

Akut Miyeloid Lösemi-M3 Tedavisi Sırasında Gelişen ATRA Sendromu

ATRA Syndrome During the Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML-M3)

Tuğba Önyılmaz¹, Serap Argun Barış², İlknur Başyigit², Ayfer Gedük³

Özet

Akut promiyelositik lösemi (APL), all-trans-retinoik asit (ATRA) tedavisinin bulunmasından sonra akut miyeloid lösemilerin en iyileştirilebilir formu olmuştur. Bununla birlikte, ATRA tedavisi sırasında ateş, solunum sıkıntısı, pulmoner infiltrasyonlar, plevral ve perikardiyal efüzyon, hipotansiyon ve akut böbrek yetmezliği ile karakterize ATRA sendromu gelişebilmektedir. Burada, ATRA tedavisi sırasında nefes darlığı, ödem ve plevral efüzyon gelişen ve dexametazon 2x8mg iv tedavi ile kısa sürede düzelen olgu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: AML-M3, APL, ATRA, plevral efüzyon.

Abstract

Following the advent of all-trans retinoic acid (ATRA), acute promyelocytic leukemia (APL) is the most curable form of acute myeloid leukemia. However, all trans-retinoic acid (ATRA) syndromes can occur during the treatment by ATRA. ATRA syndrome is characterized by fever, respiratory distress, pulmonary infiltrations, pleural and pericardial effusion, hypotension, and acute renal failure. Here, we presented a patient with ATRA syndrome, admitted with dyspnea, pretibial edema and pleural effusion, who fully recovered in a short time following dexamethasone 2x8mg IV treatment.

Key words: AML-M3, APL, ATRA, pleural effusion.

Akut miyeloid lösemi (AML) farklılaşma özellikleri bozulmuş miyeloid öncü hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize klonal, heterojen, neoplastik bir hastalıktır. AML erişkinlerde görülen akut lösemilerin yaklaşık %80'ini oluşturur (1). Akut promiyelositik lösemi ilk kez 1957'de Hillestad tarafından tanımlanmıştır (2). İlk kez 1973'te ant-rasiklin ile başarılı sonuçlar alınırken 'all-trans retinoik asit' (ATRA) ise ilk kez 1988'de kullanılmış-

tır (3,4). AML-M3, ATRA tedavisinin bulunmasından sonra akut miyeloid lösemilerin en iyileştirilebilir formu olmuştur. Bununla birlikte, ATRA tedavisi sırasında ateş, solunum sıkıntısı, pulmoner infiltrasyonlar, plevral ve perikardiyal efüzyon, hipotansiyon ve akut böbrek yetmezliği ile karakterize ATRA sendromu gelişebilmektedir. Burada, nefes darlığı, ödem ve plevral efüzyon ile başvuran ve ATRA sendromu tanısı konulan hastamızı sunmaktayız.

¹Mardin Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Mardin

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

¹Department of Pulmonary Medicine, Mardin State Hospital, Mardin, Turkey

²Department of Pulmonary Medicine, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey

³Department of Hematology, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 09.06.2015 **Kabul tarihi (Accepted):** 30.07.2015

İletişim (Correspondence): Tuğba Önyılmaz, Mardin Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Mardin

