

DÜŞÜK DERECELİ HODGKİN DIŞI LENFOMA NEDENİYLE VERİLEN FLUDARABİN, DEKSAMETAZON VE SİKLOFOSFAMİD SONRASI HAYATI TEHDİT EDEN BİR AKUT TÜMÖR LİZİS SENDROMU OLGUSU

Murat AKYILDIZ*, Cevdet DURAN*, Sevgi KALAYOĞLU-BEŞİŞİK*,
Sezai VATANSEVER**, Kerim GÜLER**

ÖZET

Akut tümör lizis sendromu (ATLS), hızlı çoğalan neoplazik hücrelerin destriksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan bir klinik tablodur. Klinik olarak hiperfosfatemi, hiperpotasemi, hiperürisemi, hipokalsemi ve sıklıkla akut oligürik böbrek yetersizliği ile karakterizedir. ATLS, Burkitt lenfoma, akut lenfoblastik lösemi ve diğer yüksek dereceli lenfomalarla birlikte daha sık bildirilmesine rağmen kronik lenfositik lösemi ve nadiren solid tümörler ile de bildirilmiştir. ATLS genellikle tedavi sırasında ya da kısa bir süre sonra (1-5 gün) ortaya çıkmaktadır. Yüksek ürik asit düzeyi ve yüksek laktat dehidrogenaz düzeyi (>1500 U/L) hem tümör yükünü hem de tedavi sonrası ATLS riskini yansıtmaktadır. Bu sendromun tedavisinde riskten haberdar olmak ve önlem almak birinci basamağı oluşturmaktadır. Yoğun önlemlere rağmen, ATLS nadiren anürik böbrek yetersizliğine yol açacak derecede ağır ortaya çıkabilmektedir. Dializ erken dönemde düşünülmeli ve tercihen hemodiyaliz kullanılmalıdır. Fludarabin ile daha önceden düşük dereceli HDL (hodgkin dışı lenfoma) ve kronik lenfositik lösemi'de ATLS nadir olmakla birlikte bildirilmiştir. Ancak fludarabinin birtakım hastalıklarda ayaktan hasta takibi sırasında verildiği dikkate alınır, klinisyenlerin tedavi öncesi bazal biyokimyasal tarama ve tedaviyi takiben klinik seyirden haberdar olmaları gerekmektedir. Önemli bir diğer nokta da fludarabine bağlı ATLS'nin net bir ön göstergesi olmayışıdır. Sonuç olarak ATLS acil ve hayatı tehdit eden bir klinik tablodur. ATLS gelişmesini önlemek için yeterli hidrasyon ve allopurinol uygulanmalıdır. ATLS geliştikten sonra ise destek tedavisiyle birlikte acil olarak diyaliz planlanmalıdır. Burada düşük dereceli HDL nedeniyle ayaktan verilen fludarabin, deksametazon, siklofosfamid sonrası gelişen ATLS vakasını literatür bilgileri altında tartışarak bu sendromun önemini vurgulamaya çalıştık.

Anahtar kelimeler: Tümör lizis sendromu, fludarabin fosfat

SUMMARY

Life threatening acute tumor lysis syndrome in a patient with low grade lymphoma who received fludarabine, dexamethasone and cyclophosphamide in the outpatient clinic. Acute tumor lysis syndrome (ATLS) is a clinical entity that is caused by the mass destruction of a large number of rapidly proliferating neoplastic cells. It is clinically characterized by hyperphosphatemia, hyperkalemia, hyperuricemia, hypocalcemia, and often with acute oliguric renal failure. This syndrome is typically seen after the treatment of Burkitt's lymphoma, acute leukemia and high grade lymphoma. However, it can rarely be seen with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and solid tumours. ATLS usually occurs during or 1-5 days after the chemotherapy. High serum LDH (>1500 U/l) and uric acid levels reflect the tumor mass and can predict the ATLS. Being aware of the risk of developing ATLS and taking the necessary precautions is the first step in the treatment of this syndrome. In spite of all the precautions, ATLS can rarely occur as severely as to cause anuric acute renal failure. Dialysis should be considered at the early stage and hemodialysis should be preferred. Although it may be seen rarely, ATLS due to fludarabine in low grade lymphoma and CLL, has been already reported before. Since fludarabine is usually given on an outpatient basis, physicians should know the biochemical values before the treatment and observe the clinical progress after the treatment. Another important aspect is that there is no predictable indicator of fludarabine dependent ATLS. In conclusion, ATLS is an emergent and life threatening clinical syndrome. Sufficient hydration and allopurinol should be applied to prevent ATLS. If it develops, supportive therapy and dialysis should be planned urgently. In this article, we report here a life threatening ATLS that has been developed in a 65-year old patient with low grade lymphoma who received fludarabine, dexamethasone and cyclophosphamide as outpatient.

