

JMR

JUNIOR MEDICAL RESEARCH JOURNAL

A QUARTERLY JOURNAL FOR YOUNG AND TALENTED

VOLUME 2 NUMBER 1

2019



Editorial

Phosphate binders in patients with chronic kidney disease: Between the new and the old.

Dr Samia Ait Faqih

Impaired phosphate excretion by the kidney leads to Hyperphosphatemia. It is an independent predictor of cardiovascular disease and mortality in patients with advanced chronic kidney disease (stage 4 and 5) particularly in case of dialysis. Phosphate retention develops early in chronic kidney disease (CKD) due to the reduction in the filtered phosphate load. Overt hyperphosphatemia develops when the estimated glomerular filtration rate (eGFR) falls below 25 to 40 mL/min/1.73 m².

Hyperphosphatemia is typically managed with oral phosphate binders in conjunction with dietary phosphate restriction. These drugs aim to decrease serum phosphate by binding ingested phosphorus in the gastrointestinal tract and its transformation to non-absorbable complexes [1].

Phosphorus binders:

Three main types of phosphate binder are available:

*Calcium-containing binders: calcium carbonate and calcium acetate are the most commonly used drugs. The main advantage of calcium binders is the low cost for equivalent efficiency. However, hypercalcemia and accelerated vascular calcification are the main concerns with calcium-containing phosphate binders, particularly when they are combined with vitamin D therapy.

*Aluminium-based binders are a second-line drug in non-dialysis chronic kidney disease. Their phosphate binding capacity is excellent. However, the aluminium accumulation toxicity limits the long term use.

*Non-calcium-based binders (sevelamer[®]; lanthanum[®]; sucroferric oxyhydroxide; and Ferric citrate) would not increase calcium level but this type is only available for dialysis patients. These binders are equally effective but may have relevant side effects, including gastrointestinal symptoms for sevelamer[®]

and risk of tissue accumulation for lanthanum[®]. Non calcium based binders are considerably more expensive [2].

Available phosphate binders are all effective in the treatment of hyperphosphatemia. According to some recent reviews, the calcium-free binders may limit the progression of vascular calcifications compared others binders [3].

How to choose?

Many studies and meta-analysis shows that there is no convincing evidence for improvements in cardiovascular mortality or fracture risk between calcium and calcium free binders [4]. How can we strongly justify the use of the new binders without evidence?

The choice of phosphorus binders should be based on serum calcium level, drugs side effects and cost. KDIGO recommends to maintain the serum phosphate in the normal range and to restrict the use of calcium binders in the presence of hypercalcemia, arterial calcification, bone disease or serum parathyroid hormone (PTH) concentrations less than two times the upper limit of the reference level. Non calcium based binders should be considered in patients with complicated diabetes mellitus, vascular calcifications and persistent inflammation. Iron based compounds could be a good option in case of iron deficiency [5].

Take home message:

Preventing severe hyperphosphatemia remains an important aim in the management of patients with kidney failure. However, the continuous monitoring of serum phosphate is sometimes difficult and lower levels of serum phosphate are not significantly correlated with better disease outcome. The choice of phosphorus binders should be studied carefully for each patients according to his history and personal factors. More randomized controlled trials are needed to confront different binders available.

References:

- [1] Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 ; 305 :1119-27.
- [2] Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 ;6 :CD006023.
- [3] Shantouf R, Ahmadi N, Flores F, Tiano J, Gopal A, Kalantar-Zadeh K, et al. Impact of phosphate binder type on coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2010; 74:12-8.
- [4] Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382:1268-77.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2009;76: S1-130.



Original Article

Treatment of chronic myeloid leukemia: outcome of the tyrosine kinase inhibitors.

Kefi Salma ^{1,3*}, Ben Lakhal Raihane ^{1,3}, Bchir Manel ^{1,3}, Jabr Dorra ^{1,3}, Ben Neji Hend ^{1,3}, Berred Emna ^{1,3}, Mansouri Raoudha ^{1,3}, Achour Mariem ^{1,3}, Ben Abdennebi Yosr ^{1,3}, Kacem Karima ^{1,3}, Menif Samia ^{2,3}, Aissaoui Lamia ^{1,3}, Meddeb Balkis ^{1,3}.

1: Department of clinical hematology
Aziza Othmana Hospital Tunis Tunisia

2: Department of hematology Pasteur
institute Tunis Tunisia

3: College of medicine Tunis Tunisia

*Corresponding author

Correspondence to:

Kefi_salma@yahoo.fr

Publication data:

Submitted: September 26,2018

Accepted: December 15 ,2018

Available Online: April 7 ,2019

This article was subject to full peer-review.

Résumé:

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une néoplasie myéloproliférative éligible à un traitement ciblé par inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). Nous rapportons dans ce travail les résultats thérapeutiques de 173 patients traités pour une LMC au service d'hématologie de l'hôpital Aziz Othmana Tunis Tunisie. Le traitement de première ligne par l'Imatinib, ITK de première génération a permis l'obtention d'une réponse hématologique complète à 3 mois, une réponse cytogénétique complète, une réponse moléculaire majeure et une réponse moléculaire > 4 log chez respectivement 95%, 70%, 64% et 40% des cas. Le passage à un ITK de deuxième génération a été indiqué chez 40% des patients et a permis l'amélioration des réponses. La survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) à 5 ans étaient respectivement de 90 et 91%. Nos résultats thérapeutiques, comparables à ceux de la littérature, semblent être très encourageants.

Mots clés : Leucémie myéloïde chronique, transcrit bcr-abl, inhibiteur de la tyrosine kinase.

Abstract:

The chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm eligible for targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI). We report in our study the therapeutic outcomes of 173 patients treated for CML in the department of hematology in Aziza Othmana hospital Tunis Tunisia. The front line treatment with Imatinib a first generation TKI has achieved a complete hematological response, a complete cytogenetical response, a major molecular response and a molecular response >4 log in respectively, 95%, 70%, 64% and 40% of patients. The switch to a second generation TKI was indicated in 40% of the patients and has improved the outcomes. The 5-year overall survival (OS) and progression free survival (PFS) were respectively 90 and 91%. Our outcomes are comparable to the reported data and seems to be very encouraging.

Key words: Chronic myeloid leukemia, bcr-abl transcript, tyrosine kinase inhibitor.

Introduction :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare faisant partie des néoplasies myéloprolifératives. Elle est caractérisée par une prolifération clonale non contrôlée des progéniteurs hématopoïétiques. La leucémie myéloïde chronique est la première hémopathie associée à une anomalie cytogénétique acquise : la translocation (9 ;22) et son équivalent moléculaire bcr-abl. L'avènement depuis l'année 2000 du traitement moléculaire ciblé par les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) a permis d'améliorer spectaculairement le pronostic de cette hémopathie [1].