e-mail: asli_tugba@hotmail.com



OLGU

Hematoloji bölümünden takip edilen AML-M3 tanısı konulan 58 yaşında kadın hasta, ATRA tedavisinin 14. gününde iken yeni gelişen solunum sıkıntısı nedeniyle tarafımızca konsülte edildi. Hastanın nefes darlığı şikâyeti haricinde ek solunumsal yakınması yoktu. Sigara kullanım öyküsü yok idi. Özgeçmişinde AML-M3 hastalığı dışında ek hastalık tanımlamadı. Ateş, nabız ve arteriyel tansiyonu normal saptandı. Hastanın toraks muayenesinde inspeksiyon ve palpasyon normal idi. Perküsyonda sağ akciğer alt zonda matite alındı. Oskültasyonda sağ akciğer alt zonda solunum sesleri azalmıştı. Her iki bacakta pretibial ödem mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde, CRP: 0,1 mg/dl, sedimentasyon: 8 mm/h, WBC: 3.66×10^3 u/L, Hgb: 8,41 g/dl Plt: 119×10^3 u/L idi. Diğer biyokimyasal bulgular normal idi. Oda havası oksijen saturasyonu %88 izlenmesi üzerine hastadan arteriyel kan gazı alındı. Arter kan gazında pH: 7,41 PO₂: 58 mmHg, PCO₂: 39 mmHg, SPO₂: % 88, HCO₃: 24 mmEq olarak saptandı. Akciğer grafisinde sağ kostodiafragmatik sinüs künt izlendi, ek patoloji görülmedi (Şekil 1). Oda havası oksijen saturasyonları %88 izlenen hastaya 2L/dk. oksijen tedavisi başlandı. ATRA tedavisi kesildi ve 2x8mg deksametazon verildi. Hastanın 5 gün sonraki kontrol akciğer grafisinde plevral effüzyonun tamamen gerilediği izlendi (Şekil 2). Oda havası saturasyonu %98 izlenen hastanın yakınmaları ve fizik muayene bulguları tamamen geriledi.



Şekil 1: PA Akciğer grafisinde sağ kostodiafragmatik sinüs künt.

TARTIŞMA

AML-M3 prognozu en iyi AML alt grubudur. Tedavi başarı oranı % 70–90 olarak bildirilmektedir. Hastaların yaklaşık %10'unda ATRA tedavisinin yan etkisi olan ATRA sendromu (ateş, pretibial ödem, solunum sıkıntısı, plevral ve perikardiyal effüzyon) ortaya çıkmaktadır. ATRA sendromunun tanısı klinik olarak konulmakla birlikte ortalama 10 gün içerisinde ortaya çıkar. En erken tedavinin ikinci gününde geliştiği bildirilmiştir (5).

Ayrıca tanıda sepsis, pnömoni ve iyatrojenik sıvı yüklenmesi dikkate alınmalıdır. ATRA sendromunda en sık bulgular, %80 oranında görülen ateş ve dispnedir. Ayrıca, %50 oranında pulmoner infiltrasyon, %30 olguda plevral ve perikardiyal effüzyon gözlenmektedir. Hipotansiyon, kemik ağrıları, baş ağrısı, konjestif kalp yetersizliği, akut böbrek yetersizliği ve Sweet's sendromu da az oranda görülebilir. Tanı, bu bulgulardan üçünün görülmesine dayanır (5,6).



Şekil 2: Tedavi sonrası düzelme.

ATRA sendromunda radyolojik bulgular nonspesifiktir. Ayrıca tanıda pnömoni, kalp yetersizliği, iyatrojenik sıvı yüklenmesi dikkate alınmalıdır. Kardiyomegali, vasküler genişlemeler, buzlu cam görünümü, septal çizgilenmeler, plevral ve perikardiyal effüzyon gözlenebilir (7).

Tanıdan şüphelenildiğinde deksametazon tedavisi IV olarak başlanmalı, 4 gün süreyle veya semptomlar gerileyinceye kadar devam edilmelidir. ATRA tedavisinin kesilmesi konusunda görüş birliği sağlanmamış olmasına rağmen, sendrom sırasında kesilmesi önerilmektedir. Sendromun önlenmesinde profilaktik kortikosteroid tedavisinin yeri yoktur (8,9).

Bizim olgumuzda, ATRA tedavisinin 14. gününde gelişen dispne, pretibial ödem ve saturasyon düşüklüğü mevcuttu. PA akciğer grafisinde de plevral effüzyon izlenen hastada ATRA sendromu düşünülerek, ATRA tedavisi kesildi ve deksametazon 2x8mg IV başlandı. Tedaviyle birlikte hastanın semptom ve bulguları 5 gün içinde geriledi. Matsuda ve ark. (10) ATRA sendromu olgusunda, pulse steroid uygulamış ve aynı iyi yanıt alınmıştır. Ayrıca Goldschmidt ve ark.'nın (11) sunduğu AML-M3 tanısıyla ATRA tedavisi

alan bir olguda, dalak infarktüsü, derin ven trombozu ve pulmoner emboli geliştiği rapor edilmiştir.

