



doi • 10.5578/tt.46502

Tüberk Toraks 2018;66(1):72-75

Geliş Tarihi/Received: 25.12.2016 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 02.01.2017

Anti-TNF tedavi ile ilişkili lupus like sendromu

Elvan ŞENTÜRK¹
Savaş ÖZSU¹
Erhan ÇAPKIN²
Atilla TÜRKYILMAZ³

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

² Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

³ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

³ Department of Chest Surgery, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

ÖZET

Anti-TNF tedavi ile ilişkili lupus like sendromu

Elli altı yaşında erkek hasta; gece terlemesi, nefes darlığı, öksürük, sarı renkli balgam ve ateş şikayetiyle başvurdu. Özgeçmişinde, ankilozanspondilit nedeniyle tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) antagonisti (etanersept) kullanım öyküsü vardı. Postero-anterior akciğer grafisinde; sağ sinüs künt, sağ diyafragma üstünde diyafragmadan periferie uzanan atelektazi ile uyumlu lineer opasite, sol plevral efüzyon, sol orta bazal parakardiyak opasite mevcuttu. Toraks tomografisinde; perikardiyal ve plevral efüzyon ve komşu akciğer parankiminde kompresif atelektazi saptandı. Sitolojik incelemede lenfosit hakimiyeti saptandı. Plevra biyopsisinde aktif kronik plöritis ve fibrinöz eksüda, benign sitoloji olarak raporlandı. Olguda anti-TNF bağlı lupus nedeniyle gelişen plörezi düşünüldü. Üç gün 100 mg prednol uygulandı. Bir ay sonraki kontrolde, sıvıda belirgin gerileme saptandı.

Anahtar kelimeler: Anti-TNF, lupus, plevral efüzyon

SUMMARY

Lupus-like syndrome in patients treated with anti-TNF- α factors

A 56-year-old male patient presented with history of complaints of night sweats, short ness of breath, cough and yellow sputum, fever. There was a history of tumor neurosis factor-alpha (etanercept) due to ankylosing spondylitis. Postero-anterior chest X-ray; the right sinus was blunt, the right diaphragm had linear opacity compatible with atelectasis extending from the diaphragm to the periphery, left pleural effusion, left middle basal paracardiac opacity. In thorax tomography; pleural effusion and pericardial effusion and compressive atelectasis in the adjacent lung parenchyma were detected. Lymphocyte dominance had in cytological examination. Active chronic pleuritis and fibrinous exudate as benign cytology were reported in pleural biopsy. We are thought to develop pleurisy due to anti TNF-induced lupus like syndrome. 100 mg prednol was applied for three days. One month later the control was found to regress in the filter.

Key words: Anti-TNF, lupus, pleural effusion

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Savaş ÖZSU
Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları, Anabilim Dalı,
TRABZON - TURKEY
e-mail: savasozsu@gmail.com

GİRİŞ

İlaça bağlı lupus, lupus eritematozusun bir formudur. İlacın kesilmesi ile hastalık bulguları günler, aylar içinde ortadan kalkmasına rağmen bazen iyileşme gecikmekte ve ek tedavi ihtiyacı olmaktadır (1). Son yıllarda yeni biyolojik ajanların ve anti-sitokin tedavilerin gündemde olmasıyla birlikte ilaca bağlı lupus görülme sıklığı artmış, 100'den fazla ilacın lupus benzeri klinik bulgulara yol açtığı bildirilmiştir. İlaça bağlı lupusun yıllık insidansı, Amerika Birleşik Devletleri'nde 15.000-20.000 yeni olgu olarak tespit edilmiştir. Tüm lupuslu olguların %6-12'sini ilaca bağlı lupus grubu oluşturmaktadır (2).

İlaça bağlı lupusun etyopatogenezinde otoantikörlerin varlığı üzerinde durulmaktadır. İlaça bağlı lupus gelişen olgularda, histon proteinlerine karşı oluşan antihiston antikörleri bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, prokainamid, hidralazin, klorpromazin ve kinidin alan olguların %95'inde anti-histon antikörleri saptanırken, diğer otoantikörler tespit edilmemiştir. Bununla beraber idiyopatik SLE'li olgularda %80 oranında antihiston antikörleri görülürken, DNA ve ribonükleoproteinlere karşı gelişen otoantikörler de tespit edilmiştir (3). Çift sarmallı DNA'ya karşı oluşan anti-ds DNA antikörleri, prokainamid, hidralazin ve izoniazid gibi ilaçlara bağlı lupus tablosunda saptanmadığı halde, interferon- α (IFN- α) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) inhibitörleri tedavisinde rastlanmaktadır (4).

