

Kemoterapi İlişkili Akut Solunum Yetmezliği: Relaps Langerhans Hücreli Histiositozlu Bir Çocuk

Hadi Geylan¹, Kamuran Karaman¹, Mecnun Çetin², Akkız Şahin Yaşar¹

¹Van Yüzüncü Yıl Üniveristesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Van, Türkiye

²Van Yüzüncü Yıl Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi, Van, Türkiye

Hadi Geylan, Uzm. Dr.
Kamuran Karaman, Doç. Dr.
Mecnun Çetin, Doç. Dr.
Akkız Şahin Yaşar, Uzm. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Hadi Geylan
Van Yüzüncü Yıl Üniveristesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Van, Türkiye
Tel: +90 505 965 28 29
E-Posta: drhadigeylani@gmail.com

Gönderilme Tarihi : 29 Mayıs 2018
Revizyon Tarihi : 22 Ekim 2018
Kabul Tarihi : 23 Ekim 2018
Çevrimiçi Yayın Tarihi: 04 Mart 2020

ÖZET

Langerhans hücreli histiositoz (LHH), CD1a, langerin ve S100 proteini eksprese eden ve ultrastrüktürel incelemede Birbeck granülleri varlığı gösterilen, Langerhans tipi hücrelerin klonal neoplastik proliferasyonudur. Hastalık, klinik olarak çok değişken bir seyir gösterir. En fazla kemik, kemik iliği, cilt, lenf nodları, akciğer, karaciğer, dalak ve meninksler tutulur. Çoğu vaka çocukluk çağında tanı almaktadır, yıllık insidans yaklaşık olarak 5 milyonda birdir. Tutulum bölgesi ve lezyon sayısına göre en az yan etkisi olan ajan ile tedavi seçilmelidir. Hastaların çoğu başlangıç tedavisine yanıt verir. Son 3,5 yıldır Langerhans hücreli histiositoz tanısı ile takipli iken; idame kemoterapinin bitiminden yaklaşık iki yıl sonra hasta santral diabetes insipidus kliniği ile tarafımıza başvurdu. Yapılan görüntüleme tetkikleri neticesinde relaps Langerhans hücreli histiositoz tanısı konuldu. Hastaya kladrinin ile sitarabin içeren kemoterapi protokolü başlandı. Bu tedavinin üçüncü küründen sonra, febril nötropeni düzeldikten sonra ani gelişen ve hızlı ilerleyen solunum sıkıntısının eşlik ettiği pnömoni gelişti. Burada kladrinin ve/veya sitarabin kemoterapilerden sonra ani gelişen solunum yetmezliği olan ve steroid tedavisine dramatik cevap alınan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Kemoterapi, Langerhans hücreli histiositoz (LHH), pnömoni

CHEMOTHERAPY ASSOCIATED ACUTE RESPIRATORY FAILURE: A CHILD WITH RELAPSED LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis (LHH); is a clonal neoplastic proliferation of Langerhans-type cells with expressing CD1a, langerin and S100 protein and presence of Birbeck granules in the ultrastructural examination. Clinical manifestations are very variable. The bone, bone marrow, skin, lymph nodes, lung, liver, spleen and meninges are (most) involved. Most cases are diagnosed during childhood and the annual incidence is approximately 5 million. The agent should be selected with the least side effect according to the number of lesions and the area of invasion. Most patients respond to initial treatment. In the last 3.5 years, with the diagnosis of LHH, approximately two years after the end of chemotherapy, the patient referred to our hospital with a central diabetes insipidus. Relapse Langerhans cell histiocytosis was diagnosed as a result of imaging studies. Chemotherapy protocol with cladribine and cytarabine was started for the patient. After the third session/round/cycle of the treatment, pneumonia accompanied by rapid onset of respiratory distress developed after the febrile neutropenia recovered. Here we present a case of sudden respiratory insufficiency after cladribine and/or cytarabine chemotherapy and a dramatic response to steroid treatment.

