

PEG-asparaginase-geïnduceerde hyperinsulinemische hypoglykemie bij een patiënt met acute lymfoblastaire leukemie

PEG-asparaginase induced hyperinsulinemic hypoglycemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia

drs. C.M.A Canté¹, dr. N. Thielen² en dr. E. Nur²

SAMENVATTING

L-asparaginase is een belangrijk onderdeel van de behandeling van patiënten met acute lymfoblastaire leukemie (ALL). Deze casus betreft een 22-jarige vrouw met Philadelphia-chromosoom-positieve acute B-ALL, die werd behandeld in het kader van de HOVON100-studie (groep A). Op dag 26 van remissie-inductiecyclus 1 (vijf dagen na de tweede gift PEG-asparaginase) ontwikkelde zij recidiverende hypoglykemieën met daarbij palpitations en hongergevoel, die tot dag 45 aanhielden. Laboratoriumonderzoek tijdens de hypoglykemie liet verhoogde insuline- en C-peptide-waarden zien, meest waarschijnlijk door verhoogde asparaginase-geïnduceerde insulinesecretie. Behandeling met L-asparaginase gaat vaak gepaard met complicaties zoals trombose, pancreatitis, hepatotoxiciteit en hyperglykemie. Deze casus laat zien dat hypoglykemie een weinig voorkomende, maar zeer schadelijke bijwerking van behandeling met PEG-asparaginase is.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:87-9)

SUMMARY

L-asparaginase is one of the major antileukemic drugs used in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL). We report a case of protracted recurrent hypoglycemia in a 22 year-old female patient treated with PEGylated (PEG)-asparaginase for ALL. Blood sampling during hypoglycemia revealed increased levels of insulin and C-peptide, suggesting asparaginase-induced inappropriate insulin secretion. The severe course of L-asparaginase induced hypoglycemia warrants an increased awareness.

INLEIDING

Asparaginase is een belangrijk onderdeel van de behandeling van acute lymfoblastaire leukemie (ALL). Asparaginase is een enzym dat asparagine afbreekt tot aspartaat en ammoniak. ALL-cellen zijn afhankelijk

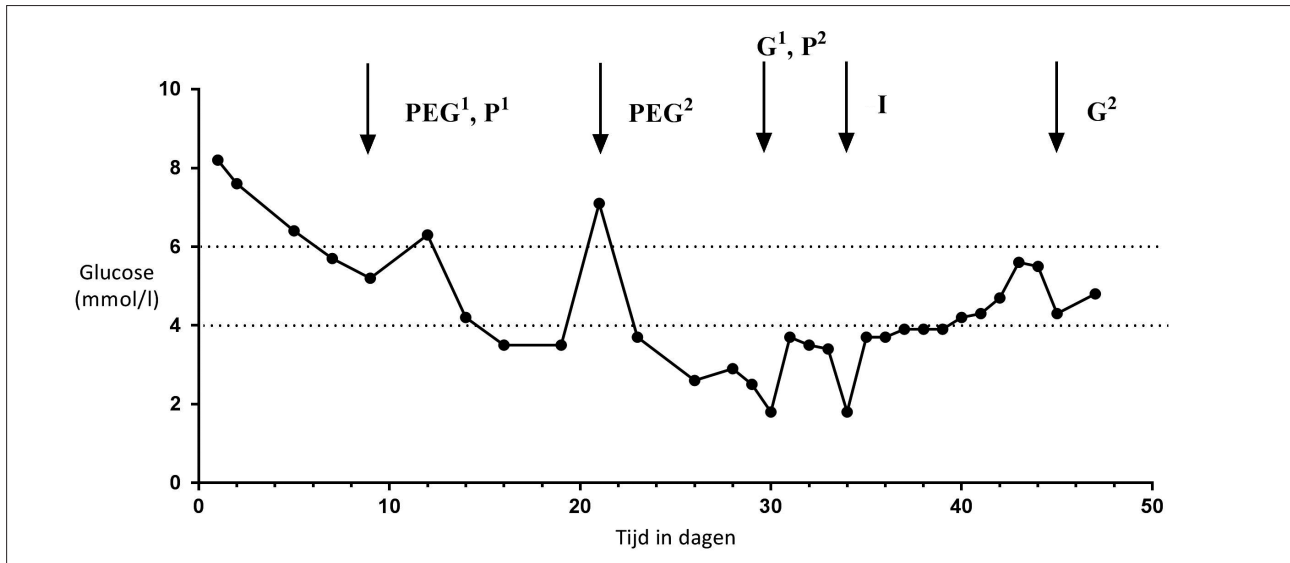
van exogeen asparagine om te overleven, omdat ze zelf niet in staat zijn genoeg asparagine te produceren. De depletie van asparagine die ontstaat door asparaginase zorgt dan ook voor apoptose van de lymfoblast. PEG-ylated (PEG)-asparaginase, een gepegyleerde vorm van

