

Akut Promiyelositik Lösemi Tedavisinde All-Trans-Retinoik Asit Kullanımı ile İlişkili İki Psödötümör Serebri Olgusu

Two Cases of All Trans-Retinoic Acid-Associated Pseudotumor Cerebri in Acute Promyelocytic Leukemia

¹ Mehmet Alptekin ÇELEMEN^a, ² Berrak ŞEKERYAPAN GEDİZ^a, ³ Hüseyin Egemen KÖSE^a,
⁴ Hüseyin Erkan ESER^a

^aEtilik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET Lösemik promiyelositleri matür hücrelere dönüştürmek üzere kullanılan bir vitamin A metaboliti olan all-trans-retinoik asit (ATRA), akut promiyelositik lösemnin güncel tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılmaktadır. ATRA'nın geri dönüşlü ve hafif yan etkilerinin yanı sıra infertilite, kemik iliği nekrozu ve akut pankreatit gibi ciddi yan etkileri bildirilmiştir. Bu yazıda, ATRA'nın diğer ciddi yan etkilerinden biri olan psödötümör serebrinin (PTS) izlendiği 2 olgu sunulmaktadır. Olgulardan bir tanesi bilinen tedavi yöntemleri ile kısa sürede iyileşme gösterirken, diğeri farklı tedavi yöntemlerine rağmen tam iyileşme gösterememiştir. Bu sunum ile amaçlanan, ATRA ile ilişkili PTS gelişimine ve tedaviye yanıt açısından farklılıklar gösteren 2 PTS olgusuna dikkat çekmektir.

ABSTRACT All-trans-retinoic acid (ATRA), a vitamin A metabolite used to induce differentiation of leukemic promyelocytes into mature cells, is the first-choice treatment in current therapy for acute promyelocytic leukemia. In addition to its reversible and mild side effects, serious side effects of ATRA such as infertility, bone marrow necrosis, and acute pancreatitis have been reported. This article presents two cases of pseudotumor cerebri (PTC), another serious side effect of ATRA. While one of the cases showed rapid improvement with known treatment methods, the other did not fully recover despite different treatment approaches. The aim of this presentation is to draw attention to the development of PTC associated with ATRA and the differences in response to treatment between two PTC cases.

Anahtar Kelimeler: Akut promiyelositik lösemi;
promiyelositik lösemi; all-trans-retinoik asit;
psödötümör serebri

Keywords: Acute promyelocytic leukemia;
promyelocytic leukemia;
all-trans-retinoic acid; pseudotumor cerebri

All-trans-retinoik asit (ATRA), akut promiyelositik lösemi (APL) tedavisinde lösemik promiyelositleri matür hücrelere dönüştürmek üzere kullanılan bir vitamin A metabolitidir. APL tedavisinde kullanılan standart kemoterapinin aksine, kanama bozukluklarını, kemoterapiye bağlı ölüm oranlarını düşürerek hastaların çoğunluğunda tam bir remisyon sağlayan ATRA günümüzde indüksiyon terapisinde birinci ajan olarak kullanılmaktadır.^{1,2}

ATRA'nın raporlanmış birçok yan etkisi mevcuttur. Başlıca yan etkiler ciltte ve dudaklarda kuruluk, baş ağrısı, mide bulantısı ve kusmadır. Nadir ancak ciddi yan etkileri hiperkalsemi, kemik iliği nekrozu, fibrozis, akut pankreatittir.¹⁻³ Bu ciddi yan etkilerden biri de ATRA'ya sekonder psödötümör serebridir (PTS).⁴ ATRA'ya sekonder PTS, ilacın yüksek dozlarda kullanımını ve tedavinin süresini kısıtlayan önemli bir sorun olabilmektedir.

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Çelemen MA, Şekeryapan Gediz B, Köse HE, Eser HE. Akut promiyelositik lösemi tedavisinde all-trans-retinoik asit kullanımı ile ilişkili iki psödötümör serebri olgusu. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol. 2024;33(4):258-64.

