

Oxaliplatin-induced Autoimmune Hemolytic Anemia

Oksaliplatine Bağlı Otoimmün Hemolitik Anemi

Hatime Arzu Yaşar¹, Uğur Şahin², Kübra Sağlam³, Ali Alkan¹, Güngör Utkan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:30.03.2016 Dergiye Kabul Tarihi:02.03.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.07269

ÖZET

Oksaliplatin, onkoloji pratiğinde sık kullanılan üçüncü kuşak bir platin analogudur. En sık görülen yan etkileri arasında bulantı, kusma, diyare, nöropati ve kemik iliği baskılanması yer almaktadır. İmmüntrombositopeni ve immün hemolitik anemi seyrek olarak bildirilmektedir. Bu yazıda, oksaliplatin ilişkili otoimmün hemolitik anemi (OIHA) gelişen bir olgu ve tedavi yaklaşımı tartışılmaktadır. Metastatik kolon kanseri tanısı ile izlenen hasta, oksaliplatin içeren bir kemoterapi protokolünü takiben başlayan kırmızı renkli idrar yapma şikâyeti ile acil servise başvurdu. Hastanın başvurusunda derin anemisi ve retikülositozunun olduğu ve serum biyokimyasının hemoliz ile uyumlu olduğu görüldü. Direk ve indirek Coombs testleri de pozitif olarak bulunan hastaya OIHA tanısı kondu. Oksaliplatinin kesilmesi ve kortikosteroid ve plazmaferez tedavisini takiben hemolizde düzelme izlendi. Oksaliplatin göreceli olarak iyi bir yan etki profiline sahip olmakla birlikte, daha seyrek görülen, ancak şiddetli seyredebilecek immün ilişkili yan etkileri gözden kaçırılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: otoimmün hemolitik anemi, oksaliplatin, kolorektal kanser

ABSTRACT

Oxaliplatin is a third-generation platinum derivative, commonly used in the practice of oncology. The usual side effects include nausea, vomiting, diarrhea, neuropathy and myelosuppression. Oxaliplatin-induced immune thrombocytopenia and immune hemolytic anemia have rarely been reported. Herein, a case of oxaliplatin-induced autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and its management have been discussed. The patient with metastatic colorectal carcinoma was admitted to the emergency room with the symptom of reddish coloration of her urine after receiving an oxaliplatin-based regimen. On her admission she had profound anemia with reticulocytosis and a serum biochemistry concordant with hemolysis. The positivity of direct and indirect Coombs tests pointed to the diagnosis of AIHA. Hemolysis improved after discontinuation of oxaliplatin and treatment with corticosteroids and plasmapheresis. Although oxaliplatin has a relatively favorable side effect profile, the possibility of less frequent, but potentially serious immune-related side effects should never be overlooked.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia, oxaliplatin, colorectal cancer

Giriş

Oksaliplatin kolorektal kanser (KRK) tedavisinde kullanılan üçüncü kuşak bir platin analogudur. Kapesitabin (XELOX) ya da folinik asit ve fluorourasil (FOLFOX) ile birlikte kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, diyare, nöropati ve kemik iliği baskılanmasıdır. Daha seyrek olarak uzun süreli kullanımında immüntrombositopeni, hemolitik anemi ve yaygın damar içi pıhtılaşma bildirilmiştir (1-3). İlaça bağlı otoimmün hemolitik anemi (OIHA) nadir görülen, fakat ciddi bir yan etkidir. Oksaliplatin ilişkili OIHA intravasküler hemoliz bulgularıyla seyreden akut bir tabloya sebep olmaktadır (4). Yüksek ve tekrarlanan oksaliplatin dozlarında hemolitik

olayların görülme sıklığı artmaktadır (5). Bu yazıda, metastatik KRK tanısı ile izlenen ve oksaliplatin içeren bir kemoterapi protokolünü takiben OIHA gelişen bir olgu tartışılacaktır.

