

Tümör Nekroz Faktörü-Alpha İnhibitörü Kullanırken Sarkoidoz Gelişen Ankilozan Spondilit Olgusu

Muzaffer Şenol^{1*}, İnci Selimoğlu¹, Songül Özyurt¹, Bilge Yılmaz Kara¹,
Neslihan Özçelik¹, Osman Cüre², Aziz Gümüş¹.

1 Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Rize, Türkiye.

2 Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniği, Rize, Türkiye.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan Spondilit, Etanercept, Sarkoidoz, Tümör Nekroz Faktörü-Alpha.

Keywords: Ankylosing Spondylitis, Etanercept, Sarcoidosis, Tumor Necrosis Factor-Alpha

Sorumlu Yazar: Muzaffer Şenol
e-mail: muzaffersenol@erdogan.edu.tr

Başvuru Tarihi: 25 Şubat 2021

Kabul Tarihi : 20 Nisan 2021

Özet

Tümör nekroz faktörü-alfa(TNF-alfa) ve diğer inflamatuvar sitokinler immün yanıt gelişiminde aktif rol oynarlar. Günümüzde birçok otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılan ve temelde anti inflamatuvar etkinliği olan TNF-alfa inhibitörlerinin nadiren ve paradoksal olarak, sistemik inflamatuvar bir hastalık olan sarkoidoz gelişimine neden olduğu bildirilmiştir. Bu yazıda, ankilozan spondilit nedeni ile TNF-alfa inhibitörü (etanercept) tedavisi aldığı sırada sarkoidoz gelişen bir olgunun bildirilmesi amaçlanmıştır.

Giriş

Tümör nekroz faktörü- alfa(TNF-alfa), T hücreleri ile makrofajlardan salınan ve hedef hücrelerde biyolojik aktivitenin başlatılmasına neden olan polipeptid yapıda bir hormondur(1). Granülom oluşumunda merkezi bir rolüdür. Makrofajlar tarafından ortama salınan TNF-alfa, hem kendisini hem de çevresindeki diğer immün sistem hücrelerini aktive eder. Aynı zamanda makrofajlardaki tetiklenebilir nitrik oksit sentetazı uyarır ve nitrik oksit salınımını artırarak makrofajların antibakteriyel etkinliğini düzenler. TNF-alfa tüberküloz basiline karşı immün yanıtta da etkilidir. Mycobacterium tuberculosis'i fagosite eden makrofajların apoptozuna yol açarak basilin ortama yayılmadan yok edilmesine yardımcı olur. Bunun yanı sıra çok sayıda sitokin ve kemokinlerin salınımını arttırarak inflamasyon bölgesine lenfositlerin göçüne ve proliferasyonuna neden olur. Bu sayede granülom formasyonu gerçekleşir (2). TNF-alfa/IFN-gama imbalansının sarkoidoz progresyonu ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (3). Bu olgu, etanercept tedavisi altında sarkoidoz gelişiminin nadir bir durum olması nedeni ile sunulmuştur.

