

Kemoterapi Sonrası Gelişen Kardiyak Komplikasyonlar: İki Olgu Sunumu

Dr. Tamer AKBULUT, Dr. Tuba BİLSEL, Dr. Şennur Ünal DAYI, Dr. Enis OĞUZ, Dr. Sait TERZİ, Dr. Nurten SAYAR

Şiyami Ersek Kalp Damar Cerrahisi Merkezi Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

ÖZET

Kemoterapi uygulamalarının ve protokollerinin artması kardiyak komplikasyonların daha sık görülmesine neden olmuştur. Bu makalede kemoterapi sonrası göğüs ağrısı ve elektrokardiyografi değişiklikleriyle kardiyoloji kliniğimizde izleme alınan iki ayrı olgu ele alınmıştır. Her ikisinin de koroner arterleri anjiyografik olarak normal bulunan olgularımızda; kolon kansinomu nedeniyle 5-Fluorouracil kullanımı sonrası vazospastik angina pectoris ve over kansinomu nedeniyle siklofosamid+cisplatin tedavisi sonrası fatal olmayan toksik miyokardit tanıları konuldu. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 654-657

Anahtar kelimeler: Kemoterapi, kardiyak komplikasyon, miyokardit.

Son yıllarda kemoterapi uygulamalarının artması, beraberinde komplikasyonların da artmasına neden olmuştur. Bunlar içerisinde kardiyolojik komplikasyonlar önemli bir yer tutmaktadır. Kemoterapi sonrası görülen sol ventrikül yetersizliği, akut koroner sendrom ve toksik miyokardit tabloları ana klinik durumları oluşturur (1). Bu makalede kemoterapi sonrası göğüs ağrısı ve beraberinde elektrokardiyografi (EKG) değişikliği nedeniyle izlenen iki ayrı olgu sunulmuştur.

OLGU 1

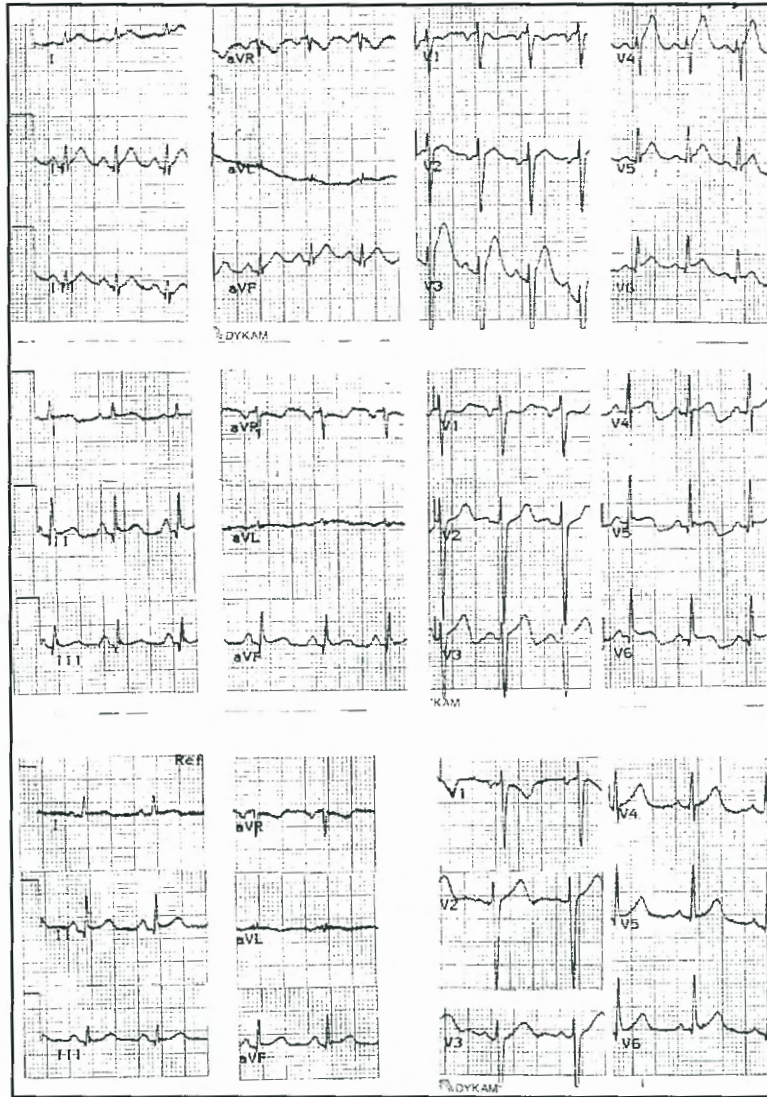
Yirmi dakika süren göğüs ağrısı nedeniyle acil servisimize başvuran 47 yaşındaki kadın hastanın çekilen EKG'sinde, V3-V6 derivasyonlarında 0,15-0,3mV ST yükselmesi (şekil 1) üzerine koroner yoğun bakım ünitesine alındı. Hastanın 1 ay önce kolon kansinomu nedeniyle ameliyat olduğu ve 1gr/gün 5-Fluorouracil (5-FU) ile tedavi aldığı öğrenildi. Hastanın aynı gün sabah saatlerinde 4. kemoterapi kürü sırasında da göğüs ağrısı olduğu ve çekilen EKG sonrası kemoterapinin durdurulduğu, ayrıca sorgulandığında ilk üç kemoterapi kürü sırasında da baskı tarzında göğüs ağrısı şikayeti olduğu, ancak uzun sürmediği, bunun dışında daha önce herhangi bir kardiyak yakınıması olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde kardiyovasküler yönden bir özellik saptanmadı. Ağrının başlamasından 30

