

Gebelikle Birlikte Görülen Kronik Myelositer Lösemi: Olgu Sunumu

CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA IN AREGNANCY: CASE REPORT

Mustafa YAMAZHAN*, Sefa KURT*, Erdinç BALIK**, Gülsen DERİN**,

* Araştırma Görevlisi, SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

** Şef Yardımcısı, SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İZMİR

ÖZET

Amaç: 75.000 gebelikte bir görülen gebelik + kronik myelositer lösemi(KML) saptanmış bir olgunun sunumu.

Çalışmanın yapıldığı yer. SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi.

Materyal ve Metod: Antenatal kontrolde, hemogram incelemesinde ortaya çıkan ve kemik iliği aspirasyon biopsisi ile KML tanısı alan, G2P1, 30 yaşında 35 haftalık eski sezaryenli bir gebelik olgusu sunulmaktadır.

Bulgular Asemptomatik olarak seyreden olgunun gebeliği 37. haftada Sezaryen Abdominale ve Bilateral Tuba Ligasyonu ile sonlandırıldı.

Sonuç: Gebelik sırasında saptanan bir KML olgusu değerlendirildi ve ilgili literatür gözden geçirilerek tartışıldı.

Anahtar kelimeler Kronik myelositer lösemi, gebelik.

T Klin Jinekoloji Obst 1996, 6: 304-306

Her 1000 gebelikten birinin kanser veya hematiosarkom türlerinden biri ile komplike olduğu araştırmalardan anlaşılmaktadır(1). Genel popülasyona göre Amerika ve Batı ülkelerinde lösemilerin yılda her 100.000 gebelikte 1 olduğu(2) görülmekteyse de Juárez ve ark.(1), gebeliğin 75.000'de 1 olguda lösemi ile

Geliş Tarihi: 19.02.1996

Yazışma Adresi: Dr. Mustafa YAMAZHAN
Süvari Cad. No: 49/9
Bornova 35040 İZMİR

* *Bu çalışma, 1. uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi'nde (2-6 Haziran 1995 I Antalya) poster olarak sunulmuştur.*

SUMMARY

Objective: To present a patient identified Chronic Myelogenous Leukemia(CML)+pregnancy which has an incidence of 1:75,000.

Institution: SSK Ege Maternity Teaching Hospital.

Materials and Methods: A case of pregnancy in 30 years of age, gravida 2, para 1, having a previous cesarean section and diagnosed as CML with a routine complete blood count on the first prenatal visit on the 35th weeks of gestational age and had the precise diagnose of CML with the bone marrow aspiration biopsy is reported.

Findings: The case who had an asymptomatic course was delivered with cesarean section and bilateral tubal ligation on the 37th weeks of gestational age.

Results: A case of CML diagnosed during pregnancy was evaluated and discussed in the view of the literature.

Keywords: Chronic myelogenous leukemia, pregnancy.

T Klin J Gynecol Obstet 1996, 6: 304-306

komplike olduğunu belirtmişlerdir. Eski yayınlarda kronik lösemiler çoğunlukta olduğu halde yakın geçmişte gebelik ve lösemi olgularında akut olanlar çoğalmaktadır. Günümüzde her 3 kronik olguya karşın 4 akut lösemi olgusu belirtilmektedir. Kronik myelogen lösemi gebelikte görülen kronik lösemilerin %90'ını oluşturmaktadır. Lösemilerin 40 yaşından sonra daha sık görüldüğü ve ortalama tanı yaşının 50 olduğu bildirilse de KML'li hastaların yaklaşık %7'si doğurganlık çağındadır(2).

