

Fanconiho syndrom po podání ifosfamidů u pacientky s Ewingovým sarkomem

Ondřej Lukáč

Klinikum Chemnitz, Klinik für Innere Medizin III, Chemnitz, Německo

Ifosfamid je protinádorový lék ze skupiny alkylačních cytostatik, jenž zabudováním alkylové skupiny do řetězce DNA naruší replikaci nukleotidových řetězců. Jedná se sice již o historický medikament, jehož vznik se datuje do 70. let minulého století, ale stále se s ním běžně setkáváme v onkologické praxi, např. u nádorů kostí, sarkomů měkkých tkání, ale i recidivujících nonhodgkinských lymfomů či lymfomů CNS. Tato terapie je zatížena řadou nežádoucích účinků, z nichž ke klasickým akutním nežádoucím účinkům patří reverzibilní encefalopatie a hemoragická cystitida. V této kazuistice z německé kliniky bych se rád zaměřil na renální toxicitu ifosfamidů, respektive poškození proximálního tubulu, v jehož důsledku se může rozvinout až tzv. Fanconiho syndrom.

Klíčová slova: ifosfamid, Ewingův sarkom, tubulopatie, Fanconiho syndrom, metabolická acidóza.

Fanconi syndrome after ifosfamide administration in a patient with Ewing sarcoma

Ifosfamide is an anticancer drug from the group of alkylating cytostatics that disrupts the replication of nucleotide chains by incorporating an alkyl group into the DNA chain. Although it is a historical drug dating back to the 1970s, it is still commonly encountered in cancer treatment, e.g. in bone tumours, sarcomas and recurrent non-Hodgkin's lymphomas or CNS lymphomas. This therapy is burdened with a number of adverse effects, of the classic acute side effects include reversible encephalopathy and hemorrhagic cystitis. In this case report, I would like to focus on the renal toxicity of ifosfamide or damage to the proximal tubule, which may result in the development of Fanconi syndrome.

Key words: ifosfamide, Ewing's sarcoma, tubulopathy, Fanconi syndrome, metabolic acidosis.

Úvod

Ewingův sarkom je druhý nejčastější maligní kostní nádor, typický u dětí a dospívajících. Jedná se o vysoce maligní nádorové onemocnění, jež časně metastazuje a bez adekvátní léčby vede ve více než 90 % případů k časnému úmrtí (1). V okamžiku stanovení diagnózy jsou u 20–25 % pacientů prokázány metastázy (1). Systematická terapie Ewingova sarkomu v metastatickém stadiu sestává dle německých guidelines z 9 cyklů chemoterapie sestávající z alternujících 5 cyklů VDC (Vincristin, Doxorubicin, Cyklofosfamid) a 4 cyklů IE (Ifosfamid, Etoposid) (2). Následně

by měla v ideálním případě být provedena lokální terapie (radioterapie a/nebo operace).

Terapie ifosfamidem může vést k poškození glomerulárních i tubulárních funkcí ledvin. Dále byl popsán rozvoj syndromu připomínajícího SIADH (syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu) (3). Tubulární poškození se může projevit v průběhu léčby jako u naší pacientky nebo i s odstupem několika měsíců vzácně let po ukončení terapie. Rizikovým faktorem jsou vysoké kumulované dávky ifosfamidů, předchází renální poškození nebo souběžné podávání i jiných nefrotoxických látek. Pro úplnost dodávám, že terapie

