

Vinkristine Bağlı Parsiyel İntestinal Obstrüksiyon Tedavisinde Pridostigmin ve Pridoksin Kullanımı: Vaka Sunumu

Zuhal KESKİN YILDIRIM *, Kezban KARABAĞ **, Mustafa BÜYÜKAVCI *

Vinkristine Bağlı Parsiyel İntestinal Obstrüksiyon Tedavisinde Pridostigmin ve Pridoksin Kullanımı: Vaka Sunumu

Bir vinka alkaloidi olan vinkristin (VCR), çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoteropatiktir. Vinkristinin nörotoksik etkileri kullanımını sınırlayıcı bir faktördür. Bu nörotoksik etkiler, periferik nöropati, otonomik nöropati, kranial sinir felçleri ve ensefalopati olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Nöropatinin ciddiyeti tedavinin süresi ve toplam doz ile ilişkilidir. Semptomların çoğu ilacın kesilmesi ile düzelmektedir. Biz burada, daha önce bilinen kalıtsal bir nöropatisi olmadığı halde VCR tedavisini takiben parsiyel intestinal obstrüksiyon gelişen, pridoksin ve pridostigmin ile tedavi ettiğimiz sekiz yaşında bir erkek vakayı sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Vinkristin, nörotoksosite, parsiyel intestinal obstrüksiyon, pridoksin, pridostigmin

Çocuk Dergisi 2012; 12(1):47-49

Pyridoxine and Pyridostigmine Use in Vincristine-Induced Partial Intestinal Obstruction: Case Report

The vinca alkaloid, vincristine (VCR) is a commonly used chemotherapeutic agent in the treatment of pediatric malignancies. Its neurotoxic effects are the limiting factors for the use of the drug. Neurotoxic effects may be divided into four groups as peripheral neuropathy, autonomic neuropathy, cranial nerve neuropathy and encephalopathy. The severity of neuropathy is related to the total dose and duration of the therapy. Most of the symptoms improves after withdrawal of the drug. We presented an 8 year-old boy without hereditary neuropathy, who suffered from partial intestinal obstruction following vincristine therapy and treated by using pyridoxine and pyridostigmine.

Key words: Vincristine, neurotoxicity, partial intestinal obstruction, pyridoxine, pyridostigmine

J Child 2012; 12(1):47-49

GİRİŞ

Vinkristin, çocukluk çağı malignensilerinde sık kullanılan hücre siklusuna oldukça spesifik bir vinka alkaloididir. İlacın en önemli doz kısıtlayıcı yan etkisi duyu kaybı, derin tendon reflekslerinde azalma, ataksi, kranial sinir paralizi, kramplar ve ajitasyon şeklinde ortaya çıkabilen nörotoksitedir^(1,2).

Biz burada, non-Hodgkin lenfoma tanısıyla takip ve tedavi edilen, vinkristin tedavisi sonrası parsiyel intestinal obstrüksiyon gelişen ve medikal olarak

tedavi edilen bir vakayı sunuyoruz.

VAKA

Sekiz yaşındaki erkek vaka 1 haftadır devam eden karın ağrısı, karın şişliği ve boyunda şişlik yakınması ile başvurdu. Vakanın yapılan fizik muayene ve görüntülemeleri sonucunda sol sternokleidomastoid kasın ön-alt bölgesinde ve karında multipl kitle lezyonlar saptandı.

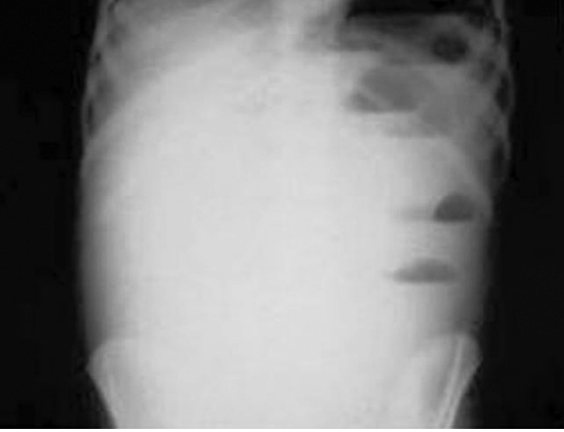
Servikal bölgedeki kitleden yapılan eksizyonel biyopsi sonrasında vakaya non-Hodgkin lenfoma (B hücreli) tanısı konuldu ve NHL-BFM 90 protokolü ile tedaviye başlandı. Protokolün AA blok tedavisinin (Dexametazon, 10 mg/m²/g, 5 gün; vinkristin, 1,5 mg/m²/g, 1. gün; etoposid, 100 mg/m²/gün, 4-5 gün; metotreksat, 5 g/m²/gün, 1. gün ve ifosfamid, 800 mg/m²/gün, 1-5 gün) 4. gününde vakada karın ağrısı

