

Rituksimab İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Rituximab-Related Interstitial Lung Disease

Rabia Hande AVCI[®], Ecem Naz ERTÜRK[®], Mukadder ÇALIKOĞLU[®], Eylem Sercan ÖZGÜR[®]

Cite as: Avci RH, Ertürk EN, Çalikoğlu M, Özgür ES. Rituksimab ilişkili interstisyel akciğer hastalığı. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi. 2020;34(3):118-23.

ÖZ

Rituksimab günümüzde kullanımı giderek artan, lenfoma, kronik lenfositik lösemi, romatoid artrit, transvers myelit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan, interstisyel akciğer hastalığına sebep olabilen CD 20 antijenine karşı geliştirilen monoklonal bir antikordur. Transvers myelit nedeni ile rituksimab tedavisi alan 59 yaşında kadın hasta ilaç kullanımından sonra acil servise nefes darlığı, öksürük, ateş şikayeti ile başvurdu. Klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucunda hastaya ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı tanısı kondu. Rituksimab tedavisinin sonlandırılması ve metilprednizolon başlanmasından bir ay sonra hastanın klinik ve radyolojik bulgularında düzelme sağlandı. Sonuç olarak interstisyel akciğer hastalığında primer neden araştırılırken hastanın kullandığı ilaçlar bu açıdan sorgulanmalı ve rituksimab gibi diğer birçok ilacın etyolojide yer alabileceği akıldaki tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: interstisyel akciğer hastalığı, rituksimab, transvers myelit

ABSTRACT

Rituximab is a monoclonal antibody which is developed against CD 20 antigen, increasingly used nowadays. While it is used in the treatment of the diseases such as lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, rheumatoid arthritis, transverse myelitis; can also cause interstitial lung disease. A 59 year old female patient who has been followed up with the disease of transverse myelitis and receiving rituximab therapy, applied to the emergency department with labored breath, cough, and fever after drug use. As a result of clinical and radiological evaluations, the patient has diagnosed as drug-related interstitial lung disease. One month after the termination of rituximab therapy and the start of methylprednisolone, the patient's clinical and radiological findings improved. In conclusion, while investigating the primary cause in interstitial lung disease, the drugs used by the patient should be questioned in this respect and it should be kept in mind that many other drugs such as rituximab can be involved in the etiology.

Keywords: interstitial lung disease, rituximab, transverse myelitis

Alındığı tarih: 01 Eylül 2020
Kabul tarihi: 16 Kasım 2020
Yayınlandığı tarih: 31 Aralık 2020

Yazışma Adresi:

R. H. Avci

ORCID: 0000-0002-0790-5465
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Mersin - Türkiye
✉ hande_68728@hotmail.com

E. N. Ertürk

ORCID: 0000-0002-4366-7767

M. Çalikoğlu

ORCID: 0000-0001-6645-4652

E. S. Özgür

ORCID: 0000-0003-4459-232X
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Mersin - Türkiye

GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) akciğer parankimini difüz olarak tutan inflamasyon, fibrozis ve yapısal bozulmayla karakterize, geniş bir etiyolojik spektruma sahip olabileceği gibi idiopatik de olabilen bir grup hastalığı kapsar. İAH'nın % 2.5-3'ü ilaçlarla ilişkili olup⁽¹⁾, olguların yaklaşık % 0.5-1.2'i de ilaç reaksiyonlarına bağlı solunumsal semptomlar görülür^(2,3). Akciğerlerde sıklıkla interstisyel tutulum görülse de yapılan çalışmalar-

da alveolar hemoraji, pulmoner hipertansiyon, plevral efüzyon ve pnömotoraksa da neden olabileceği gösterilmiştir^(1,4,12).

Rituksimab lenfoma, lösemi gibi malignitelerin yanısıra başta romatoid artrit olmak üzere birçok romatolojik hastalığın tedavisinde kullanılan B hücrelerin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine karşı geliştirilen monoklonal bir antikordur. Biz bu olgu ile transvers myelit tanısı ile rituksimab tedavisi alan ve buna bağlı tip 1 solunum yetmezliği gelişen hastayı sunduk.

