

İmatinib'e Bağlı Plevral Efüzyon

Pleural Effusion Due to Imatinib: Case Report

Dr. Serdar AKPINAR,^a
Dr. Nazire UÇAR,^a
Dr. Esmehan AKPINAR,^a
Dr. A. Berna DURSUN,^a
Dr. Osman ÖRSEL,^a
Dr. Tuğrul ŞİPİT^a

^aGöğüs Hastalıkları Kliniği,
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 08.05.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 10.07.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Nazire UÇAR
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
nazireucar@hotmail.com

ÖZET Kronik miyeloid lösemi (KML)'li hastalarda ilk seçenek olarak kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin en önemli yan etkilerinden birisi akciğerlerde oluşan anormalliklerdir. Bu anormalliklerden en önemlisi ise plevral efüzyondur. On aydır KML tanısı ile imatinib tedavisi alan 25 yaşındaki kadın hasta ani gelişen nefes darlığı, sırt ağrısı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın başvurmasından üç ay önce pulmoner tromboemboli tanısıyla warfarin tedavisine başlanmıştı. Akciğer grafisinde bilateral plevral efüzyon saptandı. Tekrarlayan pulmoner tromboemboli düşünülerek toraks bilgisayarlı tomografi anjiyografi yapıldı. Anjiyografide trombüs saptanmadı. Hemen ardından torasentez yapıldı. Torasentez sonucunda eksüdatif ve lenfosit ağırlıklı birikim görülmesi üzerine daha ileri invaziv tetkikler planlanırken, imatinibin nadir olarak plevral sıvı yapabileceği düşünülerek ilaç kesildi. İmatinibin kesilmesiyle radyolojik ve semptomatik olarak düzelme gözlemlendi. Bu ilginç olgu literatür eşliğinde sunuldu.

Anahtar Kelimeler: İmatinib; plevral efüzyon; kronik miyeloid lösemi

ABSTRACT One of the most important side effects of tyrosine kinase inhibitors, which are the first line treatment options in chronic myeloid leukemia (CML), is lung abnormalities among which pleural effusion is the most important. A 25-year-old female patient with CML for 10 months who has been treated with imatinib was admitted due to shortness of breath and back pain. Warfarin was started three months ago with the diagnosis of pulmonary thromboembolism. Chest X-ray revealed bilateral pleural effusion. Thorax computerized tomography angiography performed in order to exclude recurrent pulmonary thromboembolism revealed thrombosis. Thorasynthesis yielded an exudative pleural fluid with a predominance of lymphocytes. The patient improved radiologically and clinically improvement after stopping imatinib, while the etiology of pleurisy was being investigated. This interesting case was discussed reviewing the literature.

Key Words: Imatinib; pleural effusion; leukemia, myeloid, chronic-phase

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(1):258-62

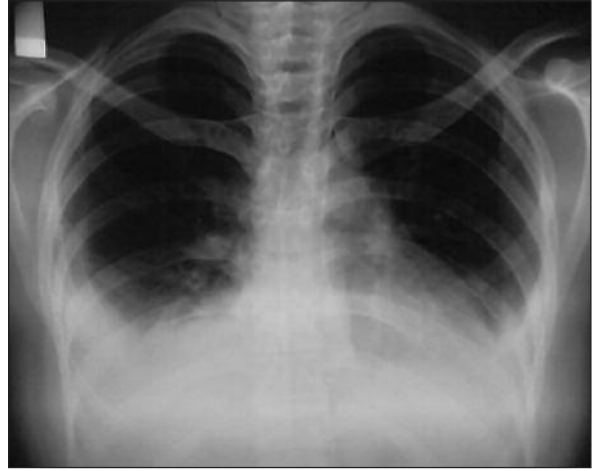
Tirozin kinaz inhibitörleri, KML tedavisinde ilk basamak tedavi seçeneği olarak sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Bu grupta imatinib ve desatinib özellikle Philadelphia kromozomu pozitif olgularda diğer ilaçlara üstünlüğü nedeniyle kullanılmaktadır.¹ Tirozin kinaz inhibitörleri KML'nin üç fazında da kullanılabilir.² Kromozom 9 üzerindeki abl

onkogeninin normal lokusundan 22. kromozoma translokasyonu sonucunda, abl ile 22. kromozomdaki bcr genleri birleşerek bcr/abl onkogeninin oluşmasına neden olur. Bcr/abl proteini, sürekli aktif durumda kalan bir tirozin kinazdır ve hücre içi sinyal yollarını aktifleştirerek lösemi gelişmesine neden olur. Oluşan bu tirozin kinazi selektif olarak inhibe etmesi ve sinyal yollarının harekete geçmesini önlemek amacıyla ilk olarak imatinib geliştirilmiştir.³ İmatinib tedavisi ile sıvı retansiyonu, plevral efüzyon ve akciğer parankim anormallikleri bildirilmiştir.^{1,2}