dakika ve 1 saat sonra alınan CPK-MB ve Troponin I değerleri normal bulundu. Hastanın şikayeti oral asetilsalisilikasit ve sublingual nitrat ile geriledi. Ancak ST yüksekliği koroner yoğun bakım ünitesine alınmasından 30 dakika sonra izoelektrik hata dönmedi. Son bir ay içinde majör cerrahi operasyon geçirdiği için trombolitik tedavi kontrendike olan hasta gerekirse anjiyoplasti uygulanmak üzere hemodinami laboratuvarına alındı. Koroner anjiyografi sırasında göğüs ağrısı olmayan hastanın, koroner arterleri ve sol ventrikülografisi normal bulundu. Anjiyografi sonrası göğüs ağrısı ve ST yüksekliği tekrar eden ve vazospastik angina pectoris düşünülen hastanın, göğüs ağrısı intravenöz 25mgr diltiazem ile kontrol altına alındı ve ST yüksekliği izoelektrik hata döndü. Tedaviye intravenöz nitrat infüzyonu ve oral diltiazem (180mgr/gün) ile devam edildi ve ağrı tekrarlamadı. Ertesi günü yapılan ekokardiyografik inceleme normal sınırlar içerisinde bulundu. Hasta kardiyak enzimlerinde yükselme olmadan yatışının 7. günü taburcu oldu.

OLGU 2

Altı ay önce over kansinomu nedeniyle ameliyat olan 39 yaşındaki kadın hasta 7. kür kemoterapi (Siklofosamid 1gr/gün + Cisplatin 150mgr/gün) sonrasında bulantı, kusma ve göğüs ağrısı şikayetleriyle nedeniyle kadın doğum kliniğine yatırıldı. Hastanın fizik muayenesinde genel durum iyi, şuur açık, kan basıncı 110/70mmHg, nabız dakika sayısı 80 ve ritmik, kalp ve solunum sesleri doğal bulundu, retrosternal göğüs ağrısı nedeniyle sıkıntılı olduğu gözlemlendi, EKG'de, sinuzal ritm QRS aksı frontal planda +45°, P aksı frontal planda +55°, QT mesafesi uzamış (540 msn), DI, DII, DIII, aVF ve V4-6 derivasyonlarında geniş negatif T dalgaları dikkati çekti (Şekil 2). Laboratuvar tetkiklerinde: Hemogloblin: 11gr/dl, hematokrit: %31,9, lökosit: 3000/mm³, trombosit: 67000/mm³, kan şekeri: 92 mgr/dl, kreatinin: 1,86 mgr/dl, üre: 42 mgr/dl, K: 2,1mEq/lt, Na: 133mEq/lt, Cl: 94mEq/lt, kalsiyum: 7,57mgr/dl, ALT: 16U/lt, AST:22U/lt, CPK-MB:144U/lt, Troponin I: 0,73ng/ml (normal değeri<0,4ng/ml), total kolesterol 213mgr/dl, HDL-kolesterol 34mgr/dl, LDL-kolesterol 150mgr/dl, trigliserit 147mgr/dl bulundu. Kardiyak enzimlerdeki yükselmenin doğrulanması amacıyla tekrar kan alındı, aynı şekilde yüksek bulunması üzerine, hasta koroner yoğun bakım ünitesine nakledildi. Hastanın hiç sigara içmediği, ailesinde erken yaşta koroner kalp hastalığı hikayesi bulunmadığı öğrenildi. Yapılan ekokardiyografik incelemede sol ventrikül çapları ve duvar kalınlıkları normal bulundu, sol ventrikül kasılmalarının global olarak hafif hipokinetik (EF=%45) ve mitral kapak diyastolik E/A akım oranının<1 olduğu tespit edildi, perikardiyal efüzyon görülmedi. Kemoterapi sonrası akut koroner sendrom dü-