Key words: Tumor lysis syndrome, fludarabine phosphate

GİRİŞ

Akut tümör lizis sendromu (ATLS), neoplazik hücreler öldürüldüğünde hücre içeriğinin dolaşıma salınmasıyla ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak hiperfosfatemi, hiperpotasemi, hiperürisemi, hipokalsemi ve sıklıkla akut oligürik böbrek yetersizliği ile karakterizedir (1). ATLS, asemptomatik olarak sadece laboratuvar verileri ile tanınabildiği gibi nadiren semptomatik olup, klinik verilerle tanınmaktadır (1). ATLS çoğalma hızı yüksek olan tümör hücrelerinin ve/veya büyük tümör kitlelerinin varlığında genellikle yoğun tedavileri takiben ancak bazen tek başına steroid ya da intratekal tedavi verilmesini izleyerek hatta spontan olarak çeşitli hematolojik ve solid tümör tiplerinde bildirilmiştir (1,2).

Fludarabin fosfat; florlu bir nükleotid analogu (9-B-D-arabinofuranasyldenine; ARD-A) olup deaminasyona dirençlidir. İlaç sitotoksik etkisini hücre içinde DNA tamirini bozarak hücre siklusunda olmayan hücrelerin ölümüne yol açması ve DNA içine katılıp S fazındaki hücrelerde o hücrelerin apoptozisini indükleyerek göstermektedir (3). Fludarabin fosfatın başlıca atılım yolu böbreklerle olmaktadır (3,4). İlacın kullanımı sırasında tümör lizis sendromu gelişimi bildirilmiştir (5). Burada düşük dereceli ancak yüksek tümör yükü olan bir Hodgkin dışı lenfomalı (HDL) hastada remisyon indüksiyonu amacıyla verilen fludarabin, siklofosfamid ve yüksek doz deksametazon içeren tedaviyi takiben hayatı tehdit eden derecede ağır semptomatik olan bir ATLS olgusu sunuldu.

OLGU SUNUMU

65 yaşında erkek hasta; Mayıs 1997'de sağ üst kadranda ağrı nedeniyle araştırıldığında sağ servikal ve supraklaviküler bölgede birden fazla, 2x1cm ve 2x2cm büyüklüğünde, kümeler oluşturmuş, ağrısız, mobil, orta sertlikte yüzeysel lenfadenomegalileri olduğu görülmüş. Eritrosit sedimantasyon hızı 6 mm/saat ve serum biyokimyasal incelemele-

