



Psoriazisli hastada adalimumab kullanımı sonrasında gelişen diffüz büyük B hücreli lenfoma

Diffuse large B-cell lymphoma that develops after using adalimumab in a patient with psoriasis

● Esra Yıldırım Bay, ● Elif Moustafa, ● İlteriş Oğuz Topal, ● Özben Yalçın*, ● Naciye Demirel**

Prof. Dr. Cemil Taşçoğlu Şehir Hastanesi, Dermatoloji Kliniği; *Patoloji Kliniği; **Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Psoriazis toplumun %2 ile %3'ünde görülen, yaşam kalitesinde ciddi bozulmalara yol açan poligenik, sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılması ile ilgili çalışmalar sonucunda, sitokin hedefli tedaviler geliştirilmiş, özellikle tümör nekroz faktör-alfayı (TNF- α) hedef alan tedavilerin kullanımı yaygınlaşmıştır. TNF- α 'nın sadece enflamasyonda değil, aynı zamanda önemli fizyolojik yollarda rol oynaması güvenlik endişelerini artırmıştır. Literatürde anti-TNF- α ajanların kullanımına bağlı enfeksiyonlar, kardiyak yetmezlikte artış, nörolojik hastalıklar ve malignitelerin gelişebileceği bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda 59 yaşında erkek hastaya eritrodermik psoriazis nedeniyle biyolojik ajan olarak adalimumab başlanmıştır. Biyolojik ajan tedavisine başlandıktan 24 ay sonra hastanın her iki inguinal ve aksiller bölgesinde deri altında sert nodüller meydana gelmiştir. Yapılan histopatolojik tetkikler ve laboratuvar incelemeleri neticesinde hastaya diffüz büyük B-hücreli lenfoma tanısı konulmuştur. Bu olgu sunumu ile anti-TNF- α ajan kullanımına bağlı gelişebilecek malignitelerin neler olabileceği, olası patofizyolojik mekanizmaları güncel literatür bilgileri eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Psoriazis, adalimumab, lenfoma

Abstract

Psoriasis is a polygenic, systemic inflammatory disease seen in 2% to 3% of the population and leads to a serious deterioration in the quality of life. As a result, studies on the pathophysiology of this disease have led to the development of cytokine-targeted therapies, especially the widespread use of treatments targeting tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). The role of TNF- α in inflammation and important physiological pathways has increased safety concerns. In the literature, it has been reported that infections, cardiac failure, neurological diseases, and malignancies may develop related to the use of anti-TNF- α agents. In this case report, a 59-year-old male patient was started on adalimumab as a biological agent for erythrodermic psoriasis. Twenty-four months after starting biological agent therapy, hard nodules occurred under his skin in both the inguinal and axillary regions. The patient was diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma based on his histopathological and laboratory examinations. This case report aims to discuss the specific malignancies that may develop from anti-TNF- α agents and the potential pathophysiological mechanisms suggested in the current literature.

Keywords: Psoriasis, adalimumab, lymphoma

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Esra Yıldırım Bay, Prof. Dr. Cemil Taşçoğlu Şehir Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 541 632 42 78 E-posta: esra_yldrm@outlook.com.tr **Geliş Tarihi/Received:** 09.04.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.12.2020
ORCID: orcid.org/0000-0002-3548-6704

Cite this article as: Yıldırım Bay E, Moustafa E, Oğuz Topal İ, Yalçın Ö, Demirel N. Diffuse large B-cell lymphoma that develops after using adalimumab in a patient with psoriasis. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol 2021;55:92-5.

©Telif Hakkı 2021 Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği
Türkderm - Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



Giriş

Psoriasis toplumun %2 ile %3'ünde görülen, keskin sınırlı, eritemli-skuamli plaklarla karakterize, yaşam kalitesinde ciddi bozulmalara yol açan poligenik, sistemik enflamatuvar bir hastalıktır^{1,2}. Hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılması ile ilgili çalışmalar sonucunda, sitokin hedefli tedaviler geliştirilmiş, özellikle tümör nekroz faktör-alfayı (TNF- α) hedef alan biyolojik tedavilerin kullanımı son iki dekatta giderek artmıştır. Bu ajanlardan biri olan adalimumab, TNF- α 'yı hedef alan insan monoklonal antikorudur^{2,3}.