Le but de notre travail est d'étudier les résultats thérapeutiques des patients atteints de LMC traités par ITK de première intention.

Patients et méthodes :

Nous avons inclus dans notre étude les patients atteints de LMC suivis et traités dans le service d'hématologie de l'hôpital Aziza Othmana de Tunis entre Janvier 2002 et Décembre 2014. Le diagnostic positif est confirmé par le caryotype médullaire montrant la présence du chromosome Philadelphie et la biologie moléculaire sur un prélèvement médullaire ou sanguin par technique RT-PCR mettant en évidence le transcrite bcr-abl. Ces deux examens sont réalisés respectivement aux services de cytogénétique et d'hématologie biologique de l'Institut Pasteur de Tunis. La phase de la maladie au diagnostic est classée en chronique, accélérée ou blastique selon les critères de l'European Leukemia Net [1,2].

Les patients diagnostiqués d'emblée en phase blastique ont été exclus de notre étude. La première ligne thérapeutique était l'Imatinib à la dose journalière de 400 mg en phase chronique et 600 mg en phase accélérée. Les patients ont bénéficié d'un suivi clinique et biologique rapprochés afin d'évaluer la réponse et détecter précocement les effets indésirables. Le monitoring hématologique, cytogénétique et moléculaire ainsi que les définitions des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires répondent aux recommandations de l'ELN 2009[2] pour les patients traités de 2002 à 2012 et de l'ELN 2013[3] pour ceux traités de 2013 à 2014.

Le traitement de deuxième ligne repose sur l'un des deux ITK de deuxième génération le Dasatinib ou le Nilotinib. La survie globale (SG) est définie par la période en mois entre la date du diagnostic et la date des dernières nouvelles. La survie sans événements (SSE) est la période en mois entre la date du début du traitement et la date de l'évènement pouvant être un décès, une rechute hématologique, cytogénétique ou moléculaire ou une progression en phase accélérée ou blastique. La survie sans progression (SSP) est la période en mois entre la date du début du traitement et la date de la progression. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS 19.0. Les courbes de SG, SSE et SSP ont été réalisées selon la méthode Kaplan Meier. Une analyse uni et multivariée de la survie en fonction de différents facteurs pronostiques était réalisée. Une signification est retenue pour $p < 0.05$.

Résultats :

Nous avons colligé 173 cas de LMC entre 2002 et 2014. L'âge médian de la population était de 45 ans (3-78 ans). Une légère prédominance masculine a été notée avec un sex-ratio de 1.3. Au diagnostic 91% de nos patients étaient en phase chronique et 9 % en phase accélérée. Le score pronostique de Sokal était élevé chez 50% des patients. L'Imatinib a permis l'obtention d'une réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois chez 95% des patients. Une réponse cytogénétique complète (RCyC) a été obtenue chez 70% des patients avec un délai médian de 6 mois (3-42). Une réponse moléculaire majeure (RMM) a été obtenue chez 64% des patients avec un délai médian de 18 mois (3-72). 40% des patients ont atteint une réponse moléculaire (RM) > 4 log avec un délai médian de 30 mois (6-100). Un passage à un traitement par un ITK de 2ème génération a été effectué chez 40% des patients. Les indications principales étaient l'échec à l'imatinib (53%), la rechute (11%) et la réponse sub-optimale (10%) sous traitement de première ligne. Le traitement de deuxième ligne a permis l'obtention d'une RMM et d'une RM > 4 log dans respectivement 52 % et 29% des cas.

Treatment of chronic myeloid leukemia: outcome of the tyrosine kinase inhibitors.

Entre 2013 et 2014, une évaluation moléculaire précoce selon les critères de l'ELN 2013 a été réalisée chez 20 patients parmi 24 diagnostiqués et traités au cours de cette période. Un ratio bcr-abl $\leq 10\%$ à 3 mois a été noté chez 60% des patients (12/20). Parmi les 8 patients ayant gardé un ratio $> 10\%$, 7 patients ont eu un traitement par ITK de deuxième génération à 3 mois. La survenue d'effets indésirables au traitement par ITK a été notée chez 41% des patients dont 40% d'ordre hématologique et 60% extra-hématologique dominés par l'atteinte digestive. Tous les effets indésirables étaient sans gravité majeure et étaient réversibles à l'arrêt transitoire de l'Imatinib ou au passage à un autre ITK. La toxicité a nécessité le changement du traitement chez 5 patients parmi toute la série. Nous avons eu recours à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétique chez 4 patients de notre série. L'indication de l'allogreffe était la progression en phase avancée chez 3 patients et l'échec des 3 ITK en rapport avec la présence de la mutation T315I chez 1 patient.

La SG à 5 ans de notre population était de 90% (figure 1). La phase de la maladie au diagnostic ($p=0.001$), l'obtention d'une RCyC à 12 mois ($p=0.002$) (figure 2) et la réponse ELN ($p=0.002$) avaient un impact significatif sur la SG.

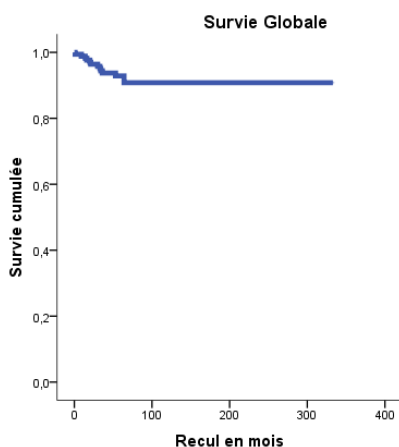


Figure 1: La Survie globale

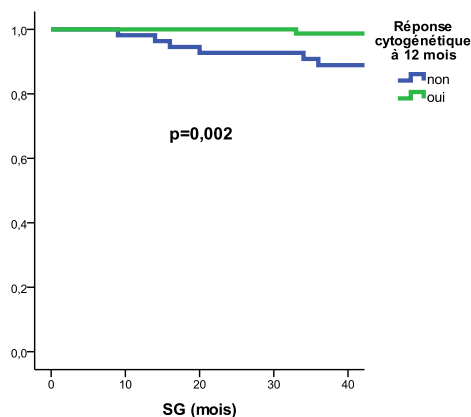


Figure 2 : Impact de la RCyC à 12 mois sur la SG

La SSE à 5 ans était de 76% (figure 3). Les facteurs prédictifs significatifs en termes de SSE étaient la RCyC à 6 mois ($p=0.006$) (figure 4) et à 12 mois ($p=0.002$) (figure 5) ainsi que la RMM à 12 mois ($p=0.032$) et à 18 mois ($p=0.04$) et la réponse ELN ($p=0.001$).

