Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J (2025) 52 (4) : 903-907

www.diclemedj.org



Olgu Sunumu / Case Report

Nilotinib İlişkili Akut Pankreatit Olgusu

Songül Beskisiz Dönen[1], Vehbi Demircan[1], Abdullah Karakuş[1], Mehmet Orhan Ayyıldız[1]

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Hematoloji 21280, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 24.04.2025; Revizyon: 13.10.2025; Kabul Tarihi: 15.10.2025

Öz

Kronik Myeloid Lösemi (KML), tedavisinde tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) kullanılmasıyla önemli bir başarı elde edilen myeloproliferatif bir neoplazmdır. İlk nesil TKI olan imatinibten sonra geliştirilen ikinci nesil ajanlardan biri olan nilotinib, KML hastalarında daha erken ve derin moleküler yanıtlar sağlayabilmektedir. Bununla birlikte nilotinib, nadir de olsa ciddi yan etkilere yol açabilir. Pankreas enzimlerinde asemptomatik yükseklik sık görülse de, nadiren akut pankreatit gelişebilir. Bu klinik tablo genellikle tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkarken, gecikmiş başlangıçlı akut pankreatit daha seyrek bildirilmektedir. Biz, nilotinib tedavisi altında uzun süredir tam moleküler yanıtla izlenen bir KML hastasında gelişen gecikmiş başlangıçlı akut pankreatit olgusunu sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Kronik myeloid lösemi, Nilotinib, Pankreatit

A Case of Nilotinib Associated Acute Pancreatitis

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm in which the introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has significantly improved clinical outcomes. Nilotinib, a second generation TKI developed after imatinib, is known to induce earlier and deeper molecular responses in patients with CML. However, despite its favorable efficacy profile, nilotinib may occasionally lead to serious adverse effects. Asymptomatic elevations in pancreatic enzymes are commonly observed, whereas the occurrence of acute pancreatitis is rare. This clinical manifestation typically arises during the early phase of treatment, while delayed-onset pancreatitis has only rarely been described. We aimed to present a case of delayed-onset acute pancreatitis in a CML patient who had achieved and maintained a deep molecular response under longterm nilotinib therapy.

Keywords: Chronic myeloid leukemia, Nilotinib, Pancreatitis.

DOI: 10.5798/dicletip.1841291

Correspondence / Yazışma Adresi: *Songül Beskisiz Dönen, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Hematoloji 21280, Diyarbakır, Türkiye*
e-mail: dr.sngl@hotmail.com

GİRİŞ

Kronik myeloid lösemi (KML), pluripotent kök hücrelerin klonal proliferasyonu ile karakterize, Philadelphia (Ph) kromozomu taşıyan bir miyeloproliferatif neoplazmdır. Bu kromozom, t(9;22)(q34;q11.2) translokasyonu sonucu oluşur ve BCR-ABL füzyon geninin meydana gelmesine neden olur. Bu genin ürünü olan BCR-ABL füzyon proteini, yapısal tirozin kinaz aktivitesine sahiptir ve hastalığın patogenezinde kilit rol oynar[1]. BCR-ABL'nin tirozin kinaz aktivitesini hedef alan tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), KML tedavisinde sağkalımı belirgin şekilde artırarak tedavi anlayışında devrim yaratmıştır[2].

İmatinib, KML tedavisinde ilk kullanılan birinci nesil TKİ'dir. Ancak bu ajana karşı gelişebilen primer ya da sekonder direnç ile intolerans durumlarında, ikinci nesil TKİ'ler geliştirilmiştir. Bu ajanlardan biri olan nilotinib, daha güçlü kinaz selektivitesi sayesinde daha derin ve hızlı moleküler yanıt sağlamaktadır[3]. Bununla birlikte, farmakolojik özellikleri nedeniyle çeşitli yan etkiler de bildirilmiştir. Nilotinib, QT uzaması ve arteriyel oklüzif olaylar gibi kardiyotoksik etkilerinin yanı sıra, hepatik eliminasyonu ve lipofilik yapısı nedeniyle hiperglisemi, hiperlipidemi ve hepatotoksisite gibi metabolik yan etkilere de yol açabilmektedir. Ayrıca, asemptomatik pankreas enzim yüksekliği daha sık görülmekle birlikte, nadiren akut pankreatit gelişimi de bildirilmiştir[4]. Nilotinib ile ilişkili pankreatik enzim yüksekliği ve pankreatit patogenezi tam olarak netleşmemiştir. Ancak hepatik eliminasyon ve lipofilik özelliklerinin pankreatik dokuda lokal toksisiteye yol açabileceği, ayrıca tirozin kinaz inhibisyonunun asiner hücrelerde pankreatik enzim sekresyonu ve hücre içi kalsiyum metabolizmasını bozarak toksisiteye neden olabileceği öne sürülmüştür[5].

