



İlk Bulgusu Cilt Tutulumu Olan Konjenital Lösemi

Congenital Leukemia Initially Presenting with Leukemia Cutis

Melike Sezgin Evim,
Meliha Demiral*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,
Bursa, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Dr. Melike Sezgin Evim
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,
Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 295 05 64
GSM: +90 532 516 34 73
E-mail: melikevim@yahoo.com

Received/Geliş Tarihi: 26.11.2010
Accepted/Kabul Tarihi: 13.02.2011

© The Journal of Current Pediatrics, published
by Galenos Publishing.
© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.

ÖZET

Giriş: Konjenital lösemi, çocukluk çağı lösemilerinin %1'inden azını oluşturur. Prognozu kötüdür. En sık miyeloid form görülür. Olguların %25-30'unda lösemik cilt tutulumu bulunur. 'Blueberry muffin' denilen bu lezyonlar; mavi-mor renkli, sıklıkla çok sayıda ve yaygın nodüler lezyonlardır.

Olgu Sunumu: Doğduğundan beri yaygın mavi-mor renkli nodüler lezyonları olan, sepsis düşünülerek yenidoğan ünitesinde 35 gün izlenen hasta, immün yetmezlik ön tanısı ile merkezimize yönlendirilmiştir. Fizik bakısında; soluk görünümde, tüm vücudunda yaygın, mavi-mor renkli cilt altı nodüler lezyonları ve hepatosplenomegali saptandı. Lökosit sayısı 363 000/mm³ idi. Periferik kanının morfolojik ve akım sitometrisi ile değerlendirilmesi ile Akut Monositer Lösemi (AML-M5) tanısı aldı.

Tartışma: "Blueberry muffin" cilt lezyonları ile gelen hastalarda mutlaka konjenital lösemi ayırt edilmelidir. (*Güncel Pediatri 2012; 10: 103-6*)

Anahtar kelimeler: Konjenital lösemi, blueberry muffin lezyonu

SUMMARY

Introduction: Congenital leukemia represents less than 1% of childhood leukemia. Its prognosis is poor. Myeloid form is the most common type, and leukemia cutis has been observed in 25-30% of the patients. These skin lesions are defined as 'blueberry muffin' type which are blue-violaceous and usually multiple and diffuse nodules.

Case Report: She had diffuse blue-violaceous nodules since birth. She hospitalized due to sepsis for 35 days. She was referred to our center with the suspicion of immune deficiency. The initial physical findings were severe pallor, diffuse blue-violaceous subcutaneous nodules and hepatosplenomegaly. The leucocyte count was found 363 000/mm³. Acute monositer leukemia (AML-M5) was determined with morphologic and flow cytometric evaluation of the peripheral blood.

Conclusion: Congenital leukemia must be thought in differential diagnosis from other underlying disease presenting with blueberry muffin skin lesions. (*Journal of Current Pediatrics 2012; 10: 103-6*)

