

## Çocukluk Çağında Viral Enfeksiyon Lösemi Birlikteliği: İki Olgu Sunumu

Murat Söker\*, Alpay Çakmak \*\*

### ÖZET

*Hepatit A ve kızamık enfeksiyonu çocukluk yaş grubunda sık görülen viral enfeksiyonlardandır. Akut lösemiler gibi immunosüpresif hastalarda viral enfeksiyonlar ciddi sorunlar yaratabilir. Bazı viral enfeksiyonların hematolojik malignensi potansiyelleri bilinmektedir. Bu makalede ilk tanı anında viral hepatit A enfeksiyonu ile başvuran batında asit ve plevral effüzyonu olan bir akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgusu ile kızamık enfeksiyonu ile başvuran bir ALL olgusu sunulmaktadır. Bu olgular ile viral enfeksiyonların lösemiye neden olabileceği veya viral enfeksiyonların lösemiyle birlikte görülebileceği tartışılacaktır.*

*Anahtar Kelimeler: Lösemi, Viral Enfeksiyon*

### *The Association of Viral Infection and Acute Leukemia in Childhood: Two Case Reports*

#### SUMMARY

*Hepatitis A and Measles are the most common viral infection in pediatric patients. Viral infections causes to serious problem in immunocompromised patients such as acute leukemias. It is known that some viral infection agent causes hematologic malignancies. We report here two patient with acute leukemias who admitted to our clinic with similar to viral infection. The first case is a patient with acute lymphoblastic leukemia (ALL) presented with ascites and pleural effusion. In this patient, the major clinical problem is hepatitis A. The second case is a patient with ALL who admitted with symptoms of measles. We discussed here, some viral infections may cause to leukemia and those may be associated with leukemias.*

*Key Words: Leukemia, Viral İnfection.*

### GİRİŞ

Lösemi, immatür ve anormal lökositlerin kontrolsüz çoğalmaları sonucu gerek kemik iliği yetersizliği, gerekse doku infiltrasyonu nedeniyle yüksek mortalite hızına sahip olan ve sebebi kesin bilinmeyen çok yönlü bir hastalık grubudur. Akut lenfoblastik lösemiler (ALL) tüm çocukluk çağı tümörlerinin %25'ini, çocukluk çağı lösemilerinin ise % 75-80' ini oluşturur. En sık görülen bu çocukluk çağı tümörünün etyolojisinde; enfeksiyonlar önemle sorumlu tutulmaktadır. Akut lösemilerin başlangıç yaşı ile çocukluk çağı enfeksiyonlarının yaygın görüldüğü yaş arasındaki paralellik lösemiye infeksiyöz bir ajanın sebep olabileceği ihtimalini de kuvvetle

düşündürmektedir (1,2).

Akut lösemiler gibi immunosüpresif hastalarda hepatit gibi viral enfeksiyonlar ciddi sorunlar yaratabilir. Viral hepatit A (VHA), çocukluk yaş grubunda sık görülen viral enfeksiyonlardan biri olup nadiren asit ve plevral effüzyon ile seyredebilir (3-7).

Bu makale de ilk tanı anında VHA enfeksiyonu ile başvuran batında asit ve plevral effüzyonu olan bir ALL olgusu ile kızamık enfeksiyonu ile başvuran bir ALL olgusu sunulmakta ve malignensi enfeksiyon ilişkisi bu olgular nedeniyle tartışılmaktadır.

\* Dicle Üniv. Tıp Fak., Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Diyarbakır