Olgu

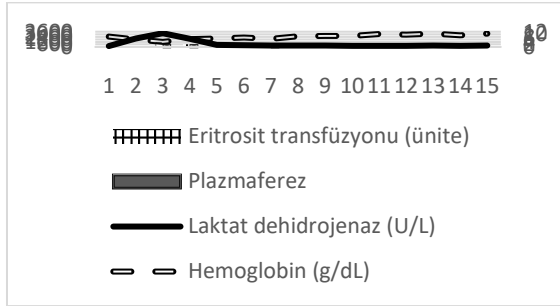
Diyabetes mellitus dışında bilinen kronik hastalığı olmayan 53 yaşında kadın hasta KRK tanısı ile opere edildikten sonra adjuvan tedavi olarak 6 kür FOLFOX-6 (folinik asit – 5-fluorourasil – oksaliplatin) kemoterapi protokolü verildi. İki yıl süreyle tam remisyonda izlenen hastada karaciğer ve her iki overde metastaz saptanması üzerine total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomiye takiben FOLFİRİ (folinik asit – 5-fluorourasil –

irinotekan) protokolü başlandı. Bu tedavi altında hastalık progresyonu gelişmesi nedeniyle XELOX (kapesitabin –oksaliplatin) protokolüne geçildi. XELOX ile de hastalık kontrolü sağlanamaması üzerine hastaya aşağı anterior rezeksiyon, ileostomi ve intraoperatif hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulaması yapıldı. Ameliyatı takiben FOLFOX-6+bevasizumab tedavisi başlandı. Bu tedavinin dördüncü küründe oksaliplatin infüzyonu sırasında hastada hipotansiyon, taşikardi, dispne ve kendiliğinden gerileyen maküler cilt döküntüleri ile seyreden hafif-orta şiddetli bir alerjik reaksiyon izlendi. Beşinci kür tedavisi verildikten bir gün sonra hasta acil servise kırmızı renkli idrar yapma ve bel ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Başvurusundaki fizik muayenesinde sarılık dışında herhangi bir pozitif bulgusu, karaciğer ve dalak büyümesi bulunmamaktaydı. Laboratuvar testlerinde hemoglobin: 5,9 g/dL, lökosit: 30,5 x 10⁹/L, trombosit: 379 x 10⁹/L, MCV:86,8fL, retikülosit: 107 x 10⁹/L (%4,32), BUN: 24mg/dL, kreatinin: 1,21 mg/dL, K⁺: 5,6mEq/L, total bilirubin:10,1 mg/dL, indirek bilirubin: 8,7 mg/dL, aspartat amino transferaz(AST): 178U/L, alanin amino transferaz (ALT): 24 U/L, laktat dehidrojenaz (LDH): 2022 U/L, haptoglobulin 1,35 g/L (0,36 - 1,95), aPTT: 36,4 san (25,1-36,5), PT: 17,9 san (9,4-12,5), d-dimer: 990 ng/mL (0-243), fibrinojen: 2,86 g/L (2-3,93) bulundu. Otomatik idrar analizinde idrarda hemoglobin pozitif bulundu. Ancak idrar mikroskopisinde eritrosit saptanmadı. Hastanın çevre kanı yaymasında sferositler ve makrositler görüldü. Şistosit izlenmedi (Şekil-1). Serolojik testlerde EBV, HSV, CMV'ye ilişkin akut enfeksiyon; HBV ve HCV'ye ilişkin kronik enfeksiyon bulgusu saptanmadı. En düşük hemoglobin değeri kemoterapinin üçüncü gününde 4,9 g/dL olarak ölçüldü (Şekil-2). Hastanın izleminde total bilirubin 18,1mg/dL, indirek bilirubin12,6 mg/dL'ye kadar yükseldi. Direk Coombs testinde hasta eritrositlerinin anti-IgG için 3+ ve anti-C3d için 4+ tepkime verdiği izlendi. Soğuk aglütinin testi negatif bulundu. İndirek Coombs testinde 1., 2. ve 3. test hücrelerinin sırasıyla 1+, 2+ ve 2+; otokontrolün 3+ tepkime verdiği görüldü. Bu sonuç hastanın kanında hem allo-antikör, hem de oto-antikör bulunması olarak yorumlandı. Antikör tanımlanma testinde sonuç elde edilemedi. Hastaya son 1 yıl içinde hiçbir kan