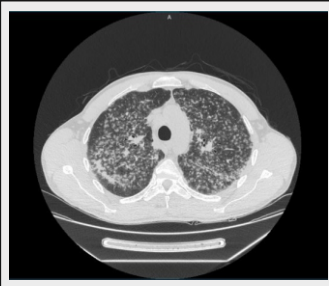
Olgu

39 yaşında erkek hasta, ankilozan spondilit tanısı ile 15 yıldır etanercept tedavisi almaktaydı. Tedavi başlangıcında tüberkülin deri test sonucu 5 mm üzerinde ölçülmesi nedeniyle 9 ay izoniyazid profilaksisi aldığı öğrenildi. Hasta 7 yıl boyunca etanercept 25 mg dozunda 3 günde bir subkutan tedavi aldıktan sonra şikayetlerinde artma olması üzerine ilaç dozunun son 8 yıldır 50 mg ve haftada bir olacak şekilde devam değiştirildiği öğrenildi. 3'er ay aralıklarla düzenli olarak Romatoloji poliklinik kontrolüne gelen hasta; son 15 gündür nefes darlığı, öksürük, halsizlik, son iki haftada 5 kg kilo kaybı, gece terlemesi şikayetleri nedeni ile Göğüs Hastalıkları polikliniğine yönlendirilmişti. Özgeçmişinde 25 paket yıl sigara kullanım öyküsü vardı ve aktif içiciydi. Yaklaşık 10 yıldır çay işçisi olarak çalışmaktaydı. Bilinen tüberküloz temas öyküsü yoktu ve soy geçmişinde özellik saptanmadı. Başvuru anındaki fizik muayenesinde; ateş 37.10C, nabız 78/dk, oda havasında oksijen saturasyonu %98 ve kan basıncı 130/70 mmHg olarak ölçüldü. Çekilen posteroanterior(PA) akciğer grafisinde orta ve alt zonlarda daha belirgin olmak üzere bilateral yaygın

nodüler infiltrasyonlar mevcuttu (Şekil1). Toraks bilgisayarlı tomografisinde ise her iki akciğerde üst ve orta loblarda miliyer tutulum, üst lobları yaygın olarak etkileyen subplevral alanların korunduğu sentrilobüler karakterde milimetrik multipl nodüller mevcuttu(Şekil 2). Her iki hiler bölgede, subkarinal alanda ve paratrakeal alanda multiple lenfadenopatilerde bulunmaktaydı(Şekil 3).Laboratuvar tetkiklerinde C-reaktif protein (CRP) 24,9 mg/L, serum anjiotensin konverting enzim (ACE) düzeyi 120,8 U/Lve sedimentasyon hızı 52 mm/h iken diğer laboratuvar değerleri normaldi.



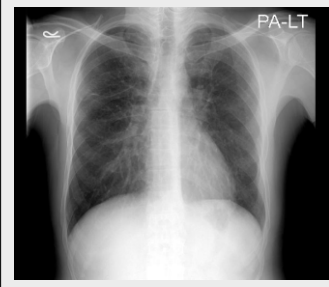
Şekil 1: Orta ve üst zonlarda daha belirgin olmak üzere bilateral nodüler infiltrasyon



Şekil 2: Toraks BT kesitinde subplevral alanda korunduğu miliyer tarzda nodüler infiltrasyon.



Şekil 3: Her iki hiler ve mediastinal bölgede multipl lenfadenopatiler



Şekil 4: Tedavinin 1. ayında kontrol postero-anteriyör akciğer grafisi

Hastaya tanı amaçlı fiberoptik bronkoskopi yapıldı. Endobronşiyal lezyon saptanmadı ve bronş mukozaları doğaldı. Sağ üst lob posteriyör segmentten uç biyopsi, sağ üst lob posteriyör segmentten ve sol sistemden bronş lavajı yapıldı. Lavaj kültür örneklerinde üreme olmadı, Asido-rezistan basil (ARB) ve mikobakteri (polimeraz zincir reaksiyon testi) PCR negatif saptandı. Akciğer parankiminden tanı amaçlı video yardımlı torakoskopik cerrahi biyopsi işlemi yapıldı. Patoloji sonucu nonkazeifiye granülom olarak raporlandı. Tüberküloza yönelik yapılan tüm tetkikler negatif sonuçlandı. Hastanın anamnezi, radyolojik bulguları ve serum ACE düzeyi yüksek olması nedeniyle sarkoidoz kabul edilerek ile sistemik steroid tedavisi başlandı. Ayrıca romatoloji görüşü de alınarak mevcut etanersept tedavisinin infliksimab ile değiştirilmesi kararlaştırıldı. Hastanın sistemik steroid tedavisi sonrası kontrollerinde klinik ve radyolojik iyileşme görüldü (Şekil 4). Tedavisinin 1

yıla tamamlanması planlandı.

