

Yaşamı Tehdit Eden Sistemik Lupus Eritematozus Vakasında Rituksimab Tedavisi

Cemile PEHLİVANOĞLU*, İlmay BİLGE*, Bağdagül AKSU*, Alev YILMAZ*, Zeynep YÜRÜK YILDIRIM*, Yasin YILMAZ*, Işın KILIÇASLAN**, Sevinç EMRE*

Yaşamı Tehdit Eden Sistemik Lupus Eritematozus Vakasında Rituksimab Tedavisi

Sistemik Lupus Eritematozus, heterojen otoinflamatuar bir hastalıktır. Patofizyolojisinde genetik nedenlerin yanında çevresel multifaktöryel etkenler suçlanmıştır. B hücrelerinin aşırı aktivasyonunun lupus patofizyolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Çocuklarda tedavisinde steroidler ve immunsupresif ajanlar kullanılmaktadır. Rituksimab, B lenfositlerin CD20 antijenlerine karşı geliştirilen bir biyolojik ajandır. B hücrelerine bağlı otoinflamatuar hastalıklarda etkin olduğu gösterilmiştir. Bu makalede, ciddi komplikasyonları olan ve diğer immunsupresif tedavilere yanıt vermeyen sistemik lupus eritematozus tanılı çocuk vakasında rituksimab tedavisi deneyimi paylaşılacaktır.

Anahtar kelimeler: Sistemik Lupus Eritematozus, rituksimab, immunsupresif ajanlar

Çocuk Dergisi 2015; 15(3-4):107-110

Rituximab Treatment of A Case with Life-Threatening Systemic Lupus Erythematosus

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a heterogeneous autoinflammatory disease. Genetic and environmental multifactorial agents have been implicated in its pathophysiology. Hyperactivation of B cells has been demonstrated to play a central role in SLE pathophysiology. Steroids and immunosuppressive agents are administered in the treatment of children. Rituximab is a biologic agent developed against CD20 antigens of B cells. It has been shown that rituximab is effective in B cell-dependent autoinflammatory diseases. In this paper, we will share our experience about rituximab treatment of a pediatric case with the diagnosis of lupus erythematosus with severe complications and unresponsive to other immunosuppressive therapies.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus (SLE), rituximab, immunosuppressive agents

J Child 2015; 15(3-4):107-110

GİRİŞ

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), birden fazla sistemin tutulduğu, yaygın vasküler ve bağ dokusu inflamasyonu ile giden etiyolojisi netlik kazanmayan otoimmün bir hastalıktır. Çocukluk çağında ender görülmekle birlikte, ergenlikten sonra sıklığı artmaktadır (en sık 13-40 yaş arası) ⁽¹⁾. Tüm lupus vakalarının %15-20'si çocukluk çağında görülmektedir. Kız çocuklarında erkeklere oranla üç kat daha fazla görülmektedir ⁽²⁾.

Çocukluk çağı başlangıçlı lupus vakalarında kompli-

kasyonlar (nörolojik, hematolojik ve renal) erişkinlere göre daha fazla görülmektedir ⁽³⁾. Ayrıca çocukluk çağı Lupus hastalığı, ani başlangıçlı, daha ciddi seyirli ve böbrek tutulumu (akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı) daha fazla olmaktadır ⁽⁴⁾. Son 30 yılda, lupus tanılı çocukların sağ kalımı önemli oranda artmıştır. Bu sağ kalımın artmasında en önemli etkenlerden birisi de yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasıdır. Siklofosamid, mikofenolat mofetil (MMF), takrolimus ve rituksimab gibi immunsupresif ajanların kullanımı ile sağ kalım oranı %90-95'e çıkmıştır ⁽⁴⁾.

Bu makalede, yaşamı tehdit eden çocukluk çağı sistemik lupus eritematozus tanılı hastada, rituksimab tedavisinin sonucu paylaşılmıştır.

