



Akut Miyeloid Lösemili Bir Çocukta 6-Tiyoguanin İlişkili Kronik Hepatotoksisite: Olgu Sunumu ve Derleme

Thioguanine-Related Chronic Hepatotoxicity in a Child with Acute Myeloid Leukemia: A Case Report and Review

Tuba Hilkey Karapınar¹, Yeşim Oymak¹, Çiğdem Ecevit², Funda Yılmaz³, Miray Karakoyun⁴, Yılmaz Ay¹, Canan Vergin¹

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

6-Tiyoguanin (6-TG) tedavisi ile ilaca bağlı karaciğer hasarı arasındaki ilişki 1976'dan beri bilinmektedir. Son yayınlarda 6-TG ile tedavi edilen hastalarda kronik hepatotoksisite ve portal hipertansiyon gelişebileceği bildirilmektedir. 6-TG ilişkili kronik hepatotoksisite geliştiği bildirilen olguların çoğu akut lenfoblastik lösemi veya inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalardır. Bu olgu sunumunda, 6-TG ilişkili kronik hepatotoksisite gelişen bir akut miyeloid lösemi hastasında tanı ve prognoza yaklaşımı sunduk. *The Journal of Pediatric Research* 2015;2(1):102-4

Anahtar kelimeler: 6-Tiyoguanin, karaciğer toksisitesi, lösemi

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

ABSTRACT

The association between 6-Thioguanine (6-TG) treatment and drug-induced liver injury has been reported since 1976. Recent reports have suggested that treatment of patients with 6-TG can lead to chronic hepatotoxicity and portal hypertension. Most of the cases reported to have 6-TG related hepatotoxicity had acute lymphoblastic leukemia or inflammatory bowel disease. In this case report, we discussed the diagnosis and approach in an acute myeloid leukemia patient who developed 6-TG related chronic hepatotoxicity. *The Journal of Pediatric Research* 2015;2(1):102-4

Key words: 6-Thioguanine, hepatotoxicity, leukemia

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Tiyopürinlerin bir üyesi olan 6-Thioguanine (6-TG), sentez edildiği 1950'li yıllardan itibaren akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyeloid lösemi (AML) ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) gibi değişik hastalıklarda kullanılmaktadır (1,2).

Kemik iliği baskılanması, alerjik reaksiyonlar, gastrointestinal semptomlar ve hepatotoksisiteyi de içeren tiyopürin yan etkileri hastaların %9-34'ünde izlenir (3). En sık görülen yan etki hematopoetik toksisitedir. Karaciğer toksisitesi ikinci sıklıktadır ve bu yan etki tiyopürin metil transferaz aktivitesinden bağımsızdır (4). 6-TG diğer tiyopürinlere göre

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Tuba Hilkey Karapınar, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 532 253 95 53 E-posta: thkarapinar@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 19.12.2014 Kabul tarihi/ Accepted: 12.03.2015

daha fazla direkt hücre içi aktivasyon yolunu kullanarak, daha kuvvetli bir etki ile daha kısa kullanım süresinde sitotoksisite yapar (5-8). 6-TG kullanan ALL'li hastalarda ilaç kullanımının kesilmesi ile düzelen hepatik veno-oklüziv hastalık (VOH) olduğu gösterilmiştir. Ancak, son çalışmalarda 6-TG'ye bağlı karaciğer etkileniminin ilerleyerek kronik hepatotoksisite ve portal hipertansiyona yol açabileceği bildirilmektedir (9-12).

Bu olgu sunumunda, lösemili çocuklarda tedaviye bağlı yan etkiler içinde daha az sıklıkta görülen 6-TG ilişkili kronik hepatotoksisite ve portal hipertansiyonun tanı ve tedavisi açısından klinik izlemin önemini vurgulamayı amaçladık.

Olgu Sunumu

On üç aylık kız çocuğuna Mayıs 2006 tarihinde AML-M3 tanısı konuldu. Hastanın öz ve soy geçmişinde otoimmün hastalık, karaciğer hastalığı ve kollojen doku hastalıkları açısından özellik yoktu, aşıları yaşına uygun olarak yapılmıştı. Tedavisi AML BFM 2004 protokoluna göre Mayıs 2006-Ekim 2007 tarihleri arasında yapılan hastada, idame tedavisinin 9. ayında daha önce olmayan splenomegali ve trombositopeni saptandı. Tam kan sayımında, beyaz küre sayısı 4,080/mm³, absolü nötrofil sayısı 1,070/mm³, hemoglobin 11,0 g/dL, trombosit sayısı 98,000/mm³ olarak bulundu. Karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlar içindeydi. Batın ultrasonografisinde (USG) karaciğer boyutları normal sınırlardaydı ve anormal hepatik ekojenite izlenmekteydi. Parvovirus B 19, Epstein-Barr virus, sitomegalovirus, HIV ve hepatit virüsleri için yapılan serolojik testler negatifti. Kemik iliği aspirasyon yayması remisyon olarak değerlendirildi. Kemoterapinin kesilmesinden 1 yıl sonrasında trombositopeni, splenomegali ve USG'de portal hipertansiyonun olmadığı kronik karaciğer hastalığına bağlı olarak görülen anormal hepatik ekojenite devam ediyordu. Otoimmün hastalık ve metabolik karaciğer hastalığı açısından yapılan otoantikör testleri ve metabolik testler (alfa 1-antitripsin, seruloplazmin, ter testi) negatifti. Karaciğer biyopsisinde hafif noduler rejeneratif hiperplazi (NRH) izleniyordu. Kemoterapinin kesilmesinden 2 yıl sonra portal hipertansiyon bulguları görülmeye başlandı. Dalak büyümesi devam ediyordu ve özefagus varis kanamasına bağlı ilk üst gastrointestinal sistem kanaması gelişti. Propanolol tedavisine rağmen, hipersplenizm bulguları ve endoskopide grade 1-2 özefagus varisleri devam eden hastada kemoterapinin kesilmesinden 6 yıl sonra 2. üst gastrointestinal sistem kanaması gelişti. İlerleyen portal hipertansiyon ve hipersplenizm bulguları nedeniyle hastaya splenektomi uygulandı.

