

OLGU BİLDİRİMİ

Ritüksimab ile Başarılı Şekilde Tedavi Edilen İmmun Trombositopenili Kronik Lenfositik Lösemi: Olgu Sunumu *

Gönül IRMAK, Vildan ÖZKOCAMAN, Fahir ÖZKALEMKAŞ, Tuba ERSAL, Rıdvan ALİ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Kronik lenfositik lösemi (KLL) klinik seyri sırasında otoimmün hastalıklarla komplike olabilmektedir. İmmün trombositopeni (İT) KLL seyrinde %2 oranında görülür. Bununla birlikte varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir. İT ile birlikte olan KLL'nin standart bir tedavisi yoktur. Kırksekiz yaşında erkek olguya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.D.'da evre I KLL tanısı konuldu. İlk tanıda trombosit $4.810/mm^3$ idi. Birinci basamak tedavi olarak 1 mg/kg/gün dozunda steroid verildi. Yanıt alınmadı. İki gün yüksek doz İVİG (1 g/kg/gün) tedavisi uygulandı. Yine yanıt alınmadı. Sitotoksik tedavi olarak 1 kür R-CHOP kemoterapisi uygulandı. Tedavinin 3. haftasından sonra trombositler $25.000/mm^3$ 'nin altında seyretti. Bir miktar yanıtı gördüğümüz hastamıza 1 hafta ara ile $375 mg/m^2/gün$ dozunda toplam 4 hafta ritüksimab tedavisi uygulandı. Tedavi sonunda trombosit sayısı maksimum $95.000/mm^3$ 'e ulaşırken 4. doz sonrası trombosit değeri $52.900/mm^3$ idi. Kısmi yanıtı kabul edildi. Biz olgumuzda ritüksimab tedavisinin etkili ve iyi tolere edilen bir alternatif olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi. İmmün Trombositopeni. Ritüksimab.

Chronic Lymphocytic Leukemia-associated Immune Thrombocytopenia Successfully Treated with Rituximab: A Case Report

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) may become complicated with autoimmune diseases during its clinical course. Immune thrombocytopenia (IT) has a 2% prevalence in the clinical course of CLL. Also IT indicates a poor prognosis. There are no standard therapies for CLL-associated IT so far. A 48-year-old male patient was diagnosed with stage I CLL at Uludağ University Faculty of Medicine Hematology Department. Initial thrombocyte count during diagnosis was $4.810/mm^3$. He was started a 1 mg/kg/d dose of steroids regimen as a first-line therapy to which the patient did not respond. Later, for a time period of two days he was given high dose (1 g/kg/d) IVIG but again there was no response to the treatment. One course of R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisolone) chemotherapy was applied as cytotoxic treatment. Thrombocyte counts of the patient were below $25.000/mm^3$ after the third week of treatment. We considered this as limited-response and started the patient on $375 mg/m^2/d$ dose of rituximab therapy per week for a total of four weeks. Thrombocyte count was up to $95.000/mm^3$ after treatment and it was $52.900/mm^3$ at the end of the fourth dose of rituximab which we considered as partial-response. Therefore we believe the rituximab therapy to be efficient and well-tolerated alternative in this case.

Key Words: Chronic Lymphocytic Leukemia. Immune Thrombocytopenia. Rituximab.

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 9. İç Hastalıkları Kış Kongresi'nde sunulmuştur

Geliş Tarihi: 06 Mayıs 2013
Kabul Tarihi: 17 Eylül 2013

Dr. Gönül IRMAK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0224 2951220
e-posta: girmak38@mynet.com

Kronik lenfositik lösemi (KLL); küçük, morfolojik olarak olgun görünümlü lenfositlerin monoklonal olarak birikimi ile karakterize B hücre hastalığıdır. KLL klinik seyri sırasında otoimmün hastalıklarla komplike olabilmektedir. En sık otoimmün hemolitik anemi (OİHA) görülür. İmmün trombositopeni (İT) ve saf kırmızı hücre aplazisi daha az sıklıkta saptanır. İmmün trombositopeni KLL seyrinde %2 oranında görülür¹⁻⁵. Demir ve arkadaşları 114 KLL'li olgu içeren çalışmalarında bu oranları daha yüksek (OİHA %8,8, İT %10,5) saptamışlardır⁶. KLL'de trombositopeni varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir. Teşhiste $100.000/mm^3$ 'ün altında trombosit sayısı Rai ve Binet klinik evreleme sistemlerine göre trombositopeni etiolojisinden bağımsız olarak ileri evre hasta-