OLGU SUNUMU

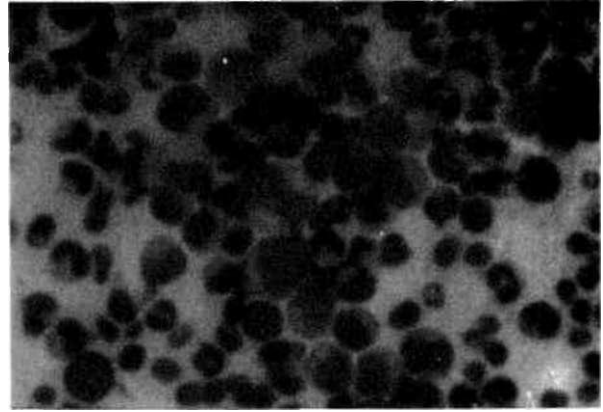
E.C., 30 yaşında, Gebelik 2, Parite 1, 35 haftalık hamile iken ilk başvurusunda rutin kan tetkiki yapıldığında Hb %9.7gr/dL, Htc %30.7, BKH 118500/mm³, trombosit 699.000/mm³ bulundu. Periferik yay-

mada eritrositler normokrom normositer, trombositler bol miktarda ve kümeler oluşturmuş, PNL %76, Monosit %15, Lenfosit %9 saptandı. Periferik yayma, kemik iliği görünümünde olup kronik myeloid lösemi lehine değerlendirildi. Yapılan kemik iliği aspirasyon biopsisi sonrası kemik iliği yaymasında görülen myelositer seri elemanları ile KML tanısı kesinleşmiş oldu. Yapılan karyotip analizi sonucu Philadelphia kromozomu pozitif bulundu. Ultrasonografide hepatosplenomegali saptanmadı. Yapılan Hematoloji konsültasyonu sonucu ve hastanın da isteği üzerine kemoterapi doğum sonrasına ertelendi. Hasta 37. gebelik haftasına kadar günlük NST ve hemogram ile haftalık ultrasonografilerle takip edildi. 37. gebelik haftasında distal femoral epifiz(+) ve proksimal tibial epifiz(+) olması nedeniyle eski sezaryenli olan hasta Sectio Abdominale + Bilateral Tuba Ligasyonu ile 3000 gram canlı erkek bebek 1.dk. 9, 5.dk. 10 Apgar ile doğurtuldu. Postoperatif 5. günde hasta İç Hastalıkları Kliniği'ne devredildi. Aynı gün yapılan USG'de 15cm. büyüklüğünde splenomegali saptandı. Postoperatif 15. günde hastaya Busulfan + Alfa-interferon(A-IF) tedavisine başlandı. Kardeşi ile HLA inkompatibilitesi olduğundan kemik iliği transplantasyonu yapılamadı.

TARTIŞMA

Kronik myeloid lösemi (KML), primitif hematopoetik stem cell'in klonal myeloproliferatif bozukluğudur. Myeloid, eritroid, megakaryositik, B-lenfosit ve bazen T-lenfositlerini tutar, ama kemik iliği fibroblastlarını tutmaz. Hastalığın heterojen olması bifazik veya trifazik kliniği ve lösemik hücrelerde Philadelphia kromozomu denilen belirtecin varlığı, karakteristik özellikleridir. Lökositöz genellikle en çarpıcı bulgudur fakat eritrositoz ve trombositöz de görülebilir. Trombositöz %30-50 olguda görülür(3) ve kemik iliği ve periferik kanda karakteristik olarak eozinofili ve bazofili mevcuttur. Kronik fazda saptadığımız olgumuzda da lökositöz ve trombositöz saptadık. Periferik yaymada yaygın blast saptanmasına rağmen eozinofili veya bazofili görülemedi ancak kemik iliği aspirasyon biopsisinde myelositer seri elemanları ile kronik myelositer lösemi tanısı kesinleştirildi (Şekil 1). Yapılan karyotip analizinde de Philadelphia kromozomu pozitif olarak saptandı.

KML'nin geçmişte prognozu kötüydü: ortalama sürvi 3 yıldır ve 5 yıllık sürvi %20'den azdı. Bugün ; erken tanı, gelişen tedaviler ve daha kaliteli bir destek tedavisi ile KML'nin ortalama sürvisi 60-65 aya çıkmıştır. 3 yıllık sürvi %75-85, 5 yıllık sürvi %50-60'tır. Alfa-interferon ile hastaların %20-25'i majör tedavi yanıtı vermektedir.



