



Hiperlökositoz

Doç. Dr. Arzu Akyay

Asistan Dr. Gül Karaaslan Kasapođlu

Tanım

- **Periferik kanda lökosit sayısı $> 100.000/\text{mm}^3$**
 - Lösemik blastlar ve endotel arasında anormal adezif reaksiyon, lökostat, tromboz ve sekonder kanama görülebilen tablo

Hiperlökositoz

- **Hiperlökositoz hayatı tehdit eden onkolojik bir acildir**
 - Uygun tedavi hemen başlanmalı
- **Belirgin metabolik anormallikler ve hafif veya şiddetli pulmoner/nörolojik semptomlara neden olabilir**
- **Lösemik hücrelerin kan damarlarında stazı ve blastların dokulara göçü sonucu klinik bulgular ortaya çıkar**
- ***Artmış mortalite (%20-40) ve morbidite ile ilişkili bir durumdur***

Hiperlökositoz

- Tipik olarak hematolojik malignitelerde izlenir
- İnsidansı löseminin tipine ve hasta popülasyonuna göre değişir
- ***Çocukluk çağı lösemilerinin %5-22'sinde görülebilir***
 - *İnfant ALL ve T-hücreli ALL'de daha sık*
 - *Özellikle AML FAB-M4 ve FAB-M5 daha fazla semptomlara neden olur*
- **Akut Myeloid Lösemi (AML):**
 - Yeni tanı olguların %10-20'si
 - Özellikle FAB-M4, FAB-M5 ve FAB-M3'te daha sık izlenir

Hiperlökositoz

- **Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL):**
 - Yeni tanı olguların %10-30'u
 - İnsidans infantlarda ve T hücreli fenotipte en yüksek
- **Kronik lenfositik lösemi (KLL):**
 - Olguların önemli bir bölümü
 - KLL'de Beyaz küre sayısı $> 400.000/\text{mm}^3$ olmadığı süre semptomatik olmaz

Hiperlökositoz

- **Kronik myeloid lösemi (KML):**
 - Olguların nerdeyse tamamında izlenir
 - Çoğu olgu asemptomatik
- **Trizomi 21'de geçici anormal myelopoezde hiperlökositoz görülür. Down Sendromlularda 4 yaş civarında lösemi gelişimi için önemli risk faktörü!**

Hiperlökositoz

- **Kliniğin ağırlığı lökosit sayısından bağımsız olabilir**
- AML hastalarında $> 50.000/\text{mm}^3$ ciddi semptomlara neden olabilir
- KLL hastalarında $> 500.000/\text{mm}^3$ olsa bile asemptomatik olabilir

Risk Faktörleri

TABLE 68-3 Factors Associated With Occurrence of Hyperleukocytic Leukemias in Childhood

| Acute Lymphoblastic Leukemia | Acute Myelogenous Leukemia |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Age <1 year | Age <1 year |
| 11q23 | 11q23 |
| T cell with mediastinal mass | FAB M4 and M5 |
| CNS involvement | FAB M3v |
| Hypodiploid | Inv 16 |
| Philadelphia chromosome+ | FLT3-ITD+* |

CNS, Central nervous system; *FAB*, French-American-British; *FLT3-ITD*, fms-related tyrosine kinase 3–internal tandem duplication.

*FLT3 internal tandem duplication, shown in young adults.⁷⁴

Hiperlökositoz-Patofizyoloji

- Patofizyoloji net bilinmiyor
- Hiperlökositozun neden olduğu komplikasyonları açıkladığı düşünülen iki ana teori:
 1. Yüksek lökosit sayısı ve lökosit agregatları kan viskozitesinde artışa yol açarak küçük damarlarda staza neden olur (diüretik ve kan transfüzyonu tabloyu ağırlaştırır!!!)
 2. Hasarlı vasküler endotel tabakası ile lösemik blastlar arasında lökostatı arttıran adhesif etkileşimler (vasküler endotelden salınan toksinler ve sitokinler durumu daha da şiddetlendirebilir)

Hiperlökositoz-Ayırıcı Tanı

- **Lökomoid reaksiyon:**

- Enfeksiyon, kanser, travma ve inflamasyon gibi kemik iliğinin stres altında olduğu durumlarda sitokinlere karşı verdiği yanıt
- Tipik olarak lökosit sayısı $> 50.000/\text{mm}^3$ ve genellikle $< 100.000/\text{mm}^3$
- Periferik yaymada miyelositer seriye ait çomak, metamiyelosit ve miyelosit gibi genç hücreler görülür