Alındığı tarih: 3 Haziran, revizyon 27 Ağustos 2002
Yazışma adresi: Dr. Tamer Akbulut, Tekel cad. Bayındır sok.
Feriha Özyuva sit. 1/A-37, Kartal, İstanbul
Tlf: (0216) 387 2412



Şekil 1. Kolon kansinomu nedeniyle 5-Fluorouracil kullanan hastanın, ağrı sırasındaki (üstteki ilk iki trase) ve çıkış EKG'leri. Ağrı sırasında V3-6 derivasyonlarda 0,15-0,3 mV ST yükselmesi dikkati çekmekte, buna karşın çıkış EKG'si ise normal sınırlardadır.

şünülen hastaya asetilsalisilikasit, intravenöz heparin, nitrat başlandı ve elektrolit replasman tedavisine devam edildi. Hastanın göğüs ağrısı yakınmasının geçmemesi üzerine 10 dakika tirofiban infüzyonu sonrası gerekirse anjiyoplasti düşünülerek, koroner anjiyografi uygulandı. Koroner arterlerin anatomik olarak tamamen normal olduğu, sol ventrikül kavitesinin normal genişlikte olmakla birlikte diffuz hipokinetik olduğu belirlendi. Ejeksiyon fraksiyonu %46 idi. Koroner akımlarda herhangi bir patoloji söz konusu değildi. Hastanın klinik bulgularının miyokardite bağlı olduğu düşünülerek, antiiskemik ilaçlar, heparin ve antiagregan tedavi kesilerek, semptomatik tedavi uygulandı. Ertesi gün elektrolit replasmanı sonrası serum K düzeyi 3,4mEq/lit olmasına rağmen EKG değişiklikleri sebat etmekteydi. Semptomatik tedavi sonrası şikayetleri azalan hastanın, EKG bulgularının ve kardiyak enzimlerinin üçüncü günden itibaren normale dönmeye başladığı gözendi. Yatışının 6.günü yapılan ekokardiyografik incele-

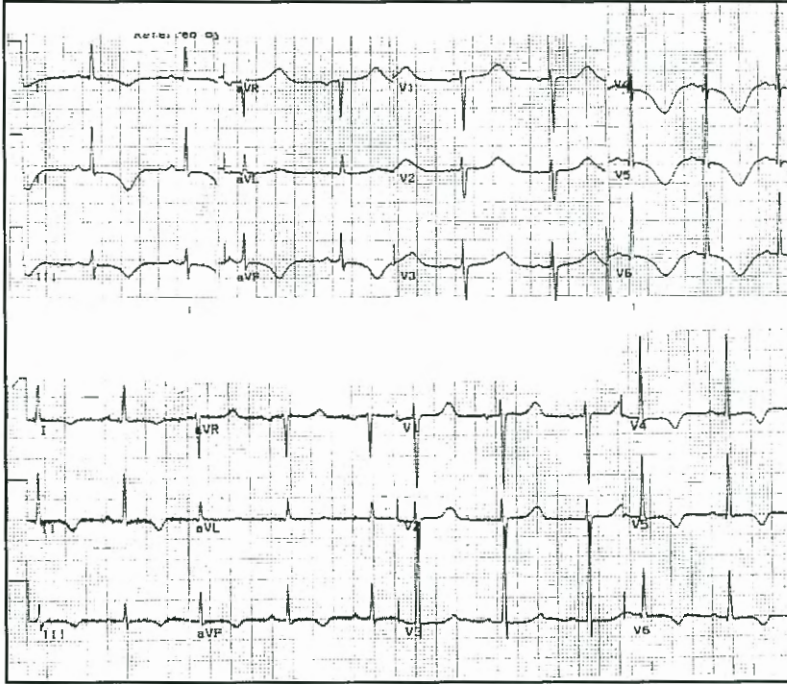
mesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %53 idi, diğer bulgular (Mitral kapak E/A akım oranı>1) normale dönmüştü. Hasta yatışının 7. gün çıkarıldı. Çıkışının 2. haftasında yapılan talyum miyokard perfüzyon sintigrafisinde herhangi bir defekt gözlenmedi.