Akut pankreatit; ani başlangıçlı, genellikle kendini sınırlayan inflamatuar bir pankreas hastalığıdır[5]. En sık nedenleri arasında safra yolu taşları ve alkol kullanımı yer alır. Bunun dışında hiperlipidemi, hiperkalsemi, enfeksiyonlar, endoskopik işlemler, maligniteler ve bazı ilaçlar da etiyolojik faktörler arasında sayılmaktadır[6]. İlaçlara bağlı akut pankreatit (Drug-induced acute pancreatitis, DIAP) nadir görülmesine rağmen tanıda göz önünde bulundurulması gereken önemli nedenlerdendir[7]. Nilotinib ile ilişkili akut pankreatit nadiren bildirilmiştir. Geniş bir retrospektif taramada nilotinib kullanan hastaların yaklaşık %1,1'inde asemptomatik pankreatik enzim yüksekliği, %0,3'ünde ise klinik olarak belirgin akut pankreatit geliştiği rapor edilmiştir[8].

Bu olgu sunumunda, kronik faz KML tanısıyla nilotinib tedavisi altında tam moleküler yanıtla izlenen bir hastada, nadir görülen ve geç dönemde gelişen akut pankreatit olgusunu sunmayı amaçladık.

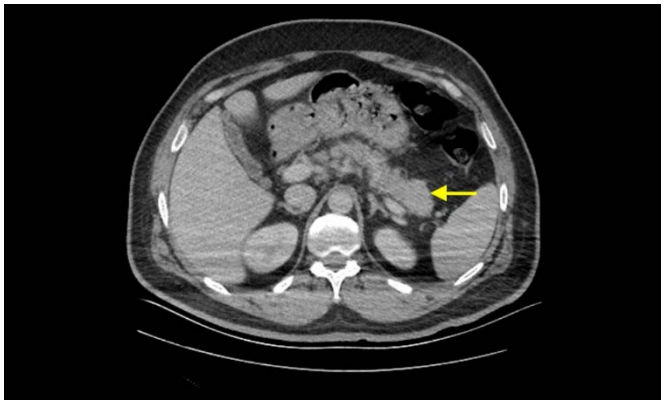
OLGU SUNUMU

Kırk iki yaşında erkek hasta, iki gündür devam eden karın ağrısı, iştahsızlık ve bulantı şikayetleri ile başvurdu. Karın ağrısı göbek çevresinde başlamış, öne eğilmekle azalan ve sırta yayılan kuşak tarzında bir karakter göstermekteydi. Özgeçmişinden, 14 yıldır kronik myeloid lösemi (KML) tanısıyla takipli olduğu ve son 10 yıldır nilotinib (2×400 mg/gün) kullandığı öğrenildi. Hasta, %0,004 BCR-ABL düzeyi ile tam moleküler yanıt altında izlenmekteydi. Fizik muayenede yalnızca periumblikal hassasiyet saptandı; ateş, taşikardi ya da hipotansiyon yoktu. Laboratuvar incelemelerinde, hemoglobin ve trombosit sayısı normal sınırlarda, lökosit sayısı 10.550/mm^3, glukoz 112 mg/dL, ALT ve AST

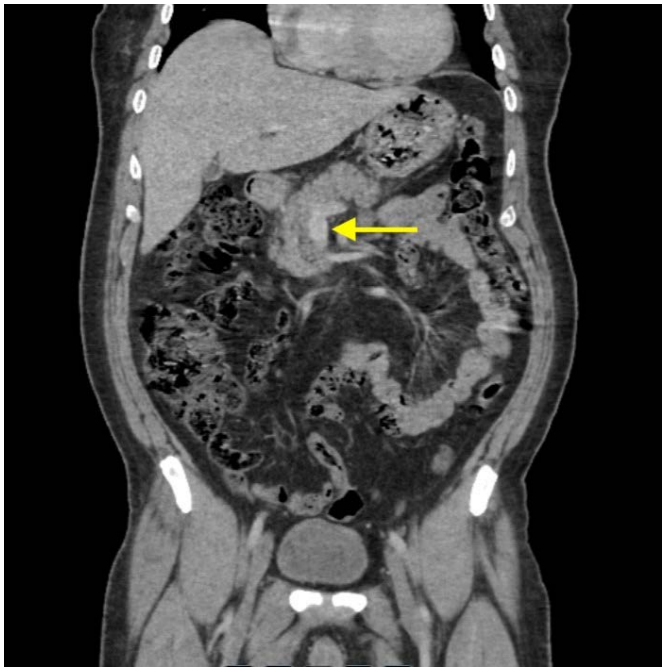
düzeyleri normal, total bilirubin 1,66 mg/dL (referans aralığı [RA]: 0,3–1,2 mg/dL), kalsiyum normal, C-reaktif protein 35,3 mg/L (RA: 0–5 mg/L), trigliserid düzeyi 109 mg/dL (RA: <150 mg/dL), amilaz 198 U/L (RA: 0–96 U/L), lipaz 254,5 U/L (RA: 0–67 U/L) olarak saptandı.