Ayırıcı Tanı

- Trizomi 21'de **geçici myeloproliferatif** bozukluk görülebilir
- Yüksek sayıda çekirdekli eritrositler (normoblast)
hemogram cihazında lökosit olarak sayılarak yanlış yüksek değer verebilir. Bu durum genellikle Talasemi majör ve hipoksik yenidoğanlarda görülür

Hiperlökositoz Komplikasyonları

➤ **Lökostaz**

➤ **Tümör lizis sendromu (TLS)**

Lökostaz

- **Semptomatik hiperlökositoz. Anormal lökositlerin damar içinde staz oluşturması**
- **En sık AML ve blast krizi sırasında KML hastalarında görülür**
- **Çok fazla sayıdaki blast ve azalmış doku perfüzyonu semptomları ile karakterizedir**
- ***Tedavi edilmediği durumlarda 7 günlük mortalite %20-40***

Lökostaz

- **Kliniko-patolojik sendrom**

- **Klinik** = En sık etkilenen organlar santral sinir sistemi ve akciğerler
- **Patoloji** = Lökositlerin sayısal yüksekliği mikrovasküler tıkaçlara neden olur ve kan akışkanlığı ciddi ölçüde bozulur
 - Kapillerin suladığı organlarda gerekli malzemelerin temininde aksama (hipoksi)
 - Metabolik açığa çıkan maddelerin uzaklaştırılmamasına (hiperasidite)

Lökostaz – Belirti ve bulgular

- **Lökostaz olgularının %80'inde ateş yüksekliği görülür**
- **Etkilenen organ sistemine ait semptomlar görülür**
 - Baş ağrısı
 - Konfüzyon/somnolans/koma (kanama, tromboz)
 - Parezi
 - Bulanık görme
 - Bulantı/kusma
 - Tinnitus

Lökostaz – Belirti ve bulgular

- **Solunum sistemi belirti ve bulguları:**

- **En sık solunumsal semptomlar görülür**

- Dispne, takipne

- Diffüz infiltrasyonlar veya alveolar infiltrasyonlar

- Lökositlerin oksijeni kullanmasına bağlı olarak AKG'de pO_2 ölçümü yanlış olabilir

- Pulse oksimetre daha doğru değerlendirme sağlar

- **En sık ölüm nedeni, intrakraniyal kanama (%40) ve solunum yetmezliği (%30)**

- **Semptomlar tedavinin başlanması ile kötüleşebilir**

- **Blastların lizisi sonrasında intrasellüler içerikler (enzimler) doku hasarına neden olabilir!!!**

TABLE 68-4 Grading of Symptoms in Hyperleukocytic Leukemia*

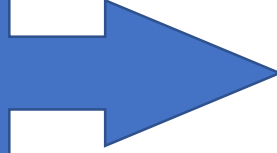
| Group | Probability of Leukostasis Syndrome | Severity of Symptoms | Pulmonary Symptoms | Neurologic Symptoms | Other Organ Systems |
|--------------|--|-----------------------------|--|--|--|
| 0 | Not present | No limitations | No symptoms and no limitations in ordinary activities | No neurologic symptoms | No symptoms |
| 1 | Possible | Slight limitations | Mild symptoms and slight limitation during ordinary activity, comfortable at rest | Mild tinnitus, headache, dizziness | Moderate fatigue |
| 2 | Probable | Marked limitations | Marked limitation in activity because of symptoms, even during less than ordinary activity, comfortable only at rest | Slight visual disturbances, severe tinnitus, headache, dizziness | Severe fatigue |
| 3 | Highly probable | Severe limitations | Dyspnea at rest, oxygen or respirator required | Severe visual disturbances (acute inability to read), confusion, delirium, somnolence, intracranial hemorrhage | Myocardial infarction, priapism, ischemic necrosis |

Tümör Lizis Sendromu

- Hiperlökositozu olan hastalarda yüksek tümör yükü ile ilgili önemli bir komplikasyon
- Daha çok yüksek tümör yükü olan, hücre yıkımı fazla, kemoterapotiklere duyarlı, lökosit sayısı yüksek akut lösemilerde görülür
- Genellikle kemoterapi başladıktan 2-3 gün sonra görülür ancak spontan TLS de gelişebilir
- Tedavi edilmezse olguların %20-50'sinde mortal seyreder

Tümör Lizis Sendromu

Yüksek çoğalma hızı olan tümörler
Tümör yükü büyük kanserler
Sitotoksik ilaçlara hassas olan
tümörlerde tedavinin başlanması



