



Herediter Hemorajik Telenjektazi Olgusunda Sistemik Bevacizumab Tedavisine Dramatik Yanıt

Mehmet Hilmi Doğu, İsmail Sarı, Sibel Hacıoğlu, Sema Selçuk, Ali Keskin

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

Özet

Herediter hemorajik telenjektazi nadir görülen multisistemik vasküler bir hastalıktır. Rendu Osler sendromu olarak da bilinmekle birlikte mukokutanöz telenjektaziler, epistaksis, gastrointestinal kanamalar ve viseral arteriovenöz malformasyonlarla karakterizedir. Altmış iki yaşında erkek hasta; herediter hemorajik telenjektazi tanısıyla takip edilmektedir. Yoğun transfüzyon ihtiyacı olması nedeniyle hastaya bevacizumab 5mg/kg dozunda 2 haftada bir olmak üzere toplam 8 kür uygulanması sonrası transfüzyon ihtiyacında dramatik azalma görülmüştür. Herediter hemorajik telenjektazi hastalarının serum ve dokuda bakılan vasküler endotelial büyüme faktörü düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörlerinin bu hastalarda etkili olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Herediter Hemorajik Telenjektazi; Kanama; Bevacizumab.

Dramatic Response to Systemic Bevacizumab Therapy in a Patient with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia

Abstract

Hereditary hemorrhagic telangiectasia is a rare multisystem vascular disorder. Also known as Rendu Osler syndrome, it is characterized by mucocutaneous telangiectases, epistaxis, gastrointestinal bleeding, and visceral arteriovenous malformations. A sixty-two-year old male patient was followed due to hereditary hemorrhagic telangiectasia. Because of high transfusion dependency he received bevacizumab administration at a dose of 5 mg/kg every 2 weeks, for a total of eight cycles. We achieved considerable response in terms of the dependency of transfusion after bevacizumab treatment. Serum and tissue expression of vascular endothelial growth factor is increased in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Thus, logically, vascular endothelial growth factor inhibitors could be expected to function in the therapy of hereditary hemorrhagic telangiectasia as well.

Keyword: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia; Bleeding; Bevacizumab.

GİRİŞ

Herediter hemorajik telenjektazi nadir görülen multisistemik vasküler bir hastalıktır. Rendu Osler sendromu olarak da bilinmekle birlikte mukokutanöz telenjektaziler, epistaksis, gastrointestinal kanamalar ve viseral arteriovenöz malformasyonlarla karakterizedir. Kanamalar ile seyretmesi nedeniyle demir eksikliği anemisi görülmektedir. Otozomal dominant kalıtım göstermesi nedeniyle aile öyküsü sorgulaması tanı esnasında önem kazanmaktadır. Patogenezinde anjiogenez önemli bir rol oynamaktadır. Bu sebepten dolayı anjiogenez inhibitörlerinin tedavide kullanımı önem kazanmaktadır (1,2).

Vasküler endotelial büyüme faktörü çeşitli kanser ve göz hastalıklarında anahtar rol oynamaktadır (3). Bevacizumab; recombinant humanize antivasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü olup bu nedenle medikal onkoloji alanında antikanser tedavisinde kullanılmaktadır (4). Herediter hemorajik telenjektazi patogenezinde anjiogenezin sorumlu tutulması nedeniyle bevacizumab kullanım alanı bulmaktadır (1).

Bu bilgiler ışığında kliniğimizde takip edilmekte olan kanama sıklığı ve transfüzyon ihtiyacı giderek artan bir

herediter hemorajik telenjektazi olgusunda sistemik bevacizumab kullanımı sonrası kanama sıklığı ve transfüzyon ihtiyacında dramatik bir şekilde azalmayı paylaşmak istedik.