¹internist in opleiding, ²internist-hematoloog, afdeling Interne geneeskunde en Klinische hematologie, Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. drs. C.M.A. Canté, internist in opleiding, afdeling Interne geneeskunde en Klinische hematologie, F6-154, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 59 55, e-mailadres: c.m.cante@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: acute lymfoblastaire leukemie, hyperinsulinisme, hypoglykemie, PEG-asparaginase

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, hyperinsulinism, hypoglycemia, PEG-asparaginase



FIGUUR 1. Glucosewaarden tijdens behandeling volgens HOVON100-studie. PEG 1: toediening van PEG-asparaginase (dag 8). PEG 2: toediening van PEG-asparaginase (dag 21). G1: start continue glucose-infusie (dag 30). G2: einde continue glucose-infusie (dag 45). P1: start prednisolon (dag 8). P2: start afbouwschema prednisolon (dag 29). I: start imatinib (dag 34). Gestippelde lijn: referentiewaarden nuchter capillaire glucose (4,0-6,1 mmol/l).

Escherichia coli L-asparaginase, is minder immunogeen en heeft een langere halfwaardetijd dan andere preparaten. Het gebruik van PEG-asparaginase is geassocieerd met een betere uitkomst bij zowel kinderen als volwassen patiënten met ALL.^{1,2}

CASUS

Een vrouw van 22 jaar werd opgenomen in verband met een nieuw gediagnosticeerde Philadelphia-chromosoom-positieve B-ALL. Er werd gestart met behandeling in groep A van de HOVON100-studie.³ Na een pre-fase met prednisolon 60 mg/m² op dag 1-7, werd er gestart met de eerste remissie-inductiecyclus bestaande uit prednisolon 40 mg/m² (dag 1-28, gevolgd door een 7-daags afbouwschema), vincristine 1,5 mg/m², maximaal 2 mg (dag 8, 15, 22 en 29), PEG-asparaginase 1.000 IU/m² (dag 8 en 21), daunorubicine 40 mg/m² (dag 15 en 22) en intrathecaal methotrexaat 15 mg (dag 8 en 15). Aangezien er sprake was van een Philadelphia-chromosoom-positieve B-ALL, werd er op dag 34 gestart met imatinib.

Op dag 26 (vijf dagen na de tweede gift PEG-asparaginase) gaf de patiënte klachten aan van palpitations en een sterk hongergevoel. Er werd een nuchtere glucosewaarde van 2,6 mmol/l (referentiewaarde 4,0-6,1 mmol/l) gemeten. Aanvullend laboratoriumonderzoek tijdens de hypoglykemie liet een nuchtere insulineaarde van 119 pmol/l (referentiewaarde <100 pmol/l) en een

nuchtere C-peptide waarde van 2,2 nmol/l zien (referentiewaarde 0,5-0,8 nmol/l). De patiënte werd aanvankelijk behandeld met glucose 20% infusie. Ondanks deze behandeling en normale orale voeding persisteerde de hypoglykemie tot dag 45 en werd zij tot die tijd behandeld met continue glucose 10% infusie. De glucosewaarden normaliseerden en stabiliseerden uiteindelijk na dag 45, ook na het stoppen van de intraveneuze glucosetoediening (zie *Figuur 1*).

DISCUSSIE

L-asparaginase is geassocieerd met meerdere bijwerkingen zoals trombotische complicaties, acute pancreatitis, allergische reacties, verstoord metabolisme van lipiden (van hypocholesterolemie en hypotriglyceridemie tot hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie), hyperglykemie en hepatotoxiciteit.⁴ Hypoglykemie daarentegen is een minder frequent voorkomende maar ernstige bijwerking van L-asparaginase. Aangezien er geen andere oorzaken konden worden gevonden voor de hypoglykemie en gegeven de tijdsrelatie tussen het toedienen van de PEG-asparaginase, het ontstaan en spontaan herstel van de hypoglykemie, lijkt er sprake van asparaginase-geïnduceerde hypoglykemie. Dit lijkt te worden veroorzaakt door een persistierend verhoogde productie en secretie van insuline, gezien de verhoogde waarden van insuline en vooral c-peptide tijdens hypoglykemie. C-peptide is een betrouwbare maat van endogene hyper-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

L-asparaginase geïnduceerde hypoglykemie is een zeldzame maar ernstige bijwerking tijdens de behandeling van patiënten met acute lymfoblastaire leukemie. Langdurige en strikte monitoring van glucosewaarden tijdens de behandeling met L-asparaginase is dan ook geïndiceerd.