Anti-TNF- α ajanlar, genellikle konvansiyonel tedavilere göre daha az yan etki profili sergilemekte ve daha iyi tolere edilebilmektedir⁴. Buna rağmen TNF- α 'nın sadece enflamasyonda değil, aynı zamanda önemli fizyolojik yollarda da rol oynaması ciddi güvenlik endişelerini de beraberinde getirmiştir^{3,4}. Anti-TNF- α ajanların kullanımına bağlı Hodgkin lenfoma, kutanöz T-hücreli lenfoma, predominant B-hücreli lenfoma, diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) gibi bazı hematolojik maligniteler gelişebilmektedir⁴.

Bu olgu sunumu ile anti-TNF- α ajan kullanımına bağlı gelişebilecek malignitelerin neler olabileceği ve olası mekanizmalarının güncel literatür bilgileri eşliğinde irdelenmesi amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Psoriasis takip polikliniğimizde, psoriasis tanısıyla takip ettiğimiz 59 yaşında erkek hasta sağ göğüs bölgesinde kızarıklık ve koltuk altında ele gelen kitleler ile tarafımıza başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde sağ torakolateral bölgede lividi renkli, eritemli, düzensiz sınırlı, diffüz olma eğiliminde, arada sağlam deri adacıklarının olduğu, makülopapüler alanların izlendiği plak lezyon; her iki kol, el, bacak, ayaklar ve gövdede eritemli zeminde üzeri gümüşü renkte skuamli, farklı boyutlarda plaklar izlendi (Resim 1). Ayrıca bilateral aksiller ve inguinal bölgede patolojik boyutlu lenf nodları palpe edildi. Karaciğer 1 cm ele gelmekteydi. Hastanın sistemik semptom sorgulamasında ateş, gece terlemesi olmadığı, ancak son 1,5 ayda 8 kilo kaybı olduğu öğrenildi.

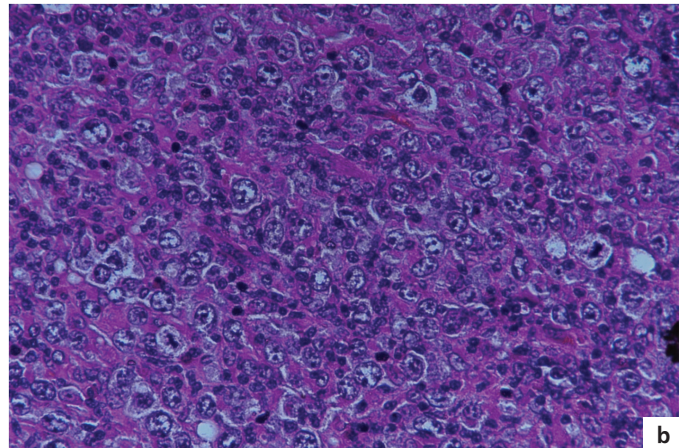
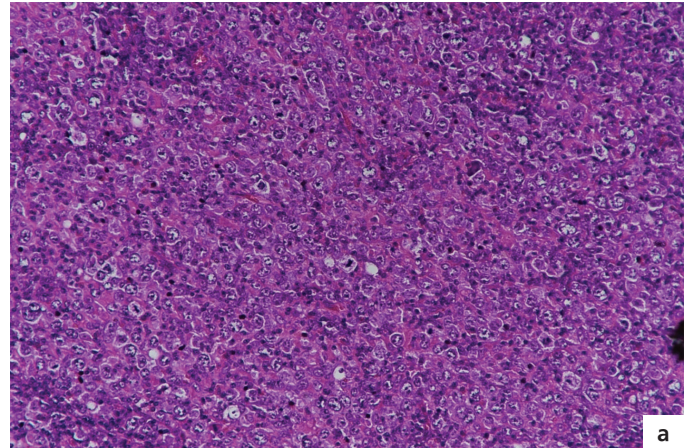
2007 yılında plak psoriasis tanısı alan vücut kitle indeksi: 27 kg/m², deri tipi 3 olan hasta daha önce psoralen ve ultraviyole A ve takiben 18 ay boyunca 15-20 mg/hafta metotreksat kullanmıştı. Sonraki dönemde psoriasis alan şiddet indeksi: 17,8 olarak hesaplanan hastaya



