



Infliksimab tedavisi sonrası polinöropati gelişen tedaviye dirençli bir pyoderma gangrenosum olgusu

Polyneuropathy developing after infliximab therapy in a patient with recalcitrant pyoderma gangrenosum

© Ralfi Singer, © Cihat Örken*, © Şule Güngör, © Mehmet Çopur, © Utkan Kızıltaç,
© Kübra Kızıltaç, © Emek Kocatürk Göncü, © Selma Şengiz Erhan**

İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği; *Nöroloji Kliniği; **Tıbbi Patoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Öz

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) inhibitörlerinin birçok romatizmal ve otoimmün hastalığın tedavisinde kullanımları son yıllarda artmıştır. TNF- α inhibitörlerine bağlı nörolojik yan etkiler nadir görülmesine karşın oldukça ciddi komplikasyonlar oluşturabilirler. TNF- α inhibitörleri hem santral hem de periferik sinir sistemine ilişkin demiyelinizan tablolara yol açabilir. Klinik tablo, biyolojik ajan tedavisinin kesilmesi ile düzelebildiği gibi, bazı olgularda sistemik steroid veya intravenöz immünoglobulin tedavisine gereksinim duyulabilir. Burada, standart tedaviye dirençli pyoderma gangrenosum nedeniyle infliksimab tedavisi başlanmasından sonra motor nöropati gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: TNF- α inhibitörleri, infliksimab, polinöropati, pyoderma gangrenosum

Abstract

The use of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors has increased tremendously during the recent years. Neurological side effects associated with TNF- α inhibitors are rarely encountered, but these side effects may result in serious clinical problems. Treatment with TNF- α inhibitors is associated with demyelinating syndromes which can affect both the central and peripheral nervous systems. Short-term follow-up indicates relatively good outcomes, sometimes after just treatment discontinuation, although corticosteroids or intravenous immunoglobulin may be necessary to reverse the conditions in some cases. Here, we present a case of motor neuropathy developing after treatment with infliximab in a patient with recalcitrant pyoderma gangrenosum.

Keywords: TNF- α inhibitors, infliximab, polyneuropathy, pyoderma gangrenosum

Giriş

Anti-tümör nekroz faktörü-alfa (anti-TNF- α) ajanlar birçok romatizmal ve enflamatuvar hastalığın tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Bu ajanların başlıca yan etkileri, infüzyon reaksiyonları, influenza benzeri semptomlar ve enfeksiyonlardır^{1,2}. Anti-TNF ajanların daha nadir rastlanan ve

santral sinir sistemi (SSS) veya periferik sinir sistemine (PSS) ilişkin yan etkileri de bulunmaktadır³⁻⁵.

Piyoderma gangrenosum (PG), özellikle 20-50 yaş arasında, kadınlarda daha sık görülen, kronik, destrüktif, nekrotizan ülserasyonlarla seyreden tekrarlayıcı bir nötrofilik dermatozdur. Laboratuvar ve histopatolojik bulgular değişikliklik gösterdiğinden tanının klinikopatolojik korelasyon

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ralfi Singer, İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel: +90 212 314 55 55 E-posta: ralfisinger@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 04.08.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.07.2018 **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1395-5960

©Telif Hakkı 2019 Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği
Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