Correspondence: Mehmet Alptekin ÇELEMEN
Etilik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
E-mail: alptek.celemen@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology.

Received: 08 Mar 2024

Received in revised form: 02 Oct 2024

Accepted: 04 Oct 2024

Available online: 11 Oct 2024

2146-9008 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

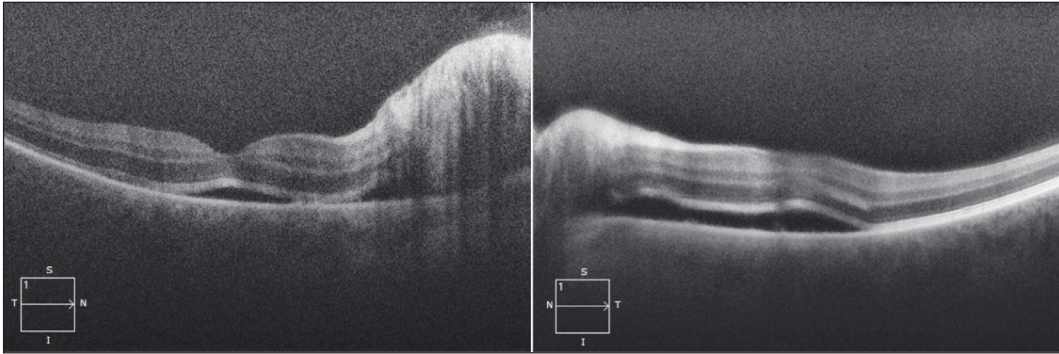
Bu yazıda APL tanısı olan ve ATRA ilişkili PTS gelişen 2 olgunun klinik seyrinin sunulması amaçlanmaktadır.

OLGU SUNUMLARI

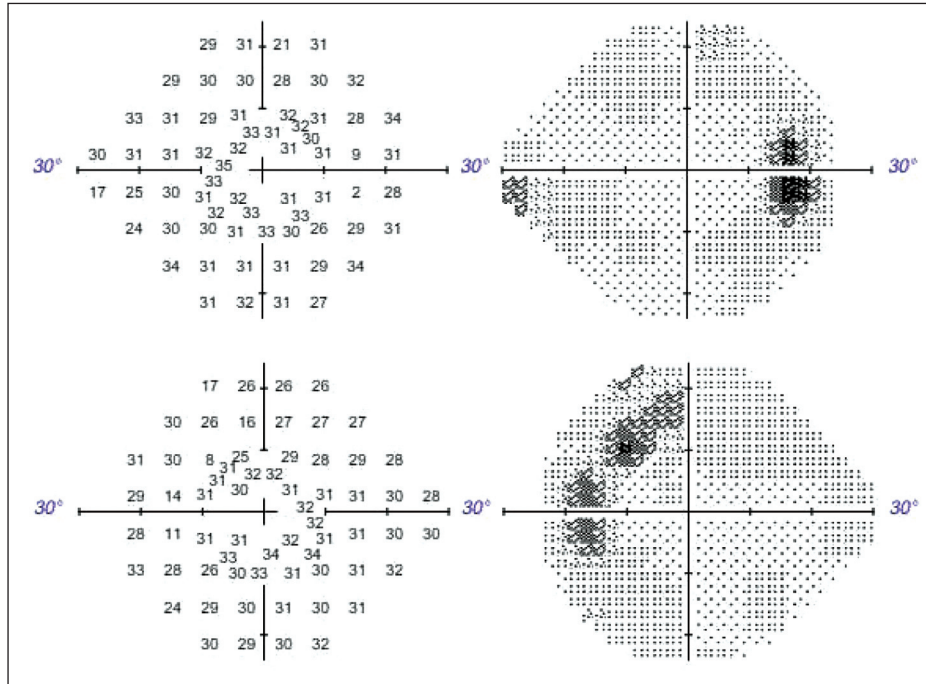
OLGU 1

APL tanısı ile 14 gündür ATRA 2x40 mg dozunda indüksiyon tedavisi alan 24 yaşında kadın hasta, kliniğimize ani başlangıçlı bilateral görme kaybı, baş ağrısı şikâyetleri ile danışıldı. Beden kitle indeksi 20,2 kg/m² idi. Bilinen ek hastalığı veya endokrinolojik bozukluğu bulunmamaktaydı. Hastanın muaye-

nesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) bilateral 8/10 düzeyindeydi, renkli görme Ishihara testi ile bilateral 12/12 düzeyinde; göz içi basınçları normal ölçüldü. Bilateral direkt-indirekt ışık refleksleri pozitif, ön segment muayenesi doğaldı. Fundus muayenesinde Frisén'nin sınıflandırmasına göre bilateral Evre 4 papilödem ve diskten uzanan alev şekilli hemorajiler izlenmekteydi.⁵ Foveadan geçen optik koherens tomografi (OKT) kesitlerinde bilateral subretinal sıvı izlenmekteydi (Resim 1). Bilgisayarlı görme alanı tetkikinde sağ gözde fizyolojik kör noktada genişleme, sol gözde fizyolojik kör noktada genişleme ile birlikte üst arkuat defekti gözlemlen-



RESİM 1: Olgu 1'in başvuru sırasında çekilen sırasıyla sağ ve sol göz optik koherens tomografi görüntüleri. Her iki gözde optik sinirde kabarıklık ve subretinal sıvı varlığı izlenmektedir.



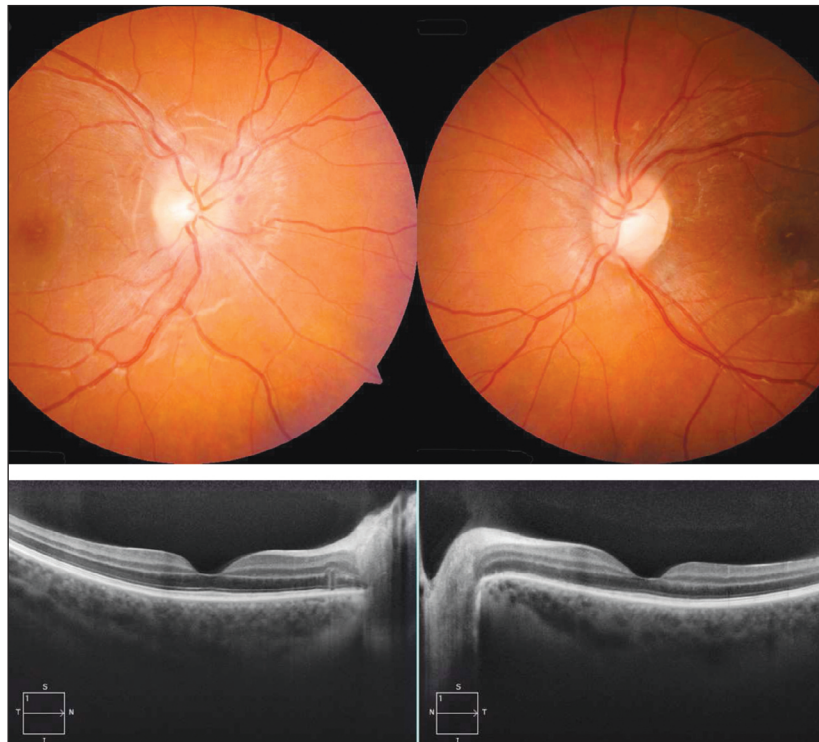
RESİM 2: Olgu 1'in başvuru sırasında çekilen bilgisayarlı görme alanı testi. Sağ gözde fizyolojik kör noktada genişleme, sol gözde fizyolojik kör noktada genişleme ile beraber üst arkuat defekt görülmektedir.

mekteydi (**Resim 2**). Manyetik rezonans görüntüleme beyin omurilik sıvısı (BOS) mesafesinde artış izlenmesi; beraberinde çekilen beyin manyetik rezonans venografide tüm sinüslerde akım izlenmesi üzerine sinüs ven trombozu dışlanarak hastaya ATRA'ya sekonder PTS tanısı konuldu. ATRA tedavisi kesilerek 2x250 mg oral asetazolamid tedavisi başlandı. Hastanın hematolojik açıdan stabil olmaması sebebiyle lomber ponksiyon (LP) sakıncalı bulundu.