\*\* Diyarbakır Çocuk Hastanesi, Diyarbakır



**OLGU 1**

R.E., 9 yaşında kız çocuk, 02.10.2001 tarihinde Diyarbakır Sosyal Sigortalar Kurumu hastahanesine sarılık, kusma, baş ve karın ağrısı şikayetleriyle başvurdu. Klinik ve laboratuvar bulguları (ALT: 1352U/L, AST: 658U/L, Total Bilirubin: 3.55 mg/dl, Direkt Bilirubin: 1.22 mg/dl ) ile VHA tanısı konularak gerekli önerilerle eve gönderilen hasta, bir hafta sonra vücudunda morarma ve epistaksis ile tekrar başvurduğu hastahanedeki; batında asit, plevral effüzyon ve hepatit A tanısı ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Kliniğine sevk edildi. 12.10.2001 tarihinde kliniğimize başvuran hastanın Fizik Muayenesinde; Ateş: 36.5°C, nabız: 76/dk, arteriyel tansiyon: 85/50 mmHg, skleralar ikterik, burun kanadı solunumu mevcut, boyun ve aksiller bölgede lenfadenopati(+), solunum sesleri alt zonlarda azalmış, batın distandü, asit mevcut, hepatomegali:10 cm, splenomegali: 1 cm, ekstremitelerde ve sırtta peteşi-ekimoz saptandı. Özgeçmişte önemli bir özellik olmayan hastamızın, soy geçmişinde babada kronik hepatit B enfeksiyonu olduğu öğrenildi.

Laboratuvar bulgularında; Hemoglobin: 9.1 gr/dl, beyaz küre: 83700/mm<sup>3</sup>, trombosit: 37500/mm<sup>3</sup>, periferik yaymada:%72 lenfoblast, kemik iliği aspirasyonunda, %70 lenfoblast (ALL-L1), kemik iliği aspirasyon materyalinin Sudan Black B ve myeloperoksidaz boyamaları negatif olarak yorumlandı. İmmunohistokimyasal değerlendirme; T immunolojisi (CD2: %83, CD3: %20, CD5: %87, CD7: %22, CD10: (-), CD19: %3.6, CD20: %0.8, CD13: %3, CD33: %4, HLADR: %6.2) olarak yorumlandı. Sitogenetik değerlendirmede kantitatif PCR ile t(9:22) negatif olarak saptandı. Biyokimyasal değerlendirmede ALT: 186U/L, AST: 94U/L, Total bilirubin: 1.8mg/dl, Direkt Bilirubin: 0.2mg/dl, LDH: 6982U/L, Üre: 21mg/dl, Cr: 0.5mg/dl, ürik asit: 5 mg/dl idi. İdrar incelenmesinde 2+ bilirubin saptandı. Hepatit markırlarından Anti-HAV IgM pozitif idi. Anti HBs: 116U/L, Anti HCV ve Anti HEV ise negatifti. Yine serolojik olarak CMV IgG ve EBV IgG müspet idi. Batın ultrasonografisinde karaciğer parankim ekosunda azalma, asit, hepatosplenomegali saptandı. PA

Akciğer grafisinde bilateral akciğer parankim alanlarında azalma saptandı. Toraks ultrasonografisinde bilateral, solda daha belirgin (7 cm kalınlığa ulaşan) plevral effüzyon mevcuttu. Plevral mayinin sitolojik incelenmesinde lenfoblast saptandı. Plevral mayinin biyokimyasal değerlendirmesinde LDH: 10.000 U/L üzerinde, glikoz: 67.9 mg/dl, total protein: 3.9 g/dl idi.

T-ALL ve VHA enfeksiyonu tanısı ile hastaya TRALL-BFM 2000 protokolü başlandı. Beraberinde 1500 cc/m<sup>2</sup> intravenöz mayi ve bikarbonat ile allopurinol verildi. Trombosit süspansiyonu uygulandı. Kemoterapinin 3. gününde hastanın solunum sıkıntısı azaldı. 5. günde solunum sesleri belirgin düzeldi. Toraks tomografisinde effüzyonun 1.5 cm'ye gerilediği görüldü. Kemoterapinin 8. gününde blast oranı periferik kanda 482/mm<sup>3</sup> idi. 15. günde yapılan kemik iliği aspirasyonunda blast oranı %13 olarak değerlendirildi. Kemoterapinin 18. gününde AST:700U/L, ALT:431U/L olması üzerine tedaviye ara verildi. 15 gün sonra AST:102U/L ve ALT:132U/L iken kemoterapiye yeniden başlandı. Kemoterapinin 33. gününde kemik iliği remisyonda (blast oranı %4) iken; AST:41U/L, ALT:70 U/L idi. TRALL-BFM 2000 protokolü medium risk grubunda kabul edilen hastaya 23.01.2002 'de protokol M (5 g/m<sup>2</sup>-24 saat MTX ) ve 15.04.2002'de protokol II tedavisine başlandı ve sorunsuz olarak bitirildi. Hastanın bu dönemde çalışılan Hepatit markırlarında Anti HAV IgM (-) ve Anti HAV IgG (+) olmuştu. Hastamıza 10-19/07/2002 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bilim dalında 1200 cGy kranial ışınlama uygulandı. Bu tarihten itibaren idame tedavisine başlandı. İdame tedavisi süresince karaciğer enzim yükseklikleri nedeni ile dört defa tedaviye ara verildi. 08.08.2003 tarihinde Anti HBs:3 U/L, diğer hepatit markırları negatif olması üzerine viral hepatit B aşısı yapıldı. TRALL-BFM 2000 protokolünün idame tedavisi 30.10.2003 tarihinde sonlandırıldı. Hasta bu tarihten itibaren sorunsuz olarak takibimize devam etmektedir.