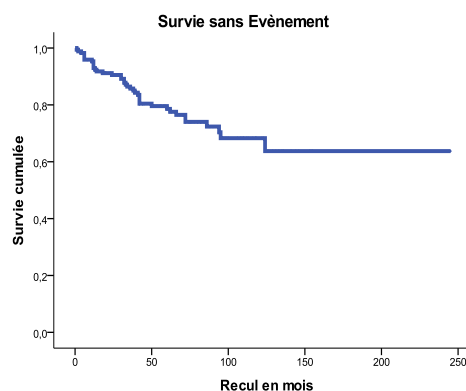


Figure 3 : Survie sans événement

La SSP à 5 ans était de 91% (figure 6). Cette dernière était significativement influencée par la phase de la maladie au diagnostic ($p=0.000$), la RCyC à 6 mois ($p=0.03$) et à 12 mois ($p=0.002$) et la réponse ELN ($p=0.002$).

Treatment of chronic myeloid leukemia: outcome of the tyrosine kinase inhibitors.

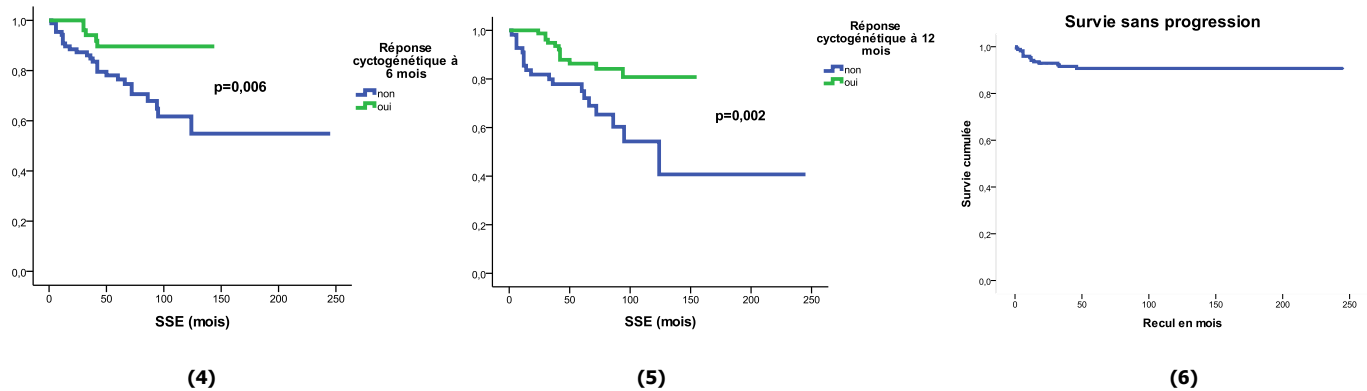


Figure 4 : Impact de la RCyC 6 mois sur la SSE

Figure 5 : Impact de la RCyC 12 mois sur la SSE

Figure 6 : Survie sans progression

Discussion :

La LMC représente 15% de toutes les leucémies [4,5]. L'âge médian au diagnostic rapporté dans la littérature est de 65 ans [6]. Notre population est relativement plus jeune avec un âge médian de 45 ans. Nous n'avons pas retrouvé de facteurs de risque potentiels chez nos patients expliquant l'âge jeune au diagnostic. La prédominance masculine retrouvée dans notre série concorde avec la littérature [7]. Comme dans notre population, plus de 90% des cas de LMC sont diagnostiqués en phase chronique [8]. L'imatinib 400 mg a reçu l'AMM dans le traitement de la LMC en phase chronique en 2002 suite à la publication de l'étude internationale randomisée IRIS [9]. Nous avons commencé à l'utiliser en Tunisie dans cette indication la même année. L'étude IRIS a porté sur 1106 cas de LMC nouvellement diagnostiqués, en phase chronique de la LMC. Cette étude a comparé les résultats de l'Imatinib 400 mg par jour par rapport à l'association Interféron α et Cytarabine faible dose. Les résultats ont conclu à la supériorité de l'Imatinib en termes de RHC, RCyC et RMM. Nos résultats avec l'Imatinib sont très satisfaisants et rejoignent ceux rapportés dans la littérature [9-11]. Pour les patients résistants ou intolérants à l'Imatinib, un passage à un ITK de deuxième génération est indiqué. Ces

ITK sont plus puissants et permettent une réponse plus précoce et plus profonde que l'Imatinib. Dans notre série, les résultats thérapeutiques obtenus avec les ITK 2 rejoignent ceux rapportés dans la littérature [12-16]. Les études ont montré que les patients qui présentaient un taux de bcr-abl à 3 mois $\leq 10\%$ avaient une meilleure SG et SSP [17]. Cependant pour un taux de bcr-abl à 3 mois $>10\%$, l'indication d'un switch précoce à un ITK2 à 3 mois ou l'attente de la réponse à 6 mois n'est pas encore bien établie. Comparativement avec la majorité des drogues utilisées dans le traitement des néoplasies, les ITK sont relativement bien tolérés. La toxicité de l'Imatinib était observée dans 41% de nos cas sans morbidité majeure. Ceci est compatible avec la littérature [18]. Avec l'avènement des ITK, la survie des patients traités pour une LMC rejoint actuellement celle de la population générale [19]. On parle même de possibilité de « guérison » et d'arrêt du traitement. L'étude STIM (2010) ayant inclus 100 patients traités par Imatinib pendant plus de 5ans avec une réponse moléculaire >5 log maintenue pendant au moins 2 ans. 40% des patients ont maintenu une réponse moléculaire complète à 1 an d'arrêt du traitement.

Treatment of chronic myeloid leukemia: outcome of the tyrosine kinase inhibitors.

Chez les 60% des patients ayant rechuté, la réintroduction de l'Imatinib a permis de nouveau une réponse moléculaire complète [20]. Depuis, plusieurs autres études ont évalué l'arrêt des ITK [21-25]. Dans notre pratique, l'arrêt des ITK chez les patients répondant aux critères de l'étude STIM est en cours d'évaluation.