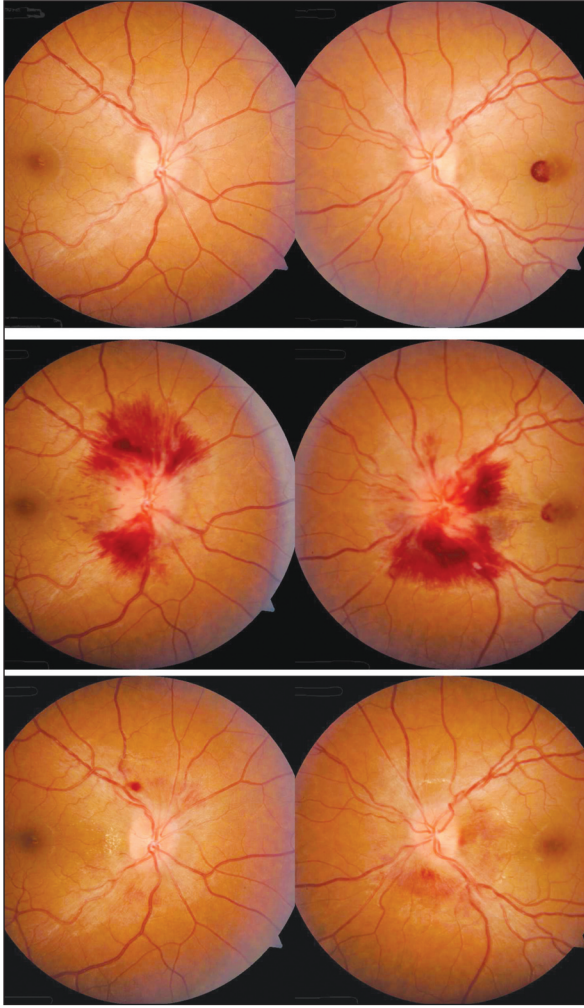
Bir hafta sonraki kontrolünde EİDGK bilateral olarak 10/10 düzeyine çıkmış, subretinal sıvı azalmıştı. Ancak papilödem Evre 4 seviyesinde seyretmesi nedeniyle oral asetazolamid 4x250 mg'a çıkarıldı. Hastanın 1. ay kontrolünde EİDGK'nin bilateral 10/10 düzeyinde kalmaya devam ettiği, papilödem her iki gözde gerilediği izlendi (**Resim 3a**). Çekilen OKT'de bilateral subretinal sıvının kaybolduğu görüldü (**Resim 3b**). Asetazolamid tedavisi 2x250 mg'a düşürülen hastaya ATRA tedavisi tekrar başlandı, takiplerde papilödem tekrarlamadı. Hastanın takipleri devam etmektedir.

OLGU 2

Yirmi sekiz yaşında, APL tanılı kadın hasta ATRA tedavisinin 2. kürünü alırken ani başlayan bilateral görme keskinliğinde azalma, şiddetli baş ağrısıyla kliniğimize refere edildi. Hastanın beden kitle indeksi 23,9 kg/m² idi ve bilinen ek hastalığı bulunmamaktaydı. Hastanın tam kan sayımında trombositopeni (80.000/mm³) mevcuttu. Tarafımızca yapılan muayenesinde EİDGK bilateral 8/10 düzeyindeydi. Işık refleksleri pozitif, renkli görme bilateral tamdı. Göz içi basınçları ve ön segment muayenesi doğaldı. Fundus muayenesinde sağ gözde Evre 3 papilödem, solda Evre 2 papilödemle beraber perifoveal alanda minimal bir subhyaloid hemoraji dikkati çekmekteydi (**Resim 4a**). Bilgisayarlı görme alanı testinde PTS ile uyumlu olarak bilateral kör noktada genişleme gözlemlendi (**Resim 5**). Beyin manyetik rezonans venografide sinüslerde tıkanıklık olmaması, BOS mesafesinde artış görülmesi üzerine PTS tanısıyla ATRA tedavisi durduruldu ve 2x250 mg oral asetazolamid başlandı.