© Telif hakkı İzmir Göğüs Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright İzmir Chest Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

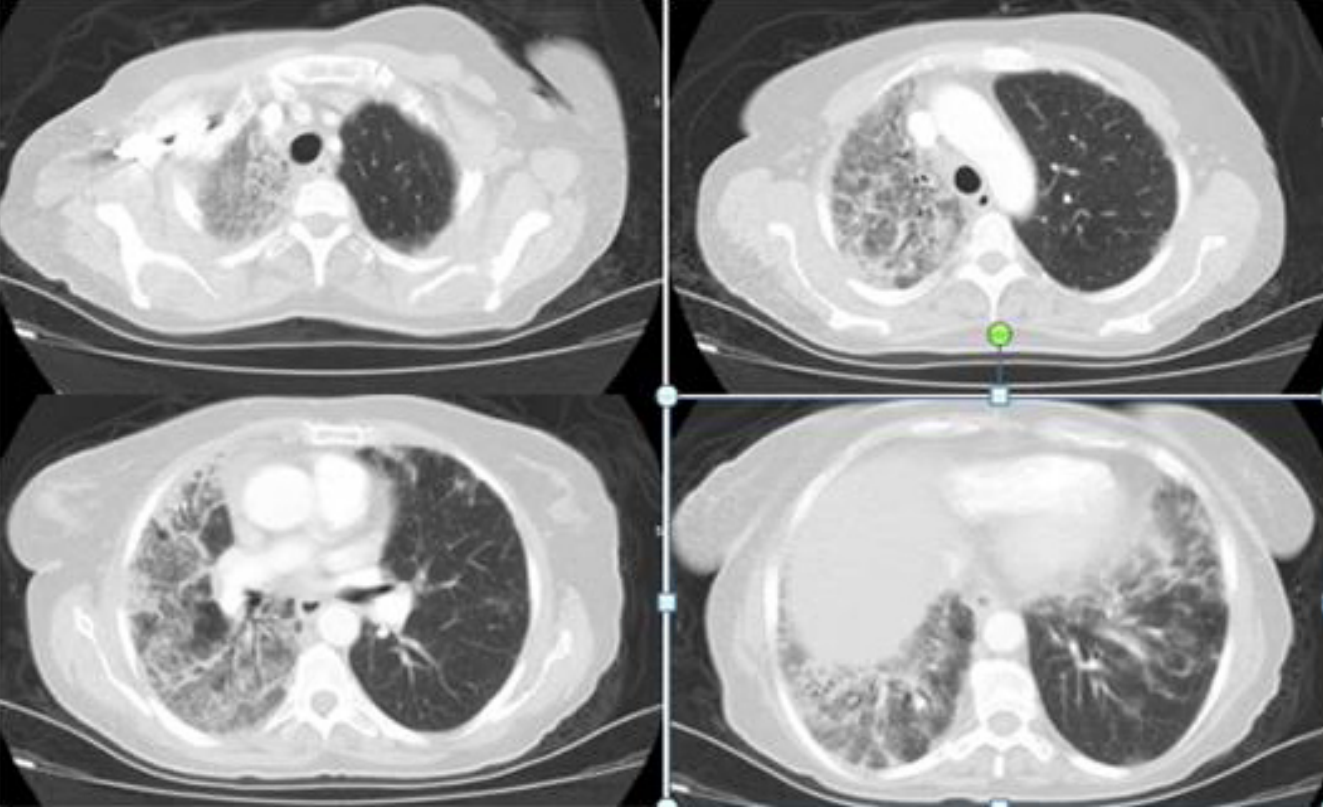
OLGU

Ellidokuz yaşında, kadın hasta, 6 ay önce acil servise nefes darlığı, öksürük, ateş yakınması ile başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde oskültasyonda bilateral raller ve sağ hemitoraksta solunum seslerinde azalma saptandı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Özgeçmişinde derin ven trombozu, hipertansiyon ve transvers myelit öyküsü mevcuttu. Transvers myelit tanısı ile son 1 ay içinde rituksimab tedavisi alan hastanın son dozunu acil başvurusundan 3 hafta önce aldığı öğrenildi. Alınan arter kan gazı incelemesi Tip 1 solunum yetmezliği ile uyumlu idi. Hastanın çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde sağ hemitoraksta volüm kaybı, her iki akciğerde dağınık yerleşimli yaygın buzlu cam alanları ve retikülonodüler dansite artışı saptandı (Şekil 1, 2). Hastadan kollajen doku markerları istendi. Üç kez balgamda ARB negatif saptandı. Hastanın

