

MİYELODİSPLASTİK SENDROMDA TALİDOMİD KULLANIMINA BAĞLI VENÖZ TROMBOEMBOLİZM: OLGU SUNUMU

VENOUS THROMBOEMBOLISM DUE TO THE USE OF THALIDOMIDE IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME: CASE REPORT

Şule TAŞ GÜLEN¹, İrfan YAVAŞOĞLU²

¹Adnan Menderes Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Aydın, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, Aydın, Türkiye

Anahtar sözcükler: Miyelodisplastik Sendrom, Venöz Tromboembolizm, Talidomid

Key words: Myelodysplastic Syndrome, Venous Thromboembolism, Thalidomide

Geliş tarihi: 12 / 02 / 2016

Kabul tarihi: 24 / 02 / 2016

ÖZET

Talidomid Multipl Miyelom ve düşük risk miyelodisplastik sendrom tedavisinde kullanılan immünmodülatör bir ajan olup, Venöz Tromboemboli riskini arttırmaktadır. Olgumuz 77 yaşında kadın hasta olup, 2 yıldır düşük risk Miyelodisplastik Sendrom tanısı ile Talidomid kullanmaktaydı. Ani başlayan dispne ve göğüs ağrısı sonrası çekilen Toraks Bilgisayarlı Tomografide sağ ana pulmoner arter ile sol üst ve alt lob arter dallarında trombus, alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografide ise bilateral akut-subakut derin ven trombus saptandı. B-tip Natriüretik peptid (BNP), Troponin normal olup, ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren patoloji saptanmadı. Düşük mortalite riskli Pulmoner Tromboemboli kabul edilen hastaya enoksaparin ve oral warfarin tedavisi verilerek taburcu edildi. Talidomid tedavisi kesildi. Bu yazıda Talidomid kullanımına bağlı gelişen ve nadir görülen Venöz Tromboembolizm vakası sunulmuştur.

SUMMARY

Thalidomide is an immunomodulatory agent used in the treatment of multiple myeloma and low risk myelodysplastic syndrome and it has an increasing affect for venous thromboembolism. Our case is a 77 year old female patient who was using thalidomide for 2 years with the diagnosis of low-risk myelodysplastic syndrome. Chest computed tomography done after sudden onset of dyspnea and chest pain determined thrombus in the right main pulmonary artery and in the left upper and lower lobe pulmonary arteries and venous doppler ultrasonography revealed acute and sub-acute deep vein thrombosis in bilateral lower extremity. B-type natriuretic peptide (BNP) and troponin were normal. Echocardiography did not show any right ventricular dysfunction pathology. Patient who was accepted as 'Pulmonary Thromboembolism with low mortality risk' was given enoxaparin and oral warfarin therapy. Thalidomide therapy was stopped. In this paper a rare case of venous thromboembolism due to the use of thalidomide is reported

GİRİŞ

Pulmoner tromboembolizm (PTE), bacak derin venleri başta olmak üzere tüm venlerde oluşabilen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arterleri ve/veya dallarını tıkamasıyla oluşan mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Derin ven trombozu (DVT) ile birlikteliği sık olup Venöz tromboembolizm (VTE) terimi, bu iki hastalığın birlikteliğini ifade etmek için kullanılır. VTE'nin yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır. PTE'nin mortalitesi tedavi edilmemiş olgularda yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer.

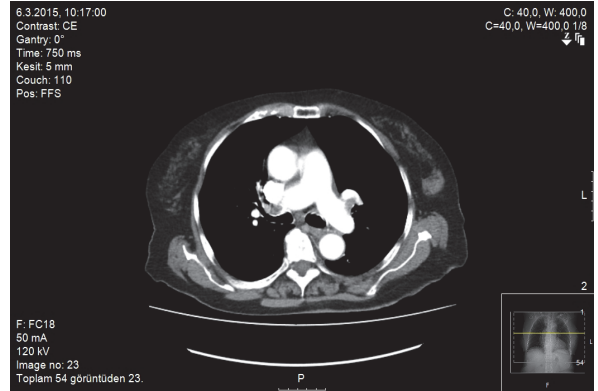
PTE'nin sık bilinen nedenleri arasında yakın zamanda geçirilmiş cerrahi, travma, immobilizasyon, gebelik olmakla birlikte iken, ilaç kullanımının da emboli riskini arttırabileceği gösterilmiştir (1). Talidomid Multipl Miyelom (MM) ve düşük risk miyelodisplastik sendrom (MDS) tedavisinde kullanılan antisitokin, antintegrin, antianjiyogenik, immünmodülatör bir ajan olup VTE riskini arttırmaktadır (2,3).

