

DIABETUL ZAHARAT TRANZITOR, COMPLICAȚIE A TERAPIEI LEUCEMIEI ACUTE LIMFOBLASTICE LA COPII

CRISTINA LUCIA BLAG¹, GHEORGHE POPA¹,
CLAUDIA ELENA BOLBA², MARIANA ANDREICA¹

¹Clinica Pediatrie II, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

²Clinica Pediatrie II, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca

Rezumat

Introducere. Diabetul zaharat tranzitor este o complicație metabolică relativ rară, descrisă în literatură cu o incidență de 1-10%, a chimioterapiei copiilor cu leucemie acută limfoblastică ce cuprinde Asparaginază și cortizon.

Scop. Evaluarea incidenței diabetului zaharat tranzitor și a impactului acestuia asupra terapiei copiilor cu leucemie acută limfoblastică.

Material și metodă. Am efectuat o analiză retrospectivă a 5 cazuri de leucemie acută limfoblastică, tratate în Compartimentul de Oncopediatrie a Clinicii Pediatrie II Cluj-Napoca, în perioada 1991-2009, care au dezvoltat diabet zaharat ca și complicație a terapiei citostatice.

Rezultate. Incidența apariției diabetului zaharat la lotul nostru de pacienți (101 copii cu leucemie acută limfoblastică) a fost de 4,95%. Nici unul dintre copii nu prezenta antecedente personale de hiperglicemie, diabet zaharat sau sindrom Down sau antecedente familiale de diabet zaharat. Hiperglicemia, însoțită sau nu de cetonurie și acidoză metabolică, a apărut la 4 dintre pacienți în cursul terapiei combinate cu Asparaginază și Prednison. Un singur copil a dezvoltat diabet zaharat în a 5-a zi de terapie exclusiv cortizonică. La toți pacienții noștri, în momentul apariției hiperglicemiilor, valorile insulinemiei au fost scăzute, în timp ce cele ale HbA1c și peptidului C s-au încadrat în limite normale. Toți pacienții au fost tratați cu insulină, durata medie a necesarului de insulină fiind de 23 zile.

Concluzie. Diabetul zaharat tranzitor este o complicație metabolică care ridică probleme specifice de tratament, dar care nu ar trebui să altereze aplicarea protocoalelor de chimioterapie la copii cu leucemie acută limfoblastică.

Cuvinte cheie: diabet zaharat tranzitor, leucemie acută limfoblastică, Asparaginază, Prednison.

TRANSIENT DIABETES MELLITUS, METABOLIC COMPLICATION OF CHEMOTHERAPY FOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN

Abstract

Background. Transient diabetes mellitus is a relative rare metabolic complication reported in 1-10% of children with acute lymphoblastic leukemia receiving Asparaginase and glucocorticoids as part of their chemotherapy.

Objective. To assess the incidence of transient diabetes mellitus in children with acute lymphoblastic leukemia and to evaluate its implications on the chemotherapy schedule.

Methods. We retrospectively analyzed 5 patients with acute lymphoblastic leukemia, treated in the Oncologic Department of Pediatric Clinic 2 from Cluj-Napoca between 1991-2009, who developed transient hyperglycemia as a complication of their chemotherapy.

Results. The incidence of diabetes mellitus in our cohort (101 children with acute lymphoblastic leukemia) was 4,95%. None of the 5 patients has a positive

history of hyperglycemia, diabetes mellitus or Down syndrome or a familial history positive for diabetes mellitus. Hyperglycemia, with or without ketonuria and metabolic acidosis, was diagnosed in 4 children during combined therapy with Asparaginase and Prednisone. Only 1 children developed diabetes mellitus under monotherapy with Prednisone. All patients had, at the onset of diabetes mellitus, decreased values of seric insulin with normal glycosylated hemoglobin and C-peptide levels. All 5 patients required insulin therapy for a median duration of 23 days.

