

Dirençli bir trombotik trombositopenik purpura olgusunda rituksimab deneyimi

Rituximab experience in a resistant thrombotic thrombocytopenic purpura case

A. Beste Öztepe,¹ Ercan Ersoy,² Elif Ertürk,¹ Sibel Demiral Sezer,¹ Gülnur Görgün³

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Kırkağaç Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Manisa, Türkiye

³Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, ateş, nörolojik bulgular ve böbrek yetmezliği ile karakterize, hayatı tehdit eden bir durumdur. Trombotik trombositopenik purpuranın standart tedavisi plazma değişimi ve kortikosteroidlerdir, ancak birçok hasta ek immünsüpresyona ihtiyaç duyar. Bu yazıda, günde iki doz plazma değişimi ve kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen ve rituksimab tedavisi ile hızlı şekilde düzelen bir refrakter TTP olgusunu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Trombosit sayısı; rituksimab; trombotik trombositopenik purpura.

ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a life-threatening condition characterized with microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, fever, neurological findings, and renal failure. The standard treatment of TTP is plasma exchange and corticosteroids; however, many patients require additional immunosuppression. In this article, we present a refractory TTP case that did not respond to a treatment of daily two doses of plasma exchange and corticosteroid, and that recovered rapidly with rituximab treatment.

Keywords: Platelet count; rituximab; thrombotic thrombocytopenic purpura.

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, ateş, nörolojik bulgular ve böbrek yetmezliği ile karakterize hayatı tehdit eden bir durumdur.^[1] Hastalığın klasik pentadı hastaların sadece %5'inde görülür.^[2] von Willebrand faktörü parçalayan bir metalloproteinaz olan ADAMTS-13'deki eksiklik veya disfonksiyon sonucu meydana gelen küçük damarlarda artmış trombosit adezyonu ve trombüs formasyonu sonucu oluşur.^[3,4] Trombotik trombositopenik purpuranın standart tedavisi plazma değişimi ve kortikosteroidlerdir ancak birçok hasta ek immünsüpresyona ihtiyaç duyar.^[5]

Ritüksimabın etkinliği, B lenfositleri üzerinde bulunan CD20 antijenine yönelik bir kimerik

monoklonal antikoru, CD20+ lenfoproliferatif bozuklukların tedavisi ve bazı otoimmün hastalıklarda kanıtlanmıştır. Ritüksimab anti-ADAMTS-13 antikolarla ilişkili akut refrakter ve kronik tekrarlayıcı TTP hastalarında umut verici bir ilk basamak immünsüpresif tedavi yöntemidir.^[6]

Bu yazıda günde iki doz plazma değişimi ve kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen, rituksimab tedavisi ile hızlı şekilde düzelen bir refrakter TTP olgusu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Bilinen kronik bir hastalık öyküsü olmayan 39 yaşında kadın hasta son iki-üç

Geliş tarihi: 20 Eylül 2016 **Kabul tarihi:** 15 Nisan 2017

İletişim adresi: Dr. Ercan Ersoy, Kırkağaç Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, 45700 Kırkağaç, Manisa, Türkiye.

Tel: 0553 - 607 28 53 e-posta: eersoye@hotmail.com

gündür olan ateş yüksekliği, genel durum bozukluğu ve bilinç bulanıklığı nedeniyle acil servise başvurdu. Yapılan incelemelerinde, lökosit: $13 \times 10^3/uL$, hemoglobin: 9.1 gr/dL, trombosit: $20 \times 10^3/uL$, glukoz: 148 mg/dL, üre: 55 mg/dL, kreatinin: 1.3 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 73 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 66 U/L, sodyum: 140 mmol/dL, potasyum: 3.98 mmol/dL, klor: 105 mmol/dL, kalsiyum: 8.4 mg/dL, C-reaktif protein: 38.4 mg/dL, prokalsitonin: 0.2 ng/mL, total protein: 6.6 g/dL, albumin: 4 g/dL, globulin: 2.6 g/dL, laktat dehidrojenaz (LDH): 1514 U/L, kreatininkinaz: 1123 U/L, total bilirubin: 5.6 mg/dL, direkt bilirubin: 3 mg/dL olarak saptandı. Hastaya periferik yayma yapıldı. Periferik yaymasında yaygın şistosit görüldü. Hastada TTP ekarte edilemediği için 40 mg/kg dozunda 12 IU taze donmuş plazma (TDP) eşliğinde plazmaferez ve 1 mg/kg dozunda metil pretnizolon tedavisine başlandı. Bilinç bulanıklığı olan hasta santral sinir sistemi enfeksiyonu açısından değerlendirildi. Trombositopenik hasta için lomber ponksiyon kontrendike olduğundan ve santral sinir sistemi enfeksiyonu dışlanamadığından hastaya seftriakson 2×2 gr başlandı. Hasta dahiliye yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Her gün 2×1 12 IU TDP eşliğinde plazmaferez yapıldı. Prednol tedavisine devam edildi. Hastaya günlük LDH, bilirubin, hemogram takibi yapıldı. Bilinç durumu uykuya meyilli olan hastanın saturasyonlarının düşmesi üzerine entübe edildi. ADAMTS-13 aktivitesi düşük olan hasta TTP olarak değerlendirildi ve hasta TTP etyolojisi açısından araştırıldı. Bağ dokusu ve tümör belirteçleri negatif saptanmadı. Torako-abdominal bilgisayarlı tomografisinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Brucella tüp aglutinasyon testi negatif idi. Plazmafereze rağmen LDH'de düşme ve trombositte yükselme saptanmadı. Plazmafereze geç yanıt veren hastanın TDP dozu 50 mL/kg'a çıkarıldı. On dört günlük 2×1 TDP eşliğinde plazmaferez tedavisi sonrası trombosit: $26 \times 10^3/uL$, lökosit: $17.3 \times 10^3/uL$, hemoglobin: 8.7 gr/dL, LDH: 406 U/L, total bilirubin: 1.44 mg/dL, direkt bilirubin: 0.42 mg/dL saptandı. Yapılan kontrol periferik yaymasında şistositlerin devam ettiği görüldü. Bilinci açılma eğiliminde olan hasta arter kan gazı takibine göre T-tüpe alındı ve sonrasında T-tüpü tolere ettiği görülerek ekstübe edildi. Trombositlerde belirgin azalma devam etmekte olan hastaya rituksimab $375 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ haftada bir olmak üzere dört defa verilmesi plan-

