

Renal yetersizlikle komplike olan ankilozan spondilit olgusunda sekukinumab deneyimi

Secukinumab experience in a case of ankylosing spondylitis complicated with renal failure

● Firdevs Ulutaş, ● Uğur Karasu, ● Serdar Kaymaz, ● Veli Çobankara

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz

Ankilozan spondilit (AS) enflamatuvar bel ağrısı, radyografik sakroilit bulguları, entesopati ve ekstra-artiküler bulgularla (uveit, psöriyazis, enflamatuvar bağırsak hastalığı) karakterize romatolojik hastalıktır. AS tedavisinde non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, TNF inhibitörleri ve anti-IL17 ajanlar kullanılmaktadır. Sekukinumab AS, psöriyatik artrit, psöriyazis tedavisinde kullanılabilen selektif anti-interlökin 17A Ig G1 kapa monoklonal antikordur. Böbrek yetersizliği olan hastalarda kullanımı ile örnekler psöriyazis olguları ile kısıtlıdır. Bu yazı ile tedavisini sekukinumab ile başarılı bir şekilde yönettiğimiz retroperitoneal fibrozisin eşlik ettiği, son dönem böbrek yetersizliği ile komplike olmuş AS olgusunu bildirdik. Hastanın bilgileri ve tetkik sonuçları hasta onay ve onamı alındıktan sonra paylaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, ankilozan spondilit, sekukinumab

Abstract

Ankylosing spondylitis is a rheumatologic disease characterized with inflammatory back pain, radiographic signs of sacroiliitis, enthesopathy and extra-articular findings (uveitis, psoriasis, inflammatory bowel disease). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, TNF inhibitors and anti-IL17 agents are used in the treatment of ankylosing spondylitis. Secukinumab is a selective anti-interleukin 17A Ig G1 kappa monoclonal antibody, used in the treatment of ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis. In this paper, we report a case of ankylosing spondylitis complicated by end-stage renal failure, accompanied by retroperitoneal fibrosis, which successfully managed with secukinumab. The patient's information and results were shared after obtaining patient approval and consent.

Keywords: Chronic kidney disease, ankylosing spondylitis, secukinumab

Giriş

Ankilozan spondilit (AS), enflamatuvar bel ağrısı ve alt ekstremitelerde asimetrik sinovit ile seyredilen kronik romatolojik bir hastalıktır ve etiyopatogenezinde siklooksijenaz, tümör nekrosis faktör (TNF) alfa, interlökin (IL)-17A gibi proenflamatuvar sitokinlerin rolü gösterilmiştir.^[1] Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve TNF alfa inhibitörleri gibi IL-17A blokajının anti-enflamatuvar etkinliği çeşitli klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır.^[2] Sekukinumab, anti-TNF naif veya deneyimli AS hastalarının tedavisinde kendi sınıfı içinde etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş ilk ilaçtır.^[3] Maksimum serum konsantrasyonuna altı günde ulaşmakta, büyük çoğunluğu intrasellüler katabolizmaya uğramakta, biyoyararlanımı %79 olup, büyük moleküler yapısı nedeni ile

böbrekten de filtre edilmemektedir.^[4] Bugün anti-TNF'lere primer yanıtızlık veya anti-TNF'lerin kontrendike olduğu aktif AS hastalarında anti-IL17 tedaviler önerilmektedir.^[5]

Olgu

Elli yedi yaşında erkek hasta, bilinen hipertansiyon ve depresyonla takipliyken, 40 yaşlarında başlayan NSAİİ tedaviye yanıt veren, enflamatuvar özellikte bel ağrısı, entesit bulguları, aile öyküsü, HLA B27 pozitifliği ile 25 yıl önce romatoloji hekimlerince AS olarak takibe alınmış; salazopirin, etanersept, sertolizumab, adalimumab, infliksimab ve golimumab kullanmış. Aldığı ilk biyolojik ajan etanersept tedavisinin 6. ayında tüberküloz plörezi ile komplike olup 6 ay antitüberküloz tedavisi uygulanmış. Anti-TNF ajanlar sırasıyla yan etki ve yanıtızlık nedeni ile değiştirilmiş. Uzun

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Firdevs Ulutaş, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye
Tel.: +90 530 094 46 32 E-posta: firdevsulutas1014@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8441-5219
Geliş Tarihi / Received: 16.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted: 30.12.2019

Atıf / Cite this article as: Ulutaş F, Karasu U, Kaymaz S, Çobankara V. Renal yetersizlikle komplike olan ankilozan spondilit olgusunda sekukinumab deneyimi. Ulus Romatol Derg 2020;12(1):27-29

