

# İlk Doz All-Trans Retinoik Asit Sonrası Gelişen Retinoik Asit Sendromu Bir Olgu Sunumu

Abdullah ALTINTAŞ, Semir PAŞA, Cüneyt AĞGİL, Belma TURAL, Orhan AYYILDIZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı, DİYARBAKIR

## ÖZET

Diferansiye edici bir ajan olan all-trans retinoic acid (ATRA) ilk olarak 1987 yılında Shanghai'de APL tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. ATRA'nın kullanıma girmesi ile Retinoik Asit Sendromu (RAS) tedavi ile ilişkili önemli bir komplikasyon haline gelmiştir. Sendrom; tedavi esnasında %27 gibi azımsanmayacak bir oranda görülmektedir. Kesin nedeni bilinmemektedir. Tüm tedavi edilen APL hastalarının %1'inde mortalite nedenidir. Lösemik hastalarda sıklıkla karşılaştığımız sepsis, pnömoni, iyatrojenik sıvı yüklenmesi, kan transfüzyonu reaksiyonları RAS benzeri bulgulara neden olabildiğinden, bazen ayırıcı tanıda güçlükler neden olmaktadır. Fatal progresyon gösterdiğinden kesin tanı kriterleri olmayan bu sendromdan şüphelenildiğinde, sözü edilen klinik antiteler dikkate alınarak deksametazon acilen başlanmalıdır. Bu olguda ilk başvuru anında beyaz küre sayısı binin altında olan , enfeksiyon tespit etmediğimiz hastamızda ilk doz all-trans retinoik asit uygulamasını takiben ortaya çıkan retinoik asit sendromu tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Retinoik asit sendromu, Akut promyelositik lösemi, All-trans retinoik asit

## ABSTRACT

### Retinoic Acid Syndrome After the First Dose of All-Trans Retinoic Acid

All-trans retinoic acid (ATRA) was firstly used as a differentiating agent in 1987 in Shanghai for the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL). Retinoic Acid Syndrome (RAS) became an important complication of therapy after the administration of ATRA. The frequency of syndrome is 27% and the precise cause is not entirely known. The mortality rate of patients with APL due to this complication is 1%. Symptoms of RAS resembles to sepsis, pneumonia, iatrogenic volume overload and blood transfusion reactions frequently seen in the course of leukemia and may cause confusion in the diagnosis of RAS. Dexamethasone must be administered urgently in the suspicion of RAS since it has a fatal outcome. Herein, we reported an APL patient with white blood cell count of lower than 1000/ml at presentation and complicated with retinoic acid syndrome subsequent to the first dose of all-trans retinoic acid.

**Key Words:** Retinoic acid syndrome, Acute promyelocytic leukemia, All-trans retinoic acid

## GİRİŞ

Akut miyeloblastik lösemnin bir subtipi olan akut promiyelositik lösemi (APL) 1957 yılında Hillestad tarafından tarif edilmiştir. 1980'li yılların sonlarına kadar tedavide standart AML protokolü uygulanırken, diferansiye edici bir ajan olan all-trans retinoic acid (ATRA) ilk olarak 1987 yılında Shanghai'de APL tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (1). Daha önceleri dissemine intravasküler koagülasyon gelişimi ve buna bağlı kanamalar en önemli problem iken ATRA'nın kullanıma girmesi ile retinoik asit sendromu (RAS) tedavi ile ilişkili önemli bir komplikasyon haline gelmiştir. RAS; solunum sıkıntısı, ateş, pulmoner ödem, pulmoner infiltratlar, plevral ve perikardiyal effüzyon gelişimi, hipotansiyon, kilo alma ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir (2,3). Klinik bulgulara dayanan tanı, alternatif sebeplerin olmadığı durumda bu bulgulardan en az üçünün varlığı ile konur (2). Sepsis, pnömoni, iyatrojenik sıvı yüklenmesi, kan transfüzyonu reaksiyonları benzer bulgulara neden olabildiğinden bazen ayırıcı tanıda güçlükler neden olmaktadır. Sıklığı %6 (4) ile 27 (5) arasında değişmektedir. Tüm tedavi edilen APL hastalarının %1'inde mortalite nedenidir (4). Başvuru anında yüksek beyaz küre sayısı, tedavi esnasında beyaz kürelerin hızlı yükselmesi ve ulaşılan maksimum beyaz küre değerlerinin RAS gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmişse de bu durum bütün araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır (2,5). RAS gelişen hastalarda kemik iliği relaps oranı daha fazla bulunmuştur (4). Genellikle tedavinin onuncu gününde gelişir (2). Sendromun patogenezi tam olarak anlaşılacakla birlikte capillary leak sendromuna benzeyen bu tabloda vazoaaktif sitokinlerin salınımı, adhezyon moleküllerinin miyeloid hücre yüzeyinde artmış ekspresyonu, malign promiyelositlerin migratuar kapasitelerinde artış sorumlu tutulmaktadır (2,4,6).

