

Hiperkalsemi İçin Hemodiyafiltrasyon Uygulanan Akut Lenfoblastik Lösemi Vakası

Fatih AYGÜN*, Başak KOÇ**, Fatma Deniz AYGÜN***, Gül Nihal ÖZDEMİR**,
Bülent ZÜLFÜKAR**, Halit ÇAM*

Hiperkalsemi İçin Hemodiyafiltrasyon Uygulanan Akut Lenfoblastik Lösemi Vakası

Hiperkalsemi çocuklarda yetişkinlere göre daha az görülür, genellikle bulantı-kusma, kilo kaybı, iştahsızlık gibi özgün olmayan belirtiler gösteren acil bir tıbbi durumdur. Şiddetli hiperkalsemi, çocuklarda malignitenin ender bir komplikasyonudur ve yaşamı tehdit edecek kadar ciddi olabilir. Bu makalede boynunda kitle yakınmasıyla başvuran, biyopsi sonrası kontrol biyokimyasında serum kalsiyum düzeyinin 18.4 mg/dL saptanması üzerine yapılan incelemeler sonucu Pre B akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı alan ve akut hiperkalsemi için venövenöz hemodiyafiltrasyon uygulanan 11 yaşında kız hasta sunulmuştur. Amacımız çocuklarda hiperkalsemi ayırıcı tanısında malignitenin unutulmaması gerektiğini anımsatmaktır.

Anahtar kelimeler: Hiperkalsemi, çocuk, akut lenfoblastik lösemi

Çocuk Dergisi 2014; 14(4):165-168

A Case with Acute Lymphoblastic Leukemia Who Had Undergone Hemodiafiltration Treatment for Hypercalcemia

Hypercalcemia is a rarely seen medical emergency in children compared with adults who present with nonspecific symptoms such as loss of appetite, nausea, vomiting, weight loss. Severe hypercalcemia is a rare complication of malignancy in children which can result in a life threatening condition. Herein, we report a 11-year-old girl presenting with a mass on her neck and hypercalcemia. Her serum calcium level was 18.4 mg/dL which necessitated biochemical analysis with resultant establishment of diagnosis of pre B acute lymphoblastic leukemia (ALL) and ensuing venovenous hemofiltration treatment for her acute hypercalcemia. Our aim is to remind that malignancies should not be overlooked in the differential diagnosis of pediatric hypercalcemia.

Keywords: Hypercalcemia, child, acute lymphoblastic leukemia

J Child 2014; 14(4):165-168

GİRİŞ

Serum kalsiyum düzeyinin 12 mg/dL'nin üzerinde olması olarak tanımlanan hiperkalsemi bulantı-kusma, kabızlık gibi özgün olmayan bulguların yanında aritmi, böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve asidoza neden olabilir. Hiperkalsemi saptanan hastalarda kesinlikle altta yatan bir hastalık araştırılmalıdır.

dır. Hiperkalsemi erişkinlerde multiplmiyelom, lenfoma, meme, akciğer ve böbrek kanserleri sırasında %20-%30 oranında görülebilmektedir⁽¹⁾. Erişkin kanserlerinde kemik metastazı olmadan hiperkalsemi varlığı ilk defa 1930 yılında tanımlanmıştır⁽²⁾. Çocuklarda ise hiperkalsemi ile bulgu veren maligniteler %0.4-1.3 gibi ender bir orandadır⁽³⁾. Çocukluk çağının en sık görülen malignitesi olan ALL ateş, solukluk, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve kemik ağrısı ile ortaya çıkabilir ve bu yaş grubundaki malignite kaynaklı hiperkalseminin en sık nedenidir.

VAKA SUNUMU

Daha önce tamamen sağlıklı olan 11 yaşında kız hasta boyun sağ tarafında son 4 aydır ortaya çıkan şişlik nedeniyle kulak burun boğaz polikliniğine baş-

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Bilim Dalı

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

***İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Fatma Deniz Aygün, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Kocamustafapaşa / İstanbul

e-posta: fdenizaygun@gmail.com

vurmuş. Biyopsi yapılan hastanın takibinde biyokimyasında kalsiyum değerini 18.4 mg/dL saptanmış. Uykuya eğilimi de olan hastatarafımıza sevk edildi. Hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Geliş fizik bakısında genel durumu kötü, uykuya eğilimli, Glaskow Koma Skoru 13, kalp tepe atımı 130/dk., tansiyon 153/73 mmHg, gözünde dışı bakış paralizisi vardı. Laboratuvar tetkiklerinde kan sayımında hemoglobin 11,3 g/dL, beyaz küre: 21,700/mm³, nötrofil: 19,200/mm³, trombosit: 63,000/mm³, periferik yaymasında atipik hücre görülmedi. Kan biyokimyasında; kalsiyum: 18,4 mg/dL, fosfor: 5,7 mg/dL, sodyum: 135 mEq/L, serum üresi: 68 mg/dL, kreatinin: 1,4 mg/dL, magnezyum 3,3 mg/dL, ürik asit: 7,8 mg/dL, aspartat amino transferaz: 131 U/L, alanin amino transferaz 57 U/L, laktat dehidrogenaz 2847 U/L, gama glutamil transferaz 151 U/L, alkale fosfat: 205 U/L olarak bulundu. Kan gazında ph: 7.42, NaHCO₃: 30.7, pCO₂: 47.3, pO₂: 44,2, laktat: 1,7 saptandı. Tam idrar tahlili ve tiroid fonksiyon testleri ve D vitamini düzeyi normaldi, böbrek ultrasonografisinde taş bulgusu yoktu.

