

A case of spontaneous tumor lysis syndrome and acute renal failure in a 12-year-old patient admitted with prolonged fever and joint pain

 Kubilay Oskay,¹  Yasemin Tilk,¹  Seher Erdoğan,²  Gürkan Atay,²  Hüsniye İşcan,¹
 Suar Çakı Kılıç,³  Funda Tekkeşin,³  Begüm Koç³

¹Department of Child Health and Diseases, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Pediatric Intensive Care, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

³Department of Pediatric Hematology and Oncology, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Tumor lysis syndrome is one of the most common causes of pediatric emergency visits worldwide. Here, we present a 12-year-old patient who had spontaneous tumor lysis syndrome and acute renal failure on admission to the emergency department and was subsequently diagnosed with Burkitt's leukemia. With this case, we aimed to emphasize the approach to tumor lysis syndrome, treatment options, and the importance of rapid and careful correction of clinical and laboratory disorders.

Keywords: Allopurinol; critical pediatric patient; oncologic emergencies; tumor lysis syndrome.

Cite this article as: Oskay K, Tilk Y, Erdoğan S, Atay G, İşcan H, Çakı Kılıç S, et al. A case of spontaneous tumor lysis syndrome and acute renal failure in a 12-year-old patient admitted with prolonged fever and joint pain. *Jour Umraniye Pediatr* 2021;1(3):74–77.

ORCID ID

K.O.: 0000-0002-0888-6526; Y.T.: 0000-0003-3618-7973; S.E.: 0000-0002-3393-3363; G.A.: 0000-0002-0317-5872; H.İ.: 0000-0001-9474-2715
S.Ç.K.: 0000-0001-7489-2054; F.T.: 0000-0002-0487-5643; B.K.: 0000-0002-6127-3147

¹Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğunbakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Received (Başvuru tarihi): 18.12.2021 **Accepted (Kabul tarihi):** 15.01.2022 **Online (Online yayınlanma tarihi):** 05.04.2022

Correspondence (İletişim): Dr. Kubilay Oskay, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Phone (Tel): +90 216 632 18 18 **e-mail (e-posta):** kubilayoskay@gmail.com

© Copyright 2021 by Istanbul Provincial Directorate of Health - Available online at www.umraniyepediatri.com

Uzamış ateş ve eklem ağrıları ile başvuran 12 yaşındaki hastada spontan tümör lizis sendromu ve akut böbrek yetmezliği olgusu

ÖZET

Çocuk acil servislerine başvuruların en sık sebeplerinden biri onkolojik acillerdir. Hastalarda doğru tanı konulması ve uygun tedavinin düzenlenmesi hayati önem taşır. Onkolojik acillerden biri olan tümör lizis sendromu malign hücrelerin yıkılması ile gelişen bir dizi metabolik anormalliklerdir. Burada, acil servis başvurusu sırasında spontan tümör lizis sendromu ve akut böbrek yetmezliği tablosu olan, ardından Burkitt lösemi tanısı alan 12 yaşındaki hastayı sunduk. Bu olgu ile tümör lizis sendromuna yaklaşımı, tedavi seçeneklerini, klinik ve laboratuvar bozukluklarının hızlı ve dikkatli düzeltilmesinin önemini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Allopürinol; kritik çocuk hasta; onkolojik aciller; rasburikaz; tümör lizis sendromu.