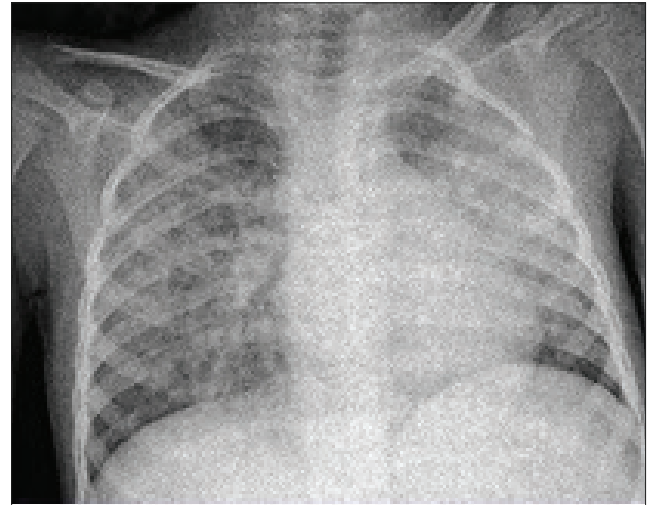
Keywords: Chemotherapy, Langerhans cell histiocytosis (LHH), pneumonia

Langerhans hücreli histiositoz (LHH), CD1a, langerin ve S100 proteini eksprese eden ve ultrastrüktürel incelemede Birbeck granülleri varlığı gösterilen Langerhans tipi hücrelerin klonal neoplastik proliferasyonudur (1). Hastalık sıklıkla kemik, kemik iliği, cilt, lenf nodları, akciğer, karaciğer, dalak ve meninksleri tutar. Çoğu vaka çocukluk çağında tanı alır. Yıllık insidans yaklaşık olarak 5 milyonda birdir. Erkeklerde daha sık görülür (E/K oranı 3,7/1) (2). Unifokal LHH'li olgular genellikle büyük çocuklar veya erişkinlerdir ve sıklıkla korteksi aşındıran litik kemik lezyonları ile başvururlar. Diğer bölgelerdeki soliter lezyonlar kitle lezyonları veya büyümüş lenf nodları ile prezente olurlar. Multifokal tek sistem LHH, genellikle küçük çocuklarda görülür ve sıklıkla çevre yumuşak dokuyu da ilgilendiren multipl veya ardışık destrüktif kemik lezyonları ile başvururlar. Bu olgular sıklıkla; ateş, sitopeni, cilt ve kemik lezyonları ve hepatosplenomegali ile prezente olurlar. Kafa kemikleri ve mandibulanın tutulumu sıktır. Kranial tutulumu diabetes insipidus izler (3, 4). Multisistem LHH; iki veya daha fazla organ/sistemin, riskli organ tutulumu (hematopoietik sistem, karaciğer ve/veya dalak) ile birlikte ya da tek başına tutulmasıdır. Tek Sistem LHH; unifokal veya multifokal bir organ/sistem (kemik, cilt, lenf nodu, yumuşak doku gibi) tutulmasıdır. Tedavi seçenekleri tek ajan prednizon, vinblastin ve prednizon kombinasyonu, kemik lezyonlarının küretajı ve cilt lezyonları için topikal tedaviyi içermektedir (5, 6). İndüksiyon kemoterapisi sonrası progresif hastalık var ise, tüm hastalarda ikinci basamak tedaviye geçilir. Riskli organ tutulumu olan multisistem LHH'lu hastaların tedavisi zordur ve yoğun tedavi gerektirebilir (5, 6).

