



Ankilozan spondilitli hastada infliksimab tedavisine bağlı gelişen Andrews püstüleri bakteridi: Olgu sunumu

Pustular bacterid of Andrews during infliximab therapy for ankylosing spondylitis: A case report

Sarenur Esener, İnci Mevlitoğlu*

Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Van, Türkiye

*Medicalpark İstanbul Göztepe Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Tümör nekroz faktör anti (TNF) ajanlarla gözlenen kutanöz yan etkiler klinik görünüm veya histolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilirler. İnfüzyon ve enjeksiyon yeri reaksiyonları, vaskülit, psoriasis ve psoriasiform erüpsiyon, ilaca bağlı lupus, kutanöz infeksiyonlar, egzematöz ve likenoid reaksiyonlar, granüloamatöz hastalıklar, kutanöz lenfoma, morfea, non-melanom deri kanseri ve melanoma Anti TNF ajan tedavileri esnasında görülen dermatolojik yan etkiler olarak bildirilmiştir. Literatürde anti TNF tedavilere bağlı gelişen yan etkiler arasında Andrews püstüleri bakteridi ayrı bir olgu şeklinde sunulmamıştır. Bununla birlikte püstüleri bakterid lokalize püstüleri psoriasisin bir formu olarak kabul edilebilir. Burada infliksimab tedavisine bağlı gelişen Andrews püstüleri bakterid olgusu anti TNF tedavilerine bağlı gelişen bir psoriasiform yan etki olarak sunulmaktadır. (Türkderm 2014; 48: Özel Sayı 2: 105-7)

Anahtar Kelimeler: İnfliksımab, psoriasis, tümör nekrozis faktör alfa, ankilozan spondilit

Summary

Cutaneous side effects during anti TNF therapies can be classified by their clinical and histopathologic features. Infusion and injection side reactions, vasculitis, psoriasis and psoriasiform eruption, drug-induced lupus, cutaneous infections, eczematous and lichenoid reactions, granulomatous diseases, cutaneous lymphoma, morphea, non-melanoma skin carcinomas, and melanoma are the dermatologic side effects that can be seen during anti TNF therapies. In this case report, we aimed to emphasize the cutaneous side effects during anti TNF agent therapies. Pustular bacterid of Andrews has never been reported as a side effect during anti TNF therapies. In fact, it can be classified as a local form of pustular psoriasis. Here, we report a case of pustular bacterid of Andrews as a psoriasiform side effect seen during infliximab therapy. (Turkderm 2014; 48: Suppl 2: 105-7)

Key Words: Infliximab, psoriasis, tumor necrosis factor alpha, ankylosing spondylitis

Giriş

Tümör nekroz faktör (TNF) antitümör ve immunregülatör olaylarda görev alan bir grup sitokine verilen isimdir. Bilinen iki üyesi TNF- α ve TNF- β 'dir. TNF- α apoptozun başlıca düzenleyicilerindendir. Üretimindeki bir bozukluk romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), inflamatuvar barsak hastalıkları (IBH), psoriasis, psoriatik artrit gibi birçok inflamatuvar hastalıkla ilişkilidir¹. TNF- α blokörü ilaçlar olan etanercept, adalimumab, infliksimab bu hastalıkların

tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajanların fırsatçı infeksiyonlar, latent tüberküloz aktivasyonu, lupus benzeri sendrom, demiyelizan hastalık, kalp hastalığı gibi yan etkileri gözlenmiştir. Sık görülmemekle birlikte bu ajanlara bağlı gelişen çeşitli kutanöz yan etkiler bildirilmiştir^{1,2}.