GİRİŞ

Tümör lizis sendromu genellikle yüksek mitotik aktiviteye sahip tümörlü hastalarda, kendiliğinden ya da sıklıkla kemoterapinin ilk 12–72. saatlerinde ortaya çıkar ve böbrek yetmezliği, nöbetler, kardiyak aritmilere ve ölüme yol açabilir (1). Tümör hücrelerinin yıkılması ile gelişen bir dizi metabolik anormallikler tümör lizis sendromunun karakteristik bulgularını oluşturur. Temel olarak, oluşan hücresel yıkım ürünlerinin vücudun atım yeteneğini ve yeniden kullanabilme kapasitesini aşması sonucu gelişir. Tedaviyle veya kendiliğinden hücre içi anyon ve katyonların hızlı salınımı, protein ve nükleik asitlerin metabolik ürünlerinin dolaşıma katılmasına neden olur (2) Tümör hücreleri, normal olgun lenfoid hücrelere kıyasla dört kat daha fazla hücre içi fosfat içerebilir (3) Bu, fosfor yükü yüksek malign hücrelerin hızlı yıkılması sonucunda hiperfosfatemi, tümör hücrelerinden salınan yüksek potasyum seviyelerinin böbrek tarafından temizlenememesi sonucunda ise hiperkalemi oluşur. Hiperfosfatemiye ikincil olarak böbrekte kalsiyum fosfat kristallerinin çökmesi sonucunda hipokalsemi oluşur. Tümör lizis sendromunun bir diğer bulgusu da üremidir. Üremi birçok mekanizmaya bağlı ortaya çıkabilir. En sık neden hiperürisemi sonucu böbrek tübüllerinde çökelen ürik asit kristalleridir (4, 5). Diğer mekanizmalar ise kalsiyum fosfat depolanması, böbreğin tümör infiltrasyonu, tümörle ilişkili tıkaçıcı üropati, ilaçla ilişkili nefrotoksisite ve/veya sepsistir. Bu metabolik dengesizlikler hastalarda sıklıkla akut böbrek yetersizliği tablosunu beraberinde getirir. Doğru bir şekilde tümör lizis sendromu tanısı koyulup tedavi edilmezse olguların %20–50'si ölümlerle sonuçlanabilir (3). Burada, acil servis başvurusu sırasında spontan tümör lizis sendromu ve akut böbrek yetmezliği tablosu olan ve ardından Burkitt lösemi tanısı alan 12 yaşındaki hastayı sunduk. Bu olgu ile tümör lizis sendromuna yaklaşımı, tedavi seçeneklerini, klinik ve laboratuvar bozukluklarının hızlı ve dikkatli düzeltilmesinin önemini vurgulamayı amaçladık.

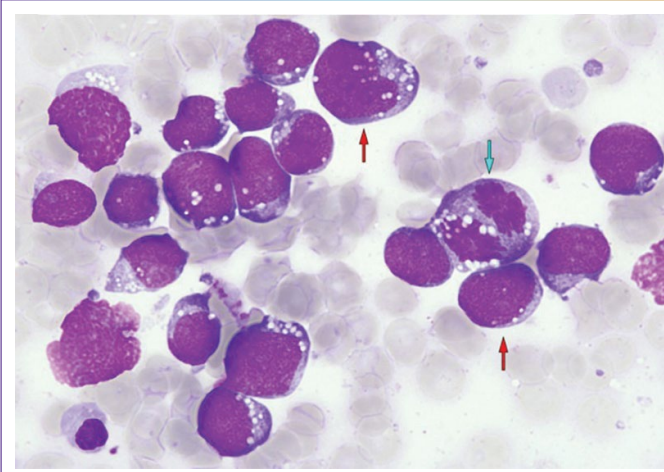
OLGU SUNUMU

On iki yaşındaki erkek hasta ateş ve bacak ağrısı yakınmaları ile acil servisimize başvurdu. Yakınmalarının üç hafta önce başladığı, başvurduğu sağlık kuruluşu tarafından üst solunum yolu