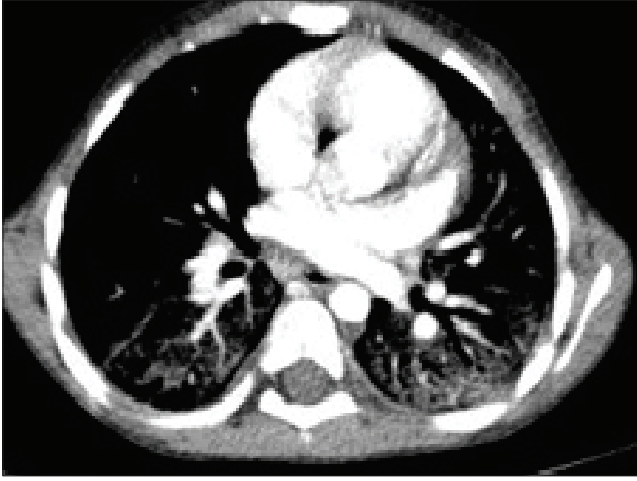
Olgu sunumu

Son iki yıldır remisyonunda LHH tanısı ile takipli olan 5,5 yaşındaki erkek hasta; son iki haftadır çok su içme, sık idrara çıkma, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı ve karın şişliği şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Olgunun 3,5 yıl önce kafatasında multifokal LHH tutulumu nedeniyle opere olduğu ve sonrasında metilprednizolone ile vinblastinden oluşan altı aylık kemoterapi tedavisi aldığı ve yaklaşık iki yıldır remisyonunda olarak izlendiği öğrenildi. Fizik muayenede; genel durumu orta, halsiz ve dehidrate görünümde, vücut sıcaklığı 36,5°C, kan basıncı 90/50 mmHg, sağ parietal bölgede yaklaşık 10 cm'lik operasyon skarı mevcuttu; karaciğer ve dalak nonpalpabl, boyun aksiller veya inguinal bölgede lenfadenopati saptanmadı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin 12,2 g/dL, RBC $4,9 \times 10^9/L$, WBC $7,200 \times 10^9/L$, mutlak nötrofil sayısı $3500/mm^3$, plt $393 \times 10^9/L$, serum LDH 337 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı 22 mm/saat, glukoz 95

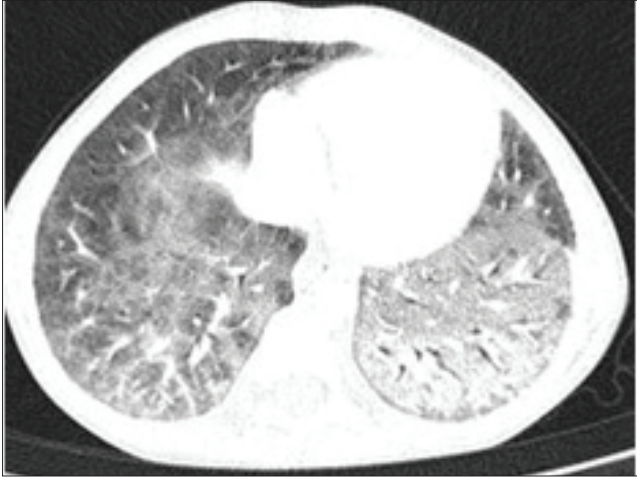
mg/dL, kreatinin 0,47 mg/dL, kalsiyum 9,4 mg/dL, sodyum 129 mmol/L, potasyum 4,4 mmol/L, klor 108 mmol/L, ALT 13 U/L, AST 29 U/L, ferritin 46 ng/ml, idrar dansitesi 1,000 olarak saptandı. Relaps LHH açısından çekilen beyin ve hipofiz manyetik rezonans görüntülemeye (MRG); hipofiz tutulumunu destekleyen bulgular saptandı. Ayrıca yapılan tüm vücut F18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografide (F18-FDG. PET/BT); kalvariumdaki multipl odakta saptanan litik lezyonlar yeni ortaya çıkmış olarak değerlendirildi. Hastaya çocuk endokrin tarafından yapılan tetkikler ve su kısıtlama testi ile santral diabetes insipidus tanısı konuldu. Relaps LHH olan olguya iki kür; 2.-6. günler 9 mg/m²/gün kladribin ve 1.-5. günlerinde 500 mg/m²/gün iki dozda sitarabin içeren kemoterapi başlandı. Üçüncü kürün bitiminden üç gün sonra nötropenisi olmadığı dönemde ani solunum yetmezliği gelişmesi üzerine çalışılan kan, idrar, boğaz kültürlerinde üremesi olmadı, tüberkülin cilt testine karşı reaksiyon saptanmadı; direkt akciğer grafisinde yaygın pnömonik infiltrasyon saptandı (Şekil 1). Toraks tomografisinde; her iki akciğerde sol da daha fazla olmak üzere yamalı yaygın buzlu cam alanları (interstisyel pnömoni) saptandı (Şekil 2, 3). Hastaya verilen ampirik antibiyoterapilere rağmen solunum sıkıntısında bir gerileme olmadı. Hastanın mevcut tablosunun enfeksiyon dışı başka bir sebebe bağlı olabileceği düşünülerek; kladribin ilişkili akut solunum yetmezliği ile seyreden pnömoni olabileceği düşünüldü ve 2 mg/kg/gün üç dozda metilprednizolon başlandıktan 48 saat sonra hastanın solunum sıkıntısında hızla düzelleme olduğu izlendi. Hastanın steroidi on gün aynı dozda devam edildi, daha sonra iki haftada azaltılarak kesildi. Bir hafta sonrasında çekilen kontrol direkt akciğer grafisinde infiltrasyonların tamamen kaybolduğu gözlemlendi (Şekil 4).