ri normal sınırlar içerisinde bulunan hastanın hemogramında hafif derecede anemi dışında bir özellik saptanmamış. Sağ servikal lenf düğümünün cerrahi olarak çıkarılması ile elde edilen dokunun histolojik incelemesinde "Working Formulation" sınıflamasına göre diffüz küçük hücreli lenfoma ile uyumlu bulgu elde edilmiş. Evreleme amaçlı yapılan toraks, karın ve pelvis'in bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenmesinde yaygın lenfadenomegalilerin varlığı belirlenmiş. Kemik iliği biyopsisinde intertrabeküler nodüller ve interstisyel tarzda infiltrasyon olduğu görülmüş. Evre IVA düşük dereceli HDL tanısı alan hastaya birincil tedavi olarak Haziran 1997'de siklofosfamid, adriplastina, vinkristin ve prednison'dan oluşan kemoterapi başlanmış. Altıncı kürden sonra kemoterapiye kısmi yanıt (toraks içi lenfadenomegaliler tümüyle kaybolurken, karın içi lenfadenomegaliler küçülmekle birlikte varlığını sürdürmüştü) alındığı belirlenmiş. Tam remisyon elde edilemeyen hastaya Ekim 1997'den itibaren klorambusil ile tedavi (klorambusil; 10 mg/gün, ayda 7 gün) verilmiş. Bu tedavi altında hafif anemize olduğu belirlenen hastanın yüzeysel lenfadenomegali sayısı, boyut ve lokalizasyonunda artışla birlikte hepatosplenomegali geliştiği görülmüş. Giderek karında kitleler yapan lenfadenomegaliler üreter basısı yaparak grade 1 hidronefroz, skrotum ve penisi de içine alan çevresel ödeme yol açmış. Ağustos 2000'de ödem zemininde skrotum ve peniste yüzeysel ülserasyon ve infekte yara ile başvuran hastanın antibiyoterapi yapıldıktan sonra sırasıyla Hb değeri 9.1g/dl, total lökosit: 9800/mm³, lenfosit sayısı: 4500/mm³ ve serum LDH: 498 IU/L düzeyi iken remisyon indüksiyonu amacıyla hidrasyon ve allopurinol ile birlikte fludarabin (25mg/m²/gün, 3 gün), deksametazon (20 mg/gün, 3 gün) ve siklofosfamid (500 mg/m²/gün, üç gün) verilmiş. Bu tedavinin 4. gününde fenalık hissi, bulantı kusmaya eşlik eden idrar azalması ve nefes darlığı ile hasta acil olarak değerlendirildi.