ile konulması gerekir^{6,7}. Olguların %50-70'inde altta yatan enflamatuvar barsak hastalığı, bağı dokusu hastalıkları, kronik aktif hepatit, primer biliyer siroz, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, hematolojik veya solid maliniteler gibi sistemik hastalıklar bulunmaktadır^{6,8}. PG tedavisi için standart tedavi kılavuzları halen oluşturulamamıştır; tedavide sistemik kortikosteroidler, siklosporin, azatiyoprin, mikofenolat mofetil, dapson, dirençli olgularda da intravenöz immünoglobulin (İVİG) veya anti-TNF ajanlar kullanılmaktadır^{6,7}. Burada, standart tedavilere yanıt vermeyen ve infliksimab uygulanması sonrası motor nöropati gelişen tedaviye dirençli bir PG olgusu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Otuz sekiz yaşında kadın hasta, 2013 yılında polikliniğimize sağ bacağına ağrılı yara yakınması ile başvurdu. Dermatolojik muayenede sağ bacak medyal yüze lokalize 2x3 cm çapında, keskin sınırlı, çevresi lividi eritemli, tabanı hafif kanamalı, fibrinli ülser saptandı (Resim 1). Laboratuvar tetkiklerinde C-reaktif Protein: 15,8 mg/L (normal değer: 0-5 mg/L), sedimentasyon: 48 mm/saat, hemogram, biyokimya, periferik yayma, protein elektroforezi ve 24 saatlik idrarda immünofiksasyon elektroforezi normal, hepatit belirteçleri ve anti-HIV (-), romatoid faktör normal, anti-nükleer antikor (+), anti dsDNA, anti SSa, anti SSb, perinükleer ve sitoplazmik antinötrofil sitoplazmik antikorlar (pANCA ve cANCA), anti Jo-1, kriyoglobülin, kriyofibrinojen ve gaytada gizli kan negatif; akciğer grafisi, batin ultrasonografisi ile arteriyel ve venöz Doppler normal bulundu. Hasta kolonoskopi yapılmasını kabul etmedi.



Resim 1. Hastanın ilk başvurusunda sağ bacak iç yüzde görülen çevresi eritemli, tabanı fibrinli ülser



Resim 2. Nöropatinin gerilemesi sonrası sol bacakta gelişen geniş ülser

Alınan punch biyopside dermiste yoğun nötrofil infiltrasyonu saptanan hastaya iki kez intralezyonel triamsinolon asetonid uygulaması yapıldı ve takrolimus %0,1 pomad başlandı; bu tedaviye yanıt alınamaması üzerine 64 mg/gün metil prednizolon başlandı. Bir ay bu dozda uygulanan steroid tedavisi sonrası klinik yanıt gelişmemesi üzerine tedaviye siklosporin 4 mg/kg/gün eklendi. Metil prednizolon dozu kademeli olarak düşülen hasta sistemik steroid ve siklosporin kombinasyonunu 6 ay süre ile aldı ve bu sürede tedaviye yanıt alınamadı. Dış merkezde 2 ay süre ile uygulanan hiperbarik oksijen tedavisinden de sonuç alamayan hastada, kliniğimize tekrar başvurduğunda, sağ bacadaki ülser ek olarak sağ ayak bileği iç malleol üzerinde 4x6 cm çapında ve intramüsküler enjeksiyon yapılan sol gluteal bölgede, daha sonradan gelişmiş olan 2x2 cm boyutunda PG ile uyumlu ülserler gözlemlendi. Bunun üzerine, hastaya infliksimab tedavisi planlandı. 0., 2. ve 6. haftalarda uygulanan 5 mg/kg dozunda infliksimab ve 7,5 mg/hafta metotreksat uygulamasını takiben ülserlerde kısmen küçülme gözlemlendi; gluteal bölgedeki lezyon ise infliksimab tedavisine bir ay içinde yanıt verdi ve tamamen epitelize oldu. Infliksimab tedavisinin üçüncü dozunu aldıktan iki hafta sonra her iki el parmak uçlarından uyuşuklukla başlayan, birkaç gün içinde kollardan bacaklara ilerleyen güçsüzlük yakınması gelişen hasta nöroloji servisine yatırıldı. Nörolojik muayenede sol kol ve bilateral alt ekstremitelerde hafif-orta dereceli güç kaybı ve arefleks saptandı; duyu kaybı ise yoktu. Elektromiyografi, motor lifleri etkileyen aksonal ağırlıklı mikst tip polinöropatiye uyumluydu. Infliksimab tedavisi kesildiği halde düzleme gözlenmemesi üzerine 1 ay aralıklı iki kür İVİG tedavisi (400 mg/kg, 5 gün süre ile) uygulanan hastanın semptomları kademeli olarak geriledi, sol bacağındaki ülser epitelize oldu; ancak iki ay sonra aynı bölgede bir ülser (Resim 2), sağ bacakta da iki adet yeni ülser ortaya çıktı. Lezyonları persiste eden hastaya bu dönemden sonra aylık olarak İVİG ve 2000 mg/gün mikofenolat mofetil başlandı; toplam 12 kür İVİG ile mikofenolat mofetil tedavisi alan ve lokal olarak polimerik membran yara örtüsü uygulaması yapılan hasta bu tedavilerden yarar görmedi. Halen ilaçsız olarak izlenmekte ve lezyonları persiste etmektedir. Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Tartışma