VAKA SUNUMU

On altı yaş erkek hasta, 10 yaşındayken hâlsizlik, eklem ağrısı ve yüzünde döküntü ile başvurdukları

Alındığı tarih: 21.03.2016

Kabul tarihi: 10.05.2016

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Cemile Pehlivanoğlu, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Fatih, 34098 Çapa / İstanbul
e-posta: dr.cemilep@yandex.com

hastanede yapılan fizik muayenesinde malar raş, oral ülserler, artrit bulguları ve laboratuvar tetkiklerinde pansitopeni, AntidsDNA pozitif saptanmış. Bu bulgular üzerine yapılan böbrek biyopsisinde evre 2 lupus nefriti tanısı alan hasta, dış merkezde pulse prednol ve takibinde metilprednizolon ile ramipril tedavisi almış. Hasta, tedavisinin 18. ayında merkezi-mize başvurmuştur.

Hastanın 12 yaşında merkezimize başvurusunda total kan sayımında lökosit $6.450 \text{ } 103/\text{mm}^3$, hemoglobin 13 g/dL , trombosit $353000 \text{ } 103/\mu\text{L}$, biyokimyasında kreatinin 0.34 mg/dl , tam idrar analizinde protein 3 pozitif saptandı. Hastanın diğer tetkiklerinde C3: 129 mg/dL (N: 80-165), C4: 1.6 mg/dL (N: 10-40), ANA (+), Anti ds DNA (+), proteinüri 2 g/gün ($48 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$) bulundu.

Hastanın tedavisine $750 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ MMF eklendi. Altı ay sonra, konstitüsyonel semptomlar ve deri lezyonları gerilemiş olmasına rağmen devam eden, nefrotik düzeyde proteinüri 2.2 g/gün , hipokomplementemi C3: 65 mg/dL , C4: 1.6 mg/dL , ANA ve anti dsDNA pozitifliği olan hastaya 2. kez böbrek biyopsisi yapıldı. Histopatolojik incelemesinde Evre 4-S (A/C) Diffüz Segmental Proliferatif ve Sklerozan Lupus Nefriti saptandı.

Siklofosamid tedavisi ilk 6 ay boyunca ayda bir, sonra 3 ay arayla iki doz olacak şekilde IV olarak başlandı. Bu tedavi altında izlenmekte iken, hastanın nefrotik proteinüri 1.8 g/gün , hipokomplementemisi (C3: 64 mg/dL , C4: 1.2 mg/dL) ile ANA ve anti ds-DNA pozitifliği devam etmekteydi.

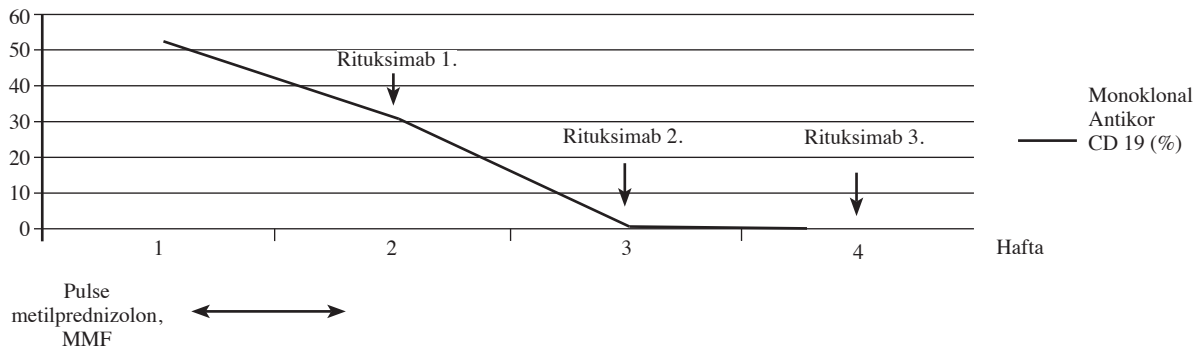
Hasta 14 yaşında iken, solunum sıkıntısı ile hastaneye yatırıldı. Solunum sıkıntısının yanında kusma ve ishali olan hastanın tansiyonu $160/120 \text{ mmHg}$ (99 p)

saptandı. Akciğer grafisinde plevral efüzyon, EKG ve ekokardiyografisinde miyokardit ile uyumlu bulgular saptandı (Şekil 1).