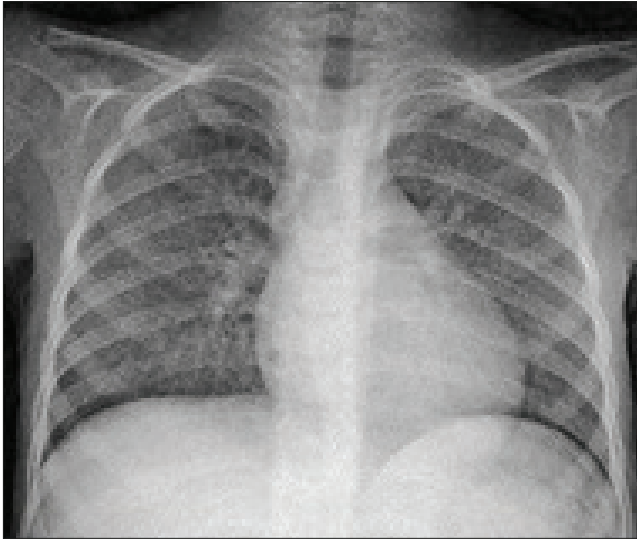
Şekil 1. (İlk PA Akciğer Grafisi): Bilateral pnömonik opasiteler.



Şekil 2. (Toraks BT Mediasten Penceresi): Her iki akciğerde solda daha fazla olmak üzere yamalı yaygın buzlu cam alanları (interstisyel pnömoni).



Şekil 3. (Toraks BT Parankim Penceresi): Her iki akciğerde solda daha fazla olmak üzere yamalı yaygın buzlu cam alanları (interstisyel pnömoni).



Şekil 4. (Steroid Tedavisi Sonrası Kontrol PA Akciğer Grafisi): Normal akciğer grafisi bulguları.

