

Nodal marjinal zon lenfomada rituksimab-bendamustin sonrası ağır tümör lizis sendromu

Severe tumor lysis syndrome after rituximab-bendamustine in nodal marginal zone lymphoma

Gökhan Çolak¹  İrfan Yavaşoğlu² 

¹ Aydın Adnan Menderes Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

² Aydın Adnan Menderes Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZ

Marjinal zon lenfomalar, Hodgkin dışı lenfomalar arasında en sık görülen üçüncü alt tiptir. Nodal marjinal zon lenfoma, marjinal zon lenfomanın alt tiplerinden biridir. Genellikle altıncı dekattan sonra ortaya çıkar. Tüm lenfomalar içinde yaklaşık %1 görülme oranına sahip, B hücreli bir lenfomadır. Nodal marjinal zon lenfoma tedavisinde, tümör lizis sendromu (TLS) nadir görülmektedir. Aynı zamanda herhangi bir nedenle rituksimab-bendamustin kemoterapisinde de TLS beklenti değildir. Olgumuz, nodal marjinal zon lenfoma tanılı hastada rituksimab-bendamustin kemoterapi tedavisi sonrası bulantı ve kusma şikayetleri ile kliniğimize başvurmuş olup TLS saptanmıştır. Sonuç olarak hastalar düşük dereceli lenfoma bile olsa dev kitlesi ve LDH yüksekliğinde özellikle akut böbrek hasarı tablosu ile başvurduğunda TLS olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Nodal marjinal zon lenfoma, tümör lizis sendromu, düşük dereceli non-hodgkin lenfoma.

ABSTRACT

Marginal zone lymphomas are the third most common subtype of Non-Hodgkin lymphomas. Nodal marginal zone lymphoma is one of the subtypes of marginal zone lymphoma. It usually occurs after the sixth decade. It is a B-cell lymphoma with an incidence of approximately 1% among all lymphomas. Tumor lysis syndrome (TLS) is rarely seen in the treatment of nodal marginal zone lymphoma. At the same time, TLS is not an expectation in rituximab-bendamustine chemotherapy. Our case presented to our clinic with complaints of nausea and vomiting after rituximab-bendamustine chemotherapy treatment in a patient with a diagnosis of nodal marginal zone lymphoma, and TLS was detected. As a result, the possibility of TLS should be considered when patients present with a giant mass and high LDH level, especially with acute kidney injury, even if they have low-grade lymphoma.

Keywords: Nodal marginal zone lymphoma, tumor lysis syndrome, low-grade non-Hodgkin lymphoma.

GİRİŞ

Marjinal zon lenfomalar (MZL), Hodgkin dışı lenfomalar (NHL) arasında üçüncü en sık alt tiptir (1). Malt tipi ekstranodal MZL, splenik MZL (SMZL), nodal MZL (NMZL) olmak üzere; üç alt tipe ayrılmaktadır. Nodal MZL, primer olarak lenf nodundan köken alan, perifoliküler alanlardaki

marjinal zonu tutan paternler gösteren, aynı anda klinik veya histolojik SMZL veya MALT lenfomaya ait belirtilerin var olmadığının gösterilmesini gerekli kılan, genellikle altıncı dekat üzerinde ortaya çıkan, tüm lenfomalar içinde yaklaşık %1 gibi seyrek görülme oranına sahip, B-hücreli bir lenfomadır.

Sorumlu yazar: Gökhan Çolak
Aydın Adnan Menderes Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
E-posta: drgokhancolak@gmail.com
Başvuru tarihi: 05.02.2022 Kabul tarihi: 27.06.2022

Nodal MZL, prognostik sınıflamada düşük dereceli NHL arasında olup TLS riski düşüktür (2). Nodal MZL tanılı hastada rituximab-bendamustin kemoterapisi sonrası TLS nadir görüldüğü için olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU

Kliniğimize nefes darlığı, halsizlik şikâyeti ile gelen, sistem sorgulamasında gece terlemesi ve son iki yılda 13 kilogram kaybı olan hastanın fizik muayenesinde servikal ve inguinal bölgede en büyüğü 2 cm çapında multipl sert, fikse lenfadenopatiler saptandı. Her iki akciğer alt zonda perküsyon ile matite alındı. Takdil fremitus ve solunum sesleri azalmıştı. İki taraflı plevral effüzyon olarak düşünüldü. Çekilen posterior-anterior akciğer grafisinde iki taraflı sinüsler kapalı gözlemlendi. Laboratuvar incelemesinde hemogloblin:12,7 gr/dl (12-16), hematokrit: %40,5 (40-54), lökosit: 42,08/mm³ (4-10), lenfosit: 33,95/mm³ (0,8-4), albümin: 3,5g/dl (3,5-5,0), kalsiyum: 7,8mg/dl (8,4-10,2), laktat dehidrogenaz: 295U/L (125-245), total protein: 5,7g/dl (6,4-8,3) diğer tüm laboratuvar değerleri normal sınırlarda saptandı.

Plevral örneklemede trigliserit değeri 312 mg/dl olan effüzyon şilotoraks olarak değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi B hücreli hodgkin dışı lenfoma tutulumu olarak değerlendirildi. CD5 ve CD10, siklin D1 negatif, CD23 ve CD20 pozitif saptandı. Pozitron Emisyon Tomografisinde (PET-BT), bilateral infraklavikuler, interpektoral ve aksiller en büyüğü solda 2,3x1,6 cm multipl

lenf nodlarında hafif düzeyde artmış fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) tutulumu (SUVmax:3,8), mediastende paraaortik ve sağ alt paratrakeal büyüğü 2x1,2 cm lenf nodlarında hafif düzeyde artmış FDG tutulumu (SUVmax:2,8), abdomende orta hatta 12x14,5x21 cm geniş kitle lezyonunda hafif düzeyde heterojen artmış FDG tutulumu (SUVmax:5,9), sağ hemitoraksta 6,5 cm, sol hemitoraksta 4 cm'ye ulaşan plevral efüzyon vardı. Plevral efüzyon patoloji raporu B hücreli hodgkin dışı lenfoma tutulumu olarak değerlendirildi. Ann Arbor evreleme sistemine göre Evre 4 NMZL tanısı aldı. Klinik açıdan şilotoraks olduğu için Rituximab 1 gün, 375 mg/m² ve bendamustin 2 gün, 120 mg/m² tedavisi verildi. Tedavinin dördüncü gününde bulantı kusma şikâyeti ile başvurdu. Laboratuvar değerleri Üre 264 mg/dl, BUN 123, Kreatinin 4,95 mg/dl, Sodyum 138 mmol/L, Potasyum 9,2 mmol/L, Ürik Asit 27 mg/dl, Fosfor 16,1 mg/dl olarak saptandı ve anürikti. Cairo-Bishop TLS kriterlerine (2) göre evre 3 olan hasta takiplerinde dirençli hiperkalemi nedeni ile üç gün hemodiyaliz desteği verildi. Hidrasyon devam edildi. İki gün 150 mg allopurinol kullanılması sonrasında yedi gün 80 mg rasburikaz kullanıldı. Tedavisinin dördüncü gününde idrar çıkışı günlük 100 cc olmaya başladı. Takiplerinde yedinci günde idrar çıkışı günlük 5000 cc kadar çıktı ve elektrolit imbalansı düzeldi. Kemoterapi tedavisi altıncı küre tamamlanan hasta remisyonda takip ediliyor.

Tablo-1. Tümör lizis sendrom tanısı ile takip edilen hastanın laboratuvar sonuçları karşılaştırmalı tablosu.

	NORMAL DEĞERLERİ	KEMOTERAPİ ÖNCESİ	KEMOTERAPİ 4. GÜN	KEMOTERAPİ 45. GÜN
Hemogloblin(gr/dL)	12-16	11,5	13,4	12,8
Lökosit(10 ³ /µL)	4-10	41,67	9,11	8,12
Kreatinin(mg/dl)	0,72-1,25	1,04	7	0,78
Üre(mg/dl)	13-43	36	264	26
LDH(U/L)	125-245	261	405	171
Ürik Asit(mg/dl)	2,6-6	3,1	27	5,5
Sodyum(mmol/L)	136-145	139	138	142
Potasyum(mmol/L)	3,5-5,1	4,6	9,2	4,6
Kalsiyum(mg/dl)	8,4-10,2	8,5	6,3	8,6
Fosfor(mg/dl)	2,3-4,7	3,5	16,1	4,2

