

Meme Kanserli Olguda Everolimus İlişkili Trombotik Mikroanjiyopati ve Akut Böbrek Hasarı

Everolimus-Associated Thrombotic Microangiopathy and Acute Kidney Injury in a Patient with Breast Cancer

ÖZ

Trombotik mikroanjiyopati, ciddi böbrek hasarına neden olabilen ve ilaçların da içinde olduğu birçok nedene bağlı gelişebilen, endotel hasarı ve küçük damarlarda tıkanma ile karakterize patolojik bir durumdur. Everolimus, rapamisininin memeli hedefi (mTOR) inhibitörü, antikanser ve immünsüpresif etkileri nedeniyle klinik kullanımı yaygın bir makrolid antibiyotiktir. Son zamanlarda meme kanserinde 10 mg/gün dozunda aromataz inhibitörü eksemestan ile birlikte kullanılmaktadır. Literatürde kanser hastalarında everolimus kullanımına bağlı trombotik mikroanjiyopati ve akut böbrek hasarı olgusu oldukça nadir bildirilmektedir. Makalede everolimusa bağlı trombotik mikroanjiyopati ve ciddi akut böbrek hasarı gelişen bir meme kanserli olgunun yönetimi sunulmuştur. Everolimus kullanılan meme kanserli olgularda yakın böbrek işlevi takibinin önemi vurgulanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Everolimus, Trombotik mikroanjiyopati, Meme kanseri

ABSTRACT

Thrombotic microangiopathy is a pathological condition caused by several factors including drugs, and characterized by endothelial injury and small vessel occlusion. It may cause severe acute kidney injury. Everolimus, a mammalian target of Rapamycin inhibitor, is a macrolide antibiotic widely used in clinical conditions because of its anticancer and immunosuppressive effects. Recently it has been approved for use in breast cancer at a dose of 10 mg/day in combination with exemestane, an aromatase inhibitor. In the literature a few cases of everolimus-induced thrombotic microangiopathy and acute kidney injury in breast cancer patients have been reported. Here we reported the management of a breast cancer patient with everolimus-induced thrombotic microangiopathy and severe acute kidney injury with emphasis on close monitoring of kidney functions.

KEY WORDS: Everolimus, Thrombotic microangiopathy, Breast cancer

GİRİŞ

Trombotik mikroanjiyopati (TMA), herediter ya da otoimmün aracılıklı, kapiller ve arteriyollerde fibrin trombüsü, trombosit tıkaçları oluşturarak endotel hücre hasarı ve küçük damar tıkanıklarına neden olan patolojik bir durumdur. Tipik olarak hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) şeklinde ortaya çıkmaktadır. HÜS genellikle ciddi, refrakter böbrek tutulumu ile farklılık gösterirken; TTP, ADAMTS13 disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen ve ön planda nörolojik tutulum ile karakterize bir hastalıktır.

TMA; ilaçlar, vaskülit, ağır cerrahi girişimler, enfeksiyonlar, posttransplant rejeksiyon ve maligniteler gibi birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Günümüzde yeni kullanıma giren bazı ilaçlara bağlı TMA literatürde sıkça yer almaktadır (1-3).

Rapamisininin memelilerde hedefi (mTOR), hücre siklusunu düzenleyen proteinlerin fosforilasyonunu kontrol eder ve aynı zamanda endotel yaşamında önemli olan bazı büyüme faktörlerinin (VEGF-vasküler endotel büyüme faktörü- gibi) üretimini düzenler. mTOR inhibitörleri, mTOR'a yüksek afinite ile bağlanan FK-bağlayan protein kompleksi

Sibel ERSAN¹
Ahmet PEKER²
Semih GÜLLE²
Banu YILMAZ AVCIOĞLU¹

- 1 İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Nefroloji Bölümü, İzmir, Türkiye
- 2 İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye



Geliş Tarihi : 31.01.2016

Kabul Tarihi : 11.02.2016

Yazışma Adresi:

Sibel ERSAN
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Nefroloji Bölümü, İzmir, Türkiye
Tel : +90 232 469 69 69 / 1523
E-posta : ersansibel1@gmail.com

(FKBP-12) ile birleşerek bir kompleks oluştururlar. mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus) birçok kanser türünde yaygın kullanımı olan antiproliferatif, bağışıklık baskılayıcı ajanlardır ve nadir de olsa TMA'ya neden olabilmektedirler (4), Sirolimusun farklı hücre serilerinde VEGF üretimini engellediği, endotel hücre ölümünü ve damar trombozu gelişmesini uyardığı bildirilmiştir. Böbrek podositlerinde de sirolimusa bağlı olarak VEGF üretimi engellenmesi, proteinüri ve endotliyoze neden olmaktadır ki bu bulgular preeklampsi ve TMA'da görülen glomerüler lezyonlardır (5). Literatürde solid organ nakli hastalarında mTOR ve/veya kalsinörin inhibitörlerinin birlikte kullanımına bağlı olarak gelişen TMA olguları bildirilmiştir (6-8).

