

Lösemiler ve Gastrointestinal Sistem

SEMRA DÜNDAR *
MEMDUH ÜLKÜ **

Lösemilerin gidişi sırasında çeşitli tipte gastrointestinal lezyonlar oluşabilir ve bunlara bağlı semptomlar ortaya çıkabilir^{1,2,3,4}. İlk bildirimlerde lösemilerde gastrointestinal sistem lezyonları % 13-63 arasında olduğu halde, son yazılarda bu miktar artış göstermektedir. Bunun nedeni muhtemelen tedavi ile ömrün uzatılmasıdır^{5,6}. Gastrointestinal sistemin her tarafında lösemik lezyonlar gelişebilmektedir. Otopsilerde, peritoneal kavite, özofagus, mide, ince barsak, appendiks, kolon ve anorektal bölgede, safra kesesinde, karaciğer ve dalakta lezyonlar sıklıkla saptanır. Genellikle, gastrointestinal sistem lezyonlanm, relapslarda ortaya çıktığı bilinmekle beraber, remisyon döneminde de nadiren gastrointestinal sistemde infiltrasyon ve perforasyon bildirilmiştir^{7,8}.

Lösemilerde gastrointestinal sistemin tutulmasına ilişkin semptomlar çeşitlidir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, hematemez, melena, palpe edilebilen intraabdominal kitle, akut karın tablosu bunlar arasında sayılabilir.

ÖZOFAGUS

Lösemilerde özofagustaki bulgular şöyle sıralanabilir^{9,10,11,12,13}

1) Hemorajiler: Mukoza ve submukozada peteşi ve ekimozlar saptanabilir, özofagustaki lösemik infiltrasyonlar erode olarak kanayabilirler.

2) Lösemik infiltrasyon ve nekrozlar: Lösemik infiltrasyonlar özofagusta mukoza ve submukozada ancak mikroskopla görülebilecek kadar ufak olabileceği gibi birkaç cm çapında büyük nodüller tarzında da olabilir. Nekroz, sekonder enfeksiyon ve kanamalar da üzerlerine eklenebilir.

3) Agranülositik ve psödomembranöz özofajit: Özofagus mukozasında, nekrotik debrisler ve üzerlerinde bakteri kolonileri görülebilir ve bu komplikasyon genellikle granülositik cevapla birlikte gelişir.

4) Fungal özofajit: En çok rastlanan patojen,

candida albicans'tır. Makroskopik olarak, mukozada fokal veya diffüz yeşil veya beyaz görünümü vardır. Özofagusta moniliasis, genellikle ağızda da moniliasisle birlikte; nadiren özofageal moniliasis sistemik moniliasisin bir kısmı olabilir.

Lösemik hastalarda gastrointestinal sistemde mikotik enfeksiyonlar en çok özofagustadır. Daha az olarak mide ve jejunumda da mikotik enfeksiyonlar olabilmektedir. Son yıllarda lösemik hastalarda mikotik enfeksiyon görülme sıklığı artmıştır. Bunun nedeni çok muhtemelen çeşitli antibiyotiklerin, sitostatik ve kortikosteroidlerin kullanılması ve vücut direncinin kırılmasıdır.

MİDE

Midede de özofagusta olduğu gibi başlıca dört tip lezyon görülür^{14,15,16,17},

1) Lösemik infiltrasyonlar: Gastrointestinal sistemde lösemik infiltrasyon en sık midede görülür. Bazı serilerde bu rakam % 23,6 olarak bildirilmiştir¹⁸. İnfiltrasyonlar nodul, geniş polipoid kitle veya plak tarzında olabilir. Bazen beyin gyruslarına benzeyen (brain like) infiltrasyon görülür. Radyolojik olarak bu lezyonların mide kanserinden ayrılması güçtür. Ayrıca mikroskopik infiltrasyonlar da mide preparatlarının incelenmesi ile sıklıkla saptanır. Midedeki bu lösemik infiltrasyonlar ülser, hatta perforasyon olabilirler.

2) Hemorajik lezyonlar: Prolla ve Kirsner'in serisinde midede hemorajik lezyonların insidensi % 60 arasında bildirilmektedir¹⁹. % 10'unda hemorajilerin nekroz sonucu olduğu rapor edilmiştir. Sıklıkla mide içinde kan saptanır, pek çok olguda mukozada peteşiler, ekimoz görülebilir.

