

Tedavi Sonrasında Tümör Lizis Sendromu Gelişen İki Hodgkin Dışı Lenfoma Olgusu

Osman Manavoğlu*, Bülent Orhan**, Türkkan Evrensel**, Mehmet Usta***,
Vildan Özkocaman***

ÖZET. Akut tümör lizis sendromu (TLS), hızlı proliferasyon gösteren malign tümörlerin tedavisi sırasında; nadiren de spontan olarak gelişen fatal bir sendromdur.

Takdim edilen olgulardan ilki; boyunda hızlı büyüyen kitle sebebi ile başvurmuştu ve yapılan biopsi sonucunda Diffüz Büyük Hücreli lenfoma tanısı konularak tedavi başlandı. İkinci olgu ise, anemi ve boyunda lenfadenopati nedeni ile başvurmuş sonrasında lenfoblastik lenfoma tanısı konularak tedaviye başlanmıştır. Her iki vakada da tedaviyi takiben TLS gelişmesi nedeni ile nadir görülen bu klinik tablo literatür bilgilerinin ışığı altında gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler .Tümör .Yıkım .Lenfoma .Kemoterapi.

Tumor Lysis Syndrome Following Chemotherapy in Two Patient With Non Hodgkin's Lymphoma

SUMMARY. Acute tumor lysis syndrome is a well characterized syndrome usually seen after aggressive cytotoxic chemotherapy for rapidly proliferating tumors. In this case report we aimed to present two cases with acute tumor lysis syndrome. First patient administered with a rapidly growing mass in the neck. Diagnosis of "Intermediate Grade Diffuse Large Cell Lymphoma" was made after excisional biopsy. Second patient presented by anemia and lymphadenopathy in the neck and diagnosed as "High Grade Lymphoblastic Lymphoma" Following therapy Tumor Lysis Syndrome was observed in both patient. Clinical and laboratory findings of this rare clinical picture which was seen especially in lymphoproliferative diseases and occasionally in solid tumors after chemotherapy has been evaluated. Also literature is reviewed.

Key Words. Tumor .Lysis .Lymphoma .Chemotherapy.

Tümör Lizis Sendromu (TLS), malign hücrelerin hızlı yıkımı sonucu intrasellüler kısmın dolaşıma katılarak yaşamı tehdit eden metabolik anormalliklere sebep olması şeklinde tanımlanmaktadır¹.

Metabolik değişiklikler; hipokalsemi, hiperürisemi, azotemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi şeklinde tanınırlar. Hiperkalemi ve hipokalsemi fatal kardiak aritmilere sebep olurken, ürik asit nefropatisi akut renal yetmezlikle sonuçlanabilir. Artmış serum fosforu renal fonksiyon bozukluğuna yol açabilir ve bu durum idrar potasyum ve fosfor atılımının daha da azalmasına neden olabilir. Hiperfosfatemi hipokalsemiye de sebep olur bu nedenle kas krampları tetani ve kardiyak aritmiler meydana gelebilir¹⁻³.

TLS lenfoproliferatif hastalıklarda ve nadiren solid tümörlerin tedavisi sonrasında tanımlanmıştır¹⁻⁶.

Çok sık görülmemekle birlikte gerekli önlemler alınmadığı ve etkin tedavi edilmediğinde yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açan bu sendromu iki vaka nedeniyle literatür bulgularının eşliğinde gözden geçirmeyi amaçladık.

Vaka: 1

82 yaşında erkek hasta son 3 ay içerisinde sağ servikal bölgede beliren ve giderek büyüyen kitle nedeniyle başvurdu. Kitleden yapılan biopsi ile "Intermediate Grade" Diffüz Büyük Hücreli Lenfoma

Uzman Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı
Prof. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı
Prof. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

tanısı konuldu. Hasta kliniğe kabul edildiğinde prerenal azotemi ve hiperürisemi tablosu mevcuttu. Fizik muayenede; boyun sağ tarafında 15x15 cm orta sertlikte fiks kitle mevcuttu. Diğer sistem bulguları normal sınırlarda idi.

Biyokimyasal bulguları: Üre: 278 mg/dl, Kreatinin: 4.1 mg/dl, Ürik asit: 20.1 mg/dl, Na: 130 mEq/l, K: 5.6 mEq/l, Ca: 9.8 mg/dl, P: 6.6 mg/dl, LDH: 409 U/l.

Hasta kliniğe kabul edildiğinde 60 cc/saat diürezisi mevcuttu. CVP kontrollü sıvı replasmanı idrar alkalinizasyonu ve 600 mg/gün Allopurinol tedavisi ile 3. Günün sonunda: Üre: 102 mg/dl/ye, Ürik asit 8.5 mg/dl ye, düştü.

Tablo: I- Hastaların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında laboratuvar bulgularındaki değişiklikler.

