

Olgu Sunumu

Kronik Lenfositik Lösemide Fludarabin'e Bağlı Tümör Lizis Sendromu: Bir Olgu Sunumu

Cengiz Demir*, Murat Atmaca**, Mehmet Fatih Özbay***, Eyüp Taşdemir***, Murat Alay***

Özet

Genellikle histolojik olarak agresif tümörlerde gözlenen tümör lizis sendromu kronik lenfositik lösemide oldukça nadirdir. Malignite tipi, dolaşımdaki yüksek tümör hücre sayısı ve büyük tümör kitlesi gibi bazı tümör ilişkili faktörler, altta yatan böbrek yetmezliği gibi bireysel faktörler ve kullanılan antikanser rejimlerin tipi ve yoğunluğu tümör lizis sendromu için tanımlanmış risk faktörleridir. Fludarabin kronik lenfositik lösemili hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılan bir pürin analogudur. Kronik lenfositik lösemili hastalarda fludarabin tedavisine bağlı akut böbrek yetmezlikli tümör lizis sendromu oldukça nadir bir komplikasyondur. Biz burada fludarabin infüzyon tedavisi sonrası tümör lizis sendromu görülen bir kronik lenfositik lösemili olgu sunduk.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, tümör lizis sendromu, fludarabin.

Kronik lenfositik lösemi (KLL) sıklıkla ileri yaşlarda görülen bir lösemi formudur. İnsidansı 100000'de 5 olan bu hastalığın median tanı yaşı 70'dir (1). Bu hastalığın erken evrelerinde tedavi verilmesinin yaşam süresi üzerine kesin bir etkisi gösterilemediğinden dolayı tedavi ileri evre hastalığı olanlara verilmektedir. Son yıllara kadar steroidle birlikte veya steroidsiz sitotoksik ajanların kombine edilmesi standart tedaviyi oluşturuyordu. Ancak tam remisyon bu tedavi şeklinde nadiren görülür (1-3). KLL tedavisinde fludarabin ilk seçenek veya ikinci seçenek ajan olarak kullanılmaktadır. (4) Kemoterapi veya radyoterapi gibi sitotoksik tedavilerden sonra veya spontan olarak tümör yükünün fazla olduğu veya turnover'in hızlı olduğu malignitelere tümör lizis sendromu (TLS) gelişebilmektedir (5).

KLL de tedavi ilişkili tümör lizis sendromu (TLS) nadirdir ve literatürde olgu sunumları şeklinde bulunmaktadır. Burada fludarabin tedavisi sonrası TLS gelişen KLL'li bir olgu sunuldu.

Olgu

72 yaşında erkek hasta. Boynunda şişlik, gece terlemesi, ateş, iştahsızlık, kilo kaybı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın hikayesinde üç yıl önce kronik lenfositik lösemi tanısı aldığı, iki yıl ilaçsız takip edildiği öğrenildi. Başvurusundan bir yıl önce hastanın konstitüsyonel semptomlarının artması, lökosit sayısının bir yılda ikiye katlanması ve hastada kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemi gelişmesi sebebiyle klorambusil ve metil prednizolone başlanmıştı. İlaç tedavisini düzenli kullanmayan ve rutin kontrollerine düzenli gelmeyen hastanın mevcut şikayetlerinin uzun zamandır olduğu ve son birkaç aydır bu şikayetlerinin arttığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde: genel durum orta, şuur açık, tansiyon arteriyel 130/70 mmHg, nabız 76/dakika idi. Boyunda en büyüğü 3x4cm çapında olmak üzere submandibular, submaksiller multipl hareketli ağrısız lenfadenomegaliler mevcuttu. Batın muayenesinde hepatosplenomegalisi olmayan olgunun laboratuvar tetkikleri Tablo-1 de gösterilmiştir. Hastaya uygun hidrasyon

*YYÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji ABD, Van.

**YYÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ABD, Van.

*** YYÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Van.

Yazışma Adresi: Cengiz Demir

Yüzüncü yıl üniversitesi, Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları ABD. Hematoloji BD.

Maraş Cad. 65200 Van, TÜRKİYE.

E mail: drcengizdemir@hotmail.com

Tel: 0 432 2164706

Fax: 0 432 2167519

Tablo 1. Hastanın laboratuvar tetkikleri.

	Fludarabin tedavisinden 1 gün önce	Fludarabin tedavisinin 3. günü	Tedavinin 9. günü
Kreatinin (mg/dl)	1,0	3,4	1,1
Kalsiyum (mg/dl)	9,2	7,6	8,9
Fosfor (mg/dl)	3,75	12	4
Ürik asit (mg/dl)	4,4	18	4,7
Potasyum (mmol/l)	4,6	6,7	4,0
LDH (U/l)	640	1890	670
Lökosit (x10 ⁹ /l)	259	212	48
Hemoglobin (mg/dl)	9,4	9,8	10,2
Platelet (x10 ⁹ /l)	155	123	140

sağlandıktan sonra intravenöz fludarabin (25mg/m²/gün) tedavisi başlandı. Tedavinin üçüncü günü sol yan ağrısı olan hastaya batın ultrasonografi planlandı ve biyokimyasal tetkikleri tekrarlandı (Tablo-1). Ultrasonografide batın içinde yaygın lenfadenopatileri vardı. Hastanın tetkikleri tümör lizis sendromu ile uyumluydu. Hastaya hidrasyon, idrar alkalizasyonu, allopurinol, başlandı. Takibinin 9. gününde hastanın kan biyokimyası normale döndü (Tablo 1).

Tartışma

İlk kez 1929 yılında lösemili bir vakada tanımlanmış olan TLS çok fazla hücrenin birden yıkılması sonucunda hücre içeriğinde yoğun olarak bulunan potasyum, fosfor ve ürik asitin hücre dışına çıkması ve sekonder hipokalsemi ile karakterize acil bir klinik durumdur. TLS akut böbrek yetmezliği ile komplike olabilir. Buradaki patofizyolojik mekanizma multifaktöriyel olup intravasküler volüm depleasyonu, ürik asit kristallerinin ve kalsiyum fosfatın tübüler presipitasyonu gibi çeşitli etiyolojik nedenleri içerir (6). Malignite'nin tipine, uygulanan anti-kanser tedavi ve yoğunluğuna bağlı olarak görülme sıklığı değişmektedir. Kemoterapiye çok duyarlı olan tümör yükünün çok fazla veya hücre döngüsünün hızlı olduğu akut lenfoblastik lösemi, burkit lenfoma ve yüksek grade'li lenfomalar gibi hematolojik malignitelerde sık görülür (7-9).

Başlangıç tedavisi öncesi ürik asit düzeyinin 7.5 mg/dl, kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dl, lökosit sayısının 50x10⁹/l üstünde olması veya laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin yüksekliği ve bulky hastalık tüm kanserler için tanımlanmış risk faktörleridir (10, 11). Tanımlanmış risk faktörlerinden lökosit sayısı yüksekliği ve artmış serum LDH'ı sunduğumuz olguda bulunmaktaydı. KLL'li hastalarda fludarabin tedavisine bağlı

olarak TLS'u gelişimi nadirdir. Fludarabin ile tedavi edilen 6137 KLL'li hastada TLS insidansı %0.33 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda TLS genel'de yedinci günde görülmüştür ve olguların %30'unda diyaliz gerekmiştir (12). Sunduğumuz olguda fludarabine tedavisinin ilk kürünün 3. gününde hastada TLS gelişmişti. Olgumuzda TLS'ye bağlı olarak akut böbrek yetmezliği gelişti fakat hastada diyaliz ihtiyacı olmadı. TLS tedavisinde temel yaklaşım ürik asit eliminasyonunun sağlanmasıdır. Bunun için intravenöz hidrasyon, idrarın sodyum bikarbonat ve diüretik kullanılarak alkalizasyonunu, allopurinol veya rasburicase kullanımı tedavinin temelini oluşturmaktadır (13, 14). Biz de hastamızda intravenöz hidrasyon, idrar alkalizasyonu ve allopurinol ile tedavide başarıyı elde ettik. Tüm önlemlere rağmen ABY gelişen vakalarda diyalizin tek başına yeterli olduğu bildirilmektedir.

