

Romatoid artritte periferik nöropati: Romatoid vaskülitin sonucu mu, leflunomid tedavisinin komplikasyonu mu?

Peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis: is it a result of rheumatoid vasculitis or is it a complication of leflunomide treatment?

N. Şule Yaşar Bilge¹, Döndü Üsküdar Cansu¹, Timuçin Kaşifoğlu¹, Funda Canaz², Cengiz Korkmaz¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Özet

Vaskülit, romatoid artrit komplikasyonlarından biridir ancak son yıllarda hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaçların (DMARD) ve biyolojik ajanların kullanımı ile oldukça nadir görülmektedir. Leflunomid, romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir DMARD'dır ve nöropati seyrek görülen yan etkilerinden biridir. Romatoid artrit tanılı, 67 yaşında erkek hasta leflunomid tedavisinin başlangıcından 5 yıl sonra periferik nöropati ile başvurdu. Başlangıçta şikayetleri leflunomid ile ilişkilendirildi ancak ilacın kesilmesinden 3 ay sonra semptomlarında gerileme olmaması üzerine yapılan sural sinir biyopsisinde romatoid vaskülit saptandı ve immünyüpresif tedavi sonrası şikayetleri geriledi. Romatoid artrit hastalarında vaskülit ve bununla ilişkili olarak nöropati görülebilmektedir. Leflunomid toksitesinde gelişen nöropatide de yapılan biyopsilerde vaskülit bulgularının saptanması taniyi güçleştirmektedir.

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, leflunomid, nöropati, romatoid vaskülit

Summary

Vasculitis, is one of the complications of rheumatoid arthritis (RA) which is rarely seen after the common use of DMARDs and biologic drugs. Leflunomide is a DMARD and neuropathy is one of its rare adverse effects. A 67-year-old male patient with RA was admitted with neuropathy after 5 years of leflunomide treatment. Although the first complaints were thought to be associated with leflunomide, there was no improvement three months after the withdrawal of the drug. Sural nerve biopsy was compatible with rheumatoid vasculitis. After immunosuppressive therapy his complaints improved. Vasculitis and neuropathy are the complications of RA. Leflunomide can also cause neuropathy. Differentiating leflunomide related neuropathy from rheumatoid vasculitis can be difficult in nerve biopsies since features of vasculitis can also be seen in neuropathy due to leflunomide toxicity.

Key words: Rheumatoid arthritis, leflunomide, neuropathy, rheumatoid vasculitis

Romatoid artrit (RA), eklemleri tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve genel popülasyonun %0.5-1'ini etkilemektedir.^[1] Vaskülit RA seyrinde görülen komplikasyonlardan biri olmasına rağmen son yıllarda hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaçların (DMARD) ve biyolojik ajanların artan kullanımı ile oldukça nadir görülmektedir. Romatoid artritte mononöritis multipleks ve distal sensörimotor nöropati vaskülitte birlikte görülebilir.^[2,3] Tanı

sural sinir biyopsisinde vaskülit bulgularının saptanması ile koyulur. Leflunomid, 1998'den beri kullanımda olan bir DMARD'dır.^[4,5] İsoksazol türevi bir ön ilaç olup aktif metaboliti A77 1726'nın immünyüpresif özelliği vardır,^[2,6] inflamasyonu baskılar, kıkırdak ve kemik hasarını önler.^[2] İyi tolere edilen bir ilaç olmasına rağmen bazı yan etkileri de vardır.^[2] En sık görülen ve en iyi bilinen yan etkileri diyare, bulantı, kusma, alerjik reaksiyon, oral ülser, cilt dökün-

İletişim / Correspondence:

Dr. N. Şule Yaşar Bilge, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, 26480, Eskişehir.
e-posta: suleyasar@yahoo.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.12.00016
Karekod / QR code:



tüsü, alopesi, hepatotoksite, hipertansiyon ve santral sinir sistemi toksisitesidir.^[2,6] Santral sinir sistemi toksitesi olarak rapor edilmiş yan etkileri baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi ve periferik nöropatidir.^[2,6] Leflunomid ile ilişkili periferik nöropatiler rapor edilmiştir. Ancak nedeni tam olarak açıklanamamış ve direk nörotoksite, leflunomid tarafından indüklenen vaskülit, RA seyrinde gelişen ve leflunomid tarafından suprese edilemeyen vaskülit, pirimidin sentezinin inhibisyonu ile toksik metabolitlerin elimine edilmesini sağlayan enzimlerin inhibisyonu sonucu birikiminin sebep olabileceği hipotezleri öne sürülmüştür.^[4,7] Biz, leflunomid ile ilişkili polinöropati geliştiğini düşündüğümüz ancak biyopsisinde vaskülit bulguları saptadığımız bir RA hastasını rapor ederek nöropatinin leflunomid tarafından mı tetiklendiği veya RA'nın seyri sırasında mı geliştiği ikilemine dikkat çekmek istiyoruz.

Olgu Sunumu

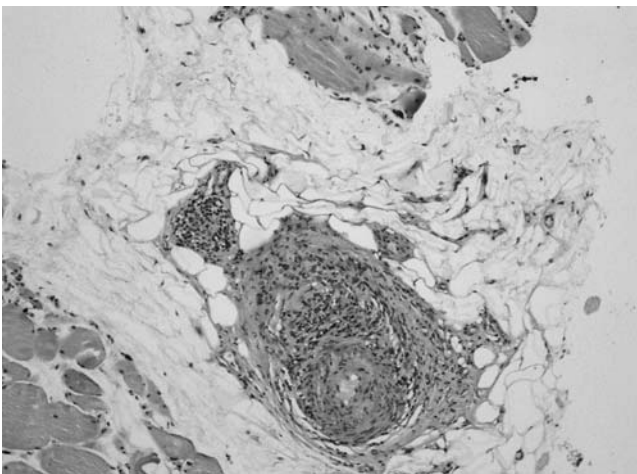
El parmakları ve bileklerinde, dirseklerinde ve omuzlarında 3 yıldır ağrı, şişlik ve 2 saatten fazla süren sabah sertliği öyküsü olan 67 yaşındaki erkek hasta ilk kez 2005 yılında kliniğimize başvurdu. Başka bir merkezde RA tanısı koyularak sülfasalazin (SSZ) 2 g/gün, metotreksat (MTX) 7.5 mg/hafta, prednizolon 7.5 mg/gün ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) tedavisi başlanmıştı. Fizik muayenede el bileklerinde, metakarpofalengial eklemlerde ve proksimal interfalengial eklemlerde artritis saptandı. Dirsek eklemi üzerinde subkutan nodülleri mevcuttu. Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldi. Romatoid faktör (RF) titresi 632 IU/ml ve eritrosit sedimentasyon hızı 102 mm/saat idi. MTX dozu 12.5 mg/hafta'ya prednisolon dozu ise 12.5 mg/gün'e yükseltildi. SSZ tedavisine devam edildi ve Haziran 2005'te leflunomid 10 mg/gün başlandı. Daha sonra 2 yıl kontrollere

gelmeyen hasta Nisan 2007'de tekrar simetrik poliartrit tablosuyla başvurdu. Leflunomid dozu 20 mg/gün olarak değiştirildi, SSZ ve MTX'e devam edildi ve tedaviye hidroklorokin (HCQ) 200 mg/gün eklendi.