Tartışma

Langerhans hücreli histiositoz (LHH), CD1a, langerin ve S100 proteini ekspres eden ve ultrastrüktürel incelemede Birbeck granülleri varlığı gösterilen Langerhans tipi hücrelerin klonal neoplastik proliferasyonudur (1). Hastalık, klinik olarak çok değişken bir seyir gösterir. Çoğu vaka çocukluk çağında tanı almaktadır (2). Vakamız da 3,5 yaşında tanı almış bir erkekti. Hastalıkta en fazla kemik, kemik iliği, cilt, lenf nodları, akciğer, karaciğer, dalak ve meninksler tutulur (2). Kafa kemikleri ve mandibulanın tutulumu sıktır. Kranial tutulumu diabetes insipidus izler (3,4). Olgumuzda da kranial kemik ve hipofiz tutulumu mevcuttu. Tedavi seçenekleri tek ajan prednizon, vinblastin ve prednizon kombinasyonu, kemik lezyonlarının küretajı ve cilt lezyonları için topikal tedaviyi içermektedir (5,6). Tutulum bölgesi ve lezyon sayısına göre en az yan etkisi olan ajan seçilmelidir. Hastamız ilk tanı aldığı anda kafatasında multifokal tutulum nedeniyle opere olmuş ve sonrasında altı aylık metilprednizolon ile vinblastinden oluşan kemoterapi protokolünü almıştı. Fakat hastamızda tedavi bitiminden yaklaşık iki yıl sonra relaps gelişti. Progresif veya relaps hastalarda ikinci basamak tedaviye geçilir (5,6). Hematolojik malignansilerde; antineoplastik ajanlarla ilişkili pulmoner toksisite, iyi bilinen bir akciğer hastalığı nedenidir (7). İlaç ilişkili interstisyel akciğer hastalığı nadir değildir ve benign infiltratlardan hayatı tehdit eden akut respiratuvar distres sendromuna kadar birçok klinik paterne sahiptir. Büyük olasılıkla ilaç ilişkili interstisyel akciğer hastalığında birbirine bağımlı olan iki mekanizma vardır; biri doğrudan doza bağlı toksisite ve diğeri immün aracılıdır. Sitotoksik akciğer hasarının patogenezi, pnömositlere veya alveolar kapiller endotele doğrudan zarar vermeyi, ardından sitokinlerin salınması ve inflamatuvar hücrelerin toplanmasını içerebilir (8). Bu ilaçların başında bleomisin, busulfan, sitarabin, fludarabin gibi ilaçlar yer almaktadır. Motomura ve arkadaşlarının akut myeloid lösemi (AML) tanılı bir hastalarında FLAG tedavisi sonrasında interstisyel pnömoni bildirmişlerdir (7). Kladrabin kimyasal olarak fludarabine benzemektedir. Literatürde sitarabin ile de ilişkili interstisyel pnömoniden sıkça bahsedilmektedir. Leng ve arkadaşları; 50 yaşında AML tanılı bir bayan hastaları; yüksek doz sitarabinden (5,6 gram) iki hafta sonra nötropenik ateş ve kuru vasıfta öksürükle başvurmuş, hasta verilen steroid tedavisine çok iyi yanıt vermiş (9). Forghieri ve ark. da üç hastalarında sitarabin sonrası akut solunum yetmezliği geliştiği ve steroid tedavisine dramatik cevap aldıklarını bildirmişler (10). Mwangi ve ark. da bizim olgumuza benzer şekilde üçüncü kür sitarabinden sonra akut solunum yetmezliği gelişmiş bir olgularına steroid tedavisine dramatik cevap aldıklarını bildirmişlerdir (11). Literatürde Feenstra ve ark.'nın

bildirdikleri 2-CdA sonrası akut solunum yetmezliği gelişen 75 yaşında Lenfositik Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) tanılı hasta dışında olguya rastlamadık. Bu hasta üç gün boyunca 6,4 mg 2-CdA kullanmış ve bu tedaviden bir hafta sonra; kuru öksürük, progresif dispne ve gece terlemesi ile başvurmuş. Hastaya verilen metilprednizolon sonrası çekilen akciğer grafisinde infiltrasyonların tamamen kaybolduğu saptanmış (12). Biz de relaps LHH tanısı ile hastamıza 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) ve sitarabin'den oluşan kemoterapi protokolünü başladık (13). Hastaya verilen ilk iki kürde nötropeni dışında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Tedavinin üçüncü küründen sonra çok ani başlayan ve hızlı ilerleyen solunum sıkıntısı, dispne, hipoksi ile seyreden akciğer hastalığı gelişti. Olgumuzda da benzer olarak kladrinin kemoterapiden bir hafta sonra hızlı gelişen solunum yetmezliği tablosu vardı, ateşi yoktu; akciğer grafisi ve toraks tomografisinde benzer bulgular saptadık. Olgumuzda benzer olarak; steroid tedavisinden 48 saat