Conclusion. *Diabetes mellitus is a transient metabolic complication which requires specific therapeutic measures but should not interfere with the chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia.*

Keywords: transient diabetes mellitus, acute lymphoblastic leukemia, Asparaginase, Prednisone.

Introducere

Diabetul zaharat tranzitor este o complicație metabolică relativ rară a chimioterapiei copiilor cu leucemie acută limfoblastică (LAL), ce cuprinde L-Asparaginază și cortizon, descrisă în literatura de specialitate cu o incidență de 1-10% [1-5]. L-Asparaginaza determină scăderea sintezei și secreției de insulină de la nivelul celulelor β -pancreatice, interferează cu funcția receptorilor de insulină și determină hiperglucagonemie. Glucorticoizii amplifică gluconeogeneza și scad utilizarea periferică a glucozei. Utilizarea combinată a acestor două medicamente au efect sinergic în determinarea apariției hiperglicemiei [1,2,6-9]. Se pare că leucemia însăși poate contribui la apariția hiperglicemiei, mecanismele nefiind încă clar cunoscute, incriminată fiind alterarea producției de citokine, datorită dereglărilor mecanismelor imune ce apar la copiii cu leucemie acută limfoblastică, fenomen similar cu cel din cadrul sepsisului [10].

Factorii de risc recunoscuți pentru apariția episoadelor izolate de hiperglicemie și a diabetului zaharat tranzitor la copiii cu LAL, în timpul terapiei citostatice, sunt: vârsta peste 10 ani, obezitatea, antecedente de diabet zaharat la părinți, frați sau bunici, sindromul Down și administrarea recentă de glucocorticoizi și/sau Asparaginază [2,3]. Consecințele clinice ale apariției diabetului zaharat la acești copii sunt: cetoacidoza, deshidratarea, diselectrolitemiile, amânări ale chimioterapiei, risc crescut de infecții și creșterea numărului de zile de spitalizare [3,5,11,12].

Scopul lucrării

În lucrarea noastră ne-am propus evaluarea incidenței diabetului zaharat tranzitor la copiii cu leucemie acută limfoblastică și a impactului acestuia asupra chimioterapiei citostatice.

Material și metodă

Am efectuat o analiză retrospectivă a 101 cazuri de leucemie acută limfoblastică, tratate în Compartimentul

de Oncopediatrie a Clinicii Pediatrie II Cluj, în perioada 1991-2009. Pacienții au fost tratați în această perioadă cu variante succesive ale protocolului terapeutic BFM, respectiv BFM 90 (între 1991-1995), BFM 95 (între 1996-2004) și IC-BFM 2002 (din 2005). Toate aceste protocoale conțin administrări de Prednison și Asparaginază în faza I a protocolului I și în faza I a protocolului II.

Datele au fost obținute prin revizuirea tuturor foilor de observație a pacienților. Au fost colectate date privind vârsta, sexul, antecedente personale de hiperglicemie sau diabet zaharat și sindrom Down, diagnosticul de diabet zaharat la părinți, frați sau bunici, greutatea și înălțimea, indexul de masă corporală, valorile glicemiei la debutul leucemiei și în cursul terapiei citostatice, imunofenotipul celulelor blastice. În cazul pacienților ce au dezvoltat diabet zaharat s-au urmărit: protocolul de chimioterapie sub care se aflau în momentul apariției acestei complicații, manifestările clinice de tip poliurie, polidipsie, polipnee, prezența ceto-acidozei și a diselectrolitemiilor, profilul glicemic, valorile hemoglobinei glicozilate, insulinemiei și peptidului C, administrarea de insulină (doză/kg/zi și durata administrării), alterările protocoalelor de chimioterapie. Rezoluția diabetului zaharat a fost considerată ca și prezența valorilor glicemice sub 200 mg%, fără administrare de insulină, pe o perioadă de cel puțin 72 ore.

Pentru aprecierea statusului nutrițional au fost utilizate graficele pentru indexul de masă corporeală (IMC) pentru vârstă de peste 2 ani, din ghidurile CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA).

