



İnfliksımab İnfüzyonu Sonrasında Akut Faz Reaksiyonu

Acute Phase Reaction After Infliximab Infusion

Özan Ünlü,¹ Feyza Ünlü Özkan,² İlknur Aktaş²

ÖZET

Psöriyatik Artrit (PsA), psöriyazis (Ps) ile ilişkili olarak gelişen ve romatoid faktörün (RF) genellikle negatif olduğu inflamatuvar bir artritir. Erkek ve kadınlarda görülme oranı benzer olmakla birlikte omurga tutulumu sıklıkla erkeklerde daha belirgindir. İnflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde son yıllarda sıklıkla kullanılan tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörü ilaçlar sayesinde birçok ilaca dirençli, persistan ve şiddetli Ps ve PsA etkin bir şekilde tedavi edilmektedir. Yüksek hastalık aktivitesi nedeniyle anti-TNF tedavi başladığımız PsA'lı bir olguda infliksımab infüzyonu sonrasında paradoksik olarak gelişen akut faz reaksiyonunu ve hastalık alevlenmesini literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Anahtar sözcükler: Acute phase reaction; infliximab; psoriatic arthritis

ABSTRACT

Psoriatic arthritis is an inflammatory condition associated with psoriasis and a negative test for rheumatoid factors. The male/female incidence ratio is 1/1.04; however, vertebral involvement is more prominent in male patients. Severe, persistent cases resistant to multiple drugs can be managed with anti-tumor necrosis factor (TNF) inhibitors, which have been successfully used in the treatment of inflammatory rheumatic diseases. Presently described is the case of a patient with psoriatic arthritis who developed a paradoxical inflammatory reaction after an infusion of infliximab together with exacerbation of the disease and was successfully treated with anti-TNF inhibitors.

Keywords: Acute phase reaction; infliximab; psoriatic arthritis.

PsA, Ps ile birlikte görülen, genellikle RF'nin negatif olduğu inflamatuvar bir artritir. Prevalansı %0.04-0.1 olup, her iki cinste de yaklaşık olarak eşit sıklıkta rastlanır,^[1] periferik eklem, omurga ve entezis bölgesini tutar. Yaklaşık %70 civarında Ps'nin cilt lezyonlarından sonra artrit gelişirken, %15 oranında eş zamanlı ve %15 oranında artritlen sonra Ps gelişebilir.^[2] PsA'nın 5 klinik formu; distal interfalengeal eklem tutulumu, artrit mutilans, simetrik poliartrit, asimetrik oligoartiküler veya monoartiküler artrit ve spondilitin hakim olduğu artritir.

Olgu Sunumu

Yaklaşık on yıl önce PsA tanısı alan 57 yaşında kadın hasta el ve ayakta artralji ve sırt ağrısı şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde Ps ve PsA dışında özellik yoktu. İlaç özgeçmişinde çeşitli steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (SOAİİ) kullanımı mevcuttu. Dış merkezde başlanan metotreksat tedavisini gastrointestinal (GİS) yan etkiler nedeniyle bıraktığı öğrenildi. Fizik muayenesinde dirseklerde psöriyatik plaklar, el tırnaklarında pitting, her iki el metakarpofalengeal (MKF) eklem, distal interfalengeal (DİF) eklem, el bileği ve sağ ayak bileğinde hassasiyet mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde sedimentasyon:45 mm/saat, CRP:1.5 mg/dl saptandı. Hemogram ve biyokimya testleri normal sınırlarda bulundu. İnflamatuvar bel ağrısı tarifleyen hastanın çekilen sakroiliak magnetic rezonans görüntülemesinde bilateral sakroiliit

şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde Ps ve PsA dışında özellik yoktu. İlaç özgeçmişinde çeşitli steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (SOAİİ) kullanımı mevcuttu. Dış merkezde başlanan metotreksat tedavisini gastrointestinal (GİS) yan etkiler nedeniyle bıraktığı öğrenildi. Fizik muayenesinde dirseklerde psöriyatik plaklar, el tırnaklarında pitting, her iki el metakarpofalengeal (MKF) eklem, distal interfalengeal (DİF) eklem, el bileği ve sağ ayak bileğinde hassasiyet mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde sedimentasyon:45 mm/saat, CRP:1.5 mg/dl saptandı. Hemogram ve biyokimya testleri normal sınırlarda bulundu. İnflamatuvar bel ağrısı tarifleyen hastanın çekilen sakroiliak magnetic rezonans görüntülemesinde bilateral sakroiliit

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

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

Atıf için yazım şekli: Ünlü O, Ünlü Özkan F, Aktaş İ. İnfliksımab İnfüzyonu Sonrasında Akut Faz Reaksiyonu. Bosphorus Med J 2019;6(2):64-6.