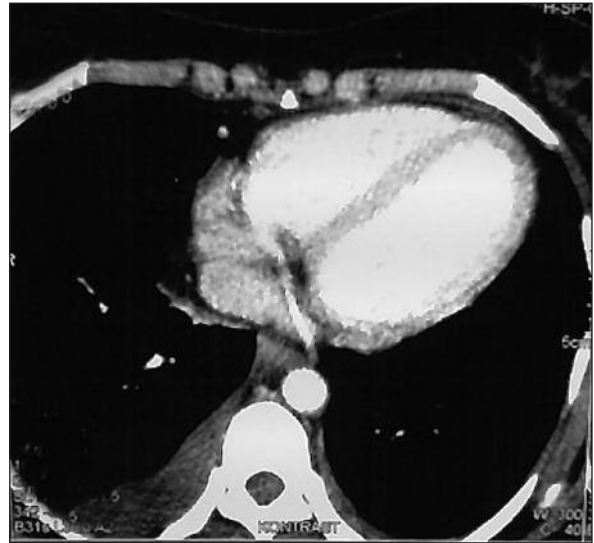
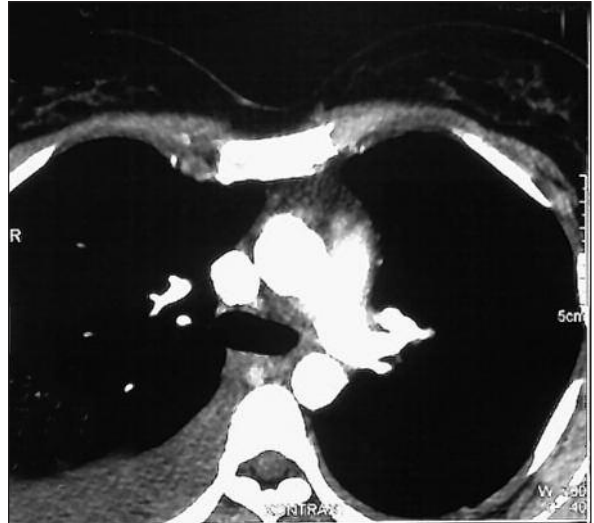
KML nedeniyle imatinib tedavisi alan ve daha önce bir kez pulmoner tromboemboli geçiren genç kadın olgu ilaca bağlı gelişen plevral efüzyon literatür eşliğinde sunuldu.

OLGU SUNUMU

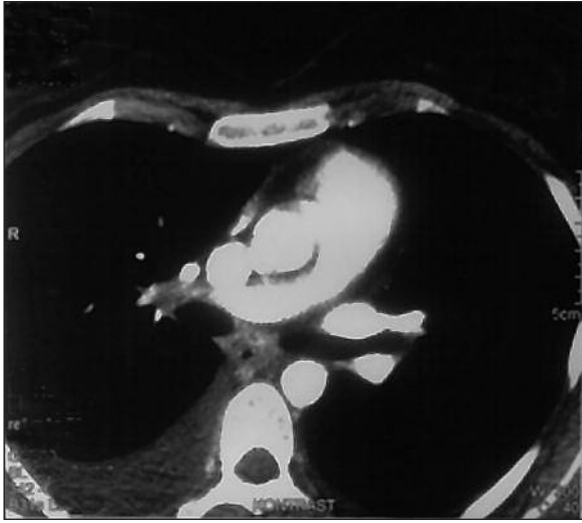
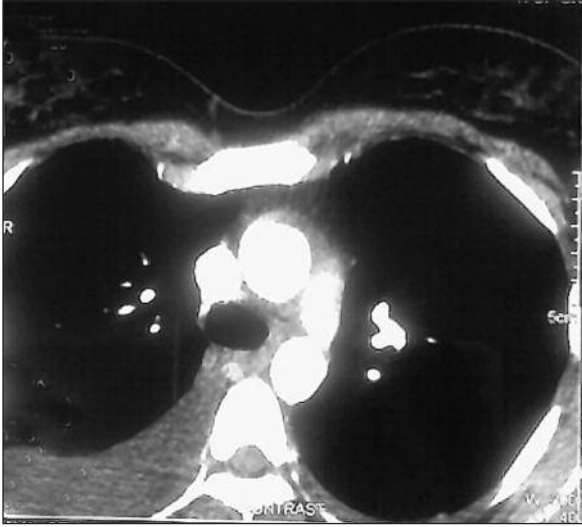
On aydır KML nedeniyle tedavi altında olan 25 yaşında kadın hasta beş gün önce ani başlayan nefes darlığı, sırt ağrısı, öksürük ve bir kez az miktarda olduğunu belirttiği hemoptizi şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Üç ay önce pulmoner tromboemboli tanısı ile warfarin tedavisine başladığını belirtiyordu. Halen imatinib (Gleevec®) ve warfarin kullanmaktaydı. Hastanın yapılan muayenesinde; solunum sayısı 28/dk, solunum sistemi muayenesinde her iki akciğer bazalinde solunum sesleri azalmış ve perküsyon da bilateral kostafrenik sinüslerde matite alınıyordu. Diğer muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar bulguları; sedimentasyon 120 mm/h, BK: 2300/mm³, Hb: 7.8 gr/dL, platelet: 176 000/mm³ idi. Kan biyokimyasında anormallik saptanmadı. D- dimer düzeyi 2001 ng/mL (0-150 ng/mL) ve INR düzeyi 2.49 olarak belirlendi. Arteriyel kan gazın da PH: 7.44, PCO₂: 31.2 mmHg, PO₂: 96 mmHg, oksijen saturasyonu: %95 olarak saptandı. Akciğer grafisinde sağda daha belirgin olmak üzere bilateral kostafrenik sinüslerde küntleşme izlendi (Resim 1). Hastada ani başlayan semptomlar ve yüksek D- dimer düzeyi nedeniyle tekrarlayan pulmoner tromboemboli düşünülerek toraks bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi çekildi (Resim 2). BT anjiyografide trombüs