PG yalnız deriye sınırlı bir hastalık olmayıp jeneralize enflamatuvar bir reaksiyonun deri manifestasyonu olarak kabul edilmektedir⁷. Fiziopatolojisi kesin olarak aydınlatılmamış olan PG'de anormal nötrofil fonksiyonu, genetik varyasyon ve immün sistem disregülasyonunun rol aldığı düşünülmektedir⁹. Son çalışmalarda, PG'de hücrel immünitede bozukluklar ve yardımcı T hücreleri ve baskılayıcı T hücreleri arasında bir dengesizlik saptanmıştır¹⁰.

Anti-TNF ajanlar, yaklaşık 20 yıldır romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriasis, psoriatik artrit, enflamatuvar barsak hastalıkları gibi birçok romatizmal ve otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır¹. Bu ajanların yaygın olarak kullanımları, yan etki sıklığının artmasına yol açmıştır. Olgumuzda gelişmiş olan motor nöropati tablosunun nedensel olarak infliksimaba bağlı gelişip gelişmediği Naranjo algoritmasına göre değerlendirildi. Naranjo'nun İlaç Yan Etki Olasılığı ölçeği, ilaçlarla ilişkili yan etkilerde olasılık hesaplaması için kullanılmaktadır¹¹. Olgumuzda Naranjo skoru 7 olarak bulundu. Nöropatinin infliksimab tedavisine başlandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkmış olması, tabloya yol açabilecek başka bir nedenin bulunmaması, ilacın kesilmesi ve İVİG tedavisi ile nörolojik tablonun gerilemesi, anti-TNF ajanların benzer yan

etkilere yol açmış olmaları nedeniyle olgumuzdaki nöropati tablosunun infliksimaba bağlı gelişme olasılığının yüksek olduğunu düşünmekteyiz. TNF- α inhibitörlerine bağlı gelişen nörolojik yan etkiler SSS'yi veya PSS'yi tutabilir. SSS'ye ilişkin demiyelinizan hastalıklar (DH) olarak multipl skleroz (MS), MS benzeri sendrom indüksiyonu, retrobulber optik nörit ve transvers miyelit gelişimi bildirilmiştir. PSS'ye ilişkin bildirilen yan etkiler ise Guillain Barré sendromu, Miller-Fisher sendromu, kronik enflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati, multifokal motor nöropati, distal simetrik polinöropati, mononöropati simpleks/multipleks ve aksonal sensorimotor nöropatidir^{4,5,12-15}.

