



Lenflunomide bağı bir alopesi areata olgusu

A case of lenflunomide-induced alopecia areata

Gürol Açıkgöz, Yıldıray Yeniay, Ercan Çalışkan, Ercan Arca

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Leflunomid, özellikle romatoid artrit ve psoriatik artrit başta olmak üzere inflamatuvar artritlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan immünomodülatuar bir ilaçtır. Lenflunomidin yan etkileri genellikle hafif ve geçici özellik göstermekle birlikte en sık izlenen yan etkileri hepatopati, hipertansiyon, gastrointestinal rahatsızlıklar ve geçici saç kaybıdır. Leflunomide bağı geçici saç kaybı oluşabileceği bildirilmiş olmasına karşın, alopesi areata gelişimi bugüne kadar sadece bir olguda bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda, leflunomid tedavisi sonrasında alopesi areata gelişen 38 yaşında bir erkek hastayı sunuyoruz. (Türkderm 2015; 49: 78-80)

Anahtar Kelimeler: Leflunomid, alopesi areata, yan etki

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

Summary

Leflunomide is an immunomodulatory drug widely used in the treatment of inflammatory arthritis, especially in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. The common side effects of leflunomide are hepatopathy, hypertension, various gastrointestinal complaints and transient hair loss, which are all mild and reversible. Although leflunomide is associated with transient hair loss, only one case of leflunomide-induced alopecia areata has been reported previously. In this case report, we present a 38-year-old male patient who suffered from alopecia areata after leflunomide therapy. (Türkderm 2015; 49: 78-80)

Key Words: Leflunomide, alopecia areata, side effect

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Leflunomid, romatoid artrit ve psoriatik artrit başta olmak üzere inflamatuvar artritlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan immünomodülatuar özelliğe sahip bir sentetik isoksazol derivativesidir. Leflunomid pirimidin sentezinde hız sınırlayıcı bir mitokondriyal enzim olan dihidroorotat dehidrojenazı inhibe ederek etkisini gösterir. Lenfositler, inflamasyon esnasında yüksek mitotik aktivite gösterirler ve artmış pirimidin ihtiyacı için hem dihidroorotat dehidrojenaz yolağına hem de pirimidin kurtarma yolağına ihtiyaç duyarlar. Dihidroorotat dehidrojenaz enziminin inhibe olmasıyla birlikte

lenfositler artmış pirimidin ihtiyacını karşılayamamakta ve proliferasyonları baskılanmaktadır. Ancak diğer vücut hücreleri için tek başına pirimidin kurtarma yolağı, hücre döngüsü için yeterli düzeyde pirimidin sağlayabilmektedir¹.

Leflunomidin terapötik dozlarda sadece lenfositler üzerinde etkisinin olabileceği düşünülmesine karşın, özellikle yüklem dozundan sonra gastrointestinal rahatsızlıklar başta olmak üzere bir çok yan etkiye neden olduğu saptanmıştır². Leflunomide bağı izlenen başlıca yan etkiler, hepatopati, hipertansiyon, kilo kaybı, pansitopeni ve periferik nöropatidir^{3,4}. Bunların yanında leflunomide bağı, geçici saç kaybı, ilaca bağı subakut kutanöz lupus eritematozus,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gürol Açıkgöz, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 530 285 18 09 E-posta: gacikgoz@gata.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 23.12.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.01.2014

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.

Sjögren sendromu, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz, mukokutanöz liken planus benzeri döküntü, likenoid ilaç erüpsiyonu, Reiter sendromu, lökositoklastik vaskülit, bacak ülserleri ve alopesi areata gibi dermatolojik yan etkilerin de izlendiği rapor edilmiştir³.