Bu makalede talidomid kullanımına bağlı olarak nadir görülen venöz tromboembolizm olgusu sunulmuştur.

OLGU

Ani başlayıp giderek artan nefes darlığı ve göğüs ağrısı yakınması olan 77 yaşında kadın hastanın Hematoloji polikliniğinde çekilen kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisinde sağda ana pulmoner arterde, solda üst ve alt lob arterlerinde trombüs ile uyumlu dolum defekti ile sol linguler segmentte lineer atelektazi saptanmış (Resim1). Kliniğimizde görülen hastanın fizik muayenesinde bilateral pretibial ödem ve bacak ön ve arka yüzünde vasküler izlerde belirginleşme haricinde patolojik bulgusu yoktu. Alt ekstremitte Venöz Doppler Ultrasonografisinde bilateral akut-subakut derin ven trombüs saptandı. Laboratuvar değerlerinde, Hemoglobin 10,2 g/dl, hematokrit %33,6, lökosit 5710/mm³, trombosit 480.000, LDH 819 U/L ve D-Dimer 1830 ng/ml

yüksek, ProBNP ve Troponin ise normal sınırlarda idi. Ekokardiyografide 2. dereceden Triküspit yetmezliği, sistolik pulmoner arter basıncı 40 mmHg olup sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren patoloji saptanmadı. İncelemeler sonucu "düşük mortalite riskli PE" kabul edilen olguya enoksaparin 0,6 ml 2x1 ve oral warfarin tedavisi verildi (1). Warfarin dozu terapötik aralığa ulaşıncaya enoksaparin tedavisi kesildi.



Resim 1. Tanı anındaki kontrastlı Toraks Bilgisayarlı Tomografisi-1

Etyoloji araştırıldığında immobilizasyon, cerrahi ya da aktif malignite gibi edinsel bir risk faktörü yoktu. Hastanın MDS tanısı ile 2 yıldır Talidomid kullanmakta olduğu öğrenildi. Talidomid tedavisi kesildi. Venöz embolide genetik değerlendirme için bakılan Protrombin G20210A, FV Leiden mutasyonları negatif saptandı. Akut tromboz nedeniyle protein C, S ve antitrombine bakılmadı. Talidomid kullanımına bağlı gelişen VTE olgusu olarak değerlendirildi. Şikayetleri düzelmesi üzerine oral warfarin tedavisi ile taburcu edilen olgu halen kliniğimizde takiptedir.

TARTIŞMA

Myelomda talidomid kullanımı ile tromboz gelişimi iyi bilinmektedir. MDS için veriler kısıtlıdır. MDS hastalarında çoğu kez trombosit sayısı düşüktür ve hastalar kanamaya eğilimlidir.

MDS kemik iliğinin progresif yetmezliği sonucu sitopeni ile karakterize, heterojen hematolojik bir bozukluktur. Günümüzde allojenik hematopoetik kök hücre nakli, uzun süreli remisyona için tek tedavi seçeneğidir (4). Palyasyonda MDS'li hastaların çoğunun tedavisinde ki amaç, yaşam kalitesini arttırmak ve Akut Miyeloid Lösemiye progresyonu azaltmaktır (5). Talidomid antisitokin, antiintegrin, antiangiogenik, immünmodülatör bir ajan olup, tümör hücreleri için antiproliferatif ve proapoptotik etkisi vardır (2,3). Talidomid, düşük risk MDS hastalarında anemi ve uzun süreli sağ kalımı sağlamak amacıyla tek başına ya da deksametazon ile birlikte kullanılmaktadır (2,5). Hastamız da MDS tanısı ile 2 yıldır Talidomid kullanmaktaydı.