Olgu Sunumu

Kırk beş yaşında erkek olgu kliniğimize 2 ay önce ayak tabanlarında başlayıp sonra ellere yayılan sulantılı yaralar

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sarenur Esener, Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Van, Türkiye
Gsm: +90 506 792 67 25 E-posta: saaltuner@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 01.02.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.06.2014

şikayeti ile başvurdu. Hasta topikal steroid tedavileri ve oral antibiyotiklerden fayda görmemişti. Hasta 3 yıldır ankilozan spondilit tanısıyla romatoloji polikliniğince takip ediliyordu. Bu nedenle 3 yıl etanercept tedavisi almış, son 6 aydır ise infliximab tedavisi (8 haftada bir 300 mg) almaktaydı. Yapılan dermatolojik muayenede bilateral palmar ve plantar bölgeyi tamamen kaplayan hafif eritemli zeminde deskuame plaklar, deri çizgilerinde belirginleşme, bilateral plantar bölge orta hatta küçük sarı püstüller saptandı (Resim 1, 2). Yapılan sistemik muayene normaldi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde mevcut ankilozan spondilit tanısı dışında özellik ve psoriasis aile öyküsü yoktu. Infliximab tedavisi dışında ilaç kullanımı saptanmadı. Enfeksiyon öyküsü yoktu. Atopi ve sigara kullanımı yoktu. Laboratuvar tetkikleri normaldi. Palmar ve plantar bölgeden yapılan nativ incelemeleri negatifti. Püstüllerden yapılan bakteri kültüründe üreme olmadı. Romatoid faktör (RF) 9,44 idi. Hastanın sağ plantar bölgesinden Andrews püstüleri bakteridi, püstüleri psoriasis öntanılarıyla alınan biyopsisi Andrews püstüleri bakteridi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hasta infliximab tedavisine bağlı gelişen Andrews püstüleri bakteridi olarak kabul edildi. Romatoloji ile konsülte



Resim 1. Bilateral palmar bölgede eritemli zeminde deskuame plaklar ve orta hatta küçük sarı püstüller



Resim 2. Bilateral plantar bölgede eritemli zeminde deskuame plaklar ve küçük sarı püstüller

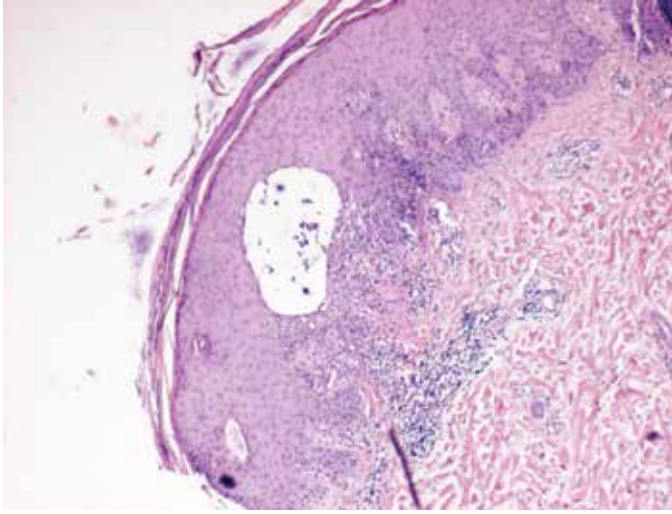
edilen hastanın infliximab tedavisine devam etmesine karar verildi. Hastanın el ve ayaklarına klobetazol propiyonat krem 2x1 oklüzyon tedavisi başlandı. Takiplerinde şikayetleri gerileyen hastanın kontrolleri devam etmektedir.

