

Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Olgularında L-Asparajinaz'a Bağlı Toksikite

Ali Bay, Ahmet Faik Öner, Yaşar Cesur, Cengiz Demir, Yurdagül Mukul, Mehmet Açıkgöz

Özet:

L-Asparajinaz yüksek oranda toksisiteye sahip olmakla birlikte çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde vinkristin ve prednizon ile başlama tedavisinin standart bileşenidir ve başarıyı önemli oranda artırır. Bu çalışmada indüksiyon kemoterapisinde L-asparajinaz kullandığımız 85 ALL'li olguda gelişen yan etkiler ve tedavileri incelendi. Olgularımızın 28 (%32.9) tanesinde L-asparajinaza bağlı yan etki gelişti. Olgularımızda en sık görülen yan etkiler allerji, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi idi. Daha az görülen yan etkiler ise pankreatit, parotitis ve trombozdu. Sonuç olarak, olgularımızdaki L-asparajinaza bağlı toksisite görülme sıklığı ve tipi ülkemizde diğer merkezlerden bildirilen oranlara benzer olarak izlendi.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, L-Asparajinaz, komplikasyonlar

L-asparajinaz akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde 1961 yılından itibaren kullanılmaktadır. Antilösemik etkisini L-Asparajin'ini azaltıp protein sentezini inhibe ederek göstermektedir (1). Bu ilaç aynı zamanda hepatik protein (tirosin bağlayan globulin, albümin, fibrinolitik-koagülasyon faktörleri) sentez inhibitörüdür (2). Normal hücrelerde, aspartik asit ve glutaminden L-Asparajin sentezleyen asparajin sentetaz bulunur. Lösemik hücrelerde bu enzim eksik olduğundan, hücre için gerekli bu esansiyel aminoasit üretilemez. L-Asparajinazla yüklenen tümör hücresi besinsiz kalır ve çoğalamaz (3-6). Enjeksiyondan sonra plazma L-Asparajin seviyesi hızlı düşmekle birlikte düşük düzeylerde 10 gün kadar devam eder (7). Plazmada L-asparajinaz 1-3 hafta süresince saptanabilir (8). L-asparajinaz protein metabolizması tarafından elimine edilir (8). İlacın toksik etkileri albumin, pıhtılaşma faktörleri, insülin, lipoprotein gibi proteinlerin sentezinin inhibisyonu ile ilgilidir. Protein C (PC), Protein S (PS) ve Antitrombin III (AT III) gibi anti koagulan proteinleri de azaltmaktadır. İlaça bağlı ürtiker, anafilaksi, serum hastalığı gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları sık olarak (%20-40) görülmektedir. Bu çalışmada L-Asparajinaz kullandığımız 85 ALL'li çocukta ortaya çıkan toksik etki ve tedavi yaklaşımlarını değerlendirildi.

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD'da yapılmıştır.

Yazışma Adresi: Dr. Ali Bay

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD, Van.

Gereç ve Yöntem

1997-2005 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ünitesinde St. Jude T XIII remisyona indüksiyon kemoterapi protokolüne göre tedavi edilen 85 ALL olgusunun kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tedavide *Esherichia coli* kökenli L-Asparajinaz kullanıldı. Remisyona indüksiyon döneminde 10.000 U/m² dozunda günde bir toplam 9 doz olarak kullanıldı. Ayrıca yüksek risk idame tedavisinde toplam 7 doz ve reindüksiyon tedavisinde toplam 9 doz L-Asparajinaz ek olarak kullanıldı.

Gelişebilecek yan etkileri saptayabilmek için dikkatli bir fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma, açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserid, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), fibrinojen ve hastanın bulgularına göre gerekirse amilaz, lipaz, kan insülin, C peptid, PC, PS ve görüntüleme işlemleri yapıldı.

Bulgular

Hasta grubumuzun ortalama yaşları 7,14±0,72 (1-14 yıl) yıldı. L-Asparajinaza bağlı yan etki %32,9 (28 olgu) oranında saptandı (Tablo I).

Yan etki gelişen olguların 15 tanesi (%53.5) kızdı. Toksikite gelişen olguların % 8,2'inde (7 olgu) birden fazla yan etki aynı anda gelişti. Olguların %5,8'inde (5 olgu) hiperglisemi-hipertrigliseridemi birlikteliği görüldü. Olgularımızda en sık görülen yan etkiler allerji (anafilaksi %10.5, ürtiker-deri döküntüsü

Tablo I: L-Asparajinaz komplikasyonları gelişen olguların özellikleri

No	Ad	Cins	Komplikasyon
1	RB	Kız	A
2	NB	Kız	HG, HTG
3	SK	Erkek	Ü, D
4	İA	Erkek	A
5	NM	Kız	A
6	AB	Kız	HG
7	SA	Erkek	A
8	DE	Kız	A
9	MA	Kız	Ü
10	MK	Erkek	A
11	EŞ	Erkek	A
12	TS	Kız	A
13	PB	Kız	Ü, D
14	HO	Erkek	Ü
15	RA	Erkek	PA
16	RC	Kız	HTG, HK
17	ŞE	Kız	HTG, HK
18	OB	Erkek	T, HG, HTG
19	MD	Kız	Ü
20	ZŞ	Kız	HG, HTG
21	AK	Erkek	HTG
22	BT	Erkek	Ü
23	ET	Kız	Ü, D
24	İB	Erkek	Ü
25	AA	Erkek	A
26	FO	Kız	HG
27	DD	Erkek	HG, HTG, P
28	SO	Kız	HG, HTG

