



IL-17 İnhibisyonu ile Başarı ile Tedavi Edilen Paradoks Psoriyazis Olgu Sunumları

Successful Treatment of Paradoxical Psoriasis with IL 17 Inhibition: Case Reports

Gamze Gül Güleç,¹ İlknur Aktaş,¹ Feyza Ünlü Özkan,¹ Nurdan Yurt,²
 Eylem Emel Arkan²

ÖZET

Anti tümör nekrosis faktör (TNF) tedavi başladıktan sonra görülen yeni başlangıçlı psoriyatik cilt lezyonlarına veya mevcut psoriyazis varlığında psoriyatik cilt lezyonlarında kötüleşmeye paradoksal psoriyazis (PPs) denir. Anti-TNF tedavi alan hastaların %2-5'inde görülür (1). Anti-TNF'lerin ortak bir yan etkisidir ve anti-TNF ajanların endike olduğu tüm hastalıklarda ortaya çıkabilir (2). Tedavi başlangıcından birkaç gün ya da yıllar sonra görülebilir. Anti-TNF tedavinin kesilmesi, biyolojik ajanın değiştirilmesi veya devam edilerek adjuvan tedavi eklenmesi tedavi seçenekleri arasındadır. İnterlökin-17 inhibisyonu ile PPs'de ve romatolojik hastalık aktivitesinde azalma sağlanabilmektedir. Bu yazıda PPs gelişen üç olgunun tedavi süreçlerini ve secukinumab tedavisi ile sağlanan remisyonu tartışmayı amaçladık.

Anahtar sözcükler: Anti-TNF; IL-17 inhibisyonu; paradoks psoriyazis; secukinumab.

ABSTRACT

Paradoxical psoriasis (PPs) is new-onset psoriatic skin lesions or worsening of the existing psoriatic skin lesions during anti-TNF therapy. PPs occurs in 2-5% of patients using anti TNF drugs (1). It is a class effect of anti-TNF agents rather than a drug effect and has been observed with all diseases for which TNF-a inhibitors are indicated (2). The time between the starting treatment and the appearance of lesions can range from a few days to years. Discontinuation of anti-TNF therapy, replacement of biological agents, or continued adjuvant therapy are among the treatment options. Inhibition of IL17 can lead to a decrease in PPs and rheumatic disease activity. We aimed to discuss the treatment process and secukinumab in three cases in PPs and to discuss the remission with IL-17 inhibition.

Keywords: Anti-TNF; IL17 inhibition; paradoxical psoriasis; secukinumab.

Anti tümör nekrosis faktör (TNF) ajanlar an-kilozan spondilit (AS), romatoid artrit, psö-riyazis (Ps) ve psöriyatik artrit (PsA) gibi otoim-mün hastalıklarda kullanılan proinflamatuvar bir sitokin olan TNF'yi inhibe eden ajanlardır. Anti-TNF'lerin kronik otoimmün hastalıklarda kullanımı immün sistemi baskılayıcı yan etkilerinden çekinilmesine rağmen giderek artmaktadır. Artan klinik deneyimle birlikte paradoksal Ps (PPs) gibi beklenmeyen klinik tablolar görülebilmektedir.

Anti-TNF tedavi başladıktan sonra görülen yeni başlangıçlı psöriyatik cilt lezyonlarına veya mevcut Ps varlığında psöriyatik cilt lezyonlarında kötüleşmeye PPs denir. Anti-TNF tedavi alan hastaların %2-5'inde görülür.^[1] Anti TNF'lerin ortak bir yan etkisidir.^[2] Altta yatan hastalıktan bağımsızdır. Tedavi başlangıcından birkaç gün ya da aylar sonra görülebilir. Klinikte sık görülen formları palmoplantar Ps, plak Ps yaygın püstüler Ps, mikst tip ve guttat Ps'dir.^[3] Aşağı-

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul

Atıf için yazım şekli:

Güleç GG, Aktaş İ, Ünlü Özkan F, Yurt N, Arkan EE. IL-17 İnhibisyonu ile Başarı ile Tedavi Edilen Paradoks Psoriyazis Olgu Sunumları. Bosphorus Med J 2020;7(1):34-37.