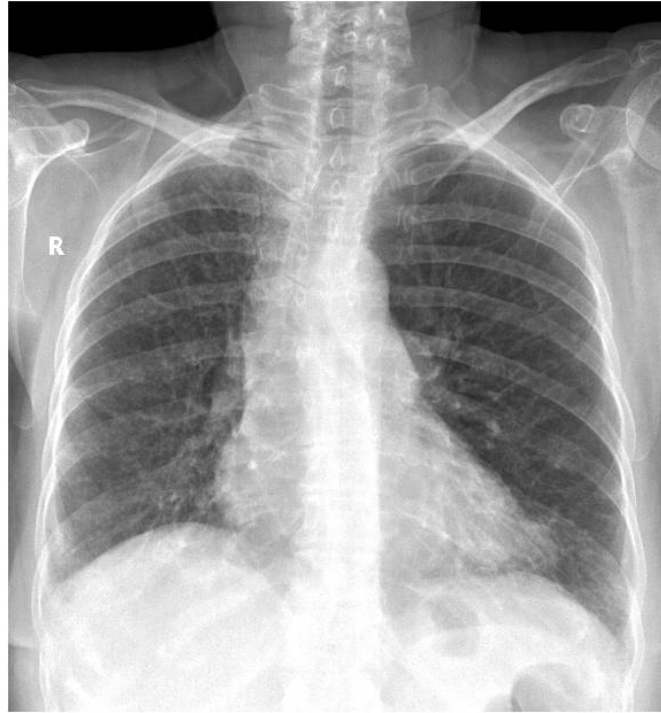
solunum yetmezliğinde olması nedeni ile ileri işlem yapılamadı. Hastanın rituksimab tedavisi öncesi solunum fonksiyon testi normal iken tedavi sonrası FVC % 61, FEV1 % 63, FEV1/FVC 87, TLC 48, DLCO 36 olarak saptandı. Hastanın yakınmalarının Rituksimab tedavisi sonrası başlaması, solunum fonksiyon testinde restriksiyon saptanması ve başka bir etyolojik nedenin gösterilememesi nedeni ile hasta Rituksimab tedavisine bağlı interstisyel akciğer hastalığı olarak kabul edildi. Rituksimab tedavisi sonlandırıldı. Hastaya 3 gün günde 1000 mg olamak üzere pulse steroid verildi. Pulse steroid sonrası metilprednizolon tedavisi azaltılarak devam edildi. Rituksimab tedavisinin sonlandırılması ve metilprednizolon başlanmasından bir ay sonra hastanın klinik ve radyolojik bulgularında belirgin düzelleme sağlandı (Şekil 3, 4). Hasta 8. ay takibinde klinik, radyolojik iyilik haline devam etmektedir.