A: Anaflaksi, Ü: Ürtiker, D: Deri döküntüsü, HG: Hiperglisemi, HTG: Hipertrigliseridemi, HK: Hiperkolesterolemi, P: Pankreatit, PA: Parotitis, T: Tromboz

%9.4), hipertrigliseridemi-hiperkolesterolemi (%9.4) ve hiperglisemi (8.2) idi. Daha az görülen yan etkiler ise pankreatit (%1.1), parotitis (%1.1) ve trombozdu (%1.1).

Tartışma

L-Asparajinaz toksisitesinin daha önce E. coli endotoksinine bağlı olduğu düşünülürdü. Bununla beraber günümüzde L-asparagin ve glutamin seviyelerinin azalması sonucu protein sentezinin inhibisyonu en olası sebep olarak düşünülmektedir (7). L-asparajinaz komplikasyonlarının oranı literatürde farklı çalışmalarda %10-39 oranında rapor edilmiştir (4,9,10-12). Yan etkiler verilme yolu, doz, ve verilme sıklığı ile de değişmektedir. Olgularımızda L-asparajinaz 10.000 U/kg dozunda iv olarak gınaşırı olarak uygulandı. Olgularımızın %32,9 unda yan etki gözlemlendi. Literatürde toksisitenin kızlarda ve büyük çocuklar daha çok görüldüğü bildirilmektedir (2,4). Yan etki gelişen olgularımızın %53,5'i (15 olgu) kızdı ve ortalama yaşı 7,14±0,72 yıl idi.

Olgularımızda allerji, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi literatüre benzer olarak yüksek orandaydı. Anaflaksi olguların %10,5' inde (9 olgu) ve ortalama olarak 6,55±1,0 (3-12) dozda görüldü. Anaflaksi dışında ürtiker ve eritem ve maküler tarzda alerjik döküntüler ise olguların %9,4'ünde (8 olgu), ortalama olarak 7,75±1,38 (4-13) dozdan sonra görüldü. Akarsu ve ark. yaptıkları çalışmada izledikleri 84 olguda allerjik reaksiyon oranını %12 olarak rapor etmişlerdir (12). L-asparajinazı bizim olgularımıza kıyasla daha düşük dozda ve İM olarak (6.000 U/m² dozunda haftada 3 gün) kullandıklarından allerjik reaksiyon daha düşük oranda gelişmiş olabilir.

L-Asparajinaz ve steroid kullanılan hastalarda indüksiyon ve yüksek risk idame tedavisi sırasında hiperglisemi gelişebilir. Semptomlar hafif glikoz entoleransından ölümcül diyabetik ketoasidoza kadar değişebilir. Kortikosteroidler insülin direnci oluşturur. L-Asparajinaz ise ya pankreastan direkt olarak insülin salınımını azaltır ya da indirek olarak pankreastan glikozun stimüle ettiği insülin sekresyonunu azaltır (13). Hipoinsülinemi ve hiperglukagonemi de hiperglisemiye eşlik edebilir. Hiperglisemi insidensi değişik çalışmalarda %2,5-23 olarak rapor edilmiştir (4,8,12,14,15). Bizim hastalarımızda %8,2 oranında hiperglisemi saptandı. Pui ve ark. hiperglisemi sıklığının 10 yaş üstü, Baillargeon ve ark. ise 13 yaş üstü çocuklarda daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (14,16). Bunun nedenini ise artan gonadal steroidlerin insülin direnci oluşturmaları ile

Tablo II: Hiperglisemi gelişen olguların özellikleri

Ad	Cins	Kan		K. zamamı	Trigliserid	Kolesterol	Insulin verilme süresi
		Insulin	C peptid				
NB	Kız	4,2	2,2	16. doz	415	155	7
OB	Erkek	4,8	1,15	9	562	168	14
ZŞ	Kız	14,6	3,1	16	1560	243	9
FO	Kız	-	-	5	315	144	8
DD	Erkek	7,1	2,9	5	691	123	7
SO	Kız	3,4	1,53	5	575	161	15
AB	Kız	-	-	5	281	142	10

açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda hiperglisemi gelişen olguların 1 tanesi hariç hepsi 10 yaş üstünde idi. Ayrıca hipergliseminin ilk tanısında obez olanlarda ve ailelerinde diyabet öyküsü olanlarda fazla olduğu rapor edilmiştir (14). Bizim olgularımızın hiçbiri tanısında obez değildi ve ailelerinde diyabet öyküsü yoktu. Olgularımızda hiperglisemi ortalama olarak $9,33 \pm 2,2$ (5-16) L-Asparajinaz dozundan sonra ortaya çıktı. Olgularımızın tamamında diyet düzenlenmesi, insülin kullanımı ve bir kısmında L-Asparajinaz dozlarının ertelenmesi ile hiperglisemide düzelme sağlandı. Hiperglisemi ortalama olarak 10,42 (7-15) günden sonra düzeldi (Tablo II). Olgularımızın hiçbirinde ketoasidoz gelişmedi.