enfeksiyonu tanısı ile antibiyotik tedavisinin verildiği ancak yakınmalarının gerilemediği öğrenildi. Bir hafta sonra kontrolde yapılan tam kan sayımında trombositopeni ve nötropeni saptanması üzerine periferik yayma yapıldığı ve lösemi şüphesi ile hastanemize yönlendirildiği belirtildi. Hastanın fizik muayenesinde bilinci açık ve koopere, genel durumu orta, halsiz, cilt ve konjunktivalar soluktu. Batın muayenesinde karaciğer kot altında 6–7 cm, dalak kot altında 3–4 cm ele geliyordu, traube kapalıydı, Lenfadenopati yoktu. Tam kan sayımında; lökosit sayısı (WBC): 16,73 $10^3/\mu\text{L}$, nötrofil (NEU): 0,89 $10^3/\mu\text{L}$, lenfosit (LY): 5,67 $10^3/\mu\text{L}$, hemogloblin (Hb): 8,5 g/dL, trombosit sayısı (PLT): 33 $10^3/\mu\text{L}$ idi, periferik yaymasında %70 blast görüldü. Kan biyokimyasında; üre: 62,2 mg/dL, kreatinin: 4,2 mg/dL, ürik asit: 26,31 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 112 U/L, laktik dehidrogenaz (LDH): 4116 U/L, C-reaktif protein (CRP): 28,92 mg/L saptandı. Kan gazında pH: 7,35 mmHg, laktat: 3,5 mmol/L, ABE: -5,6 mmol/L, HCO_3^- : 19,6 mmol/L idi. Hasta klinik ve laboratuvar bulguları ile akut lösemi, tümör lizis sendromu ve akut böbrek yetmezliği ön tanıları ile yatırıldı.

Hasta 3000 cc/m² intravenöz mayi ile hidrate edildi, hiperürisemi nedeniyle ürat oksidaz tedavisi başlandı. On iki saat ara ile kan biyokimya kontrolü yapıldı. İzleminde idrar çıkışı <1 cc/kg/saat olan ve kan basıncı yüksek seyreden hasta yakın takip ve monitörizasyon amacı ile çocuk yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Hastaya verilen intravenöz mayi 1000 cc/m² olarak azaltıldı, furosemid 1 mg/kg intravenöz püze uygulandı, ardından 0,2 mg/kg/saat infüzyon dozuna geçildi. On ikinci saatte bakılan WBC: 14,14 $10^3/\mu\text{L}$, NEU: 1,9 $10^3/\mu\text{L}$, LY: 5,67 $10^3/\mu\text{L}$, Hb: 6,7 g/dL, PLT: 60 $10^3/\mu\text{L}$ saptandı. Kan biyokimyasında; üre: 67,2 mg/dL, kreatinin: 4,69 mg/dL, ürik asit: 4,47 mg/dL, AST: 91 U/L, LDH: 4188 U/L, CRP: 21 mg/L idi. Kan gazında pH: 7,39 mmHg, laktat: 4,4 mmol/L, ABE: -5,7 mmol/L, HCO_3^- : 19,7 mmol/L idi.

Furosemid infüzyonuna rağmen idrar çıkışı yeterli olmayan ve hipertansiyonu devam eden, üre, kreatinin ve laktat yüksekliği olan hastaya 10 Fr geçici hemodiyaliz kateteri takılarak sürekli venovenöz hemodiyaliz (CVVHD) tedavisi başlandı. Antikoagülan olarak sitrat kullanıldı. Tam kan sayımında anemi olması nedeniyle 1 ünite eritrosit süspansiyonu transfüze edildi. CV-



Şekil 1. hastanın KİA yayma mikroskopik incelemesinde saptanan L3 tip blast yapısı.

VHD ile eş zamanlı furosemid infüzyonuna devam edildi, tedaviye profilaktik olarak trimetoprim-sülfametoksazol eklendi. Ürik asit düzeyi düşen hastaya ürat oksidaz tedavisi kesilerek allopürinol başlandı. Ultrasonografik incelemede; pelvis sağ kesiminde kitle lezyonu (lenfadenopati?), pelviste serbest sıvı saptandı, sol testiste heterojen parankim artışı (lösemik tutulum?) vardı, sol hemitoraksta 12 mm derinlikte plevral efüzyon ve her iki böbrek parankim ekojenitesinde parankimal hastalık lehine artış saptandı.

