

## İbrutinib sonrası gelişen dev ekimoz ve hematoma: olgu sunumu\*

Sinan Demircioğlu, Handan Çipil, Özcan Çeneli, Aynur Uğur Bilgin

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya

## Özet

Kronik lenfositik lösemi ve Mantle hücreli lenfoma da yeni bir tedavi seçeneği olan ibrutinib, yüksek etkinliği ile günümüzde sık kullanılmaya başlanmıştır. Hedefe yönelik monoklonal antikörlerin yan etkileri sitotoksik tedavilere göre daha hafif seviyede görülmektedir. İbrutinibin de ishal, bitkinlik, ateş, bulantı, kanama, sitopeniler, alerjik reaksiyonlar gibi yan etkileri görülmektedir. Kanama %50 den fazla vakada görülmüştür. Çoğunluğu peteşiyal kanamalar olmasına rağmen hayati tehdit eden kanamalara da yol açmaktadır. Bizde ibrutinibin kanamaya eğilimi olan hastalarda dikkatli kullanılmasını vurgulamak amacıyla, ibrutinib sonrası kanama gelişen vakamızı sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** İbrutinib, Kronik lenfositik lösemi, kanama

## Abstract

Ibrutinib, a novel therapeutic agent with increasing use as a highly effective treatment in Chronic lymphocytic leukemia and Mantle cell lymphoma, is associated with a lower incidence of side effects as compared to cytotoxic agents due to its mechanism of action involving targeted monoclonal antibodies. However, ibrutinib may also cause side effects such as diarrhea, fatigue, fever, nausea, bleeding, cytopenia, or allergic reactions. Bleeding has been reported to occur in more than 50% of the patients, mostly in the form of petechial bleedings. However, life-threatening bleeding may also occur. Herein, we report a case with bleeding occurring after ibrutinib treatment in order to underscore the importance of careful use of this agent in patients with a predisposition for bleeding.

**Key words:** Ibrutinib, Chronic lymphocytic leukemia, bleeding

## Genel Tıp Derg 2017;27(1):33-35

Alınan: 16.02.2016 / 15.04.2016 / Yayınlanma: 30.01.2017

Yazışma adresi: Sinan Demircioğlu, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya

E-posta: sinandemircioglu@gmail.com

## Giriş

İbrutinib birinci sınıf, oral kovalent Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitörüdür. Bruton's tyrosine kinase, B-cell reseptörünün sinyalizasyonu, homing ve adezyonunda ki temel enzimdir(1-2). İbrutinib ile relaps KLL de %71 toplam yanıt oranı ve ek olarak %20 lenfositöz ile beraber parsiyel yanıt oranları elde edildi. Aynı çalışma da 26. ay da progresyonsuz sağ kalım oranı %75 ve toplam sağkalım oranı %83'dü. Bu yanıt oranları hastaların klinik durumlarından, genetik risk faktörlerinden, daha önce aldığı tedavi sayısından, ileri evre hastalıktan ve 17p delesyonundan bağımsız olduğu görüldü(1). Başka bir çalışma da yine Relaps/refrakter KLL de ibrutinib ile ofatumumab karşılaştırıldı. İbrutinibin anlamlı şekilde progresyonsuz sağkalımı, tüm sağkalımı ve yanıt oranlarını iyileştirdiği görüldü(3).

İlaçın kullanıma girmesiyle tüm ilaçlar da olduğu ibrutinibin de yan etkileri görülmeye başlandı. Bizde ibrutinib sonrası yaygın ekimoz ve sırtta cilt altı kanama gelişen relaps KLL vakamızı sunduk.

## Olgu

62 yaşında KLL tanılı erkek hasta boyun da şişlikler ve kilo kaybı ile başvurdu. Fizik muayenesinde, genel durumu iyi, servikal, aksiller, ingüinal bölgede büyüğü 3 cm çapında çok sayıda lenfadenopatileri ve hepatosplenomegalisi saptandı. Son 6 ayda 7-8 kilogram kaybettiğini tarifledi. Laboratuvarın da lökosit sayısı:209,000 /uL, lenfosit sayısı:173,000 /uL, hemoglobin:10,3 g/dl, trombosit sayısı:93,000 /uL, laktat dehidrogenaz:371 u/L tespit edildi. 2010 yılında KLL tanısı konup, 1,5 yıl önce FC(Fludarabine, siklofosfamide) ile tedavi edilmişti. Evre 4 olduğu için tedavi kararı alındı. 17p delesyonu olması sebebiyle hastaya ibrutinib 420 mg başlandı. Hasta ibrutinibin 2. gününde sırtta morarma olduğunu fark etmiş. Sırtta ki morlukların artması üzerine tedavinin 6. Gününde hematoloji polikliniğine başvurdu. Sırtta ve sol lumbal bölgeye de yayılan dev ekimoz vardı (**resim**). Sol skapula altında da şişlik vardı. Yapılan yüzeysel ultrasonografide cilt altı dokular kalın, ödemli ve hiperekoik görünümdeydi. Cilt altı