L-Asparajinaz sonrası ilk hafta PC seviyesi düşerek trombotik komplikasyon riski artar. AT III düşüklüğü ise aylarca sürer ve trombotik komplikasyonlarla birliktelik gösterir. PT, PTT dönüşümlü olarak uzar. Özellikle venöz olmak üzere tromboz L-Asparajinaz tedavisi ile görülebilir. Bizim olgularımızdan sadece 1 tanesinde tromboz gelişti. Tromboz gelişimini önlemek için profilaktik taze donmuş plazma veya faktör desteği önerilmez (3).

E. coli enzimine bağlı hipersensitivite gelişenlerde, Erwinia L-Asparajinaz kullanılır. E. coli ve Erwinia L-Asparajinaz'a hipersensitivitesi olanlarda PEG-L-Asparajinaz kullanılabilir. Enjeksiyon yerinin ağrı ve alerjik olmayan enflamasyonu durumunda ilaç değişimi yapılmaz. Anafilakside 0,01-0,02 mg/kg İ.V. epinefrin uygulanır.

Sonuç olarak L-Asparajinaz birçok hasta tarafından kolayca tolere edilirken bazen hayatı tehdit edici toksisitelere neden olabilir. Bu kişisel hassasiyetin nedeni bazı olgularda genetik olarak L-Asparajinaz sentez farklılıklarıdır. Bu nedenle L-Asparajinaz alan hastalar başta anafilaksi olmak üzere yan etkiler açısından yakından izlenmeli ve acil müdahale için gerekli ekipman hazır bulundurulmalıdır.

L-Asparaginase Related Toxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Abstract:

Although L-asparaginase has a high rate of toxicity, it is a component of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) therapy with vincristine and prednisolone and it increases cure rate. In this article, we analysed adverse effects of L-asparaginase treatments in 85 ALL patients respectively. Adverse reactions were observed in 28 (32.9%) patients. Allergy, hyperglycemia and hypertriglyceridemia were the most common adverse reactions in our patients. Less common adverse reactions were pancreatitis, parotiditis and thrombosis. In conclusion L-asparaginase toxicity rate of our patients are similar compared to the literature.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, L-Asparaginase, Complications

Kaynaklar

1. Panosyan EH, Grigoryan RS, Avramis IA, et al. Deamination of glutamine is a prerequisite for optimal asparagine deamination by asparaginases in vivo (CCG-1961). *Anticancer Res* 24: 1121-5, 2004.
2. Holcenberg J. Optimal asparaginase therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 26: 273-4, 2004.
3. Priest JR, Ramsay NKC, Bennett AJ, Krivit W, Edson JR. The effect of L-asparaginase on antithrombin, plasminogen, and plasma coagulation during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 100: 990-5, 1982.
4. Cetin M, Yetgin S, Kara A, et al. Hyperglycemia, ketoacidosis and other complications of L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Med* 25: 219-29, 1994.
5. Alvarez OA, Zimmerman G. Pegaspargase-induced pancreatitis. *Med Pediatr Oncol* 34: 200-5, 2000.
6. Cremer P, Lakomek M, Beck W, Prindull G. The effect of L-asparaginase on lipid metabolism during induction chemotherapy of childhood lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr* 147: 64-7, 1988.

7. Weiss RB. Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 19: 458- 77, 1992.
8. Land VJ, Sutow WW, Fernbach DJ, Lane DM, Williams TE. Toxicity of L-asparaginase in children with advanced leukemia. *Cancer* 30:339-47, 1972.
9. Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ et al. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 315:657-63, 1986.
10. Grigoryan RS, Panosyan EH, Seibel NL, Gaynon PS, Avramis IA, Avramis VI. Changes of amino acid serum levels in pediatric patients with higher-risk acute lymphoblastic leukemia (CCG-1961). *In Vivo* 18: 107- 12, 2004.
11. Abshire TC, Pollock BH, Billett AL, Bradley P, Buchanan GR. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 96: 1709- 15, 2000.
12. Akarsu S, Yılmaz E, Aygün D, Gözdaşoğlu S. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda L-Asparajinaz tedavisi ve komplikasyonları. *Türk Pediatri Arşivi* 39:162-70, 2004.
13. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 16:225-43, 2002.
14. Pui CH, Burghen GA, Bow man WP, Aur RJA. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisolone. *J Pediatr* 99:46-50, 1981.
15. Wang YJ, Chu HY, Shu SG, Chi CS. Hyperglycemia induced by chemotherapeutic agents used in acute lymphoblastic leukemia: report of three cases. *Chin Med J* 51:457-61, 1993.
16. Baillargeon J, Langevin AM, Mullins J, et al. Transient hyperglycemia in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* Feb 7; 2005 [Epub ahead of print].