Tartışma

Anti TNF ajanlarla gözlenen kutanöz yan etkiler klinik görünüm veya histolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilirler. Bu yan etkiler anti TNF ilaçla ilişkisine göre kesin ilişki, güçlü ilişki, makul ilişki, zayıf ilişki grubu olarak dört gruba ayrılabilir. Infliximabın intravenöz (IV) infüzyonunda gözlenen infüzyon reaksiyonu ve etanercept ya da adalimumab uygulamasıyla gözlenen enjeksiyon yeri reaksiyonları hariç her bir yan etki en az bir ajanda gözlenebilir. Kesin ilişki grubunda infüzyon ve enjeksiyon yeri reaksiyonları; güçlü ilişki grubunda vaskülit, psoriasis ve psoriasiform erüpsiyon, ilaca bağlı lupus, kutanöz infeksiyonlar; makul ilişki grubunda egzematöz reaksiyonlar, likenoid reaksiyon, granülomatöz hastalıklar; zayıf ilişki grubunda kutanöz lenfoma, non melanom deri kanseri¹, melanoma³ ve morfea⁴ sayılabilir. Andrews püstüleri bakteridi, palmoplantar püstülozis, psoriasis pustulosa palmoplantaris ise birbirinin sinonimi olarak kullanılan isimlerdir. Andrews püstüleri bakteridi lokalize püstüleri psoriasisin hafif bir formu olarak kabul edilir ancak psoriasisde görülen HLA ilişkisi Andrews püstüleri bakteridinde gösterilememiştir. Ayrıca palmoplantar püstülozun kronik formu Barber'in palmoplantar psoriasis, akut formu ise Andrews püstüleri bakteridi olarak kabul edilir⁵. Bu nedenlerle olgumuzu ilaca bağlı gelişen psoriasiform erüpsiyon kabul ederek güçlü ilişki grubunda ele aldık.

Olgumuzun aksine Andrews püstüleri bakteridi kadınlarda daha sık görülür. Klinikte palmoplantar bölgede yerleşen steril püstüllerle karakterize olup palmoplantar bölgede özellikle orta hatta başlayan küme oluşturmaya eğilimli püstüller genellikle asemptomatik olup kısa sürede kurutlanır. Olgumuzda da benzer klinik mevcuttu. Histopatolojisi püstüleri psoriasis ile ortaktır ancak psoriasisin histopatolojisinde düzenli akantoz, granüler tabakada incelleme, papiller dermiste yukarıya genişleme ve epidermal incelleme, papiller dermiste vasküler belirginleşme tipik olarak görülürken^{5,6} Andrews püstüleri bakteridinde bu görünüm net seçilemez⁶. Olgumuzdan alınan punch biyopsi örneğinde histopatolojik olarak epidermiste hiperkeratoz, düzensiz akantoz, spongioz, epitel içinde polimorf nüveli lökosit kümeleri, papiller dermiste perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu görülmüş olup psoriasisin tipik histopatolojik bulguları yoktu (Resim 3, 4). Bu yüzden olgu patoloji ile tekrar değerlendirilerek Andrews püstüleri bakteridi olarak kabul edildi, ancak psoriasis ile ayırımı net olmadığı için psoriasiform erüpsiyon olarak değerlendirildi.

Anti TNF ajanlarla tedavi alan birçok hastada psoriasiform erüpsiyon ya da psoriasisin farklı klinik formlarının gelişimi gözlenmiştir^{1,2,7-9}. Anti TNF- α tedavisiyle gelişen psoriasisin en sık gözlenen formu olgumuzdaki gibi simetrik lokalize palmoplantar püstüleri erüpsiyondur. Literatürde bildirilen olguların çoğunda olgumuzda görüldüğü gibi psoriasis öyküsü yoktur⁷. Psoriasis gelişen çoğu hastanın romatoid artrit nedeniyle anti TNF ajan aldığı saptanmıştır^{1,10}. Olgumuz ise ankilozan spondilit tanısıyla anti TNF ilaç tedavisi almaktaydı. Anti TNF ilaçlara bağlı gelişen kutanöz yan etkilerle yaş, cinsiyet ve tedavi süresi arasında net ilişki saptanmamıştır¹. Farklı bir anti TNF ajan tedavisine başlanması ile psoriasis rekürrensi gözlenebilir⁹. Bizim olgumuz ise daha önce etanercept tedavisi almış olup etanercepte