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(4):271-274

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.056>

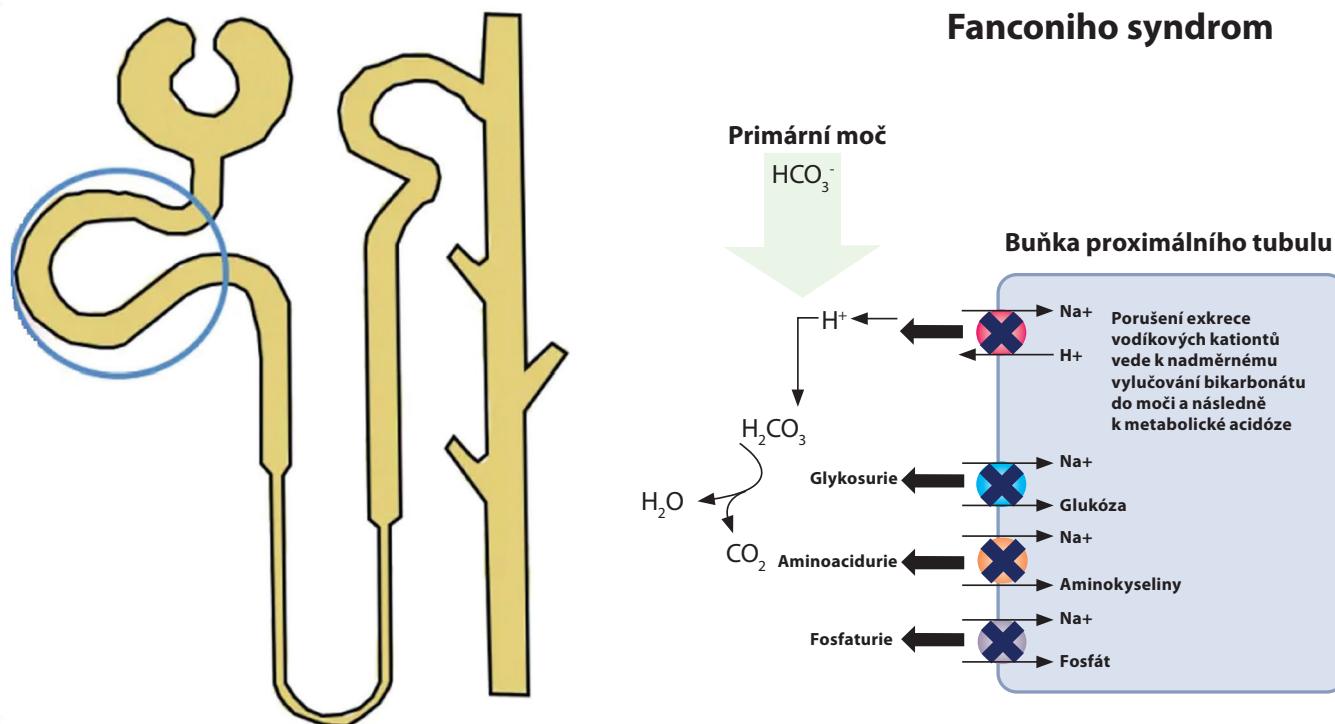
Článek přijat redakcí: 8. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 31. 7. 2024

MUDr. Ondřej Lukáč

lukaco@seznam.cz

Obr. 1. Funkce proximálního tubulu



ifosfamidem je spojena i s urotoxickými účinky, jimiž je ovšem většinou možné zabránit profylaktickým podáváním uromitexanu (3).

Fanconiho syndrom je onemocnění proximálního tubulu ledvin, kde probíhá drtivá většina reabsorpce a v důsledku čehož dojde k vylučování řady důležitých prvků a sloučenin do moči – fosfaturii, glykosurii, aminoacidurii (viz Obr. 1) (4). Rozvíjí se renální tubulární acidóza proximálního typu. Pokud se ztráty včas a dostatečně nekorigují, může dojít až k závažnému poruše acidobazické rovnováhy a minerálnímu rozvratu. V chronické formě pak může docházet i k osteomalácii v důsledku hypofosfatémie. Obecně vzato rozlišujeme vrozenou a získanou formu Fanconiho syndromu, ale předmětem našeho článku bude získaná forma po nefrotoxickém působení chemoterapeutické léčby. Kromě ifosfamidu jej může mít za následek terapie cisplatinou a z onkologických onemocnění jej může způsobovat mnohočetný myelom (5).

