



Bir Akut Promiyelositik Lösemi Olgusunda “All-Trans Retinoic Acid (ATRA)” Tedavisi Sırasında Ağrısız Skrotal Ülser

Painless Scrotal Ulcer During All-Trans Retinoic Acid (ATRA) Treatment for an Acute Promyelocytic Leukemia Case

Müeyesser SAYKI¹, Meltem YÜKSEL², Şule Mine BAKANAY¹, Mutlu ARAT¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü,

² SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

FAB sınıflamasına göre akut miyeloblastik lösemi (AML) M3 olarak adlandırılan akut promiyelositik lösemi (APL), akut miyeloblastik lösemnin genellikle hipergranüler lösemik hücreler, kanama eğilimi ve patogeneizde önemli rol alan t(15,17) ile karakterize bir alt tipidir. APL’de altın standart tedavi “all-trans retinoic acid (ATRA)” içeren kombinasyonlardır. ATRA, olası önemli yan etkilerine rağmen iyi tolere edilmektedir. Bu olguda, AML tanısı alan ve ATRA tedavisi sırasında skrotal ülser gelişen 50 yaşında bir erkek hasta bildirilmektedir. Literatürde ATRA ilişkili birkaç skrotal ülser olgusu bulunmakla birlikte araştırmalarımıza göre ağrısız karakterde bildirilen ilk olgudur.

Anahtar Kelimeler: Akut promiyelositik lösemi, “all-trans” retinoik asit, skrotal ülser.

SUMMARY

Acute promyelocytic leukemia (APL), acute myeloblastic leukemia (AML) M3 according to FAB classification is a distinct subtype of AML usually characterized by hypergranular leukemic cells, bleeding diathesis and a specific translocation t(15:17) which plays a pivotal role in the pathogenesis of APL. The gold standard therapy in APL is all-trans retinoic acid (ATRA) containing combinations. Despite possible significant side effects, ATRA is well tolerated. We report on a 50-year-old man with APL who developed scrotal ulcerations during treatment with ATRA. Although there are few case reports, to our knowledge this case is the first one that has painless scrotal ulcerations related with ATRA.

Key Words: Acute promyelocytic leukemia, all-trans retinoic acid, scrotal ulcer.

GİRİŞ

Akut promiyelositik lösemi [APL, akut miyeloblastik lösemi (AML) M3]’nin başvuru sırasında sık görülen özellikleri lökopeni veya pansitopeni, t(15,17) ilişkili yaygın damar içi pıhtılaşması veya primer fibrinolitik (1). Tedavide tam remisyon elde edebilmek için kemo-terapiye bağlı kemik iliği aplazisini sağlamak zorunlu

değildir. Antrasiklin türevi antibiyotiklere ve oral veya kapsüle formu kullanılabilen farklılaştırıcı bir ajan olan “all-trans retinoic acid (ATRA)”ya cevap yüksektir (1). 15,17 translokasyonu PML ve RAR- α genlerini birleştirerek 2 resiprokal füzyon transkriptinin sentezine neden olur. PML/RAR- α , şimdye kadar çalışılan hastaların tamamında saptanırken RAR- α /PML hastaların 2/3’ünde saptanmıştır. ATRA çoğu hastada iyi tolere

edilmekle birlikte kuru cilt, kaşıntı, kuru ağız ve kemik ağrısı en sık görülebilen yan etkilerdir. Daha ciddi bir komplikasyon ise ateş, nefes darlığı, radyografik pulmoner infiltrasyon, plevral efüzyon ve kilo artışı ile karakterize retinoik asit sendromu ise hastaların %25'inde görülmektedir. Skrotal veya penil ülserasyonlar erkeklerin çok azında oluşmaktadır. Bu olguda ATRA tedavisi sırasında bir hastamızda gelişen ağrısız skrotal ve penil ülserasyon komplikasyonunu spesifik bir yan etki olarak bildirmekteyiz.

OLGU SUNUMU

Ocak 2005'te 50 yaşında bir erkek hasta ateş, halsizlik, labial herpetik lezyon semptomlarıyla başvurdu. Diğer sistemlerin fizik muayenesi normaldi. Tam kan sayımında hemoglobin seviyesi 11.1 g/dL, trombosit sayısı $57 \times 10^9/L$, lökosit sayısı 2.9×10^9 idi. Periferik yaymada promiyelositler gözlenmekteydi. Koagülapati bulguları olmaya hastanın bakılan D-Dimer seviyesi 558 (normal $250 \mu g/L$) idi. Kemik iliği aspirasyonu yapılarak promiyelositik lösemi (M3, FAB) tanısı doğrulandı ve peroksidaz boyası pozitif tespit edildi. Sitogenetik analitik incelemede t(15,17) translokasyonu gösterildi. Akım sitometrik yöntemle yapılan immünofenotiplemede CD117, CD33, CD45 ve sitoplazmik MPO pozitif, HLA-DR, CD2, CD19 negatif idi. $45 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ dozunda ATRA tedavisi başlandı. Kemoterapinin 3. gününde $12 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ dozunda idarubisin infüzyonu 3 gün süresince uygulandı. Tedavinin 2. gününde hasta febril oldu ve ampirik antibiyoterapi olarak piperasilin-tazobaktam ve amikasin başlandı. İnfeksiyon odağının göstergesi olabilecek herhangi bir semptom ve bulgu saptanmamasına rağmen ateş kontrol altına alınamaması üzerine imipenem tedavisine geçildi ve 9. günde de antifungal tedavi eklendi. ATRA tedavisinin 9. gününde hasta ağrısız skrotal ve penil ülserler tarifledi ve fizik muayenede 0.5 ve 1 cm boyutlarında 4 lezyon tespit edildi. Yapılan skrotal biyopside epidermal akantozis ve ülserasyon saptandı. ATRA tedavisinin 19. gününde ülseröz lezyonlar skara dönüştü. Topikal tedavinin uygulandığı lezyonlarda iyileşme yavaş seyretti. İndüksiyon tedavisi sırasında ATRA ilişkili başka bir yan etki veya retinoik asit sendromu izlenmedi.

