

Akut Miyeloid Lösemi-M3 Sağaltımı Sırasında Gelişen ATRA Sendromu: Olgu Sunumu ATRA Sydrome During Acute Myeloid Leukemia-M3 Treatment: Case Report

Mehmet Burak Aktuğlu¹, Tuğcan Erus¹, Sadrettin Özge Erez¹, Samet Sayılan¹, İsmail Hakkı Keskin², Devrim Müge Özarı², Hasan Açıık², Gökhan Gürül², Yasin Bakcan², Engin Hendem², Mesut Ayer¹, Mustafa Velet², Zeynep Karaali³, Taner Alioğlu¹

¹ Uzm.Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ Doç.Dr., Uzm.Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Akut Miyeloid Lösemi (AML)'nin bir alt tipi olan Akut Promiyelositer Lösemi (APL; FAB-M3) t(15;17) anomalisi gösterir ve özgün bir sağaltımı vardır; All-Trans-Retinoik Asit (ATRA). ATRA sendromu, APL'li hastaların sağaltımı sırasında, dispne, ateş, kilo artışı, periferik ödem ile ortaya çıkar. Tanı hızlı konulmaz ise ölümcül olabilen bu durum, steroidle verdiği yanıt ile yüz güldürücü sonuçlar vermektedir. Burada ATRA sağaltımı altında iken periorbital ödem ve bedende makülopapüler döküntüleri gelişen, deksametazon 2*10 mg IV ile kısa sürede düzelen ve yeniden başlanan ATRA sağaltımının sonunda tam remisyona ulaşan bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: akut promiyelositer lösemi, all-trans-retinoik asit, sendrom, steroid

Abstract

Acute promyeloid leukemia (APL; FAB-M3) which is a sub-group of Acute Myeloid Leukemia (AML) has the deficit of t(15;17) and thus has a specific treatment: All-Trans-Retinoic-Acid (ATRA). ATRA Syndrome can occur during the treatment of APL and its symptoms are dyspnea, fever, weight gain and peripheral oedema. It is urgent and its treatment with steroid is life saving. Our case is a APL patient who had ATRA syndrome during his treatment and after dexamethasone 2*10 mg IV treatment fully recovered; then continued ATRA treatment and had full remission.

Keywords: Acute promyeloid leukemia, All-trans-retinoic-acid, syndrome, steroid

Kabul Tarihi:08.08.2012

Giriş

Akut lösemiler olgunlaşma ve farklılaşma özelliğini yitirmiş hematopoetik öncü hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize bir hastalık grubudur. Akut miyeloid lösemi (AML) granülosit-eritrosit-megakaryosit-makrofaq koloni oluşturan birim (CFU-GEMM) den köken alır. AML'nin bir alt tipi olan Akut promiyelositer lösemi (APL; FAB-M3) t(15;17) anomalisi gösterir ve spesifik bir tedavisi vardır: ALL-Trans-Retinoik Asit (ATRA). ATRA sendromu ise APL'li hastaların sağaltımı sırasında; dispne, ateş, kilo artışı, periferik ödem gelişimiyle ortaya çıkar. Burada ATRA sağaltımı sırasında periorbital ödem ve makülopapüler döküntüleri gelişen AML-M3'lü 29 yaşında erkek hasta sunulmaktadır.

Olgu

29 yaşında erkek hasta ateş, yorgunluk, başağrısı, diş eti kanaması yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde özellikli olarak, aksiller ateş:37.8 derece

idi. Tüm bedeninde yaygın peteşiyal döküntüleri vardı. Laboratuar sonuçlarında hemoglobin (Hb): 5,3gr/dl; hematokrit (Htc): %14,5; lökosit (WBC): 600000; trombosit (PLT): 14000/mm³ saptanması üzerine ileri tetkik amaçlı servisimize yatırıldı. Mevcut klinik ve laboratuar ile kemik iliği aspirasyon ve biopsisi uygulandı. Sitogenetik ve flow sitometrik incelemeleri sonucunda AML-M3; t(15;17) tanısı konuldu. Hastaya indüksiyon tedavisi olarak ATRA 45 mg/m² ve idarubisin 12 mg/m² (D2-D4-D6) başlandı. Tedavisininin 18. gününde izole periorbital ödem ve 22. gününde göğüste, sırtta ve karın cildinde makülopapüler döküntü gelişti. Hasta göz kliniği ile konsülte edildi. Oküler bulguları ATRA sendromu ile uyumlu bulundu. Ciltteki lezyonlardan yapılan punch biopsi sonucu, ilaç reaksiyonu olarak geldi.