landı. Hastanın dört kür rituksimab tedavisi bitmesinin ardından bakılan LDH: 221 U/L, total bilirubin: 0.7 mg/dL, direkt bilirubin: 0.13 mg/dL, trombosit: $118 \times 10^3/uL$ saptandı. Fakat periferik yaymasında hala şistositlerin devam etmesi nedeniyle gün aşırı TDP eşliğinde plazmafereze ve prednol tedavisine devam edildi. Takibinde plazmaferez ihtiyacı kalmayan hastanın kateteri çekildi. Ateş yüksekliği olan, kan kültüründe ve kateter kültüründe üreme saptanan hastaya, enfeksiyon hastalıklarının önerisi ile antibiyoterapi düzenlendi. Antibiyoterapisi 14 güne tamamlandı. Takibinde ateş yüksekliği ve akut faz reaktanlarında yükselme olmadı. Kontrol LDH: 281 U/L total bilirubin: 0.41 mg/dL, direkt bilirubin: 0.08 mg/dL, trombosit: $264 \times 10^3/uL$ saptanan hasta hematoloji poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Hastanın kontrol poliklinik başvurusunda trombosit 302×10^3 saptandı.

TARTIŞMA

Günlük plazma değişimi TTP tedavisinin temelidir ve mortalite oranlarını %90'lardan %10-20'lere düşürür. Plazma değişiminin başarısı dolaşan anti-ADAMSTS-13 antikorlarının temizlemesine ve ADAMSTS-13 aktivitesini desteklemesine atfedilir.^[7,8] Ancak TTP hastalarının %10-20'sinde günlük plazma değişimine kısmi ya da tam yanıt-sızlık gelişir veya refrakterdir ve %20-50'sinde tam remisyon ile başarı sonrasında relaps gelişir.^[9,10] Günlük plazma değişimi ve steroid tedavisine yanıt başarısız olursa rituksimab immün TTP tedavisinde başarılıdır.^[11,12] İngiliz Hematoloji Standartları Komitesi TTP tanı ve yönetimi ile ilgili yayınladığı kılavuzda refrakter ya da tekrarlayan immün TTP olgularında tipik olarak 375 mg/m^2 haftalık dozda dört hafta boyunca rituksimab tedavisi önermektedir.^[13] Trombotik trombositopenik purpurada CD20+ B hücre yükü lenfomada olduğundan daha düşük olduğu için 100 mg gibi daha düşük dozların da etkili olduğunu destekleyen veriler vardır.^[14,15] Bu veriler ışığında TTP hastalarında rituksimabın standart dozu konusunda net bir görüş birliği yoktur.

Biz de olgumuzda iki haftalık plazma değişimi ve steroid tedavisine rağmen yanıt alınması üzerine 375 mg/m^2 haftalık dozda dört hafta boyunca rituksimab tedavisi uyguladık. Tedavinin altıncı gününde hastanın bilinci açıldı, trombosit değerleri ve diğer laboratuvar parametreleri düzelmeye başladı. Dört hafta sonunda tam remisyon

sağlanan hasta poliklinik takibine alındı. Zor bir olgu yönetimi olarak nadir görülen refrakter TTP’de rituksimab tedavisine hızlı yanıt aldığımızı olgumuzu sunmak istedik.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158:323-35.
2. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010;116:4060-9.
3. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lämmle B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997;89:3097-103.
4. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578-84.
5. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, Machin SJ, Scully MA. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2010;8:1201-8.
6. Tun NM, Villani GM. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:347-59.
7. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:393-7.
8. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398-403.
9. Rüfer A, Brodmann D, Gregor M, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Wuillemin WA. Rituximab for acute plasma-refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. A case report and concise review of the literature. *Swiss Med Wkly* 2007;137:518-24.
10. Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 2008;93:232-9.
11. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, et al. Efficacy of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005;106:1932-7.
12. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011;118:1746-53.
13. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158:323-35.
14. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, Palmieri S, Montagna M, Vianelli N, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008;93:930-3.
15. Pequeño-Luévano M, Villarreal-Martínez L, Jaime-Pérez JC, Gómez-de-León A, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, et al. Low-dose rituximab for the treatment of acute thrombotic thrombocytopenic purpura: report of four cases. *Hematology* 2013;18:233-6.