TARTIŞMA

ATRA ve antrasiklin içeren kemoterapinin eş zamanlı olarak indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavide uygulanabilirliği bilinmektedir. ATRA miyelogenik lösemik hücrelerin fenotip olarak olgun miyeloid hücrelere farklılaşmasını uyarmaktadır (2).

Skrotal ülserasyon patogenezi bilinmemektedir. Koga ve arkadaşları, ATRA'nın insan nötrofil fonksiyonları üzerine direkt etkisini araştırdı ve ATRA'nın (10-200 μm) intakt nötrofillerde doz bağımlı olarak süperoksid (O_2^-) üretimine yol açarak doku hasarını oluşturabileceği bulundu (3). APL'de ATRA tedavisi sırasında meydana gelen skrotal ülser etyolojileri farklıdır. Bunlar septik emboliye ikincil cilt infeksiyonu, nekrotizan vaskulit, Sweet's sendromu, lösemi kütis ve eritema nodozum olabilir (4-6). Yaygın görülen yan etkiler döküntü, saç dökülmesi, terleme ve eritemdir. Ancak skrotal ülserasyona çok nadir rastlanılmaktadır.

APL hastalarında gözlenen skrotal ülserasyonların bildirilen klinik karakteristikleri ATRA tedavisinin 9. gününde ateşi takiben ortaya çıkması ve skrotal ağrıya eşlik etmesidir. Skrotum dışında herhangi bir lokalizasyon veya ilişkili başka semptom veya bulgu bulunmamaktadır. Bildirilen hastalara intravenöz steroid tedavisi veya ATRA kesilerek lokal steroid tedavisi uygulanmış. Sistemik steroid tedavisi ve ATRA'nın kesilmesi skrotal lezyonların iyileşmesinde etkin değerlendirilmiştir (4-14). Bizim olgumuzdaki skrotal ülser hem klinik özellik hem tedavi yöntemi olarak öncekilerden farklıdır. Olgumuzda ülseröz lezyonlar hem ağrısızdı hem de sadece skrotumda değil penistede bulunmaktaydı. Ayrıca ATRA tedavisine de devam edilmişti. Olgumuzda indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyon başarılmıştı. Bu yan etkinin gelişmesinin ATRA'ya cevabı etkilemediği düşünülebilir.

Bu vaka, skrotal ülserasyonun ATRA yan etkisi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir ve ATRA tedavisi sırasında gözlenen cilt lezyonlarının ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır. Skrotal ülserasyonlar nedeniyle ATRA tedavisinin kesilmesi gerekli değildir.

KAYNAKLAR

1. Ghaddar H, Anderlini P, Estey E. Treatment of acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995;332:1717-8.
2. Sanz M, Tallman M, Lo-Coco F, et al. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005;105:3019-25.
3. Koga H, Fujita I, Miyazaki S. Effects of all-trans-retinoic acid on superoxide generation in intact neutrophils and a cell-free system. *Br J Haematol* 1997;97:300-5.
4. Raymond PW, Hugues de The, Wang ZY, Degos L. Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993;329:177-89.
5. Astudillo L, Loche F, Reynish W, et al. Sweet's syndrome associated with retinoic acid syndrome in a patient with promyelocytic leukemia: Case report. *Ann Hematol* 2002; 81:111-4.

6. Longacre TA, Smoller BR. *Leukemia cutis. Analysis of 50 biopsy-proven cases with an emphasis on occurrence in myelodysplastic syndromes. Am J Clin Pathol* 1993;100:276-84.
7. Gettinger S, Shapira I, Sheinfeld N, Grossbard M. *Complications of therapy in cancer patients: Case 2. Scrotal ulceration during all-trans-retinoic acid therapy for acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol* 2004;22:4648-9.
8. Charles K, Kana M, Winfield D, Reilly J. *Scrotal ulceration during all trans retinoic (ATRA) therapy for acute promyelocytic leukaemia. Clin Lab Haem* 2000;22:171-4.
9. Mourad YA, Jabr F, Salem Z. *Scrotal ulceration induced by all-trans-retinoic acid in a patient with acute promyelocytic leukemia. Int J Dermatol* 2005;44:68-9.
10. Pavitron K, Arjun R, Aruna R, Thomas M. *Scrotal ulceration during induction therapy of acute promyelocytic leukemia with ATRA. Am J Hematol* 2004;75:260-1.
11. Fukuno K, Tsurumi H, Goto H, et al. *Genital ulcers during treatment with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Leuk Lymphoma* 2003;44:2009-13.
12. Tajima K, Sagae M, Yahagi A, et al. *Scrotum exfoliative dermatitis with ulcers associated with treatment of with all-trans retinoic acid. Rinsho Ketsueki* 1998;39:48-52.
13. Mori A, Tamura S, Katsuna T, et al. *Scrotal ulcer occurring with acute promyelocytic leukemia during treatment with all-trans retinoic acid. Oncol Rep* 1999;6:55-8.
14. Kuo M, Dunn P, Wu H, Shih L. *All trans retinic acid induced erythema nodosum in patients with acute promyelocytic leukemia. Ann Hematol* 2004;83:376-80.