RESİM 1: Hastanın başvuru sırasındaki akciğer filmi.



RESİM 2: Toraks BT anjiyografi.



RESİM 3: BT anjiyografide mediastinal kesitler.

saptanmadı. Alt ekstremitte venöz Doppler ultrasonografide derin ven trombozu görülmedi ve Doppler ekokardiyografi tamamen normaldi. BT anjiyografide alınan mediastinal kesitlerde plevral efüzyona yol açabilecek patolojik boyutlarda bir lenf nodu saptanmadı (Resim 3). Torasentezle alınan plevral sıvı serohemorajik görünümdeydi ve biyokimyasal değerleri ise plevral sıvıda; glukoz 97 mg/dL, albumin 2.9 g/dL, total protein 5.1 g/dL, LDH 171 IU/L serumda ise glukoz 103 mg/dL, albumin 3.8 g/dL, total protein 7 g/dL, LDH 182 IU/L olarak ölçüldü ve sonuçlar eksuda ile uyumlu bulundu. Plevral sıvı sitolojisinde; %98 lenfosit ve bol

eritrosit görüldü. Patolojik incelemesinde; iltihabi olay olarak raporlandı.

Hastanın bilateral plevral sıvısı olması ve etiyojiye yönelik yapılan tetkiklerin normal olması üzerine ilaca bağlı plevral sıvı olabileceği düşünüldü. İmatinib kesilerek warfarin dışında hastaya ek bir tedavi verilmedi. İmatinibin kesilmesinin ardından üç gün içerisinde semptomlarda düzelme oldu. Beşinci gün sonunda çekilen akciğer grafisinde bilateral plevral sıvının kaybolduğu gözlemlendi (Resim 4). Kontrolleri önerilen hasta tekrar hematoloji kliniğine yönlendirildi.

TARTIŞMA

KML tedavisinde kullanılan imatinib ve bu ilaca direnç gelişiminde kullanılan dasatinib birer tirozin kinaz inhibitörüdürler. Sıvı retansiyonuna bağlı periferik ödem, plevral efüzyonun yanı sıra akciğer parankiminde buzlu cam manzarası ve alveoler opasitelerle septal kalınlaşmalar da görülebilmektedir.¹ Yapılan çalışmalarda imatinib ya da dasatinib kullanımına bağlı plevral efüzyon %15-30 arasında değişen oranlarda görülebilmekte ve bu yan etkinin doz bağımlı olduğunu belirtmektedirler.^{1,2} KML'nin her 3 fazında da (blastik faz, aksele-re faz, kronik faz) plevral efüzyon görülebilmekle birlikte en sık artış fazıyla, kronik fazda olduğunu vurgulanmaktadır.² Olgumuz imatinib tedavisini



RESİM 4: İmatinib kesildikten beş gün sonraki akciğer filmi.

10 aydır yüksek dozdan (800 mg/gün) almaktaydı.

Pulmoner komplikasyonların ortaya çıkış zamanı ile ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak imatinibin yüksek dozda uzun süre kullanılmasının yan etki insidansını artırdığı belirtilmektedir.^{4,5}

Hastamız tanı konulduktan yedi ay sonra KML'nin oluşturduğu riske bağlı olarak bir kez pulmoner emboli atağı geçirmiştir. O dönemdeki pulmoner emboli tanısı anamnezde ve konsültasyon notunda mevcuttu. Nasıl tanı konulduğu ile ilgili bilgi verilmemiştir.