TARTIŞMA

Klinikte kemoterapiye bağlı çeşitli kardiyak komplikasyonlara rastlanılabilir. Bunlardan en bilineni ve en sık karşılaşılanı antrasiklinlerin, özellikle de doxorubicin kullanımı sonrası doza bağlı olarak oluşan direkt miyokardiyal toksisitedir. Bu tabloda çeşitli derecelerde miyokardiyal fonksiyon kaybı ortaya çıkar ve tedavide dijital glikozidleri ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı önerilmektedir (1). Daha seyrek görülen ancak ölümcül sonuçlanabilen bir diğer toksisite, 5-FU kullanımına bağlı koroner arteriyel spazm oluşmasıdır (1-3). Bu klinik tablodan 5-FU ve metabolitlerinin neden olduğu endotelial disfonksiyon sorumlu tutulmuştur (2-4). Endotelial disfonksiyonun, vazokonstriktör madde olan endotelin-1 salınımında artma ve vazodilatatör prostasiklin salınımında azalma sonucunda geliştiği düşünülmektedir (3,4). Fluorouracil tedavisine bağlı kardiyak toksisite oranı %1,2-18 arasında bildirilmiştir (5). En sık komplikasyonlar ilk kür sırasında görülmek-

tedirler Koroner arter spazmı, 5-FU kullanımı sonrası normal koroner arterlerde görülebileceği gibi, daha önceden mevcut olan aterosklerotik bir plağın yırtılmasına neden olarak, kararsız koroner sendrom tablosuna neden olabilir (5). Bizim vakamızda da ilk 5-FU kürü sonrası anginal şikayetler ortaya çıkmış ve 4.kürde varyant angina pectoris karakteri olarak kalsiyum antagonistleri ve nitratlarla tedaviye yanıt alınmıştır. Olgumuzun koroner arterlerinde anjiyografik olarak gözlenebilen aterosklerotik lezyona rastlanmamıştır.

Özellikle yüksek doz siklofosamid kullanımı sonrası görülen bazen ölümcül olabilen hemorajik miyo-



Şekil 2. Over karsinomu nedeniyle siklofosfamid ve cisplatin kullanan hastanın, hastanemize giriş EKG'sinde QT mesafesi uzamış ve DI, DII, DIII, aVF, V4-6 derivasyonlarında geniş, derin negatif T dalgaları çekmekte olup; çıkış EKG'sinde T dalgası genişlik ve amplitüdlerinin belirgin azaldığı gözlenmektedir.

kardit vakalarına literatürde çok daha seyrek olarak rastlamak mümkündür (6,7). Sol ventrikül duvar kalınlıklarında artma, hemorajik perikardit, kardiyak tamponad ve geri dönüşsüz kardiyak arrest görülen bu klinik tablonun, postmortem incelemesinde intramiyokardiyal yaygın hemoraji gözlenmiştir (6). Siklofosfamid tedavisine bağlı miyokarditlerde, serum troponinlerdeki artışın tanıda hassas ve özgün bir belirteç olduğu bildirilmiştir (6-8). Yüksek doz (7gr/m²) siklofosfamid tedavisi alan 16 meme kanseri vakasının takip edildiği bir çalışmada, hiç bir vakada kardiyak enzimlerde yükselme görülmemiş ancak, bazı vakalarda EKG'de geçici QRS voltaj kaybı ve/veya ST anormallikleri ve ekokardiyografik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normalin altına inmeden, sol ventrikül çaplarında geçici artma ve sol ventriküler diyastolik disfonksiyon (mitral kapakta E/A oranının <1 olması) bulguları elde edilmiştir (8). Yazarlar bu durumu miyokard hücre yıkımı olmadan, geçici miyosit membran fonksiyon bozukluğuna bağlı interstisyel ödemle açıklamışlar ve yüksek doz siklofosfamid tedavisinin güvenilirliğini savunmuşlardır (8). Alışılmış dozda uygulanan siklofosfamid sonrası ve cisplatin kullanımına bağlı ilacın vazospastik etkisine bağlanan akut koroner sendrom