TNF- α , hem idiyopatik hem de enfeksiyona bağlı yangısal olayların düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir sitokindir. Enfeksiyonlarda anahtar rollerinden biri, invaziv enfeksiyonun kontrol edilmesinde hücreler arası iletişimin kolaylaştırılmasıdır. Bekleneceği gibi, TNF- α inhibe edildiğinde, ciddi enfeksiyonların gelişmesi kolaylaşır ve bir kez geliştikten sonra ortadan kaldırılması zorlaşır (5). TNF- α , aynı zamanda otoimmün hastalıklarda da rol oynayabilir. Romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriyatik artrit, Crohn hastalığı ve juvenil romatoid artrit gibi hastalıkların tedavisinde, TNF- α antagonistlerinin yüksek oranda etkin olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (5,6).

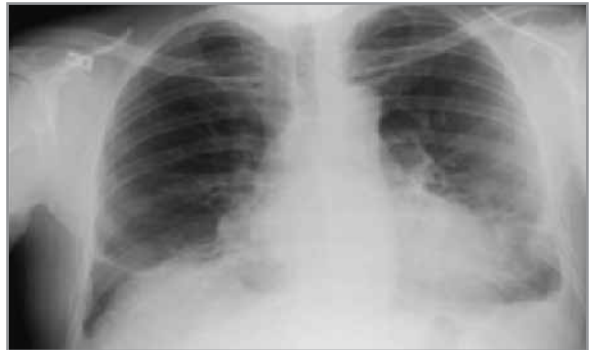
Bu yazıda, TNF- α antagonisti kullanımına bağlı plörezi gelişen olgu literatür eşliğinde sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

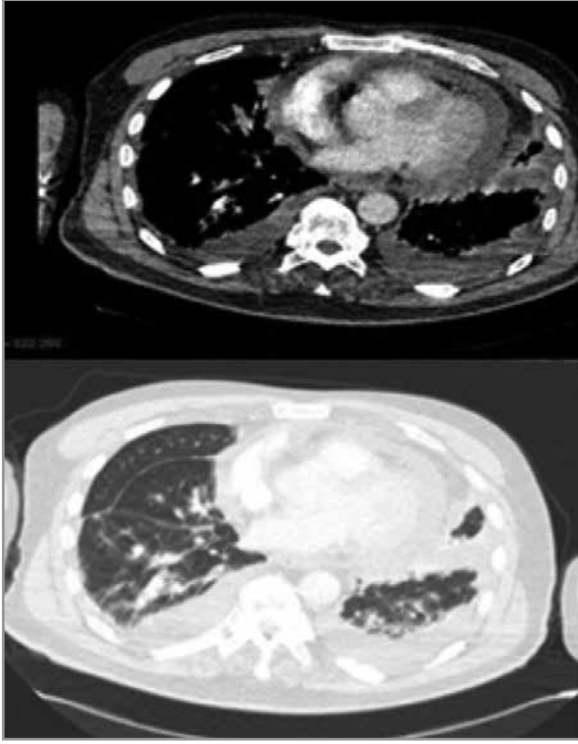
Elli altı yaşında erkek hasta; bir aydır olan nefes darlığı, 15 gündür olan öksürük ve sarı renkli balgam, iki gündür olan ateş ve miyalji şikayetiyle başvurdu. Öz geçmişinde hipertansiyon, diyabet, 15 yıldır ankilozan spondilit (AS) öyküsü mevcuttu. Hastanın infliksimab 400 mg 4 yıl boyunca iki ayda bir kullanma öyküsü mevcuttu. İnfliksimab yanıtızsızlık nedeniyle 50 mg/hafta etanersept kullanımına geçilmiş, 10 ay süreyle tedavi görmekteydi. 2011 yılında tüberkülin cilt testi 23 mm bulunması sonucu 9 ay süreyle INH profilaksisi almıştı. Fizik muayenede; genel durumu orta, bilinci açık, koopere ve oryante idi. Solunum sistemi muayenesinde solunum seslerinde sağ bazal raller mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Periferik saturasyonu %92 idi, solunum sayısı 30/dk idi. Postero-anterior akciğer grafisinde; sağ sinüs künt, sağ diyafragma üstünde diyafragmadan periferik uzanan atelektazi ile uyumlu lineer opasite, sol pleval efüzyon, sol orta bazal parakardiyak opasite mevcuttu (Resim 1).

Laboratuvar testlerinde; sedimentasyon 64 mm/saat, CRP: 19 mg/dL, D-dimer 3.42 μ g/mL; arter kan gazında; pH: 7.48, PaO₂: 55 mmHg, PaCO₂: 34 mmHg, HCO₃: 26 mmol/L, SaO₂: %89 idi. Pulmoner emboli protokolünde toraks tomografisinde; pulmoner emboli saptanmadı perikardda en kalın yerinde 22 mm ulaşan efüzyon her iki hemitoraksta pleval efüzyon ve komşu akciğer parankiminde kompresif atelektazi saptandı (Resim 2).