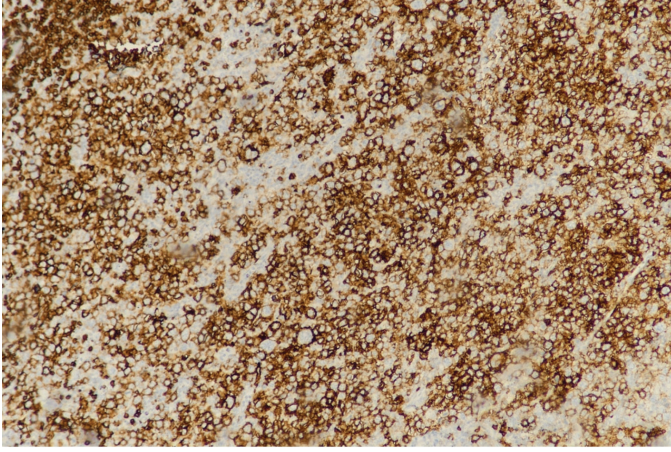
Resim 1. Sağ torakolateral bölgede lividi renkli, eritemli, düzensiz sınırlı, endüre plak lezyon

eritrodermik psoriasis nedeniyle metotreksat ve adalimumab (40 mg/hf) kombinasyon tedavisi başlanmış 12 ay devam edilmişti. Metotreksata bağlı gastrointestinal semptomların ortaya çıkması üzerine, metotreksat kesilerek, tedaviye asitretin (35 mg/gün) eklenmiş ve adalimumab ile kombine edilerek 12 ay devam edilmişti. Biyolojik tedaviye başlandıktan 24 ay sonra hastada aksiller ve inguinal bölgede deri altı nodüller meydana geldi. Hastanın özgeçmişinde hipertansiyon, 35 paket/yıl sigara öyküsü mevcut, alkol kullanımı yoktu. Soygeçmişinde teyzede psoriasis, ablada mide kanseri öyküsü mevcuttu.

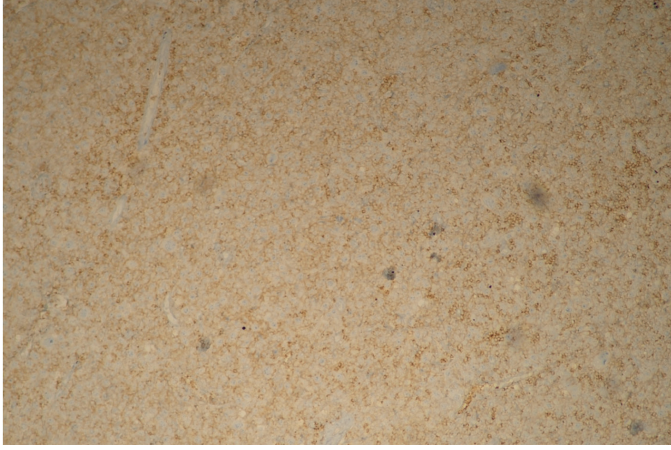
Yapılan laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin: 14 g/dL [referans aralığı (RA): 11,5-15,5], beyaz kan hücresi: $8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (RA: 4,5-10,5), C-reaktif protein: 52 mg/L (RA: 0-5), sedim: 61 mm/h (RA: 1-15), laktat dehidrogenaz: 427 U/L (RA: 125-220), beta-2 mikroglobulin, serum: 4,17 mg/L (RA: 1,09-2,53) olarak belirlendi. Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile görüntüleme çok sayıda lenf nodülü, karaciğer, dalak ve kas-iskelet tutulumu izlendi. Sağ torakolateral bölgeden yapılan 4 mm'lik punch biyopsi örneğinde yüzeysel dermiste ödem, kapiller dilatasyonla beraber perivasküler nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu görüldü. İnguinal bölgeden eksize edilen lenf nodu örneğinde ise pleomorfik, bizaar hücrelerden oluşan diffüz infiltrasyon (Resim 2a, b) izlendi. Bu hücreler CD20 (Resim 3), CD45 (Resim 4), B-hücreli lenfoma-2 (Bcl-2), MUM-1 ile pozitif