ve miyokard infarktüsü vakalarına da literatürde rastlamak mümkündür (9-13). Bu bilgilerden yola çıkarak ikinci olgumuzda siklofosfamid ve cisplatin kombinasyonuna bağlı, fatal olmayan miyokardit oluştuğunu düşündük. EKG değişikliklerini miyokarditle birlikte elektrolit bozukluklarına bağlamak mümkündür. Kemoterapiye bağlı toksik nefropati sonrası poliüri nedeniyle ve uzun süreli kusmaya bağlı elektrolit kaybı oluşabilir. Hipokalsemi durumunda QT uzaması ve hipokalemiye negatif T dalgaları gözlenebilir (14). Olgumuzda miyokardit görüşünü destekleyen bulgular, kemoterapiden 1 hafta sonra gelişen klinik tabloda, kardiyak enzimlerde belirgin yükselme ve geçici hafif miyokardiyal fonksiyon kaybı ve miyokardiyal perfüzyonunun normal olmasıdır. Semptomatik tedaviye yanıt veren ve bu

yüzden miyokard biopsisi yapılmayan hastamızda, olasılıkla literatürde siklofosfamid kullanımı sonrası bildirilen çok hafif ve ağır klinik formların arasında yer alan bir miyokardit şekli söz konusudur. Cisplatin'e bağlı koroner spazm düşünülmemesinin sebebi ağrı sırasında çekilen EKG'lerde ST yüksekliğine rastlanılmaması ve EKG bulgularının saatler boyu sabit seyretmesi ve daha sonraki incelemede miyokardiyal perfüzyon defekti görülmemesidir.

Sonuç olarak kemoterapi sonrası akut koroner sendrom kliniğiyle acil servise başvuran olgularda vazospastik angina pectoris ve toksik miyokardit tanılarını da hatırlamak gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Brestescher C, Patuier P, Farge D: Chemotherapy and cardiotoxicity. Ann Cardiol Angiol 1995; 44:443-7
2. Tutku A, İnanlı S, Caymaz O, Ayanoğlu E, Duman D: Cardiotoxicity of 5-Fluorouracil: two case reports. Auris Nasus Larynx 2001; 28:193-6.
3. Porta C, Moroni M, Ferrari S, Nastasi G: Endothelin-1 and 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. Neoplasma 1998; 45:81-2
4. Cwikiel M, Eskilsson J, Albertsson M, Stavenow L: The influence of 5-fluorouracil and methotrexate on vas-

cular endothelium. An experimental study using endothelial cells in the culture. *Ann Oncol* 1996; 7:731-7

5. Prunier F, Monsequ J, Coutant G, Ollivier JP: Emergency coronary angioplasty following treatment with 5-fluorouracil. *Rev Med Interne* 2000; 21:439-44

6. Miura Y, Ueda M, Kondou Y, et al: Sudden cardiac tamponad due to hemorrhagic myocarditis after preconditioning marrow transplantation with cyclophosphamide in a patient with aplastic anemia. *Rinsho Ketsueki* 1997; 38:526-31

7. Birchall IW, Lalani Z, Venner P, Hugh J: Fatal hemorrhagic myocarditis secondary to cyclophosphamide therapy. *Br J Radiol* 2000; 73:1112-4

8. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, et al: Serum cardiac troponin I levels and ECG/Echo monitoring in breast cancer patients undergoing high-dose (7g/m²) cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:277-82

9. Federman DG, Henry G: Chemotherapy-induced myocardial necrosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Respir Med* 1997; 91:565-7

10. Berliner S, Rahima M, Sidi Y, et al: Acute coronary events following cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Invest* 1990; 8:583-6

11. Gerl A: Vascular toxicity associated with chemotherapy for testicular cancer. *Anticancer Drugs* 1994; 5:607-14

12. Fukuda M, Oka M, Itoh N, et al: Vasospastic angina likely related to cisplatin-containing chemotherapy and thoracic irradiation for lung cancer. *Intern Med* 1999; 38:436-8

13. Rodriguez J, Collazos J, Gallardo M, Hernando G: Angina pectoris following cisplatin, etoposide and bleomycin in a patient with advanced testicular cancer. *Ann Pharmacother* 1995; 29:138-9

14. Fisch C: Electrocardiography. The ECG and electrolyte abnormalities. Braunwald E (ed). *Heart Disease*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1997; p.141-2