Alındığı tarih: 18.10.2010

Kabul tarihi: 03.08.2011

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı
** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Doç. Dr. Zuhal Keskin Yıldırım, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, Erzurum
e-posta: drzuhalk@hotmail.com



Şekil 1. Ayakta boş batin grafisinde görülen çok sayıda hava sıvı seviyesi.

ile birlikte kusma ve kusma içeriğinde gaita olduğu görüldü. Fizik muayenesinde; bağırsak sesleri hipoaaktif, batin distandü, defans ve rebound mevcut idi. Serum elektrolitleri normal olan vakanın çekilen ayakta boş batin grafisinde çok sayıda hava sıvı seviyesi olduğu görüldü (Şekil 1). Yapılan batin ultrasonografisinde bağırsak peristaltizminde azalma olduğu ve intestinal obstrüksiyona neden olacak patoloji olmadığı belirtildi. Vakanın kürüne ara verilerek oral alımı kesildi ve nazogastrik sonda ile dekompresyon yapıldı. Takip eden günlerde batin hassasiyeti, distansiyonu devam ederken, çekilen ayakta direkt batin grafilerinde hava sıvı seviyelerinin devam ettiği görüldü. Hastanın günde bir kez mukuslu gaita çıkışının olması parsiyel bir obstrüksiyonu düşündürdüğü için cerrahi tedavi planlanmadı.

Kliniğinde düzelme olmayan, parsiyel obstrüksiyon bulguları devam eden vakanın bu durumunun VCR'nin nörotoksik yan etkilerine bağlı olduğu düşünüldü. Hastaya takibinin 10. gününde Pridostigmin Bromür (Mestinon: 3 mg/kg/g, 2 dozda, oral) ve Pridoksin (B6 vitamini: 150 mg/m²/g, tek doz, oral) başlandı. Tedavinin 2. gününde bağırsak seslerinde artış, batin distansiyonunda azalma olduğu görüldü. Tedavinin 10. gününde batin distansiyonu ve kusması olmayan vakanın çekilen ayakta direkt batin grafisi normal idi. Pridostigmin Bromür azaltılarak 25. günde, Pridoksin ile beraber kesildi. Vakanın sonraki kürlerine VCR verilmeden devam edildi.

TARTIŞMA

Vinkristin, çocukluk çağı malignensilerinde sık kul-

lanılan, sıklıkla neden olduğu periferik nöropati nedeni ile doz azaltılmasını gerektiren kemoterapötiklerden biridir⁽¹⁾. Vinkristin nörotoksitesinin patogenezi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Hipotezlerden biri; nörotoksosite, mitotik aktiviteyi inhibe eden VCR'nin primer antineoplastik etkisindedir. Yapılan çalışmalar VCR'nin aksonal transportun yapısını değiştirdiğini desteklemektedir. Aksonal transport disfonksiyonu VCR'nin indüklediği nörotoksosite patogenezi için majör teoridir⁽³⁾. Diğer bir teori, VCR'nin özellikle distal nöronal aksone direk toksik etkisidir^(4,5). Açıklanan hipotezlerlere rağmen, etiyoloji henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Vinkristin tedavisi verilen vakaların çoğunda otonom sinir sistemi disfonksiyonu (ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, paralitik ileus, mesane disfonksiyonu) gelişmektedir⁽⁶⁾. Vakamızda, 1. gün verilen VCR'den 3 gün sonra elektrolit bozukluğu olmaksızın parsiyel intestinal obstrüksiyon gelişmesi ve diğer verilen kemoterapötiklerin bu tür etkilerinin olmaması nedeni ile VCR'e bağlı nöropati olduğu düşünüldü.

Kemoterapötiklerin neden olabileceği nöropatiyi önceden tahmin etmek mümkün olmadığı gibi profilaksisi ve tedavisi için kullanılabilecek etkin ilaçlar da yoktur. Ayrıca kemoterapötiklerin neden olduğu nörotoksik yan etkiler sonrasında ilacın yine kullanılıp kullanılmayacağı konusunda genel kurallar da yoktur^(6,7). Biz de devam eden kürlerde vakamızda VCR'yi kullanmadık. Malignensili vakalarda nörotoksositeye neden olan ilaç kür sağlayan bir ilaç ise etkili dozu değiştirmeden verildiğinde tolere edilebildiği bildirilmekle birlikte yine de alternatif tedaviler düşünülmelidir⁽⁸⁾.