Olgu Sunumu

On yıldır psoriatik artrit hastası olan 38 yaşındaki erkek hasta saç dökülmesi şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hasta saç dökülmesinin son iki ay içinde başladığını ve ense bölgesinde bir kaç alana dağıldığını ifade etti. Hastanın anamnezinden son on yıl içinde psoriatik artrit nedeniyle çeşitli aralıklarla metotreksat tedavisi aldığı ancak fayda görmemesi üzerine üç ay önce 20 mg/gün dozunda leflunomid tedavisinin başlandığı öğrenildi. Klinik muayenesinde; saçlı deride oksipital bölgede, keskin sınırlı, 1-2 cm boyutlarında, dört adet non-skatrisyel zeminli alopesik alan izlendi (Resim 1). Hastanın yapılan laboratuvar incelemesinde tam kan ve rutin biyokimya değerleri normal sınırlarda saptandı. VDRL, TPHA ve hepatit markerlarının negatif olduğu gözlemlendi. Alopesik alanlardan alınan deri kazıntılarında ise herhangi bir patojen fungal veya bakteriyel etken izole edilemedi. Histopatolojik değerlendirme için 4 mm'lik punch biyopsi alınması planlamasına karşın, mevcut ön tanımın leflunomide bağlı alopesi areata olması ve hastanın biyopsi alınmasına karşı isteksiz bir tutum sergilemesinden dolayı bir aylık tedavisiz süre sonunda tekrar değerlendirilmesine karar verildi. Hastanın leflunomid tedavisi kesildi ve bir ay sonra kontrole çağırıldı. Hastanın kontrol muayenesinde alopesik alanların belirgin şekilde gerilediği saptandı (Resim 2). Mevcut bulgular ışığında hasta leflunomide bağlı alopesi areata olarak değerlendirildi ve psoriatik artrit için biyolojik ajan tedavisi başlandı.

Tartışma

Alopesi areata en sık izlenen non-skatrisyel alopesi formlarından biri olup dermatoloji kliniğine başvuran hastaların %0,7-3,8'ini oluşturmaktadır^{5,6}. Hastalığın patogenezinde mikrotravma, follikül hasarı, bakteriyel süperantijenler, viral enfeksiyonlar ve emosyonel stres gibi çevresel faktörlerin kıl folliküllerindeki immünolojik yapıyı bozması ve MHC klas I ekspresyonundaki artışla birlikte anagen faz ilişkili kıl

follikülü otoantijenlerine karşı immün sistemin aktive olması sorumlu tutulmaktadır⁷. İmmün sistemin aktivasyonu ile birlikte kıl bulbusunun çevresinde CD4+, CD8+ T hücrelerden ve NK hücrelerden oluşan otoreaktif lenfositik infiltrasyon gelişir ve kıl follikülünde apoptotik süreç tetiklenir.

İlaç kullanımı ile alopesi areata gelişimi arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulmuş olmamasına karşın, adalimumab, infliksimab, etanersept, leflunomid, ve interferon gibi immün sistemi etkileyen ilaçların alopesi areata oluşumuna neden olduğu rapor edilmiştir⁸⁻¹². Alopesi areata lezyonlarında IFN- γ , IL-2, TNF- α , CXCL9 ve CXCL10 ekspresyonunda artış izlenmektedir⁹. İnflamasyonun ana sitokinlerinden biri olan TNF- α 'nın adalimumab, infliksimab, etanersept gibi anti-TNF ajanlar tarafından inhibe edilmesinin alopesi areata gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde etkili olabileceği düşünülmeye karşın, beklenenin tersine bu ilaçların kullanımı sonrası alopesi areata başta olmak üzere otoimmün hastalıklar tetiklenebilmektedir. Alopesi areata hastalarında bu beklenmedik etki; hastalığın patogenezinde TNF- α 'nın tek başına sorumlu olmadığını, eşlik eden diğer sitokinlerin ve kemokinlerin hastalığın oluşumunda etkin rol oynadığını göstermektedir. Bununla birlikte TNF- α 'nın bloke edilmesinin sitokin regülasyonunda bozulmaya neden olabileceği ve bu regülasyon bozukluğunun kıl folliküllerinde otoimmün süreci tetikleyebileceği savunulmaktadır¹³. Ayrıca güncel çalışmalarda alopesi areata patogenezinde sadece T hücrelerin rol oynamadığı, NK hücrelerin kıl folliküllerinde MHC klas I ve MICA ekspresyonunda artışla birlikte aktive oldukları ve düşük KIR (Killer cell Ig-like reseptör) ekspresyonu nedeniyle apoptotik yanıtı açtıkları ifade edilmektedir⁷. Anti-TNF ajanlarla aynı molekül yapısına sahip olmamasına karşın leflunomid TNF- α 'ya bağlı gen transkripsiyonunu bloke ederek parsiyel bir anti-TNF yanıtı oluşturmaktadır³. Leflunomide bağlı alopesi areata gelişiminde TNF- α 'ya bağlı olmaksızın alternatif yoldan aktive olan sitokin ve kemokinlerin rol oynaması, oluşan parsiyel anti-TNF yanıtının ise sitokin regülasyonunu bozarak hastalığı tetiklemesi en olası mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır.