Şekil 1. Olgunun kemik iliği aspirasyon biopsi materyali.

Figure 1. The bone marrow aspiration biopsy specimen of our case.

KML, spesifik bir kromozom anomalisi ile ilişkili olduğu tanımlanan ilk insan malignitesidir(5). Philadelphia kromozomu, 9. ve 22. kromozomların delesyonu sonucu distal genetik materyalin resiprokal translokasyonu ile oluşan kısalmış 22. kromozoma verilen addır. 9. kromozomdaki "c-abl" protoonkogeni, 22. kromozomda "breakpoint cluster region (BCR)" un proksimaline yer değiştirir. Yeni bir BCR-ABL hibridi oluşur. Bu hibrid anormal 8.5-kb RNA üretir; bu da 210-kd'lik bir füzyon proteini kodlar. Bu proteinin muhtemelen "tirozin kinaz" aktivitesini arttırmasıyla normal hematopoetik hücreler, KML hücrelerine dönüşür. KML hücreleri, normal hücrelere göre daha uzun yaşar ve programlanmış bir hücre ölümüne (apoptozis) girmez.

KML'nin kronik fazında ortalama lökosit sayısı 225.000/mm³tür. Sıklıkla trombositöz, eozinofili ve bazofili eşlik eder. Periferik kan yayması normal kemik iliğine benzer. Kronik fazda blastik hücreler, mevcut hücrelerin %5'inden azını oluşturur. Hafif normokrom normositer bir anemi sık görülür. Trombositler genelde sayıca artmış olup fonksiyonel olarak anormaldir. Hafif veya orta derecede bir splenomegali sıklıkla mevcuttur. En önemli bağımsız kötü prognostik faktörler, kötü kavsini 6cm.den fazla aşan bir splenomegali ve periferik kanda %1'den fazla blast varlığıdır. Kemik iliği hipersellüler olup myeloid/eritroid oranı artmıştır. Olgumuzda da hafif bir normokrom normositer anemi saptandı. Gebeliğin sonlandırılmasından önce görülemeyen ancak sezaryen sonrası saptanan splenomegali, büyüyen uterusun dalağın büyümesini engellemesi olarak yorumlanabilir. Sezaryen sonrası uterusun küçülmesini takiben ultrasonografide splenomegali saptanmıştır.

KML'nin kesin tanısı periferik kan veya kemik iliği hücrelerinin karyotip analiziyle konur. Tanı konulduğunda hastaların %90'ından çoğunda Philadelphia kromozomu pozitif bulunmuştur.

Trombositöz kötü prognostik faktör olup tromboemboli veya kanama komplikasyonları ile ilişkili olabilir. Tedavide kullanılan alfa-herferon, hastaların dörtte üçünde trombositozu kontrol altına alır. Bugüne dek yayınlanan çalışmaların çoğu gebeliğin KML'ye, KML'nin de gebeliğe etkisinin olmadığı yönündedir. KML'li gebelerin ortalama sürvisi 38 ay olup gebe olmayanların sürvisi ile anlamlı bir farklılık yoktur.

KML'de fetal ve neonatal mortalitenin % 16-38 olduğu tahmin edilmektedir. Fetüsün sağlığı lösemi eğer gebeliğin geç döneminde gelişirse genellikle daha iyidir. Fetal viabilitenin azalması düşük maternal hemoglobin, plasental lösemik infiltratlar ve enfeksiyon gibi komplikasyonlara bağlı anoksinin sonucu olabilir. Splenomegali uterusun büyümesini engelleyebilir ve erken doğumdan sorumlu olabilir. Prematürite KML'li gebelerde sık görülür ve doğumda ortalama gestasyonel yaş 32 hafta olarak bildirilmiştir. Bizim olgumuz ise muhtemelen gebe uterusun splenomegaliyi engellemesi nedeniyle miadına ulaşmış ve gebelik süresince kronik fazda seyreden lösemi nedeniyle de sağlıklı bir yenidoğan elde edilmiştir. Yenidoğandan alınan tam kan sayımı tamamen normal olup, anemi veya lökositöz saptanmamıştır.