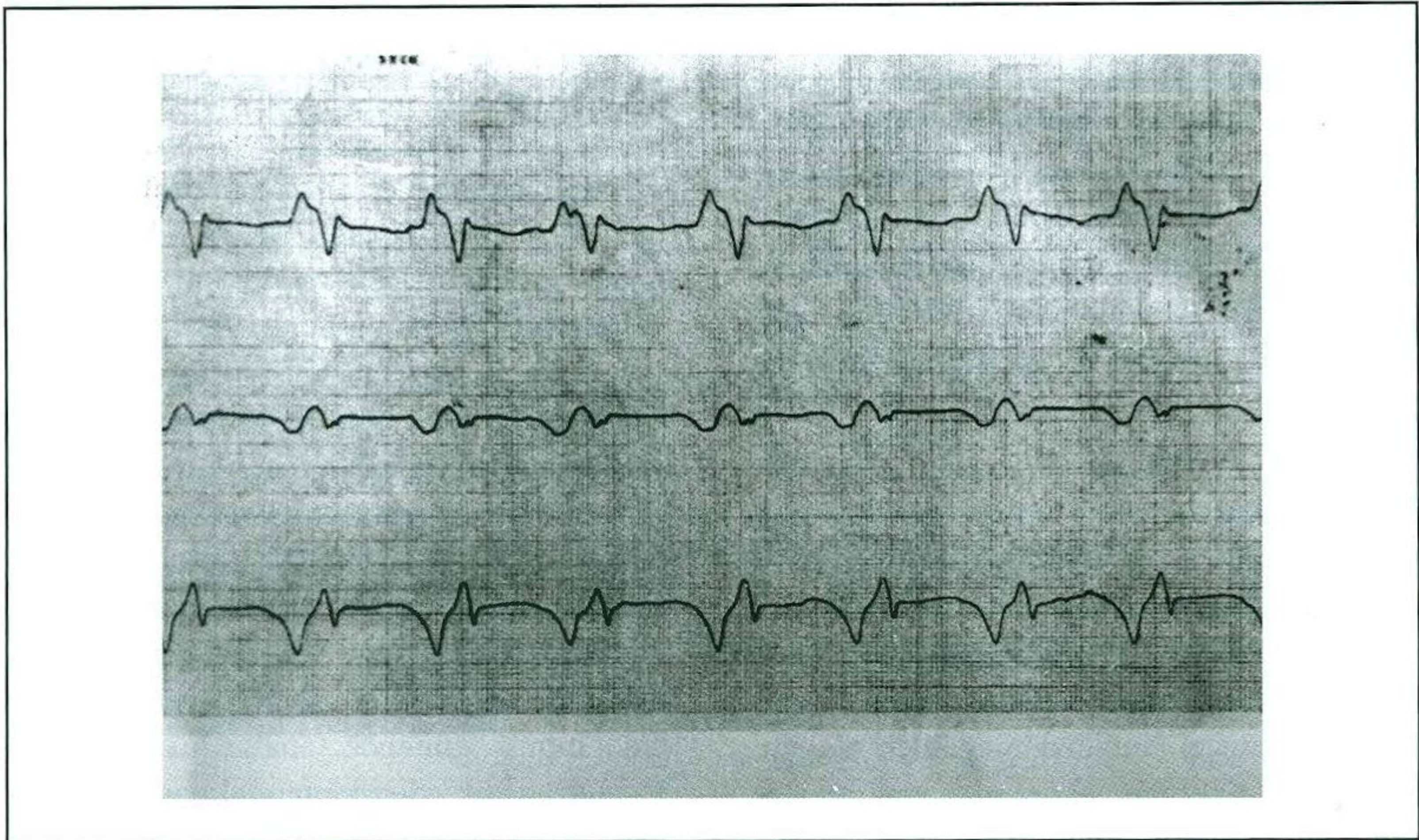
Fizik muayenede soluk, cildi terli idi. Nabız ve sistemik arteriyel basıncı alınamayan ve kalp tepe atımı 20/dakika olarak saptanan hasta hemen monitörize edildi. Monitörde geniş QRS'li, düzenli, P dalgası seçilemeyen bradikardik ritm gözlemlendi (Resim 1). Öykü dikkate alınarak olası bir ATLS ve bu zeminde hiperpotasemi gelişimi ile ilişkili ritm değişikliği düşünüldü. Atropin 1 mg iv verilmesini takiben bu sırada alınan kan örneklerinde hiperpotaseminin varlığına da dayanarak kalsiyum glukonat yavaş iv olarak uygulandı. Serum biyokimyasal incelemelerinde hiperpotasemiye eşlik eden azot retansiyonu ATLS ile uyumlu bulundu (Tablo 1). Hiperpotasemiye yönelik olarak sodyum bikarbonat ve yine glikoz-insülin solüsyonu infüzyonu yapıldı. İdrar çıkışının azlığı nedeniyle hidrasyonu dikkatli yapılan hastanın hipotansiyonu devam etmekte idi. Bu nedenle hasta periton diyalizine alındı. İdrar miktarı 24 saatte 200 cc olarak saptandı. Bu yaklaşım ile serum K düzeyi 7 mEq/l'e kadar düşürülebilen hastanın bu sıra-

daki EKG'sinde sivri T dalgalarının seçildiği atrial fibrilasyon ritmi ve takibinde sivri T dalgalarının belirgin olduğu sinüzal ritim (Resim 2) gözlemlendi. Giderek normotansif hale gelen hastaya diyaliz, hemodiyaliz şeklinde yapıldı. Beş kez hemodiyalizi takiben oligürük böbrek yetersizliği poliürük döneme dönüştü. İdrar miktarı 2000-5000 cc/gün miktarında stabilize olan hastanın poliürük dönemi 10 gün kadar sürdü. Bu sırada fizik muayenesinde lenfadenomegalilerin tamamen kaybolduğu ve karın içi kitlelerin palpe edilemediği belirlendi. İlk tedaviden 2 ay sonra metabolik ve klinik olarak stabil halde iken aynı tedavi yine hidrasyon ve allopurinol eşliğinde iki kez daha verildi. Bu uygulamalar sırasında ATLS ile uyumlu herhangi bir laboratuvar ya da klinik bulgu gelişmedi. Hasta remisyon açısından değerlendirilmeye alındı.