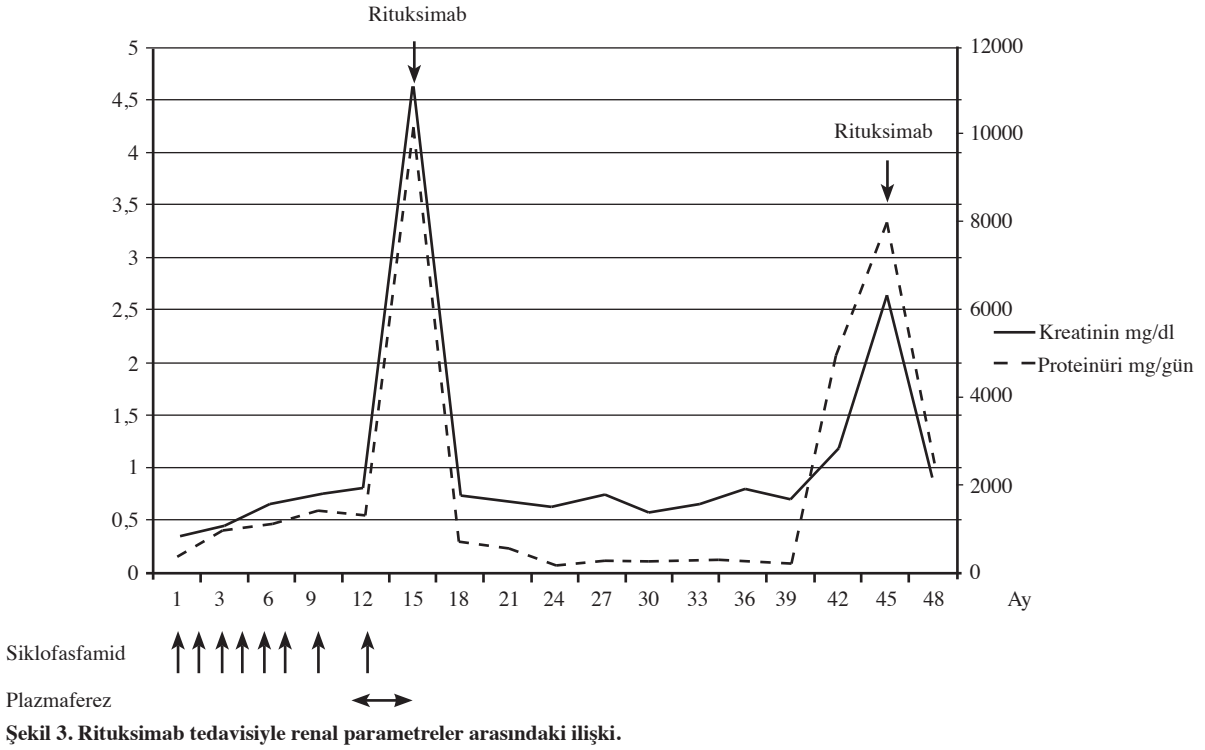


Şekil 1. Hastanın postero-anterior akciğer grafisi.

Biyokimyasında üre 50 mg/dL , kreatinin 1.6 mg/dL bulundu. Yapılan diğer tetkikleri idrar protein atılımı 3.6 g/gün , C3: 31 mg/dL , C4: 6 mg/dL , ANA (+), Anti dsDNA (+), D.Coombs (-) idi. Siklofosamid tedavisinin dördüncü ayında pulse metilprednizolon başlanan hasta ödemli, hipertansif ve oligürik idi. Serum kreatinin (max: 4.8 mg/dl) ve proteinüri düzeyinde (max: 10 g/gün) artış gözlemlendi. Beş seans plazmaferez, 10 doz pulse metilprednisolon tedavisi uygulandı. Plevral efüzyon ve miyokardit bulguları düzelen hastanın hipokomplementemi, otoantikör pozitifliği ve nefrotik düzeyde proteinürisinin devam etmesi nedeni ile 1 hafta ara ile 4 doz rituksimab ($375 \text{ mg/m}^2/\text{doz}$) tedavisi verildi. Rituksimab ilk dozundan 1 hafta sonra monoklonal antikör CD 19 düzeyi %2 (9-25) saptandı.