## OLGU 2

B.E, 5 yaşında kız çocuk, 01.07.2003 tarihinde Diyarbakır Çocuk Hastanesine ateş, vücutta döküntü şikayetleriyle başvurdu. Klinik bulguları ile kızamık tanısı konulan hastanın beyaz küresinin  $60800/\text{mm}^3$  olması ve perifer yaymada lenfoblast görülmesi üzerine Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Ünitesine Kızamık enfeksiyonu ve ALL ön tanısı ile sevk edildi. 02.07.2003 tarihinde kliniğimize başvuran hastanın fizik muayenesinde; Ateş:  $39.5^\circ\text{C}$ , nabız: 112/dk, arteryel tansiyon: 95/60 mmHg, boyun ve aksiller bölgede lenfadenopati (+), vücutta yaygın makülopapüler döküntü, batında umblikus etrafında  $1 \times 2$  ve  $1 \times 3$  cm<sup>2</sup> adet cafe u lait lekesi ve akciğerlerde dinlemekle yaygın kaba raller saptandı. Laboratuvar bulgularında; Hemogloblin: 6 gr/dl, beyaz küre:  $62.400/\text{mm}^3$ , trombosit:  $58.368/\text{mm}^3$ , periferik yaymada: %96 lenfoblast, kemik iliği aspirasyonunda, %95 lenfoblast (ALL-L1), kemik iliği aspirasyon materyalinin Sudan Black B ve myeloperoksidaz boyamaları negatif olarak yorumlandı. İmmunohistokimyasal değerlendirme; CD 10 (+) pre-B hücreli lösemi olarak yorumlandı. Sitogenetik değerlendirmede kantitatif PCR ile t (9:22) negatif olarak saptandı. Kızamık serolojisinde IgM antikoru müspet olarak saptandı.

Bu bulgularla ALL+kızamık enfeksiyonu tanısı alan hastaya akciğer enfeksiyonu nedeni ile seftriakson başlandı (Resim 1). 5 gün içinde hastanın klinik bulguları rahatladı. Sadece trombositlerinin  $12.600/\text{mm}^3$  düşmesi üzerine bir kez trombosit süspansiyonu verildi. Hastaya, kliniğe yatışından 1 hafta sonra TRALL-BFM 2000 tedavi protokolü başlandı. Kemoterapinin 8. gününde blast oranı periferik kanda  $5000/\text{mm}^3$  idi. 15. günde yapılan kemik iliği aspirasyonunda blast oranı %70 olarak değerlendirildi. Kemoterapinin 33. gününde remisyona girmeyen hasta yüksek risk grubuna alındı. İlk HR2 bloğundan sonra remisyona giren hastanın 01.07.2005 tarihinde kemoterapisinin bitirilmesi planlanmaktadır.



**Resim 1.** ALL+ Kızamık enfeksiyonlu olgumuzun başvuru anındaki görünümü

## TARTIŞMA

Malign hastalıkların etyolojisinde enfeksiyon ajanlar sıkça suçlanmıştır. Deneysel çalışmalarla, hayvanlarda virusların kanserojen etkisi gösterilmesine rağmen insanlarda bunu göstermek oldukça zordur (1). Viral onkojenlerle ilgili epidemik çalışmalarda, bazı virusların enfeksiyondan bilinmeyen bir süre sonra neoplastik transformasyona neden olduğu belirtilmektedir (8). Ebstein Barr virus, human



immundeficiency virus, hepatit B gibi etkenler bu grubda sayılan virüslardandır (9,10). Yine bazı virüslerin patogeneze sorumlu olabileceği kanserler de tanımlanmaktadır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Viral etkenler ve neden olabileceği kanser tipleri.