RESİM 3: a) Olgu 1'in all-trans-retinoik asit tedavisinin kesilmesi sonrası 1. ay kontrolündeki renkli fundus fotoğrafı görüntüleri. Sağ gözde Evre 1 papilödem izlenmektedir. b) Aynı olgunun 1. ay kontrolündeki optik koherens tomografi görüntüleri. Subretinal sıvının her iki gözde tamamen kaybolduğu izlenmektedir.



RESİM 4: Olgu 2'nin renkli fundus fotoğrafı görüntüleri. a) Başvuru esnasında her iki gözde Evre 3 papilödem ile birlikte sol gözde perifoveal subhyaloid hemoraji alanı izlenmektedir. b) All-trans-retinoik asit tedavisinin tekrar başlanması sonucu her iki gözde Evre 4 papilödem ve optik disk çevresinde yaygın alev şekilli hemorajiler dikkati çekmektedir. c) Maksimum tedavi ve çoklu boşaltıcı lomber ponksiyon sonrası 1. ay kontrolünde papilödem ve hemorajilerde gerileme olduğu izlenmektedir.

Hastanın baş ağrılarında düzelme olmaması sebebiyle nöroloji bölümü tarafından tanısız ve boşaltıcı LP yapıldı. İlk yapılan LP'de açılış BOS basıncının >300 mm H₂O olduğu gözlemlendi. Takiben hematoloji tarafından ATRA tedavisine tekrar başlandı. Ancak hastanın şikâyetlerinin artması sonucunda tekrar değerlendirildiğinde EİDGK'nin bilateral 6/10 seviyesine düştüğü görüldü. Bilateral papilödem Evre 4 düzeyindeydi ve optik disk etrafında sinir traseleri boyunca yayılan masif alev şekilli hemorajiler izlenmekteydi. Sol gözdeki subhyaloid hemoraji sebat etmekteydi (Resim 4b).