ürünü transfüzyonu yapılmamıştı. Obstetrik öyküsünden iki kez doğum yaptığı öğrenildi. Bilinen bir otoimmün hastalığı olmayan ve sürekli kullanmakta olduğu başka bir ilaç bulunmayan hastada ortaya çıkan OİHA tablosu mevcut bulgular ve hemolitik aneminin ortaya çıkış süresi de göz önünde bulundurulduğunda öncelikle hastanın almış olduğu kemoterapi ile ilişkilendirildi. Hastaya 1mg/kg/gün dozunda metilprednizolon tedavisi başlandı. Derin ve semptomatik anemisi olması nedeniyle kemoterapi sonrası üçüncü, dördüncü ve yedinci günlerde terapötik aferez işlemi uygulandı. Eritrosit süspansiyonları ile transfüzyon desteği verildi (Şekil-2). Steroid tedavisi sonrası hızlı yanıt alınan hastada kemoterapi sonrası beşinci günde LDH değerleri normal seviyelere döndü. İndirek hiperbilirubinemi gerilemeye ve hemoglobin düzeyleri yükselmeye başladı (Şekil-2). Hasta tedavinin onuncu gününde taburcu edildi. Tedavinin birinci ayında direk Coombs testinin negatifleştiği görüldü. Hastanın almakta olduğu steroid tedavisi 2 ay içinde tedricen azaltılarak kesildi. Hastaya bundan sonraki tedavilerinde oksaliplatin verilmedi. Hastanın 10 aylık takibi süresince OİHA nüksü gözlenmedi.



Şekil 1: Hastanın tanı anındaki çevre kanı yaymasında sferositler ve polikromazi (x1000 büyütme).



Şekil 2: Hastada kemoterapi gününden başlayarak hemogloblin ve laktatdehidrojenaz (LDH) düzeylerinin seyri.

Tartışma

İlaç ilişkili OİHA'nın yıllık insidansı yaklaşık olarak milyonda 1-4 olarak bildirilmektedir (6). Nadir görülmekle birlikte ciddi oranda morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir (6-9). Günümüze kadar 130'dan fazla ilacın OİHA ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6,10). Yakın zamanda Almanya'dan bildirilen ve 73 olguyu içeren bir seride oksaliplatin, ilaç ilişkili OİHA'ya sebep olan ilaçlar arasında sıklık olarak diklofenak, piperasilin ve seftriaksonu takiben dördüncü sırada yer almıştır (6).

Ürtiker, kaşıntı ve anjiyoödem gibi tip I veya IgE aracılı aşırı duyarlılık tepkimeleri oksaliplatin kullanımı sonrası hastaların yaklaşık olarak %10'unda izlenmekte ve genellikle en az beş kürlük tedavi sonrası ortaya çıktıkları bildirilmektedir (11). Daha az sıklıkla görülen ve immüntrombositopeni ve immünhemolitik anemiyi içeren tip II tepkimeler de tekrarlanan oksaliplatin infüzyonları sonrasında ortaya çıkmaktadır (5,12). Bizim olgumuzda da dördüncü kür tedavi sonrasında tip I aşırı duyarlılık tepkimesi gözlenmiş olup beşinci kür sonrasında da OİHA gelişmiştir.

İlaç ilişkili immünsitopeni gelişiminde dört hipotez kabul görmektedir: i) haptan oluşumu; ii) immün kompleks oluşumu; iii) otoimmünite; iv) ilaç etkisiyle çeşitli proteinlerin immün olmayan yollarla eritrosit membranına absorpsiyonu (10). İlaç ilişkili OİHA'ya ilaca bağımlı antikolar veya otoantikolar sebep olabilmektedir. Daha sık olarak görülen ilaca bağımlı antikolar, sadece ilaç varlığında etki gösterip genellikle kompleman aracılı intra-vaskülerhemoliz ile ani eritrosit yıkımına sebep olurken daha seyrek görülen otoantikolar, genellikle Fc aracılı ekstra-vasküler hemoliz ile daha yavaş ve

kademeli olarak eritrosit yıkımına yol açmaktadır (6). Bazı ilaçlar her iki tip antikorum birlikte üretilmesine sebep olabilmektedir (10).