Mideden çok şiddetli kanamalar olabilir. Kanayan hastalarda klinik seyir fataldir. Kanayan gastroduodenal ülserle gelip lösemi tanısı alan hastalar vardır. Peptik ülseri olan lösemilerde kanama insidensi artar. Kanama, peptik ülserden veya lösemik infiltrasyon üzerindeki nekroza olabilir. Kanamalar daha çok akut lösemilerde görülmektedir. Akut

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları

** Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları

Anabilimi Hematoloji Bilimi Öğretim Üyesi

Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

lösemilerde trombositopeninin ve dissémine intravasküler koagülasyonun sıklıkla bulunuşu, kanamaların insidensini arttıran faktörlerdir¹⁶⁻¹⁷.

3) Fungus enfeksiyonları: Midede moniliasis özofagustakinden azdır. Bazı serilerde % 4 olarak bildirilmiştir¹⁷.

4) Agranülositik lezyonlar: Midede çok nadir olarak otopsielerde saptanabilir. 148 otopsilik bir seride bir olguda saptanmıştır.

İNCE BARSAKLAR

Lösemilerde ince barsak lezyonlarının sıklığı duodenumdan terminal ileuma doğru artar. İnce barsaklarda genellikle iki tip lezyon saptanır^{8,11,13,17},

1) Hemorajik lezyonlar: Peteşiden hemorajik nekrozlara kadar çeşitli hemorajik lezyonlar görülebilir. Bazen kanama olmasına karşın klinik belirti yoktur. Literatürde klinik olarak kanama saptanmayan, fakat otopside kanamadan öldüğü anlaşılan olgu sayısı az değildir.

2) Lösemik infiltrasyon: Mikroskopik veya makroskopik infiltrasyonlar şeklinde olabilir. Plağa benzer kalınlaşmalar, yüksek nodüler lezyonlar ve polipoid kitleler siktir. Bu infiltrasyonlar üzerinde nekroz ve kanama gelişebilir. Perforasyon olabilir. Nadiren diffüz infiltrasyon olur. Özellikle akut stem celi lökemiada ince ve kalın barsaklarda diffüz infiltrasyon görülebilir. Bu olgularda tanı barsaktan alınan biyopsi ile konur¹⁰⁻¹⁷.

Çok nadir de olsa lösemilerde protein kaybet-tiren enteropatiler de rapor edilmiştir.

Bazofilik lösemili olgularda hiperklorhidri, hiperhistaminemi ve duodenumda Zollinger-Ellison Sendromunda olduğu gibi multipl ülserler saptanmıştır^{14,25}. Kronik myelositik lösemide hiperhistaminemi ve hiperklorhidri olabildiği gösterilmiştir^{5,21,25}.

KALIN BARSAKLAR:

Lösemilerde kalın barsaklarda ince barsaktakilere benzer lezyonlar olur. Plak şeklinde kalınlaşmalar, nodul veya polipler şeklinde lösemik infiltrasyonlar gelişebilir, nadiren diffüz infiltrasyon saptanır. Yüksek nodüler lezyonlar intususepsiyon ve intestinal obstrüksiyon yapabilirler. Lenfositik lösemilerde infiltrasyon genellikle mukoza ve submukozadadır. Myelositik lösemilerde, kalın barsak duvan lokal veya diffüz şeklinde infiltre olur. KLL'de rektumda ve sigmoidde nadiren polipoid kitleler oluşabilir. Lösemik infiltrasyonlarda nekroz ve ülserler gelişebilir. Bunlar kanayabilir, hematoçezya veya melena ortaya çıkar. Çocuklarda rektal kanamaların 1/4'ünün lösemik infiltrasyonlardan olduğu bildirilmiştir. Literatürde diffüz lösemik infiltrasyonlardan olan kanama nedeni ile subtotal kolektomi yapılan vaka-

lar da vardır^{8,11,17,20}.

Kolondaki lösemik infiltrasyonların radyolojik bulguları şu şekilde olabilir.

- Kolonda polipoid mukozal pattern.
- intususepsiyon ve karsinomayı taklit eden obstrüksiyon.
- Predivertiküler görünüm izlenimi veren mukozal kalınlaşmalar ve irrégularité.
- Lokalize olmuş kolonik perforasyon ve diffüz divertikülozis.
- Belirgin ülseratif proses.

Akut lösemili çocuklarda ve erişkinlerde pnömatisis sistoides intestinalis bildirilmiştir. Bulantı, kusma, ishal, barsak seslerinde azalma, karın ağrısı, distansiyon, hassasiyet şeklinde klinik belirti ve bulgular verir. Direkt karın grafisinde multipl, üzüm benzeyen kabarcıklar veya yan projeksiyonda iç içe halkalar şeklinde görülür. İnce barsaklarda da pnömatisis sistoides intestinalis olabilir. Tedavi, primer hastalığa yönelik, yani antilösemiktir. Antibiyotik vermek faydalı olabilir⁷.