Conclusions :

La leucémie myéloïde chronique, autrefois fatale a vu son pronostic basculer grâce à l'avènement d'un traitement ciblé par ITK. L'Imatinib reste le traitement standard de la LMC. La cytogénétique et la biologie moléculaire permettent un suivi précis et efficace de la réponse au traitement. Les ITK de deuxième génération améliorent les résultats des patients résistants à l'Imatinib sauf pour la mutation T315i qui nécessite soit un ITK de 3ème génération le Ponatinib ou la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le monitoring rapproché de la réponse et la détection précoce de la toxicité du traitement sont les seuls garants d'une survie sans événement d'excellente qualité. Nos résultats thérapeutiques sont très encourageants et rejoignent ceux de la littérature.

Conflict of interest: none

References:

- [1]Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*.2006; 108(6):1809-20.
- [2]Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol*.2009; 27(35): 6041-51.
- [3]Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S Et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: *Blood*.2013; 122(6): 872-84.
- [4]Sokal JE, Cox FB, Baccarani M. Prognostic discrimination in good-risk chronic granulocytic leukemia. *Blood*.1984 ;63 :789-99.
- [5]Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian MH. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*.1999; 341(3): 164-72.
- [6]Hehlmann R, A. Hocchhaus A, Baccarani M. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia. *Lancet*.2007; 370: 342-50.
- [7]Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haemato*.2009; 22:295-302.
- [8]Höglund M, Sandin F, Hellström K, Björemann M, Björkholm M, Brune M, et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood*.2013; 122(7): 1284-92.
- [9]O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*.2003; 348(11): 994-1004.
- [10]Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boqué C et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*.2014;123: 494-500.
- [11]Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rostiet G al (2014). Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with front line nilotinib or imatinib. *Blood*.2014; 123:1353-60.
- [12]Cornelison M, Kantarjian H, Cortes J, Jabbour E. Outcome of treatment of CML with 2nd generation tyrosine kinase inhibitors after Imatinib failure. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*.2011;11(1): S101-S110.
- [13]Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, Schiffer CA, Coutre P, TH. Brümmendorf TH, et al. Long-term outcome with dasatinib after Imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood*.2014; 123(15): 2317-24.
- [14]Okada M, Satake A, Kaida K, Taniguchi K, Yoshihara S, Ikegame I et al (2011). Successful treatment with Nilotinib after Imatinib failure in a CML patient with a four-way Ph chromosome translocation and point mutations in BCR/ABL gene. *Int J Hematol*.2011; 93(2): 243-6.

Treatment of chronic myeloid leukemia: outcome of the tyrosine kinase inhibitors.

- [15]Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after Imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*.2011 ; 117 :1141-5.
- [16]Giles FJ, Le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG et al (2013). Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*.2013; 27(1): 107-12.
- [17]Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*.2012; 30: 232-8.
- [18]Mughal TI, Schrieber A. Principal long-term adverse effects of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Biologics*.2010; 4: 315-23.
- [19]Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*.2016 ; 34(24): 2851-57.
- [20]Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguët F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*.2010; 11(11): 1029-35.
- [21]Yhim HY, Lee NR, Song EK, Yim CY, Jeon SY, Lee B, et al. Long-term outcomes after Imatinib Mesylate discontinuation in chronic myeloid leukemia patients with undetectable minimal residual disease. *Acta Haematol*.2016 ; 135(3): 133-9.
- [22]Mahon FX, Nicolini FE, Noël MP, Escoffre M, Charbonnier A, Rea D, et al. Preliminary report of the STIM2 study: A multicenter stop Imatinib trial for chronic phase chronic myeloid leukemia De Novo patients on Imatinib. *Blood*.2013;122(21): 654.
- [23] Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*.2013; 122(4): 515-22.
- [24]Mahon FX, Richter J, Guilhot J, Muller MC, Dietz C, Porkka K, et al. Interim analysis of a Pan European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial in chronic myeloid leukemia: The EURO-SKI study. *Blood*.2014, 124 :151.
- [25]Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, Rousselot P, Guilhot F, Gardembas M, et al. Dasatinib or Nilotinib Discontinuation in chronic phase (CP)-chronic myeloid leukemia (CML) patients (pts) with durably undetectable BCR-ABL transcripts: interim analysis of the STOP 2G-TKI study with a minimum follow-up of 12 Months – on Behalf of the French CML Group. *Blood*.2014; 124:811.



Case report

A propos d'un kyste mésentérique inhabituel.

About an unusual mesenteric cyst.

Chaouch Mohamed Ali ^{1,2*}, Chaouch Asma ^{1,2}, Nacef Karim ^{1,2}, Ghannouchi Mossab ^{1,2}, Ben Khalifa Mohamed ^{1,2}, Boudokhane Moez ^{1,2}.

1: Department of general surgery Tahar Sfar hospital MahdiaTunisia

2: College of medicine Monastir Tunisia

*Corresponding author

Correspondence to:

docmedalichaouch@gmail.com

Publication data:

Submitted: December 26,2018

Accepted: January 15 ,2019

Available Online: April 7 ,2019

This article was subject to full peer-review.

Abstract

The Textiloma is secondary to the omission and retaining of textile foreign bodies following surgical procedures. It is still one of the most frequent medical errors. Different clinical presentations and complications have been reported worldwide. hereby we report a case of intra-abdominal Textiloma diagnosed nine year after open cholecystectomy presenting as huge abdominal cyst.

Key words: Textiloma; Abdominal mass; imaging; Surgery.

Introduction :

Le Textilome est une lésion secondaire à l'omission d'un corps étranger de nature textile lors d'une intervention chirurgicale. C'est une complication post opératoire rare, la fréquence rapportée dans la littérature est de 1/1000 à 1/10000 intervention [1]. Le Textilome est plus fréquemment observé suite à une chirurgie abdominale mais peut compliquer tous types d'interventions. Le diagnostic est souvent difficile et tardif à cause d'une symptomatologie variée et non spécifique. Son traitement est chirurgical. Nous rapportons un cas de Textilome diagnostiqué neuf ans après une cholécystectomie par voie sous-costale chez un patient repris en charge pour une volumineuse masse kystique intra-abdominale.

Observation :

Il s'agissait d'un homme âgé de 55 ans aux antécédents de cholécystectomie faite neuf ans au paravent par voie sous costale droite. Lors d'une consultation pour reflux gastro-œsophagien, une masse abdominale était découverte à l'examen clinique. Cette masse faisant 30 cm de grand axe. Elle était de consistance ferme indolore. Les résultats des explorations biologiques ont montré une CRP à 80 mg/l et une sérologie hydatique négative. L'échographie et la tomodensitométrie abdominales ont objectivé une volumineuse masse kystique intra-abdominale dont l'épicentre est mésentérique latéralisé à droite. Cette masse à paroi propre hétérogène et refoulant les structures digestives avoisinantes restait sans modification après injection de produit de contraste (Figure 1).