Key words: Congenital leukemia, blueberry muffin skin lesions

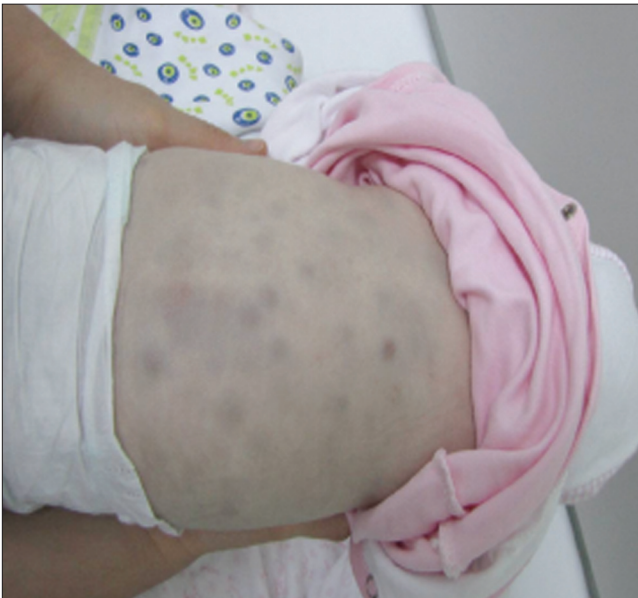
Giriş

Konjenital lösemi çocukluk çağının nadir görülen ve prognozu kötü bir hastalıktır. Yenidoğan döneminde ilk bulgular yaygın mavi-mor renkli nodüler cilt lezyonları, hepatosplenomegali, solukluk olabilir. Ayırıcı tanısında konjenital viral enfeksiyonlar ve diğer malin durumlar yer alır (1-3). Bu sunuda; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine 55 günlük iken sepsis, immün yetmezlik ön tanıları ile yönlendirilen, ancak ayırıcı tanıda konjenital lösemi tanısı alan olgu tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

Ondokuz yaşındaki annenin 1. gebeliğinden 1. yaşayan olarak ilerlemeyen eylem nedenli sezaryen seksiyoyla 3050 gr ağırlığında doğurtulan, antenatal döneminde özellik olmayan hasta, doğumunda tüm vücudunda yaygın morluklar olması üzerine dış bir merkezde yenidoğan ünitesinde 35 gün yatırılmıştır. Bu dönemde trombositopenisi ve lökositozu olan bebek neonatal sepsis, lökomoid reaksiyon olarak değerlendirilmiş ve geniş spektrumlu antibiyotik, trombosit, plazma, intravenöz immün globulin destekleri almıştır. Yapılan batın ultrasonografisinde

karaciğer ve dalakta hipokoik lezyonlar olması nedeniyle "hepatosplenik kandidiyazis" olabileceği düşünülerek, tedavisine antifungal (flukanazol) eklenmiştir. Lökositozu gerileyen trombosit değeri $100\ 000/\text{mm}^3$ üzerine çıkan, bebek taburcu edilerek, hepatosplenik kandidiyazis ve immün yetmezlik tanıları ile ileri inceleme için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine yönlendirilmiştir. Hasta başvurduğunda 55 günlük idi. Fizik bakışında ağırlık: 3700 gr (3-10p), boy: 53 cm (10-25p), baş çevresi: 40 cm (10p), soluk görünümde, sırt bölgesinde daha yoğun olmak üzere tüm vücudunda yaygın, mavi-mor renkli değişik boyutlarda cilt altı nodüler lezyonları vardı (Şekil 1, 2). Karaciğer kot altı 5-6 cm, dalak 4-5 cm ele geliyordu. Tam kan sayımında; lökosit $363\ 000/\text{mm}^3$, hemoglobin: 3,2 gr/dl ve trombositleri: $13\ 000/\text{mm}^3$ idi. Periferik yaymada %75 monoblastı vardı (Şekil 3). Akım sitometride CD11c: %85,4, CD13: %37, CD14:%23,3, CD15:%52,6, CD33:%99,6 ve i.c MPO:%83,1 olarak saptandı. Megakaryositer, eritroster ve lenfoid seriye ait markerler %10'nun altında bulundu. FISH analizinde %87 oranında 11q23 pozitifliği saptandı. Olgu konjenital akut monositer lösemi (AML M5) tanısı aldı. Batın ultrasonografisinde; karaciğerde ve dalakta saptanan multiple hipokoik lezyonların lösemik infiltrasyona bağlı olduğu düşünüldü, böbrek üstü bezi loju doğal olarak değerlendirildi. Viral serolojide özelele saptanmadı (toxoplazma IG G ve IgM negatif, sitomegalovirus, rubella, herpes için IgG pozitif, IgM: negatif, HIV taraması negatif). Olguya $2500\ \text{cc}/\text{m}^2$ 'den NaHCO_3 : 2 mg/kg/gün içeren hidrasyon ayarlandı. PT:22 sn, PTT:31 sn ve INR:1,9 olan hastaya K vitamini yapıldı. Hastaya eritrosit ve trombosit süspansiyonu verildi. Cytarabine $75\ \text{mg}/\text{m}^2$ verildi. Yatışının 2. günü ateş yüksekliği olan hastaya