Başvuru tarihi: 14.03.2019

Kabul tarihi: 30.04.2019

Yazışma Adresi:

Dr. Ozan Ünlü, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

Tel:

+90 530 373 81 15

e-posta:

ozanunlu_57@hotmail.com

OPEN ACCESS



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

saptandı. SOAİİ tedavisine leflunamid 20 mg/gün eklendi ancak GİS yan etkisi nedeniyle kesildi. Sülfasalazin tedavisini de benzer yan etkiler nedeniyle kullanamayan hastaya anti-TNF tedavi planlanarak adalimumab 40 mg/sc başlandı. Adalimumab tedavisinin üçüncü ayında remisyon elde edildi, ancak birinci yılın sonunda tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle etanercept 50 mg/sc tedavisine geçildi. 3 yıl süreyle düşük hastalık aktivitesiyle izlenen hastanın son 2 kontrolünde tedaviye yanıtızsızlık ve yüksek hastalık aktivitesi gözlenmesi üzerine 5 mg/kg infliksımab tedavisi planlandı. İlk infüzyon sırasında ve sonrasında yan etki gözlenmedi, infüzyon sonrası üçüncü günde klinik olarak tedaviye yanıt (sırt ve eklem ağrılarında azalma) izlendi. İki hafta sonra uygulanan yükleme doz infüzyonundan saatler sonra hasta halsizlik, yaygın eklem ağrısı, 39 derece ateş, boğazdan mideye kadar yanma, yürüme güçlüğü şikayetiyle acil servise başvurdu. Yapılan tetkiklerde WBC: 19500, CRP:25 mg/dl, sedimentasyon:84 mm/saat saptandı. Tam idrar tahlili, idrar kültürü, akciğer grafisi ve kulak burun boğaz muayenesi normal sınırlardaydı. Olguya antipiretik ve SOAİİ tedavi verildi, bir gün sonraki kontrolünde akut faz reaktanlarında düşme ve klinik olarak kısmi düzelmeye gözlemlendi, dördüncü gün yapılan kontrol laboratuvar değerleri normal sınırlardaydı ve el eklemlerinde hafif hassasiyet dışında şikayeti yoktu. Olguda gözlenen durum allerjik bir reaksiyondan farklı olarak akut faz reaktanlarında artışla birlikte seyreden paradoksik bir akut faz reaksiyonu olarak değerlendirildi.

Tartışma

PsA, seronegatif artrit sınıfında yer alan, çoğu zaman eşlik eden deri bulguları ile karakterize inflamatuvar bir artritir. Deri lezyonlarının ciddiyeti ile toplam eklem skoru arasında ilişki yoktur. PsA'lı hastaların %30-40'ında deri ve eklem bulguları eş zamanlı olarak bulunur. Ps'nin tüm tırnak bulgularına PsA'da da rastlanabilir. Bunlar pitting, beneklenme, hiperkeratoz ve onikolizistir. Tırnak değişiklikleri sıklıkla DİP eklemlerinin tutulduğu tipte gözlenir. Olgumuzda da başvuru anında el artritisiyle birlikte dirseklerde psöriyatik lezyonlar ve tırnaklarda pitting mevcuttu. PsA'da eklem bulgularına daktilit ve entezit de eşlik edebilir.^[2, 3] Kas-iskelet sistemi bulguları dışında karşılaşılan önemli bulgulardan biri de gözün inflamatuvar tutulumudur. Bu en sık şekilde konjonktivit olarak karşımıza çıksa da üveit de gelişebilir. Olgumuzda üveit öyküsü yoktu ve takipleri sırasında üveit tablosu izlenmedi.