sonra kliniğinde belirgin düzelme ve bir haftaki kontrol akciğer grafisinde akciğerdeki infiltrasyonların tamamen kaybolduğu görüldü. İlaç kaynaklı pulmoner toksisitenin teşhis edilmesi güç olabilir çünkü kanser hastalarına genellikle birden çok anti-neoplastik ajan uygulanır; bu nedenle, bu duruma yol açan ajanın tanımlanması zorlaşır. Maalesef, kemoterapi ile ilişkili akciğer hastalığının tanısını kesin olarak doğrulayabilecek tek bir tanısal test veya doku biyopsisi mevcut değildir (8).

Sonuç

Kladrini ve sitarabin gibi kemoterapi alan hastalarda ani gelişen solunum problemlerinde mutlaka bu ilaçlara bağlı interstisyel pnömonin de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması ve uygun vakalarda steroid tedavisinin verilmesi ile ciddi morbidite ve mortalitenin önlenebileceğini vurgulamak istedik.

Kaynaklar

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008.
2. Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, Banks P, Campo E, Chan JK, et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. *Histopathology* 2002;41:1–29. [CrossRef]
3. Arico M, Girschikofsky M, Genereau T, Klersy C, McClain K, Grois N, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003;39:2341–8. [CrossRef]
4. Minkov M, Prosch H, Steiner M, Grois N, Potschger U, Kaatsch P, et al. Langerhans cell histiocytosis in neonates. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:802–7. [CrossRef]
5. McClain KL. Treatment of langerhans cell histiocytosis. UpToDate. Waltham, MA 2013. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-langerhans-cell-histiocytosis>
6. Kairouz S, Hashash J, Kabbara W, Mchayleh W, Tabbara IA. Dendritic cell neoplasms: An overview. *Am J Hematol* 2007;82:924–8. [CrossRef]
7. Motomura S, Fujisawa S, Fujimaki K, Mohri H, Okubo T. Interstitial pneumonia induced by combination therapy with low-dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Hematol* 1995;49:364. [CrossRef]
8. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res* 2012;13:39. [CrossRef]
9. Leng PH, Murillo B, Fraire A. Acute Interstitial Pneumonitis Occurring After Consolidation Chemotherapy With High Dose Cytarabine For Acute Myelogenous Leukemia. *Chest* 1999;116:409–10.
10. Forghieri F, Potenza L, Morselli M, Maccaferri M, Torelli G, Luppi M. Cytarabine-induced pulmonary toxicity in leukemic patients. In: Azoulay E, editor. *Pulmonary Involvement in Patients with Hematological Malignancies*. Springer; 2011. p.729–34.
11. Mwangi JK, Espiritu JR. Fulminant Organizing Pneumonia Following Cytarabine Treatment For Acute Non-Lymphocytic Leukemia. In: A40. A Hard Day's Night. Drug Induced Lung Disease. American Thoracic Society; 2015. p.A1546.
12. Feenstra JFE, Hickey BP, Blackwell EA. Acute respiratory failure associated with cladribine pneumonitis. *Int Med J* 2004;34:583–4. [CrossRef]
13. Donadieu J, Bernard F, van Noesel M, Barkaoui M, Bardet O, Mura R, et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis (LCH): results of an international phase II study. *Blood* 2015;126:1415–23. [CrossRef]