kanama olarak yorumlandı. Tedavi kesilip, hematoloji servisine yatırıldı. Lökosit sayısı:412,000 /uL, lenfosit sayısı 275,000 /uL'e çıktığı görüldü. Metil prednizolone 100 mg başlandı. Bir gün sonra sol skapula altında 15x15 cm'lik cilt altı hematoma gelişti. Trombosit sayısı:131,000 /uL, INR:1,07, APTT:27,3, fibrinojen:587 mg/dl, d-dimer:1,41 µg/ml, von Willebrand faktör antijeni:%174 saptandı. Ivy yöntemi ile bakılan kanama zamanı 6,5 dakika tespit edildi. PFA-100 ile testinde kollajen-ADP normal bulunurken, kollajen-epinefrin minimal yüksek(182 sn(84-160)) bulundu. Trombosit agregasyon testi yapıldı. Epinefrin, ADP, ristocetine ve kollajen agregasyonu normal sınırlarda saptandı. Trombosit fonksiyon bozukluğu düşünülerek 2 ünite trombosit süspanasyonu verildi. Günlük ekimoz ve hematoma takibi yapıldı. Takiplerinde ekimozları kayboldu ve cilt altı hematoma rezorbe oldu. Hasta tekrar sorgulandığında koroner arter stent takılması sonrası verilen aspirinden sonra da vücudunda peteşi ve purpura geliştiği ve aspirini bir daha kullanmadığı öğrenildi. Kanamaya eğilimi olduğu için hayatı tehdit eden kanamalar geçirme ihtimaline karşı ibrutinib bir daha verilmedi.



**Resim:** Sırtta, sol lumbal bölgede ekimoz, cilt altı kanama, sol skapula altında 15x15 cm lik hematoma.

## Tartışma

Tek ajan İbrutinib kullanan 132 KLL hastasının 3 yıllık takiplerinde ilaca bağlı ishal, bitkinlik, pnömoni, sitopeniler, kanamalar, hipertansiyon gibi istenmeyen durumlar sık olarak saptandı. %61 oranında çeşitli klinik derecelerde kanama görüldü(%48 grade 1, %5 grade 2, %7 grade 3 ve %1 grade 5). Bunların çoğunluğu peteşi tarzında hafif kanamalar idi. Üç yıl içinde 10 hastada major kanama görüldü. İki tanesi subdural hematoma, 1 tanesi gastrointestinal kanama geçirdi. Subdural hematoma geçiren hastanın biri öldü. Bu 3 hastada ibrutinib kesildi(4).

Mantle hücreli lenfoma da tek ajan ibrutinib kullanan 111 hastanın 2 yıllık takip sonuçlarında morarma dahil çeşitli derecelerde % 50 kanama görüldü. Grade 3 ve üzeri kanama %6 bulundu. Ölümcül kanama saptanmadı. Dört hastada subdural kanama görüldü. Tüm vakalar düşme ve kafa travması ile ilişkili ve 4 vakada da aspirin veya warfarin kullanıyordu. Bu çalışma da 61 hasta(%55) eş zamanlı antikoagulan veya antitrombotik ilaç kullanıyordu. Beklendiği gibi tüm kanamaların %69'u antikoagulan veya antitrombotik ilaç kullanan grupta görüldü(5).

İbrutinibin kanamaya nasıl sebep olduğunu araştıran Le-vade ve arkadaşları, 14 hasta üzerinde yaptıkları in vitro ve ex vivo çalışma da ibrutinibin trombosit sinyallerini ve fonksiyonunu, kollejen reseptör glikoprotein VI'yı ve trombositlerin vonWillebrand factor (VWF) 'e adezyonunu inhibe ederek bozduğunu gösterdiler(6). Bundan sonra Kamel arkadaşları 23 hastaya ibrutinib vererek yaptıkları çalışmada trombosit agregasyonunda ki azalmanın kollejen aracılı olduğunu, adenosin difosfat(ADP) ile ilişkisinin olmadığını tespit ettiler(7).

Hastamızın öz geçmişinde aspirin sonrası kanama öyküsü olduğunu öğrendik. Bu bulgular eşliğinde ibrutinib, kanamayı antitrombotik, antikoagulan kullananlarda ve trombosit fonksiyon testleri bozuk olanlarda daha çok artırıyor gibi görünmektedir. Bu yüzden ibrutinib başlamadan önce hasta kanamaya eğilim açısından çok iyi sorgulanmalıdır. Hikayesinde kanamaya eğilimi olan hastalarda trombosit fonksiyon testlerine bakmak uygun bir yaklaşım olabilir. Böylece bu hastalarda ibrutinib tedavisine bağlı ciddi kanamalar engellenebilir.

## Kaynaklar

1. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42.
2. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, Balakrishnan K, Gandhi V, Wierda WG, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood* 2012;119:1182-9.
3. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:213-23.
4. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015;125:2497-506.
5. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: Updated safety and efficacy results. *Blood* 2015;126:739-45.
6. Levade M, David E, Garcia C, Laurent PA, Cadot S, Michallet AS, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood* 2014;124:3991-5.
7. Kamel S, Horton L, Ysebaert L, et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia* 2015;29:783-7.