

Kronik Lenfositik Lösemi ve Santral Sinir Sistemi Tutulumu / *Chronic Lymphocytic Leuchemia and Central Nervous System Invasion*

Şebnem Bıçakcı, Kezban Aslan, Hacer Bozdemir, Semra Paydaş, Yakup Sarıca
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı, ADANA

ÖZET

Bilimsel Zemin: Kronik Lenfositik Löseminin (KLL) erken evresinde santral sinir sistemi (SSS) tutulumu oldukça nadir görülmektedir. Özellikle sistemik hastalıklarla eş zamalı olması halinde tanı güçlüğü yaşanmaktadır.

Amaç: Burada subakut gelişimli başağrısı, bilinç bozukluğu, beyin sapsı bulguları ile başvuran erken evre KLL'ye bağlı santral sinir sistemi tutulumlu olguda, tanı ve klinik seyrin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Bulgular: Olgunun nörolojik muayenesinde konfüzyon ve bilateral piramidosebellar bulgular saptandı. Periferik yayma ve kemik iliğinde lenfositöz, MRG'de T2 görüntülemeye; ponsta, serebellar beyaz cevherde, orta serebellar pedinkül ve mezensefalonda hiperintens ve frontopariyatal beyaz cevherde kontrast tutmayan dağınık fokal lezyonlar belirlendi. İki defa tekrarlanan BOS incelemesinde protein yükselmesi dışında anlamlı bulgu tespit edilmedi. Üçüncü kez tekrarlanan BOS incelemesinde KLL ile uyumlu atipik hücre görüldü.

Sonuç: Erken evre KLL olgularında (evre 0), nörolojik bulgu varlığında özellikle bizim olgumuzda olduğu gibi katastrofik ve atipik seyir gösteriyorsa mutlaka olası SSS tutulumu düşünülmeli ve araştırılmalıdır.

ABSTRACT

Chronic Lymphocytic Leuchemia and Central Nervous System Invasion

Background: Central nervous system (CNS) involvement in early stage chronic lymphocytic leukemia (CLL) is very rare. The diagnosis is controversial particularly when it is associated with systemic diseases.

Objective: In this paper, we report a patient with early stage CLL with CNS involvement who presented with contraversial laboratory and imaging findings and disease course.

Findings: Neurologic examination revealed confusion and bilateral pyramidocerebellar signs. On blood smear and bone marrow aspiration lymphocytosis was identified. On magnetic resonance imaging (MRI), there were hyperintense lesions in the pons, cerebellar white matter, middle cerebellar pedicles and mesencephalon on T2 weighted images. Pontine lesion displayed prominent tumor-like contrast enhancement. Focal non-enhancing lesions were found in frontoparietal white matter as well.

Conclusion: In early stage CLL patients any neurologic symptom and finding should be taken into consideration for probable CNS involvement. Further investigations such as radiologic imaging and CSF evaluation are undoubtedly necessary.

Anahtar Kelimeler: evre 0, KLL, SSS tutulumu, kortikosteroid

Key words: stage 0, CLL, CNS, corticosteroid

Yazışma Adresi: Şebnem Bıçakcı
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı
Tel: 0322 338 60 60 - 3206 Faks: 0322 338 62 90 sebnemb@cu.edu.tr

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 02.05.2005
Revizyon İsteme Tarihi/Sent for revision: 03.05.2005
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 13.05.2005