OLGU SUNUMU

Altmış iki yaşında erkek hasta; otuz yaşından itibaren demir eksikliği anemisi nedeniyle dönem dönem demir replasman tedavisi almaktadır. Etiyolojisi aydınlatılmayan hastanın 2004 yılından itibaren burun kanama atakları olması nedeniyle ilgili hekimlere başvurusu sonrası lokal tedaviler ve koterizasyon uygulanmış ancak kanama atakları devam etmiştir. Takip eden yıllarda gastrointestinal kanama atakları da geçiren hastaya çok miktarda eritrosit replasmanları yapılmıştır. Olası kanama diyatezi açısından Hematoloji Kliniđi'ne yönlendirilen hastada gastrointestinal görüntüleme ve kulak burun boğaz bakısında mukozal telenjektazik yapıların olduğunun görülmesi, aile öyküsü olması ve yapılan tetkiklerde mevcut kanamaları açıklayacak başka patolojinin saptanmaması üzerine hastaya herediter hemorajik telenjektazi tanısı konuldu. Demir replasman tedavisi yanında traneksamik asit başlanan hastanın kanama sıklığında azalma gözlemlendi. Uzun dönem bu şekilde takip edilen ve nadir eritrosit replasman ihtiyacı olan hastada 2013 yılı eylül ayı sonrasında

gastrointestinal kanama ve burun kanaması sıklığında artış oldu. Aylık 10-12 ünite eritrosit replasman ihtiyacı olan hastaya ankaferd oral yoldan kullanıldı. 2 haftalık bir transfüzyonsuz süreç elde edilmesine rağmen daha sonra kanamaları tekrar eden ve hemoglobin değeri 3 gr/dl'ye kadar düşen hastaya endikasyon dışı başvuru ile sistemik bevacizumab kullanılması planlandı. Sağlık Bakanlığı'ndan endikasyon dışı onayı alındıktan sonra 2 haftada bir 5 mg/kg dozunda intravenöz olarak 2 doz uygulandı. Transfüzyon ihtiyacında azalma olması üzerine hastaya tedavi devamı için onay alındı ve 6 doz daha uygulanarak toplam 8 doza tamamlandı. Hastanın transfüzyon ihtiyacında tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında dramatik azalma sağlandı. Hastaya tedavi öncesi aylık 8-10 ünite eritrosit süspanasyonu replasman yapılırken nisan 2014'de sadece 2 ünite, mayıs 2014'de ise 1 ünite eritrosit süspanasyonu replasmanı yapıldı. Bevacizumab tedavi esnasında görülebilecek yan etkiler arasında sadece bir defaya mahsus olarak kısa süreli hipertansiyon atağı oldu ve takipte tekrarlamadı.

TARTIŞMA

Hereditör hemorajik telenjektazi otozomal dominant kalıtım gösteren sıklıkla burun kanaması ve gastrointestinal kanamaya eşlik eden demir eksikliği anemisi kliniğiyle seyreden bir rahatsızlıktır. Bevacizumab ise humanize rekombinant monoklonal bir antikor olup vasküler endotelial büyüme faktörü üzerine etkilidir. Vasküler endotelial hücre gelişimini inhibe edip hücre ölümüne neden olmaktadır (5). Bevacizumab özellikle anormal damar gelişiminin görüldüğü onkolojik malignitelere kullanılmakla birlikte göz kliniğinde makuler dejenerasyonda da kullanım alanı vardır (6-8).