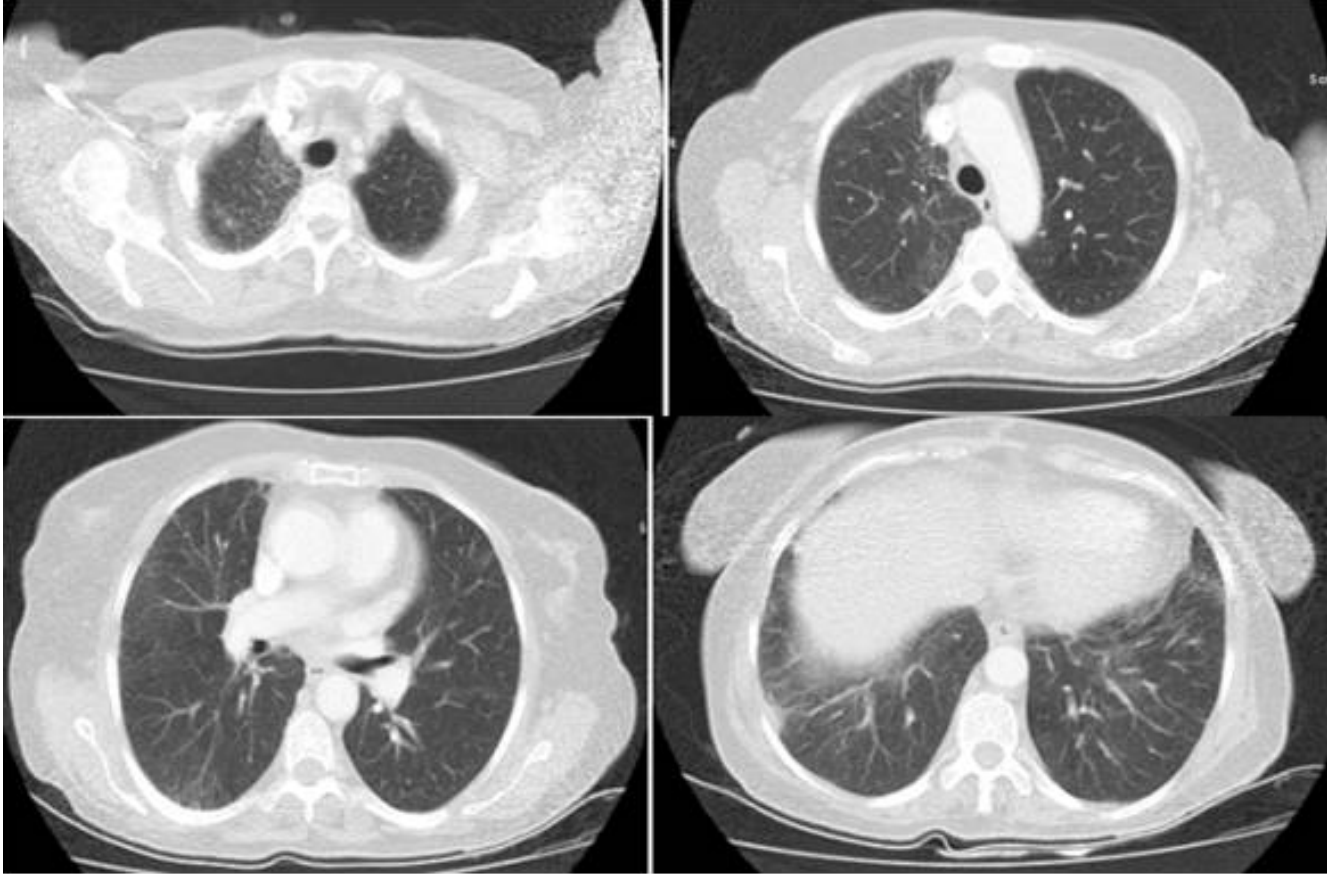
Şekil 1. PA akciğer grafisinde sağ hemitoraksta volüm kaybı, bilateral retiküler dansite artışı.



Şekil 2. Bilgisayarlı toraks tomografisinde; sağ hemitoraksta volüm kaybı, her iki akciğerde dağınık yerleşimli yaygın buzlu cam alanları ve retikülonodüler dansite artışı.



Şekil 3. Tedavi sonrası kontrol akciğer grafisinde belirgin düzelme.



Şekil 4. AC BT'de her iki akciğerde dağınık yerleşimli yaygın buzlu cam alanları ve retikülonodüler dansite artışında tedavi sonrası belirgin regresyon.