Çalışmalarda tirozin kinazlara bağlı biriken plevral sıvının %78 oranında eksudatif ve hemorajik olduğu belirtilmektedir. Sıvıda lenfosit ağırlıklı bir birikimin olduğu vurgulanmaktadır.^{1,2,4} Olgumuzda da serohemorajik vasıfta eksudatif bir sıvı birikimiyle birlikte sitolojik incelemesinde %98 oranında lenfosit olduğu tespit edilmişti. Bergeron ve ark.nın yaptığı bir çalışmada lenfosit birikiminin plevral sıvının yanı sıra akciğer parankim tutulumu olanlarda bronkoalveoler lavajda da olduğu bulunmuştur.^{1,4} Olgumuzda parankim tutulumu olmaması nedeniyle daha invaziv bir girişime gerek duyulmadı.

Plevral sıvı toplanması ile ilgili görüşler vardır. Bunlar tirozin kinaz inhibitörlerinin sıvı dinamiklerini değiştirmesi ile plevral boşluğa sıvı biriktiği yolundaki görüşün yanı sıra intravenöz sıvı yüklemesinin ve böbrek yetmezliği gibi faktörlerin katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır. Ancak şu ana kadar raporlanan ve en çok kabul edilen görüş plevral sıvı ve akciğer parankim tutulumunda

ortamda yoğunlaşan lenfositlerin hızlı tümör lizisine bağlı ortaya çıkan immün mekanizmalara bağlı olduğu görüşüdür.^{4,6,7}

Oluşan plevral sıvının tedavisiyle ilgili de değişik uygulamalar vardır. Tirozin kinaz inhibitörü kullanımına bağlı plevral efüzyon oluşan 48 olgulu bir çalışmada hastaların %83'ü sadece ilacın kesilmesiyle, %71'i diüretik tedavisiyle, %27'si steroidle ve %19'u torasentezle tedavi edilebilmiştir.² Olgumuzda ilacın kesilmesinden hemen sonra sıvıdaki gerileme ve daha sonrada kaybolması nedeniyle ek bir tedaviye gerek duyulmamıştır.

İmmün aracılı mekanizmalarla oluştuğu düşünülen akciğer anormalliklerinin tedaviyle düzeltildikten sonra yeniden düşük dozlarda imatinib ya da dasatinible tedaviye başlanmasıyla komplikasyonların büyük oranda oluşmadığı belirtilmektedir.^{2,6,8,9} İmatinibi tolere edemeyen ya da direnç gösteren KML hastalarında, yeni geliştirilen AMN107'nin de kullanılabileceği çalışmalarda bildirilmiştir, ancak yapılan çalışmalar henüz yeterli sayıda değildir.¹⁰

Sonuç olarak, olgumuzda oluşan serohemorajik vasıftaki eksudatif sıvıda lenfosit ağırlıklı bir birikim bulunmuş ve imatinibin kesilmesiyle efüzyonun kaybolması ilaca bağlı bir efüzyon olduğunu göstermiştir. Tirozin kinaz inhibitörleriyle tedavi alan hastalarda plevral efüzyonun gelişebileceği dikkate alınmalı ve etiolojinin aydınlatılması için daha invaziv girişimlere gerek olmadan ilacın kesilerek olguların takip edilmesinin daha uygun olacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- Bergeron A, Réa D, Levy V, Picard C, Meignin V, Tamburini J, et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(8):814-8.
- Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, Borthakur G, Bruzzi J, Munden R, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007;25(25): 3908-14.
- Cooper GM, Hausman RE. Tyrosin kinas inhibitors. In :Cooper GM, ed. *The Cell: A Molecular Approach*. 3rd ed. Boston: ASM Press; 2004. p.667-69.
- Nadrous HF, Krowka MJ, McClure RF, Teferi A, Lim KG. Agnogenic myeloid metaplasia with pleural extramedullary leukemic transformation. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(4):815-8.
- Rousselot P, Bergeron A, Rea D, Levy V, Picard C, Meignin V, et al. Pleural and pulmonary events in patients treated with dasatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Haematologica* 2007;92 (Suppl 2):203.

6. Goldsby R, Pulsipher M, Adams R, Coffin C, Albritton K, Wagner L. Unexpected pleural effusions in 3 pediatric patients treated with STI-571. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(8): 694-5.
7. Dann EJ, Fineman R, Rowe JM. Tumor lysis syndrome after STI571 in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20(1):354-5.
8. Hochhaus A. Dasatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia after imatinib failure. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(18):3257-64.
9. Breccia M, D'Elia GM, D'Andrea M, Latagliata R, Alimena G. Pleural-pericardic effusion as uncommon complication in CML patients treated with Imatinib. *Eur J Haematol* 2005;74(1): 89-90.
10. Sayitoğlu M. Cancer therapy and pharmacogenetic approach. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(3):434-41.