Vahdat ve ark. (12) ATRA sendromu gelişimi için bir ön belirteç araştırmışlar ve CD13'ün (Amino peptidaz N: bir hücre yüzey enzimidir, tümör hücre invazyonu ile ilişkilidir) hem sendromun gelişiminde hem de yüksek beyaz küre düzeyi ile birlikte olduğunu bulmuşlar, ayrıca kemoterapinin sendromun gelişmesini değiştirmediyini belirtmişlerdir. ATRA sendromunun patofizyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. ATRA'ya bağlı sitokin salınmasında ve APL (akut promiyelositik lösemi) hücrelerinin adhezyon özelliklerinde değişiklikler olduğu yönündedir. ATRA sendromu ile ilgili yapılan postmortem çalışmalarda, ATRA'nın APL hücrelerinin ekstrasvasküler ekstrasvazyonu ardından lösemik hücre-endotelial hücre adhezyonunu indüklediği görülmüştür (13). Metilprednizolon uygun dozda APL hücre agregasyonunu hızlı bir şekilde inhibe etmektedir (14).

Sonuç olarak, ATRA, AML-M3 tanılı hastalarda yüz güldüren sonuçlar vermesine rağmen, ATRA sendromuna neden olabilmektedir. Tedavi sırasında ayırıcı tanı açısından güçlükler neden olan sepsis, pnömoni, aşırı sıvı yüklenmesi, konjestif kalp yetersizliği, kan transfüzyonu reaksiyonları gibi ATRA sendromu benzeri tabloya yol açan nedenler açısından dikkatli değerlendirme gerektirmektedir. Erken tanı konularak steroid tedavisi ile hızlı ve tam yanıt alınabileceği akılda tutulmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - T.Ö., İ.B., S.A.B., A.G.; Tasarım ve Dizayn - T.Ö., İ.B., S.A.B., A.G.; Denetleme - T.Ö., İ.B., S.A.B., A.G.; Kaynaklar -; Malzemeler -; Veri Toplama ve/veya İşleme -; Analiz ve/veya Yorum -; Literatür Taraması -; Yazıyı Yazan -; Eleştirel İnceleme -.

KAYNAKLAR

1. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19:379-90. [\[CrossRef\]](#)
2. Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957; 159:189-94.

3. Bernard J, Weil M, Boiron M, Jacquillat C, Flandrin G, Gemon MF. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin. *Blood* 1973; 41:489-96.
4. Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhao L, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988; 72:567-72.
5. Larson RS, Tallman MS. Retinoic acid syndrome; manifestations, pathogenesis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16:453-61. [\[CrossRef\]](#)
6. 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; 337:1021-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Jung JI, Choi JE, Hahn ST, Min CK, Kim CC, Park SH. Radiologic features of all-trans retinoic acid syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:475-80. [\[CrossRef\]](#)
8. Türk Hematoloji Derneği. Akut Lösemiler Kurs Kitabı. Aydın, Nisan 8-9, 2006.
9. Fenaux P. The role of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Acta Haematology* 1993; 89(Suppl 1):22-7.
10. Matsuda S, Saitoh Y, Kanbayashi H, Tanaka T, Sakuma H, Maruyama Y, et al. Effective methyl prednisolone pulse therapy for a patient with retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia. *Rinsho Ketsueki* 1993; 34:1033-8.
11. 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; 44:1433-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Vahdat L, Maslak P, Miller WH Jr, Eardley A, Heller G, Scheinberg DA, et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR-alpha isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 1994; 84:3843-9.
13. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell R. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992; 117:292-6. [\[CrossRef\]](#)
14. Larson RS, Brown DC, Sklar LA. Retinoic acid induces aggregation of the acute promyelocytic leukemia cell line NB-4 by utilization of LFA-1 and ICAM-2. *Blood* 1997; 90:2747-56.