Periorbital ödem ve makülopapüler döküntüsü ile ATRA sendromu tanısı alan hastaya deksametazon 2*10 mg IV başlandı. ATRA tedavisi durduruldu. Sağaltıma çok kısa sürede yanıt alındı. Doz azaltılarak 10 gün içerisinde kesildi. Periferik ödem tamamen kaybolduktan sonra

ATRA tedavisine yeniden başlandı ve 28 güne tamamlandı. Tedavi sonrası kemik iliği biopsi sonucu tam remisyon ile uyumlu geldi. Son laboratuvar sonucu: Hb: 9,0gr/dl, Htc: %26,4, WBC: 1840, PLT: 281000/mm³ saptandı. Hasta hematoloji polikliniğine bağlanarak taburcu edildi.

Tartışma

Akut lösemiler olgunlaşma ve farklılaşma özelliğini yitirmiş hematopoetik öncü hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize bir hastalık grubudur. Habis hücreler (blastlar yada az diferansiye öncül hücreler) kemik iliğini baskılamak suretiyle normal hematopoezi baskırlar (1). Akut lösemiler, lenfoid koloni oluşturan birimden (CFU-L) köken alan akut lenfoblastik lösemi ve CFU-GEMM'den köken alan AML olarak 2 gruba ayrılır.

AML, ALL'ye oranla oldukça heterojen bir hastalıktır. Granülositik, eritroid, megakaryositer veya monositer serilerin herhangi birinden kaynaklanabileceği gibi karma farklılaşma da (hem granülositik hem de monositik) gösterebilir. Akut myeloid lösemilerin bir alt birimi olan APL; FAB-M3 çoğunlukla hastada da olduğu gibi genç erişkinlerde görünür. Bu lösemi, t(15;17) anomalisini gösterir ve diğer AML türlerinden ayrılır çünkü özgün bir sağaltımı vardır: All-Trans-Retinoik Asid (ATRA) (1,5). ATRA lösemik promyelositlerde farklılaşmayı indükler, sitotoksik bir ajan olmadığından kemik iliği aplazisi yapmaz (4). ATRA, APL'de gözlenen koagülopatiyi de düzeltir (1,2).

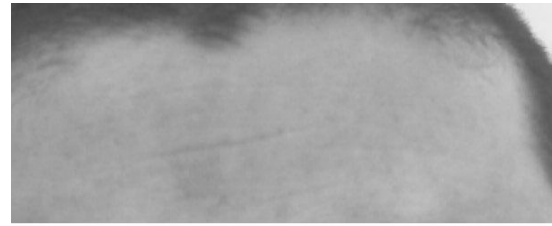
ATRA sağaltımı sırasında ateş, kilo artışı, respiratuar stres, interstisiyel pulmoner infiltrasyon, plevral-perikardiyal efüzyon, hipotansiyon ve akut böbrek yetmezliği gibi retinoik asit sendromunu düşündüren bulgular açısından dikkatli olunmalıdır. Bu sendrom, bu hasta gibi, başlangıç beyaz küre sayısı yüksek olanlarda daha sık görülse de, düşük olanlarda da gözlenebilir. Sendrom sırasında gözlenen bulgular bakteremi, sepsis veya konjestif kalp yetmezliği bulgularıyla karışabilir. Mortalite %5-13 arasındadır. Hastamızda da uyguladığımız gibi deksametazon 2*10 mg IV acil olarak başlanmalı, 4 gün süreyle veya semptomlar gerileyinceye kadar sürdürülmelidir. ATRA'nın kesilmesi konusunda görüş birliği sağlanmamış olmasına rağmen (bu olguda kesildi) sendrom sırasında kesilmesi önerilmektedir. Sendromun önlenmesinde profilaktik kortikosteroid tedavisinin yeri yoktur (2,3).

