

# Rituksimaba Bağlı Akciğer Toksisitesi; Vaka Sunumu

## Pulmonary Toxicity Caused by Rituximab

Şafak Yıldırım<sup>1</sup>, Burcu Öztürk<sup>1</sup>, Bayram Kızılkaya<sup>1</sup>, Cemil Bilir<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

### Özet

Rituksimab (Rtx) CD20 ye karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikor olup en sık görülen yan etkileri infüzyon reaksiyonları, ateş, titeme ve kasılmalarıdır. Çok nadiren de kriptojenik organize pnömoni, interstisyel pnömoni ve diffüz alveolar hemorajı gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Biz burada 48 yaşında mide lenfoması ile Rituksimab- siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon (R-CHOP) tedavisi alırken gelişen interstisyel pnömoni vakasını sunduk. Monoklonal antikor kullanımı sonrası klinisyenler hastalarında yeni gelişen solunum yolu semptomlarını yakın takip etmeli ve gecikmeden ek tetkikler ile akciğer toksisitesini araştırmalıdır. Erken tanı, bu hastalarda oluşabilecek sekel hasarı ve ölümü engelleyebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Rituksimab, İnterstisyel pnömoni, Akciğer toksisitesi

### Abstract

*Rituximab is a monoclonal antibody againsts to the CD20. The most common side effects are infusion reactions, fever, chills and spasms. Also rarely complications as cyrptogenic organized pneumonia, interstitial pneumonia and diffuse alveolar hemorrhage were reported. Here, we reported about a 48 year old patient with gastric lymphoma who developed an interstisyel pneumonia after treatment with Rituximab - cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (R-CHOP) treatment. In conclusion, physcians may be alert about patients who developed respiratory symptoms during or after treatment with the monoclonal antibodies, and additional tests must be done without delay. Early diagnosis of the pulmonary toxicity can prevent the mortality without sequelae.*

**Keywords:** *Rituximab, intertitial pneumonia, pulmonary toxicit*

### Giriş

Ritüksimab (Rtx) CD20 ye karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikör olup uzun süredir özellikle lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır<sup>1</sup>. Ritüksimabın en sık görülen yan etkileri infüzyon reaksiyonları, ateş, titeme ve kasılmalarıdır. Bu yan etkiler genellikle geçicidir ve doğrudan tümör yüküyle ilişkilidir. Diğer yan etkiler de öksürük, rinit, bronkospazm ve sinüzit gibi solunumsal yan etkiler olup çok nadiren de kriptojenik organize pnömoni, interstisyel pnömoni ve diffüz alveolar hemoraji gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda ritüksimab ilişkili şiddetli akciğer hasarı %0.03'ten daha az olarak bildirilmiştir<sup>1-3</sup>.

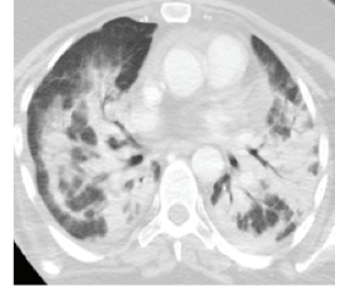
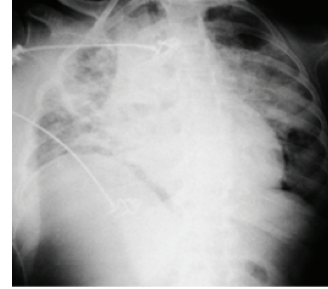
### Olgu

48 yaşında kadın hasta mide ağrısı şikayetiyle tetkik edilirken yapılan endoskopi sonucunda yüksek dereceli B hücreli lenfoma ( CD20+) tanısı konuldu. Evreleme amaçlı çekilen PET BT' de mide lojunda tutulum ve diafram altı lenf nodları pozitif tutulum gösteren hastaya Ritüksimab- siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, ve prednizolon (R-CHOP) protokolü planlandı. Kemoterapinin 3. kürü sonrası istenen PET BT' de tam yanıt olması üzerine, hastanın kemoterapisinin 6 küre tamamlanması planlandı ancak hasta R-CHOP kemoterapisinin 5. kürünü takiben ateş, öksürük, balgam ve ciddi solunum sıkıntısı ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın vital bulguları; TA:110/70 mmHg, nabız:72/dk, vücut sıcaklığı: 36,8 ºC saptandı. Fizik muayenesinde akciğerlerinde bilateral alt zonlarda krepitan raller duyuldu. Laboratuar tetkiklerinde: WBC:42100/mm<sup>3</sup> Hgb:9.31 gr/dl ve PLT 153.000/mm<sup>3</sup> ve Serum CRP düzeyi ise 26.7 mg/L. İken karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olarak ölçüldü.

Akciğer grafisinde diffüz bilateral retikülo-nodüler tutulum vardı (figür-1A). Toraks tomografisinde buzlu cam ve yaygın mozaik patern görünüm mevcuttu (figür-1B). DLco <%40 saptandı. Hastanın kliniği görüntüleme yöntemleri ve laboratuar bulguları interstisyel akciğer hasarı ile uyumlu bulundu.

