

Fludarabine Bağlı Gelişen Şiddetli Hiperfosfatemi ve Hiperürisemi ile Seyreden Tümör Lizis Sendromu

A CASE WITH TUMOR LYSIS SYNDROME WITH SEVERE HYPERPHOSPHATEMIA AND HYPERURICEMIA DUE TO FLUDARABINE

Dr. Ali BORAZAN,^a Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ,^a Dr. Nedred SEKİTMEZ,^a
Dr. Gülay KADIOĞLU,^a Dr. Ahmet YILMAZ^b

^aİç Hastalıkları AD, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ZONGULDAK

^bİç Hastalıkları AD, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, KOCAELİ

Özet

Kronik lenfositik lösemi (KLL)'li hastalarda, çok iyi bilinen bir adenozin deaminaz inhibitörü olan fludarabinin kullanımına bağlı Tümör Lizis Sendromu (TLS) nadir olarak bildirilmiştir. Genellikle TLS, kemoterapinin ilk küründen sonra görülmektedir.

Bu raporda, 7 yıl önce KLL tanısı alan, fludarabin tedavisinin 3. kürü sonrası TLS'na bağlı serum fosforunun 32 mgr/dl, ürik asit düzeyinin 46 mgr/dl ye dramatik bir şekilde yükseldiği, şiddetli akut renal yetmezlikli 70 yaşında bir olgu tanımlanmıştır. Olgumuzda; yedi gün yoğun hemodiyaliz uygulaması ile klinik renal yetmezlik bulguları düzelmiştir.

Bu olgu bize, KLL'de üçüncü kür kemoterapiden sonra bile TLS gelişebileceğini hatırlatmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, fludarabine, tümör lizis sendromu

T Klin Tıp Bilimleri 2004, 24:98-100

Abstract

Tumor lysis syndrome (TLS) due to the use of fludarabine, a well known adenosine deaminase inhibitor, has been reported very rarely in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Generally; TLS happens to occur after the first course of chemotherapeutics.

In the present report, we describe a 70 year-old patient with a diagnosis of CLL nearly 7 years ago, who developed a severe acute renal failure after the third course of fludarabine treatment, resulting in TLS with a dramatic rise in serum phosphorus (32 mg/dl) and uric acid levels (46 mg/dl). Intensive hemodialysis treatment ameliorated the clinical course of renal failure within 7 days.

This case reminds us that TLS develop even after the third course of chemotherapeutics in patients with CLL.

Key Words: Chronic lymphocytic leukemia, fludarabine, tumor lysis syndrome

T Klin J Med Sci 2004, 24:98-100

Tümör lizis sendromu genellikle lenfoproliferatif malignansilerin tedavisinde kullanılan kemoterapi veya radyoterapi sonrası aşırı tümör hücresi ölümüne bağlı olarak şiddetli hiperürisemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi, hipokalsemi ve akut böbrek yetmezliği ile oluşan klinik tablodur. Fludarabine, kronik lenfositik lösemi (KLL), folliküler non-Hodgkin lenfoma, Waldenström makroglobulineminin ve relaps akut lösemninin

tedavisinde de kullanılan adenozin deaminaz inhibitörü kemoterapik bir ajandır.¹⁻³ Kronik lenfositik lösemide fludarabine kullanımına bağlı tümör lizis sendromu genellikle ilk kemoterapi uygulandıktan sonra oldukça düşük oranda olduğu bildirilmektedir ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği ise literatürde olgu sunumları şeklindedir.⁴⁻⁶

Bu çalışmada 70 yaşında KLL'li bir erkek hastada üçüncü kür fludarabine kullanımından sonra gelişen şiddetli hiperfosfatemi, hiperürisemi ile seyreden tümör lizis sendromu ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

70 yaşında erkek hasta. 1996 yılında KLL tanısı konularak takip edilirken ilk kez iki yıl önce, daha sonra beş ay önce fludarabine 25 mg/m²

Geliş Tarihi/Received: 08.05.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 14.11.2003