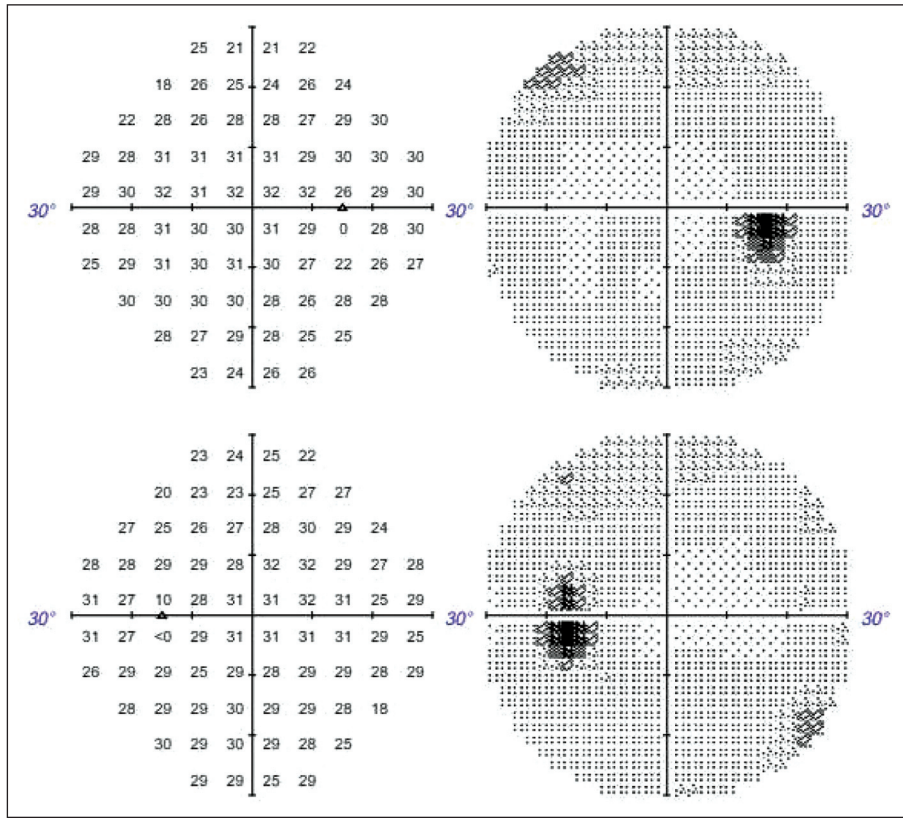
Hastanın 2x250 mg olan oral asetazolamid tedavisi 4x250 mg'a çıkarıldı, topiramet 2x25 mg oral olarak eklendi ve tekrar boşaltıcı LP yapıldı. Bulguların devam etmesi üzerine asetazolamid 4x500 mg'a çıkarıldı, boşaltıcı LP tekrarlandı. Oral tedavi ile taburcu edilen hastanın 1 ay sonraki kontrolünde EİDGK sağ gözde 8/10, sol gözde 6/10 seviyesindeydi. Papilödem bilateral olarak Evre 2 seviyesine gerilemişti. Sol gözdeki subhyaloid hemoraji ile her iki optik disk etrafındaki hemorajiler büyük oranda gerilemişti (Resim 4c). Subretinal sıvı takip boyunca gözlenmedi. Hastanın takipleri 2x250 mg oral asetazolamid tedavisi ile devam etmektedir.

Çalışmaya katılan 2 hastadan da bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

TARTIŞMA

PTS, normal BOS içeriği ile beraber intrakraniyal kitle, hidrosefali veya vasküler bir anomalinin olmadığı idiyopatik kafa içi basınç artışı durumudur. Patofizyolojide farklı teoriler olsa da hiçbiri tam anlamıyla kabul görmemiştir. Bu teoriler içinde öne çıkanlardan biri bilateral transvers venöz sinüslerin distallerindeki stenozun hastalığa sebep olduğudur.⁶ Diğer bir mekanizma olarak artmış intraabdominal basıncın, kardiyak dolum basıncını yükselttiği, bu durumun beyinden gelen venöz geri dönüşü azalttığı ve en nihayetinde artmış kafa içi basıncına sebep olduğudur. Bahsi geçen öneri obez hastalarda PTS'nin daha sık olması ile destek bulurken, obez olmayan hatta zayıf hastalarda PTS'nin neden geliştiğini açıklamada yetersizdir.⁷ PTS hastalarının serum ve BOS'larında yüksek düzeyde A vitamini, retinol ve retinol bağlayıcı proteinlerin bulunması; A vitamini BOS'un rezorpsiyonunu azaltarak hastalığa sebep olduğuna dair bir teori ortaya atılmasına neden olmuştur. Bu konuda ileri çalışmalar gerekmektedir.⁸

Hastalığın başlıca semptomları baş ağrısı, görme kayıpları, pulsatil tinnitus ve diplopidir. Görme alanı kayıpları en çok fizyolojik kör noktada genişleme olarak karşımıza çıkar.^{9,10} PTS ile beraber çeşitli retina bulguları görülebilir. Hastaların %7'sinde retina bulguları vardır ve bunların yaklaşık 1/3 kadarını subretinal sıvı oluşturur.^{11,12} Papilödemin hızla ilerlediği