Anti-TNF tedavisine bağlı DH'lerin prevalansının %0,05-%0,2 arasında olduğu sanılmaktadır¹⁶. Öte yandan, Kaltsonoudis ve ark.'nın¹⁷ yapmış olduğu anti-TNF ajan kullanan 75 hastanın prospektif olarak incelendiği çalışmada ise üç hastada (%4) nörolojik komplikasyon geliştiği gözlenmiştir. SSS'ye ilişkin komplikasyonlar, PSS'ye ilişkin komplikasyonlara göre daha sık görülmektedir^{5,8,16,18}. SSS'de ortaya çıkan demiyelinizan sendromların çoğunda etanersept (%62), periferik sinirlere ilişkin komplikasyonlarda ise en sık infliksimab (%67) sorumlu bulunmuştur. Adalimumaba ilişkin daha az sayıda olgu bildirilmiş olması, bu ilacın daha geç kullanıma girmesinden kaynaklanabilir¹⁸. Anti-TNF ajanlara bağlı gelişen nörolojik advers olaylar tek bir ajana bağlı olmadığından, böyle bir komplikasyon gelişmiş olan hastalarda ilacın kesilmesi sonrası farklı bir anti-TNF ajan uygulanması kontrendikedir⁵. Öte yandan, interlökin (IL)-12 ve IL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimine bağlanan ustekinumab ve IL-17A'ya bağlanan sekukinumabın ise DH'leri tetikleme özelliği yoktur^{19,20}; ancak ustekinumab kullanan iki hastada reversible posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS) bildirilmiştir^{21,22}. RPLS, demiyelinizan bir hastalık olmayıp konfüzyon, baş ağrısı, görme bozukluğu ve epileptik nöbetlerle karakterize bir tablodur²¹.

Anti-TNF ajanlara bağlı gelişen nöropatinin oluşum mekanizması kesin olarak bilinmemektedir¹³. TNF Reseptör 1'e (TNFR1) bağlanan solübl TNF'nin SSS enflamasyonu, apoptoz ve demiyelinizasyonda rolü olduğu, TNF Reseptör 2'ye (TNFR2) bağlanan transmembran TNF'nin ise otoreaktif CD4+ T hücrelerini baskılayarak remiyelinizasyonu desteklediği gösterilmiştir²³. TNF- α blokajı sonucu gelişen immün disregülasyon, miyeline spesifik otoreaktif T-hücrelerinin apoptozunu azaltıp bu hücrelerden proenflamatuvar sitokinlerin üretimini indükleyebilir. Anti-TNF ajanların regülatuvar T hücreleri işlevini bozarak miyeline karşı otoantikör oluşumunu tetikleyebilecekleri, antijen sunucu hücrelerin fonksiyonunu artırabilecekleri, sinirlerde vaskülitte sekonder iskemiye yol açabilecekleri, akson veya miyelin hasarında onarım mekanizmalarını bozabilecekleri ileri sürülmüştür^{4,12,13,15,18,24}. Ayrıca, TNF'nin periferik sinirlerde sinyal desteği sağladığı ve anti-TNF antagonisti tedavisi ile bu desteğin ortadan kalktığı görüşünde öne sürülmüştür²⁵. Bu ajanlar, önceden var olan DH'nin açığa çıkmasına yol açabilir veya demiyelinizan sürecin ortaya çıkmasını doğrudan tetikleyebilirler²³.

Anti-TNF antagonisti kullanımı zemininde gelişen nöropatilerin çoğu sorumlu ajanın kesilmesiyle aylar içinde spontan olarak geriler¹². Ancak bazı olgularda DH'ler, anti-TNF ajan kesilse bile persiste edebilir. Örneğin, Seror ve ark.'nın çalışmasında SSS tutulumu olan hastaların %22'sinde MS tablosu TNF antagonisti kesilse bile kalıcı olmuştur; bu da anti-TNF ajanların demiyelinizan süreci tetiklediğini ve daha sonra ilaç kesilse de bu sürecin bağımsız olarak devam ettiğini düşündürür. Anti-TNF kullanımına

bağlı gelişen nörolojik sendromlarda sistemik kortikosteroidler, İVİG, siklofosamid, plazmaferez gibi ajanlar kullanılmaktadır^{14,18}.

Sonuç olarak, anti-TNF tedavisi ile santral veya periferik nörolojik advers olayların gelişebileceği akılda tutulmalıdır ve hastalar nörolojik belirtiler açısından izlenmelidir. Bu ajanlar, DH öyküsü veya aile hikayesi olan hastalarda kullanılmamalı; anti-TNF ajan ile tedavi sırasında nörolojik yakınmaların ortaya çıkması durumunda ise ilaç hemen kesilmelidir^{19,23}. Anti-TNF ajanların indüklediği DH'lerin nadiren ilacın kesilmesine karşın bile gerilemeyebileceği unutulmamalıdır.