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ali BORAZAN

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
67800, ZONGULDAK

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

5 gün süre ile uygulanan hastada herhangi bir komplikasyon gelişmemiş. En son 1 hafta önce başka bir merkezde yine aynı kemoterapi protokolü uygulanan hastanın son üç gündür bulantı, kusma, halsizlik, iştahsızlık, idrar çıkarmama şikayetleri ile merkezimize müracaat etti. Yapılan fizik muayenesinde; genel durum orta, şuur açık, asidotik solunum mevcut, cilt turgor tonusu azalmış, tansiyon arteriyel 120/70 mmHg, nabız 88/dk ritmik, ateş 36.6 C, mandibuler, servikal, aksiller, supraklavikuler, inguinal, çok sayıda en büyüğü 3x3 cm çapında lenfadenomegali mevcuttu. Karaciğer midklavikuler hatta kot kavsinden 3 cm, düzgün kenarlı orta sertlikte ele geliyordu. Dalak nonpalpabl, traube kapalı olarak değerlendirildi. Diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde idrar çıkışı olmadığı için tam idrar tetkiki yapılmadı. Hemoglobin 9.9 g/dl, lökosit 6900/mm³, trombosit 123.000/mm³, sedimentasyon 50 mm/saat, açlık kan şekeri 105 mg/dl, üre 245 mg/dl, kreatinin 10.3 mg/dl, fosfor 32 mg/dl (normal 2.7-4.5 mg/dl), kalsiyum 6.9 mEq/L, iyonize kalsiyum 0,6 mmol/L, sodyum 138 mEq/L, klorür 95 mEq/L, potasyum 7.7 mEq/L, ürik asit 46 mg/dl (0-7.0 mg/dl), LDH 338 İÜ/L, parathormon 602 pg/ml, protrombin zamanı 15.7 saniye (10-14 saniye), aktif tromboplastin zamanı 54 saniye, total protein, albümin, alkalen fosfataz, ALT, AST, bilirubinler, kan lipidleri, GGT normal sınırlar içerisinde bulundu. Serum demiri 59 µg/dl, demir bağlama kapasitesi 276 µg /dl, ferritin 143 ng/ml, vitamin B₁₂, folik asit normal bulundu. Arteriyel kan gazında pH 7.26, pCO₂ 18 mmHg, aHCO₃ 8 mEq/L, parsiyel O₂ 107 mmHg, baz excess -15.3 idi. Elektrokardiyografide tüm ekstremitte derivasyonlarında T sivrilği mevcuttu.

Hasta yatırıldı. Acil olarak yapılan batın ultrasonografisinde; her iki böbrek normalden ileri derecede büyük (18 cm), pelvikalisiyel yapılar normal, parankim ekosu grade I olarak değerlendirildi. Karaciğer ve dalak normalden büyük ölçüldü. Batın içerisinde paraaortik alanda en büyüğü 2 cm lenfadenomegali tespit edildi. Hastaya acil olarak intravenöz kalsiyum glukonat infüzyonu başlandı. Geçici periton diyalizi yapıldı. Hastanın iki ayrı

merkezde ikişer kez tekrarlanan kan biyokimyasında ürik asit ve fosfor düzeyleri yine aynı şekilde çok yüksek geldi. Bunun üzerine tümör lizis sendromu ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği tanısı konularak günlük hemodiyalize alınmaya başlandı. Üçüncü günden itibaren idrar çıkışı başlayan hastanın yedinci günde yeterli miktarda idrar çıkardığı görüldü ve kan biyokimyasının normal sınırlarda olması üzerine taburcu edildi.

Tartışma

TLS hücre döngüsü yüksek malign tümörlerde çok fazla hücrenin birdenbire ölmesi sonucu hücre içerisindeki ürik asit, potasyum, fosforun hücre dışına çıkması ve bunların böbreklerden yeterince elimine edilememesi sonucu hiperürisemi, hiperkalemi ve hiperfosfatemi, hipokalsemi, metabolik asidoz ve buna bağlı gelişen böbrek yetmezliği ile karakterize klinik tablodur. Bu özellikle lenfoproliferatif hematolojik malignansilerde spontan, radyoterapi ve/veya kemoterapi sonrası önemli morbidite ve mortalite nedenidir. TLS genellikle ilk doz radyoterapi ve/veya kemoterapi sonrası gelişir.^{1,5,7,8} Olgumuzun en önemli karakteristik özellikleri bugüne kadar bildirilen TLS olgularındakinden çok yüksek serum ürik asit, fosfor düzeylerinin olması ve üçüncü kür kemoterapiden sonra gelişmiş olmasıdır.