Podle observační retrospektivní studie Kliniky dětské onkologie Fakultní nemocnice v Brně se minimální známky Fanconiho syndromu (definovaných v této studii jako přítomnost bílkoviny a cukru v moči) vyskytly u poloviny pacientů (z 20členné skupiny) léčených kvůli Ewingově sarkomu (6). Prospektivní studie z amerického Marylandu prováděná na 23 pacientech s vysoce rizikovými sarkomy zase

udává rozvoj chronické tubulopatie s nálezem odpovídajícím Fanconiho syndromu u 4 % pacientů, ale různé stupně (i subklinické) akutní nefrotoxicity byly pozorovány u všech pacientů (7). Rozhodně tak platí, že nefrotoxicita je typickým nežádoucím účinkem chemoterapie obsahující ifosfamid, ať už jde o glomerulární formu projevující se poklesem glomerulární filtrace nebo o poškození tubulárních funkcí, což je předmětem tohoto článku.

Kazuistika

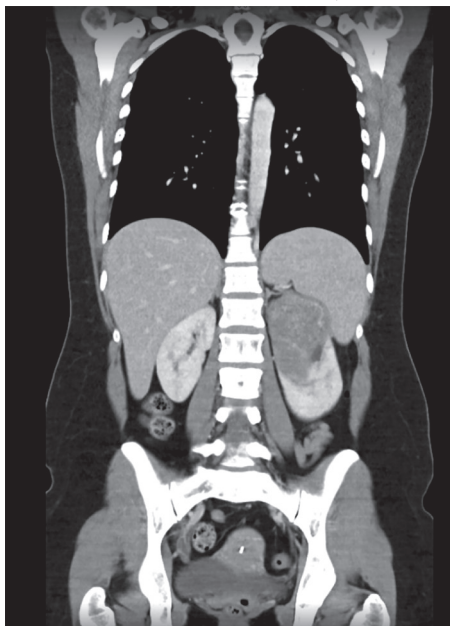
Naše pacientka se svými čtyřiceti lety poněkud vzdaluje typickému věku této choroby. Kvůli dlouhotrvajícím přibývajícím bolestem zad, jež ji trápily i v noci, vyhledala ortopedickou kliniku v sousední nemocnici. Vyšetření magnetickou rezonancí ale odhalilo nehomogenní tumor levé ledviny o rozměrech 72×52×90 mm s podezřením na metastázy v lokálních lymfatických uzlinách. Pacientka byla představena na urologickém tumorboardu a následně byla provedena robotem asistovaná laparoskopická levostranná nefrektomie s paraaortální lymfadenektomií. Histologické vyšetření prokázalo Ewingův sarkom. Na okraj se sluší dodat, že u 20–25 % dospělých pacientů s Ewingovým sarkomem je přítomno extraoseální poškození. Resekce byla klasifikována jako R0.

Pozdější vývoj bohužel odhalil i distální metastázy, když si pacientka nahmatala rezistenci

v pravém prsu, jež byla punktována, a vzhledem k přetrvávajícím patologiím v krevním obraze bylo provedena i trepanobiosie kostní dřeně. Vyšetření patologem v obou případech prokázalo infiltráty Ewingova sarkomu. Vzhledem k paliativní situaci byla pacientka doporučena k terapii v rámci I-Euro-Ewing-Studie do univerzitní nemocnice v Lipsku. V rámci níž pacientka dostala i první cyklus chemoterapie VDC, ale posléze se rozhodla z rodinných důvodů pro terapii v naší nemocnici.

V našem tumorboardu byl jako další terapie zvolen analog Euro-Ewing-2012-Studie (s alternující VDC a IE, viz výše) (8). Jako individuální pokus o kurativní terapii byla doporučena následně vysokodávková chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk. Tento postup byl následně schválen i zdravotní pojišťovnou.

Renální komplikace, o nichž moje kazuistika pojednává, se projeví během podání třetího cyklu IE (Ifosfamid 9000 mg/m² + Etoposid 500 mg/m², celkově 6. cyklus). Pacientka do té doby všechny cykly chemoterapie snášela subjektivně dobře. Lehké počáteční příznaky neurotoxicity (bolesti hlavy, závratě, záblesky před očima) ustoupily po podání methylenové modři. Docházelo ale (pravděpodobně i v důsledku karcinómatózy kostní dřeně) k protrahovaným cytopeniím, jež si dokonce vyžádaly podání jednoho ze tří autologních preparátů již po 5.