Viral Etken	Kanser Tipi
Ebstein-Barr-Virus	Burkitt lenfoma, diğer lenfomalar, Nazofarengeal karsinoma
Hepatit C	Lenfoma
Human herpes tip 8	Lenfoma
HTLV-1	Lenfoma
Human papilloma virus	Servikal kanser
Hepatit B ve C	Hepatosellüler karsinoma

Epidemiyolojik çalışmalar çocukluk çağı lösemilerinin patogenezinde çocukluk çağında sık görülen enfeksiyonların rolü olabileceğine ilgi çekmiştir. Yakın zamanda influenza, varisella, ve diğer virus enfeksiyonlarına maruz kalan annelerin çocuklarında ALL riskinin arttığı bazı çalışmalarda belirtilmiş, diğer bazı çalışmalarda ise prenatal viral bulaş ile lösemik risk artışı gösterilememiştir (2). İnfeksiyöz etyolojide üç farklı ama birbirini destekleyen teori belirtilmektedir. Bunlardan ilki Kinlen teorisidir (11). Coğrafik yapıya bağlı insan hareketlerinin çocukluk çağı lösemilerinde görülme sıklığında artış yapabileceği temeline dayanır. Bu hipotezde, coğrafik olarak izole ortamlarda yaşayan çocukların ana enfeksiyöz ajanlara maruz kalmadığını ve sonuç olarak bu enfeksiyonlara karşı immun yanıtlarının düşük olduğu belirtilir. Bu çocukların daha geniş bir topluma yerleşmesi ve enfeksiyon ajanlarına maruz kalması sonucu epidemilere, bir kısmında lösemilere neden olabileceği temeline dayanan bu populasyon karışım hipotezi, birkaç epidemiyolojik çalışma ile desteklenmiştir (12). Diğer alternatif bir hipotez ise geçikmiş enfeksiyon hipotezidir (13). İnfant dönemde oluşan immun modülasyondaki yetersizliğin common B prekürsör akut lösemisinin görülme sıklığında, özellikle çocukluk çağı enfeksiyonlarına maruz kalındığı dönemde artış yapabileceği esasına dayanır. Greaves hipotezi olarak da adlandırılan bu hipotezde çocuklarda mikrobiyal enfeksiyona geçikmiş olarak maruz kalma ve düzensiz immun yanıt lökomogenezi uyarabilir, denil-

mektedir (13). Gelişmiş ülkelerde ALL'ye daha sık rastlanması ve bu ülkelerdeki çocukların enfeksiyon ajanlarıyla geç karşılaşması bu hipotezi desteklemektedir. Perinatal veya in utero enfeksiyonlara maruz kalmada etyolojide suçlanan bir diğer hipotezdir (Smith hipotezi) (14). Tüm bu hipotezlere rağmen şimdiye kadar çocukluk çağı lösemisiyle ilgili bir virus tanımlanmamış olup, lösemik hücreler içinde viral genoma ait cisimciklerde gösterilememiştir (2). Lösemili çocukların savunma mekanizmasındaki bozukluk, aynı yaş grubu sağlıklı çocuklara göre enfeksiyonlara maruz kalma riskini daha da artırır. Herpes zoster başta olmak üzere çeşitli viral enfeksiyonların hastalık süresince görülebileceği ve atipik seyir gösterebileceği literatürde vurgulanmıştır (15). Bu iki ALL olgumuzun tanı esnasında viral enfeksiyonla başvurusu ilginçti. Medline İngilizce literatür taramasında bu şekilde bir veriye rastlayamadık. Bu olgularda viral enfeksiyon lökomogenezi uyarıp lösemiye neden olabileceği gibi, immun yetersizlik zemininde viral enfeksiyon eklenmiş olabilir kanısındayız.