Hasta sıvı kaybı, hiperkalsemi, böbrek yetersizliği, paraneoplastik sendrom ön tanılarıyla yatırıldı, 3000 cc/m²/gün olacak şekilde hidrasyon verildi. Sağ femoral 12F hemodiyaliz kateteri takılarak sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon (SVVHDF) ve pamidronat 0.25 mg/kg/gün tedavisi başlandı. Kalsiyum içermeyen dializat ve replasman sıvıları tercih edildi. İkinci günde inatçı kalsiyum yüksekliğinin (16,5 mg/dL) devam etmesi ve etiyojisi açısından ilk gün bakılan parathormon (PTH) düzeyi 2.19 pg/mL (15-65 pg/mL) olarak baskılanmış bulunması nedeniyle pamidronat tedavisi iki katına çıktı. Üç gün SVVHDF ve pamidronat tedavisinin ardından beşinci gününde kalsiyumun 8,5 mg/dL'e gerilemesi üzerine çocuk hematoloji servisine devredildi.

Periferik yaymasında atipik hücre görülmeyen hastaya yatışının 2. gününde kemik iliği aspirasyonu (KİA) yapıldı ve %75 blast saptandı. Akım sitometrisinde CD10, CD19, CD1019, CD20, CD22, HLA-DR, TdT antijen ekspresyonu pozitif saptandı ve Prekürsör-B ALL tanısı konuldu. Kemik iliği gene-

tik incelemelerinde özellik saptanmadı. Pozitron emisyon tomografi (PET) değerlendirmesinde sağ orafarenkste, her iki meme, surrenal ve adneksiyal bölgelerde, pankreasta, dalakta yaygın artmış tutulumlar, tüm aksiyel ve apendiküler iskelette kemik iliği infiltrasyonu saptandı. Direkt grafilerinde osteolitik lezyonlar gözlenmedi. Hastaya COG ALL1131 protokolü KİA sonrası hemen başlandı. İzleminde genel durumu ve biyokimyası normale dönen hasta yatışının 5. günü tedavisinin devamı için çocuk hematoloji servisine devredildi. Hastanın hematoloji servisi yatışında 8. gün alınan periferik kan örneğinde ve 29. gün kemik iliği aspirasyonunda alınan minimal kalıntı hastalık (MRD) negatif saptandı. Hasta yüksek riskli hızlı yanıtı olarak değerlendirildi. Ancak ilk başvurusunda kranial sinir felci olduğundan merkezi sinir sistemi pozitif. Hastanın tedavisi hâlen devam etmekte olup klinik olarak normal seyretmektedir.

TARTIŞMA

Çocukluk döneminde hiperkalseminin en sık nedenleri primer hiperparatiroidizm ve malignitelerdir. İmno-bilizasyon, Vitamin D ilişkili intoksikasyon, granüloamatöz hastalıklar hiperkalseminin diğer nedenleri arasındadır. Kalsiyum yüksekliği saptanan çocuklarda öncelikle hiperkalseminin PTH tarafından oluşturulup oluşturulmadığı belirlenmelidir. Bu nedenle ilk aşamada serum intakt PTH düzeyi ölçülmelidir. Serum kalsiyum düzeyi yüksek iken artmış, normal ya da normalin üst sınırında bir PTH değeri saptanırsa öncelikle primer hiperparatiroidi düşünülmalıdır ⁽⁴⁾. Vakamızda hiperkalsemi ve düşük PTH düzeyi primer hiperparatiroidiyi ekarte ettirmiştir.

Malignite ilişkili hiperkalsemi ana mekanizma ile gerçekleşmektedir. Humoral hiperkalsemi %80 oranla en sık görülenidir ve genellikle solid tümörlere eşlik eder. Humoral mekanizma ile hiperkalsemi yapan tümörler akciğer, baş ve boyun skuamöz hücreli tümörleri, böbrek hücreli karsinom, erişkin tip T hücreli lösemidir. Bu hastaların biyokimyasal değerlendirilmesinde primer hiperparatiroidiye benzer şekilde böbrek fonksiyonları normalden düşük veya

normale yakın kan fosfor düzeyleridir ⁽²⁾. Tümör hücrelerinden dolaşıma salınan paratiroid hormonu benzeri protein (PTHrP), tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin 1.6 ve sitokinler osteoklastik kemik yıkımını aktive etmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin hematopoetik öncül hücrelerin farklılaşmasını sağlayan reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) üzerinden osteoklastların maturasyonu ve çoğalmalarını uyararak kemik yıkımı yaptığı düşünülmektedir. Erişkin T hücreli lösemide RANKL düzeylerinde artış gösterilmiştir ⁽⁵⁾. İlk kez bir akciğer kanseri vakasında gösterilen PTHrP'nin ise öncelikle kalsiyum ve fosfatın renal tübül transportunu etkileyerek hiperkalsemi yaptığı düşünülmektedir ⁽⁶⁾. Ayrıca böbrek kaynaklı siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve kalstriol üretiminin artması ve osteoklastların uyarılması da diğer olası mekanizmalardır.