Hastanın immünolojik değerlendirmesinde; ENA profili, ANCA, anti-CCP negatif iken anti-nükleer antikor (+++++) pozitif, anti-ds DNA 325.5 IU/mL pozitif olarak



Resim 1. Olgunun başvuru anındaki akciğer grafisi.



Resim 2. Olgunun bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

geldi. ACE 37.1 U/L (8-52) olarak geldi. Üç kez gönderilen balgam ARB negatif olarak geldi. Hastaya sol hemitorakstan USG eşliğinde torasentez yapıldı. Torasentez sıvısında bakılan glukoz: 97 mg/dL; total protein: 4.54 g/dL; albumin: 2.18 g/dL; LDH 609 U/L, pH: 7.52, lenfosit: $1.39 \times 10^3 \mu\text{L}$, nötrofil: $1.01 \times 10^3 \mu\text{L}$, adenozin deaminaz (ADA) düzeyi: 25.2 U/L idi. Torasentez sıvısından bakılan tüberküloz ARB ve PCR tetkiki negatif saptandı, kültürde üreme olmadı. Torasentez sıvı sitolojisi; lenfositler, az oranda mezotel hücreleri izlendi; benign sitoloji olarak raporlandı. Hastada ön planda tüberküloz plörezi düşünüldüğünden hastaya sol hemitorakstan VATS ekploratris, parsiyel pulmoner dekortikasyon, perikardiyal pencere açılması ameliyatları yapıldı. Biyopsi materyalinde tüberküloz ARB PCR kültür negatif olarak geldi. Gönderilen plevral ve perikardiyal biyopsi örneklerinde kronik ağırlıklı miksinflamasyon, kapiller damar proliferasyonu, yer yer reaktif atipi bulguları birkaç adet multinükleer dev hücre görüldü. Aktif kronik plöritis ve fibrinöz eksüda, benign sitoloji olarak raporlandı.

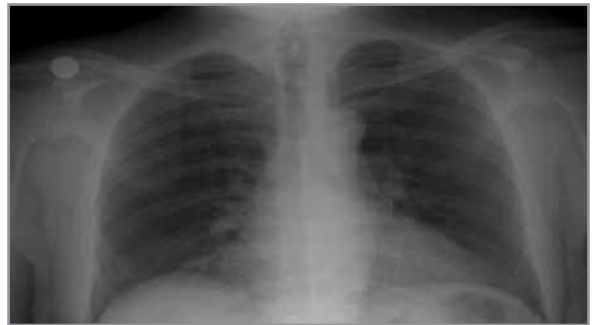
Diğer nedenler dışlandıktan sonra hastada anti-TNF'ye bağlı lupus nedeniyle gelişen plörezi düşünüldü. Üç

gün 100 mg prednol uygulandı. Prednol azaltılarak kesildi. Hastanın tedavisine metotreksat ile devam edildi. Prednol sonrası postero-anterior akciğer grafisi tamamen düzeldi (Resim 3).

TARTIŞMA

İlaç ilişkili lupus eritematozus bir veya daha fazla SLE semptomları ile karşımıza çıkabilir. Artralji, lenfadenopati, raş, ateş gibi semptom ve bulgularla beraber ve daha önce otoimmün hastalığı düşündürecek semptom öyküsünün olmaması önemlidir. İlaç ilişkili lupus eritematozusta spesifik bir semptom yoktur.

İlk klinik çalışmalarda anti-TNF ajanların neredeyse hiç ciddi yan etki olmaksızın güçlü bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Fakat bunların daha yaygın kullanımı, infeksiyonlar, kanser, vaskülit, lupus benzeri otoimmün hastalık, multipl skleroz benzeri demiyelinizan hastalıklar, karaciğer hastalığı, aplastik anemi, lenfoma, ciddi allerji ve aseptik menenjit gibi birçok yan etkinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (5). Bu ilaçların en önemli yan etkilerinden birisi tüberkülozdur. İspanya'da 2000 yılında yapılan bir çalışmada infliximab ile tedavi edilen hastalarda TB sıklığının 20 kat arttığı belirtilmiştir (7). İngiltere'de 2008 yılına kadar anti-TNF- α tedavisi alan 10.712 RA hastası üzerinde yapılan çalışmada, tüberküloz oranlar 100.000 hasta yılı başına tüm TNF- α inhibitörleri için 95, adalimumab için 144, infliximab için 136 ve etanersept için 39 olarak saptanmıştır (8). Bizim hastamızın ADA düzeyinin düşük olması, torasentez sıvısından ve balgamından bakılan aside dirençli basil (ARB) görülmemesi ve tüberküloz kültürünün negatif gelmesi üzerine tüberküloz plörezi tanısı dışlanmıştır. Yine biyopside granülom olmaması tüberküloz plörezi tanısının ekarte edilmesini sağlamıştır.