Hepatit A enfeksiyonlu vakamızın bir özelliği de plevrada effüzyon ve batında asit şikayeti ile başvurusuydu. Akut VHA'ya bağlı batında asit literatürde birkaç vaka nedeniyle sunulmuştur (3-5). Plevral effüzyon ise oldukça nadir olarak bildirilmiştir (6). Viral hepatit A enfeksiyonu ile beraber asit ve plevral effüzyon birlikteliği ise tek vaka nedeniyle sunulmuştur (7). Karaciğer hastalıklarında asit; venöz ve lenfatik obstrüksiyona ya da plazma kolloidlerine (albumin gibi) ait osmotik basınç azalmasına bağlı olarak görülebilir. Plevral effüzyonun ise asit sıvının diafragmatik lenfatiklere doğru sekonder olarak geçişi ya da direkt diafragmatik defekt ile olduğu belirtilir (7). İlk vakamızda asit ve plevral effüzyonun VHA enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünülse de plevra sıvısında blast görülmüş olması, ayrıca teşhisin T hücreli ALL olması, effüzyonun hepatite bağlı değil, tamamen ALL ile ilgili olduğu kanısını bizde düşündürmektedir. Nitekim TRALL-BFM-2000 protokolünün başında uygulanan steroid tedavisine hemen yanıt alınması, asit ve effüzyonda azalma saptanması bu görüşümüzü desteklemekteydi.



Sonuç olarak; viral enfeksiyonlar ve akut lösemiler ilk tanı anında, tedavi ve takip sürecinde birlikte görülebilir. Lösemilerde savunma mekanizmasındaki etkilenme viral enfeksiyonlara yatkınlığı artırabileceği gibi, viral enfeksiyon lösemiye de neden olabilir. Bu hipotezi desteklemek için geniş epidemiyolojik çalışmalara halen ihtiyaç olduğu kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

- 1.Henderson BE. Establishment of an association between a virus and a human cancer. J Natl Cancer Inst, 1989 ;81:320-1.
- 2.McNally RJ, Eden TO. An infectious aetiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence. Br J Haematol, 2004;127:243-63.
- 3.Simonian N, Janner D. Pleural effusion, hepatitis and hemolytic anemia in a twelve-year-old male child. Pediatr Infect Dis J, 1998; 17: 173-174.
- 4.Dagan R, Yagupsky P, Barki Y. Acute ascites accompanying hepatitis A infection a child. Infection, 1988;16:360-361.
- 5.Cohen HA, Amir J, Frydman M, Gross S, Hart J, Ziv JB. Infection with the hepatitis A virus associated with ascites in children. Am J Dis Child, 1992; 146: 1014-1016.
- 6.Simmons WW, Warren RE. Eosinophilic pleural effusion associated with recovery from viral hepatitis A. J Clin Gastroenterol, 1994;19:143-145.
- 7.Gürkan F. Ascites and pleural effusion accompanying hepatitis A infection in a child. Clin Microbiol Infect, 2000;5:286-287.
- 8.Zur Hausen H. Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. Cancer Res, 1989 ; 49:4677-81.

9.Shapiro RS, McClain K, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, Kersey JH, Blazar BR, et al. Epstein-Barr virus associated B cell lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation. Blood, 1988;71:1234-43.

10. Arthur MJ, Hall AJ, Wright R. Hepatitis B, hepatocellular carcinoma, and strategies for prevention. Lancet, 1984 ;1:607-10.

11. Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. Br J Cancer, 1995 ;71:1-5.

12. Koushik A, King WD, McLaughlin JR. An ecologic study of childhood leukemia and population mixing in Ontario, Canada. Cancer Causes Control. 2001 ;12:483-90.

13. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. Lancet, 1997 ;349:344-9.

14. Smith M. Considerations on a possible viral etiology for B-precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. J Immunother, 1997 ; 20: 89-100.

15. Haimi M, Ben-Arush MW, Kassis I, Postovsky S, Kra-Oz Z, Elhasid R. Bullous herpes zoster in a child with leukemia: case report and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol, 2004 ; 26:587-90.

#### Yazışma Adresi

Murat SÖKER  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hast. A.D. / Diyarbakır  
E-mail: msoker@dicle.edu.tr

