

## SİTOZİN-ARABİNOZİD'E BAĞLI AKUT SEREBELLAR SENDROM: OLGU SUNUMU

Gülistan BAHAT\*, Özlem SOYLUK\*, Savaş ÖZTÜRK\*\*, Nilüfer YEŞİLOT\*\*\*, Meliha NALÇACI\*\*\*\*, Günçağ DİNÇOL\*\*\*\*

### ÖZET

Sitozin Arabinozid (sitarabin) özellikle akut miyeloblastik lösemi(AML)'lerde sık olarak kullanılan kemoterapötik bir ajandır. Yüksek doz tedavi sonrasında nörolojik yan etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda yüksek doz tedavi sonrası akut serebellar sendrom gelişen ve 2 aylık izleminde destek tedavi ile nörolojik bulgularında hafif düzelme saptanan bir AML olgusu sunulmuş, nörolojik yan etkilerin gelişimi için risk faktörleri ve tedavi alternatifleri tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Sitozin Arabinozid (sitarabin), lösemi, akut serebellar sendrom.

### SUMMARY

*Acute cerebellar syndrome related to cytosine-arabinoside: Case report.* Cytosine arabinoside (cytarabine) is a chemotherapeutic agent that is widely used in the treatment of acute myeloblastic leukemia (AML). It is known that after high dose cytarabine treatment, neurologic side effects can occur.

In this case report, an AML patient is reported in whom acute cerebellar syndrome has occurred after high dose cytarabine treatment. In his 2 months progress with supportive treatment, a mild clinical improvement in his neurologic symptoms and signs is observed. In this report, risk factors for cytarabine neurotoxicity and treatment alternatives are discussed.

**Key words:** Cytosine arabinoside (cytarabine), leukaemia, acute cerebellar syndrome.

### GİRİŞ

Sitozin Arabinozid (sitarabin), özellikle akut miyeloblastik lösemilerde sık olarak kullanılan kemoterapötik bir ajandır. Tedaviye bağlı yan etkileri arasında miyelosüpresyon ve bulantı-kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklar bulunmaktadır <sup>(1)</sup>. Bununla birlikte özellikle yüksek doz sitarabin tedavisi sonrasında nörolojik yan etkilerin de olabildiği rapor edilmiştir <sup>(1)</sup>. İntravenöz sitarabin tedavisi sonrasında periferik nöropati, konvülsiyon, serebral disfonksiyon veya akut serebellar sendrom gibi nörolojik yan etkilerin %14'lere varan sıklıkta görülebildiği bildirilmiştir <sup>(1,2)</sup>. Burada yüksek doz sitarabin tedavisi sonrasında gelişen bir akut serebellar sendrom vakası sunulmuştur.

### VAKA TAKDİMİ

Ellibeş yaşında erkek hasta halsizlik, ateş, kilo kaybı şikayetleri ile Nisan 2002'de başvurdu. Ateş, öksürük şikayetleri nedeniyle 3 hafta önce pnömoni tanısı konduğu, antibiyotik tedavisine yanıt alınmadığı, bu arada lökositoz, anemi ve trombositopeni geliştiği öğrenildi. Fizik muayenede solukluk, yüksek ateş, diş eti hipertrofisi, 1cm hepatomegali, 2cm splenomegali saptandı. Hemogloblin: 6.9 g/dL, hematokrit: %18.7, lökosit: 20000/mm<sup>3</sup>, trombosit: 50000/mm<sup>3</sup> saptandı ve periferik yaymada %53 blast görüldü ve peroksidaz negatif saptandı. İmmüno-fenotipleme ile blastlar AML (M4-M5) ile uyumlu (CD3:%2.52, CD22:%5.15, CD10:negatif, CD19:%1.99, CD20:%2.86,

Mecmuaya geldiği tarih: 02.09.2002

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

\*\* Haydarpaşa Numune Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kadıköy, İstanbul