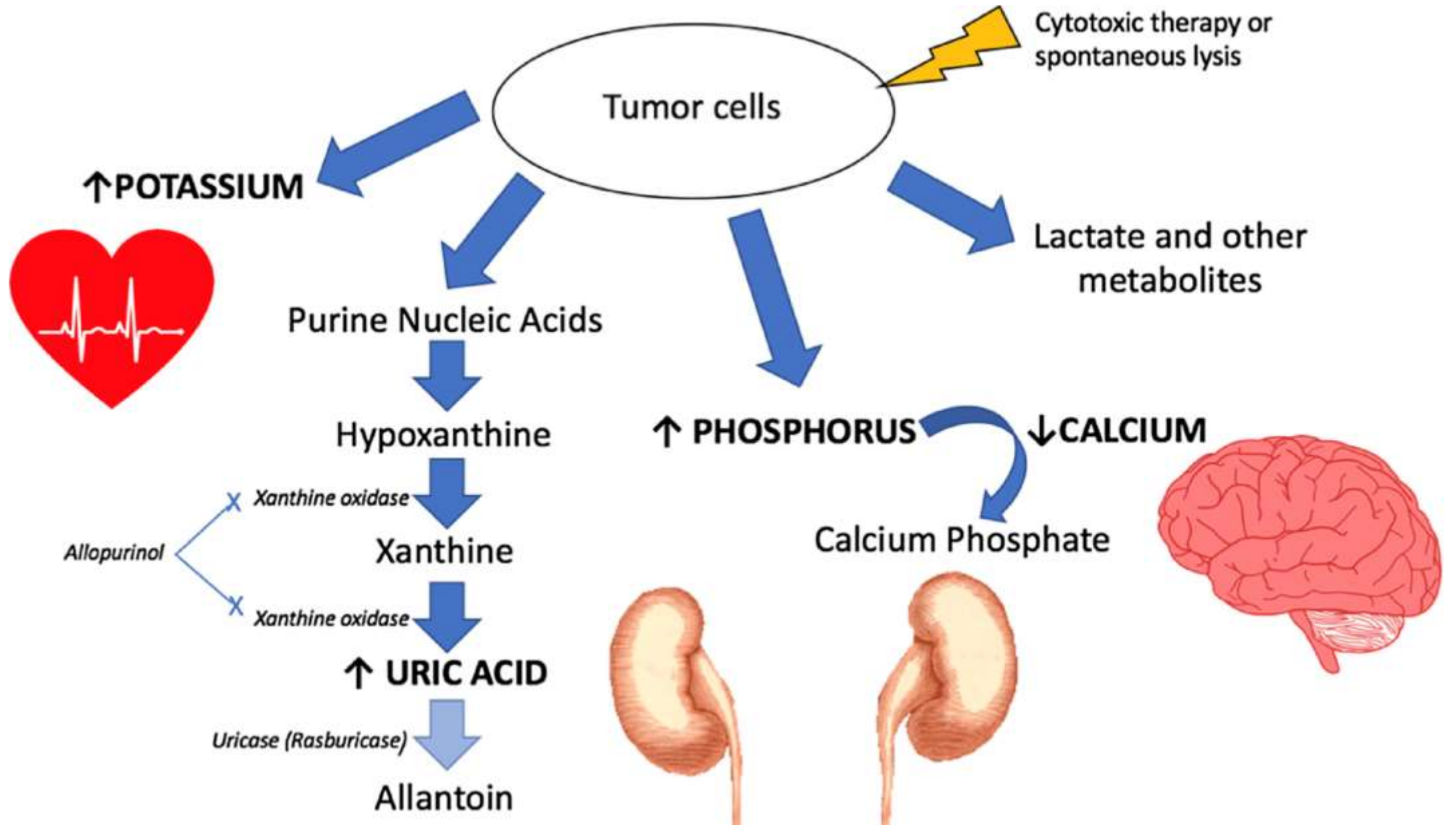
Hücre içi anyon ve katyonların hızlı
salınımına
Protein ve nükleik asitlerin metabolik
ürünlerinin dolaşıma katılmasına
neden olur

Tümör Lizis Sendromu - Klinik

- Tümör lizis sendromu klinikte sadece laboratuvar bulguları ile klinikte karşımıza çıkabilir
- Mide bulantısı - kusma
- Oligüri – anüri
- Sıvı yüklenmesi – konjestif kalp yetmezliği
- Epileptik nöbetler
- Bilinç değişikliği – senkop
- Tetani – kas krampları
- Ani ölüm