Tablo 1.

BUN mg/dl	Kreatinin mg/dl	PH	HCO ₃ mmol/l	Na mEq/l	K mEq/l
60	4.5	7.14	11.3	120	9.9

Resim 1. Sinoventriküler ritim



TARTIŞMA

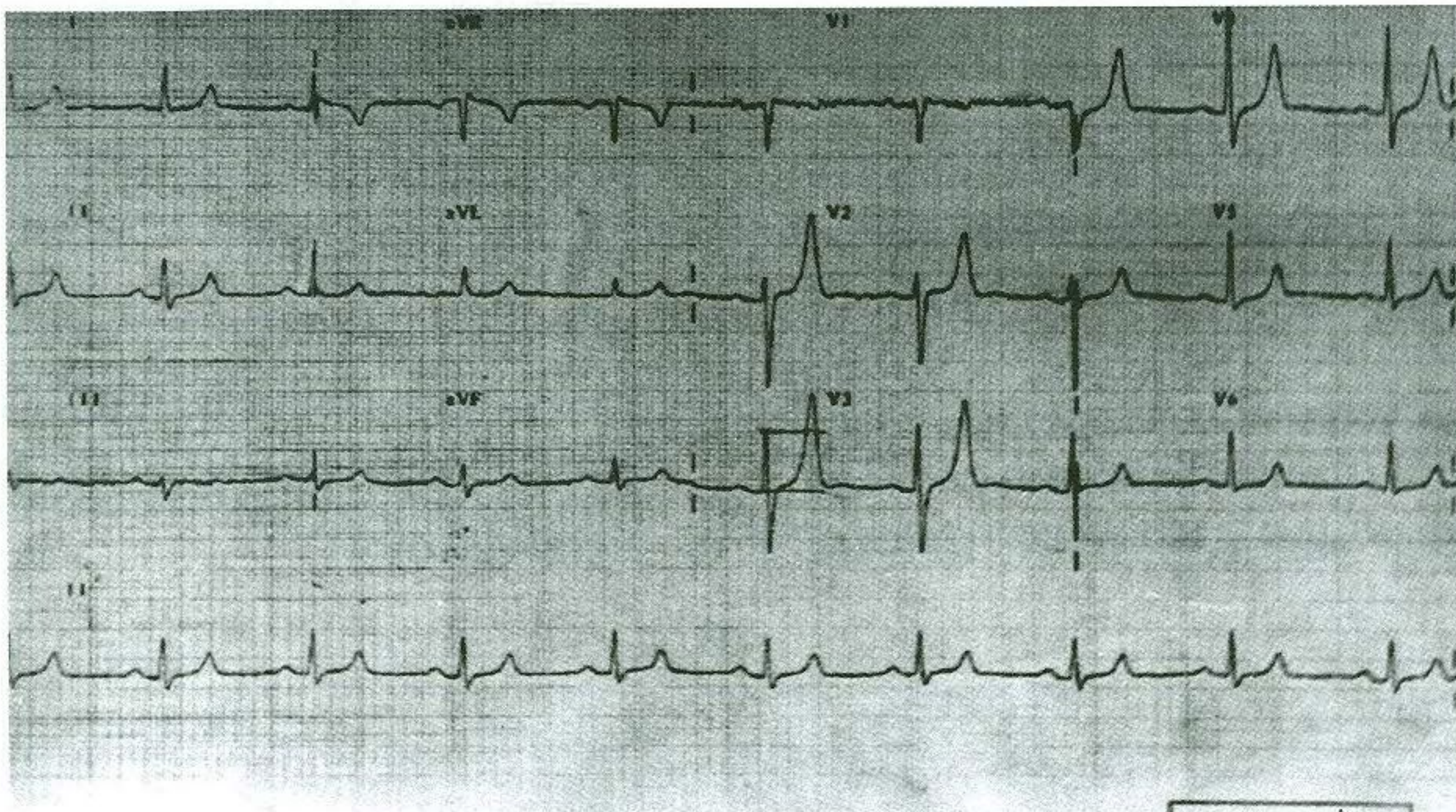
ATLS, Burkitt lenfoma, akut lenfoblastik lösemi ve diğer yüksek dereceli lenfomalarla birlikte daha sık bildirilmesine rağmen kronik lösemi ve nadiren solid tümörler ile de bildirilmiştir (1,2,3,4,5). ATLS genellikle tedavi sırasında ya da kısa bir süre sonra (1-5 gün) ortaya çıkar (6,7,8). Şiddetli böğür ağrısı ve hematüriye yol açabilir. Yüksek ürik asit düzeyi ve yüksek laktat dehidrogenaz düzeyi (>1500 U/L) hem tümör yükünü hem de tedavi sonrası ATLS riskini yansıtmaktadır (6,7,8). Bu sendromun tedavisinde riskten haberdar olmak ve önlem almak birinci basamağı oluşturmaktadır. Yoğun önlemlere rağmen, ATLS nadiren anürik böbrek yetersizliğine yol açacak derecede ağır ortaya çıkabilmektedir (6,7,8). Dializ erken dönemde düşünülmeli ve tercihan hemodiyaliz kullanılmalıdır. ATLS'da prognoz genellikle iyi olup, böbrek fonksiyonları diyaliz ile ürik asit düzeyi <10 mg/dl düzeyine geldiğinde düzelmektedir (6,7,8). ATLS'da böbrek yetersizliğine genellikle aşırı hücre yıkımı sonucu ortaya çıkan yüksek miktarda ürik asit artışı nedeniyle urat kristalinin asit ortamda distal tubulusa oturması ve tubulusu tıkamasiyla inflamatuvar yanıt başlatması yol açmakta-