RESİM 5: Olgu 2'nin bilgisayarlı görme alanı testinde her iki gözde fizyolojik kör noktada genişleme görülmektedir.

hastalarda optik diskin etrafındaki glial dokuların etkilenmesi ile subretinal alana sıvı sızdığı, bunun da fizyolojik kör noktada genişlemenin ve papilödeme bağlı görmeye azalmanın önemli sebeplerinden biri olduğu söylenmiştir. Bu teori 1. olguda subretinal sıvı ile beraber fizyolojik kör noktadaki genişlemenin beraberliğini destekler niteliktedir. Subretinal sıvı papilödemin tedavisi ile beraber gerilemektedir.^{11,12}

Hastalıkta preretinal veya intraretinal kanamaların izlenmesi alışlageldik bir bulgu değildir. Bu konuyla ilgili bir teori; ani artan basıncın, sinir kılıfı içinde venlere bası yaptığı, bu yüzden yükselen venöz basıncın peripapiller bölgedeki venleri rüptüre ederek kanamaya sebep olduğudur.¹³ Bizim olgumuzda bu mekanizma ile birlikte hastada bulunan trombositopeni tabloyu belirginleştirmiş olabilir.

ATRA tedavisi alan hastaların %1,7'sinde PTS geliştiği gösterilmiştir. Oranın pediatrik grupta daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple refere

edilen hastalarda her göz hekiminin bu ihtimali düşünmesi gerekir. Ani gelişen şikâyetlerde malignensinin infiltrasyonu, kan diskrazilerine bağlı gelişen retinopatilerle PTS ayırıcı tanıların yapılması kritik önem arz etmektedir. LP, PTS tanısını koymada kritik öneme sahiptir. Ancak ilişkili trombositopeni ve koagülopati oranlarının yüksek olması nedeniyle LP yapılması her APL hastasında mümkün olmayabilir. Bilateral optik disk ödemiyle başvuran APL hastalarının, serebral venöz sinüs trombozu veya intrakraniyal kanama gibi PTS'nin diğer nedenlerinin ötesinde, merkezi sinir sisteminin lösemik infiltrasyonu açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle APL hastalarının doğru tanı alabilmesi için dikkatli bir nörogörüntüleme, BOS analizi ve açılış basıncı tespiti için LP yapılması gerekmektedir. Ancak 1. olguda LP yapılamaması nedeniyle PTS tanısı muhtemeldir ve literatürde bu vakalar için olası PTS tanısı önerilmektedir.¹⁴

Tedavi seçenekleri hastanın malignitesinin durumuna, fundus bulgularına göre çeşitlilik göstermektedir. Tek standart yaklaşımdan bahsetmek mümkün değildir. Çoğu zaman ilk olguda olduğu gibi ATRA tedavisinin durdurulup, semptomlar geçtikten sonra daha düşük bir dozda tekrar başlanması işe yararken; bazı durumlarda asetazolamid, topiramet ve boşaltıcı LP gerekmektedir. İkinci olguda olduğu gibi her hastada ATRA'nın kesilmesi mümkün olmamaktadır. Nitekim 2. olguda çoklu LP ve tam medikal tedaviye rağmen görsel-yapısal fonksiyonlarda tam düzelme elde edilememiştir. Optik sinir kılıfı fenestrasyonu, önemli görme kaybı olan hastalarda görsel iyileşme şansını artırmak amacıyla adjuvan bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.¹⁵ İkinci olguda papilödemin tamamen gerilememesi ve görme kaybının devam etmesi, optik sinir kılıfı fenestrasyonu cerrahisini akla getirebilir. Bu sebeple multi disiplinler bir yaklaşım ve yakın hasta takibi ile beraber uygun tedavi aranmalıdır.