lğa işaret eder^{5,7-9}. İT ile birlikte olan KLL'nin standart bir tedavisi yoktur. İdiopatik trombositopenik purpura için kullanılan steroidler, siklosporin A, sitotoksik ajanlar, splenektomi burada da ilk sıra tedaviler olarak kullanılır. Son yıllarda monoklonal antikorlar olan rituksimab ve alemtuzumab ile tedavi edilen hastalarda umut verici sonuçlar rapor edilmektedir^{10,11}. Rituksimab, B lenfositler üzerindeki CD20 antijenini hedefleyen kimerik monoklonal bir antikordur. Lenfoid B hücreler üzerine etkili olduğu için KLL ve nonhodgkin lenfoma tedavi rejmlerinde yer alır¹². Ayrıca rituksimab KLL ile ilişkili veya ilişkisiz otoimmün hematolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır¹¹⁻¹³. Bunun yanısıra fludarabin'in indüklediği İT tedavisinde de rituksimab başarıyla kullanılmıştır^{14,15}.

Biz burada ilk sıra tedavilere yanıtız rituksimab tedavisine iyi yanıt veren İT ile birliktelik gösteren KLL'li bir olgumuzu sunduk.

Olgu Sunumu

Kırksekiz yaşında erkek olguya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.D.'da Ekim 2012 tarihinde evre I KLL tanısı konuldu. Başka bir sistemik hastalığı yoktu. Başvuruda lökosit 56.000/mm³, lenfosit 46.000/mm³, hemoglobin 11,7 g/dl, trombosit 4.810/mm³ idi. Periferik yaymasında %85 olgun lenfosit, çok sayıda basket hücresi izlendi. Fizik muayenesinde sağ servikal 2 cm LAP, kol ve bacaklarda ekimozları vardı. Flow sitometresinde CD5, CD19, CD20, CD23, CD25 (+) idi. Delesyon 13q ve 17p negatif idi. B semptomları yoktu. Coombs testleri, antitrombosit antikorları negatif idi. Hastamıza ilk basamak tedavi olarak 1 mg/kg/gün dozunda steroid verildi. Yanıt alınmadı. İki gün yüksek doz İVİG (1 g/kg/gün) tedavisi uygulandı. Yine yanıt alınmadı. Üre nefes testinde helicobakter pylori (+) saptandı. Bu nedenle klasik 3'lü eradikasyon tedavisi (lansoprazol 2x30 mg, klaritromisin 2x500 mg, amoksisiklin 2x1 g) 14 gün süreyle verildi. Trombosit sayısında düzelme olmadı. Aralık 2012'de hastaya sitotoksik tedavi olarak 1 kür R-CHOP kemoterapisi uygulandı. Tedavinin 1. haftasında trombosit değeri 105.000/mm³'e ulaştı. Ancak 2. haftada 28.500/mm³, 3. haftada 11.300/mm³ şeklinde düşüş gösterdi. Yapılan çalışmalarda ilk sıra tedavilere yanıt %50-60 oranındayken %20 oranında refrakterlik saptanmıştır¹⁶. Başlangıçta rituksimab'lı tedaviye iyi yanıt veren ancak kısa sürede trombositopenisi nüks eden hastamıza aylık ardışık rituksimab tedavisi uygulanmasına karar verildi. Bir hafta ara ile 375 mg/m²/gün dozunda toplam 4 hafta rituksimab tedavisi uygulandı. Olgumuzda hipotansiyon, ateş, üşüme, titreme, ürtiker, bronkospazm ve anjiyoödem gibi infüzyon ilişkili yan etkiler gözlenmedi. Her tedavi öncesinde İV antihistaminik, antipiretik ve deksametazon ile premedikasyon uygulandı. Tedavinin 2. haf-

tasında trombosit sayısı maksimum 95.000/mm³'e ulaşırken 4. doz sonrası trombosit değeri 52.900/mm³ idi. Kanama bulgusuna rastlanmadı. Bazal değere göre 5-6 kat trombosit artışı vardı. Hasta rituksimab tedavisine kısmi yanıtı kabul edildi. Hastanın steroidi azaltılarak kesildi. Bir ay sonra bakılan trombosit değeri 86.000/mm³, 2 ay sonraki 96.000/mm³, 3 ay sonraki 76.000/mm³ düzeyinde idi. Olgumuzun takiplerine devam edilmektedir.