Lösemilerin seyrinde psödomembranöz enterokolitis gelişebildiği de bildirilmiştir. Milligan ve Kelly'nin beş olgusunda, psödomembranöz enterokolit gelişmesinin nedeni olarak Clindamycin suçlanmıştı¹². Bu nedenle Clindamycin'in lösemik hastalarda, spesifik endikasyon olmadıkça kullanılmaması önerilmektedir.

ANOREKTALLEZYONLAR

Lösemilerde anorektal bölgede, sterkoral ülserler, agronülositik ülserler, hemorajik nekrozlar, peteşi ve ekimozlar, monial ülserler, lösemik infiltrasyonlar ve perianal, perirektal apseler gelişebilir^{8,10,15,17,20}. Anorektal lezyonlarla gelip, lösemi tanısı alan olgular vardır. Bazı olgularda, anorektal lezyon, lösemik prosesin gastrointestinal sistemde yerleştiği tek bölgedir. Bazı serilerde lösemide anorektal lezyon insidansı % 25 olarak bildirilmiştir²⁰.

Anorektal lezyonlar endoskopik olarak ülere nodüller, polipoid kitleler, geniş infiltre mukoza (brain like) ve spontan kanamalar şeklinde gözlenebilir. Lösemik lezyonlar, hemoroid, rektal epitel-yomalar, adenomalar ve ülseratif kolitle karışabilir. Kesin tanı için endoskopik biyopsi gerekir. Fakat durdurulamayan kanamalara neden olması bakımından tehlikeli de olabilir. Antilösemik tedavi ve lokal radyoterapi ile lezyonlar küçülür ve kaybolabilir.

Anorektal lezyonlardan en kötü prognoza sahip olanı perianal ve perirektal apselerdir. Bazen apseler genişler ve dissémine olur, hastaların çoğu ölür. Bu şekilde yaygınlaşan perianal apse, bir olguda abdominoperineal rezeksiyonla tedavi edilmiştir. Perianal ve perirektal abseler, bu cins lösemide görülebilirse de en çok akut monositik lösemide bildirilmişlerdir^{17,20}.

Diyare, kabızlık, gastrointestinal kanama, özellikle hemoroid gibi gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, mukozada küçük yırtıklara sebep olur. Buradan bakteriler invaze olur. Fagositik hücrelerin yokluğu, lösemik infiltrasyonlarla değişikliğe uğramış mukoza muramidaz aktivitesi artması, sitotoksik ilaçlar gibi faktörler apse formasyonunu kolaylaştırır.

Anorektal enfeksiyonlarda yüksek morbidite ve mortaliteyi önlemek için erken tanı, uygun tedavi ve özellikle enfeksiyonu önleyici yaklaşımlar gereklidir. Tanı zordur. Çünkü granülositopeni nedeniyle pü yoktur. Dikkatli rektal digital muayene gerekir. Tedavi de genellikle başarısızdır. Kültür sonuçlarına göre uygun antibiyotik verilmeli, kültür sonuçları alınmaya kadar ampirik olarak geniş etkili sistemik antibiyotikler tatbik edilmelidir. Nonabsorbabl antibiyotiklerle flora azaltılabilir. Abseler drene edilmelidir. Drene edilmezse bakteriemi oluşur.

AKUT KARIN SENDROMLARI

Lösemik hastalarda bazen akut karın tablosu ile karşılaşılabilir^{1, 2, 3, 23, 26}. Akut karın nedenleri akut apandisit, karaciğer ve böbrek apsesi, intestinal obstrüksiyon, pankreatitis, safra taşı, tiflitis olabilir. 148 kişilik bir seride otopside 10 (% 7) hastada bakteriel peritonit saptanmıştır¹⁷. Bunların üçü süpüre apandisit, üçü ruptüre kolona, ikisi karaciğer apsesine, ikisi terminal ileumdaki agranülositik apsesin perforasyonuna bağlı idi. Perforasyonlar genellikle terminal ileumdan ve apendiksten, nadiren de solid organlardan olur ve genellikle fataldir. Çünkü çoğu zaman cerrahi tedavi imkan dahilinde değildir¹⁷. Meckel divertikülü ve diğer divertiküllerin lösemik infiltrasyonuna bağlı perforasyonlar da bildirilmiştir¹⁷.