Başvuru tarihi: 28.11.2019

Kabul tarihi: 20.01.2020

Yazışma Adresi:

Dr. Gamze Gül Güleç, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Turkey

Tel:

+90 530 952 95 09

e-posta:

gamzegulgulec@gmail.com

OPEN ACCESS



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

da anti-TNF ajan kullanımı sırasında PPs gelişen, interlökin (IL)-17 inhibisyonu ile başarı ile tedavi edilen ve uzun dönem takiplerinde remisyonda seyreden 3 olgu sunulmuştur.

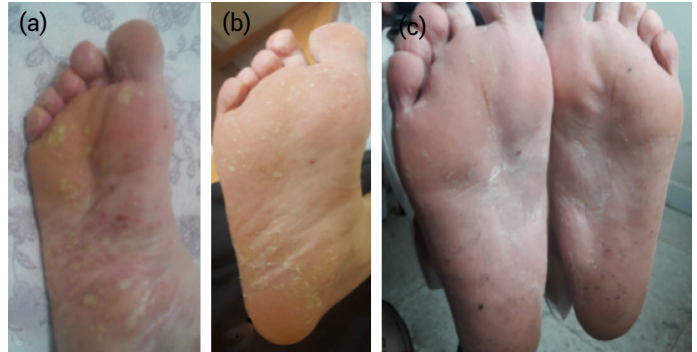
Olgu Sunumu

Olgu 1 – Aksiyel spondiloartrit tanısıyla takip edilen 33 yaşında kadın hastaya NSAİİ tedavisine yetersiz klinik yanıt ve yüksek hastalık aktivitesi nedeniyle adalimumab sc (40 mg/2 hafta) başlandı. 3. ay kontrolünde BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) hastalık aktivite skoru 10'dan 2.6'ya geriledi. Kas iskelet sistemi yakınması olmayan hasta tedavinin 5. ayında her iki el ve ayakta püstüller şeklinde döküntü ile başvurdu (Şekil 1a, 2a). Özgeçmişinde Ps, yakın zamanda enfeksiyon ve travma öyküsü yoktu. Cilt biyopsisi püstüller Ps olarak yorumlandı. Lokal tedaviler ile cilt lezyonlarında gerileme olmaması üzerine adalimumab tedavisi etanercept sc 50 mg/hafta ile değiştirildi ve tedaviye metotreksat 10 mg/hf eklendi. İkinci ay kontrolünde döküntülerde artış olması üzerine dermatoloji kliniği tarafından siklosporin (100 mg 2x1) başlandı. Bir ay sonraki değerlendirmesinde siklosporin ile döküntülerinde azalma olan hastanın kas iskelet sistemi yakınmalarının şiddetli şekilde devam etmesi nedeniyle hastaya secukinumab 300 mg sc başlandı. Yükleme dozu sonrasında ağrı ve döküntülerde belirgin azalma gözlemlendi (Şekil 1b, 2b). Üçüncü ay kontrolünde döküntüler tamamen gerilemişti (Şekil 1c, 2c). BASDAI 0.2 olarak kaydedilen olgu, halen döküntü yakınması olmadan ve düşük hastalık aktivitesi ile takip ediliyor.