A propos d'un kyste mésentérique inhabituel.

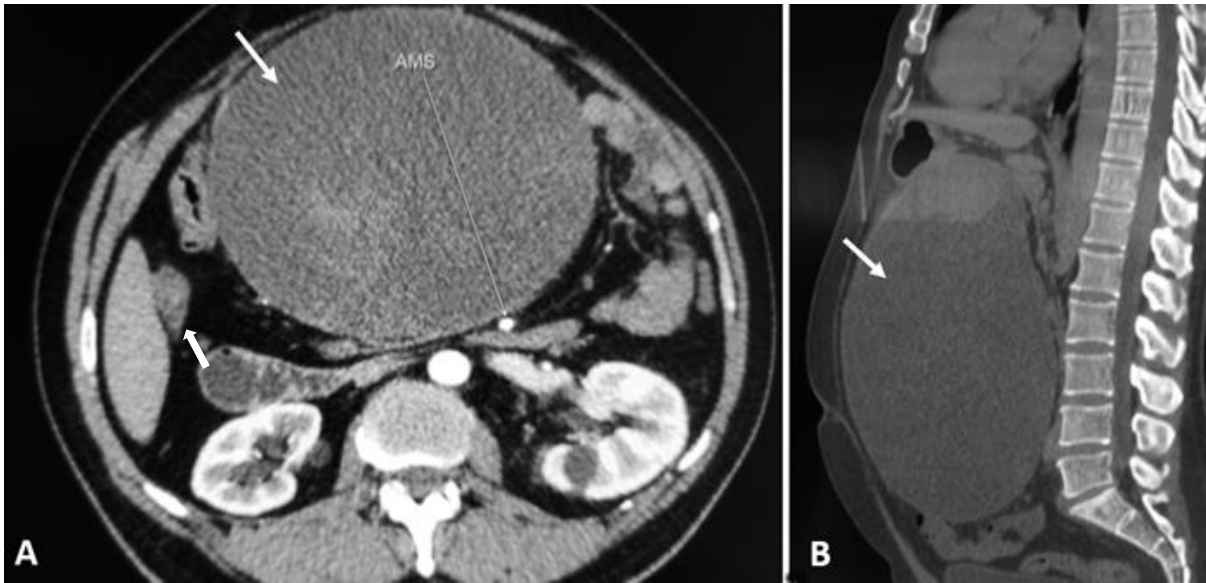


Figure1 : Figure 1 : Une coupe axiale (A) et une coupe sagittale (B) de la TDM Abdominale objectivant une masse abdominale kystique faisant 30 cm de grand axe d'allure hétérogène ne prenant pas le contraste.

Le diagnostic évoqué était celui d'un kyste mésentérique compliqué. Le patient avait été opéré par voie médiane xipho-pubienne. En peropératoire ; Il s'agissait d'une masse liquidienne enkystée adhérente au mésocolon transverse. Une résection a kyste fermé avait été pratiquée sans incidents. Les suites opératoires étaient simples. L'examen macroscopique de la pièce opératoire avait montré une masse à paroi épaisse et scléreuse à contenu hémorragique renfermant deux compresses (Figure 2). L'examen histologique a montré des débris de fils entourés par une réaction géantocellulaire à corps étranger avec présence de cristaux de cholestérol.

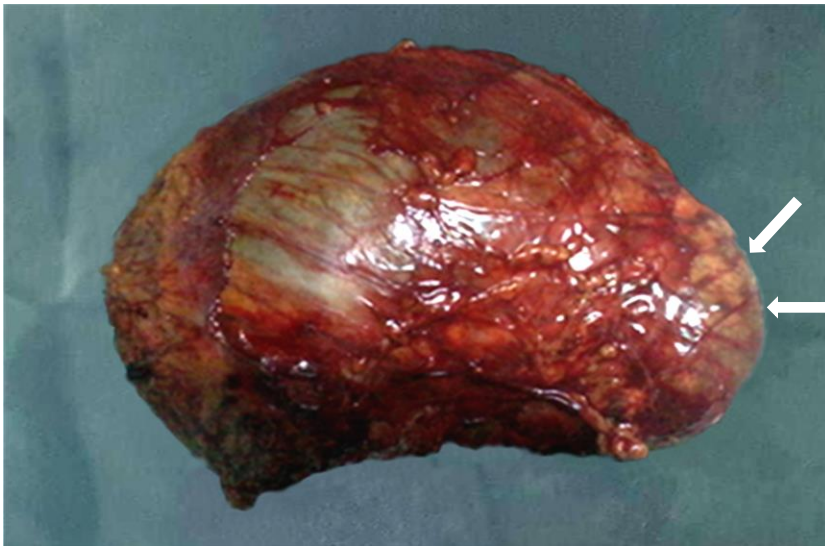


Figure 2 : Vue macroscopique de la pièce opératoire montrant l'enkystement des compresses et la formation d'une masse à paroi propre et à contenu hémorragique

Discussion :

Le terme Textilome signifie la présence d'une réaction inflammatoire induite par un corps textile au contact des tissus. C'est une complication post opératoire rare et ubiquitaire dans l'organisme [2]. Son incidence varie de 0.001 à 0.01%. Le Textilome peut compliquer les suites pour tous les types de chirurgie : abdominale (52%), gynécologique (22%), urologique et cardio-vasculaire (10%), orthopédique (6%) [3,4]. Sur le plan anatomopathologique, les fibres de textile omises peuvent provoquer deux types de réactions : soit une réaction de type à corps étranger dès le 8ème jour avec organisation de la fibrose à partir du 13ème jour donnant la forme enkystée. Soit une prédominance de la réaction exsudative donnant l'abcès qui peut se fistuliser à la peau [4]. La première forme est souvent asymptomatique et de découverte fortuite plusieurs années après l'acte opératoire. Pour la deuxième ; la symptomatologie est toujours bruyante dès les premiers jours postopératoires. L'enkystement du Textilome reste une entité très rare [4,5]. Le diagnostic est souvent difficile. L'échographie peut orienter le diagnostic en mettant en évidence une masse hétérogène d'allure kystique, bien encapsulée avec un cône d'ombre postérieur, avec présence de multiples bulles d'air extra-digestives ou intra-lésionnelles. Les mailles du matériel textile sont rarement observées [6]. Le scanner peut contribuer au diagnostic en objectivant une masse hétérogène bien limitée, à paroi dense avec un aspect interne ondulé caractéristique [7,8]. Le scanner permet en outre une étude exhaustive de la cavité abdominale à la recherche de complications. L'IRM pourrait être plus spécifique vue sa performance dans l'étude des masses inflammatoires [9]. Cependant, malgré la disponibilité des moyens d'investigation, l'évolution patente de cette entité fait de la chirurgie et l'étude histologique une étape cruciale pour le diagnostic [10].