Resim 2a. Lenf nodu eksizyonel biyopsi örneğinde pleomorfik, bizaar hücrelerden oluşan diffüz infiltrasyon (hematoksilen ve eozin, x200)
b. Lenf nodu eksizyonel biyopsi örneğinde pleomorfik, bizaar hücrelerden oluşan diffüz infiltrasyon (hematoksilen ve eozin, x400)



Resim 3. Pleomorfik, bizaar, atipik hücrelerin CD20 ile immünoaktivitesi (CD20, x100)



Resim 4. Pleomorfik, bizaar, atipik hücrelerin CD45 ile immünoaktivitesi (CD45, x40)

immünoaksiyon gösterirken, CD3, CD5, CD10, CD15, CD30, Bcl-6 ile boyanma göstermedi. Olgu bu özellikler ile DBBHL olarak raporlandı. Hasta sonuçlarıyla hematoloji polikliniğine yönlendirildi.

Hematoloji tarafından kemik iliği (Kİ) biyopsisi yapıldı, Kİ tutulumu saptanmadı. Karaciğerde izlenen kitle lezyondan, biyopsisi yapıldı ve sonucu DBBHL olarak raporlandı.

Hasta hematoloji tarafından evre 4B DBBHL kabul edilerek, 3 haftada bir olmak üzere RCHOP (rituksimab: 375 mg/m²/gün, siklofosfamid: 750 mg/m²/gün, doksorubisin: 50 mg/m²/gün, vinkristin: 2 g/gün, metilprednizolon: 80 mg/gün) kemoterapi tedavisi planlandı. Hasta 4. kür kemoterapi sonrası çekilen PET/BT'de tedaviye tam cevaplı kabul edildi ve tedavisi toplamda 8 küre tamamlandı. Hasta 3 yıldır remisyonda olup, tedavisi ve kontrolleri hematoloji kliniği ve tarafımızca gerçekleştirilmektedir.

Tartışma

TNF- α enflamasyon ve immün cevapta rol oynayan temel bir sitokindir⁵. Psoriasis ve diğer enflamatuvar hastalıklarda, sistemik olarak ve lezyonda TNF- α 'nın yüksek bulunması, bu hastalıkların tedavisinde TNF- α 'yı hedef sitokin haline getirmiştir⁶. Anti-TNF- α ajanlar psoriatik deride

interlökin-23 (IL-23) ve T helper 17 cevabını düzenleyerek, enflamatuvar ve immün cevabı modüle etmektedir⁷.

TNF- α , Fas ile ilişkili ölüm yolağı ve kaspazlar yoluyla apoptozu indükler. Hücre dizilerine direkt lizis etki göstererek anti-neoplastik etkinliği potansiyelize eder^{5,6,8}. Anti-TNF- α tedavisi; NK hücre fonksiyonunu, B-hücre dizilerinin lizisini, IL-1 beta üretimini, interferon-gama sekresyonunu azaltarak; T-hücreleri ve makrofajları apoptoza uğratarak, kanser immün süveyans mekanizmaları üzerine negatif etki oluşturmaktadır⁹.

Literatürde anti-TNF- α kullanımı sonrası Hodgkin lenfoma, kutanöz T-hücreli lenfoma, predominant B-hücreli lenfoma, DBBHL gibi bazı hematolojik maligniteler; kolorektal kanser, melanom, non-melanom deri kanserleri gibi diğer malignitelerin gelişebileceği bildirilmektedir⁴⁻⁶. Nosotti ve ark.'nın⁴ bildirdiği 59 yaşında orta şiddetli plak psoriasis olan bir hastaya konvansiyonel tedaviler sonrası anti-TNF- α ajanlar başlandıktan 7,5 ay sonra halsizlik, sarılık gibi belirtiler ortaya çıkması üzerine yapılan ileri tetkikler sonrasında hastada DBBHL'nin varyantı olan T-hücre/histiyoitten zengin büyük B-hücreli lenfoma geliştiği tespit edilmiştir. Başka bir olguda ise plak psoriasis için 4 ay adalimumab tedavisi aldıktan sonra konuşma güçlüğü ve tonik-klonik nöbetler gelişen hastada, ileri araştırmalar neticesinde hastaya santral sinir sisteminin primer DBBHL tanısı konulmuştur¹⁰.