Tümör Lizis Sendromu - Laboratuvar

- **Hiperfosfatemi:**
 - Fosfor yükü yüksek malign hücrelerin hızlı yıkılması
- **Hiperkalemi:**
 - Tümör hücrelerinden salınan yüksek potasyum
- **Hipokalsemi:**
 - Hiperfosfatemiye ikincil olarak böbrekte kalsiyum-fosfat kristallerinin çökmesi
- **Hiperürisemi:**
 - Hücre içi nükleik asitlerin hızlı yıkılması sonucunda ortaya çıkar
 - Ürik asit seviyesinin 7-8 mg/dL'nin üzerinde olması
 - Böbrek yetersizliğinin oluşumunun ana nedeni !!!
 - Artmış ürik asit düzeyi distal ve toplayıcı tubüllerde kristal oluşumuna ve lümen içi tıkaç oluşturup akut tıkaçıcı üropatiye ve sonunda böbrek işlev bozukluğuna neden olur



Hiperlökositoz – Laboratuvar Bulguları

- **Arteryal pO₂ tümör hücrelerinin metabolik aktivitesine bağlı ve lökositlerin kullanımına bağlı olarak yanlış düşük çıkabilir**
 - Pulse oksimetre O₂ saturasyonunu daha doğru değerlendirmeyi sağlar
- **Yalancı trombositoz**
 - Fragmente blastlar hemogram cihazı tarafından trombosit olarak algılanabilir
- **DIC olguların %40'ında görülebilir**
- **Yalancı hiperkalemi**
 - Lösemik blastlardan in vitro olarak pıhtılaşmaya bağlı olarak potasyum salınımı olmakta
 - Serum yerine heparinize plazma örneğinden ölçülen potasyum seviyeleri daha doğru sonuç verir

Hiperlökositoz – Tanısal Yaklaşım

- **Periferik yayma ve tam kan sayımı:** İlk yapılması gereken testler
- **Hiperlökositoz tanısı konulduğunda eşlik edebilecek komplikasyonlar açısından değerlendirme yapılmalı**
 - *Özellikle tümör lizis sendromuna dikkat edilmeli – serum elektrolitleri, ürik asit ve renal fonksiyon takibi yapılmalı*

Hiperlökositoz – Tanısal Yaklaşım

- ***Koagülasyon testleri:***
 - *Özellikle AML'de DIC görülebileceği unutulmamalı !!!*
- ***Arter kan gazı analizi:***
 - *Asidoz tespiti için*
- ***Akciğer görüntülemeleri:***
 - *T hücreli ALL'de mediastinal genişleme*
 - *Pulmoner lökostaz*
 - *Enfeksiyon*

Tedavi

Hiperlökositoz medikal acil bir durumdur

- **Destek tedavisi**
- **Lökositoredüksiyon**
- **Tümör lizisten korunma**

Destek tedavisi - Hidrasyon

- Amaç hemodilüsyon ile viskozitenin azaltılması
- Agresif hidrasyon:
 - 2-3 litre/m²/gün veya hasta < 10 kg ise 200 ml/kg/gün
 - İnfantlar için idrar çıkışı > 4 ml/kg/saat, büyük çocuklar için 100 ml/m²/saat
- Dengeli ve izotonik solüsyonlar tercih edilmeli
 - Hastanın yaşı, kardiyak fonksiyonlar ve diürezine göre
- Potasyum hidrasyon sıvılarına **eklenmemeli !!!**
- Renal replasman tedavisi gereklilik halinde düşünölmeli

Destek tedavisi - Hidrasyon

- **Hidrasyon mayi verilme hızı;**
 - Lökosit sayısı
 - Hemoglobin düzeyi
 - Kardiyopulmoner komorbiditelere göre belirlenmeli
- **Günlük sıvı dengesi dikkatle izlenmesine rağmen yüksek lökosit sayısı devam ediyorsa ve/veya hemoglobin > 7-8 g/dl ise sıvı hızı arttırılabilir**

Destek tedavisi - Hidrasyon

- Hemoglobin < 6 g/dl ise konjesyonu önlemek için sıvı hızı düşürülmeli
- Diüretikler aşırı sıvı yükü olan hastalar dışında tercih edilmemeli
- Sıvı dengesinin değerlendirilmesinde günlük ağırlıklar ve idrar çıkışı ölçülmeli (AÇT)