Tartışma

KLL klinik seyrinde İT %2 oranında görülürken bazen ilk tanıda mevcut olabilir. Bununla birlikte KLL'de laboratuvar ve klinik teşhis kriterlerinin standart olmaması nedeniyle trombosit sayısının 100.000/mm³'in altında olması evreleme sistemlerinde Rai'de IV, Binet'de C şeklinde sınıflanmaktadır^{17,18}. Trombositopeni, daha agresif formu göstermesinden dolayı KLL yönetiminde yüksek öneme sahiptir. Trombosit sayısında hızlı ve beklenmeyen bir düşme görülmesi, kemik iliğinde megakaryosit sayısında artış ve steroid tedavisi veya yüksek doz İVİG tedavisi sonrası trombosit artışı gibi indirekt durumlarla birliktelik İT ilişkili KLL teşhis kriterleri olarak kullanılır^{19,20}. Biz olgumuzda İT teşhisi için bu standardize olmayan kriterleri kullandık.

KLL ilişkili İT'nin optimal tedavisi hala belirsizdir ve bilinen kuralları yoktur. KLL'de otoimmün komplikasyonların ilk sıra tedavisinde glukokortikoid, sitoksan, vinkristin yoluyla immunosupresyon, steroide refrakter formlarda yüksek doz İVİG ve splenektomi kullanılır. Steroide devamlı yanıt, yapılan çalışmalarda %50-80 oranında bildirilmiştir^{21,22}. İVİG tedavisi ile hastaların %80'den fazlasında hızlı yanıt elde edilirken bu yanıt geçicidir. Başağrısı, miyalji, artralji siktir ve infüzyon süresi uzundur. Renal yetersizlik ve tromboz gibi ciddi yan etkileri vardır²². Splenektomiye yanıt oranları ise yaklaşık %80 dir. Yanıtın en az 5 yıl devam etme oranı %66 olarak bildirilmiştir. Ancak olası cerrahi riskler, tedaviye yanıtızlık, yaşama tehdit eden gecikmiş enfeksiyonlar, cerrahi kontrendikasyonlar, hastaların cerrahiye istememe gibi durumlar söz konusudur²³. Başka bir konu da, İT ile birlikte olabilen H. pylori aktif enfeksiyonu tespit edilmesidir. Bu durumda eradikasyon tedavisi sonrası İT ilave tedavisiz düzelebilmektedir²⁴. İT tedavisinde H. pylori eradikasyonu ile Jackson ve arkadaşları %52, Veneri ve arkadaşları %68.7, Emelia ve arkadaşları %50 başarı sağlamışlardır²⁵⁻²⁷. Biz de olgumuzda H. pylori (+) olduğu için klasik eradikasyon tedavisi (lansoprazol 2x30 mg, amoksisiklin 2x1 g, klaritromisin 2x500 mg, 14 gün) uyguladık. Ancak trombositopenide düzelme olmadı.

Son zamanlarda anti-CD20 monoklonal antikor rituksimab ile tedavi edilen komplike İT olguları yaygın-

KLL İlişkili İT Olgusu ve Rituksimab

lanmıştır^{10,11}. Bu molekül normal ve malign B lenfositlerin yüzeyinde var olan CD20 antijeni için spesifik insan-fare kimerik monoklonal antikordur. Kompleman bağımlı sitotoksikite ve antikor bağımlı selüler toksisite oluşturur. Bu şekilde rituksimab B hücre depleasyonu sağlar^{28,29}. Rituksimab tedavisi sınırlı sayıda KLL ilişkili İT tanılı hastada denenmiştir. Günümüzde farklı şemalar önerilmektedir. Örneğin; standard doz (SD, 375 mg/m²/hafta, 4 uygulama), düşük doz (DD, 100 mg/hafta, 4 uygulama) veya 1000 mg dozda 1. ve 15. günler şeklinde uygulamadır. Zaja ve arkadaşları 57 hastada SD ve DD rituksimab uygulamasını karşılaştırmışlar; SD gurubunda tam yanıt (TY) %60, DD gurubunda %40 bulmuşlardır^{30,31}. Rituksimab ile tedavi edilen hastaların uzun dönem takiplerinde hepatit B reaktivasyonu, fırsatçı enfeksiyonlar, progressif multifokal lökoensefalopati, gecikmiş sitopeniler nadir olarak görülebilmektedir³². Bu nedenle hastamıza tedavi öncesi viral belirteçler bakıldı ve negatif oldukları görülerek tedaviye emniyetli olarak başlandı. Olgumuzda SD yani 4 hafta süreyle 375 mg/m²/gün dozunda rituksimab tedavisi uygulandı. Herhangi bir yan etki gözlenmedi. Tedavi sonunda kısmi yanıt (KY) elde edildi. Herhangi bir kanama bulgusuna rastlanmadı. Üç ay sonra hasta hala tedaviye yanıtı idi.