Everolimus, son yıllarda hormon reseptör pozitif (HR+), insan epidermal büyüme faktörü reseptör2 negative (her2-) metastatik meme kanseri tedavisinde eksemestan ile kombine olarak kullanıma giren bir mTOR inhibitörüdür (9, 10).

Bu makalede literatürde oldukça nadir bildirilen, meme kanserli bir hastada everolimusa bağlı olarak gelişen TMA ilişkili akut böbrek hasarı ve yönetimi paylaşılmıştır.

OLGU

8 yıl önce meme kanseri tanısı konan (HR +, her2 -) ve kemik metastazları olan 44 yaşında kadın hasta; idrar çıkışında azalma, bulantı-kusma ve iştahsızlık şikayetleri ile acil servise başvurdu. Fizik muayenede hasta uykuya meyilli, taşipneik, cilt soluk ve mukozası kuru görünümdeydi. Vital bulguları; kan

basıncı 100/50 mmHg, nabız 110 /dakika, solunum sayısı 24/dakika ve ateş 37,8 C idi. Sistemlerin fizik bakışında özellik saptanmadı. İdrar çıkışı olmayan hastanın başvuru sırasındaki laboratuvar verileri Tablo I'de gösterilmiştir.

Yapılan periferik yaymada eritrositler hipokrom, mikrositer, trombositler ikili kümeler halinde olup her sahada bol miktarda fragmente eritrositler saptandı.

Başvurusundan yirmi gün önce Onkoloji poliklinik takibinde bakılan kreatinin düzeyi normal olan (0,7 mg/dl) olguda mevcut hali ile ön planda yeni başlanan everolimus kullanımına bağlı TMA ve akut böbrek hasarı düşünüldü. Everolimus ve eksemestan tedavisi kesildi. Metabolik asidozu ve i.v sıvı replasmanına yanıtız anürik böbrek hasarı nedeniyle akut hemodiyaliz başlandı. 500 mg/gün/3 gün i.v pulse steroid tedavisi ve plazma değişimi planlanan hastada plazma değişimi öncesi istenen ADAMTS13 aktivitesi %41,53 olarak saptandı ve TTP dışlandı.

İzleminde idrar çıkışı artan, hemodiyaliz ve plazma değişimi ile üre, kreatinin, hemogram ve LDH değerleri düzelen hastanın birinci hafta sonrasında yapılan periferik yaymasında şistosit izlenmedi. Beş seans plazma değişimi yapılan hasta hemodiyalizsiz bir hafta izleminin ardından 1,6 mg/dl kreatinin değeri ile onkoloji kliniği ile birlikte takip edilmek üzere taburcu edildi. Poliklinik takibinde üçüncü. hafta sonunda kreatinin 0,8 mg/dl ile normal sınırlarda saptandı.

Tablo I: Laboratuvar değerleri.

	Başlangıç	Tedavi sonrası
Lökosit (10 ³ /mm ³)	10,7	13,2
Hemoglobin (gr/dl)	7,2	8,9
Trombosit (10 ³ /mm ³)	48	191
Üre (mg/dl)	267	44
Kreatinin (mg/dl)	13,5	1,6
Na, Cl, K(mEq/L),	132, 87, 3,4	138,5,107
LDH (U/L)	675	305
Total bilirubin (mg/dl)	0,36	0,8
Direk bilirubin (mg/dl)	0,32	0,1
aPTT/ PT (sn)	31,3/13,8 (INR :1,05)	
Kan gazları	pH:7,24, PO ₂ :127mmHg,PCO ₂ :16,5 mmHg, BE:-19,3 mmol/L, HCO ₃ :10 mmol/L	-
Direkt Coombs	Negatif	-
Tam idrar tetkiki	3+ protein, 2+ hematüri. Sediment: Fragmente eritrositler	+/-hematüri, proteinüri - Sediment: normal
D-dimer (ng/ml)	>5000	-
ADAMTS13 aktivitesi (%)	41,53	

TARTIŞMA

Mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve karakteristik damar duvarı bozuklukları, mikrovasküler tromboz ile tanımlanan TMA'nın etiolojisinde multipl faktörler rol oynar (5). İlaç toksisitesi (kalsinörin inhibitörleri, mTOR inhibitörleri), viral enfeksiyonlar, iskemi-reperfüzyon hasarı, antiko aracıklı rejeksiyon, antifosfalipid sendromu ve maligniteler en sık nedenlerdir. mTOR inhibitörleri birçok kanser türünde yaygın kullanımı olan ve nadir de olsa trombotik mikroanjyopatiye neden olan kemoterapötik ajanlardır. Sirolimus ve everolimusun böbrek nakilli hastalarda iskemik hasar varlığında de novo TMA gelişmesinde predispozan rol oynadıkları rapor edilmiştir (3,6,7).