Şekil 2. Ritüksimab öncesi ve takip dozlarında monoklonal antikör CD 19 düzeyi.



Hipokomplementemi ve otoantikör pozitifliği 1. ay sonunda, idrar protein atılımı 2. ay sonunda negatifleşti. Ritüksimab tedavisinden bir yıl sonra C3: 114 mg/dL, C4: 22 mg/dL, ANA (-), anti dsDNA (-) bulundu ve ritüksimab tedavisinin herhangi bir yan etkisi saptanmadı. Metilprednizolon 4 mg/gün oral olarak, Losartan 50 mg/gün almaya devam etti. Hasta 30 ay boyunca renal ve ekstrarenal remisyonunda izlendi ve CD19 düzeyleri %22-25 arasında seyretti (Şekil 2 ve 3).

Ritüksimab tedavisinden 30 ay sonra hasta alt ekstremitelerde döküntü, ödem ve idrar çıkışında azalma yakınmasıyla başvurdu. Fizik muayenede her iki alt ekstremitelerde makülopapüler döküntüsü ve pretibial 1+ ödemi mevcuttu. Laboratuvar bulgularında, anemi (hemoglobün 7.1 g/dL), trombositopeni (135000/ μ l), hipotalbüminemi (2.3 g/dL), nefrotik proteinüri (9 g/gün), kreatinin yüksekliği (2.4 mg/dL), plevral efüzyon, ANA ve Anti-ds DNA pozitifliği mevcuttu.

Üç seans plazmaferez, 13 doz pulse metilprednizolon ve MMF tedavisine rağmen, klinik ve laboratuvar bulgularında kısmi iyileşme olması nedeniyle ritüksimab 3 doz olarak yineleni. Ritüksimab 3. doz takibi-

binde hastanın; kreatinin 0.9 mg/dL, albümin 2.8 g/dL, C3: 120 mg/dL, C4: 16 mg/dL, ANA (-), anti dsDNA (-), proteinüri 2.5 g/gün saptandı. Ritüksimab 3. doz sonrası otit ve pnömoni gelişmesi 4. doz ritüksimab verilmedi.

Serviste izlenen hastada düşmeyen ateş, lökopeni, trombositopeni, ferritin, ALT, AST yüksekliği nedeni makrofaj aktivasyon sendromu açısından kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ile uyumlu bulundu ve MAS protokolü tedavisi başlandı. Hasta tedavi altındayken, MAS nedeniyle multiorgan yetmezliğine bağlı olarak kaybedildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Ritüksimab, B lenfositlerin yüzeyinde bulunan, bir transmembran proteini olan CD20 antijenine spesifik bir monoklonal antikördür. B lenfositlerini baskılama özelliği nedeni ile ritüksimabın SLE dâhil olmak üzere B hücre bağımlı hastalıklarda yararlı olabileceği öne sürülmüştür.

Rovin ve ark.⁽⁵⁾ evre 3-4 lupus nefriti tanımlı hastalarda yaptıkları çalışmada, ritüksimab tedavisi ile plasebo

karşılaştırılmış. 52. haftada renal remisyon açısından fark olmamasına rağmen, kompleman ve antikor düzeylerinde daha iyi düzelmeler saptanmıştır. Ağır ve tedaviye dirençli lupus hastalarında yapılan çalışmada, kurtarıcı tedavi olarak Rituksimab kullanılmış ve %36'sında ilk üç ayda renal tam remisyon sağlanmış. Ayrıca, tüm hastalarda steroid dozunda belirgin azalma sağlanmış, klinik olarak iyi yanıt alınmış, nörolojik ve hematolik bulgularda da belirgin düzelmeye olmuş. Ortalama remisyonda kalma süresi 44 ay olarak belirlenmiştir ⁽⁶⁾.