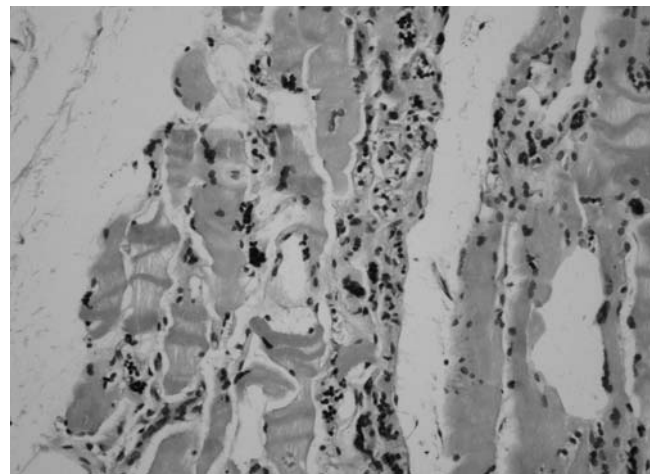
Hasta SSZ 2 g/gün, MTX 12.5 mg/hafta, prednizolon 2.5-5 mg/gün ve leflunomid 20 mg/gün tedavisi ile remisyonda seyretmekteyken Aralık 2009'da nöropatik ağrı ve alt ekstremitelerde güçsüzlük şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenede sağda düşük ayak, derin tendon reflekslerinde hipoaktivite ve alt ekstremitelerde kas gücünde azalma (3-4/5) saptandı. Elektronöromyografide (ENMG) alt ekstremitelerde sensörimotor aksonal ve demiyelinizan polinöropati saptandı. Leflunomid nörotoksitesi olarak değerlendirildi, tedavi kesildi ve kolestraminle yıkama yapıldı. Ancak takip eden 3 ay boyunca klinik tabloda herhangi bir düzelme gözlenmedi. Leflunomid kan düzeyi vücuttan tamamen uzaklaştırıldığını gösteren seviyeye inmişti (0.02 mg/dl). Serum C3 düzeyi 112 mg/dL (79-152) ve C4 düzeyi 10.8 mg/dL (16-38) idi. Cilt lezyonları olmaksızın nöropatiye sebep olabileceği göz önünde bulundurularak romatoid vaskülitte şüphelenildi ve sural sinir biyopsisi yapıldı. Biyopsi kas lifleri çevresindeki adipoz dokuda yer alan birkaç damarda lökositoklastik vaskülit, yer yer kas liflerinde atrofi, nükleer proliferasyon ve nükleer internalizasyon, romatoid vaskülitte uyumlu olarak raporlandı (**Şekil 1** ve **2**). Hastaya siklofosfamid (1 g/ay) ve prednizolon 40 mg/gün başlandı. Siklofosfamid tedavisi başladıktan 5 ay sonrasında ağrı ve güçsüzlük şikayetleri gerilemiş olmasına rağmen yapılan kontrol ENMG'de başlangıçtakine benzer bulgular saptandı.

Tartışma

DMARD'ların ve biyolojik ajanların artan kullanımı ile artık oldukça nadir görülse de romatoid vaskülit, RA'nın



Şekil 1. Damar çevresinde ve damar duvarında mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu (H-E x200).



Şekil 2. Kas liflerinde nükleer proliferasyon ve internalizasyon (H-E x200).