Hastaya kemik iliği aspirasyonu ve lomber ponksiyon yapıldı. Hastanın kemik iliği incelemesinde; %95 dar sitoplazmalı, iri boyutta, iri nükleuslu, bazıları nükleolus içeren, çoğunluğu bol vakuollü L3 tipinde lenfoblastlar izlendi (Şekil 1). Flow sitometri ALL-L3 (Burkitt lösemi) ile uyumlu olarak sonuçlandı. Beyin omurilik sıvısında hücre saptanmadı. NHL BFM 2012 protokolüne göre tedavi başlandı. CVVHD uygulaması devam ederken bakılan WBC: $6,91 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, NEU: $0,79 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, LY: $4,54 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, Hb: 7,2 g/dL, PLT: $46 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, kan biyokimyasında; üre: 33,82 mg/dL, kreatinin: 1,03 mg/dL, ürik asit: 2,22 mg/dL, AST: 79 U/L, LDH: 4459 U/L, CRP: 18 mg/L, kan gazında pH: 7,36 mmHg, laktat: 7,7 mmol/L, ABE: -0,9 mmol/L, HCO_3^- : 23,3 mmol/L saptandı. Böbrek fonksiyon testleri normal sınırlara gerilemesine rağmen LDH ve laktat düzeylerinin hala yüksek seyrettiği görüldü. CVVHD olan tedavi modalitesi, replasman sıvısı eklenerek sürekli venovenöz hemodiyalizasyon (CVVHDF) olarak değiştirildi. CVVHDF desteği altında tetkiklerinde laktat ve LDH düzeylerinin hızla düştüğü gözlemlendi (laktat: 3,4 mmol/L ve LDH: 1680 U/L). İdrar çıkışı 4,6 cc/kg/saat olan, tetkiklerinde üre, kreatinin, ürik asit ve laktat değerleri normal sınırlara gerileyen, elektrolit imbalansı düzelen ve vital bulguları stabil olan hastanın CVVHDF desteği 10. günde sonlandırıldı. Hasta tedavisinin devamı için çocuk hematoloji ve onkoloji servisine devredildi.

TARTIŞMA

Tümör lizis sendromu, tümör hücrelerinin tedaviye bağlı ya da nadiren spontan olarak hızlı bir şekilde parçalanması

ile hücresel bileşenlerin hızlı ve ani bir şekilde kana salınması sonucu görülen metabolik düzensizliklere neden olan bir onkolojik acildir. En sık olarak ALL ve Burkitt lösemi tanılı hastalarda kemoterapötik tedavi başlangıcından sonra 12–72 saat içerisinde gelişir. Hücre parçalanması sonucunda yüksek miktarda potasyum, fosfat, ürik asit ve pürin metabolitleri dolaşıma katılır. Hipokalsemi ve böbrek yetmezliği görülür. Özellikle ateş, ekstremitte ağrıları, gece terlemeleri, halsizlik, kolay yorulma ve kilo kaybı gibi semptomlarla başvuran hastalarda ayırıcı tanıda onkolojik hastalıklar akılda tutulmalıdır. Biz bu olguyla ateş ve bacak ağrısı şikayetleri ile başvuran, tümör lizis sendromu ve akut böbrek yetmezliği ön tanıları ile yatırılan ve takibinde Burkitt lösemi tanısı alan bu hastayı sunarak, spontan tümör lizis sendromuna dikkati çekmeyi ve yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bu klinik tablonun ayırıcı tanıda her zaman akılda tutularak gelişebilecek bu komplikasyonların önlenmesinin önemini vurgulamayı amaçladık.

