) tanısı konuldu. Vincristine, L-asparaginase, Daunorubicine, Cyclophosphamide, Ethoposide, Cytozine arabinoside, yüksek doz methotrexate (2 kür) ve yüksek doz metil prednizolon ile indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi verildi. Sitozin arabinozid-prednisolon-methotrexate ile 17 doz intratekal tedavi yapıldı. İdame tedavisi haftalık değişen ilaç çiftleri ile yapıldı (etaposide-cyclophosphamide, methotrexate-6-mercaptopurin, etaposid-sitosin arabinosid, vincristine-prednisolon). Hasta idame tedavisi alırken 28.8.1997 tarihinde gözlerinde kayma

ve görme kaybı şikayetleri ile göz kliniğinde konsülte edildi Muayenesinde; her iki gözde persepsiyon (+), ışık obje takibi (-), fundus muayenesinde; iki gözde de büllöz eksudatif retina dekolmanı ve retinada yer yer yüzeysel hemoraji mevcuttu (Resim 1-2). Hastaya orbital ultrason, CT ve MR çekildi, eksudatif dekolmanla uyumlu görünüm saptandı (Resim 3,4,5). Ön kamara mayii ve vitreus aspirasyonu yapıldı; hücre tespit edilemedi. LP'de hücre saptanmadı. Kemik iliği remisyonda idi. Hastanın idame tedavisine devam edildi. Takip eden haftalarda dekole alan genişledi, hemoraji miktarı arttı, ön kamara hemorajisi oluştu ve ağrılı glokom gelişti. Ön kamara darlığı ile göz içi basıncı 40-50 mm Hg seviyelerine çıktı. Anti glokomatöz ajanlara cevap alınmadı.



Resim 1

Hastanın sağ göz fundus görünümü : Retinada eksudatif dekolman ile birlikte yüzeysel retinal kanamalar seçilmektedir



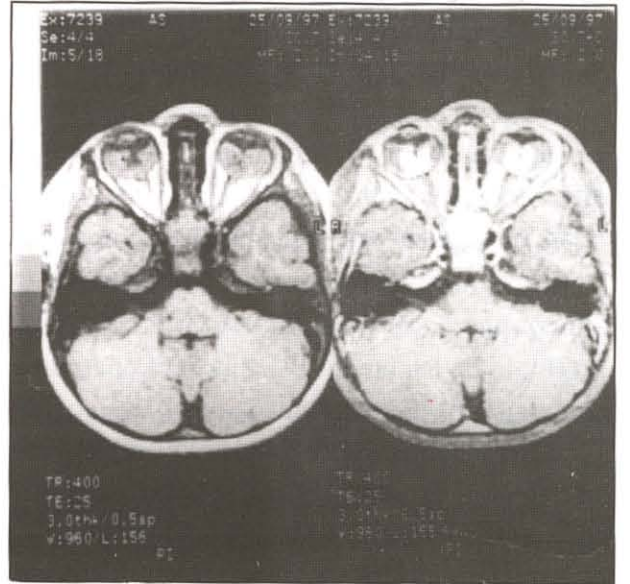
Resim 2

Sol göz fundus görünümü: Retinada eksudatif dekolman ve yüzeysel kanamalar görülmektedir.



Resim 3

Her iki gözün B scan ultrasonografik görünümü. Bilateral retina dekolmanı ve infiltrasyonu seçilmektedir.



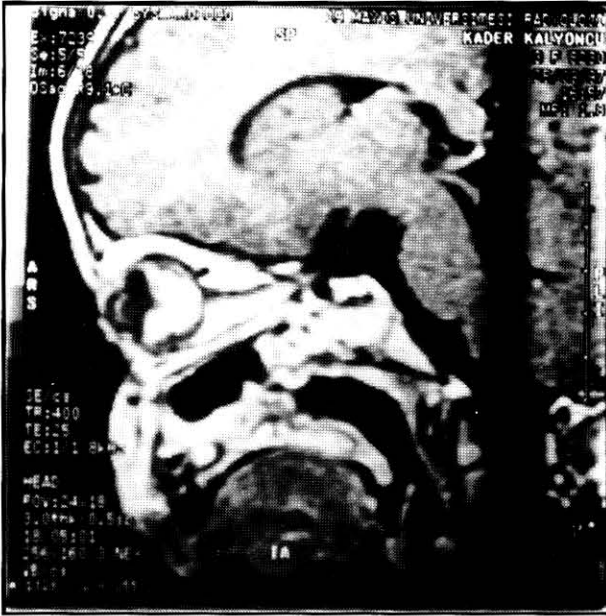
Resim 4

Aksiyel planda alınan CT görünümü. Retina dekolmanına uyan görüntü mevcuttur.