Tartışma

Ankilozan Spondilit tanısı ile uzun süredir TNF-alfa inhibitör ajanı olarak etanersept alan ve tedavi sürecinde sarkoidoz gelişen bir olgu raporlanmıştır. Bizim olgumuzda sarkoidoz, etanersept tedavisi başlandıktan yıllar sonra saptanırken literatürde 1 aydan 69 aya kadar değişen süreler sonrasında saptanan olgular mevcuttur (4). TNF-alfa inhibitörleri, başta romatoid artrit ve ankilozan spondilit olmak üzere kronik inflamatuvar artritlerde ve inflamatuvar barsak hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır (2,3). Bu ilaçlar aynı zamanda graft versus host hastalığı, psöriazis, Behçet hastalığı ve sarkoidozda kullanılır (5). Ülkemizde en sık kullanılan TNF-alfa inhibitörleri; adalimumab, infliksimab ve etanersepttir (6,7).

TNF-alfa inhibitörü kullanan hastalarda sarkoidoz tanısı koymak zordur. Hastalarda halsizlik, yorgunluk, ateş, kutanöz lezyonlar, subkutan nodüller, üveit, PA akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopati, retikulo nodüler opasiteler gibi romatolojik hastaların seyirinde de görülebilecek semptom ve bulgular gözlenir. Pulmoner semptomları olup, ayırıcı tanıya yönelik yapılan tetkik ve kültür negatifliği olan hastalarda yüksek ACE düzeyleri tanıya yardımcıdır (4). Ancak özellikle akciğer dışı organ tutulumu gösteren sarkoidoz olgularda kesin tanıya ulaşmak için insizyonel ya da eksizyonel biyopsi gerekir (8). Bizim olgumuzda da akciğerde yaygın nodüler patern nedeni ile ayırıcı tanıda ön planda tüberküloz düşünülmüş, hastanın temas öyküsünün olmaması, başlangıçta 9 ay izoniyazid tedavisi almış olması ve lavaj örneklerinde ARB ya da kültür pozitifliği olmaması nedeni ile cerrahi biyopsi kararı alınmıştır. TNF-alfa inhibitörü kullanan hastalarda sarkoidoz geliştiğinde ilk yapılacak iş mümkünse anti-TNF ajanı kesmektir (4). Olgumuzda da tanı sonrası öncelikle etanersept tedavisi kesilmiş olup takiplerinde nefes darlığı, öksürük, halsizlik şikayetlerinin devam etmesi nedeni ile 1 mg/gün metilprednizolon tedavisi başlandı. Kontrollerde klinik ve radyolojik düzelme saptandı. Hastanın steroid tedavisinin azaltılarak 1 yıla tamamlanması planlandı.

TNF-alfa molekülü, inflamatuvar hücrelerin göçüne neden olarak granülom yapısının sürekliliğini sağlamada büyük öneme sahiptir (9). TNF-alfa inhibitörü kullanan hastaların sitokin dengelerinde önemli değişimler meydana gelmektedir. Massara ve

ark. uzun süreli TNF-alfa baskılanmasına bağlı sitokin dengesizliğinin paradoksal reaksiyonlara yol açtığını belirtmiştir(10). TNF-alfa/IFN-gamma dengesindeki bozulmalar otoantijenlerin üretimini hızlandırmakta ve paradoksal reaksiyonların gelişimine yol açmaktadır (11,12). Etanerseptin bu reaksiyondan sorumlu olan anti TNF-alfa ajanı olduğunu bildiren ve etanersept tedavisi altında sarkoidoz şüphesi olan romatoloji hastalarında ilacın kesilmesi gerektiğini belirten bir çalışma mevcuttur(13). Altta yatan mekanizmanın etanerseptin TNF-alfa inhibisyonu sadece çözünür haldeki TNF-alfa ile sınırlı olmaktadır (14). Bu sınırlı blokaj, akciğer ve cilt gibi TNF-alfa'nın görece daha düşük konsantrasyonda olduğu alanlarda yeniden dağılımına yol açabilir (15). Paradoksal sarkoidoz olgularında anti-TNF tedavinin kesilmesi klinik ve radyolojik düzelme için yeterli olabilmektedir ancak semptomları devam eden olgularda sistemik steroid tedavisine ek olarak diğer anti-TNF ajanların kullanılması gerekliliği gündeme gelebilir. Bu yöntem, hem sarkoidozun hem de altta yatan romatolojik hastalığın tedavisi için uygun olabilir ancak bu gibi hastalarda tekrarlayan sarkoid reaksiyonların gelişimi açısından uyanık olunması gerekmektedir (16).