\*\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

\*\*\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

CD5:%2.22, CD7:%1.49, CD33:%87.41, HI ADR:%44.41, CD13:%20.79, CD11B:%88.42, CD34:%0.20, CD4:%71.83, CD8:%1.19, CD45:%93.00, CD14:%48.17) bulundu. Biyokimyasal tetkiklerinde glukoz: 79 mg/dL, kreatinin: 1.4 mg/dL, ürikasit: 10.5 mg/dL, total protein: 6.6 g/dL, albumin: 2.7 g/dL idi. PA-Akciğer grafisi normal bulundu. Hastaya akut myeloid lösemi (M4-M5) tanısı ile 3 gün idarubisin 22.5 mg/gün, 7 gün sitarabin 190 mg/g verildi. Bu tedavi ile remisyon elde edilen hastaya konsolidasyon amacıyla 2. kür aynı tedavi tekrarlandı. Daha sonra 19.6.2002'de yoğun konsolidasyon amacıyla 2x5.5 gram/gün toplam 6 günlük sitarabin tedavisine geçildi. Tedavi sırasında giderek artan halsizlik tanımlayan hastada tedavinin 5. gününde belirgin dizartri ve denge bozukluğu ortaya çıktı. Nörolojik muayenede bilinç açık, gözler spontan kapalı idi. Yer ve kişi orientasyonu tam, zaman orientasyonu bozuktu. Motor muayene, yüzeysel ve derin duyu muayenesi, refleksleri normal olan hastanın sol tarafta parmak burun testi ve diz topuk testi beceriksizdi. Hastada serebellar sendrom düşünülerek son doz aleksan tedavisi verilmedi ve destek tedavi yapılarak izlendi. Bir ay sonrasındaki kontrol nörolojik muayenede serebellar semptomlarının devam etmesiyle birlikte bir miktar gerilediği tespit edildi.

## TARTIŞMA

Sitarabin tedavisi sonrasında sıklıkla görülen yan etkiler miyelosüpresyon ve gastrointestinal şikayetler olmakla birlikte periferik nöropati, konvülziyon, serebral disfonksiyon, okulomotor bozukluk, konfüzyon ve akut serebellar sendrom gibi yan etkilerin de %14'lere varan sıklıkta görülebileceği bildirilmiştir (1,2). Nörolojik yan etkiler genel-

likle geçici ve hafif olmaktadır ancak nadir vakalarda kalıcı ve ciddi semptomlar da görülebilir (3). Örneğin Friedman ve ark. genç bir kadın hastada sitarabin tedavisi sonrası kalıcı serebellar toksisite bildirmişlerdir (4). Otopsi serilerinde serebellumdaki purkinje hücrelerinin hasara en hassas hücreler olduğu gösterilmiştir (2). Hasta yaşı (özellikle 60 yaşından büyük olması) en önemli risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte toplam ilaç dozu, ilaç uygulama şeması, renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu, birlikte nörotropik antiemetik kullanımı gibi bazı faktörlerin de nöropati riskini etkilediği öne sürülmektedir (1). Nörolojik yan etkinin erken fark edilerek ilaç kullanımının kesilmesinin tek etkili yaklaşım olduğu düşünülmektedir (4). Burada sunulan olguya remisyon indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinde toplam 63.16 gram sitarabin verilmişti, eşlik eden renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu yoktu ancak hasta nispeten ileri bir yaşta idi. Özellikle ileri yaşta olan, eşlik eden renal-hepatik fonksiyon bozuklukları bulunan, nörotropik antiemetik kullanımı olan vakalarda yüksek doz sitarabin tedavisi verildiğinde nörotoksosite gelişebileceği için daha dikkatli olunmasının ve tedavinin nörolojik yan etki farkedilir edilmez en kısa zamanda kesilmesinin uygun olacağı kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Baker WJ: Cytarabine and neurologic toxicity. J Clin Oncol 10:169 (1992).
2. Friedman JH: Permanent cerebellar toxicity of cytosine arabinoside (ARA-C) in a young woman. Mov-Disord 16:575 (2001).
3. Winkelman MD, Hines JD: Cerebellar degeneration caused by high dose cytosine arabinoside: a clinicopathological study. Ann Neurol 14: 520 (1983).
4. Zawacki T, Friedman JH, Grace J, Shetty N: Cerebellar toxicity of cytosine arabinoside: Clinical and neuropathological signs. Neurology 55:1234 (2000).