Atlanta kriterlerine göre değerlendirildiğinde; hastada akut pankreatit tanısını destekleyen üç kriterden ikisi mevcuttu: karakteristik klinik tablo (karın ağrısı) ve pankreatik enzim (amilaz ve lipaz) düzeylerinde ≥3 kat artış. Bu nedenle, hastaya akut pankreatit tanısı konuldu ve etiyoloji araştırıldı. Abdomen ultrasonografisinde safra kesesi boyutları ve duvar kalınlığı normaldi, lümen içinde taş ya da safra çamuru saptanmadı; koledok ve intrahepatik safra yollarında dilatasyon izlenmedi. Batın bilgisayarlı tomografisinde pankreas çevresi yağlı planlarda heterojen görünüm saptandı ve akut pankreatit ile uyumlu değerlendirildi (Resim 1-2). Alkol kullanımı, hiperkalsemi, hiperglisemi, hiperlipidemi ve safra yolu hastalıkları gibi sekonder nedenler dışlandı. Etiyolojik değerlendirmede başka neden saptanamaması, kronik nilotinib kullanım öyküsü ve geç başlangıçlı semptom gelişimi göz önüne alınarak, ilaca bağlı akut pankreatit (drug-induced acute pancreatitis, DIAP) ön tanısı ile hasta hastaneye yatırıldı. Nilotinib tedavisi kesildi, destek tedavisi olarak intravenöz sıvı replasmanı ve analjezi başlandı. Takiplerde hastanın semptomları geriledi, pankreatik enzim düzeyleri kademeli olarak normale döndü.

Klinik düzelme ve nedensellik ilişkisinin kuvvetli bulunması üzerine, akut pankreatit tablosunun nilotinibe bağlı geliştiği düşünüldü ve hasta için alternatif bir tirozin kinaz inhibitörüne geçiş planlandı.



Resim 1: Batın BT aksiyel kesit



Resim 2: Batın BT koronal kesit

TARTIŞMA VE SONUÇ

KML, hedefe yönelik tedavilerin başarıyla uygulandığı hematolojik malignensiler arasında yer almaktadır. BCR-ABL1 füzyon geninin tirozin kinaz aktivitesine karşı geliştirilen TKİ, hastalık kontrolü ve sağkalım açısından önemli kazanımlar sağlamıştır[9]. Nilotinib, bu ajanlar arasında ikinci nesil TKİ olarak daha hızlı ve derin moleküler yanıtlar elde etmesiyle ön plana çıkmakla birlikte, farklı toksisite profiline sahiptir[3]. Nilotinib tedavisine bağlı pankreatik

enzim yüksekliği, özellikle tedavi başlangıcında daha sık izlenmektedir. Çoğu durumda bu durum asemptomatik olup klinik pankreatit gelişimi nadirdir. Faz II ve III klinik çalışmalarda nilotinib kullanımı ile birlikte asemptomatik lipaz yüksekliği insidansı yaklaşık %18–20 olarak bildirilmişken, klinik olarak tanı konulan akut pankreatit oranı %1'in altında kalmaktadır[10,11].

Nilotinibin pankreatit gelişim mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da birkaç hipotez üzerine durulmaktadır. Nilotinibin farmokolojik yapısından ve lipofilik özelliğinden dolayı pankreas asiner hücrelerinde doğrudan toksik etki oluşturmaktadır. Ayrıca pankreatik hücre içi kalsiyum regülasyonunu bozarak pankreatik enzim aktivasyonunu artırabileceği ve inflamatuvar bir sürecin tetiklenebileceği öne sürülmüştür. Bunların yanısıra, nilotinibin metabolik etkilerinden olan hiperglisemi ve hiperlipidemi gibi durumların pankreasta ekzokrin disfonksiyona neden olarak pankreatit gelişime neden olabileceği düşünülmüştür[4]. Nilotinib kullanımı ile ilişkili akut pankreatit kliniği sıklıkla tedavi başlangıcındaki ilk birkaç hafta veya ay içinde görülmektedir. Geç başlangıçlı pankreatit tablosu ise oldukça nadirdir[11]. Literatürde birkaç olgu sunumunda nilotinib kullanımının ilk haftalarında akut pankreatit geliştiği ve ilacın kesilmesiyle pankreatit tablosunun normale döndüğü görülmüştür[8]. Başka bir vaka örneğinde ise, ilacın başlanmasından kısa süre sonra akut pankreatit kliniğinin geliştiği ve ilacın kesilmesiyle semptomların hızla düzeldiği gözlemlenmiştir[12].