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



dönem aktif hastalık nedeni ile NSAİİ, pulse steroid tedavi öyküsü olan hastada, 6 yıl önce günde 3,5 g proteinüri, glomerül filtrasyon hızında ani düşme saptanması üzerine böbrek biyopsisi yapılmış. Vaskülitik tutulum ve amiloidoz açısından ek organ tutulumu olmaması, biyopsi bulgularının kronik interstisyel nefrit, evre 1-2 membranöz glomerulonefrit olarak sonuçlanması üzerine evre 2 kronik böbrek yetersizliği olarak takibe alınmış. 1,5 yıl önce yan ağrısı ve bacaklarda şişme nedeni ile yapılan görüntülemelerde bilateral grade 3 pelvikalisijel sistem dilatasyonu, iki taraflı üreter basısı yapan, aortayı çepeçevre saran retroperitoneal yumuşak doku izlenmiş (Şekil 1) ve retroperitoneal fibrosis (RPF) tanısıyla bilateral double J katateri takılarak takibe alınmış. Girişimsel tedavi sonrasında sık tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ile komplike olup dirençli üremeler nedeni ile aralıklı hastane yatışı ve antibiyotik kullanımı devam etmiş. Son bir yıldır bel ağrısı ve sabah tutukluğunun artması, akut faz reaktanlarında yükseklik olması nedeniyle tarafımıza yönlendirilmiş. İlk değerlendirmemizde son 8 aydır geçici kateterden haftada üç gün hemodiyaliz almaktaydı. Fizik muayenede bel ve kalça eklem hareketlerinde kısıtlılık, sol ayak bileği artriti ve sol aşil entesiti saptandı, görüntülemelerinde sakroiliak eklemlerde bilateral grade 3 değişiklikler mevcuttu (Şekil 2). Tetkiklerinde C-reaktif protein (CRP); 2,9 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH); 73 mm/saat ölçüldü, aktif enfeksiyon bulgusu yoktu. Yüksek klinik hastalık aktivitesi olan ve aktif muayene bulguları olan hastaya sekukinumab tedavisi başlandı. Tedavinin 3. ayında CRP; 1 ESH: 44 mm/saat olarak saptandı. BASDAİ skorunda 4 birim gerileme izlendi (6,5-2,5). Hasta klinik açıdan rahatlamış olarak izlendi. Hasta tarafından yan etki bildirilmedi ve ilacın iyi tolere edildiği gözlemlendi.



Şekil 1. Abdomen Bilgisayarlı Tomografi; infrarenal düzeyde, aorta ve bilateral üreterleri saran yumuşak doku görülmektedir, aorta lümeni seçilmemekte, bilateral DJ kataterleri izlenmektedir, beyaz ok; aort lümeni

Tartışma

AS, aksiyal iskelette enflamasyon ve yeni kemik oluşumu ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır.^[1] Tedavide hedef; semptomları kontrol altına almak, erken dönemden itibaren fonksiyonellik ve postürü korumak, hastalık ilişkili komplikasyonları azaltmaktır. Konvansiyonel NSAİİ, tedavide ilk seçenek olup tedaviye dirençli olgularda TNF inhibitörleri kullanılmaktadır. IL-17, T helper 17 hücrelerinden salınan proenflamatuvar sitokindir. IL-17 blokajının enflamatuvar süreci geri çevirdiği, epidermal hiperproliferasyon ve T hücre enflamasyonunu baskıladığı çalışmalarda gösterilmiştir.^[2,3] Anti-TNF deneyimli AS tanılı olgumuzda sekukinumab ile belirgin klinik ve akut faz yanıtı gözlenmiştir.

AS hastalarında renal yetersizlik; kullanılan ilaçlar, eştanı durumlar, IgA nefropatisi ve glomerulonefritler, sekonder amiloidoz, RPF gibi sekonder nedenlere bağlı gelişebilmekte ve hastanın kliniğini ve prognozunu kötüleştirebilmektedir. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %86'sının düzenli NSAİİ tedavi almaya devam ettikleri görülmüştür.^[6] Wenling Ye ve ark.^[7] yaptıkları çalışmada, erkek cinsiyet, uzun hastalık süresi, eşlik eden hipertansiyon, metabolik sendrom ve hiperüriseminin AS hastalarında kronik böbrek yetersizliği gelişimi için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Sunduğumuz olgu, uzun hastalık süresi ve aktif hastalık nedeni ile yoğun NSAİİ kullanımına bağlı kronik interstisyel nefrit ile komplike olmuş, postrenal hadiselerin eklenmesiyle son dönem böbrek yetersizliği geliştirmiş ve diyaliz bağımlı olmuştur. Çalışmayla uyumlu olarak hastamızda eşlik eden hipertansiyon ve uzun hastalık süresinin renal yetersizliğe etkisi olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 2. Pelvis grafisinde iki taraflı grade 3 değişiklikler ve parsiyel ankiloz saptandı

Literatürde AS ve böbrek yetersizliği olan sekukinumab tedavisi alan olgu örneğine rastlanmamıştır. Ancak psöriyazis hastalarında eşlik eden metabolik bozukluklara rağmen sekukinumab etkin ve güvenilir bir şekilde kullanılabilir. Babino G ve ark.^[8] sekukinumab tedavisini 66 yaşında, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, hipertiroidisi olan psöriyazis olgusunda 48 hafta boyunca, majör organ fonksiyonlarını kötüleştirmeden etkin bir şekilde kullandıklarını bildirmişlerdir. Shibata ve ark.^[9] sunduğu şiddetli eritrodermik psöriyazis olgusunda diyaliz sonrası lokal steroid tedavisi kesilmiş, 2 yıl boyunca etkin bir şekilde sekukinumab ile tedavi edilmiş ve yan etki bildirilmemiştir.