Sonuç olarak ATRA tedavisi PTS de dâhil olmak üzere ciddi yan etkileri olabilen bir tedavi protokölüdür. Tedavi süresince ve sonrasında baş ağrısı, görme alanı daralması, görme keskinliğinde azalma tarifleyen hastalarda PTS yönünden dikkatli olunmalıdır. Erken tanı, uygun tedavi alan hastalarda tam ve tama yakın düzelme sağlanabilmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mehmet Alptekin Çelemen, Berrak Şekeryapan Gediz; **Tasarım:** Mehmet Alptekin Çelemen, Berrak Şekeryapan Gediz; **Denetleme/Danışmanlık:** Berrak Şekeryapan Gediz; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mehmet Alptekin Çelemen, Hüseyin Egemen Köse, Hüseyin Erkan Eser; **Analiz ve/veya Yorum:** Mehmet Alptekin Çelemen, Hüseyin Erkan Eser; **Kaynak Taraması:** Mehmet Alptekin Çelemen, Berrak Şekeryapan Gediz, Hüseyin Egemen Köse; **Makalenin Yazımı:** Mehmet Alptekin Çelemen, Hüseyin Erkan Eser; **Eleştirel İnceleme:** Berrak Şekeryapan Gediz; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Mehmet Alptekin Çelemen; **Malzemeler:** Berrak Şekeryapan Gediz.

KAYNAKLAR

1. Siddikuzzaman, Guruvayoorappan C, Berlin Grace VM. All trans retinoic acid and cancer. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2011;33(2):241-9. [Crossref] [PubMed]
2. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1997;337(15):1021-8. Erratum in: *N Engl J Med* 1997;337(22):1639. [Crossref] [PubMed]
3. Hatake K, Uwai M, Ohtsuki T, Tomizuka H, Izumi T, Yoshida M, et al. Rare but important adverse effects of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia and their management. *Int J Hematol.* 1997;66(1):13-9. [PubMed]
4. Visani G, Manfroi S, Tosi P, Martinelli G. All-trans-retinoic acid and pseudotumor cerebri. *Leuk Lymphoma.* 1996;23(5-6):437-42. [Crossref] [PubMed]
5. Frisén L. Swelling of the optic nerve head: a backstage view of a staging scheme. *J Neuroophthalmol.* 2017;37(1):3-6. [Crossref] [PubMed]
6. Farb RI, Vanek I, Scott JN, Mikulis DJ, Willinsky RA, Tomlinson G, et al. Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology.* 2003;60(9):1418-24. [Crossref] [PubMed]
7. Subramaniam S, Fletcher WA. Obesity and weight loss in idiopathic intracranial hypertension: a narrative review. *J Neuroophthalmol.* 2017;37(2):197-205. [Crossref] [PubMed]
8. Libien J, Kupersmith MJ, Blanner W, McDermott MP, Gao S, Liu Y, et al; NOR-DIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Role of vitamin A metabolism in IIH: results from the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *J Neurol Sci.* 2017;372:78-84. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin.* 2010;28(3):593-617. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 2002;59(10):1492-5. [Crossref] [PubMed]
11. Hoye VJ 3rd, Berrocal AM, Hedges TR 3rd, Amaro-Quireza ML. Optical coherence tomography demonstrates subretinal macular edema from papilledema. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(9):1287-90. [Crossref] [PubMed]

12. Nichani P, Micieli JA. Retinal manifestations of idiopathic intracranial hypertension. *Ophthalmol Retina*. 2021;5(5):429-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Raevis J, Elmaleh VI. Pseudotumor cerebri syndrome causing a terson like syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;20:100993. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Coombs CC, DeAngelis LM, Feusner JH, Rowe JM, Tallman MS. Pseudotumor cerebri in acute promyelocytic leukemia patients on intergroup protocol 0129: clinical description and recommendations for new diagnostic criteria. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(3):146-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Hokazono K, Cunha LP, Preti RC, Cabral Zacharias L, Ribeiro Monteiro ML. Optic nerve sheath fenestration as adjuvant treatment for severe pseudotumor cerebri syndrome induced by all-trans retinoic acid. *Case Rep Ophthalmol*. 2023;14(1):326-330. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]