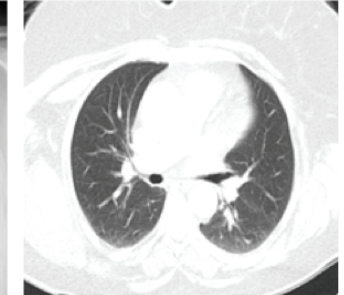
Hastanın ciddi solunum sıkıntısı olması ve oksijen saturasyonu %88 olması, kan gazında PO<sub>2</sub>:55, pCO<sub>2</sub>:46 olması sebebi ile yoğun bakıma alındı. Non invaziv mekanik ventilasyon ile takip edilen hastaya antibiyoterapi başlandı. Kan, idrar ve balgam kültürlerinde üreme olmayan hastanın semptomları

nın devam etmesi üzerine hasta yoğun bakımda takip edildi. Tedavinin 4.gününde 1mg/kg dozda steroid tedavisi eklendi. Non-invaziv desteğin 10. gününde hastanın şikayetlerinde azalma, solunum destek ihtiyacında azalma saptandı. Tedavinin 14. gününde servise alınan hasta daha sonra başarılı bir şekilde taburcu edildi. Dördüncü hafta kontrol AC grafisi ve tomografisinde tama yakın düzelme bulguları saptandı (figür2 A ve 2B).



Figür 1A: Tedavi öncesi AC grafisi

Figür 1B: Tedavi öncesi tomografi



Figür 2A: Tedavi sonrası AC grafisi

Figür 2B: Tedavi sonrası tomografi

### Tartışma

Ritüksimab ve diğer biyolojik ajanlar ile tıbbin yeni sayılabilecek tanışıklığı, geç fark edilen yan etki profilinin oluşmasına yol açmıştır<sup>1</sup>. Faz çalışmaları yüzde birin altında olan Rtx ve akciğer toksisitesinin klinik pratikte aslında çok daha fazla olduğu görülmüş ve bazı çalışmalarda %10'lara varan sıklıklar bildirilmiştir<sup>4</sup>. Ritüksimaba bağlı interstisyel akciğer hastalığının mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak bozulmuş hücrel sitotoksitesite ile ilişkili olabilir. Akciğerlerde alveollerde biriken lökositler kompleman sisteminin bir aktivasyonu ve artan sitokinlerin yol açtığı hasarla ilişkili olabilir. Bu lökositoz, yüksek tümör yüküne sahip hastalarda Rtx tedavisi sonrası oluşan bronkospazmı açıklayabilir<sup>5</sup>. Ritüksimaba bağlı akciğer toksisitesi ile ilgili son zamanlarda vaka bildirimleri artmıştır. Özellikle yaşlı, sigara içen, altta başka akciğer problemleri olan vakalarda olabileceği gibi bizim

vakamızda olduğu şekilde genç ve ek risk faktörü olmayan hastalarda da akciğer toksisitesi gelişebilir. Rituksimab sonrası gelişebilecek her türlü solunum semptomu sonrası bu hastalar tekrar değerlendirilmeli ve görüntüleme yöntemlerine başvurulmalı rutin olmasa da tanıda şüphede kanılan durumlarda difüzyon testlerine başvurulabilir. Temel tedavi ilacın kesilmesi ve destek tedavisidir. Ancak bazı durumlarda steroid eklenmesi ve non-invaziv mekanik ventilasyon desteği erken dönem komplikasyonları azaltır, yoğun bakımda yakın takip ile bu hastaların entübasyonu ve ek komplikasyonları engellenebilir. Vakamızda akciğer biyopsisinin yapılamamış olması kesin tanı için önemli bir eksiklik olsa da literatürdeki bu tarz vakaların birçoğuna klinik olarak tanı konulmuştur.

Sonuç olarak monoklonal antikor kullanımı sonrası klinisyenler hastalarında yeni gelişen solunum yolu semptomlarını yakın takip etmeli ve gecikmeden ek tetkikler ile akciğer toksisitesini araştırmalıdır. Mortalitesi oldukça yüksek olan ilaca bağlı akciğer hasarlarında erken tanı ve yakın takip ile bu hastalarda ölüm engellenebilir.



## Kaynaklar

1. Naqibullah M, Shaker SB, Bach KS, Bendstrup E. Bach and Elisabeth Bendstrup. Rituximab-induced interstitial lung disease: five case reports. *Eur Clin Respir J*. 2015;2. doi: 10.3402/ecrj.v2.27178.
2. Keir GJ, Maher TM, Hansell DM, Denton CP, Ong VH, Singh S, et al. Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: rituximab as rescue therapy. *Eur Respir J*. 2012; 40:6418.
3. Montero AJ, McCarthy JJ, Chen G, Rice L. Acute respiratory distress syndrome after rituximab infusion. *Int J Hematol*. 2005;82: 3246.
4. Liu X, Hong XN, Gu YJ, Wang BY, Luo ZG, Cao J. Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49: 177883.
5. Alexandrescu DT, Dutcher JP, O'Boyle K, Albulak M, Oiseth S, Wiernik PH. Fatal intra-alveolar hemorrhage after rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:2321-5.