Destek tedavisi – Tümör Lizis Sendromu'nun Önlenmesi

- Hiperlökositozlu hastalar TLS gelişimi açısından risk altındadır
- Tümör lizis sendromu ALL'de AML'ye göre daha yaygın görülür
- Hidrasyon ve yeterli diürezin sağlanması TLS'nin önlenmesinde etkili
- Elektrolit bozukluklarının engellenmesi ve böbrek yetmezliğine neden olan serum ürik asit düzeyinin düşürülmesi (**Allopurinol veya Rasburikaz**) TLS'nin önlenmesi için en etkili yol

Destek tedavisi – Tümör Lizis Sendromu'nun Önlenmesi

- **Asemptomatik hipokalsemi tedavi edilmemeli**
 - Böylece böbreklerde fosfat birikimi önlenir
- **Semptomatik hipokalsemi (aritmi, nöbet ve tetani) standard doz Kalsiyum glukonat ile tedavi edilmeli**
- **Ciddi hiperkalemide (≥ 7 mmol/l) medikal tedavi ve medikal tedaviye yanıtızsız olgularda dializ düşünülmeli**
 - Hemodinamik olarak stabil olmayan olgularda sürekli renal replasman tedavisi düşünülmeli

Destek tedavisi – Tümör Lizis Sendromu'nun Önlenmesi

- **Allopurinol;**
 - Ksantin oksidaz inhibitörü
 - Pürin metabolitlerinin ürik asite dönüşümünü engeller
 - Var olan ürik asit üzerine etkisi yoktur
- **İdrar alkalizasyonu yeri tartışmalı;**
 - Geçmişte ürik asitin çözünürlüğünü arttırmak için önerilmekte idi
 - Ürik asit metabolitlerinin çözünürlüğünü arttırmaz
 - Ayrıca böbrek tübüllerinde kalsiyumfosfat çökmesine neden olabilir
 - Bu nedenle günümüzde önerilmemektedir

Destek tedavisi – Tümör Lizis Sendromu'nun Önlenmesi

- **Rasburikaz;**
 - Rekombinant urat oksidaz
 - Ürik asitin allantoinine çevrilmesini sağlar
 - Allantoin ürik asite göre idrarda daha fazla çözünür
 - Yüksek riskli hastalarda ve profilaktik **Allopurinol tedavisine rağmen hiperürisemi gelişen** orta riskli hastalarda kullanılmalı

**Tumor lysis syndrome:
Stratification of risk & treatment guidelines**

Low risk

- Uric acid <7.5
- Indolent NHL

- Close monitoring
- +/- Hydration

Intermediate risk

- Uric acid <7.5
- Elevated LDH
- DLBCL
- Bulky disease >10 cm
- Any tumor with rapid proliferation or expected rapid response to therapy

- Frequent monitoring
- Hydration
- Begin allopurinol
- If hyperuricemia develops, initiate rasburicase therapy

High risk

- Uric acid >7.5
- Burkitt's (Stage III/IV)
- Lymphoblastic (Stage III/IV)
- Pre-existing renal failure

- Frequent monitoring
- Hydration
- Begin rasburicase
- Repeat doses based on uric acid levels

Destek Tedavisi - Koagülasyon Bozukluklarının Önlenmesi

- **Koagülasyon bozuklukları;**

- DIC
- Trombositopeni
- Anemi

- **DIC tedavisi;**

- Öncelikle altta yatan nedene yönelik olmalı
- Trombosit transfüzyonu, taze donmuş plazma ve fibrinojen replasmanı

Destek Tedavisi - Koagülasyon Bozukluklarının Önlenmesi

- **Trombosit transfüzyonu $< 20.000/mm^3$ ise yapılmalı**
 - Santral sinir sistemi semptomları olmayan
 - Antikoagülan tedavi almayan
 - Aktif mukozal ve visseral kanaması olmayan
- **Antikoagülan tedavi alanlarda trombosit $> 50.000/mm^3$ tutulmalı**
- **Trombosit transfüzyonu lökostatiz riskini arttırmaz**

Destek Tedavisi - Koagülasyon Bozukluklarının Önlenmesi

- Hemoglobin düzeyi 7-8 g/dl arasında tutulmalı, daha yüksek düzeyler için kan transfüzyonu yapılmamalı (lökostaz riskini arttırır)
- Ciddi anemi ve konjestif kalp yetmezliği olgularında transfüzyon gerekebilir
- Hemoglobin düzeyi 10 g/dl'yi geçmemeli