Rezultate

În lotul nostru de studiu am avut 5 copii care au dezvoltat diabet zaharat (incidență de 4,95%). Doi dintre pacienți erau fete, iar trei dintre aceștia au fost băieți. Trei pacienți au avut vârsta peste 10 ani. Nici unul dintre cazurile noastre nu prezentau antecedente personale de hiperglicemie, diabet zaharat sau sindrom Down sau antecedente familiale de diabet zaharat. Toți copii au avut IMC cuprins între percentila 35 și 60, fiind considerați cu greutate normală pentru vârstă.

La unul dintre pacienți debutul diabetului a fost în

ziua 5 de tratament exclusiv cu Prednison, ceilalți patru pacienți dezvoltând această complicație metabolică sub terapie combinată cu Prednison și Asparaginază: 2 după prima administrare și, respectiv, după a treia administrare de Asparaginază, iar ceilalți doi după a zecea administrare de Asparaginază.

Tabloul clinic și parametrii de laborator la debutul diabetului zaharat sunt prezentate în tabelul I, II și, respectiv, tabelul III.

Tabel I. Tabloul clinic de debut al diabetului zaharat tranzitor.

Pacienți	Poliurie	Polidipsie	Polipnee (Respirație acidotică)
1	Da	Da	Da
2	Da	Da	Nu
3	Da	Da	Da
4	Da	Da	Nu
5	Da	Da	Da

Tabel II. Parametrii de laborator la debutul diabetului zaharat.

Pacienți	Cetonurie	Acidoză metabolică	Diselectro- litemie	Glicemie (mg%)
1	Da	Da	Da	658
2	Da	Nu	Nu	397
3	Da	Da	Da	797
4	Da	Nu	Da	476
5	Da	Da	Da	700

Tabel III. Valorile HbA1c, insulinemiei și peptidului C la debutul diabetului zaharat.

Pacienți	HbA1c (%)	Insulinemie (μUI/ml)	Peptid C (ng/ml)
1	5,82	2,7	0,5
2	5,8	3,4	2,6
3	5,9	3,1	2,4
4	5,2	4,3	1,07
5	5,8	2,7	3,13

Valori normale: HbA1c 4,8-6%, Insulinemie 6-27 μUI/ml, Peptid C 0,9-4 ng/ml

Toți pacienții au necesitat terapie cu schemă intensivă de insulină administrată subcutanat, în asociere cu regim alimentar. Necesarul mediu de insulină a fost de 1,5 U/kg/zi, iar durata medie a necesarului de insulină, respectiv până la afirmarea rezoluției diabetului zaharat, a fost de 23 zile.

La 2 pacienți apariția diabetului zaharat a condus la sistarea administrărilor de Asparaginază și Prednison. Ceilalți 3 pacienți au urmat schemele de chimioterapie integral, concomitent cu administrarea de insulină. Toți copii au avut valori normale ale glicemiilor, HbA1c, insulinemiei și peptidului C în cursul protocoalelor de chimioterapie care nu conțineau cele 2 medicamente ca și după sistarea chimioterapiei. Patru pacienți au prezentat hiperglicemie la fiecare nou protocol de chimioterapie ce cuprindeau Asparaginază și Prednison, necesitând reluarea administrării de insulină.

La încheierea studiului 3 pacienți se aflau în remisie completă continuă, iar 2 copii decedaseră prin recidiva precoce a leucemiei acute limfoblastice.