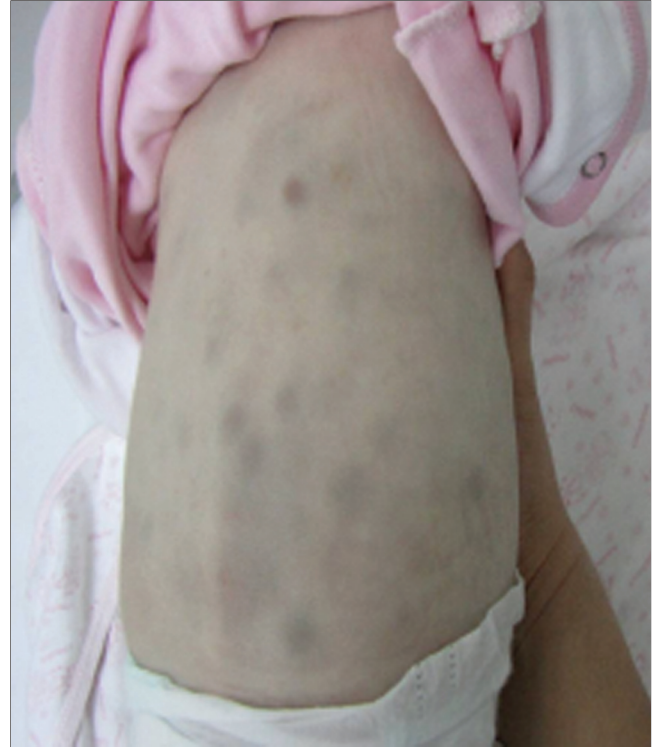


Resim 1. Hastamızın cilt lezyonlarının görünümü

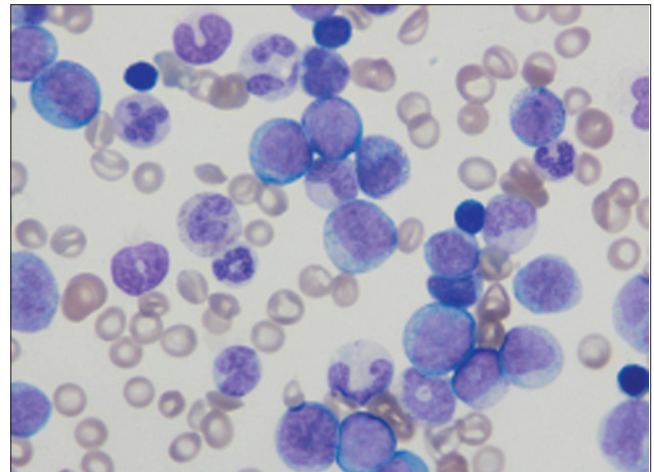
seftazidim ve amikasin başlandı. İzleminde taşikardi ve solunum sıkıntısı gelişen, asidozu saptanan hastaya solunum desteği sağlandı. Ancak kardiyak arrest gelişen hasta resusitasyona yanıt vermeyerek yatışının 3. gününde kaybedildi.

Tartışma

Konjenital lösemi nadir görülen ve prognozu kötü olan bir lösemidir. Sıklığı 4,7 milyonda bir olarak