Conclusion :

Notre présentation illustre encore un autre cas de Textilome de découverte très tardive. Il s'agit d'un diagnostic à évoquer devant toute masse kystique intrapéritonéale chez un patient déjà opéré. Le couple scanner-IRM a un grand intérêt dans le diagnostic positif et pour redresser la conduite à tenir. Le traitement est chirurgical. La prévention est basée sur le compte des compresses et des champs par le chirurgien au début et à la fin de l'intervention chirurgicale, l'utilisation de compresses marquées et la radiographie sur table opératoire en cas de doute.

Conflit d'intérêt : aucun

Références :

- [1] J Turgut M, Akhaddar A, Turgut AT. Retention of Nonabsorbable Hemostatic Materials (Retained Surgical Sponge, Gossypiboma, Textiloma, Gauzoma, Muslinoma) After Spinal Surgery: A Systematic Review of Cases Reported During the Last Half-Century. *World Neurosurg.* 2018; 116:255-67.
- [2] Akhaddar A, Baallal H, Elktaibi A. Abscess due to textiloma (gossypiboma: Retained surgical cottonoid). *Surgical neurology international.*2018;9:70.
- [3] Patrini D, Gulamhussein MA, Pellegrino P, Redaelli M, Pararajasingham J, Lawrence D, Panagiotopoulos N. A retained foreign body granuloma mimicking a left ventricular psuedoaneurysm. *Int J Surg Case Rep.* 2016; 28:57-59.
- [4] Erguibi D, Hassan R, Ajbali M, Kadiri B. Abdominal textiloma, about a case. *The Pan African medical journal.* 2015; 21:244.
- [5] Fouelifack FY, Fouogue JT, Fouedjio JH, Sando Z. A case of abdominal textiloma following gynecologic surgery at the Yaounde Central Hospital, Cameroon. *Pan Afr Med J.* 2013; 16: 147.
- [6] Rehman A, Ul-Ain Baloch N, Awais M. Gossypiboma (Retained Surgical Sponge): An Evidence-Based Review. *Open J Surg.* 2017;1: 008-014.
- [7] O'Connor AR, Coakley FV, Meng MV, Eberhardt S. Imaging of retained surgical sponges in the abdomen and pelvis. *American journal of roentgenology.* 2003 ;180(2):481-89.
- [8] Soares FV, Vicentini L, Dell Aringa AR, De Paula e Silva LC. Textiloma in abdominal cavity: 35 years later. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2013; 26:74-77.
- [9] Kaplan M, Ibrahim H. A new complication of retained surgical gauze: development of malignant brous histiocytoma. Report of a case with a literature review. *W J Surg Oncol.* 2012; 10:139.
- [10] Yildirim S, Tarim A, Nursal TZ, Yildirim T, Caliskan K, Torer N, et al. Retained surgical sponge (gossypiboma) after intraabdominal or retroperitoneal surgery: 14 cases treated at a single center. *Langenbecks Arch Surg.* 2006; 391:390-95.



Case report

Bilateral posterior fracture-dislocation of the shoulder after epileptic seizures: A case report.

Layouni Saoussen ^{1,2*}, Naija Salma ^{1,2}, Hassine Anis ^{1,2}, Douma Rabiaa ^{1,2}, Ben Amor Sana ^{1,2}.

1: Department of neurology
Sahloul hospital Sousse Tunisia

2: College of medicine Sousse
Tunisia

***Corresponding author**

Correspondence to:

saoussenlayouni@yahoo.fr

Publication data:

Submitted: January 10 ,2019

Accepted: January 27,2019

Available Online: April 7,2019

This article was subject to full
peer-review.

Introduction:

Bilateral shoulder dislocation is a rare entity usually caused by sports injuries, electrical shock, or electroconvulsive therapy. Epileptic seizures account in less than 2% of cases [1]. Almost always posterior, bilateral shoulder dislocation is usually due to unbalanced tonic muscles contraction and may be associated with fracture of the upper end of the humerus [2]. The diagnosis is made by pertinent clinical examination and appropriate standard X ray requests and may easily be missed. Delayed management may lead to irreversible sequelae. We report a case of 46-year-old male who sustained bilateral posterior shoulder fracture-dislocation following epileptic seizures. The aim is to highlight diagnosis circumstances and the results of the management.

Case presentation:

A 46-year-old man was admitted to the department of neurology for disability of both upper limbs. The patient was complaining of severe pain and inability to move both arms. His history revealed an episode of long generalized epileptic seizure happened 45 days ago. Initial physical examination, revealed severely restricted motion on both shoulders and normal neurologic status. Standard X-ray revealed fractures of the right upper end of the humerus with posterior bilateral dislocation (Figure1). CT scan ruled out glenoid injuries in both shoulders but revealed a porencephalic cavity of left parietal lobe in the brain study. Pain was relieved, and carbamazepine 500mg twice daily was initiated. Bilateral Close reduction was first performed. The patient underwent surgical treatment according to Mc Laughlin technique few days later.

Both arms were immobilized for one month in a broad arm sling. A progressive active and passive physiotherapy was started with pendulum exercises, forward flexion and abduction. A physiotherapy program of muscle re-enforcement program was carried for the next 4 weeks. The recovery was uneventful. The follow up at six months showed full recovery of the motility and the absence of any recurrence. The X-ray of shoulders showed a complete healing. (Figure 2).