Discuții

Diabetul zaharat determinat de Asparaginază și Prednison se înscrie, conform clasificării OMS 1999, în alte tipuri specifice de diabet zaharat (diabet zaharat indus de medicamente sau substanțe chimice). Incidența diabetului zaharat tranzitor în lotul nostru de pacienți (4,95%) se înscrie în datele literaturii de specialitate [1-5,13]. Dintre factorii de risc cunoscuți pentru apariția acestei complicații metabolice la copii cu LAL, la pacienții noștri am înregistrat doar vârsta peste 10 ani, prezentă la 3 dintre pacienți [1,2,3]. Trei dintre copiii care au dezvoltat hiperglicemii au fost diagnosticați cu LAL cu celule T, iar doi dintre ei cu LAL cu precursori B. Numărul mic de pacienți din lotul nostru nu ne permite afirmarea unei frecvențe mai crescute a hiperglicemiilor la pacienții cu imunofenotip T, cu atât mai mult cu cât nici în literatura de specialitate imunofenotipul leucemiei nu se înscrie printre factorii de risc pentru apariția acestei complicații.

Diabetul zaharat tranzitor s-a instalat la 4 dintre pacienți după administrare combinată de Asparaginază și Prednison, un singur copil dezvoltând diabetul în a cincea zi de terapie exclusivă cu Prednison. Spre deosebire de instalarea lentă a simptomatologiei diabetului zaharat de tip I, debutul diabetului zaharat la pacienții noștri a fost brutal, cu apariția rapidă a valorilor mult crescute a glicemiilor, tabloul clinico-biologic fiind însă similar cu cel al diabetului zaharat la copil în general: poliurie, polidipsie, polipnee (respirație cetoacidotică) cu halenă de acetonă, ceto-acidoză și diselectrolitemii [3,5,11].

Nici unul dintre copii nu a avut valori crescute ale hemoglobinei glicozilate (HbA1c), fapt ce confirmă absența hiperglicemiilor în ultimele 3 luni și deci caracterul secundar al diabetului zaharat. Toți pacienții au prezentat valori scăzute ale insulinemiei, iar patru dintre ei au asociat valori normale ale peptidului C. Aceste rezultate pledează pentru scăderea secreției, mai degrabă decât a sintezei de insulină de la nivelul celulelor β-pancreatice sub acțiunea Asparaginazei, ca și pentru scăderea utilizării periferice a insulinei și amplificarea gluconeogenezei, datorită efectului combinat a Prednisonului și Asparaginazei, ca și mecanisme patogenetice de instalare a hiperglicemiilor la pacienții cu LAL tratați cu aceste două medicamente [6-9,14].

Toți copiii au necesitat administrare de insulină, schema utilizată fiind cea intensivă (3 administrări de insulină rapidă înainte de mesele principale și 1 administrare de insulină semilentă înainte de culcare) în asociere cu regim alimentar de restricție a carbohidraților. Controlul diabetului zaharat a fost greu de efectuat, pacienții prezentând în marea majoritate a timpului valori mari ale glicemiei și necesitând doze mari de insulină, în medie 1,5 U/kg/zi. Acest lucru se explică prin continuarea, la 3 dintre copii, a terapiei cu Asparaginază și Prednison, cât și lipsei complianței pacienților la regimul alimentar restrictiv (restricție a carbohidraților, dar și regim total

desodat datorită terapiei cotizonice). Caracterul tranzitor al diabetului zaharat la pacienții cu LAL, cu absența complicațiilor pe termen lung, a permis un control mai relaxat al valorilor glicemiilor, o atenție deosebită fiind acordată doar prevenirii și tratamentului complicațiilor acute de tip cetoacidoză, deshidratare și diselectrolitemii. Am înregistrat și episoade hipoglicemice, asociate cu refuzul alimentației, în momentul apariției și altor complicații post-chimioterapie (mucozită, hepatotoxicitate) [1,2,4,5,13].

Durata medie a necesarului de insulină a fost de 23 zile (7 zile de la ultima administrare de Asparaginază și 5 zile de la ultima administrare de Prednison), similar datelor din literatură [2]. Toți pacienții au avut valori normale ale glicemiilor, insulinemiei și peptidului C în absența administrării celor două medicamente, ca și după sistarea chimioterapiei, fapt ce confirmă caracterul tranzitor al diabetului zaharat. La 4 pacienți, cei care au primit din nou Asparaginază și Prednison în cadrul schemelor de chimioterapie, am înregistrat reapariția hiperglicemiilor, necesitând reluarea administrării de insulină în paralel cu chimioterapia.