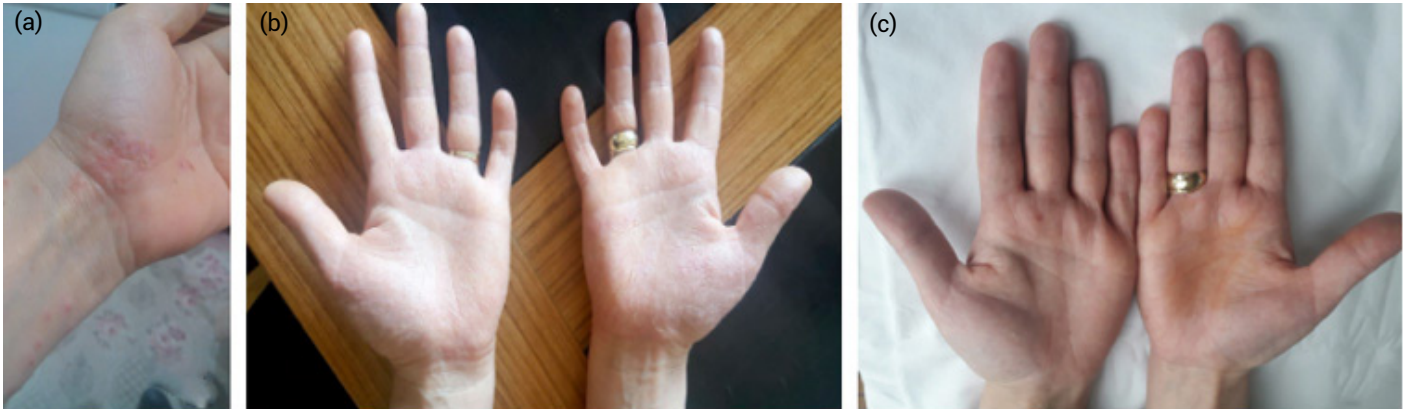
Olgu 2 – AS tanısıyla takip edilen 43 yaşında kadın hasta son 3 yıldır infliksimab 5mg/kg/6 hafta ile takip ediliyordu. Öz geçmiş ve soy geçmişinde Ps öyküsü yoktu. Tedavinin 3. yılında el ve ayak tabanlarında döküntü gelişen hasta dermatoloji tarafından palmoplantar püstüller Ps olarak de-

ğerlendirildi. İnfliksimaba devam edilerek, adjuvan lokal steroid tedavisi ile döküntüler kontrol altına alındı. Sekiz ay sonra bel ağrısı ve döküntülerde artış şikayetiyle başvurdu. BASDAI skoru 8 olan hasta travma ve enfeksiyon tariflemiyordu. Anti-TNF ile zamansal ilişki, öz geçmişinde ve soy geçmişinde Ps öyküsü ve yakın zamanda travma ve enfeksiyon öyküsü olmaması nedeniyle hastada PPs düşünüldü. Secukinumab 300 mg başlanan hastanın 1. ay kontrolünde BASDAI skoru 5.6 olarak değerlendirildi. Yükleme dozu sonrasında döküntülerde belirgin düzelme gözlenen olgu halen düşük hastalık aktivitesi ile takip ediliyor.

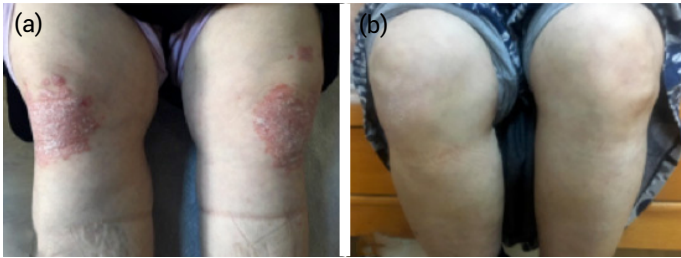
Olgu 3 – Yedi yıldır PsA tanısı olan 56 yaşındaki kadın hasta, infliksimab (5 mg/kg/6 hafta) ve metotreksat (10 mg/hafta) ile takip ediliyordu. Daha önce birer yıl süre ile 2 farklı anti-TNF kullanımı (adalimumab, golimumab) mevcuttu ve yetersiz yanıt nedeniyle infliksimab tedavisine geçilmişti. İnfliksimab tedavisinin yirminci ayında inflamatuvar bel ağrısı ve cilt lezyonlarında artış şikayetiyle başvurdu (Şekil 3a, 4a). PsA nedeniyle anti-TNF tedavi kullanırken mevcut cilt lezyonlarında kötüleşme olması sebebiyle hastada PPs