Tümör lizis sendromu gelişen olguların tedavisine multidisipliner bir yaklaşım içerisinde vakit kaybetmeden başlanmalıdır. Yapılan çalışmalarda tedavinin erken başlamasının mortalite ve akut böbrek hasarı gelişiminin önlenmesi açısından yüz güldürücü olduğu kanıtlanmıştır. Başlangıç tedavisi olarak en önemli ve öncelikli müdahale hastanın hidrasyonunu sağlamaktır. Hastalara günlük idamesinin 2–4 katı kadar sıvı verilerek sağlanan hidrasyon, intravasküler volümü, böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyonu artırarak, ürik asit ve fosforun böbrekten atılımını artırır. Bu yaklaşım tümör lizis sendromu riski yada tümör lizis sendromu olan hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişiminin önlenmesinde en önemli tedavi yaklaşımıdır. Sıvı replasmanı sırasında semptomatik bir eksiklik olmadığı sürece sıvıya kalsiyum ve fosfor eklenmemelidir. Atipik lenfoid dokudaki potasyum yükünün normal bir lenfoid dokudan çok daha yüksek olması sebebi ile hiperpotasemiyi önlemek adına sıvıya potasyum eklenmemelidir. Yakın zamana kadar üratın alkali pH'da (>7,5) çözünürlüğünün artması, asidik pH'da (<6,5) ise ürat kristalleri şeklinde çökmesi nedeniyle uygulanması önerilen alkali hidrasyon günümüzde uygulanmamaktadır. Yapılan çalışmalarda, alkali pH'da ksantin ve hipoksantin çözünürlüğünün ciddi oranda azalması ve allopürinol tedavisi sırasında ksantin kristallerinin oluşumuna yol açması, ayrıca alkali idrarda kalsiyum fosfat çözünürlüğünün azalması üropatiye yol açması nedeni ile alkalizasyonun tedavi protokolünden çıkarılması, dengeli sıvının sağlanması ve idrar dansitesinin 1010 civarında tutulması önerilmektedir.

Tümör hücrelerinden salınan pürin nükleotidlerin katabolizması sonucu ksantin oksidaz enzim aktivitesi ile oluşan ksantin ve hipoksantin, yine ksantin oksidaz enzimi ile ürik aside dönüşerek dolaşımda ürik asit düzeylerinin artmasına sebep olmaktadır. Meydana gelen hiperürisemi ise tümör lizis sendromunda akut böbrek hasarı gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu amaçla tedavide ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol (300 mg/m^2 ya da 10 mg/kg/gün) kullanılmaktadır (6). Allopürinol tedavisi ile yeni ürik asit oluşumu önlenip üropati gelişim

riski azalmaktadır. Fakat allopürinol yeni ürik asit oluşumuna engel olmakla birlikte oluşan ürik asit düzeyini azaltmakta etkili değildir. Sadece allopürinol ile tedavi edilen hastalarda, ürik asit öncülü olan ve idrar pH'sından bağımsız olarak düşük çözünürlüğe sahip olan ksantin birikimi, nefropati ve ürolitiyazise yol açabilir. Bu nedenle özellikle tümör lizis sendromunda tanı anında hiperürisemisi olan hastalarda yeni ürik asit gelişimini önlemenin yanında oluşmuş ürik asit düzeyini de azaltacak bir tedaviye ihtiyaç vardır. Bu amaçla geliştirilen urat oksidaz, ürik asiti allantoin metabolitine parçalayarak kan ürik asit düzeylerini hızlı bir şekilde azaltmaktadır (2). 2013 yılında Galardy ve ark. (7) tarafından yapılan bir çalışmada laboratuvar ve klinik olarak B hücreli non-Hodgkin lenfoma (B-NHL) tanısı alan çocuklarda urat oksidazın tümör lizis sendromu tedavisi ve önlenmesinde güvenlik ve etkinliğini prospektif olarak araştırdılar. Kemoterapötik tedavi öncesinde urat oksidaz içeren tümör lizis sendromu tedavi stratejisinin yeni gelişen akut böbrek hasarını önlemede ve iyileştirmede güvenli ve etkili olduğunu, glomerüler filtrasyon hızında ilk yedi gün içerisinde anlamlı bir iyileşme ile ilişkili bulunduğunu bildirdiler. Benzer şekilde Gopakumar ve ark. (8) tarafından yapılan 18 hastayı içeren retrospektif çalışmada düşük dozda (0,085 mg/kg) ve 4., 24. ve 48. saatlerde uygulanan rasburikaz tedavisinin etkinliği değerlendirildi, 16 hastanın ürik asit düzeylerinin hızlı bir şekilde normal seviyeye düştüğünün gözlemlendiği belirtildi. Biz de olgumuzda tanı anında hiperürisemisi olması sebebi ile ön planda mevcut ürik asit düzeylerini düşürmek amacıyla urat oksidaz tedavisi başladık. Başvuru sırasında ürik asit düzeyi 26,31 mg/dL olan hastanın, tedavinin ikinci gününde kontrol ürik asit düzeyinin 4,47 mg/dL'ye gerilediği saptandı, normoürisemi sağlandıktan sonra ise allopürinol tedavisine geçildi.