Test	OLGU 1		OLGU 2	
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Üre (mg/dl.)	102	190	67	332
Kreatinin (mg/dl.)	1	2.3	2.6	8
Ürik asit (mg/dl.)	8.5	14.6	15.4	17.6
K (mEq/l.)	3.9	5.4	3.9	5.1
Ca (mg/dl.)	9.4	7	8.9	8
P (mg/dl.)	3.1	6.1	3.7	23.1
LDH (mg/dl.)	481	620	502	1137

Diürezisi 2300 ve 4300 cc arasında seyretti. Bu aşamadan sonra kitlenin solunum ve yutma fonksiyonuna olan etkisi nedeniyle hastaya, kardiyak fonksiyonları da dikkate alınarak, kemoterapi (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednizolon) başlandı. Tümör kitlesinde hızlı küçülmeye paralel olarak hastada oligüri, laboratuvar bulgularında da LDH, üre, kreatinin, ürik asit, fosfor düzeylerinde artış oldu, serum kalsiyum düzeyi düştü, potasyum düzeyi normalin üst sınırına kadar çıktı. Oligüri gelişen ve genel durumu giderek bozulan hastaya dializ uygulanmasına karar verildi, ancak hasta ani gelişen hipotansiyon ve kardiyoplumoner arrest ile exitus oldu.

Vaka: 2

Tartışma

TLS, önlem alınmadığı ve tedavi edilmediği takdirde yaşamı tehdit eden bir durumdur. Hidrasyon ve Allopurinol kullanımı gibi basit tedbirlerle önlenemez bu sendromun klinik ve laboratuvar bulguları genelde kemoterapiden sonraki 1-3 günlerde görülmektedir^{1-3,6}.

Bugüne kadar bildirilen vakaların analizi yapıldığında, yüksek riskli gruplarda şu ortak özelliklere rastlanmıştır: Hızlı büyüme potansiyeline sahip ve kemoterapiye hassas tümörler, kemoterapi öncesi

LDH düzeyi yüksek olanlar ve renal yetmezliği bulunanlar^{1-3,6,8}.

Genellemenin dışında tek tek vaka sunumları şeklinde bildirilen TLS örnekleri de mevcuttur. 2-chlorodeoxyadenosine ve Cytosine Arabinozide, Cisplatin, Etoposid uygulaması ile Kronik Lenfositik Lösemi'de^{4,9}, tek doz prednizolon verilmesi ile Akut Lenfoblastik Lösemi'de¹⁰, intratekal Methotrexate verilmesinden sonra menenjal tutulum gösteren "B cell High Grade" lenfoma vakasında¹¹, Diffüz Küçük Hücreli T Hücreli Lenfoma'da alfa interferon tedavisi sonrası gecikmiş olarak (2 hafta sonra)¹², metastatik meme kanseri tedavisinden sonra¹³ TLS vakaları bildirilmiştir.

TLS profilaksi ve tedavisinde standart uygulamalar tespit edilmiştir^{1-3,7}.

1. Kemoterapi öncesi idrar miktarı 3-4 lt/gün olacak şekilde hidrasyon sağlanmalı ve bu kemoterapiden 3-4 gün sonrasına kadar sürdürülmelidir.
2. Kemoterapiden 24-48 saat önce 600 mg/gün Allopurinol başlanmalı ve 300 mg/gün ile tedaviden 3-4 gün sonrasına kadar sürdürülmelidir.
3. İdrar alkalinizasyonu ancak çok gerektiğinde uygulanmalıdır, çünkü ürik asit çözünürlüğünü arttıran bu durum Ca-Fosfat kristallerinin presipitasyonuna sebep olabilmekte bu da hipokalsemiye ve renal yetmezliğe neden olabilmektedir.
4. Tedavi öncesinde renal yetmezliği olan veya serum LDH düzeyi yüksek olan hastalar 3-4 gün boyunca yakından izlenmeli serum elektrolitleri monitörize edilmelidir.
5. Kemoterapi öncesi hastaların metabolik durumları düzelinceye kadar kemoterapi ertelenmelidir.

Klinikte nadir olarak gözlenen ve genellikle fatal olarak seyreden bu sendromun hangi hastalarda görülebileceğini önceden tahmin etmek kolay değildir. Bu nedenle TLS gelişme riski yüksek olan hastaların önceden tespit edilerek önlem alınması hayat kurtarıcı olabilir. Önlem alınmadığı takdirde, tedavi ile remisyon elde edilebilecek hastalar kaybedilebilir. Bazen, bizim olgularımızda da gözlemlendiği gibi, gereken önlemlerin alındığı hastalarda bile TLS gözlenebilir ancak bahsedilen tedbirlerin alınması ile buna bağlı olan ölümler azaltılabilir.

Sunulan vakalarda önceden tedbir alınmasına rağmen tedavi sonrası gelişen TLS'un mortalite nedeni olmasında en önemli faktör vakaların yaşı ve buna bağlı organ fonksiyon bozuklukları, olduğu düşünülmüştür. Özellikle renal ve kardiyak rezervlerinin sınırlı oluşu TLS'ye bağlı mortalitenin önde gelen sebepleri olarak tespit edilmiştir.

Klinik olarak hızlı büyüyen ve hızlı proliferasyon sahip olan tümörlerde, özellikle tedavi öncesi böbrek fonksiyon bozukluğu ve yüksek serum LDH seviyeleri gözlemlendiğinde, hastalarda tedavi sonrasında gelişebilecek TLS konusunda dikkatli olunmalı ve hasta tedavi sırasında yakın takip edilmelidir.