Sonuç olarak, KLL'de tedavi ile ilişkili tümör lizis sendromu çok nadir olsa da gelişebilmektedir. Bu hastaların TLS açısından takibi ve premedikasyonu önemlidir.

Fludarabine Associated Tumor Lysis Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia: a Case Report

Abstract

Massive tumor lysis is an unusual event that is generally confirmed to histologically aggressive neoplasms and is very rare in chronic lymphocytic leukemia. Risk factors include the type of malignancy, some tumor-related factors such as high numbers of circulating tumor cells and a large tumor burden, the presence of individual factors such as preexisting renal insufficiency, and the type and intensity of anticancer regimen used. Fludarabine is a frequently used purine analogue in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. Tumor lysis syndrome with acute renal failure is a very rare

complication of fludarabine therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. We report the occurrence of tumor lysis syndrome after the infusion of fludarabine therapy in a patient with chronic lymphocytic leukemia.

Key words: *Chronic lymphocytic leukemia, Tumor lysis syndrome, Fludarabine*

Kaynaklar

1. Muller-Hermelink HK, Catovsky D, Montserrat E, Harris NL. Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds): WHO Classification of Tumors-Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press 2001; 127-130.
2. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 1995; 333:1052-1057.
3. Keating MJ, Chiorazzi N, Messmer B, Damle RN, Allen SL, Rai KR, et al. Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003:153-175.
4. Ricci F, Tedeschi A, Morra E, Montillo M. Fludarabine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review. Ther Clin Risk Manag 2009; 5:187-207
5. Hiddemann W, Rottmann R, Wörmann B, Thiel A, Essink M, Ottensmeier C, et al. Treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia by fludarabine. Results of a clinical phase-II study. Ann Hematol 1991; 63:1-4.
6. Sewani HH, Rabatin JT. Acute tumor lysis syndrome in a patient with mixed small cell and non small cell tumor. Mayo Clin Proc 2002; 77:722-728.
7. Levine AM. Challenges in the management of Burkitt's lymphoma. Clin Lymphoma 2002; 3:19-25.
8. Ravindranath Y. Recent advances in pediatric acute lymphoblastic and myeloid leukemia. Curr Opin Oncol 2003; 15:23-35.
9. Hecht JL, Aster JC. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. J Clin Oncol 2000; 18:3707-3721.
10. Rampello E, Fricia T, Malaguarnera M. The management of tumor lysis syndrome. Nature Clinical Practice Oncology 2006; 3:438-447.
11. Tufan A, Unal N, Koca E, Onal I, Aksu S, Haznedaroglu I. Spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with diffuse large B cell lymphoma and Richter syndrome. Annals of Hematology 2006; 85:183-184.
12. Cheson BD, Frame JN, Vena D, Quashu N, Sorensen JM. Tumor lysis syndrome: an uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 1998; 16:2313-2320.
13. Montalban C, Liano F, Aguilera A. Tumour lysis syndrome after treatment of chronic lymphocytic leukemia with fludarabine. Postgrad Med J 1994; 70:651-652.
14. Martell RE, Peterson BL, Cohen HJ, Petros WP, Rai KR, Morrison VA, et al. Analysis of age, estimated creatinine clearance and pretreatment hematologic parameters as predictors of fludarabine toxicity in patients treated for chronic lymphocytic leukemia: a CALGB (9011) coordinated intergroup study. Cancer Chemother Pharmacol 2002; 50:37-45.