Sonuç olarak anti-TNF ajan kullanan hastalarda nadir de olsa paradoksal olarak sarkoidoz gelişebileceği unutulmamalı, yakın klinik ve radyolojik takip yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kvien TK, Heiberq, Lie E, Kaufman C, Mikkelsen K, Nordvog BY, Rodevand E. A Norwegian DMARD register: prescriptions of DMARDs and biological agent to patients with inflammatory rheumatic diseases. *ClinExpRheumatol*2005;23:188-94.
2. Daien CI, Monnier A, Claudepierre P, Constantin A, Eschard J-P, Houvenagel E, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology*. 2009;48(8):883-6.
3. Cuchacovich R, Hagan J, Khan T, Richert A, Espinoza LR. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)-blockade-induced hepatic sarcoidosis in psoriatic arthritis (PsA): case report and review of the literature. *ClinRheumatol*. 2011;30(1):133-7.
4. Vigne C, Tebib, J.-G., Pacheco, Y., & Coury, F. (2013). Sarcoidosis: An underestimated and potentially severe side effect of anti-TNF-alpha therapy. *Joint Bone Spine*, 80(1), 104-107. doi:10.1016/j.jbspin.2012.05.001
5. Gerriets V, Bansal P, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. 2020 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 29494032.
6. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, Vander Linden S, Van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20.
7. Borekci S, Atahan E, Demir Yilmaz D, et al. Factors affecting the tuberculosis risk in patients receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment. *Respiration*. 2015;90(3):191-198. doi:10.1159/0004346846
8. Wendling D, Nueffer JP. Muscular sarcoidosis under anti-TNF treatment in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2018 Dec;85(6):769. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.05.001. Epub 2018 May 19. PMID: 29787812.
9. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55.
10. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis Appearing During Anti-Tumor Necrosis Factor (alpha) Therapy: A New "Class Effect" Paradoxical Phenomenon. Two Case Reports and Literature Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4): 313-9.
11. Cleynen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(9):496-503.
12. Conrad C, DiDomizio J, Mylonas A, Belkhdja C, Demaria O, Navarini AA, et al. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun*. 2018;9(1):25.
13. Farah RE, Shay MD. Pulmonary sarcoidosis associated with etanercept therapy. *Pharmacotherapy*. 2007;27(10):1446-8.
14. Cole P, Rabasseda X. The soluble tumor necrosis factor receptor etanercept: a new strategy for the treatment of autoimmune rheumatic disease. *Drugs Today (Barc)*. 2004;40(4):281-324.
15. Louie GH, Chitkara P, Ward MM. Relapse of sarcoidosis upon treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):896-8.
16. Mengi G, Göğüş F. A Rare Adverse Effect of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Therapy: Sarcoidosis. *Arch Rheumatol*. 2017 Feb 12;32(1):67-70. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2017.6055. PMID: 30375550; PMCID: PMC6190941.

ABSTRACT

Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and other inflammatory cytokines play an active role in the development of immune response. TNF-alpha inhibitors which are used in the treatment of many autoimmune diseases basically have anti-inflammatory effects. It has been reported that they rarely and paradoxically lead to the development of sarcoidosis which is a systemic inflammatory disease. In this article, we aimed to report a patient who was diagnosed with sarcoidosis while receiving TNF-alpha inhibitor (etanercept) treatment for ankylosing spondylitis.