Obr. 2. Ewingův sarkom levé ledviny

cyklu. V průběhu terapie docházelo i k výkyvům renálních parametrů, které se ovšem mezi cykly vracely do normy. Při příjmu k tomuto cyklu chemoterapie byl kreatinin jen hraničně zvýšený (87 $\mu\text{mol/l}$, Tab. 1).

Během třetího dne chemoterapie nás upoutala recidivující acidóza v rutinním vyšetření acidobazické rovnováhy, jež je součástí našeho protokolu. Tato acidóza se vracela i přes opakovanou podání bikarbonátů v infuzi (100 ml 8,4% NaHCO_3). Glomerulární funkce se zhoršily jen mírně (kreatinin dosahoval 117 $\mu\text{mol/l}$). Pro odhalení příčiny acidózy jsme nejprve vypočítali anion gap (viz schéma), který ukázal, že se jedná o tzv. hyperchloremickou acidózu (bez zvýšené aniontové mezery). Jako další krok jsme provedli vyšetření moči. Zde nás zaujalo zásadité pH moči zapříčiněné vysokým vylučováním bikarbonátů

Tab. 1.

Vstupní laboratoř	
Hemoglobin	80 g/l
Leukocyty	3,8 Gpt/l
Trombocyty	54 Gpt/l
Natrium	139 mmol/l
Kalium	4,4 mmol/l
Celková bílkovina	51 g/l
Albumin	38 g/l
Kreatinin	87 $\mu\text{mol/l}$
Močovina	3,8 mmol/l
ALT	0,59 $\mu\text{kat/l}$
AST	0,31 $\mu\text{kat/l}$
GGT	0,76 $\mu\text{kat/l}$
ALP	3,52 $\mu\text{kat/l}$
CRP	5,4 mg/l

(odpovídající renální tubulární acidóze proximálního typu). Renální příčinu potvrdil i výpočet tzv. močového anion gapu. Vzhledem k přítomnosti proteinurie a glykosurie se jednalo o komplexní toxické poškození tubulárních funkcí ve smyslu tzv. Fanconioho syndromu. Naše domněnka byla nefrology v rámci konzilia potvrzena, ale byl doporučen i nadále konzervativní postup s hrazením bikarbonátů. Dva dny po poslední infuzi ifosfamidů se pH pacientky vrátilo do normálu a nález v moči před propuštěním byl fyziologický.

Diskuze

Renální tubulární acidóza proximálního typu je způsobena ztrátou schopnosti reabsorpce bikarbonátu na úrovni proximálního tubulu a vede k neschopnosti snížit pH moči pod 5,5 i přes trvající metabolickou acidózu. Ve vyšetření z krve nalézáme hyperchloremickou acidózu (s normálním aniontovým gapem). K odhalení příčiny metabolické acidózy tedy v tomto případě potřebujeme nejen základní vyšetření acidobazické rovnováhy a krevních plynů z krve, ale zároveň musíme i vypočítat anion gap a zároveň dovyšetřit moč, kde je možné vypočítat i tzv. močový anion gap.

Ifosfamid je toxická chemoterapie zatížená řadou nežádoucích účinků, která je ovšem stále indikována u řady diagnóz. Je určité nutné mít přítom na paměti nejen typickou neurotoxicitu, ale i nefrotoxicitu, přičemž se nejedná pouze o glomerulární funkci (již běžně kontrolujeme měřením kreatininu v séru), ale i o funkci tubu-

Tab. 2.