Gastrointestinal sistemde nodüller, kitle şeklindeki lösemik infiltrasyonlar ve büyümüş lenf nodüllerinin dıştan baskısı obstrüksiyonlara neden olabilir. Akut lösemili bir olguda laparotomi sonucu oluşan adezyonlara bağlı obstrüksiyon bildirilmiştir. Akut kolanjitise bağlı akut karın, hemorajik proktite bağlı perforasyonsuz akut karın ve peritonit gelişen olgular da literatürde yer almaktadır^{9, 15, 23}.

Lösemilerde görülen en sık akut kann sebebi akut apandisit^{17, 23, 24, 26}. Akut hemorajik ve akut gangrenöz apandisit gelişebilir, perfore olarak peritonite yol açabilir. Apendiksin lösemik infiltrasyonu da akut karın tablosuna yol açar ve bazen lösemi tanısı, apendiksin patolojik incelenmesi ile konur.

Tiflitis (çekal inflamasyon), özellikle çocuklarda önemli bir akut karın sebebidir. Patojenezinde lösemik infiltrasyon, kanama ve enfeksiyon vardır. Erişkinlerde de tiflitis bildirilmiştir¹.

Lösemilerde psödo akut karın tablosu geliştiği

de bildirilmiştir^{2, 17}. Bunlarda akut karına neden olacak herhangi bir anatomik lezyon olmadığı halde akut karın tablosu vardır. Laparatomide veya otopside akut kann nedeni bulunamaz. Psödo akut karının nedeni, muhtemelen barsağa toksik tesir veya vasküler yatağın bozulması ile otonom sinir sisteminin disfonksiyonu veya inkoordinasyonudur.

özet olarak lösemilerde akut kann sebepleri şunlardır:

- 1) Akut apandisit^{2, 24, 26}.
- 2) Tiflitis¹
- 3) Gastrointestinal perforasyon¹³
- 4) Intestinal obstrüksiyon^{17, 18}
- 5) Solid organ apseleri perforasyonu¹⁷
- 6) İntususepsiyon¹⁸
- 7) Safra taşı⁹
- 8) Akut kolanjitis⁹
- 9) Pankreatitis¹⁷
- 10) Peritoneal peteşilere bağlı peritoneal irri-tasyon¹⁷
- 11) Dalak infaktı, perisplenitis ve dalak rüptürü¹⁹.
- 12) Psödo akut kann²

Lösemilerde akut kann meydana çıktığında görülen belirti ve bulgular şöyle özetlenebilir: Ağrı vardır, daha çok sağ alt kadrantadır. Kusma % 81 olguda görülür. Rebound hassasiyet % 69 olguda, ateş olguların tümünde, abdominal distansiyon % 62,4 olguda bildirilmiştir. % 31 olguda barsak seslerinde azalma, % 25 olguda barsak seslerinde kaybolma saptanmıştır^{8, 17, 23}.

Bazı antilösemik ilaçların toksik etkileri akut kannı taklit edebilir³.

Beyaz küre sayısının ayırıcı tanıda yeri yoktur. Trombosit sayısı bilinmelidir. Çünkü operasyondan önce trombosit transfüzyonu gerekebilir. Ayırıcı tanıda baryumla radyolojik inceleme faydalı olur. Akut apandisiti çocuklarda ileoçekal bölge nekrotizan enteropatisinden ayırmak gerekir, özellikle tiflitis ayırmada radyolojik bulgular faydalıdır. Tiflitisin radyolojik bulguları : a) Direkt filmde sağ alt kadranda gaz yoktur, b) Baryumlu grafilerde; çeşitli derecede çekal distansiyon, mukozada ödem ve iritabilite görülebilir, ileum ve apendiks normaldir, bazen ileum, çekuma veya periçekal inflamasyona doğru yer değiştirebilir¹.

Lösemilerde akut karın geliştiğinde konservatif tedavi uygulanırsa sonuç daima fataldir. 1975'ten beri uygulanan ağırsif cerrahi girişimle olguların % 50'sinde ömrün uzadığı gösterilmiştir^{3, 16}. Tanı konunca hasta 24 saat içinde ameliyat edilmelidir. Ameliyattan önce sıvı, elektrolit dengesi düzenlenir, gerekirse kan ve platelet süspanسیونları verilir. Ameliyattan sonra da hasta dikkatle izlenir. Elektrolit dengesi, kan ve platelet ihtiyacı sağlanır, antibiyotik verilir. Pelvik apse yönünden kontrol edilir.