dır (6,7,8). Ancak hiperfosfatemide böbrek yetersizliği ya da böbrek işlevinde azalmaya yol açabilmektedir. Bu sıradaki taze idrarda urat kristallerine rastlanır. Böbrek yetersizliği geliştikten sonra idrarı alkalize etme hiperfosfatemiye yol açması nedeniyle kesilmelidir (6,7,8). Yine allopurinol dozu böbrek yetersizliği geliştikten sonra düşük tutulmalıdır, aksi takdirde ksantin nefropatisine yol açabilmektedir (6,7,8).

ATLS'da böbrek yetersizliği, olgumuzda olduğu gibi hayatı tehdit eden hiperpotasemiye yol açabilmektedir. Hiperpotasemiye bağlı olarak ciddi kardiyak aritmiler gelişebilir (6). Hipokalsemi bu aritmileri potansiyelize edebilir ve sonuçta ani ölüm gelişebilir (6). Ayrıca hipokalsemiye bağlı olarak kas krampları ve konvülsiyon olabilir (6). ATLS'un tedavisinde kalp ritminin monitörizasyonu, yakın sıvı ve elektrolit dengesi takibi, hiperpotasemi gelişmiş ise kalp ritminin durumuna göre intravenöz kalsiyum, alkali ve insülin-glikoz infüzyonu uygulanmalıdır. Bu tedavilere dirençli hiperpotasemi varlığında ise acil dializ uygulanmalıdır.