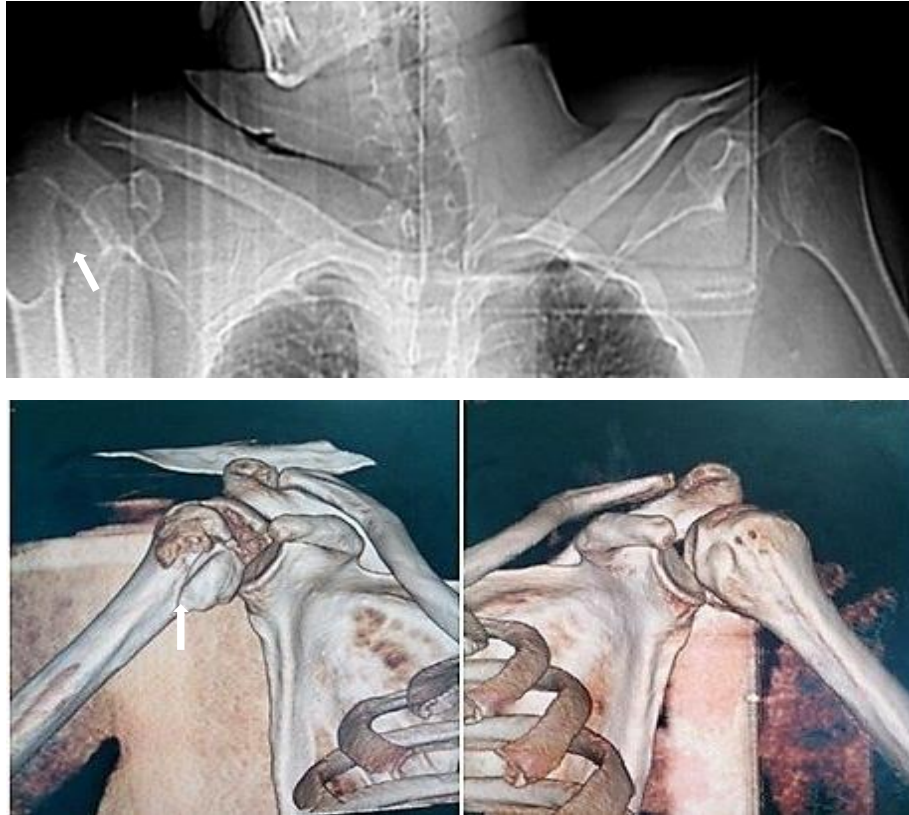


Figure1: fracture of the right upper end of the humerus with posterior bilateral dislocation



Figure 2: treatment result followed up at 6 months

Discussion:

Posterior shoulder dislocations are usually seen in high-energy trauma. Epileptic seizures, electrocution, and electroconvulsive therapy were rarely described as unique cause. Bilateral involvement caused by generalized tonic seizures was always described in previously known epileptic patient [3]. The mechanism of shoulder injury during a seizure involves a violent contraction of the medial rotator muscles which remain unbalanced by the lateral rotator's forces. Posterior fracture-dislocation is usually due to an increased stress on the notched anatomical neck against the glenoid during long contractions [4,5]. Different kinds of fractures have been described in association with shoulder dislocation. However, there is no specific classification available [6]. Posterior dislocation of the shoulder is initially misdiagnosed in 50 to 80% of cases. Patients usually have enough motion and minimally palpable humeral displacement. This leads the clinician for inappropriate imaging request and decrease the chance to confound the dislocation diagnosis. However, a careful clinical examination should always suspect it for known mechanisms using dedicated shoulder protocol with high suspicion index [7,8].

The inspection of a patient with shoulder posterior dislocation reveals a prominent coracoid and anterior glenohumeral void caused by the posterior position of the humeral head. The examination of the shoulder shows a limitation in the range of motion respecting passive external rotation and abduction due to the impaction humeral head against the posterior glenoid rim [9]. Posterior dislocation may be missed initially on conventional frontal radiographs in 50% of cases, as the humeral head could appear normally aligned with the glenoid. An axillary view is a preferred view for diagnosis. Alternatively, a Velpeau, Wallace or scapular Y views can be useful [10-12]. Cross-sectional imaging (CT or MRI) is often used to assess articular surface injuries (reverse Hill-Sachs lesion), glenoid injuries (reverse Bankart lesion) or ligamentous injuries. This assessment is mandatory before surgical management [13]. The diagnosis delay leads to increased morbidity. Posterior dislocation usually produces an impression fracture on the anterior aspect of the humeral head. The fracture can propagate and damage the articular cartilage. This may lead to and eventual from impaired blood flow to the humeral head can lead to osteoarthritis and avascular necrosis of the humeral head. Only early diagnosis can reduce the risk of these complications [14]. Our patient had none despite late management. Treatment options are various. The indication depends on several factors. The age of the patient, the size of the humeral head defect, unilateral or bilateral nature, the degree of instability and the duration of dislocation are important factors to consider before the decision. Treatment modalities include rotational osteotomy of the proximal humerus, transposition of the subscapularis tendon or the lesser tuberosity into the defect, or bone grafting. Shoulder arthroplasty should be reserved for large defects and neglected dislocations [15-17].

Conclusion:

Our patient is another case of missed bilateral shoulders fracture-dislocation. He was treated with modified McLaughlin Procedure and physiotherapy. This technique consists of transplanting the lesser tuberosity with the attached subscapularis tendon into the anteromedial defect. This technique It provided a good stability, immediate active motion restoration, and allowed a quick socio-professional reinsertion.

Conflict of interest: none

References:

- [1] J Kasha S, Bandari G. Bilateral Posterior Fracture-Dislocation of Shoulder Following Seizures Secondary to Cavernous Sinus Venous Thrombosis - A Rare Association. *Orthop Case Rep.* 2018; 8:49-52.
- [2] Gurzi MD, De Meo D, Pugliese M, Di Giorgio L, Persiani P, Villani C. Bilateral posterior fracture-dislocation of the shoulder after epileptic seizure. *Trauma Case Rep.* 2017; 13:35-41.
- [3] Sharma A, Jindal S, Narula MS, Garg S, Sethi A. Bilateral Asymmetrical Fracture Dislocation of Shoulder with Rare Combination of Injuries after Epileptic Seizure: A Case Report. *Malays Orthop J.* 2017; 11:74-76.
- [4] Connor-Read L, Bloch B, Brownlow H. A missed orthopaedic injury following a seizure: a case report. *J Med Case Rep.* 2007; 1:20.
- [5] Mnif H, Koubaa M, Zrig M, Zrouf S, Amara K, Bergaoui N, et al. Bilateral posterior fracture dislocation of the shoulder. *Chir Main.* 2010; 29:132-34.
- [6] Chalidis B, Papadopoulos P, Dimitriou C. Reconstruction of a missed posterior locked shoulder fracture-dislocation with bone graft and lesser tuberosity transfer: a case report. *J Med Case Rep.* 2008; 2:260.
- [7] Pushpakumara J, Sivathiran S, Roshan L, Gunatilake S. Bilateral posterior fracture-dislocation of the shoulders following epileptic seizures: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes.* 2015; 8:704.
- [8] Sharma D, M K, R NA, Poduval M, Patro DK Asymmetrical Fracture Dislocation of Shoulder - A Case Report and Review of Literature. *J Orthop Case Rep.* 2013; 3:19-22.
- [9] Amir MA, Alenazi B, Wyse RK, Tamimi W, Kujan O, Khan T, Alenzi FQ. Neglected Bilateral Posterior Shoulder Fracture Dislocation in an Uncontrolled Seizure patient. *Pak J Med Sci.* 2015; 31:1018-20.
- [10] Kowalsky MS, Levine WN. Traumatic posterior glenohumeral dislocation: classification, pathoanatomy, diagnosis, and treatment. *Orthop Clin North Am.* 2008; 39:519-33.
- [11] O'Neill D, Nair JR, Binyamin KA. Simultaneous bilateral posterior fracture dislocation of the shoulders in a young man with unexpected severe vitamin D deficiency. *Int J Gen Med.* 2012; 5:399-402.
- [12] Aparicio G, Calvo E, Bonilla L, Espejo L, Box R. Neglected traumatic posterior dislocations of the shoulder: controversies on indications for treatment and new CT scan findings. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc.* 2000; 5:37-42.
- [13] Sunku N, Kalaiah K, Marulasidappa G, Gopinath P. Bilateral Anterior Fracture-Dislocation of Shoulder Joint- A rare case with Delayed Presentation. *J Orthop Case Rep.* 2012; 2:7-9.
- [14] Uppal HS, Robinson PW, Packham I, Crowther M. The management of bilateral posterior fracture dislocations of the shoulder: a case series illustrating management options. *Shoulder Elbow.* 2016; 8:111-7.
- [15] Elmali N, Tasdemir Z, Saglam F, Gulabi D, Baysal O. One-stage surgical treatment of neglected simultaneous bilateral locked posterior dislocation of shoulder: a case report and literature review. *Eklemler Hastalik Cerrahisi.* 2015; 26:175-80.
- [16] Jagath P, Sivagamaroobasanthari S, Lasantha R, Saman G. Bilateral posterior fracture-dislocation of the shoulders following epileptic seizures: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes.* 2015; 8:704.
- [17] Konda SR, Fisher N, Gage M, Egol KA. Posterior Fracture Dislocation of the Shoulder: A Modified McLaughlin Procedure. *J Orthop Trauma.* 2017;31 Suppl 3: S36-S37.