KAYNAKLAR

1. Del Fava, R.L.; Cronin, T.G.: Typhlitis complicating Leukemia in an Adult: Barium Enema Findings, *Am.J. Roent.* 129:347, 1977.
2. Dündar, S.; Çelik, C; Müftüoğlu, E.: Pseudoacute abdomen in lymphoblastic leukemia, *Hacettepe Bulletin of Medicine-Surgery*, 7(3): 156, 1974.
3. Exelby, P.R.; Ghandchi, A.; Lansigan, N.; Schwartz.E.: Managment of the acute abdomen in children with leukemia, *Cancer*, 35:826, 1975.
4. Everett, C.R.; Haggard, M.E.; Levin, W.C.: Extensive Leukemic infiltration of the gastrointestinal tract during apparent remission in acute leukemia, *Blood*, 22(1): 92, 1963.
5. Gilbert, H.S.; Warner, R.R.P.; Wasserman, L.R.: A study of histamine in myeloproliferative diseases. *Blood*, 28(6): 795, 1966.
6. Givler, R.L.: Esophageal Lesions in Leukemia and Lymphoma, *Am.J.Dig.Dis.* 15(1): 31, 1970.
7. Jaffe, N.; Carlson, D.H.; Vawter, G.F.: Pneumatosis Cystoides intestinalis in acute leukemia, *Cancer*, 30: 239, 1972.
8. Kirshbaum, J.D.; Preuss, F.S.: Leukemia, A clinical and pathologic study of one hundred and twenty-three fatal cases in a series of 14,400 necropsies, *Arch. Int.Med.* 71:77 7, 1943.
9. Kosloke, A.M.: Acute abdomen due to acute cholangitis in a leukemic child, *Pediatrics*, 56(3): 469, 1975.
10. Limberakis, A.J.; Mossier, J.A.; Roberts, L.; Jackson, D.C.; Thompson, W.M.: Leukemic infiltration of the colon, *A.J. Roent.* 131: 725, 1978.
11. Luban, N. L. C.; Miller, D.R.; Mouradian, J., intestinal perforation during remission of acute lymphoblastic leukemia, *J.Ped.* 94(3): 409, 1979.
12. Milligan, D.W.; Kelly, J.K.: Pseudomembranous colitis in a leukemia unit; a report of five fatal cases; *J. clin. Path.* 32:1237, 1979.
13. Moore, T. C.; Finklestein, J. Z.; Lockman, R.; Hirose.F.: Spontaneous perforation and closure of the small intestine in association with childhood leukemia, *J.Ped. Surg.* 10(6): 955, 1975.
14. Olinger, E. J.; Mc Carthy, D. M.; Young, R. C.; Gardner, J. D.: Hyperhistaminemia and hyperchlorhydria in basophilic granulocytic leukemia, *Gastroenterology*, 71:667,1976.
15. Paterson, F.W.N.: Abdominoperineal resection in acute myeloblastic leukemia, *Brit.M.J.*, 1:1124, 1976.
16. Price, H.I.: Gastrointestinal haemorrhage associated with leukemic infiltration of the stomach, *S.Afr.Med.J.*: 56(10):410, 1979.
17. Prolla, J. C.; Kirshner, J. B.: The Gastrointestinal lesions and Complications of the Leukemias. *Ann. Int.Med.* 61:1084, 1964.
18. Rabin, M.S.; Bledin, A. G.; Lewis.D.: Polypoid Leukemic Infiltration of the large bowel, *Am.J.Roent*, 131:723, 1978.
19. Rosier, R.P.; Lefer, L.G.; Myers, F.: Spontaneous rupture of the spleen in hairy cell leukemia, *Arch. Path.Lab.Med.* 101, 557, 1977.
20. Schimpff, S.C.; Wiernik, P.H.; Block, J.B.: Rectal abscesses in cancer patients, *Lancet*, 21:844, 1972.
21. Shimkin, M.B.; Bierman, H.R.; Low-Ber, B.V.A.; Wheeler, P.M.; Goetzl, F.R.: Blood histamine in myelogenous leukemia, *Cancer*, 4:570, 1951.
22. Stratemeier, P.H.: Massive esophageal hemorrhage in leukemia, *Am.J.Roent.* 129:1106, 1977.
23. Suprun, H.; Manelis, G.: Acute abdominal symptoms in a patient with myelogenous leukemia, *Israel J.Med. Sci.* 2:807, 1966.
24. Ver Steeg, K.; Laselle, A.; Ratner, I.: Appendicitis in Acute leukemia, *Arch. Surg.* 114:632, 1979.
25. Youman, J.D.; Taddeini, L.; Cooper, T.: Histamine excess Symptoms in basophilic chronic granulocytic leukemia, *Arch. Intern.Med.* 131:560, 1873.
26. Yıldız, A.; Dündar (Kaldırım), S.; Oto, ö.; Ruacan, Ş.: Diabet insipid tanısı alan bir akut lösemi olgusu, *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(4): 409, 1980.