GİRİŞ

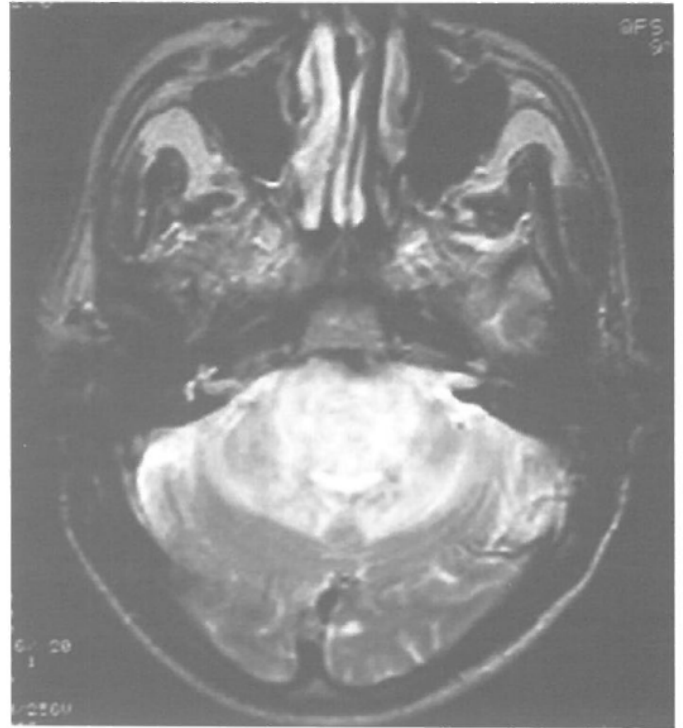
Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) adult lösemisinin en yaygın görülen formudur. Santral Sinir Sistemi (SSS) tutulumu nadir olarak ileri evrelerde ortaya çıkmakta, erken evrede çok daha nadir görülmektedir. Klasik olarak evre 0 tanımıyla periferik yaymada ve kemik iliğinde lenfopati, karaciğer ve dalak tutulumu olmaksızın lenfositozun görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu olgularda kemoterapi verilmeksizin yakın takip önerilmektedir. KLL'ye bağlı SSS tutulumunda baş ağrısı, multipl kranial sinir tutulumu, serebellar bulgular ve bilinç değişiklikleri gözlenebilmektedir. Görüntüleme yöntemleri tanı ve hastalığın takibi açısından şüphesiz önemlidir. Öyleki çok nadir olarak olgularda KLL tanısı konulmadan önce nörolojik semptomlar ortaya çıkmakta ve radyolojik veriler ayırıcı tanı açısından yeterli olamamaktadır. Bu makalede erken evre (stage 0) KLL'li, SSS tutulumu olan bir olgu da tanı zorluğu ve hastalığın seyri tartışılmaktadır.

OLGU

Elli altı yaşında diabetik olgu; baş ağrısı, konuşma bozukluğu, sağ yan güçsüzlüğü dengesizlik nedeni ile kliniğimize başvurdu. Yakınmaları hastaneye başvurusundan 20 gün önce başlamış, oksipital bölgeye lokalize baş ağrısı, bulantı, nedeniyle lokal bir hastanede yatırılarak izlenmiş, son birkaç gün içerisinde konfüzyon, sağ yan güçsüzlüğü ve aynı tarafta uyuşma olması üzerine hastanemize sevk edilmişti. Nörolojik muayenesinde ılımlı konfüzyon, dizartrik konuşma, horizontal ekseninde hızlı fazı bakış yönünde nistagmus ve konjuge bakış kısıtlılığı, bilateral papil stazı, 9.10.11.12. kranial sinir tutulumu, hafif düzeyde yüzüde içine alan sağ hemiparezi, hemihipoestezi ve bilateral dismetri, gövde ataksisi, DTR hiperaktivliği saptandı, ense sertliği negatifti.

Olgunun serum biyokimyasal incelemelerinde Na: 124 mEq/L periferik yaymasında lenfositoz olması dışında immunolojik ve serolojik incelemeleri normal bulundu. B12 normal sınırlardaydı. BOS protein düzeyi 66 mg/dl, sitolojik değerlendirmesi normal, oligoklonal bant

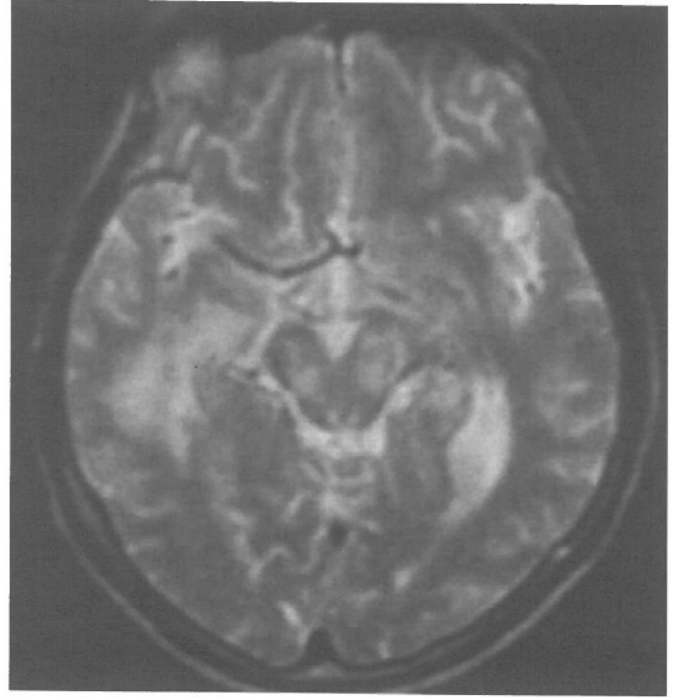
negatif olarak tespit edildi. VEP, BAEP normaldi. MRG'de T2 görüntülemesinde ponsta, serebellar beyaz cevherde, orta serebellar pedikül ve mezensefalonda nispeten simetrik yerleşimli hiperintens lezyonlar (Resim 1), pontin lezyonda tümöre benzer belirgin kontrast tutulumu ayrıca frontopariyatal beyaz cevherde kontrast tutmayan fokal lezyonlar izlendi (Resim 2). Abdominopelvik US ve karotis vertebral doppler USG normal saptandı. Toraks ve abdomen CT'de lenfadenopati gözlenmedi. Periferik yayma özellikleri nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonu sonucunda KLL tanısına varıldı. Doku antijenleri (CD 19, CD13) KLL için anlamlı idi. Evre 0 KLL olarak değerlendirilen olguda uzak organ tutulumu olmadığı için kemoterapi uygulanmadı. Başvuru kan biyokimyasında Na⁺ 124 mEq/L olması nedeniyle olguya yavaş sodyum replasmanı yapıldı. Beraberinde pulse 1g/gün prednisolon başlandı, yedi gün devam edildi, sonrasında metilprednisolon 64 mg/gün ile tedavi sürdürüldü. Tedavi sonrasında orta derecede düzelme gözlemlendi. Yardımla yürüyor, beslenebiliyordu ve bilinci tamamen açıldı.