Talidomid kullanımı özellikle multipl miyelom hastalarında olmakla beraber diğer hastalarda da VTE riskini artırır (6). Patogenez ile ilgili birkaç hipotez öne sürülmüştür. Talidomid ile tedavinin ilk ayında trombomodülün seviyelerinde geçici azalma sonucu venöz emboli gelişebileceği düşünülmektedir. Doksorubisin gibi sitotoksik ajanla hasar sonrası endotelial hücre PAR-1 ekspresyonu ise bir diğer hipotezdir (3). Advers İlaç Olayları ve Raporlar Araştırma (RADAR) projesinde, talidomid ile kemoterapi ve / veya deksametazon verilen

kanserli hastalarda 1998-2006 yılları arasında 695 VTE vakası raporlanmıştır (7).

Ahamed ve arkadaşları, talidomid ile birlikte metilprednizolon tedavisi alan, buna bağlı olarak bizim olgumuza benzer olarak VTE gelişen refrakter eritema nodosum leprali (ENL) olgularını bildirmişlerdir. Talidomidin özellikle steroid ile birlikte verildiğinde tromboz riskini arttırdığını ve bu olgulara tromboprofilaksi verilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (8).

Talidomid semptom kontrolünde tek başına kullanıldığında tromboprofilaksiyi gerektirecek yeterli kanıt yoktur ancak yine de VTE riski nedeniyle yakın takip önerilir. Talidomid yüksek doz deksametazon ve/veya antrasiklin bazlı kemoterapiler ile kullanıldığında yüksek tromboz riski nedeniyle tromboprofilaksi önerilir (2,6,9). Bu olgularda özellikle D-dimer takipleri tromboz gelişimi açısından yardımcı olabilir (10). Olgumuz 2 yıldır Talidomid tedavisi ile stabil olup VTE profilaksisi almıyordu.

Özetle; normal trombosit sayısına sahip olgumuz, talidomid kullanımına bağlı gelişen nadir VTE vakası olup, talidomid tedavisi sırasında trombosit sayısı normal hastalarda VTE riski düşünülmesi ve tromboprofilaksi seçeneği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Uzlaş Raporu; 2015.
2. Prommer EE, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Thalidomide. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2011; 41(1): 140-5.
3. Palumbo A, Palladino C. Venous and arterial thrombotic risks with thalidomide: evidence and practical guidance. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2012; 3(5): 255 -66.
4. Tefferi A, Vardiman JW. Mechanisms of Disease - Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1872-85.
5. Chung CY, Lin SF, Chen PM, Chang MC, Kao WY, Chao TY, et al. Thalidomide for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome in Taiwan: Results of a Phase II Trial. *Anticancer research* 2012; 32: 3415-20.
6. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98(5): 1614-5.
7. Bennett CL, Nebeker JR, Lyons AE, Samore MH, Feldman MD, McKoy JM, et al. The Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *JAMA* 2005; 293: 2131-40.

8. Ahamed R, Bandula W, Chamara R. An unexpected case of venous and pulmonary thrombo-embolism in a patient treated with thalidomide for refractory erythema nodosum leprosum: a case report. *Thrombosis Journal* 2011; 9: 1-4.
9. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(34): 5490-505.
10. Kovacs MJ, Davies GA, Chapman JA, Bahlis N, Voralia M, Roy J, et al. Thalidomide-prednisone maintenance following autologous stem cell transplant for multiple myeloma: effect on thrombin generation and procoagulant markers in NCIC CTG MY.10. *Br Haematol* 2015; 168(4): 511-7.

Yazışma Adresi:

Dr. Şule Taş Gülen
Adnan Menderes Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
ABD, Aydın, Türkiye
dr_suletas@yahoo.com.tr