TARTIŞMA

Ritüksimab klasik tedavilere yanıtız veya konvansiyonel ilaç tedavisi altında nüks gelişen, sistemik kortikosteroid ve diğer immünsüpresanların kontrendike olduğu veya ciddi yan etkiler nedeniyle bu tedavilerin sonlandırılması gereken durumlarda tedavi seçeneği olarak tercih edilir (5). Ritüksimab lenfoma, İTP, nefrotik sendrom ve birçok romatolojik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (7-10). Olgumuzda ise Ritüksimab transvers myelit tedavisinde kullanılmıştır. İAH'a en sık neden olan ilaçlar arasında metotreksat, amiodaron, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, nitrofurantoin ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri sayılmaktadır (1).

Yapılan çalışmalar ilaç ilişkili interstiyel akciğer hastalıklarında kadın cinsiyet, ek hastalıkların var-

lığı ve ileri yaş olmanın risk oluşturabileceğini ve bu hastalarda halsizlik, öksürük, ateş gibi semptomların görülebileceğini belirtmiştir (1,4,12). Bununla uyumlu olarak literatürde bildirilen olguların büyük çoğunluğunun efor dispnesi, kuru öksürük gibi non-spesifik semptomlara sahip olduğu izlenmiştir (8-10). Tanıda ilk olarak ayrıntılı anamnez alınmalı hastaların kullandığı ilaçlar ayrıntılı sorgulanmalıdır (1,4). Akciğer infeksiyonları, kardiyojenik pulmoner ödem, sistemik hastalıklara bağlı akciğer tutulumu ve maligniteler gibi olası diğer tanılar dışlanmalıdır. Akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri, bilgisayarlı akciğer tomografisinde saptanan bulgular tanıya yardımcıdır. Literatür taramasında bulunan olgu sunumlarından sadece bir tanesinde solunum fonksiyon test sonucu verilmiş olup, bizim olgumuza benzer şekilde restriksiyon saptanmıştır (9). Radyolojik

incelemede buzlu cam görünümü, ağır olgularda bilateral simetrik konsolidasyonlar, irregüler lineer opasiteler, kötü sınırlı nodüler opasiteler şeklinde lezyonlar görülebilir. Radyolojiye ek olarak bronkoskopik inceleme ve alınan BAL örnekleri tanıya yardımcı olmaktadır. Her ne kadar bizim olgumuzda hastanın solunum yetmezliğinde olması nedeni ile ileri işlem yapılamasa da literatür taramasında saptanan olguların birçoğunda bronkoskopi yapılmış kanama odağı saptanmamış ve alınan BAL örneklerinde herhangi bir bulguya rastlanmamıştır⁽⁹⁻¹¹⁾. BAL bulguları ilaçlara bağlı akciğer hastalıkları için spesifik olmadığından tek başına kesin tanı için yeterli değildir. Ancak BAL alternatif hastalıkların ayırıcı tanısı için yararlıdır^(1,4). Özellikle CD4/CD8 lenfosit oranının düşük bulunması spesifik olmamakla birlikte ilaçlara bağlı akciğer hastalıklarını düşündürür⁽⁶⁾.