Oksaliplatin ilişkili OİHA ilk kez 1999'da oksaliplatin infüzyonu sonrası akut intravasküler hemoliz gelişen bir olguda bildirilmiş ve patogenezinde oksaliplatin bağımlı IgG tipi sıcak aglütinlerin tetiklediği immün kompleks ilişkili hemoliz sorumlu tutulmuştur (9). Oksaliplatinin çeşitli proteinlerin immün olmayan yollarla eritrosit membranına adsorpsiyonuna yol açarak OİHA'ya sebep olduğu düşünülmektedir (8). İlaç ilişkili OİHA varlığında direk Coombs testinde sadece anti-IgG veya sadece anti-C3 ile pozitif olabileceği gibi her ikisinde de pozitiflik görülebilmekte ve serolojik yöntemlerle idiyopatik sıcak hemolitik anemi ve ilaç ilişkili OİHA tanısının ayrımı kesin olarak yapılamamaktadır (8). Kesin tanı için gerekli olan ilaç bağımlı antikoların tanımlanması özel laboratuvar yöntemleri ve tecrübe gerektirdiğinden günlük klinik uygulamada sınırlı kullanım alanına sahiptir (8).

Olgumuzda antikor tanımlaması yapılamadığından oksaliplatin ilişkili OİHA için kesin bir tanıdan söz edilememektedir. Oksaliplatin oto-antikor oluşumunadaha seyrek olarak sebep olmaktadır. Bu sebeple hastanın indirek Coombs testinde izlenen oto-antikor pozitifliği öncelikle idiyopatik sıcak OİHA tanısını düşündürülebilir. Ancak hastanın hikayesinde bulunan tekrarlanan oksaliplatin uygulamalarının ardından ilacın infüzyonu sonrası akut olarak gelişen şiddetli intravasküler hemoliz ve direk Coombs pozitifliği, oksaliplatin ilişkili OİHA tanısı için önemli ipuçlarıdır. İndirek Coombs testinde izlenen allo-antikor pozitifliği de hastanın geçmişte yaptığı doğumlar sırasında oluşan allo-immünizasyon ile açıklanabilir.

Olgumuzda kemoterapi protokolünün bir parçası olarak oksaliplatin ile eşzamanlı uygulanan 5-florourasil, folinik asit, bevasizumab ve diğer destek tedavilerinin de ilaç ilişkili OİHA'ya sebep olma olasılığı ileri sürülebilir. Ancak mevcut literatürde FOLFOX komoterapi protokolü uygulanan bir hastada gelişen OİHA tablosunu 5-florourasil ile ilişkilendiren tek bir olgu sunumu dışında 5-florourasil, folinik asit veya bevasizumab ile OİHA ilişkisini bildiren başka yayın bulunmamaktadır (7).

Bu olguda oksaliplatin ilişkili OİHA'nın ayırıcı tanısında idiyopatik sıcak OİHA'nın yanı sıra altta yatan romatolojik hastalıklar ve paraneoplastik süreçler gibi olası sekonder sebepler de göz önünde bulundurulmalıdır. Olgunun 10 aylık takibinde ortaya çıkan herhangi bir romatolojik semptom ve/veya bulgu izlenmemiştir. Kolon kanseri ve OİHA birlikteliği ilk kez 1974'te topesi ile tanı konmuş bir kolon kanseri olgusunda bildirilmiştir ve seyrek olarak görülmektedir (13). Yakın zamandaki bir derlemede 1945-2009 yılları arasında yayımlanan ve MEDLINE veritabanında yer alan 52 paraneoplastik OİHA olgusunu arasından sadece beşinin kolon kanseri ilişkili olduğu ve bunların sadece ikisinde sıcak OİHA izlendiği bildirilmiştir (14).