RPF ilk olarak 1905'te ürologlar tarafından olgu serilerinde tanımlanmış klinik bir antitedir. %70 olgu idiyopatik olmasına rağmen maligniteler, ilaçlar, travma, enfeksiyonlar, sistemik enflamatuvar hastalıklar gibi sekonder nedenlere bağlı da oluşabilmektedir.^[10] Literatürde spondiloartropatilerle RPF birlikteliğini gösteren bir dizi olgu örnekleri mevcuttur. Olgular incelendiğinde, spondiloartropatiler içinde AS ile daha sık birlikteliği, erkek baskınlığı, AS kliniğinden önce ortaya çıkışı, HLA B27 pozitifliği ile ilişkisi, ortak klinik ve laboratuvar özelliklerle başlamaları, eşlik eden aortit varlığı vurgulanmıştır.^[10] Spondiloartropatlere ekstra-artiküler fibrotik süreçlerin eşlik ettiği bilinmektedir. AS hastalarının %5'inde eşlik eden aort yetersizliğinin patogenezinde vasa vasorumlardaki enflamasyon ve fibrozis rol oynamaktadır ve bu hastalarda eşlik eden aortitin RPF başlatabileceği öne sürülmüştür.^[11] Olgumuzda kalp kapak patolojisi izlenmedi, RPF gelişimi için literatürle uyumlu olarak erkek olması, HLA B27 pozitifliği katkıda bulunmuş olabilir.

İlaç güvenilirliği açısından çok sayıda olgu deneyimine, karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak bu olgu ile öncesinde çok sayıda biyolojik tedavi; primer veya sekonder yanıtızsızlık nedeni ile bırakılmış, son dönem böbrek yetersizliği gelişmiş AS hastamızın tedavisinde sekukinumabın etkinliğini ve güvenilirliğini belirttik. Literatürde sekukinumabın renal yetersizlikteki kullanımının, eşanıları olan psöriyazis olgularıyla sınırlı olduğunu gördük. AS ve eşlik eden renal yetersizlik olgularında da güvenle kullanılabilirliğini vurgulamak istedik.

Etik

Hasta Onayı: Hastanın bilgileri ve tetkik sonuçları hasta onay ve onamı alındıktan sonra paylaşılmıştır.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.U., U.K., S.K., V.Ç., Konsept: F.U., U.K., S.K., V.Ç., Dizayn: F.U., U.K., S.K., V.Ç., Veri Toplama veya İşleme: F.U., U.K., S.K., V.Ç., Analiz veya Yorumlama: F.U., U.K., S.K., V.Ç., Literatür Arama: F.U., U.K., S.K., V.Ç., Yazan: F.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *New England Journal of Medicine* 2016;374:2563-74.
2. Hueber W, Patel D, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Science Translational Medicine* 2010;2:52-3.
3. Torgutalp M, Poddubny D. IL-17 inhibition in axial spondyloarthritis: current and future perspectives. *Expert Opinion Biological Therapy* 2019;19:631-41.
4. Assessment report EMA(CHMP Cosentyx (secukinumab). *European Medicines Agency* 2015.
5. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatology* 2019;71:1599-613.
6. Abd El Hafezz S, Hegazy R, Naga Y, Wahdan I, Sallam S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs among chronic kidney disease patients; an epidemiological study. *J Egypt Public Health Association* 2019;94:8-9.
7. Wenling Ye, Jing Zhuang, Yang Yu, Hang Li, Xiaomei Leng, Jun Qian, et al. Gender and chronic kidney disease in ankylosing spondylitis: single-centre retrospectively study. *BMC Nephrology* 2019;20:457.
8. Babino G, Fulgione E, Giorgio CM, Agazzino M, Alfano R, Argenziano G. Efficacy and safety of secukinumab in a psoriatic patient affected by comorbid metabolic disorders. *Dermatological Therapy* 2019;32:128-30.
9. Shibata T, Muto J, Takama H, Yanagishita T, Ito T, Watanabe D. Case of psoriatic erythroderma induced by the discontinuation of the chronic use of topical steroid after dialysis initiation and successfully treated with secukinumab. *Journal of Dermatology* 2019;46:119-20.
10. Afeltra A, Vespasiani U, Rabitti C, Amoroso A, Caricato M, Vadacca M, et al. Retroperitoneal Fibrosis and Ankylosing Spondylitis; Which Links? *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2005;35:43-8.
11. Solomon SD, Maurer KH. The association of retroperitoneal fibrosis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1985;12:818-19.