insulinemie. Voor onze casus, zijn er tot op heden twee patiënten beschreven met L-asparaginase-geïnduceerde hypoglykemie.^{5,6} Rndom het indienen van deze casus is een retrospectieve studie beschreven waarin bij 17 van de 146 bestudeerde patiënten een hypoglykemische waarde is gemeten.⁷

Tijdens de behandeling van ALL worden glucosewaarden met name bepaald in verband met verhoogd risico op hyperglykemie als gevolg van het gebruik van glucocorticoïden en PEG-asparaginase. Het mechanisme van het ontstaan van hyperglykemie en verstoring in het metabolisme van lipiden door L-asparaginase is niet bekend. Het ontstaan van hyperglykemie wordt geweten aan de combinatie van insulineresistentie veroorzaakt door glucocorticoïden en mogelijk verminderde insuline-secretie door de β -cellen in de pancreas als bijwerking van de PEG-asparaginase. Ook wordt vermindering van het aantal insulinerceptoren door L-asparaginase genoemd als mogelijke oorzaak.⁸ L-asparaginase lijkt het metabolisme van lipiden en koolhydraten in belangrijke mate te kunnen beïnvloeden. Gelijktijdige andere behandelingen, zoals glucocorticoïden, en patiëntgebonden factoren zoals lipidenstatus, glucosetolerantie en comorbiditeit, bepalen waarschijnlijke mede of PEG-asparaginase-behandeling bij een patiënt hypo- of hyperglykemie veroorzaakt. Mogelijk komt L-asparaginase-geïnduceerde hyperinsulinemie vaker voor dan gedacht, maar wordt het hypoglykemische effect ervan (deels) gecompenseerd door het gelijktijdige gebruik van prednisolon. Onze patiënte was een jonge vrouw met een lage BMI (18,7 kg/m²) waardoor zij minder vatbaar was voor insuline-intolerantie. Dit wordt bevestigd door de recente retrospectieve studie van Panigrahi et al. waarin zij de glucosewaarden van 146 patiënten hebben geanalyseerd. De mediane leeftijd van patiënten met hypoglykemie (n=17; 11,6%) was significant lager dan die van patiënten met hyperglykemie (5,5 vs. 19,5 jaar). Op dag 22 van de inductiefase werd de behandeling tevens gecompliceerd door een epileptisch insult als uiting van een onderliggende sinustrombose. Hierna is de behandeling met L-asparaginase gestaakt. De overige behandeling verliep verder ongecompliceerd, waarbij de

patiënte uiteindelijk een allogene stamceltransplantatie heeft ondergaan. Inmiddels is de BCR-ABL-status negatief, na switch naar dasatinib in verband met eerder onvoldoende daling onder imatinib.

CONCLUSIE

L-asparaginase is een belangrijk onderdeel in de behandeling van ALL en is geassocieerd met een betere uitkomst bij zowel kinderen als volwassen patiënten met ALL. Hoewel PEG-asparaginase met meerdere bijwerkingen is geassocieerd, zijn er tot op heden slechts enkele casus van L-asparaginase-geïnduceerde hypoglykemie beschreven. Hypoglykemie is dan ook een zeldzame maar ernstige bijwerking van behandeling met L-asparaginase.

REFERENTIES

1. Wetzler M, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. *Blood* 2007;109(10):4164-7.
2. Amylon MD, et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 1999;13(3):335-42.
3. Trial # 06083. Clofarabine added to prephase and consolidation therapy in acute lymphoblastic leukemia in adults. 2014 [bekeken op 27 maart 2014]. Te raadplegen op: <http://hovon.nl/trials>.
4. Earl M. Incidence and management of asparaginase-associated adverse events in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7(9):600-6.
5. Tanaka R, et al. Hypoglycemia associated with L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia treatment: a case report. *Exp Hematol Oncol* 2012;1(1):8.
6. Misgar RA, et al. L-asparaginase induced hypoglycemia in a case of acute lymphoblastic leukemia: a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28(3-4):439-41.
7. Panigrahi M, et al. L-asparaginase-induced abnormality in plasma glucose level in patients of acute lymphoblastic leukemia admitted to a tertiary care hospital of Odisha. *Indian J Pharmacol* 2016;48(5):595-8.
8. Carpentieri U, et al. Hyperglycemia associated with the therapeutic use of L-asparaginase: possible role of insulin receptors. *J Pediatr* 1978;93(5):775-8.

ONTVANGEN 20 NOVEMBER 2016, GEACCEPTEERD 10 FEBRUARI 2017.