Resim 2. Hastamızın cilt lezyonlarının görünümü



Resim 3. Periferik yayma incelemesi: x100 büyütmede monoblastlar

bildirilmektedir (1). Tüm çocukluk çağı lösemilerinin %1'inden azını oluşturur. Etiyolojisi, klinik bulguları ve biyolojisi diğer çocukluk çağı lösemilerinden oldukça farklıdır. Diğer çocukluk yaş gruplarının tersine myeloid form daha sık görülür. En sık görülen AML alt tipleri ise M4 ve M5'dir (2). Konjenital lösemilerin klinik bulguları solukluk, hepatosplenomegali, lösemik cilt tutulumu ve tanıda yüksek lökosit sayısıdır. Lösemik cilt tutulumu vakaların %25-30'unda görülebilir (3). Mavi-mor renkli nodüler lezyonlar, sıklıkla çok sayıda ve yaygın olarak görülür. Nadiren tek lezyon da görülebilir. 'Blueberry muffin' olarak da tanımlanan bu cilt lezyonlarının ayrıca tanısında konjenital viral enfeksiyonlar (sitomegalovirus, toxoplazma, rubella ve diğerleri), hemolitik hastalıklar, geçici myeloprolifertatif hastalıklar ve cildi infiltre eden diğer malin durumlar (metastatik nöroblastom, Langerhans hücreli histiositozlar, malin histiositozlar) yer alır (4). Lösemik cilt tutulumunun olduğu ancak kemik iliğinin normal olduğu olgular da bildirilmiştir (5). Erişkinde görülen lösemik cilt tutulumunun aksine konjenital lösemideki cilt tutulumu kötü prognoz göstergesi değildir. Konjenital lösemilerin tanı kriterleri: a) yaşamın ilk 4 haftası içinde başlaması b) olgun olmayan lenfoid, myeloid ve/veya eritroid hücrelerde artış olması c) hematopoetik olmayan dokularda infiltrasyon d) anormal hücre artışını açıklayacak başka bir hastalığın olmaması olarak belirtilmiştir (2).

Bizim olgumuzda da doğduğundan beri tüm vücudunda yaygın mavi-mor renkli nodüler lezyonlar bulunmakta idi. Hastanın bu dönemde olan lökositozu, trombositopenisi ve cilt bulguları neonatal sepsis ile ilişkilendirilmiş, karaciğer ultrasonografisinde yer alan lösemik infiltrasyonlar, mantar apseleri olarak değerlendirilmiştir. Hastanın cilt lezyonlarının gerilediği ve kan tablosunun toparladığı kısa bir spontan remisyon dönemi mevcuttur. Literatürde de spontan remisyona giren konjenital lösemili olgu sunumları bulunmaktadır (5,6). Ayrıca tanıya yönelik yapılan tetkiklerinde lökomoid reaksiyona neden olabilecek viral enfeksiyonlar ve sifiliz taraması negatif, nöroblastom açısından yapılan batin USG'de sürrenal loj normal idi. Lökosit sayısının 100.000/mm³ üstünde olması, periferik yaymada %75 monoblast görülmesi ve akım sitometrik incelemesi ile hastamızda AML M5 tanısı düşünüldü.

Konjenital lösemilerin etiyojinde annenin radyasyona ve topoizomeraz II inhibitörlerine maruziyeti (kahve, çay, kakao, şarap ve soya ürünleri), Down sendromu, Fankoni sendromu, Bloom sendromu ve nörofibromatozis yer alır (7). Diğer çocukluk çağı lösemilerinin aksine konjenital lösemide sıklıkla kromozomal anomaliler saptanır. En sık görülen kromozomal anomalisi bizim hastamızda da

olduğu gibi 11q23'tür ve kötü prognozla ilişkilidir (8). Nadiren spontan remisyon bildirilmiştir ve bu olguların hiç birinde 11q23 kromozomal anomalisi saptanmamıştır (5). Bizim hastamızda da yapılan genetik incelemede %83 oranında 11q23 pozitifliği saptadık. MLL geni olarak adlandırılan 11q23 bölgesi hem normal hem de lösemik hücrelerdeki hematopoez için ve hücre siklusu için önemli bir genidir. Apoptozise gidişi uyarır. 11q23 bölgesindeki kırılmadan değişik genlere translokasyonlar görülmektedir ve oluşan yeni transfüzyon genleri lösemi gelişimine neden olmaktadır. Apoptozis engellenmektedir. Erken yaşta görülme, yüksek lökosit sayısı ile gelme, kötü prognoz, bifenotipik özellik gösterme, kemoterapi direnci 11q23 translokasyonlarının ortak özellikleridir. En kötü prognoz t (1;11) ve t (4;11)'dir. MLL gen yeniden yapılanması saptanan lösemili hastaların %90'ı 6 ay ve altındaki bebeklerdir (9,10).