Yüksek doz methotrexate, L- asparaginase, yüksek doz metil prednizolon, yüksek doz Ara-C ile güçlendirme tedavisi yapıldı. 06.12.1997 de nötropenik sepsis ile hasta kaybedildi. Postmortem LP'de 1 mm³'te 700 PNL görüldü.

TARTIŞMA

ALL'li hastalarda oküler tutulumun sıklıkla oluştuğu bilinmektedir, buna karşılık eksudatif



Resim 5

Sagittal planda alınan orbital MR görüntümü. Kontrast madde verilerek çekilen grafide retina dekolmanına uyan görünüm.

retina dekolmanına son derece nadir olarak rastlanmaktadır^{9,10}. Lösemilerde oftalmik tutulum genellikle hastalığın klinik ve hematolojik olarak aktif olduğu dönemde görülür ve iki ana nedeni olduğu savunulmaktadır; birincisi doku infiltrasyonu ikincisi ise kemik iliği disfonksiyonuna bağlı trombositopeni ve anemi gelişimidir^{3,4}. ALL'de modern kemoterapi protokollerinin uygulanması ile yaşam süresinin uzatılması ve tam iyileşmenin sağlanmasına rağmen paradoksal olarak santal sinir sistemi ve oküler infiltrasyonda artış bildirilmektedir⁵. Lösemili hastalarda oküler tutulum oranını; Schactat ve ark.³ %62, Soylu ve ark.² %43, Ergür ve ark.⁴ %57.1, Ohkoshi ve Tsiaras⁵ %48 olarak bildirmişlerdir. Histopatolojik araştırmalarda ise oküler tutulum oranının daha yüksek olduğu ve %90'lara kadar çıkabildiği gösterilmiştir^{11,12}.

Oküler bulguların çoğu dokuların malign hücreler tarafından tutulması ile gelişir ve buna bağlı olarak retinada ; retinal vasküler kılflanma, atılmış pamuk tarzında eksudalar,

orta kısmı beyaz hemorajiler, nodüler infiltratlar ve optik sinir başı infiltratları görülebilir⁹. Koroidal infiltratlar otopsielerde sıklıkla bulunmasına rağmen klinik olarak tespit edilmeleri zordur^{11,12}. Retinal vasküler değişiklikler ise daha sıklıkla kronik lösemilerde görülürler ve primer olarak kan hiperviskozitesine bağlı olarak gelişirler. Yüksek beyaz küre veya platelet sayısı kan akımında yavaşlamaya, retinal damarlarda dilatasyon ve kıvrım artışına, sonuçta da mikroanevrizma formasyonuna ve nadiren neovaskülarizasyona yol açar. Retinal bulgular içinde en sık rastlanan hemorajilerin anemi ve trombositopeniye bağlı olarak geliştiği düşünülmeyle birlikte oluş mekanizması tam olarak bilinmemektedir³. Retinadaki bulgular sık ve çeşitli olmasına rağmen eksudatif retina dekolmanına çok seyrek olarak rastlanır. Primack ve ark.¹⁰ 1995 yılında ALL olan 3.5 yaşında bir hastada sistemik ve intratekal kemoterapi ile birlikte kraniospinal radyoterapiyi takiben 3 yıllık remisyondan sonra tek gözünde eksudatif retina dekolmanı ile relaps olduğunu bildirmişlerdir. Bu vakanın takibinde medikal tedaviye cevap vermeyen ağırlı glokom gelişimi nedeni ile enükleasyon yapılmış ve patolojik muayenede lökemik hücre infiltrasyonu ile birlikte dekole ve nekrotik retina tesbit etmişlerdir. Kincaid ve ark.¹³ myeloid lösemisi olan 71 yaşında bayan bir hastada bilateral eksudatif retina dekolmanı bildirmişler ve hasta teşhisten 3 ay sonra hasta ex olmuş patolojik incelemede multipl organ infiltrasyonları ile birlikte koroidal distansiyon olduğu tesbit edilmiştir. Tang ve ark.¹⁴ bilateral seröz retinal pigment epitelyal dekolmanı olan 15 yaşında ALL'li bir vaka yayınladılar. Stewart ve ark.⁹ unilateral eksudatif retina dekolmanı gelişen ALL'li 12 yaşında bir vaka bildirdiler ve dekolmanın kemoterapi ve radyoterapi ile düzeldiğini ifade ettiler. Bizim vakamız sistemik ve intratekal kemoterapi ile