Tartışma

İlk olarak Griner ve ark. 1976 yılında, iki ALL'li hastada hepatik VOH tanımlamışlar ve 6-TG tedavisi ile ilaca bağlı hepatotoksisite arasında bir ilişki olabileceğini bildirmişlerdir (13). Bunu takiben, 6-TG tedavisi ile ilaca bağlı hepatotoksisite arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok çalışma yayınlanmıştır (14-17). 6-TG ile endotel hasarına bağlı gelişen VOH arasındaki

ilişki iyi tanımlanmasına rağmen 6-TG'li hastaların mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir (18,19). Hepatik sinüzoidal endotel hasarının yol açtığı portal venüler obstrüksiyonun karaciğer içinde vasküler akımı bozmasına bağlı olarak portal hipertansiyonun gelişebileceği ileri sürülmektedir (6).

İBH'si olan yetişkinlerin en az %26'sında (9) ve çocukların %13,3'ünde (10) 6-TG ilişkili kronik hepatotoksisite görülürken bu oran ALL'li hastalarda %8,5-13 olarak bildirilmiştir (6,11). İki hastalık grubu arasındaki bu farklılığın nedeni halen daha tam olarak açıklanamamıştır. ALL'li çocuklarda 6-TG ilişkili kronik hepatotoksisiteyi sistematik karaciğer biyopsileri ile değerlendiren ilk çalışmayı Ravikumara ve ark. yapmışlar ve hepatotoksisiteye rağmen karaciğer fonksiyon testlerinin normal sınırlar içinde kaldığını göstermişlerdir (6). Piel ve ark. kendi olgularından sadece 2 hastada karaciğer fonksiyon testlerinin bozulduğunu, diğerlerinde normal olarak kaldığını bildirmişlerdir (10). Diğer taraftan, 6-TG ilişkili kronik hepatotoksisite gelişen kronik miyeloid lösemili ve İBH'li yetişkin hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin bozulduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (9-11,20).

Hastamızda, idame tedavisinin 9. ayında splenomegali ve trombositopeni saptandı. Yapılan viral seroloji testlerinin negatif olması, kemik iliği aspirasyonu yaymasının remisyon olarak değerlendirilmesi üzerine ilaç toksisitesi olabileceği düşünüldü. Tedavi kesilmesine rağmen trombositopeni, splenomegali ve USG'de kronik karaciğer hastalığına bağlı olarak görülen anormal hepatik ekojenitenin devam etmesi nedeniyle otoimmün hastalık ve metabolik karaciğer hastalığı açısından yapılan otoantikör testleri ve metabolik testler de negatif olarak bulundu. Karaciğer biyopsisinde hafif NRH tespit edilen hastaya mevcut bulguları ile 6-TG ilişkili kronik hepatotoksisite tanısı konuldu. Ravikumara ve ark. hepatotoksisitenin görülmesi ile kemoterapinin tamamlanması arasındaki ortalama süreyi 6,5 ay (2-29 ay) olarak bildirmişlerdir (6). Tedavi kesilmesine rağmen 6-TG ilişkili kronik hepatotoksisite bulgularında ilerleme olan hastalar bildirilmiştir (10,11). Literatürde, lösemili çocuklarda 6-TG ilişkili kronik hepatotoksisitenin sistematik karaciğer biyopsisi ile değerlendirmelerinin yapıldığı iki çalışma bulunmaktadır. Piel ve ark. kendi olgularının tümünde karaciğer biyopsilerinde NRH'nin klasik özelliklerinin izlendiğini bildirirken Ravikumara ve ark. sadece bir hastalarında karaciğer biyopsisinde NRH bulguları olduğunu bildirmişlerdir (6,10).