LDH: laktat dehidrogenaz

TARTIŞMA

Tümör lizis sendromu hızla çoğalan ve ilaca duyarlı bir neoplazmin tedavisinden kaynaklanan

metabolik komplikasyondur. Cairo-Bishop TLS kriterleri ve evreleri 2004'te tanımlandı. TLS ile en sık ilişkilendirilen tümörler klinik olarak agresif

NHL'ler, akut lenfoblastik lösemilerdir. Düşük riskli hasta grupları (<%1 risk) arasında düşük dereceli NHL den nodal tip marjinal zon lenfoma gelmektedir (2). Bu hastalarda, yüksek riskli grupların aksine profilaksi önerilmemektedir (3). Yakın izlem önerilmektedir. İbrutinib, venotoklax, sisplatin, etoposid, starabin, paklitaksel gibi kemoteröpatik ajanlarda TLS daha çok görülür. Literatürde bilgilerimize göre rituksimab sonrası ortaya çıkan toplam yedi vaka mevcuttur. Vakaların tanıları; Burkitt lenfoma (3), B hücreli KLL (kronik lenfositler lösemi) (4), yüksek dereceli NHL (5), KLL (5), nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk (6) ve ikisinde de diffüz büyük B hücreli lenfomada (7) görülmüştür. Bu yedi vakada da rituksimab ile ilk tedavi sonrası TLS gelişti. Literatürde bendamustin ilişkili TLS, bir KLL tanılı vakada bildirilmiştir (8). Bu hastamız ilk olarak rituksimab-bendamustin tedavisini alan bir vakadır. Rituksimab ve bendamustin birlikte

kullanılması genellikle güvenli kabul edilmiştir. Kabul edilebilir yan etki profili ile KLL hastalarının tedavisinde birlikte kullanılmıştır (9). Yavaş gidişli lenfomalarda bir çalışmada bendamustin 90 mg/m² dozunda başlanması tolerasyon açısından daha uygun olacağı vurgulanmıştır (10). Bu çalışmada TLS bahsedilmemiştir. Ancak hastamızda bendamustin dozunun 120 mg/m² verilmesi TLS için risk olabilir. TLS açısından, düşük riskli hastalığı olsa ve güvenli kabul edilen tedavi olsa dahi hastalar dikkatle takip edilmelidir.

SONUÇ

Sonuç olarak; hastalar, düşük dereceli lenfoma ve TLS için etkisi az olan rituksimab-bendamustin tedavisi aldığı anda hele ki dev kitlesi ve LDH yüksekliğinde, TLS akılda bulundurulmalıdır.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010; 149:578.
2. Çetinkaya R., Yılmaz V. T. Tümör Lizis Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics*. 2014;7(1):74-7.
3. Otrrock ZK, Hatoum HA, Salem ZM. Acute tumor lysis syndrome after rituximab administration in Burkitt's lymphoma. *Intern Emerg Med* 2008;3:161-63.
4. Jensen M, Winkler U, Manzke O, et al. Rapid tumor lysis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia and lymphocytosis treated with an anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab). *Ann Hematol* 1998;77:89-91.
5. Yang H, Rosove MH, Figlin RA. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1999;62:247-50.
6. Francescone SA, Murphy B, Fallon JT, et al. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab for posttransplant lymphoproliferative disorder. *Transplant Proc* 2009;41:1946-48.
7. Yang B, Lu XC, Yu RL, et al. Diagnosis and treatment of rituximab-induced acute tumor lysis syndrome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Med Sci*. 2012;343(4):337-41. doi:10.1097/MAJ.0b013e318244db6f
8. Naithani R, Bhat A, Bhasin A. Bendamustine induced tumor lysis syndrome with acute renal failure in chronic lymphocytic leukemia. *Indian J Cancer*. 2014;51(3):380-1. doi:10.4103/0019-509X.146740
9. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3559-66. doi:10.1200/JCO.2010.33.8061
10. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial [published correction appears in *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1184]. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-1210. doi:10.1016/S0140-6736(12)61763-2