Olguda ATRA sağaltımının 18. gününde izole periorbital ödem ve 22. gününde göğüs, sırt ve karın cildinde makülopapüler döküntü gelişti. ATRA sendromu tanısı konularak ATRA kesildi. Deksametazon 2*10 mg IV başlandı. Tedaviye hızlı bir yanıt alındı. Doz azaltılarak 10 günde kesildi. Matsuda ve ark.'nın (7) sunduğu bir

ATRA sendromu olgusunda, pulse steroid uygulanmış ve aynı iyi yanıt alınmıştır. Ayrıca Goldschmidt ve ark.'da (8) APL tanısıyla ATRA tedavisi alan bir olguda, dalak infarktüsü, derin ven trombozu ve pulmoner emboli geliştiğini rapor etmişlerdir.

Vahdat ve ark. (6) çalışmalarında ATRA sendromu gelişimi için bir ön belirteç araştırmışlar ve CD13'ün (Aminopeptidaz N: bir hücre yüzey enzimidir, tümör hücre invazyonu ile ilişkilidir) hem sendromun gelişiminde (p<0,05) hem de yüksek beyaz küre düzeyi ile (p:0,006) birlikte olduğunu bulmuşlar ayrıca kemoterapinin sendromun gelişmesini değiştirmediğini belirtmişlerdir.

Sonuç olarak; ATRA APL'li hastalarda yüz güldüren sonuçlar vermesine rağmen, ATRA sendromuna neden olabilmektedir. Tedavi sırasında yukarıda bahsedilen bulgular gözlenirse, erken tanı konularak steroid sağaltımı ile hızlı ve tam yanıt alınabileceği akılda tutulmalıdır.



Kaynaklar

1. Bacher U, Kern W, Schoch C et al. Evaluation of complete disease remission in acute myeloid leukemia: a prospective study based on cytomorphology, interphase fluorescence in situ hybridization, and immunophenotyping during follow-up in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2006;106(4):839-47.
2. Türk Hematoloji Derneği. Akut Lösemiler Kurs Kitabı. Aydın, Nisan 8-9, 2006.
3. Fenaux P. The role of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Acta Haematol* 1993;89(1):22-7.
4. Lazzorini M, Regazzi MB, Corso A. Clinical relevance of all-trans retinoic acid pharmacokinetics and its modulation in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996;23(5-6):539-43.
5. Chen ZX, Tao RF, Xia XM. The present status in all-trans retinoic acid (ATRA) for acute promyelocytic leukemia patients: further understanding and comprehensive strategy are required in the future. *Leuk Lymphoma* 1992;8(4-5):247-52.
6. Vahdat L, Maslak P, Miller WH, Eardley A, Heller G, Scheinberg DA. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leucocytosis, low dose chemotherapy, PMN/RAR-

alpha isoform and CD 13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 1994;84(11):3843-9.

7. Matsuda S, Saitoh Y, Kanbayashi H, Tanaka T, Sakuma H, Maruyama Y. Effective methyl prednisolone pulse therapy for a patient with retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia. *Rinsho Ketsueki* 1993;34(9):1033-8.
8. Goldschmidt N, Gural A, Ben Yehuda D. Extensive splenic infarction, deep vein thrombosis and pulmonary emboli complicating induction therapy with all-trans retinoic acid (ATRA) for acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44(8):1433-7.

İletişim:

Uz.Dr. Mehmet Burak Aktuğlu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği

Fecri Ebcioğlu sokak.Dilek Apt. No: 6/7

1.Levent-İstanbul.

Tel: +90.505.7734483

e-posta: lifeiner@yahoo.com