Images in clinical practice

Spinal Osteoid Osteoma and scoliosis: who is the painful?

Jlalia Zied ^{1,3*}, Kaffel Dhia ^{2,3}.

1: pediatric Orthopedics department, Kassab Institute of orthopedic surgery, Tunis, Tunisia

2: Rheumatology department, Kassab Institute of orthopedic surgery, Tunis, Tunisia

3: College of medicine Tunis, Tunisia

***Corresponding author**

Correspondence to:

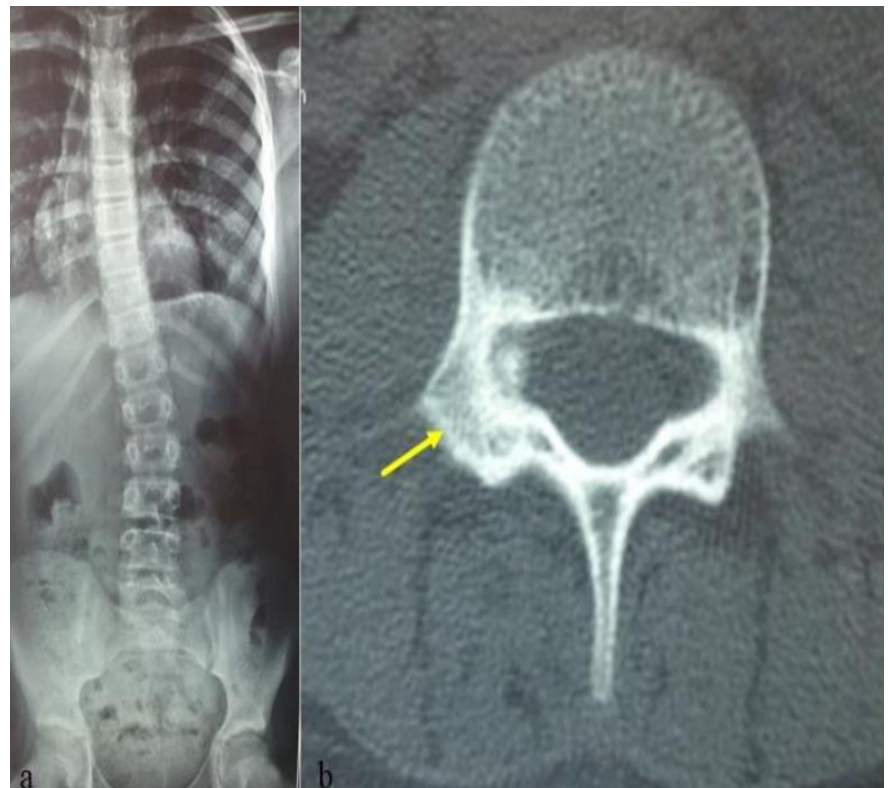
jlalia.zied@gmail.com

Publication data:

Submitted: January 2 ,2019

Accepted: January 25 ,2019

Available Online: April 7,2019



Case presentation:

Ten-year-old girl was referred to our clinic for back pain and stiffness of the spine. X-ray of the spine showed a dorsal scoliosis with no other abnormality (figure 1a). Computed Tomography (CT) showed the nidus in right pedicle of the 3rd lumbar vertebra (figure 1b). The diagnosis of Osteoid osteoma was retained and confirmed after surgical resection and pathological examination. Osteoid osteoma (O.O) accounts for 10 % to 20 % of benign bone tumors [1]. Up to 25% of all O.O are found in the spine. Two thirds of spinal O.O manifest as painful scoliosis [2]. The diagnosis of the tumor is usually delayed because easily missed on standard X-ray investigation. Systematic CT or MRI with dynamic contrast would be recommended for young patients presenting with painful scoliosis [3].

This article was subject to full peer-review.

Conflict of interest: none

References:

[1] J Zhang H, Niu X, Wang B, He S, Hao D. Scoliosis secondary to lumbar osteoid osteoma: A case report of delayed diagnosis and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2016 ;95: e5362.

[2] Balioglu MB, Albayrak A, Atici Y, Sokucu S, Tacal MT, Kaygusuz MA. The effect of simple local resection on pain and scoliotic curve in patients with scoliosis secondary to osteoid osteoma and osteoblastoma in the spine. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2016; 50:330-38.

[3] Mahmoudi A, Khattala K, Rami M, Elmadi A, Lamiae C, Youssef B, et al. Scoliosis revealing an osteoid osteoma. *Pan Afr Med J*. 2013; 14:58.

JUNIOR MEDICAL RESEARCH JOURNAL

JUNIOR MEDICAL RESEARCH JOURNAL