Resim 1.



Resim 2.



Resim 3.

Taburcu edildikten 4 ay sonra yeniden konfüzyon tablosu ile birlikte beyinsapı ve pramido-serebellar bulgular gelişti. Bu sırada yapılan serum ve BOS incelemelerinde serum Na^+ 125 mEq/L olarak saptandı. BOS sitolojisi yinelendi normal olarak değerlendirildi. MRG tekrarında sağ temporalde yeni lezyonlar saptandı (Resim 3). Na^+ replasmanı eşzamanlı IV prednizolon ile tedavisi sonrasında yine bilinç tamamen düzeldi ve tek başına yürüyebilir hale geldi. Bir yıl sonra olgu 3. defa benzer bir atak ile başvurdu, konfüzyon bilateral pramidoserebellar semptomlar gelişen olguda serum Na^+ 128 mEq/L olarak bulundu. Tedavisinde immunomodülatör ve plasmaferez tedavi uygulandı ve etkili olmadı. Pulse kortikoterapiden yeniden başlandı, düzelme gözlemlendi. Son yatışı sırasında yeniden BOS değerlendirmesi yapıldı ve incelemesinde BOS da atipik hücre görüldü. Tıbbi onkoloji tarafından intratekal kemoterapi planlandı. Yedi kez intratekal kemoterapi sonrasında BOS da atipik hücre kayboldu ancak hasta izlem sırasında eklenen ikincil enfeksiyonlara bağlı olarak kaybedildi. Bulguların başlangıcı ile birlikte değerlendirildiğinde, sağkalım süresi yaklaşık 18 ay olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Olgumuz iki yıl içerisinde başağrısı, bilinç bozukluğu ve beyin sapı tutulumu bulguları ile kliniğimize başvurmuştur. Klinik izlem sırasında KLL tanısı konulmuştur.

KLL'nin löseminin çok yaygın bir formu olarak bilinmesine karşın, SSS tutulumu nadir görülen bir durumdur ve özellikle de erken evrelerde tanısı da her zaman kolay olmamaktadır. Literatürde erken evrede tutulum (RAI sınıflamasına göre evre 0-1) çok az olguda bildirilmektedir.⁽²⁻⁵⁾ BOS incelemesinde monoklonal B- hücrelerini içeren lenfositozun varlığı SSS tutulumunda kesin tanı için koydurucudur.

Olgumuzda değerlendirme sırasında Na^+ düşüklüğü, var olan diyabet tanısı ve ataklarla seyrediyor olması üstelik steroide verilen yanıt tanı zorluğuna yol açmıştır. Periferik kan örnekleri, kemik iliği aspirasyonu ve doku antijenlerinin (CD19, CD13) varlığı nedeniyle KLL olarak tanınmış, ancak BOS incelemeleri KLL'nin SSS tutulumunu desteklememiştir. BOS'ta protein yüksekliği dışında anlamlı bulgu saptanmadığı ve uzak organ tutulumu olmadığı için kemoterapi başlanmamıştır.