Hereditör hemorajik telenjektazi hastalarının serum ve dokuda bakılan vasküler endotelial büyüme faktörü düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (9). Bu bağlamda vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörlerinin bu hastalarda etkili olacağı düşünülmektedir (10). Submukozal olarak 0.3-3.75 mg olarak injeksiyon tedavisinin çok sık tekrarlayan dirençli epistaksisi olan olgularda etkili olduğu gösterilmiştir (11). Ayrıca yine sprej şeklinde lokal kullanılabilirlikle birlikte lokal tedavi ile kanamayı durdurulamayan hastalarda sistemik tedavi gündeme gelmektedir. Özellikle sık tekrarlayan ve hayatı tehdit edici düzeye ulaşabilen gastrointestinal kanaması olan olgularda da sistemik kullanım yer almaktadır. Ayrıca ciddi vasküler malformasyonu olan ve bu vasküler malformasyonlar nedeniyle semptomatik olan hastalarda da kullanım alanı mevcuttur (12). Bevacizumabın uygulama dozu 3-5 mg/kg 2 ya da 3 haftada bir olarak farklı kullanım şekilleri de mevcuttur. Kliniğimizde takip ettiğimiz ve yoğun transfüzyon ihtiyacı olan hastaya Sağlık Bakanlığı'ndan endikasyon dışı onay alınarak sistemik olarak bevacizumab kullanılmıştır. İki haftada bir 5 mg/kg olarak toplam 8 doz kullanılan hastada kanama miktarında ve transfüzyon miktarında dramatik azalma görülmüştür. Bevacizumab kullanımına bağlı hipertansif atak, kanama, proteinüri, tromboembolizm, hipersensitivite reaksiyonu ve barsak perforasyonu gibi yan etkiler görülmektedir

(13,14). Bu açılardan dikkat edilmesi gerekmektedir birlikte hastamızda sadece bir defaya mahsus olarak kısa süreli hipertansiyon atağı olmuştur.

Sonuç olarak, bevacizumab recombinant humanize antivasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü olup, hereditör hemorajik telenjektazi patogeneğinde anjiogenezin de sorumlu tutulması nedeniyle kullanım alanı bulmaktadır. Özellikle durdurulamayan kanamalarda transfüzyon ihtiyacında azalmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle mevcut tedavilere yanıtız kanama ile giden hereditör hemorajik telenjektazi hastalarında bevacizumab deneysel fakat alternatif bir tedavi seçeneğidir

22-24 Ekim 2014 Antalya'da düzenlenen 40. Ulusal Hematoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Kanellopoulou T, Alexopoulou A. Bevacizumab in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(9):1315-23.
2. Geithoff UW, Schneider G, Fischinger J, Plinkert PK. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *HNO* 2002;50:114-28.
3. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-57.
4. Lupu A, Stefanescu C, Treton X, Attar A, Corcos O, Bouhnik Y. Bevacizumab as rescue treatment for severe recurrent gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:256-7.
5. Carmeliet P. Angiogenesis in life; disease and medicine. *Nature* 2005;438:932-6.
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
7. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355(24):2542-50.
8. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
9. Sadick H, Naim R, Gossler U, Hormann K, Reidel F. Angiogenesis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: VEGF165 plasma concentration in correlation to the VEGF expression and microvessel density. *Int J Mol Med* 2005;15:15-9.
10. Flieger D, Hainke S, Fischbach W. Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonist bevacizumab. *Ann Hematol* 2006;85:631-2.
11. Rohrmeier C, Kühnel TS. Bevacizumab in therapy-refractory epistaxis. Case report of low-dose antibody therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *HNO* 2012;60(11):1003-6.
12. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JS, Marion D, Guillot E, Decullier E et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012;307:948-55.
13. Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, Cuellar S, George A. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(11):999-1003.

14. Üyetürk Ü, Öksüzoğlu B, Yalçıntaş Arslan Ü, Alkış N. Metastatik kolon kanseri tedavisinde bevacizumab kullanımına bağlı ince barsak perforasyonu gelişen bir olgu

ve literatürün gözden geçirilmesi. Turkish Journal of Oncology 2011;26(4):178-81.

Received/Başvuru: 17.06.2014, Accepted/Kabul: 24.01.2015

Correspondence/İletişim

Mehmet Hilmi DOĞU
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı,
DENİZLİ, TÜRKİYE
E-mail: mhdogu@yahoo.com

For citing/Atıf için

Doğu,MH Sari I, Hacıoğlu S, Selçuk S, Keskin A. Dramatic response of systemic bevacizumabtherapy in patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Turgut Ozal Med Cent 2015;22:269-71 DOI: 10.7247/jtomc.2014.2310