bir yıldır remisyonunda olan 3,5 yaşında ALL'li bir hasta idi ve bildirilen diğer hastalardan farklı olarak bilateral eksudatif dekolman ile relaps oluştu. Takibinde her iki gözünde de ağırlı sekonder glokom gelişti ve dekolman tanısından 3 ay sonra hasta kaybedildi.

Eksudatif retina dekolmanında kesin etiyoloji tarif edilmemekle birlikte RPE ve koroid'deki bozuklukların etiyopatogeneizde rol aldığı bilinmektedir. Bir çok lösemik vakada RPE bozuklukları tarif edilmiştir. İlk olarak Clayman ve ark.¹⁵ lösemik retinal pigment epitelyopatiyi tarif etmişler ve daha sonraki çalışmalarda da leopar derisine benzer RPE kümelenmeleri oluştuğu bildirilmiştir⁹. Histopatolojik muayenede retina, koroid, optik disk, araknoid ve pia'da lökemik infiltrasyonlar gösterilmiştir. Geniş alanlarda RPE hiperplazisi geniş RPE bozukluğu ile kendini göstermektedir. RPE' deki değişikliklerin sebebi tam olarak bilinmemektedir. RPE deki lösemik infiltrasyonlar reaktif RPE proliferasyonuna yol açabilmektedir. Buna karşılık patolojik raporlarda eksudatif retina dekolmanı olan hastalarda blast hücreleri dış retina tabakalarında gösterilememiştir. RPE de oluşan bozukluğun en muhtemel sebebi alttaki koriokapillariste oluşan metabolik değişikliklerdir. Malign hipertansiyon, gebelik toksemisi, dissemine intravasküler koagulopati ve kolagen vasküler hastalıklar gibi sistemik mikrovasküler bozukluğun olduğu durumlarda da eksudatif retina dekolmanı gelişebildiği bilinmektedir^{9,16,17,18}. Bu hastalıkların her birinde koriokapillariste oluşan multifokal oklüzyonlar, üzerindeki RPE de iskemi ile sonuçlanması ve intersellüler sıkı bağlantılarda bozukluk oluşmasına yol açar. Koroid'de oluşan lösemik infiltrasyon hem internal hemde external olarak koriokapillariste kan akım hızının azalmasına sebep olur, sonuçta dış retina-kan bariyerinde oluşan bozukluk koroidal

sıvının subretinal alanda toplanmasına izin verir. Patolojik araştırmalar da koroidal damarların içinde ve üzerinde blast hücrelerin varlığını göstermiştir¹⁰. Bizim hastamızda her iki gözde hemen hemen simetrik olarak görülen eksudatif retina dekolmanının koroidde gelişen patolojilere bağlı olduğunu düşündürmektedir. Ancak patolojik inceleme izni alınmadığı için kesin patogenezin açıklanması mümkün olmamıştır.

Eksudatif retina dekolmanı tanısı klinik olarak konulur. Etiyoloji tespitinde ultrasonografi, MR, CT yardımcıdır. ALL'de lösemik hücrelerin ön kamara sıvısında veya vitreusta görülmesi infiltrasyonu gösterir. Ancak vitreus infiltrasyonu olan vakalarda bile yalnız bir iğne aspirasyonundan hücre tespiti sıklıkla mümkün olmaz. Bu nedenle en iyi yöntem vitrektomi ile vitreus alınıp incelenmesidir¹⁹. Etiyopatogeneze en açık şekilde histopatolojik inceleme ile ortaya konulur.