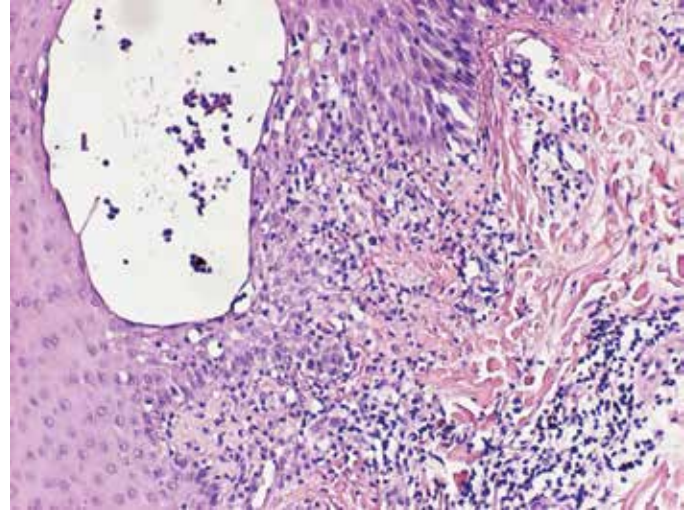
Resim 3. Epidermiste hiperkeratoz, düzensiz akantoz ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu, Hematoksilen eozin x40 büyütme

bağlı herhangi bir kutanöz yan etki saptanmamıştı. Bu yan etkinin mekanizması anlaşılamamış olup lokal TNF- α ve IFN α dengesinin bozulması, TNF'nin lokal etkisi, regülatör T hücrelerde disregülasyon ile açıklanmaya çalışılmıştır^{1,10}. Çoğu hastada psoriasis benzeri yan etkiler topikal steroid tedavisi ile geriler, bazılarında ise fototerapiye gerek duyulur. Cevap vermeyen olgularda ise anti TNF ajanının kesilmesi ya da alternatif ajana geçilmesi önerilmektedir^{1,8,10-12}. Olgumuzda klinik bulgular lokal klobetazol propionat krem ile gerilemiş olup infliximabı kesmek gerekmedi.

Anti TNF ajanlarla gelişebilen kutanöz yan etkilerin net ortaya konması için daha uzun gözlemlere ihtiyaç vardır. Bu nedenle anti TNF- α etki gösteren infliximab ile gelişen Andrews püstüleri bakteridi olgusunu anti TNF tedavilerine bağlı gelişen bir yan etki olarak sunarak anti TNF ilaçlarla gelişen kutanöz yan etkileri vurgulamayı amaçladık.

Kaynaklar

1. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfikakis PP, Stratigos AJ: Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review; *J Am Acad Dermatol* 2009;61:486-504.
2. Pourciau C, Shwayder T Occurrence of pustular psoriasis after treatment of Crohn disease with infliximab; *Pediatr Dermatol* 2010;27:539-40.



Resim 4. Papiller dermiste perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu, Hematoksilen eozin x100 büyütme

3. Kouklakis G, Efremidou EI, Pitiakoudis M, Liratzopoulos N, Polychronidis ACh. Development of primary malignant melanoma during treatment with a TNF- α antagonist for severe Crohn's disease: a case report and review of the hypothetical association between TNF- α blockers and cancer. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:195-9.
4. Stewart FA, Gavino AC, Elewski BE: New side effect of TNF-alpha inhibitors: morphea; *Skinmed* 2013;11:59-60.
5. Brasie RA. Dermatopathologic Features in Psoriasis; *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:16-21.
6. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis Localized Forms Palmoplantar Pustulosis. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC eds. *Dermatology* 3rd. Ed. Berlin, Springer-Verlag, 2009;520-1.
7. Schmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR: Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: The Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:179-85.
8. Fernández-Torres R, Paradelo S, Valbuena L, Fonseca E: Infliximab-induced lichen planopilaris; *Ann Pharmacother* 2010;44:1501-3.
9. Park JJ, Lee SC: A Case of Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors-induced Pustular Psoriasis; *Ann Dermatol* 2010;22:212-5.
10. Fouache D, Goëb V, Massy-Guillemant N, et al: Paradoxical adverse events of anti tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study; *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:761-4.
11. Grinblat B, Scheinberg M: The enigmatic development of psoriasis and psoriasiform lesions during anti-TNF therapy: a review; *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:251-5.
12. Guerra I, Gisbert JP: Onset of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-TNF agents; *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:41-8.