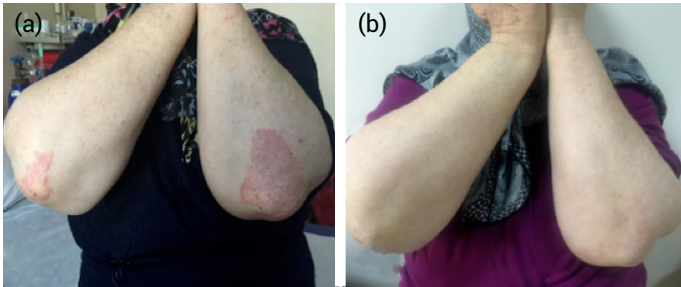
Şekil 2. Ayak tabanında anti-TNF tedavi altında oluşan döküntüler ve secukinumab tedavisi sonrası gerileme. (a) Tedavi altında meydana gelen döküntüler (b) yükleme dozu sonrası gerileme (c) 3. ay kontrolü.



Şekil 1. El ayasında anti-TNF tedavi altında oluşan döküntüler ve secukinumab tedavisi sonrası gerileme. (a) Tedavi altında meydana gelen döküntü (b) yükleme dozu sonrası gerileme (c) 3. ay kontrolü.



Şekil 3. İnfliksimab tedavisi sırasında ve secukinumab başlandıktan sonra 6. ayda diz lezyonları. (a) İnfliksimab ile lezyonlarda kötüleşme (b) secukinumab 6. ay kontrolü.



Şekil 4. İnfliksimab tedavisi sırasında ve secukinumab başlandıktan sonra 6. ayda dirsek lezyonları. (a) İnfliksimab ile lezyonlarda kötüleşme (b) secukinumab 6. ay kontrolü.

düşünüldü. İnfliksimab tedavisi kesilerek secukinumab 300 mg sc başlandı. Yükleme dozu sonrasında psöriyatik cilt lezyonlarında anlamlı düzelme gözlemlendi. Altıncı ay kontrolünde cilt lezyonlarında remisyon (Şekil 3b, 4b) ve BASDAI skorunda 6'dan 2'ye gerileme olan hasta halen düşük hastalık aktivitesi ile takip ediliyor.

Tartışma

Anti-TNF tedavi başladıktan sonra görülen yeni başlangıçlı psöriyatik cilt lezyonlarına veya mevcut Ps varlığında cilt lezyonlarında kötüleşmeye PPs denir. Tedavinin başlangıcından günler ve yıllar sonra görülebileceği kabul edilmektedir. Altta yatan hastalıktan ve kullanılan ajandan bağımsızdır.^[1, 2] PPs olgularımızın ikisinde yeni başlangıçlı psöriyatik lezyonlar, son olgumuzda ise mevcut lezyonlarda kötüleşme olarak ortaya çıkmıştı. Collamer'in^[4] 104 hastayı kapsayan literatür taramasında PPs gelişen hastaların %53'ü infliksimab %29'u etanercept ve %18'i adalimumab kullanmaktaydı. En sık görülen lezyon %52 oranında püstüler Ps olarak bildirilmişti. İki olgumuzda literatüre benzer şekilde infliksimab tedavisi altında püstüler lezyonlar gözlemledik ve PPs tanısı biyopsi ile doğrulandı. Diğer olgumuzda psöriyatik lezyonlar adalimumab tedavisi altındayken başlamıştı, etanercept tedavisi altında da benzer döküntüler gözlenmiş tedaviye metotreksat eklenmesi ile de döküntüler

kontrol altına alınamamıştı.