Löko-sitoredüksiyon

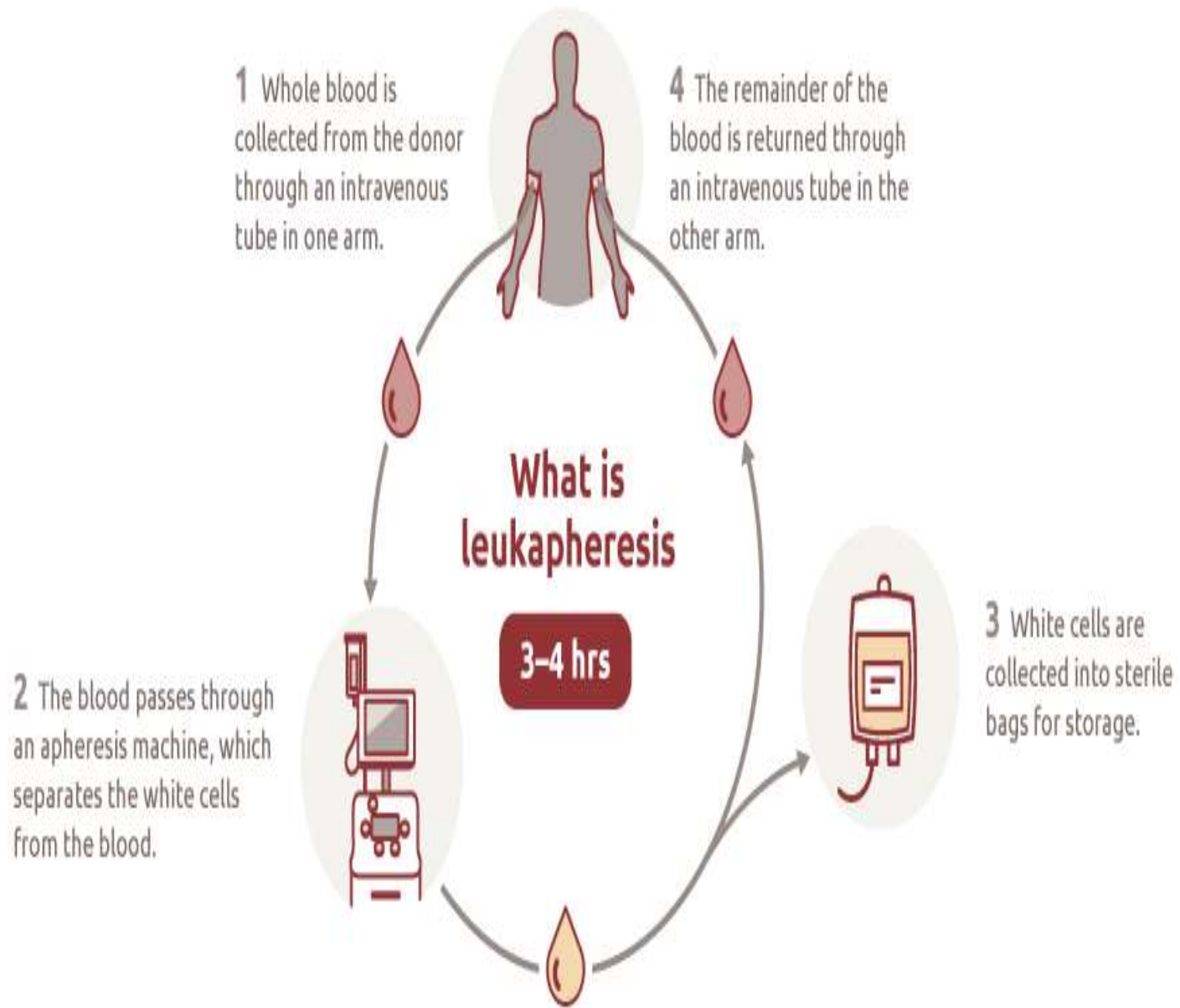
- **İndüksiyon kemoterapisi:**

- Hiperlökositoz ve lökostazın tedavisinin en önemli parçasıdır
- Agresif kemoterapiye hemen başlanmamalıdır
- Önce daha düşük dozlu sitoredüktif ilaçlar tercih edilmeli sonra esas protokole geçilmelidir.
- Bu amaçla Sitarabin, Hidroksiure, 6-Tioguanin ve Steroidler kullanılabilir

Löko-sitoredüksiyon

- **Lökoferez:**

- Dolaşımdaki blast sayısının aferez cihazı aracılığı ile azaltılması ve lökositlerden arındırılmış plazmanın geri verilmesi
- Amaç periferik lökosit sayısını azaltmak, tümör lizis sendromu ve DIC şiddetini sınırlamak
- Sürekli veya aralıklı olarak yapılabilir



Löko-sitoredüksiyon

- **Lökoferez:**

- Ne zaman başlanmalı?