Lösemik hücreler plasental bariyeri nadiren geçerler. Bu nedenle hastalığın anneden bebeğe geçme olasılığı zayıftır. Juarez ve ark., 300 olgudan 3 lösemili bebek bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda da bebeğin tetkikleri yapılmış ve lösemiye ait bir bulguya rastlanmamıştır. Yapılan hayvan deneylerinde de maternal lösemik hücrelerin fare plasentasına penetre olma yeteneğinin olmadığı gösterilmiştir. KML'li gebeler, 1. veya 2. trimesterde veya semptomatik iseler tekrarlanan lökoferezlerle tedavi edilebilirler. Lökoferez, teratojenik etkisinin olmamasıyla seçilmiş olgularda tedavi seçeneği olabilir.

KML'nin tedavisinde eskiden beri kullanılan busulfan, annede myelosupresyon, fetüste de konjenital malformasyonlara neden olabilir. Boros, 20. gebelik haftasından sonra busulfan ve allopurinol verilen bir infansta konjenital malformasyon bildirmiştir(6). İn utero busulfana maruz kalan 11 infanstan 7'sinde doğumda SGA mevcuttu. Yine gebeliğinde busulfan ile tedavi edilen annelerden doğan 23 bebekten 3'ünde kon-

jenital malformasyon mevcuttu. Tedavi edilmeyen KML'li gebelerin bebeklerinin normal doğum ağırlığında olmaları, 3. trimesterde verilen busulfanın fetal büyümeyi kötü etkileyebileceğini desteklemektedir. Ayrıca gebelikte verilen kemoterapötik ajanlar fetal kemik iliği fonksiyonunu suprese eder ve doğumda azalmış kan sayımlarına neden olur.

Alfa-interferon(a-IF), hayvan deneylerinde teratojeniktir. Ancak a-IF tedavisi altında iken hamile kalıp normal seyreden bir gebelik, doğum ve normal bir bebeğe sahip olan annelerin yayınlandığı olgu sunumları literatürde mevcuttur(6). Ancak a-IF tedavisi yenidoğanda SGA, malformasyon gibi ağır komplikasyonlara neden olma potansiyeline sahiptir.

Olgumuzda da medikal tedavinin potansiyel komplikasyonları (fetal kemik iliği supresyonu, fetal anemi, SGA gibi) düşünülerek tedavi 2 hafta ertelenmiş ve gebelik sonrasında bulunan + a-IF tedavisine başlanmıştır.

Kemik iliği transplantasyonunun KML ile komplike gebeliğin tedavisinde yeri yoksa da tek potansiyel kuratif tedavi seçeneği olup gebelik sonlandıktan sonra uygun bir donör varlığında düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Juarez S., Pator J.M.C., Feliu J., et al. Association of leukemia and pregnancy: clinical and obstetric aspects. *Am J Clin Oncol* 1988; 11:159.
2. Miller J.B. Chronic myelocytic leukemia and the myeloproliferative diseases during the child-bearing years. *J ReprodMed* 1976;17: 217.
3. Kantarjian H.M., Deisseroth A., Kurzrock R., Estrov Z., Talpaz M. Chronic Myelogenous Leukemia: A Concise Update. *Blood* 1993; 82(3): 691-703.
4. Mason J.E., DeVita V.T., Canellos G.P. Thrombocytosis in chronic granulocytic leukemia: incidence and clinical significance. *Blood* 1974; 44: 483.
5. Boros S.J., Reynolds J.W. Intrauterine growth retardation following third-trimester exposure to busulfan. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 129:111.
6. Baer M.R., Özer H., Foon K.A. Interferon-alpha therapy during pregnancy in chronic myelogenous leukemia and hairy cell leukemia. *Br J Haematol* 1992; 81:167-9.