Resim 3. Tedavi sonrası görüntüleri.

Anti-TNF- α kullanan hastalarda önemli bir yan etkiye sarkoidoz gelişimidir. Anti-TNF- α tedavisi ile ilişkili ilk sarkoidoz olgusu 2002'de yayınlanmış olup, bugüne kadar 30'un üzerinde olgu bildirilmiştir (9). İlaç başlaması ile sarkoidoz tanısı konulması arasında geçen ortalama süre 20.5 ay olarak bulunmuştur (1-69 ay). Anti-TNF- α , olguların %51.6'sında RA için, %25.8'inde AS ve %16.1'inde psöriyatik artrit için kullanılmıştır. En sık radyolojik bulgu olarak sıklıkla pulmoner infiltratların eşlik ettiği hiler ve mediastinal lenfadenopatiler saptanmış olup, tüm olgularda tedavi öncesi göğüs radyografisinin normal olduğu bildirilmiştir. Olguların %58.1'inde akciğer, %25.8'inde de cilt, %12.9'unda göz tutulumu izlenmiştir. Serum ACE düzeyi olguların 15'inde ölçülmüş olup bunların da 10'unda yükseldiği bulunmuştur. Olgumuzda mediastinal LAP olmaması ve ACE düzeyinin normal olması nedeniyle sarkoidoz düşünülmemiştir.

Ankilozan spondilite plöro-pulmoner tutulum görülmektedir ancak, plevral efüzyon ve mediastinal lenfadenopati çok nadirdir (10). Rosenow ve arkadaşları, 2080 ankilozan spondilit hastasından üçünde geçici eksüdatif plevral efüzyon bildirmişlerdir (11). Literatürde TNF- α antagonisti kullanımı sonrası ilaca bağlı lupus gelişen olgular da bildirilmiştir (12). Bu klinik durumda da plevral efüzyon saptanabilir. Anti-TNF kullanan hastalarda lupus-like sendromu prevalansı %0.5-1 bulunmuşken infliximab kullanan hastalarda %0.19 olarak bulunmuştur (13,14). Diğer yandan romatoid artrit nedeniyle anti-TNF kullanan hastalarda lupus-like sendromu oranı %0.1-0.6 iken, Crohnlu hastalarda %1.6 olarak raporlanmıştır (15). Ancak, ilaca bağlı lupusta genellikle ateş, artralji, miyalji, artrit, serozit ve deri döküntüleri oluşur. %30-40 olguda pulmoner infiltratlar da eşlik eder (16). Olgumuzda efüzyonun olması, beraberinde ateş, miyalji gibi sistemik semptomların bulunması ve anti-nükleer antikor, anti-dsDNA pozitif bulunması nedeniyle TNF- α antagonisti kullanımına bağlı lupus düşünülümüştür.

KAYNAKLAR

- Olsen NJ. Drug-induced autoimmunity. *Best Practice Research Clinical Rheumatology* 2004;18:677-4.
- Yung RL, Richardson BC. Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:61-86.
- Yung RL, Johnson KJ, Richardson BC. New concepts in the pathogenesis of drug-induced lupus. *Lab Invest* 1995;73:746-59.
- De Rycke L, Kruihof E, Van Damme N, Hoffman IE. Anti nuclear anti bodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondyl arthropathy. *Arthritis Rheum* 2003;48:1015-23.
- Botsios C. Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 2005;4:162-70.
- Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor- α antagonists. *Medicine* 2005;84:291-302.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.
- Dixon WC, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
- Kanellopoulou T, Filiotou A, Kranidioti H, Dourakis SP. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with anti-TNF- α factors. A case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2011;30:581-3.
- King TE, Cherniak RM, Schwarz MI. The lungs and connective tissue diseases. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Pulmonary Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994:1865-6.
- Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977;52:641-9.
- Benucci M, Gobbi FL, Fossi F, Manfredi M, Del Rosso A. Drug-induced lupus after treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2005;11(1):47-9.
- Aringer M, Smolen JS. The role of tumor necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008;10(1):202.
- De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Club rhumatismes et inflammation. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R545-R551.
- Mongey AB, Hess EV. Drug insight: auto immune effects of medications: what's new? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(3):136-44.
- Furin JJ, Johnson JL. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:189-94.