TNF- α , Ps patogenezinde merkezi rol oynayan bir pro-enfla-

matuvar sitokindir. Anti-TNF ajanlar PsA'da hastalık modifiye edici ajanlarla hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmadığı durumlarda kullanılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir.^[4, 5]

Paradoksik reaksiyon, hastada tedaviyle hafiflemesi beklenen klinik tablonun tedavi devam ederken alevlenmesidir. Bu alevlenme durumu; hastanın semptomlarının artması, fizik muayene bulgularının kötüleşmesi, laboratuvar bulgularında bozulma yani akut faz reaktanlarında artış olmasını kapsar.

Literatüre baktığımızda Rozenbaum'un^[6] olgusunda romatoid artrit tedavisi için infliksımab uygulanan 3 hastada gelişen akut faz reaksiyonunun bizim olgumuzdan (2. hafta) farklı olarak daha geç dönemde (3. ve 6. aydan sonra) geliştiği görülmektedir. Thiebault'ın çalışmasında^[7] infliksımab tedavisi alan Crohn ve ülseratif kolit tanılı 108 hasta izlenmiş ve bunlardan 50'sinde eklem manifestasyonu görülmüş olup bu 50 hastanın 13'ü infliksımab kullanımına bağlanmış ve olgular; 9 paradoksik reaksiyon, 2 lupus benzeri reaksiyon, 2 hipersensitif reaksiyon şeklinde gruplanmış, ortalama izlem süresi 66 ay olarak belirtilmiştir. Her iki yayında tanımlanan hastalar klinik olarak ve akut faz reaktanlarının yüksekliği açısından vakamızla benzerlik göstermektedir. Araştırmacılar paradoksik cevabın infliksımabın moleküler yapısı, kan idame düzeyi, antiinfliksımab antikor varlığı veya kan düzeyi ve hastaların klinik ve biyolojik yapı farklılıkları ile ilgili olmadığını bildirmiştir.^[6, 7]

Olgumuzda klasik bir alerjik cevapta göreceğimiz eozinofili, bazofili gibi hipersensitif reaksiyon düşündürecek belirteçlerde artış olmaması; tipik bir hastalık alevlenmesinde görmeyi beklediğimiz şekilde akut faz reaktanlarında yükselme olması ve klinik olarak da hastalık aktivitesinde artış gözlenmesi nedeniyle akut faz reaksiyonu tablosu düşünülmüştür. İnfliksımab gibi TNF blokajı yoluyla hastalık şiddetini ve atak sıklığını güçlü şekilde azaltan bir ajanın tedavi devam ederken paradoksik olarak hastalık alevlenmesine yol açması tedavi mekanizması açısından dikkate değer bir çelişkidir.

Sonuç

Sonuç olarak bu olgu aracılığıyla inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan anti-TNF ajanların akut faz reaksiyonuna neden olabileceği ve PsA örneğinde inflamatuvar hastalıkların patogenezinde henüz keşfedilmeyi bekleyen mekanizmalar olduğunun vurgulanması amaçlanmıştır.

Açıklamalar

Bilgilendirilmiş onam: Olgu sunumunun yayınlanması için hastanın kendisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – F.Ü.O.; Dizayn – F.Ü.O.; Denetim – İ.A.; Meteryal – O.Ü.; Veri toplama veya işleme – O.Ü.; Analiz ve yorumlama – O.Ü.; Literatür arama – O.Ü.; Yazan – O.Ü.; Kritik revizyon – İ.A.

Kaynaklar

1. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826–50.
2. Cansu D, Korkmaz C. Psöriatik Artrit Tedavisi: 2015 Güncelleme. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2016;38:10–20.
3. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5rd ed. Philadelphia, Elsevier; 2011.
4. Frust DE, Keystone EC, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, Smolen JS, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2–29.
5. Braun J, Sieper J. Biological therapies in the spondyloarthritides—the current state. *J Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1072–84.
6. Rozenbaum M, Boulman N, Slobodin G, Ayubkhanov E, Rosner I. Polyarthritis flare complicating rheumatoid arthritis infliximab therapy: a paradoxical adverse reaction. *J Clin Rheumatol* 2006;12:269–71.
7. Thiebault H, Boyard-Lasselin P, Guignant C, Guillaume N, Wacrenier A, Sabbagh C, et al. Paradoxical articular manifestations in patients with inflammatory bowel diseases treated with infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:876–81.