În ceea ce privește consecințele apariției diabetului zaharat tranzitor asupra tratamentului și evoluției LAL, la lotul nostru de pacienți am înregistrat sistarea terapiei cu Asparaginază și Prednison la 2 pacienți și amânări ale chimioterapiei la 4 pacienți (cu o medie de 6 zile). Nici unul dintre pacienții noștri nu a avut o frecvență mai mare a infecțiilor, deși unii autori din literatură remarcă o strânsă corelație între aceste două complicații [12,15]. Dintre cei 5 pacienți, 2 au prezentat recidive precoce ale LAL și au decedat prin boală progresivă. Acest lucru se datorează în mod cert numărului mic de pacienți ai lotului nostru și nu asocierii cu diabetul zaharat, studiile din literatura de specialitate subliniind că această complicație metabolică nu influențează prognosticul și supraviețuirea pe termen lung a copiilor cu LAL [1,2,12,14].

Concluzii

Diabetul zaharat, această complicație metabolică relativ rară a copiilor cu leucemie acută limfoblastică, care primesc tratament cu Asparaginază și Prednison, este tranzitor și nu ar trebui să determine alterări ale protocoalelor de chimioterapie. O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii și tratamentului complicațiilor acute ale hiperglicemiilor de tip deshidratare, cetoacidoză și diselectrolitemii, complicații ce pot apare frecvent, având

în vedere dificultățile menținerii unui control glicemic riguros la acești pacienți.

Bibliografie

1. Pui CH. Treatment of Acute Leukemias. New directions for Clinical Research. 1st Edition, Humana Press Inc, 2003, 365-379.
2. Roberson JR, Raju S, Shelso J, Pui CH, Howard SC. Diabetic ketoacidosis during therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1207-1212.
3. Pui CH, Burghen GA, Bowman P, Aur JJA. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-Asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 1981;99:46-50.
4. Lowas SR, Marks Daniel, Malempati S. Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood cancer* 2009; 52:814-818.
5. Cetin M, Yetgin S, Kara A, et al. Hyperglycemia, ketoacidosis and other complications of L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Med* 1994;25:219-229.
6. Yetgin S, Yalcin SS, Ozbek N. Clinical value of glycated hemoglobin and fructosamine in the long-term glycemic control of children with acute lymphoblastic leukemia. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:52-56.
7. Rao SP, Castells S. Hyperglucagonemia in L-Asparaginase induced diabetes mellitus. *An J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:83-85.
8. Turner GR, Marks JF, Buchanan GR. Relative hyperglucagonemia in L-Asparaginase and prednisone-induced glucose intolerance in management of acute lymphocytic leukemia. *Clin Pediatr (Phila)* 1983;22:363-367.
9. Carpentieri U, Balch MT. Hyperglycemia associated with the therapeutic use of L-Asparaginase: Possible role of insulin receptors. *J Pediatr* 1978;93:775-778.
10. Finnerty CC, Herndon DN, Chinkes DL, et al. Serum cytokine differences in severely burned children with and without sepsis. *Shock* 2007; 27:4-9.
11. Baillargeon J, Langevin AM, Mullins J, et al. Transient hyperglycemia in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:960-963
12. Robertson JR, Spraker HL, Shelso J, et al. Clinical consequences of hyperglycemia during remission induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009;23:245-250
13. Gaete L, Caracotche L, Miari F, et al. Transient hyperglycemia during induction therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Diabetes* 2010;11 (suppl.14):110
14. Spinola-Castro AM, Siviero-Miachon AA, Andreoni Solange, et al. Transient hyperglycemia during childhood acute lymphocytic leukemia chemotherapy: An old event revisited. *Cl Advan in Hematol and Oncol* 2009;7(7):465-472
15. Sonabed RY, McKay SV, Otku MF, et al. Hyperglycemia during induction therapy is associated with increased infectious complications in childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:387-392