Burada sunduğumuz olgunun bir özelliği ATLS'un HDL'in düşük dereceli olması ne-

Resim 2. Sinüs ritmi, normal aks, V2-4 de sivri, simetrik T dalgaları



deniyle nadir olarak beklenmesi ama tümör yükünün çok fazla olması nedeni ile diğer düşük dereceli HDL'dan göre daha olası olması idi. Hastamızda klorambusil tedavisi altında giderek lenfadenomegalilerinin sayısı ve büyüklüğünün bası belirtileri ile artması hastalığın biyolojik davranışının değişmesi durumunu (yüksek dereceli HDL'a dönüşüm; Richter sendromu) akla getirmektedir. Bununla birlikte Richter sendromuna eşlik eden serum LDH düzeyinde yükselme, lenfadenomegalilerin kısa sürede artması, sistemik diğer belirtiler (ateş, kilo kaybı), paraproteinemi ve ektranodal tutulum ya da kitle lezyonlarının olmaması bu sendromun aleyhine bulgulardı (9). Buna dayanarak hastamızdaki tümör yükü remisyon indüksiyonu amacıyla verilen birincil ve ikincil tedavilere yanıtız kalan düşük dereceli HDL'in progresyonu ile ilişkili olarak da kabul edilebilir diye değerlendirildi. Hasta histolojik ikinci bir bir lenf düğümü incelenmesi işlemini red ettiği için klinik olarak bundan daha öteye gidilemedi.

Fludarabin ile tedavi verilen düşük dereceli HDL ve kronik lenfositik lösemili hastalarda ATLS nadir olmakla birlikte bildirilmiştir (4,10). Her halikarda fludarabine bağlı ATLS gelişimi fludarabin kullanım sıklığına göre ender olarak nitelendirilebilir. Ancak fludarabin birtakım hastalıklarda ayaktan hasta takibi sırasında verilmektedir. Bu nedenle klinisyenlerin bu tedaviyi başlamadan önce bazal biyokimyasal tarama yapması ve tedaviyi takiben klinik ve laboratuvar seyirden haberdar olmaları gerekmektedir. Önemli bir diğer nokta da fludarabine bağlı ATLS'nin net bir ön göstergesinin olmayışdır. Fludarabin uygulanmasının ilk kürlerinde ATLS gelişmemesine rağmen bir sonraki kürler sı-

rasında ATLS gelişimi bildirilmiştir (10). Yanısıra fludarabine bağlı ATLS gecikmiş olarak da ortaya çıkabilmektedir (10). Prolenfositik lösemili bir hastada tedaviden 15 gün sonra ATLS gelişimi bildirilmiştir (11).

Sonuç olarak ATLS acil ve hayatı tehdit eden bir klinik tablodur. ATLS gelişmesini önlemek için yeterli hidrasyon ve allopurinol uygulanmalıdır. ATLS geliştikten sonra ise destek tedavisiyle birlikte acil olarak diyaliz planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arrambide K, Toto RD: Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 13: 273 (1993).
2. Hande KR, Garrow GC: Acute tumor lysis syndrome in patients with high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 94: 133 (1993).
3. Cohen LF, Bahow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL: Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med* 68: 486 (1998).
4. List AF, Kummet TD, Adam JD, Chin HG: Tumor lysis syndrome complicating treatment of CLL with fludarabine phosphate. *Am J Med*, 89: 388 (1990).
5. Kalemkerian GP, Darwish B, Varterian ML: Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med*: 103:363 (1997).
6. Arrowsmith ER, Gree JP, Macon WR: Complications of hematopoietic neoplasms. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Editörler: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, 7. Greer JP, Rodgers GM. Williams&Wilkins, Baltimore 10. Baskı (1999), sayfa: 2033.
8. Gucalp R, Dutcher J: Onkologic emergencies. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Editörler: Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. McGraw-Hill 15.baskı, New York (2001) sayfa:642.
9. Davison AM: Renal manifestation of malignant disease. *Oxford textbook of Medicine*. Editörler: Weatherall DJ, Ledingham JG, Warrel DA Oxford University Press 3.baskı, Oxford (1996) sayfa:3183. Robertson LE, Pugh W, O'Briens. Richter Syndrome. A report on 39 patients. *J Clin Oncol* 11:1985 (1993).
10. Killick S, Mercieca J, Nandi A, Behrens J: Fludarabine-induced tumour lysis in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lab Haematol* 19 (1): 79-80 (1997)
11. Roy E, Smith MD, Thomas R, Stroiber, M.D. Acute tumor lysis syndrome in prolymphocytic leukemia. *Am J Med* 88:547 (1990).