Yapmış olduğumuz literatür taramasında bugüne kadar fludarabine bağlı TLS altı olguda bildirilmiştir.⁵ KLL tedavisinde fludarabine komplet ve parsiyel cevap oranı ortalama %50 civarında olup hematolojik komplikasyonları olarak granülositopeni %53.8, lökopeni %28.2, trombositopeni %25.6 ve anemi %24.4 olarak bildirilmektedir.⁹ Olgumuzda kemoterapi sonrası parsiyel cevap alındı ve ciddi hematolojik komplikasyon gelişmedi.

TLS de akut böbrek yetmezliği çok çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişmektedir. İntravasküler volüm depleksiyonu ve nükleik asit metabolitlerinin, kalsiyum, fosfat, tümörle ilişkili nefrotoksinlerin böbreklerde çökmesi en önemli nedenlerdir. Risk faktörü olarak tedavi öncesi hiperürisemi, prerenal azotemi ve artmış laktik dehidrogenaz düzeyi bildirilmektedir.^{5,10,11} Olgumuzda tedavi öncesi bu risk faktörlerinden hiçbirisi yoktu.

Tümör lizis sendromuna bağlı akut böbrek yetmezliğinden korunmak için tedavi öncesi yeterli hidrasyon, idrarın alkalizasyonu, ksantin oksidaz inhibitörü allopürinolün kullanılması önerilmektedir.^{5,12} Yinede profilaktik olarak yapılan hidrasyon ve allopürinol tedavisine rağmen akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Bu olguda yeterli hidrasyon ve allopürinol 600 mg/gün kullanılmış olmasına rağmen TLS gelişti.

TLS ve buna bağlı gelişen akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde yoğun hemodiyaliz uygulanmasının tedavide yeterli olduğu bildirilmektedir.^{5,13} Bizim olgumuzda hastanın gece müracaat etmesi nedeni ile acil olarak geçici periton diyalizi yapılmaya başlandı. Ertesi günden itibaren günlük 3-4 saat süreyle hemodiyalize alınarak tedavisi 7. günde komplikasyonsuz olarak tamamlandı.

Sonuç olarak, KLL'li hastaların tedavisinde kullanılan fludarabine bağlı olarak üçüncü kürden sonrada şiddetli hiperfosfatemi, hiperürisemi ile seyreden TLS ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebileceği akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Hood MA, Finley RS. Fludarabine: a review. DICP 1991; 25(5):518-24.
- Whelen JS, Davis CL, Rule S, et al. Fludarabine phosphate for the treatment of low grade lymphoid malignancy. Br J Cancer 1991; 64(1):120-3.
- Hiddemann W, Rottmann R, Wormann B, et al. Treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia by fludarabine. Result of a clinical phase-II study. Ann Hematol 1991; 63(1):1-4.
- Keating MJ, O'Brien S, Robertson LE, et al. New initiatives with fludarabine monophosphate in hematologic malignancies. Semin Oncol 1993; 20(5 Suppl 7):13-20.
- Hussain K, Mazza JJ, Clouse LH. Tumor lysis syndrome (TLS) following fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL): case report and review of the literature. Am J Hematol 2003; 72(3):212-5.
- Macheta MP, Parapia LA, Goulesbrough DR. Renal failure in a patient with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. J Clin Pathol 1995; 48(2):181-2.
- Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. Semin Nephrol 1993; 13:273-80.
- Vachvanichsanong P, Maipang M, Dissaneewate P, Wongchanchailert M, Laosombat V. Severe hyperphosphatemia following acute tumor lysis syndrome. Med Pediatr Oncol 1995; 24(1):63-6.
- Boogaerts MA, Van Hoof A, Catovsky D, et al. Activity of oral fludarabine phosphate in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2001; 19(22):4252-8.
- Montalban C, Liano F, Aguilera A. Tumour lysis syndrome after treatment of chronic lymphocytic leukemia with fludarabine. Postgrad Med J 1994; 70(827):651-2.
- Martell RE, Peterson BL, Cohen HJ, et al. Analysis of age, estimated creatinine clearance and pretreatment hematologic leukemia: a CALGB (9011) coordinated intergroup study. Cancer Chemother Pharmacol 2002; 50(1):37-45.
- Jeha S. Tumor lysis syndrome. Semin Hematol 2001; 38(4 Suppl 10):4-8.
- Cheson BD, Frame JN, Vena D, Quashu N, Sorensen JM. Tumor lysis syndrome: an uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 1998; 16(7):2313-20.