Vinkristinin neden olduğu nöropatinin önlenmesinde ya da tedavisinde kullanılan etkili bir farmakolojik ajan bildirilmemiş olmasına rağmen, literatürde VCR nörotoksitesite gelişen vakalarda farklı tedaviler kullanılmıştır. Ikehara O⁽⁹⁾ VCR'ye bağlı paralitik ileus gelişen iki vakada gliserin ve salin enema ile intravenöz prostaglandin F2 alfa tedavisi kullanmış ve her iki vakanın da tamamen düzeldiğini göstermiştir. Metoklopramid VCR'nin indüklediği gastrointestinal toksitelerde (adinamik ileus dahil) kullanılmış ve tedavi sağlanmıştır⁽¹⁰⁾. Bu tedavilerin yanı sıra son zamanlarda VCR sonrası kranial ve periferik nöropati gelişen vakalarda pridostigmin ve pridoksin kulla-

nılarak tedavi sağlandığı görülmüştür^(7,8,11). Bay A ve ark.⁽⁷⁾ ve akut lenfoblastik lösemi tanısı ile tedavisi alan ve VCR nöropatisi nedeni ile bilateral pitozis gelişen vakaya Pridostigmin Bromür 3 mg/kg/g, 2 dozda, oral ve Pridoksin 150 mg/m²/g, tek doz, oral 3 hafta vererek tedavi sağlamışlardır. Özyürek ve ark.⁽⁸⁾ VCR tedavisi sonrası gelişen periferik ve kraniyal nöropati nedeni ile Pridostigmin Bromür ve Pridoksin'i bizim de vakamızda kullandığımız dozlarda vererek 2. haftadan itibaren düzelme olduğunu görmüş ve tedaviyi 4 haftaya tamamlamışlardır. Yine aynı dozlarda Müller ve ark.⁽¹¹⁾ snovial sarkom tanısı ile tedavi altında olan vakada gelişen VCR ile ilişkili nöropatide Pridostigmin Bromür ve Pridoksin'i 3 hafta kullanarak tedavi sağlamıştır. Biz de vakamıza tedavi başladıktan 2 gün sonra yanıt almaya başladık ve 10. günde klinik olarak iyileşmeyi görerek tedaviyi yaklaşık 3 haftaya tamamladık.

Sonuç olarak, vakamız, VCR'nin neden olduğu nöropati sonucunda gelişen parsiyel intestinal obstrüksiyonun herhangi bir yan etki gözlenmeksizin pridostigmin ve pridoksin ile tedavi edildiği ilk vaka olma özelliğini taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Lanzkowsky PMB.** Non-Hodgkin Lymphoma In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology, ed. 4. Elsevier Academic Press; 2005:491-511.

- <http://dx.doi.org/10.1016/B978-012088524-4/50020-0>
2. **Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM.** General Principles of Chemotherapy In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, ed. 4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:237-308.
 3. **Wang MS, Wu Y, Culver DG, Glass JD.** Pathogenesis of axonal degeneration: parallels between Wallerian degeneration and vincristine neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59(7):599-606. PMID:10901231
 4. **Ravula SK, Wang MS, McClain MA, Asress SA, Frazier B, Glass JD.** Spatiotemporal localization of injury potentials in DRG neurons during vincristine-induced axonal degeneration. *Neurosci Lett* 2007;19:415(1):34-9. Epub 2007 Jan 10. Erratum in: *Neurosci Lett* 2007;417(2):217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2007.01.009> PMID:17267126 PMCid:2665290
 5. **Silva A, Wang Q, Wang M, et al.** Evidence for direct axonal toxicity in vincristine neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2006;11:211-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8027.2006.0090.x> PMID:16930282
 6. **Quasthoff S, Hartung HP.** Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002;249:9-17. <http://dx.doi.org/10.1007/PL00007853> PMID:11954874
 7. **Bay A, Yılmaz C, Yılmaz N, Öner AF.** Vincristine induced cranial polyneuropathy. *Indian J Pediatr* 2006;73:531-3. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02759902>
 8. **Özyürek H, Türker H, Akbalık M, Bayrak AO, Ince H, Duru F.** Pyridoxine and pyridostigmine treatment in vincristine-induced neuropathy. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24(6):447-52. <http://dx.doi.org/10.1080/08880010701451327> PMID:17710662
 9. **Ikehara O.** Vincristine-induced paralytic ileus: role of fiberoptic colonoscopy and prostaglandin F2 alpha. *Am J Gastroenterol* 1992;87:207-10. PMID:1734699
 10. **Garewal HS, Dalton WS.** Metoclopramide in vincristine-induced ileus. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1309-11. PMID:3867404
 11. **Muller L, Kramm CM, Tenenbaum T, Wessalowski R, Gobel U.** Treatment of vincristine-induced bilateral ptosis with pyridoxine and pyridostigmine. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:287-8. <http://dx.doi.org/10.1002/psc.10301>