## OLGU SUNUMU

34 yaşında bayan hasta halsizlik, güçsüzlük, ağızda yara ve bir hafta önce başlamış diş etlerinde kanama şikayetleri ile başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde Ateş: 37,5 °C, TA:120/80 mmHg, Nabız: 88/dakika, konjunktivaları soluk, diş etlerinde sızıntı

şeklinde kanamalar ve ekstremitelerinde ekimozlar mevcuttu. Laboratuvar: WBC: 0,983x10<sup>9</sup>, Hb: 5.83 g/dL, Hct: 16.1 %, Plt: 30x10<sup>9</sup>, LDH: 345 U/L, PTZ: 16.8 sn, INR: 1.42, Fibrinojen: 121 mg/dL idi. Periferik yaymada bir adet promiyelosit görüldü. Yer yer tek trombosit izlendi. Eritrositler hipokromikti. Kemik iliği yaymasında iliğin yoğun granüllü promiyelositik hücreler ile infiltre olduğu gözlemlendi. PCR ile t(15;17) pozitif bulundu. Hastaya yatışının birinci saatinde 40 mg ATRA verildi. 6 saat sonrasında ateş, dispne ve hırıltılı solunum başladı. Bu esnada henüz kan transfüzyonu yapılmamıştı. Hastaya iki doz halinde 10 mg deksametazon başlandı. 24 saat sonra genel durumu kötüleşen, hipoksemi ortaya çıkan hastanın mevcut tablosu RAS'a bağlanarak ATRA kesildi. Çekilen akciğer grafisinde bilateral kelebek şeklinde pulmoner infiltrasyon, tomografisinde iki taraflı buzlu cam görüntüsü ve plevral effüzyon gözlemlendi. ATRA kesilen hastanın tedavisine gün aşırı 12 mg/m<sup>2</sup> idarubisin ile devam edildi.

## TARTIŞMA

Retinoik asit sendromunun APL tedavisi esnasında % 6 (4) - 27 (5) arası değişen sıklıklarda görüldüğü bildirilmektedir. Sendromun tanısı klinik olarak konur. Ortalama 10 gün içerisinde ortaya çıkar. En erken tedavinin ikinci gününde geliştiği bildirilmiştir (2). Botton ve arkadaşlarının çok merkezli olarak gerçekleştirdiği APL 93 çalışmasında RAS, %15 oranında gözlenmiştir. Bu çalışmada beyaz küre sayısının 186.000 ve 38.000 olduğu iki olguda dispne, hipoksi ve pulmoner infiltratların ilk başvuru anında zaten olduğu, bu hastalarda ATRA uygulamasını takiben semptomların saatler içinde kötüleştiği bildirilmektedir (4).

Vahdat ve arkadaşlarının çalışmasında ise sendrom %27 oranında gözlenmiştir. Bu çalışmada başvuru esnasında yüksek lökosit sayısı ile RAS gelişimi arasında bir ilişki bulunmamışken tedavi sırasındaki maksimum lökosit sayısı ile sendrom gelişimi arasında korelasyon saptanmıştır (5).

Sendromun ayırıcı tanısında sepsis, pnömoni ve iyatrojenik sıvı yüklenmesi dikkate alınmalıdır. Sendromun en sık manifestasyonu %80 oranında görülen ateş ve dispnedir. %50 oranında pulmoner

infiltrasyon, %30 olguda plevral ve perikardiyal effüzyon gözlenmektedir. Ayrıca hipotansiyon, kemik ağrıları, baş ağrısı, konjestif kalp yetersizliği, akut böbrek yetersizliği, Sweet's sendromu daha az oranda görülen manifestasyonlardır. Tanı, bu bulgulardan üçünün görülmesine dayanır (2,7).

Radyolojik bulgular nonspesifiktir. Kardiyomegali, vasküler genişlemeler, buzlu cam görünümü, septal çizgilenmeler, plevral ve perikardiyal effüzyon gözlenir (8).