Klinik bulguları olguya pulse kortikoterapi uygulanımı sonrası düzelmeye sağlamış, immunomodülatör tedavi ve plazmaferezisten fayda görülmemiştir. Ayrıca tanıda diabet zemininde gelişen tuz kaybettiren nefropati, buna bağlı santral pontin myelinosis ve demyelinizan hastalıklar, paraneoplastik sendrom, enfeksiyöz ve vaskülitik süreçler araştırılmıştır. Diabete bağlı bir tuz kaybı olmasına karşın kötüleşme ve düzelmelerle gidişi radyolojik tutulumunun izole ponsa lokalize olmayışı⁽⁷⁾ santral pontin myelinoliste gözlenen kısa süreli progresif ya da durağan seyir olmamış ve etkin tedavi olarak bilinen plazma değişiminden beklenen etkin yanıt alınmamıştır. Ayrıca ilerleyici bir seyir tanımlanmaması ve primer KLL'ye yönelik bir tedavinin uygulanmamasına karşın ılımlı düzelmelerin varlığı nedeniyle paraneoplastik etkilenimden uzaklaşmıştır BOS'da oligoklonal bant negatif saptanmış, MS ve diğer demyelinizan hastalıklar açısından lezyon yerleşimi atipik olarak değerlendirilmiştir. Vaskülit ve SSS enfeksiyonlarını düşündüren anlamlı veri bulunmamıştır. Avitaminozlar dışlanmıştır. Üçüncü atağa kadar olguda kesin bir tanıya varılamamış ve son atağında BOS sitolojisinde atipik mononükleer lenfositlerin görülmesi ile olgu KLL'ye bağlı SSS tutulmuşu olarak değerlendirilmiştir. Yeniden onkoloji departmanı ile konsülte edildikten sonra intratekal yoldan 7 kez metotraksate verilmiş ve son uygulamadan sonra yapılan BOS kontrolünde atipik hücre saptanmamıştır. Cash ve arkadaşları⁽⁸⁾ tarafından ilk defa erken evre KLL iki olguda santral sinir sistemi tutulumunu tanımlamıştır. Tanı BOS sitolojisi ve flow sitometrik analiz ile konulmuştur. Her iki olguda da intratekal kemoterapi, kranial radyoterapi uygulanmıştır. Bu olgulardan sadece birinde MRG'de basal sisternalarda genişleme bulunmuştur.

Brick ve ark. olgularında intratekal metotraksate alan bir olguda ciddi bilinç değişikliği gelişmesi üzerine intratekal hidrokortizon uygulamıştır.⁽⁵⁾ Kısmi düzelmeye gözlenmiştir. Bilinç bozukluğu aldığı metotraksate ile ilişkili bulunmuştur. Olgumuzunda klinik seyir sırasında 1g/gün pulse ve ardından oral steroid kullanımına daima iyi yanıt verdiği gözlenmiştir. Alınan iyi yanıt ve BOS ta atipik hücre saptanmayışı nedeniyle KLL'nin santral sinir sistemi tutulumu tanısında gecikmeye yol açmıştır.

Sonuç olarak erken evre KLL olgularında ve herhangi bir nörolojik bulgu varlığında özellikle bu şekilde katstrofik ve atipik seyirlerde mutlaka olası SSS tutulumu düşünülmelidir. BOS sitolojisinin negatif olması kuşku ile karşılanmalı, BOS sitoloji tekrarlanarak olgular bu açıdan tekrar tekrar değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Akintola-Ogunremi O, Whitney C, Mathur C et al. Chronic lymphocitic leukemia presenting with symptomatic central nervous system involvement. Ann Hematol. 2002; 81: 402-4.
2. Oshimi K, Akahoshi M, Hagiwara N, et al: A case of T- cell chronic lymphocitic leukemia with unusual phenotype and central nervous system involvement. Cancer. 1985; 55: 1937-42.
3. Cash J, Fehr KM, Pollack MS. Meningeal involvement in early stage chronic lymphocitic leukemia. Cancer . 1987; 59: 798-800.
4. Miller K, Budke H, Orazi A. Leukemic Meningitis complication early stage chronic lymphocitic leukemia. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 1997; 12: 524-7.
5. Brick WG, Majmundar M, Hendrick LK, et al: Leukemic leptomenigeal involvement in stage 0 and stage 1 chronic lymphocitic leukemia. Leukemia-lymphoma. 2002; 4: 199-201.
6. Cramer SC, Glaspy JA, Efrid JT, et al. Chronic lymphocitic leukemia and the central nervous system; a clinical and pathological study. Neurology. 1996; 46: 19-25.
7. Matthias US: Asymthomatic central pontine myelinolysis. Neurology. 1999; 53: 914.