PPs'nin tedavisinde anti-TNF tedavinin kesilmesi, biyolojik ajanın değiştirilmesi veya mevcut tedaviye devam edilerek adjuvan tedavi eklenmesi seçenekler arasındadır. Brown'ın^[5] derlemesinde anti-TNF'lerle indüklenen Ps, cilt lezyonlarına yönelik adjuvan tedavilerle sıklıkla başarılı bir şekilde tedavi edilmiş ve çoğu durumda anti-TNF tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Bizim olgularımızda adjuvan tedavilerin eklenmesiyle psöriyatik lezyonlarda kontrol sağlanamamış ve başka bir anti TNF'ye geçilmesi ile döküntülerde gerileme elde edilememiştir. Bu nedenle olgularımızda anti-TNF ajanlardan farklı bir sitokin yolağı üzerinden etki göstererek IL-17 inhibisyonu sağlayan secukinumab tedavisine geçildi. Üç olgumuzda da yükleme dozunun hemen ardından döküntülerde belirgin düzelme gözlemledik ve kısa sürede düşük hastalık aktivitesine ulaştık.

TNF'nin Th17 ve Treg hücreler üzerindeki immün regülatuar etkisinin anti-TNF tedaviyle ortadan kalkması ve proinflatuar sitokin interferon-alfa ile TNF arasındaki dengenin bozulması PPs patogenezinin sorumlu tutulan 2 mekanizmadır.^[6] Ps ve PPs hastalarında serum ve lezyon IL-17 seviyelerinin, kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu gösterilmiştir.^[7] Bu mekanizmalar PPs'de IL-17A sitokinine bağlanarak IL-17 reseptörü ile etkileşimini inhibe eden secukinumaba yanıtı açıklar. Öte yandan Ps tedavisi için başarıyla kullanılan IL-17 inhibisyonu ile de PPs ile ilişkilendirilmiştir.^[8, 9] Bu çelişki farklı PPs olgularında farklı patogenetik mekanizmaların rol oynamasından kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak PPs inflamatuvar hastalıkların anti-TNF ajanlarla tedavisi sırasında ortaya çıkabilen paradoksal bir reaksiyondur. Adjuvan tedavilerin eklenmesiyle kontrol altına alınamayan PPs'li olgularda IL-17 inhibisyonu ile kısa sürede başarılı sonuçlar elde edilebilir.

Açıklamalar

Bilgilendirilmiş Onam: Olgu sunumunun ve beraberindeki görüntülerin yayınlanması için hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – İ.A., F.Ü.Ö., G.G.G.; Dizayn – İ.A., F.Ü.Ö.; Denetim – İ.A., F.Ü.Ö., E.E.A., N.Y.; Meteryal – İ.A., F.Ü.Ö.; Veri toplama veya işleme – İ.A., F.Ü.Ö., G.G.G.; Analiz ve yorumlama – İ.A., F.Ü.Ö., E.E.A., N.Y.; Literatür arama – İ.A., F.Ü.Ö., G.G.G.; Yazan – İ.A., G.G.G., F.Ü.Ö.; Kritik revizyon – İ.A., F.Ü.Ö.

Kaynaklar

1. Vasconcellos JB, Pereira DD, Vargas TJ, Levy RA, Pinheiro GD, Cursi ÍB. Paradoxical psoriasis after the use of anti-TNF in a patient with rheumatoid arthritis. *An Bras Dermatol* 2016;91:137–9.
2. Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum* 2005;52:2513–8.
3. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat* 2009;20:100–8.
4. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996–1001.
5. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:334–41.
6. Ma HL, Napierata L, Stedman N, Benoit S, Collins M, Nickerson-Nutter C, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis Rheum* 2010;62:430–40.
7. Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2012;304:465–9.
8. Puig L, Gulliver WPF. Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Others Adverse Reactions to Biologics. *Curr Probl Dermatol* 2018;53:49–63.
9. Sladden MJ, Sladden CS, Gulliver WPF. Secukinumab-Induced Psoriasisiform Eruption. *JAMA Dermatol* 2017;153:1194–5.