- Kanıta dayalı bir kılavuz bilgisi yok
- Genellikle indüksiyon kemoterapisine hemen başlanamadığı semptomatik hiperlökositoz olgularında
- Birçok merkez AML olgularında $>100.000 \text{ mm}^3$ blast varlığında ve ALL olgularında $>200.000 \text{ mm}^3$ blast varlığında uygulamakta

Löko-sitoredüksiyon

- **Lökoferez:**

- ALL olgularında ciddi TLS gelişimi riskini düşürmekte
- Hiperlökositozu olan ALL olgularında lökoferezin belirgin fayda gösterdiği ve ciddi elektrolit bozuklukları ve renal disfonksiyonun gelişmediği gösterilmiştir
- Akut promyelositik lösemide önerilmemektedir
 - Lösemik blastlar trombositler ile birlikte temizlenebilir
 - Koagülopatide artış

Löko-sitoredüksiyon

- **Lökoferez:**

- Semptomatik hipokalsemi, parestezi ve kas krampları görülebilir
 - Uygulama sırasında antikoagölan olarak sitrat kullanılması hastanın iyonize kalsiyum düzeylerinde düşmeye neden olabilir
- Özel ekipman ve eğitimli personel gereklidir

Löko-sitoredüksiyon

- **Lökoferez:**

- Lökosit sayısında ortalama %50-60 azalma sağlanır ancak bu etki genellikle geçicidir, rebound etki görülebilir
- Pahalı bir yöntem
- *Rutin tedavi için kullanımı önerilmez*
- *Uzun süreli sağ kalım üzerine net bir etkisi yok*

HYPERLEUKOCYTOSIS

Supportive care: hyper-hydration, prevention of TLS, allopurinol/rasburicase

ASYMPTOMATIC

CHEMOTHERAPY

SYMPTOMATIC

or

TLC

> 300.000/mm³ (AML)

> 100.000/mm³ (ALL)

CHEMOTHERAPY

+

LEUKAPHERESIS

(NO IN APL)