Oksaliplatin ilişkili OİHA'nın tedavisinde ilk basamak oksaliplatinin kesilerek bundan sonra verilecek olan tedavilerden tamamen çıkarılmasıdır (11,12). İlimli seyreden olgular sadece transfüzyon desteği ile takip edilebilirken olguların çoğunda steroid tedavisi gerekli olmaktadır (12). Steroid tedavisine yanıt iyi olup genellikle 2-4 hafta içinde tamamen düzelmeye sağlanmaktadır (11). Genel ilke olarak hemoglobin düzeyleri normale dönene ve direk Coombs testi negatifleşene kadar doz azaltımı yapılmaksızın steroid tedavisine devam edilmeli; yanıt alındıktan sonra steroid dozu tedricen azaltılarak kesilmelidir. Plazmaferez ve intravenöz immünglobulin (IVIg) steroid tedavisine yanıt vermeyen veya bizim olgumuz gibi şiddetli akut hemoliz bulgularıyla seyreden hastalarda kullanılabilir (11).

Özetle, oksaliplatin ilişkili OİHA nadir görülen ve genellikle tekrarlanan oksaliplatin dozları sonrası tedavinin geç döneminde ortaya çıkan, şiddetli akut intravasküler hemolize sebep olarak morbidite ve hatta mortaliteye yol açabilen, ancak tedavi yanıtı genellikle iyi olan ciddi bir klinik tablodur. Risk altında olan hasta grubu günlük klinik uygulamalarda bu komplikasyonun gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir.

Çıkar çatışması: Yok

Referanslar

1. Cassidy J, Taberero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2084-91.
2. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Schull B, Schmid K, Kovats E, et al. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1307-12.
3. Meng L, Romano A, Smith E, Macic G, Grosh WW. Disseminated intravascular coagulation and immune hemolytic anemia, possibly Evans syndrome, after oxaliplatin and bevacizumab infusion for metastatic colon adenocarcinoma: a case report and literature review. *Clin Colorectal Cancer.* 2015;14(1):e1-3.
4. Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *British journal of haematology.* 2011;154(5):644-53.
5. Ulusakarya A, Misra S, Haydar M, Habert H, Castagne V, Gumus Y, et al. Acute renal failure related to oxaliplatin-induced intravascular hemolysis. *Med Oncol.* 2010;27(4):1425-6.
6. Mayer B, Bartolmas T, Yurek S, Salama A. Variability of Findings in Drug-Induced Immune Haemolytic Anaemia: Experience over 20 Years in a Single Centre. *Transfus Med Hemother.* 2015;42(5):333-9.
7. Yurek S, Riess H, Kreher S, Dorken B, Salama A. Fatal immune haemolysis due to antibodies to individual metabolites of 5-fluorouracil. *Transfus Med.* 2010;20(4):265-8.
8. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev.* 2010;24(4-5):143-50.
9. Desrame J, Broustet H, Darodes de Tailly P, Girard D, Saissy JM. Oxaliplatin-induced haemolytic anaemia. *Lancet.* 1999;354(9185):1179-80.
10. Salama A. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(1):73-9.
11. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, Souglakos J, Vambakas L, Vardakas N, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. *Oncology.* 2009;76(1):36-41.
12. Forcello NP, Khubchandani S, Patel SJ, Brahaj D. Oxaliplatin-induced immune-mediated cytopenias: a case report and literature review. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21(2):148-56.
13. Miura AB, Shibata A, Akihama T, Endo Y, Sugawara M. Autoimmune hemolytic anemia associated with colon cancer. *Cancer.* 1974;33(1):111-4.
14. Puthenparambil J, Lechner K, Kornek G. Autoimmune hemolytic anemia as a paraneoplastic phenomenon in solid tumors: A critical analysis of 52 cases reported in the literature. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(7-8):229-36.