Olgu sunumumuzda, hastanın on yıl gibi uzun süredir nilotinib tedavisi ile tam moleküler yanıt ile takip edilmesine rağmen akut pankreatit tablosunun gelişmesi, bu yan etkinin sık saptanan erken dönemde değil geç başlangıçlıda meydana gelebileceğini göstermektedir. Olgumuzda pankreatit kliniğinin en sık nedenleri dışlanmış olup (safra yolu hastalıkları, hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperkalsemi, vb.) klinik, laboratuvar ve radyolojik veriler ile akut pankreatit tanısı doğrulanmıştır ve ilaç ilişkili akut pankreatit (drug induced acute pancreatitis, DIAP) olarak değerlendirilmiştir. Nilotinib tedavisinin kesilmesi ve akut pankreatite yönelik sıvı resüsitasyonu ve analjezik tedavi ile klinik iyileşme ve laboratuvar değerlerinde referans aralığına gerileme saptanmıştır.

KML hastalarında TKİ tedavisi aldıkları dönemde gelişen akut pankreatit kliniği gibi istenmeyen etkilerin yönetiminde net bir algoritma bulunmamaktadır. DIAP düşünülen hastalarda ilk yapılması gereken, ilacın kesilmesi ile olası toksik etkinin uzaklaştırılmasıdır [13]. Destek tedavi ile yan etkiler kontrol altına alındıktan sonra, TKİ'ye tekrar başlanıp başlanmaması multidisipliner değerlendirilmelidir. Bizim olgumuzda yaptığımız gibi, alternatif TKİ'ye geçiş yapılması, olası tekrarlayıcı pankreatit ataklarını önlemek açısından uygun bir seçenek olabilir.

Sonuç olarak, KML tedavisinde oldukça etkili olan nilotinib, nadir de olsa akut pankreatit gibi ciddi yan etkilere yol açabilmektedir. Bu yan etkinin yalnızca erken dönemde değil, uzun süreli tedavi sürecinde de ortaya çıkabileceği unutulmamalı, pankreatit semptomları gelişen olgularda nilotinib ilişkisi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Hasta Onam Formu: Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declared No conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution for the study.

KAYNAKLAR

1. Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE, et al. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in 2015. Mayo Clin Proc. 2015; 90: 1440-54.

2. Wei G, Rafiyath S, Liu D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: Dasatinib, nilotinib, or imatinib. J Hematol Oncol. 2010; 3: 47.

3. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. New England Journal of Medicine. 2010; 362(24): 2251-9. doi:10.1056/NEJMoa0912614.

4. Shoukier M, Kantarjian HM, Jabbour E. Clinical or sub-clinical pancreatitis (PA) associated with nilotinib (Nb) as frontline for chronic myelogenous leukemia (CML). Blood. 2011; 118(21): 4443.

5. Tan Y, Ye Y, Zhou X. Nilotinib-induced liver injury: A case report. Medicine (Baltimore). 2020;99(36):e22061.

6. Quinlan JD. Acute pancreatitis. Am Fam Physician. 2014;90(9):632-9.

7. Simons-Linares CR, Elkhouly MA, Salazar MJ. Drug-induced acute pancreatitis in adults: An update. Pancreas. 2019;48(10):1263-73.

8. Engel T, Justo D, Amitai M, et al. Nilotinib-associated acute pancreatitis. Ann Pharmacother. 2013;47(1):e3.

9. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2016;30(8):1648–71.

10. Palandri F, Castagnetti F, Soverini S, et al. Pancreatic enzyme elevation in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib after imatinib failure. Haematologica. 2009;94(12):1758-61.

11. Wang S, Desikan SP, McClain JJ, et al. Delayed acute pancreatitis induced by nilotinib in a patient with chronic myeloid leukemia attaining sustained complete molecular response. EJHaem. 2020;1(1):309-11.

12. Patel V, Pattisapu A, Attia K, et al. Nilotinib-induced acute pancreatitis in a patient with chronic myeloid leukemia. Case Rep Gastroenterol. 2017;11(2):344-7.

13. Yamada T, Nannya Y, Shimizu M, et al. Symptomatic acute pancreatitis induced by nilotinib: a report of two cases. Intern Med. 2016;55(23):3495-7.