Alopesi areata gibi otoimmün hastalıkların gelişiminde sorumlu tutulan bir diğer hücre grubu ise regülatuar T hücrelerdir (Treg)¹⁴. Treg hücreler, TGF- β yardımıyla CD4+, CD8+ T hücre ve NK hücre yanıtını baskılayarak otoimmün hastalıkların gelişimini engellemektedirler¹⁵. Alopesi areata



Resim 1. Oksipital bölgede saptanan non-skatrisyel zeminli alopesik alanlar



Resim 2. Leflunomid tedavisi kesildikten bir ay sonra izlenen klinik düzelme

hastalarında yapılan çalışmalarda, serum TGF- β 1 düzeylerinin düşük olduğu ve bunun Treg hücre fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁶. İmmünomodülatuar ilaçların Treg hücreleri üzerindeki etkileri hakkında farklı çalışmalar bulunmasına karşın, güncel bir in-vitro çalışmada leflunomidin Treg hücrelerin efektör T hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisini baskıladığı, metotreksatın ve infliksimabın ise böyle bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir¹⁷. Bu sonuçlar ışığında, Treg hücrelerinde etkili bir inhibisyon oluşturan leflunomidin, immünolojik özelliği bozularak antijenik hale gelen kıl folliküllerine karşı oluşan efektör T hücre yanıtının Treg hücreler tarafından baskılanmasına engel olduğu ve bu immünolojik süreç sonucunda alopesi areata gelişiminin tetiklenebileceği düşünülmektedir. Ayrıca metotreksat ve leflunomidin ortak etki mekanizmasının nükleotid sentez inhibisyonu olmasına karşı metotreksatın alopesi areata gelişimine neden olmaması, Treg hücrelerin alopesi areata gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir. Sonuç olarak, leflunomide bağlı alopesi areata ile leflunomid sonrası tesadüfi alopesi areata gelişimi arasında net bir ayırım yapamamış olmamıza karşın, daha önce bildirilen bir olgunun olması, tedavi kesilmesiyle birlikte lezyonun gerilemesi ve literatür bilgileri ışığında leflunomidin alopesi areatayı tetikleyebilecek immün mekanizmaya sahip bir ilaç olması hastada leflunomide bağlı alopesi areata gelişimini düşündürmüştür. İleride leflunomid tedavisi sonrası alopesi areata gelişen hastalarda bu olgu sunumu ışığında yapılacak histopatolojik ve immünohistokimyasal araştırmalar bu klinik tablo hakkında daha detaylı bilgiler sunacaktır. Leflunomid başta olmak üzere ilaca bağlı alopesi areata gelişebileceği her zaman akılda tutulmalı, alopesi areata kliniği ile gelen hastalarda ilaç öyküsünün değerlendirilmesi unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Breedveld FC, Dayer JM: Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:841-9.
2. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, Wells G: Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003;30:1182-90.
3. Boyd AS: Leflunomide in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:673-9.
4. Ochi S, Taniguchi K, Nagashima M: Leflunomide-induced polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2009;19:443-6.
5. Sharma VK, Dawn G, Kumar B: Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol* 1996;35:22-7.
6. Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y: The pattern and profile of alopecia areata in Singapore-a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 2002;41:748-53.
7. Ito T: Recent advances in the pathogenesis of autoimmune hair loss disease alopecia areata. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:348546.
8. Neila J, Carrizosa A, Ceballos C, Camacho FM: [Alopecia areata after biologic therapy: report of a case related to adalimumab]. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:827-8.
9. Beccastrini E, Squarrito D, Emmi G, Fabbri P, Emmi L: Alopecia areata universalis during off-label treatment with Infliximab in a patient with Behçet disease. *Dermatol Online J* 2010;16:15.
10. Pan Y, Rao NA: Alopecia areata during etanercept therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:127-9.
11. Gottenberg JE, Venancie PY, Mariette X: Alopecia areata in a patient with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. *J Rheumatol* 2002;29:1806-7.
12. Shafa S, Borum ML, Iggehon E: A case of irreversible alopecia associated with ribavirin and peg-interferon therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:122-3.
13. Etefagh L, Nedorost S, Mirmirani P: Alopecia areata in a patient using infliximab: new insights into the role of tumor necrosis factor on human hair follicles. *Arch Dermatol* 2004;140:1012.
14. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM: The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2007;148:32-46.
15. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, Akdis M, Akdis CA: Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. *Immunology* 2006;117:433-42.
16. Tembhe MK, Sharma VK: T-helper and regulatory T-cell cytokines in the peripheral blood of patients with active alopecia areata. *Br J Dermatol* 2013;169:543-8.
17. Oh JS, Kim YG, Lee SG, So MW, Choi SW, Lee CK, Yoo B: The effect of various disease-modifying anti-rheumatic drugs on the suppressive function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Rheumatol Int* 2013;33:381-8.