Bizim olgumuzda anti-TNF- α ajan olan adalimumab kullanımından 24 ay sonra DBBHL gelişmiştir. Psoriasis hastalarında adalimumab kullanımı sonrasında gelişen lenfoma olguları sınırlı ve genellikle 2 hafta ile 6 ay gibi kısa bir aralığı kapsamaktadır^{4,10,11}. Biyolojik ajan kullanan psoriasis hastalarında uzun dönem kanser insidansını ele alan sistematik derlemeye göre lenfoma riskini değerlendiren çalışmalarda medyan takip süresi, adalimumab için 6 aydır¹¹. Olgumuzun bu olgulardan en önemli farkı adalimumab ile tedavi süresidir. Olgumuzun 24 ay adalimumab ile tedavisi ve lenfoma geliştikten sonra 3 yıllık remisyonsuz takibi literatürde nadirdir¹¹. Uzun süreli takip sonrası lenfoma gelişimi kanser-lenfoma latansına uyması açısından önemlidir. Olgumuzun lenfoma gelişim süresine benzer şekilde bir prospektif olgu-kontrol çalışmasında, anti-TNF- α tedavisinin başlangıcından, lenfomanın ilk semptomlarının ortaya çıkış süresi ortalama 23,6 ay olarak bulunmuştur¹². Literatürde anti-TNF tedavi süresinin genelde çok heterojen olması anti-TNF- α tedavisi ve kanser-lenfoma arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konulmasına engel teşkil etmektedir¹³. Bir prospektif olgu-kontrol çalışmasında adalimumab veya infliximab alan hastalar, etanersept ile tedavi edilenlere göre daha yüksek riske sahip olarak bulunmuştur [sırasıyla; standart insidans ratio-oranı (SIR): 4,1 ve 3,6-0,9]¹².

Türkiye'de 2000-2012 yılları arasında biyolojik ajan kullanımına bağlı bildirilen yan etkilerin derlendiği bir çalışmada hastaların %5,7'sinde lenfoma geliştiği bildirilmiştir¹⁴.

Wolfe ve Michaud¹⁵ 18.572 kişilik romatoid artritli (RA) bir grupta yaptığı araştırmaya göre lenfoma gelişim SIR 1,9 iken, anti-TNF- α kullanımı sonrası bu oran 2,9 olarak raporlanmıştır. Anti-TNF- α ile tedavi edilen RA hastalarında malignite riskinin anti-TNF- α naif hastalara göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar¹⁶ olmakla birlikte, bu çalışmalar küçük örneklem ve heterojen çalışma popülasyonları ile sınırlı olup büyük çalışmaların çoğu, anti-TNF- α tedavisi sırasında veya sonrasında genel kanser insidansının artmadığını düşündürmektedir. Kore'de

yapılan geniş ölçekli bir başka çalışmada anti-TNF- α ile diğer hastalığı modifiye edici ajanlar arasında malignite açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır¹⁷.

Literatürdeki çalışmalar daha çok enflamatuvar barsak hastalığı ve RA hastalarını kapsamakta ve bu hastaların bir kısmının daha önceden siklosporin gibi bir immünoşüpresif ajan aldığı bilinmektedir. Psoriasis hastalarında hastalığın aktive immünojenik doğası, daha önce kullanılan immünoşüpresan ajanlar onkogenik riskle ilişkili bulunmuştur. Bu durum lenfoma gelişiminde, anti-TNF- α ajanların yerini değerlendirmede güçlük oluşturmaktadır^{4,5}.