İkinci mekanizma olan lokal osteolitik hiperkalsemi %20 oranında görülür ve kemiğe metastaz yapan tümör hücrelerinin aktive ettiği osteoklastların oluşturduğu kemik yıkımı sonucu gerçekleşir. Bu hastalarda dikkat çeken ise artmış fosfor düzeyidir.

Kanserli çocuklarda tanı sırasında hiperkalsemi görülme sıklığı %0,5-1,5 oranındadır. Çocuklarda hiperkalsemi ile ilişkili maligniteler; lösemi, lenfoma, hepatoblastom, rabdomyosarkom, beyin tümörleri ve nöroblastomdur. Hiperkalsemi görülme sıklığı ALL'de akut miyeloid lösemiye göre daha fazladır. Hastaların genellikle başvuru sırasında kan sayımlarının normal olduğu, periferde blast olmadığı ve yaşlarının daha fazla olduğu dikkat çekmektedir. Benzer şekilde hastamızın da tanı anında kan sayımı ve periferik yayması normaldi, ayrıca yaşı da ortalama tanı yaşına göre daha büyüktü. Hastamıza tanı kemik iliği aspirasyonu ile konuldu ⁽⁸⁾.

Tanı sırasında hiperkalsemi varlığının ALL'nin prognozunu olumsuz yönde etkisi olduğu tartışmalıdır. Hiperkalsemi ile başvuran ALL vakalarında nihai prognozun kan kalsiyum düzeyi normal ALL'ye göre çokta farklı olmadığı bildirilmiştir ⁽⁷⁾. Hiperkalsemi

ile başvuran ALL hastalarında eşlik eden bir başka bulgu olan osteolitik lezyonlara vakamızda rastlanılmadı.

Ağır hiperkalsemisıvı kaybı, aritmi, hipertansiyon, asidoz ve böbrek yetersizliğine neden olabileceğinden acil müdahale gerektirmektedir. Tedavide ilk basamak intravenöz sıvı tedavisidir. Hastanın dehidratasyonu düzeldikten sonrafurosemid tedavisi ile idrardan kalsiyum atılımı sağlanır. Endojen inorganik pirofosfat analogları olan bifosfonatlar kemikte inorganik pirofosfatı bağlayarak osteoklastik aktiviteyi inhibe ederler. Pamidronat ve zolendronik asit maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde en sık kullanılan bifosfonatlardır. Vakamızda kalsiyum düzeyi çok yüksek olup, nörolojik, dolaşımsal ve kardiyak etkilenmesi de vardı. Sinüs taşikardisi, hipertansiyonu, uykuya meyli gelişmişti. Biyopsi sonrasında intravenöz sıvı tedavisine rağmen serum kalsiyum düzeyinde yükselmesi devam edince ve furosemid ile nefrokalsinozis, böbrek taşı gelişme riski de olunca hemodiyalizasyona ilk günden başlandı. Maligniteye bağlı olduğu için ilk gün alınan PTH düzeyi baskılanmış ve idrar kalsiyumu yüksek olduğu için PTHrP bağlantılı hiperkalsemi düşünüldü ve pamidronat tedavisi başlandı. SVVHDF ve pamidronat yalnızca 3 gün aldı ve serum kalsiyum düzeyi kontrol altına alınabildi. Yatışının 5. gününde de çocuk hematoloji servisine devredildi.

Bu vaka çocukluk çağında hiperkalseminin ayırıcı tanısında malignitelerin hatırlanması amacı ile hazırlanmıştır. Hiperkalsemi saptanan çocuklarda tam kan sayımı ve periferik yaymaları normal bile olsa çocukluk çağının en sık malignitesi olan ALL'ye bağlı hiperkalsemi olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp042806>
2. Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM, et al. The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms. *N Engl J Med* 1984;310:1718-27. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198406283102607>

3. **Kerdudo C, Aerts I, Fatter S, et al.** Hypercalcemia and childhood cancer: a 7-year experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:23-7.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.mph.0000151932.47598.00>
4. **Becker KL.** Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd edn. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
5. **Shimonodan H, Nagayama J, Nagatoshi Y, et al.** Acute lymphocytic leukemia in adolescence with osteolytic lesions and hypercalcemia mediated by lymphoblast-producing parathyroid hormone-related peptide: a case report and review of the literature. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:33-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/pbc.20357>
6. **Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall RE, et al.** A parathyroid hormon related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science* 1987;237:893-6.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.3616618>
7. **Trehan A, Cheetham T, Bailey S.** Hypercalcemia in acute lymphoblastic leukemia: an overview. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:424-7.
<http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181a1c12b>
8. **Raimondi SC.** Cytogenetics in acute leukemia. In: Pui CH, ed. *Childhood Leukemias*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press 2000:168-96.