Bir italyan çalışmasında; KLL ile birlikte immun trombositopenili 21 olguda rituksimab tedavisine TY %57 olguda izlenirken, %29 olguda ise KY saptanmıştır. Aynı çalışmada yanıtız olgular %14 bulunmuştur. Yanıt süresi ortalama 21 ay (4 ay-49 ay arası) izlenmiştir¹⁶. Cabrera ve arkadaşları refrakter İT'li, %14'ü KLL olan 92 hastada retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada, tüm yanıt (TY+KY) oranını %55 olarak bildirmişlerdir³³. Perotta ve arkadaşları SD rituksimab uyguladıkları refrakter İT'li 10 hastanın 5'inde TY, 1'inde KY elde etmişler ve yanıt süresini 1ay-14 ay olarak raporlamışlardır³⁴. Stasi ve arkadaşları yine aynı dozda rituksimab uyguladıkları refrakter İT'li 25 hastanın %20'inde TY veya KY, %12'inde minör yanıt elde etmişlerdir¹².

Biz olgumuzda rituksimab tedavisinin etkili ve iyi tolere edilen bir alternatif olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle splenektomiye uygun olmayan veya kabul etmeyen hastalar için yada splenektomiye yanıtız olgularda akılda tutulmalıdır. Tedavinin zamanlaması ve süresinin optimal tayini için daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 1998;25:80-97.
- Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006;33:230-9.
- Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica* 2011;10:3324.
- Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Am Soc Hematol Educ Program* 2008;450-6.
- Visco C, Ruggeri M, Evangelista ML. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:1110-6.
- Demir V, Kahraman S, Katğı A. Kronik lenfositik lösemi hastalarının genel klinik değerlendirilmesi. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2012;26(1):9-19.
- Zent CS, Ding W, Schwager SM,Reinalda MS, Hoyer JD. The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol* 2008;141:615-21.
- Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood* 2010;116:47771-76.
- Madeo D, Pizzolo G, Rodeghiero F. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:1110-16.
- Hedge UP, Wilson WH, White T, Cheson BD. Rituximab treatment of refractory fludarabine-associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100:2260-2.
- Aleem A. Rituximab therapy in a patient with autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Saudi Med* 2008;28:382-5.
- Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoklonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:952-57.
- Edward JCW, Sczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B cell-targeted therapy with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2575-81.
- Telek B, Batar P, Uvardy M. Successful combined treatment with rituximab and high dose immunoglobulin in a patient with chronic lymphocytic leukemia with fludarabine-induced severe immune thrombocytopenia. *Orv Hetil* 2005;146(34):1791-3.
- Maria JF, Inmaculada L, Emilio P, et al. Immune thrombocytopenia induced by fludarabine successfully treated with rituximab. *Hematologica* 2007;88:10.
- D'Arena G, Capalbo S, Laurenti L. Chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia treated with rituximab: a retrospective study of 21 patients. *Eur J Hematol* 2010;85:502-7.
- Rai JR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-34.
- Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new pathognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate analysis. *Cancer* 1981;48:198-204.
- Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006;33:230-39.
- Kate H, Gerardo F, Arturo P, Carol M. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *BJH* 2011;154:14-22.
- Cheng Y, Raymond SM, Whong MB, et al. Initial treatment of thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Eng J* 2003;349:831-36.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-71.
- Schwartz J, Leber MD, Gillis S, et al. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2003;72:94-8.

24. Ahn YS. Triple play of *H. pylori* in immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;115:4155-56.
25. Jackson S, Beck PL, Pineo GF, Poon MC. *Helicobacter pylori* eradication; novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am J Hematol* 2009;78:142-50.
26. Veneri D, Franchini M, Gottardi M, et al. Efficacy of *Helicobacter* eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2002;87:1177-79.
27. Emelia G, Longo G, Luppi M, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:812-14.
28. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B-cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-45.
29. Zaja F, Lacona I, Masolini P, Russo D, et al. B-cell depletion with rituximab as treatment for immune hemolytic anemia and chronic thrombocytopenia. *Haematologica* 2002;87:189-95.
30. Provan D, Butler T, Evangelista ML, et al. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treat of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* 2007;92:1695-98.
31. Kirubay E. Tolerability and safety of rituximab. *Cancer Treatment Review* 2005;31(2):456-73.
32. Zaja F, Vopetti S, Chiozzotto M. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2012;87:886-89.
33. Cabrera JR, Penalver FJ, Milan I, et al. Mabtera (Rituximab) in the treatment of 92 patients with refractory immun thrombocytopenic purpura. (Abstract # 2004) *Blood* 2004;104:57^{1a}.
34. Perotta A, Sunneberg TA, Scott J, et al. Rituximab in the treatment of chronic idiopathic purpura. *Blood* 1999;94:14.