Patogenez tam olarak anlaşılamamıştır. Matürasyon sürecine giren promiyelositlerce dokuların infiltrasyonu söz konusudur. Lökositlerin değişen sitokin profili ve adhezyon kapasiteleri capillary leak sendromu benzeri bir tabloya yol açmaktadır (2,6).

Bazı araştırmacılar tarafından RAS gelişiminin, tedavi esnasında maksimum beyaz küre sayısı, yükselme hızı ve ilk başvuru anındaki yüksek lökosit sayısı ile ilişkili olduğu belirtilmişse de bu durum diğer çalışmalarla doğrulanmamıştır (2,5).

Tanıdan şüphelenildiğinde iki doz halinde 10 mg deksametazon ve henüz başlanmamışsa kemoterapi uygulaması yapılır. ATRA tedavisi 20. günü geçtiyse kesilir. Hayatı tehdit eden ağır bir tablonun varlığında, kemoterapiye ve deksametazona cevap yok ise ATRA 20 günden daha az kullanılmışsa da kesilir (4,6). Steroidlerin retinoik asidin diferansiye edici etkilerini önlemediği bildirilmiştir (9). Profilaktik steroid kullanımının faydalı olduğu bildirilmişse de yan etkileri dikkate alınca tercih edilmemektedir (6).

Bizim olgumuzda ilk başvuru anında ateş ve solunum sıkıntısı yoktu. Beyaz küre sayısı 1000'in altında idi. Kan ve plazma transfüzyonu yapılmamıştı. 40 mg ATRA verilmesini takiben 6. saatte ateş ve solunum sıkıntısı ortaya çıktı. Deksametazon başlanan hastanın semptomlarının ağırlaşması üzerine ATRA kesildi. Hastaya idarubisin 12 mg/m<sup>2</sup> dozunda başlandı. Çekilen akciğer grafisinde bilateral plevral effüzyon, kelebek tarzı infiltrasyon izlendi. Toraks tomografisinde bilateral buzlu cam görünümü mevcuttu. Bir gün sonra semptomlarda gerileme oldu. Dört doz 12 mg/m<sup>2</sup> idarubisin sonrası ATRA tedavisine tekrar başlandı. RAS gelişmedi. Olgu halen kliniğimizde takip edilmektedir.

Sonuç olarak RAS beyaz küre sayısı yüksek olmadan, ilk doz ATRA kullanımını takiben saatler içinde gelişmiştir. Bu durum APL ile ilk karşılaşıldığında ayırıcı tanı açısından güçlükler neden olan sepsis, pnömoni, aşırı sıvı yüklenmesi, konjestif kalp yetersizliği, kan transfüzyonu reaksiyonları gibi RAS benzeri tabloya yol açan nedenler açısından dikkatli değerlendirme gerektirmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Degos L, The history of acute promyelocytic leukaemia. *British Journal of Hematology* 122: 539-553, 2003.
2. Larson RS, Tallman MS, Retinoic acid syndrome; manifestations, pathogenesis, and treatment. *Best Practice & Research Clinical Haematology* Vol 16, No: 3: 453-461, 2003.
3. Fenaux P, Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* Vol 14, No: 1: 153-174, 2001.
4. Botton, SD, Dombert H, Sanz M et al. Incidence, clinical features, and outcome of all-trans retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 92, No: 8: 2712-2718, 1998.
5. Vahdat L, Maslak P, Miller WH et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: Impact of leucocytosis, low dose chemotherapy, PMN/RAR-<sub>α</sub> isoform, and CD 13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 84, No: 11: 3843-3849, 1994.
6. Soignet SL, Maslak PG, Acute Promyelocytic Leukemia. In: *Wintrob's Clinical Haematology*. Greer J.P., Forester J., Lukens J.N., Rodgers G.M., Paraskevas F., Glader B. (eds). 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2004: 2191-2205.
7. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 337: 1021-1028, 1997.
8. Jung IJ, Choi JE, Hahn ST et al. Radiologic features of all-trans retinoic acid syndrome. *Am. Journal of Roentgenology* 178: 475-480, 2002.

9. Ridder MC, Plas AJ, Erpellinck-Verschueren CAJ et al. Dexamethasone does not counteract the response of acute promyelocytic leukemia cells to all-trans retinoic acid. Br. Journal of Haematology 106: 107-110, 1999.

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Abdullah ALTINTAŞ  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı,  
21120 DİYARBAKIR

e-mail: draaltin@yahoo.com