Dirençli lupus nefritli 18 hastada yapılan başka bir çalışmada, siklofosfamid ve steroid ile rituksimab tedavisi kullanılmış, 6. ayda 11 hastada tam remisyon sağlanmasına rağmen, RPGN olan hastalarda tedavi başarılı olmamış ve son dönem böbrek yetersizliği gelişmiştir ⁽⁷⁾.

Trachana ve ark. ⁽⁸⁾ tarafından yapılan çalışmada, 4 pediatrik lupus nefriti ortalama 16 ay izlenmiştir. Rituksimab, steroid ve MMF ile birlikte kullanılmıştır. Hastalarda 2-4 hafta içinde B hücre baskılanması görülmüş ve 4-7 ayda bu baskılanma sona ermiştir. Dört ay içinde tüm hastalarda lupus nefritinde tam remisyon görülmüş ve herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Willems ve ark. ⁽⁹⁾ tarafından yapılan çalışmada, 11 pediatrik lupus tanılı ve bunlardan sekizi evre IV-V lupus nefriti olan hastalarda steroid ile rituksimab kullanılmıştır. Nefriti olan 8 hastanın 6'sında tam remisyon sağlanmıştır. İzlem sonunda 1 hasta dışında hepsinde relaps görülmüştür. Ancak beş hastada ciddi enfeksiyon saptanmıştır.

On iki hasta serisi olarak sunulan çalışmada (8 diffüz proliferatif glomerülo nefrit, 4 steroid dirençli SLE) Rituksimab ve siklofosfamid beraber 2 hafta ara ile kullanılmış, 6. ve 18. ayda yinelenmiştir. Altmış ay takip edilen hastalar bu süre içinde remisyonda kalmış ve MMF tedavisine gerek duyulmamıştır ⁽¹⁰⁾.

Hastamızda, B hücre baskılanmasının tedavinin 6. ayında kaybolduğu görüldü. Otuzuncu ayda relaps olması üzerine yine rituksimab verildi. B hücre baskılanmasının ortadan kalktığı dönemde idame tedavi olarak rituksimab verilmesinin relapsı önleyip önlemeyeceği tartışma konusudur.

Sonuç olarak, rituksimab kullanımı, diğer immun-supresif tedaviye yanıt vermeyen, yaşamı tehdit eden SLE komplikasyonlarına sahip hastalarda tedavi seçeneği olabilir. İdame tedavi olarak rituksimab verilmesi konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu konuda, daha fazla kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Mir S, Keskinoglu A.** Çocukluk çağı lupus nefriti izleminde anti-dsDNA düzeyi. *Ege Tıp Dergisi* 2003;42(1):19-24.
2. **Makay B, Ünsal E.** Jüvenil sistemik lupus eritematosus. *Klinik Gelişim* 2006;19(1):24-33.
3. **Livingston B, Bonner A, Pope J.** Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus* 2011;20(13):1345-55.
<http://dx.doi.org/10.1177/0961203311416694>
4. **Vachvanichsanong P, McNeil E.** Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? *Lupus* 2013;22(6):545-53.
<http://dx.doi.org/10.1177/0961203313485490>
5. **Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J et al.** Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64(4):1215-26.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.34359>
6. **Pinto LF, Velásquez CJ, Prieto C, Mestra L, Forero E, Márquez JD.** Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20(11):1219-26.
<http://dx.doi.org/10.1177/0961203311409273>
7. **Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP, Aslam L, Lewis MJ, Wedgwood R et al.** Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus* 2013;22(6):574-82.
<http://dx.doi.org/10.1177/0961203313483376>
8. **Trachana M, Koutsonikoli A, Farmaki E, Printza N, Tzimouli V, Papachristou F.** Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. *Rheumatol Int* 2013;33(3):809-13.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00296-011-2239-6>
9. **Willems M, Haddad E, Niaudet P, Koné-Paut I, Bensman A, Cochat P et al.** Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006;148(5):623-27.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.01.041>
10. **Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A, Alperin R, Adams A, Barinstein L et al.** Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systematic administration of rituximab and cyclophosphamide. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:3.
<http://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-12-3>