Tedavide ilacın kesilmesi ve destek tedaviye ek olarak özellikle BOOP, eozinofilik pnömoni ve hipersensitivite pnömonisinde kortikosteroidlerin yararı olurken, pulmoner fibrozis ve pulmoner vasküler hastalıklarda yararlı değildir. Özellikle oksijen satürasyonunun % 90'ın altına düşmesi, istirahatte dispne varlığı veya klinik tabloda kötüleşme durumunda steroid tedavisi önerilmektedir. Steroid 40-60 mg/gün dozunda başlanmalı ve 2-6 ay gibi uzun bir sürede tedricen azaltılarak kesilmelidir. Doz azaltılması sırasında progresyon saptandığında tekrar kontrol sağlayıcı doza çıkılmalıdır. Solunum yetmezliği veya mekanik ventilasyon gerektiren durumlarda steroid tedavisi 1 gr/gün, 3 gün süreyle kullanılmaktadır. Destek tedavi olarak oksijen tedavisi ve inhale bronkodilatör tedavi önerilmektedir⁽¹⁻⁴⁾. Olgumuzda olduğu gibi yapılan birçok çalışmada Rituksimab tedavisinin sonlandırılması ve metilprednizolon başlanmasından sonra hastalarda klinik ve radyolojik bulgularında düzelleme sağlanmıştır^(7,9,11). Olguların çoğunluğunda ilk bir ay içinde klinik ve radyolojik düzelleme olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁻¹¹⁾. Literatürde tanıdan sonra bu hastaların uzun dönem prognozları hakkında yeterli veri yoktur.

Sonuç olarak İAH'da etyoloji araştırılırken ilaç öyküsü ayrıntılı bir şekilde alınmalıdır. Rituksimab

diğer birçok ilaç gibi İAH'a neden olabilmektedir. Tanı için akciğer biyopsisi önerilse de çeşitli nedenlerle biyopsi yapılamadığında olgumuzda olduğu gibi klinik ve radyolojik bulgularla tanı koyularak tedavi başlanmalıdır.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir kişi ve/veya kurumla ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Herhangi bir kişi ve/veya kurumdan herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Hasta Onamı: Hastadan bilgilendirilmiş onam alındı.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest with any person and / or institution.

Financial Support: No financial support has been received from any person and / or institution.

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patient.

KAYNAKLAR

1. Türker H. İlaçlara bağlı diffüz parankimal akciğer hastalıkları. In: Tabak L, Kumbasar ÖÖ (eds). Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları. Toraks Kitapları. 2013;17:283-94.
2. Raissy HH, Harkins M, Marshik PL. Drug-induced pulmonary disease. In: Dipro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:521-34.
3. Costabel U. Radiation and drug induced pneumopathies. Rev Port Pneumol 2000;4:141-4. [https://doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30878-3](https://doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30878-3)
4. Şenyiğit A. İlaçlarla ilişkili interstiyel akciğer hastalıkları. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014;2:394-401. <https://doi.org/10.5152/gghs.2014.030>
5. Burhan Engin. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics. 2014;7(2):108-14.
6. Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? Eur Respir J 2011;38:761-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00069509>
7. Subramanian M, Manjunath R, Kilara N, Mohan Rao KN. Rituximab-induced subacute interstitial pneumonitis: a case report and review of literature. J Cancer Res Ther 2010;6(3):344-6. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.73356>
8. Mortimer B, O'Connor, Mohamad Fadri Bin Abdullah, Neil O'Donovan, Mark J. Phelan. Rituximab-induced pulmonary disease. Rheumatol Int 2012;32:2955-6.

<https://doi.org/10.1007/s00296-011-2110-9>

9. Child N, O'Carroll M, Berkahn L. Rituximab-induced interstitial lung disease in a patient with immune thrombocytopenia purpura. © The Author 2012 Internal Medicine Journal © 2012 Royal Australasian College of Physicians.
<https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2011.02701.x>
10. Sainz-Prestel V, Hernandez-Perez J, Rojas-Rivera J, Milicua-Muñoz JM, Egido J, Ortiz A. Rituximab-associated interstitial lung disease in fibrillary glomerulonephritis. © The Author 2013. Published by Oxford University Press

on behalf of ERA-EDTA. All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

<https://doi.org/10.1093/ckj/sft081>

11. Fernández Casares M, Espósito G, González A, Segovia J, De Los Ángeles Galperin M, Del Valle E. Enfermedad Pulmonar Intersticial Asociada A Rituximab. Medicina - Volumen 73 - No 4, 2013.
12. Uzer F, Öğüş AC. Sertralin ilişkili akciğer hastalığı. Respir Case Rep. 2018;7(3):162-5.
<https://doi.org/10.5505/respircase.2018.49344>