Teşekkür: Hastanın yara bakımına büyük çaba harcayan Selma Kölemen'e teşekkür ediyoruz.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: R.S., C.Ö., Ş.G., M.Ç., U.K., K.K., Konsept: R.S., C.Ö., Dizayn: R.S., C.Ö., E.K.G., Veri Toplama veya İşleme: M.Ç., U.K., K.K., Analiz veya Yorumlama: R.S., C.Ö., E.K.G., S.Ş.E., Literatür Arama: M.Ç., U.K., K.K., Yazan: R.S., C.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Kılıç E, Kılıç G, Akgül Ö, et al. The reported adverse effects related to biological agents used for the treatment of rheumatic diseases in Turkey. Turk J Rheumatol 2013;28:149-62.
2. Ali T, Kaitha S, Mahmood S, et al. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. Drug Health Patient Saf 2013;5:79-99.
3. Seror R, Richez C, Rist S. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF therapy: a French national survey. Rheumatology 2013;52:868-74.
4. Carrilho PE, Araújo AC, Alves O, et al. Motor neuropathy with multiple conduction blocks associated with TNF-alpha antagonist. Arq Neuropsiquiatr 2010;68:452-4.
5. Theibich A, Dreyer L, Magyari M, et al. Demyelinating neurological disease after treatment with tumor necrosis factor alpha-inhibiting agents in a rheumatological outpatient clinic: description of six cases. Clin Rheumatol 2014;33:719-23.
6. Moschella SL, Davis MDP. Neutrophilic dermatoses. Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, JV Schaffer. 3th baskı. Elsevier Saunders 2012;423-38.
7. Al Ghazal P, Dissemond J. Therapy of pyoderma gangrenosum in Germany: results of a survey among wound experts. J Dtsch Dermatol Ges 2015;13:317-24.
8. Crowson AN, Magro C, Mihm MC. Pyoderma gangrenosum: A review. J CutanPathol 2003;30:97-107.
9. Pourmorteza M, Tawadros F, Bader G, et al. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with cryoglobulinemia and hepatitis C Am J Case Rep 2016;17:434-8.
10. Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J, et al. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. Orphanet J Rare Dis 2013;8:136.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-45.
12. Stübgen JP. Tumor necrosis factor-alpha antagonists and neuropathy. Muscle Nerve 2008;37:281-92.

13. Tüfekçi O, Karahan AY, Yeşilyurt S. Guillain-Barre syndrome developing during infliximab treatment for psoriatic arthritis: A case report. *J Clin Anal Med* 2016;7:117-19.
14. Barber CE, Lee P, Steinhart AH, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block following treatment with infliximab. *J Rheumatol* 2010;37:1778-80.
15. Tristano AG. Neurological adverse events associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment. *J Neurol* 2010;257:1421-31.
16. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, et al., BIOGEAS Study Group. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev* 2010;9:188-93.
17. Kaltsonoudis E, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R125.
18. Solomon AJ, Spain RI, Krueer MC, et al. Inflammatory neurological disease in patients treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Multiple Sclerosis Journal* 2011;17:1472-87.
19. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. (Chair of Guideline Group): British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161:987-1019.
20. Psarelis S, Hajineocli APD, Hadjicosta E, et al. Is secukinumab a safe alternative treatment for ankylosing spondylitis with Guillain Barré syndrome after anti-TNF- α treatment? Case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2017;36:1197-9.
21. Gratton D, Szapary P, Goyal K, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient treated with ustekinumab: case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 2011;147:1197-202.
22. Dickson L, Menter A. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) in a psoriasis patient treated with ustekinumab. *J Drugs Dermatol* 2017;16:177-9.
23. Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, et al. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:54-8.
24. Moris G. Inflammatory bowel disease: an increased risk factor for neurologic complications. *World J Gastroenterol* 2014;20:1228-37.
25. Jarand J, Zochodne DW, Martin LO, et al. Neurological complications of infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:1018-20.