Kontrol altına alınamayan hiperürisemi, hiperpotasemi ve metabolik/laktik asidozda bir ileri tedavi aşaması hemodiyalizdir (9). Bizim hastamızda da oligüri olması, böbrek fonksiyon testlerinin yüksek olması ve laktat yüksekliği nedeniyle geçici hemodiyaliz kateteri takılarak CVVHD başlandı, laktat düzeylerinin hala yüksek seyrettiği görüldü, CVVHD olan tedavi modalitesi, replasman sıvısı eklenerek CVVHDF olarak değiştirildi, laktat düzeyinin hızlı gerilediği görüldü.

Özellikle tümör yükü fazla olan malignitelerde tümör lizis sendromu yaşamı tehdit eden ve hızlı müdahale edilmesi gereken bir sorundur, hızlı tanınması ve tedavi edilmesi mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmaktadır.

Hasta Onamı: Bu olgu sunumunun ve beraberindeki görüntünün yayınlanması için hastanın ailesinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazarlık Katkıları: Fikir – SE; Tasarım – GA, KO; Denetleme – Hİ, YT; Kaynaklar – KO, YT; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – SÇK; Analiz ve/veya Yorum – FT, SÇK; Literatür Taraması – KO, YT; Yazıyı Yazan – KO; Eleştirel İnceleme – BK, SE.

Informed Consent: Written, informed consent was obtained from the patient's family for the publication of this case report and the accompanying image.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Authorship Contributions: Concept – SE; Design – GA, KO; Supervision – Hİ, YT; Fundings – KO, YT; Data collection and/or processing – SÇK; Analysis and/or interpretation – FT, SÇK; Literature review – KO, YT; Writing – KO; Critical review – BK, SE.

KAYNAKLAR

1. Mirrakhimov AE, Voore P, Khan M, Ali AM. Tumor lysis syndrome: A clinical review. *World J Crit Care Med* 2015;4:130–8.
2. Celkan T, Tüysüz G. Tumour lysis syndrome: New approaches at diagnosis, follow up and treatment. *Turk Arch Pediatr* 2013;48:188–94.
3. Cheung WL, Hon KL, Fung CM, Leung AK. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs Context* 2020;9:2019-8–2.
4. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767–78.
5. Tazi I, Nafi H, Elhoudzi J, Mahmal L, Harif M. Management of pediatric tumor lysis syndrome. *Arab J Nephrol Transplant* 2011;4:147–54.
6. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1844–54.
7. Galardy PJ, Hochberg J, Perkins SL, Harrison L, Goldman S, Cairo MS. Rasburicase in the prevention of laboratory/clinical tumour lysis syndrome in children with advanced mature B-NHL: A children's oncology group report. *Br J Haematol* 2013;163:365–72.
8. Gopakumar KG, Thankamony P, Seetharam S, Kusumakumary P. Treatment of tumor lysis syndrome in children with leukemia/lymphoma in resource-limited settings-Efficacy of a fixed low-dose rasburicase. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;34:206–11.
9. Stephanos K, Picard L. Pediatric oncologic emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 2018;36:527–35.