Oküler tutulumun lösemi prognozu üzerine etkisi bir çok araştırmacı tarafından irdelenmiş; bazı araştırmacılar oküler tutulumun prognozu kötü yönde etkilediği sonucuna varmışlar⁵, bazı araştırmacılar ise oküler tutulum ile hematolojik bulgular arasında bir paralellik bulunmamasına rağmen oküler tutulumun kötü prognoza işaret ettiğini bildirmişlerdir⁴. Bizim olgumuzda bilateral eksudatif dekolman'la relaps oluşan hasta 3 ay sonra kaybedildi.

Sonuç olarak bu vaka ALL'de remisyonunda nadirende olsa bilateral eksudatif retina dekolmanı gelişebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Poplack DG, Reaman G: Acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatric Clinics of North America* 1988,35(4):903-925.
2. Soylu M, Tanyeli A, Özdemir N, Eroğlu A, Ersöz R:

Ocular involvement in childhood leukemias. The Turkish J of Pediatrics 1994,36:35-41.

3. Schachat A, Markowitz A, Guyer DR, Burke PJ, et al: Ophthalmic manifestations of leukemia. Arch ophthalmol 1989,107:697-700.

4. Ergür Ö, Ergür AT, Elibol O, Topalkara A, Gültekin A: Çocukluk çağı lösemilerinde oküler tutulumunun önemi. Retina-Vitreus 1996,3:614-618.

5. Ohkoshi K, Tsiaras WG: Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukemia. Br J Ophthalmol 1992,76:651-655.

6. Mahneke A, Videbaek A: On changes in the optic fundus in leukemia. Acta Ophthalmol 1964,42:201-210.

7. Ursca R, Heinemann MH, Silverman RH, Deangelis LM, et al: Ophthalmic, ultrasonographic findings in primary central nervous system lymphoma with ocular involvement Retina 1997,17:118-123.

8. Allinson RW, Stanko ML, Aguirre ML, Spier CR, et al: Isolated ocular involvement in non-Hodgkin's lymphoma with immunocytochemical evaluation. Ann ophthalmol 1993,25:85-88.

9. Stewart MW, Gitter GA, Cohen G: Acute leukemia presenting as a unilateral exudative retinal detachment. Retina 1989,9(2):110-114.

10. Primack JD, Smith ME, Tychsen L: Retinal detachment in a child as the first sign of leukemic relapse. Histopathology, MRI findings, treatment, and tumor-free follow up. J pediatr Ophthalmol Strabismus 1995, 32(4):253-56.

11. Kincaid MC, Green WR: Ocular and orbital involvement in leukemia. Surv Ophthalmol 1983,27:211-232.

12. Nclsol CC, Hertzberg BS, Klinworth GK: A histopathologic study of 716 unselected eyes with cancer at the time of death. Am J Ophthalmology 1983,97:788-793.

13. Kincaid MC, Green WR, Kelley JS: Acute ocular leukemia presenting as sjogren's syndrome. Proc R Soc Med 1972,65:877-878.

14. Tang RA, Aguirre VC, Wall S, et al: Acute leukemia presenting as a retinal pigment epithelium detachment (Letter to the editor). Arch Ophthalmol 1988,106:21-22.

15. Clayman HM, Flym JT, Koch K, et al: Retinal pigment epithelial abnormalities in leukemic disease. Am J Ophthalmol 1972,74:416-419.

16. Stropes LL, Luft FC: Hypertensive crisis with bilateral bullous retinal detachments. JAMA 1977,238.

17. Jabs DA, Hannelien AM, Schachat AP, et al: Choroidopathy in systemic lupus erythematosus Arch Ophthalmol 1988,106:230-234.

18. Bjenknes T, Askvik J, Albrechtsen S, et al: Retinal detachment in association with preeclampsia and abruptio placentae. Eur J Obstetrics, Gynecology-Reprod Biology 1998,60(1):91-93.

19. Char Dh, Jung BL, Deschenes J, Miller TR: Intraocular lymphoma : immunological and cytological analysis. Br J Ophthalmol 1988,72:905-911.