Hastamızda kemoterapi sonlandırıldıktan sonra da splenomegali ve portal hipertansiyon bulguları ilerlemeye devam etti. Tedavi kesildikten 2 yıl sonra ilk, 6 yıl sonra da ikinci özefagus varis kanamaları oldu. Rawat ve ark. ortalama 85 ay (64-112 ay) süreyle izledikleri 10 hastanın 7'sinde portal hipertansiyon geliştiğini ve bunların çok azında tedavi kesildikten sonra tam düzelme olduğunu bildirmişlerdir (12).

Portal hipertansiyon ve varis kanamalarına yol açması nedeniyle 6-TG ilişkili kronik hepatotoksisite, lösemi tedavisinin uzun dönemde oluşabilecek önemli sekellerinden biridir. Literatürde, ALL ve kronik miyeloid lösemi tedavilerine bağlı gelişen 6-TG ilişkili kronik hepatotoksisite olguları bildirilmişken, AML tedavisine bağlı olarak geliştiği bildirilen

başka olgular bulunamamıştır. Splenomegali, trombositopeni ve USG'de anormal hepatik ekojenite varlığı bu tablonun önemli bulgularındır. AML tedavisi alan hastalarda, tedavi bittikten sonra bile olsa, persiste eden trombositopeni ve splenomegali varlığında karaciğer fonksiyon testleri normal bulunsa bile bu nadir komplikasyon akla gelmelidir.

Kaynaklar

1. Dewitt O, Starkel P, Robin X. Thiopurine metabolism monitoring: implications in inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Invest* 2010; 40:1037-47.
2. Teml A, Schwab M, Hommes DW et al. A systematic survey evaluating 6-thioguanine-related hepatotoxicity in patients with inflammatory bowel disease. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119:519-26.
3. Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, Fagerberg U, Almer S. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:331-42.
4. Petit E, Langouet S, Akhdar H, Nicolas-Nicolaz C, Guillouzo A, Morel F. Differential toxic effects of azathioprine, 6-mercaptopurine and 6-thioguanine on human hepatocytes. *Toxicology in Vitro* 2008; 22:632-42.
5. Adamson PC, Poplack DG, Balis FM. The cytotoxicity of thioguanine vs mercaptopurine in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 1994; 18:805-10.
6. Ravikumara M, Hill FG, Wilson DC et al. 6-Thioguanine-related chronic hepatotoxicity and variceal haemorrhage in children treated for acute lymphoblastic leukaemia—a dual-centre experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42:535-8.
7. Lancaster DL, Lennard L, Rowland K, Vora AJ, Lilleyman JS. Thioguanine versus mercaptopurine for therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: a comparison of haematological toxicity and drug metabolite concentrations. *Br J Haematol* 1998; 102:439-43.
8. Herrlinger KR, Fellermann K, Fischer C, et al. Thioguanine-nucleotides do not predict efficacy of thioguanine in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:1269-76.
9. Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H, et al. 6-thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125:298-303.
10. Piel B, Vaidya S, Lancaster D, Taj M, Pritchard-Jones K. Chronic hepatotoxicity following 6-thioguanine therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2004;125: 410-1.
11. De Bruyne R, Portmann B, Samyn M ve ark. Chronic liver disease related to 6-thioguanine in children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Hepatol* 2006;44:407-10.
12. Rawat D, Gillett PM, Devadason D, Wilson DC, McKiernan PJ. Long-term follow-up of children with 6-thioguanine-related chronic hepatotoxicity following treatment for acute lymphoblastic leukemia. *JPNG* 2011;53:478-9.
13. Griner PF, Elbadawi A, Packman CH. Veno-occlusive disease of the liver after chemotherapy of acute leukemia. Report of two cases. *Ann Intern Med* 1976;85:578-82.
14. Krivoy N, Raz R, Carter A, Alroy G. Reversible hepatic veno-occlusive disease and 6-thioguanine. *Ann Intern Med* 1982;96:788.
15. Gill RA, Onstad GR, Cardamone JM, Maneval DC, Sumner HW. Hepatic veno-occlusive disease caused by 6-thioguanine. *Ann Intern Med* 1982;96:58-60.
16. Key NS, Kelly PM, Emerson PM, Chapman RW, Allan NC, McGee JO. Oesophageal varices associated with busulphan-thioguanine combination therapy for chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 1987;2:1050-2.
17. Stoneham S, Lennard L, Coen P, Lilleyman J, Saha V. Veno-occlusive disease in patients receiving thiopurines during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003;123:100-2.
18. Pavlidis P, Ansari A, Duley J, Oancea I, Florin T. Splitting a therapeutic dose of thioguanine may avoid liver toxicity and be an efficacious treatment for severe inflammatory bowel disease: a 2-center observational cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2239-46.
19. Wray L, Vujkovic M, McWilliams T, Cannon S, Devidas M, Stork L, Aplenc R. TPMT and MTHFR genotype is not associated with altered risk of thioguanine-related sinusoidal obstruction syndrome in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:2086-8.
20. Shepherd PC, Fooks J, Gray R, Allan NC. Thioguanine used in maintenance therapy of chronic myeloid leukemia causes non-cirrhotic portal hypertension. Results from MRC CML II trial comparing busulphan with busulphan and thioguanine. *Br J Haematol* 1991;79:185-92.