Psoriasis hastalarında anti-TNF- α kullanımının gittikçe yaygınlaşması, biyolojik ajan başlanan hastalarda tedavi sürelerinin, klinik durumun izlemi ve fizik muayenenin önemini gözler önüne sermektedir. Fizik muayenede özellikle deri ve lenf nodu muayenesinin bazal olarak yapılması, sonrasında ilk bir yıl içinde 6 ay aralıklarla, sonra yılda bir kere yapılması önerilmektedir¹⁸.

Biyolojik tedaviye doğrudan atfedilebilir bir kanser riski olup olmadığını belirlemek için uzun dönem farmakovijilans çalışmalarına hala ihtiyaç vardır. Anti-TNF- α ajanlara bağlı nadir de olsa hematolojik malignitelerin gelişebileceği akılda tutulmalı; bu ajanları kullanan hastaların düzenli olarak fizik muayenesi yapılarak, laboratuvar parametreleri eşliğinde takip edilmeleri sağlanmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.Y.B., Ö.Y., N.D., Konsept: İ.O.T., E.Y.B., Dizayn: İ.O.T., Veri Toplama veya İşleme: E.Y.B., İ.O.T., Analiz veya Yorumlama: E.Y.B., İ.O.T., Literatür Arama: E.Y.B., E.M., Yazan: E.Y.B., E.M., İ.O.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Kerkhof PCM, Nestle FO: Psoriasis. Bologna Dermatology. Ed. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. China, Elsevier Health Sciences, 2018;p.138.
2. Alwawi EA, Mehlis SL, Gordon KB: Treating psoriasis with adalimumab. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:345-51.
3. Silfvast-Kaiser A, Menter MA: How can we manage the safety concerns associated with the increase in biologics for psoriasis?. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:361-4.
4. Nosotti L, Baiocchi A, Bonifati C, Visco-Comandini U, Mirisola C, Del Nonno F: Unusual case of B cell lymphoma after immunosuppressive treatment for psoriasis. *World J Hepatol* 2015;7:814-8.
5. Schmitt J, Wozel G: Targeted treatment of psoriasis with adalimumab: a critical appraisal based on a systematic review of the literature. *Biologics* 2009;3:303-18.
6. Raval G, Mehta P: TNF- α inhibitors: are they carcinogenic?. *Drug Healthc Patient Saf* 2010;2:241-7.
7. Langkilde A, Olsen LC, Sætrum P, et al: Pathway Analysis of Skin from Psoriasis Patients after Adalimumab Treatment Reveals New Early Events in the Anti-Inflammatory Mechanism of Anti-TNF- α . *PloS One* 2016;11:e0167437.
8. Lakatos PL, Miheller P: Is there an increased risk of lymphoma and malignancies under anti-TNF therapy in IBD? *Curr Drug Targets* 2010;11:179-86.
9. Nocturne G, Boudaoud S, Ly B, Pascaud J, Paoletti A, Mariette X: Impact of anti-TNF therapy on NK cells function and on immunosurveillance against B-cell lymphomas. *J Autoimmun* 2017;80:56-64.
10. Farah RA, Alduaij A, Ugas C, Navarro R: Primary central nervous system lymphoma in a patient on adalimumab therapy for chronic plaque psoriasis. *World Neurosurg* 2020;139:260-3.
11. Peleva E, Exton LS, Kelley K, Kley CE, Mason KJ, Smith CH: Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018;178:103-13.
12. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, et al: Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400-8.
13. Şenel S, Kılıçkap S: Anti-tümör nekrozis faktör tedavisi ve kanser. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2010;32:132-6.
14. Kılıç E, Kılıç G, Akgül Ö, Akgöl G, Özgöçmen S: Romatizmal hastalıkların tedavisinde biyolojik ajanların kullanımına bağlı Türkiye'de bildirilmiş yan etkiler. *Turk J Rheumatol* 2013;28:149-62.
15. Wolfe F, Michaud K: Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-51.
16. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
17. Jung SM, Kwok SK, Ju JH, Park YB, Park SH: Risk of malignancy in patients with rheumatoid arthritis after anti-tumor necrosis factor therapy: results from Korean National Health Insurance claims data. *Korean J Intern Med* 2019;34:669-77.
18. Parasramani SG, Pillai J: Biologics in psoriasis: Indian experience. *Indian J Drugs Dermatol* 2019;5:1-5.