COAGULOPATHY CORRECTION

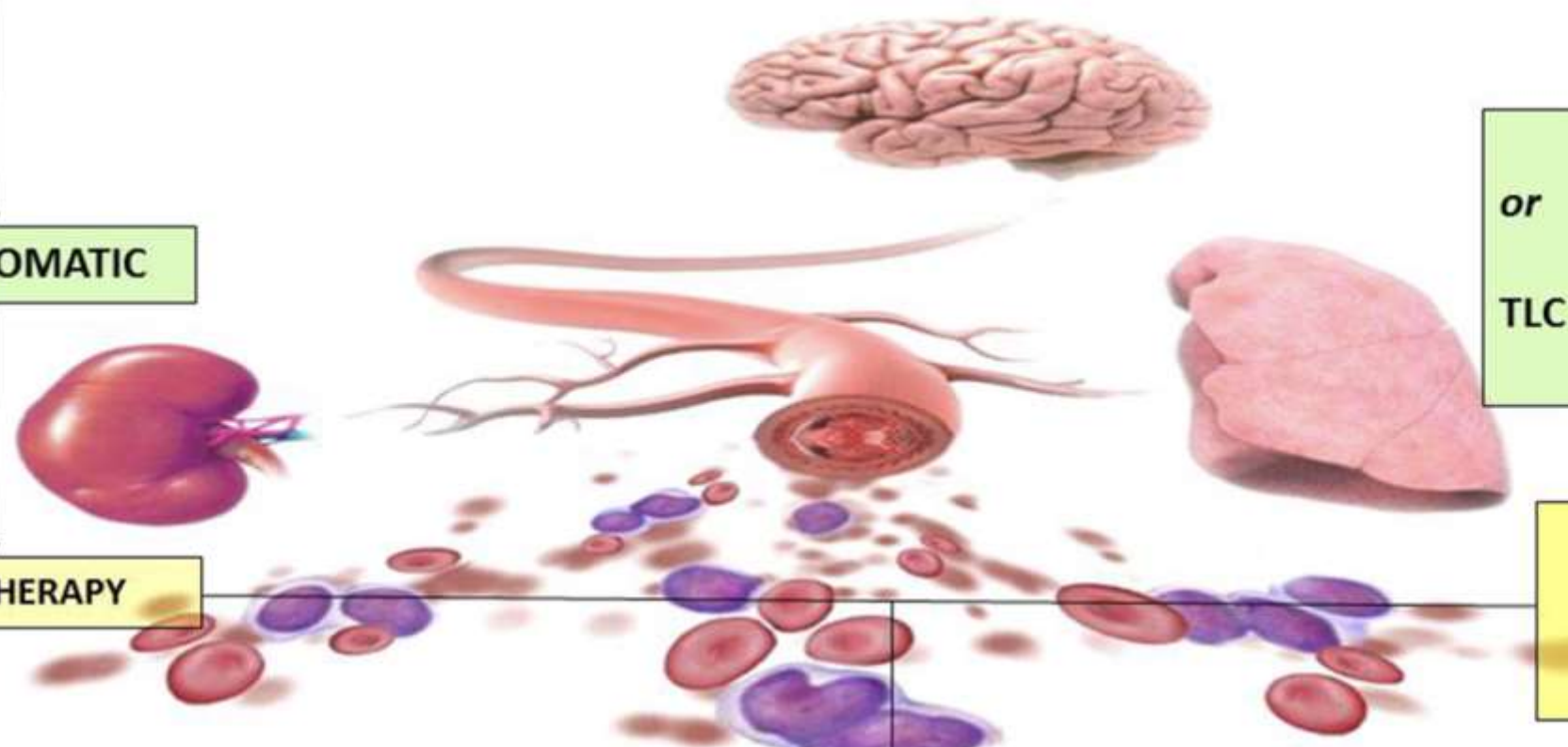
> 6-7 g/dl: NO RBC transfusion

< 5-6 g/dl or signs of CHF:
RBC transfusion

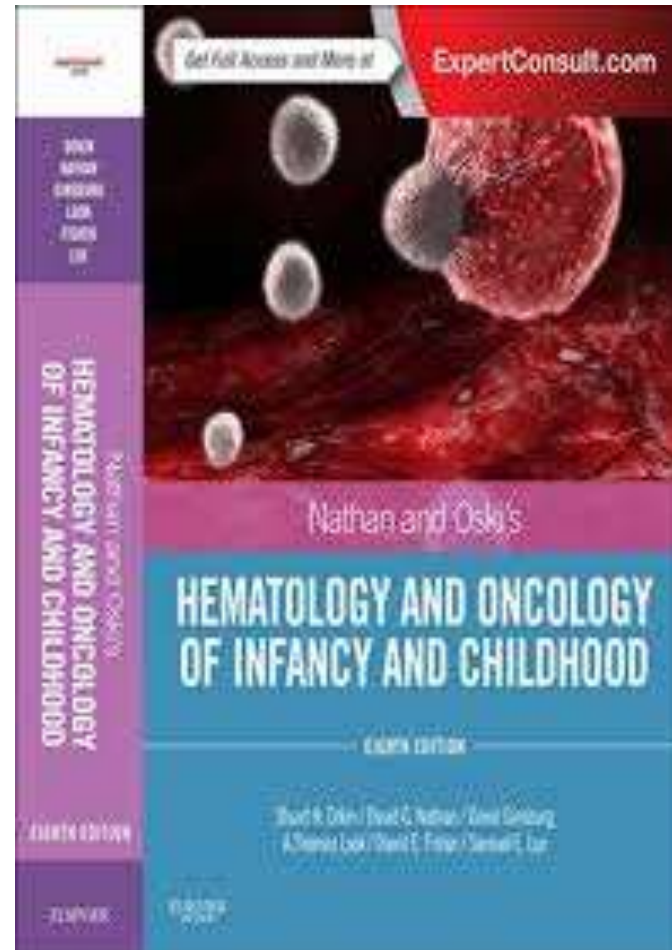
Hb

PLTs

< 20000/mm³: PLTs transfusion



Yararlanılan Kaynaklar



Curr. Treat. Options in Oncol. (2016) 17:7
DOI 10.1007/s11864-015-0387-8



Leukemia (JP Dutcher, Section Editor)

Management of Hyperleukocytosis

Antonio Ruggiero, MD*
Daniela Rizzo, MD
Maria Amato, MD
Riccardo Riccardi, MD

Address
*Division of Pediatric Oncology, A. Gemelli Hospital, Catholic University of Rome,
Largo A. Gemelli 800168 Rome, Italy
Email: ruggiero@rm.unicatt.it

Indian J Pediatr (February 2013) 80(2):144-148
DOI 10.1007/s12098-012-0917-3

SYMPOSIUM ON PGIMER MANAGEMENT PROTOCOLS ON ONCOLOGICAL EMERGENCIES

Hyperleukocytosis: Emergency Management

Richa Jain · Deepak Bansal · R. K. Marwaha