Nakagawa ve ark. çalışmasında renal iskemi-reperfüzyon hasarı sonrasında proksimal tübül epitel hücrelerinde aktive olan mTOR yolağının proksimal tübüllerde rejenerasyonu desteklediği ve otofajiyi baskıladığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada everolimusun bu koruyucu yolağın engellenmesine neden olarak akut hasar sonrası tübül rejenerasyonu bozduğu ileri sürülmektedir (11).

Everolimus (10 mg/gün) yakın zamanda HR+, herb- ileri meme kanserli olgularda eksemestanla birlikte kullanıma girmiştir (9). Meme kanserli hastalarda everolimus kullanımına bağlı TMA ve akut böbrek hasarı literatürde oldukça nadirdir (2). Olgumuzda olası dehidratasyona bağlı iskemik renal hasarlanma ve buna eklenen everolimus kullanımının TMA ve akut böbrek hasarı gelişmesini tetiklediğini düşünmekteyiz. Donders ve ark. tarafından bildirilen olguya benzer şekilde olgumuzda da ABH'nin, ciddi volüm kontraksiyonu ile indüklenen iskemik akut tübül nekroz sonrası tübül rejenerasyonun sağlanabilmesi için hücre içi intak mTOR ihtiyacının artmasına karşın everolimusun etkisiyle bu yolağın inhibe olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Everolimusun mTOR inhibisyonu, renal hasar sonrası tübül hücre proliferasyonunu önleyen renal sitozolik mikrotübül-ilişkili protein 1 hafif zinciri 3 (LC3-II) birikimini indüklemektedir (otofaji teorisi) (2,11).

De novo TMA'ya yönelik tedavi stratejileri farklılık göstermektedir. Ancak temel olarak; sorumlu ajanın kesilmesi, alta yatan hastalığın tedavisi, pulse steroid ve plazma değişimi tedavi seçenekleridir. İlaça bağlı olarak gelişen TMA'larda tedaviye yanıt da oldukça değişken olmaktadır. Olgumuzda öncelikle sorumlu ajanın kesilmesi ve dehidratasyonun düzeltilmesinin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Hızlı yanıtta steroid ve plazmaferez tedavilerinin katkısının ne ölçüde olduğu bilinmemektedir (6).

Sonuç olarak, antikanser ajanı olarak kullanılan olgularda everolimusa bağlı TMA ve ciddi akut böbrek hasarı gelişebileceği riskinin akılda tutulması ve böbrek işlevlerinin yakından takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Franchini M: Thrombotic microangiopathies: An update. *Hematology* 2006;11:139-146
2. Donders F, Kuypers D, Wolter P, Neven P: Everolimus in acute kidney injury in a patient with breast cancer: A case report. *J Med Case Rep* 2014;8:386-389
3. Nava F, Cappelli G, Mori G, Granito M, Magnoni G, Botta C, Solazzo A, Fontana F, Baisi A, Bonucchi D: Everolimus, cyclosporine, and thrombotic microangiopathy: Clinical role and preventive tools in renal transplantation. *Transplant Pro* 2014;46:2263-2268
4. Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, Terrell DR, Vesely SK, Aster RH, George JN: Drug-induced thrombotic microangiopathy: Experience of the Oklahoma Registry and the Blood Center of Wisconsin. *Am J Hematol* 2015;90:406-410
5. Sartelet H, Toupance O, Lorenzato M, Fadel F, Noel LH, Lagonotte E, Birembaut P, Chanard J, Rieu P: Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys. *Am J Transplant* 2005;5:2441-2447
6. Yılmaz VT, Kocak H, Avcı AB, Salim O, Ersoy FF, Suleymanlar G: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with everolimus use in a renal transplant patient. *Int Urol Nephrol* 2011;43:581-584
7. Pratap B, Abraham G, Srinivas CN, Bhaskar S: Post-renal transplant hemolytic uremic syndrome following combination therapy with tacrolimus and everolimus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007;18:609-612
8. Lovric S, Kielstein JT, Kayser D, Bröcker V, Becker JU, Hiss M, Schiffer M, Sommerwerck U, Haller H, Strüber M, Welte T, Gottlieb J: Combination of everolimus with calcineurin inhibitor medication resulted in post-transplant haemolytic uraemic syndrome in lung transplant recipients-a case series. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3032-3038
9. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, III, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnani M, Pritchard KI, Lebrun F: Everolimus in postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529
10. Hortobagyi GN: Everolimus plus exemestane for the treatment of advanced breast cancer: A review of subanalyses from BOLERO-2. *Neoplasia* 2015;17:279-288
11. Nakagawa S, Nishihara K, Inui K, Masuda S: Involvement of autophagy in the pharmacological effects of the mTOR inhibitor everolimus in acute kidney injury. *Eur J Pharmacol* 2012;696:143-154