Konjenital lösemilerin prognozu oldukça kötüdür. İki yıllık sağ kalım %23 olarak bildirilmektedir (11). Farklı tedavi protokolleri uygulanmaktadır. En sık uygulanan ilaçlar cytarabin, etoposid, daunorubicindir. Yenidoğan ve prematürelere özel doz azaltılması gereklidir (12,13). Bazı merkezler ilaç toksisitesi nedeniyle sadece destek tedavisi vermektedir (14,15). Sepsis, ilaç toksisitesi ve hastalığın kendi biyolojisi gereği ölüm oranı yüksektir.

Teşekkür

Hastanın tanı ve takibinde yardımlarından dolayı Prof. Dr. Adalet Meral Güneş ve Doç. Dr. Birol Baytan'a teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Weitzman S, Grant R. Neonatal oncology: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Semin Perinatol* 1997;21:102-11.
2. Resnik KS, Brod BB. Leukemia cutis in congenital leukemia. Analysis and review of the world literature with report of an additional case. *Arc Dermatol* 1993;129:1301-6.
3. Torrelo A, Madero L, Mediero IG, Bano A, Zambrano A. Aleukemic congenital leukemia cutis. *Pediatr Dermatol* 2004;21:458-61.
4. Loh ML, Matthey KK. Congenital malignant disorder. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's diseases of the newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.p.1450.
5. D'Orazio JA, Pulliam JF, Moscow JA. Spontaneous resolution of a single lesion of myeloid leukemia cutis in an infant: case report and discussion. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:457-68.
6. Landers MC, Malempati S, Tilford D, Gatter K, White C, Schroeder TL. Spontaneous regression of aleukemic congenital leukemia cutis. *Pediatr Dermatol* 2005;22:26-30.
7. Bayoumy M, Wynn T, Jamil A, Kahwash S, Klopfenstein K, Ruyman F. Prenatal presentation supports the in utero development of congenital leukemia: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:148-52.

8. Kaneko Y, Shikano T, Maseki N, Sakurai M, Sakurai M, Takeda T, et al. Clinical characteristics of infant acute leukemia with or without 11q23 translocations. *Leukemia* 1988;2:672-6.
9. Liu H, Cheng EH, Hsieh JJ. MLL fusions: pathways to leukemia. *Cancer Biol Ther* 2009;8:1204-11.
10. Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia in infancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49(Suppl 7):1070-3.
11. Bresters D, Reus AC, Veerman AJ, van Wering ER, van der Does-van den Berg A, Kaspers GJ. Congenital leukaemia: the Dutch experience and review of the literature. *Br J Haematol* 2002;117:513-24.
12. Zhang IH, Zane LT, Braun BS, Maize J Jr, Zoger S, Loh ML. Congenital leukemia cutis with subsequent development of leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(Suppl 2):22-7.
13. van Dongen JC, Dalinghaus M, Kroon AA, de Vries AC, van den Heuvel-Eibrink MM. Successful treatment of congenital acute myeloid leukemia (AML-M6) in a premature infant. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:853-4.
14. Choi JH, Lee HB, Park CW, Lee CH. A case of congenital leukemia cutis. *Ann Dermatol* 2009;21:66-70.
15. Akcakus M, Patiroglu T, Deniz K, Cetin N, Ozdemir MA, Kala M. Congenital acute lymphoblastic leukemia: report of a case with leukemia cutis. *Clin Pediatr* 2004;43:487-90.