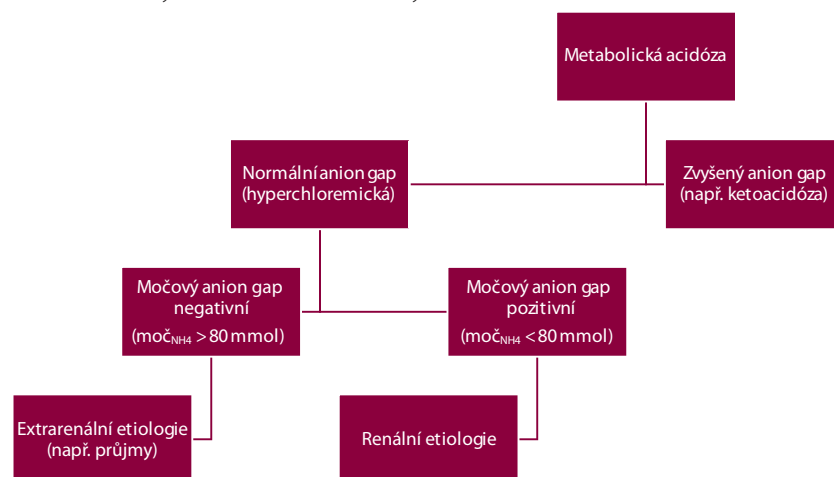
Vyšetření krevních plynů a acidobazické rovnováhy (žilní krev)	
pH	7,28
pCO_2	5,61 kPa
pO_2	7,39 Kpa
Bikarbonát	20 mmol/l
Natrium	141 mmol/l
Kalium	3,4 mmol/l
Cl	111 mmol/l

Tab. 3.

Vyšetření moči	
pH	9,0
Cl	82 mmol/l
Na	123 mmol/l
K	17 mmol/l
Kreatinin	3 mmol/l
Osmolalita	409 mosm/kg
Proteinurie	++
Glukóza	+
Ketolátky	negativní
Billirubin	negativní
Urobilinogen	negativní

lární, jejíž porušení může vést nejen k vychýlení acidobazické rovnováhy jako v naší kazuistice, ale i k elektrolytovému rozvratu. Má tedy význam kontrolovat nejen renální parametry, ale i acidobazickou rovnováhu a moč.

Protokol Euro-Ewing-2012-Studie doporučuje při snížení renálních funkcí výměnu ifosfamidů za cyklofosfamid. O tom proběhla na naší klinice interní diskuze, kde bylo vzhledem ke kurativnímu cíli léčby a jen přechodnému zhoršení renálních funkcí doporučeno nadále používat v terapii ifosfamid (8).

Obr. 3. Schéma vyšetření metabolické acidózy

Anion gapu v séru: $\text{AG} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$

Anion gap v moči ukazuje vylučování H^+ vázaných na NH_4^+ : $\text{UAG} = \text{Moč}_{\text{NH}_4} = \text{Moč}_{\text{Cl}} - (\text{Moč}_{\text{Na}} + \text{Moč}_{\text{K}}) + 80$.

Jako vodítko nám může posloužit však už samotné pH moči (4).

Závěr

Poselstvím kazuistiky je, že žádná laboratorní patologie by neměla být jen tupě korigo-

vána, ale měla by být i řádně dovyšetřena na základě odpovídajících doporučení (v tomto případě výpočet aniont gapu v séru a v moči),

protože jedině tak může být odhalena vyvolávající příčina a v ideálním případě i zvolena specifická léčba.

LITERATURA

1. Onkopedia – Ewing Sarkom. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/ewing-sarkom/@@guideline/html/index.html>.
2. AWMF – Ewing Sarkom. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-006l_S1_Ewing-Sarkom-Kinder_-Jugendliche_2022-02_01.pdf.
3. Holoxan – Příbalová informace. Available from: https://www.baxter-vpois.cz/pil/holoxan_500mg_1g_2g_pil.pdf.

4. Innere Medizin – eine vorlesungsorientierte Darstellung 2019, Dr. med. Gerd Herold und Mitarbeiter: Wasser – und Elektrolythaushalt. Herausgeber: Gerd Herold, Köln; 2019:571-590.
5. Nextlab. Available from: <https://www.nextlab.cz/biolab-kt-laboratorni-prihrucka/MEACO.htm>.
6. Renální toxicita vysokých dávek ifosfamidů u pacientů s Ewingovým sarkomem/PNET. Onkologie. 2009;3(4):224-226. Available from: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/04/05.pdf>.

7. Ho PT, Zimmerman K, Wexler LH, et al. A prospective evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children and young adults. Cancer. 1995;76(12):2557-2564. doi: 10.1002/1097-0142(19951215)76:12<2557:aid-cn-cr2820761223>3.0.co;2-9. PMID: 8625085.
8. Euro Ewing 2012. Available from: <https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/trials/crctu/ee2012/EE2012-Protocol-version-5.0-02Jun2017.pdf>.