komplikasyonlarından biridir ve seropozitif, eroziv, nodüller, uzun süreli hastalığı olanlarda daha sık saptanır. Genellikle malleol çevresinde derin kutanöz ülserler görülür ancak cilt lezyonları her zaman klinik tabloya eşlik etmeyebilir. Nöropati romatoid vaskülitin bir parçası olarak gelişebilir.^[3] Periferik sinirlerin vaso vasorumlarında vaskülit gelişmesi sonucu ortaya çıkan bu tablo RA hastalarının %40'ında duyuşal nöropati, %20'sinde duyuşal ve motor nöropatiye sebep olabilir.^[8,9] Parestezi, tuzak nöropatisi, mononöritis multipleks, distal sensörimotor nöropati RA seyrinde görülen periferik sinir sistemi tutulum şekilleridir.^[11] Tanı sural sinir biyopsisinde vaskülit bulgularının görülmesi ile koyulur. Periferik nöropati, kemoterapötik, antiretroviral ve immunsupresif ajanların da iyi bilinen bir yan etkisidir.^[7] Leflunomidin, RA tedavisinde ilk kullanıma girdiği yıllarda da vaskülit indüklemeye ihtimali üzerinde durulmuştur. Leflunomid ile ilişkili periferik nöropati tablosu ilk kez 2002 yılında Carulli ve Davies tarafından tanımlanmıştır ve nöropatinin nörolojik vaskülitin sonucu olduğunu, tanı için sural sinir biyopsinin faydalı olacağını savunmuşlardır.^[10] Başka bir çalışmada 785 leflunomid alan ve 106 (%13.5) polinöropati gelişen hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve nöropati gelişmesi için risk oluşturabilecek diyabet, sitotoksik tedavi ve vaskülit tanısı olanlar dışlandıığında RA tanılı ve leflunomid tedavisi alan 3 hastanın sinir biyopsisinde vaskülit saptanmıştır.^[4] Bu veriler de Carulli ve ark. tarafından öne sürülen leflunomidin nörolojik vaskülitte sebep olma hipotezini destekler niteliktedir. Farklı bir leflunomid ile ilişkili nöropati çalışmasında leflunomid tedavisi başlanan ve nöropati gelişen 14 hasta değerlendirilmiş nöropati gelişen hastaların ortalama 69 yaşında olduğu ve nöropati gelişimine kadar geçen tedavi süresinin 3 hafta ile 29 ay arasında değiştiği saptanmıştır. Leflunomidin sebep olduğu toksik nöropati gelişen hastaların sinir ileti çalışmalarında motor veya duyuşal aksonal nöropati saptanmıştır.^[11] Bizim hastamız nöropati geliştiğinde 72 yaşındaydı ve 5 yıl süreyle leflunomid tedavisi almıştı ki bu süre literatürde belirtilenden daha uzundur. Ayrıca, hastamızın nöropati gelişmesi için altta yatan diyabet, enfeksiyon ve başka bir nörotoksik ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Yayımlanmış iki ayrı çalışmada leflunomide bağlı olarak gelişen nöropatide, ilacın kesilmesinden sonraki 3 ay içinde semptomların gerilediği belirtilmiştir.^[11,12] Ancak, ilacın kesilmesinin üzerinden 3 ay geçmesine ve kan düzeyinin istenen şekilde düşmüş olmasına rağmen hastanın kliniğinde herhangi bir değişiklik olmaması, ilaca uzun süre maruziyetin yanı sıra vaskülitik bir komponentin de olabileceğini akla getirdi. Bu noktadan yola çıkarak hastaya sural sinir biyopsisi yapıldı ve patoloji raporu romatoid vaskülit ile uyumlu idi. Hastaya siklofosfamid ve prednisolon tedavisi başlandı. Tedavinin başlangıcından sonra hastanın kliniği düzelmiş olsa da meydana gelmiş olan nöropatinin leflunomid tarafından mı tetiklendiği ya da RA'nın seyri sırasında mı geliş-

tiği sorusunu tam olarak cevaplayabilmiş değiliz. Romatoid artritli hastalarda yüksek titrede RF, kriyoglobulinemi, düşük C4 düzeyleri vaskülit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.^[1] Bizim hastamızda da RF titresi yüksek ve C4 düzeyi düşüktü. Yayımlanmış iki ayrı olgu bildirisinde leflunomid ile ilişkili nöropati gelişen olgularda RF'nin ve kriyoglobulinin negatif, C4 düzeylerinin normal olduğu bildirilmiştir.^[10,13] Laboratuvar testleri ayırıcı tanıya yardımcı olsa bile eğer Carulli ve Davies^[10] tarafından da tartışıldığı gibi leflunomid kullanımı ile ilişkili nöropatide de sural sinir biyopsisinde vaskülit bulguları saptanıyorsa ayırıcı tanıyı doğru yapmak mümkün müdür? Ya da vaskülit leflunomid toksitesinin değil, leflunamidin hastalığı yeterince baskılamamasının bir sonucu mudur? Bu soruların yanıtlanabilmesi için romatoid vaskülit ile ilişkili nöropati ve leflunomid toksitesi olarak gelişen nöropatinin ayırımı üzerine daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu ve leflunomid kullanan hastada nöropati geliştiğinde sural sinir biyopsisinden kaçınılması gerektiğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Firestein GS, Budd RC, Harris, Jr ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS (editors). Rheumatoid arthritis. In: Kelley's textbook of rheumatology. 8th ed. Vol II. W.B. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 1035-118.
2. Richards BL, Spies J, McGill N, et al. Effect of leflunomide on the peripheral nerves in rheumatoid arthritis. Intern Med J 2007; 37:101-7.
3. Firestein GS, Budd RC, Harris, Jr ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS (editors). Vasculitis. In: Kelley's textbook of rheumatology. 8th ed. Vol II. W.B. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 1473.
4. Metzler C, Arlt C A, Gross W L, Brandt J. Peripheral neuropathy in patients with systemic rheumatic diseases treated with leflunomide. Ann Rheum Dis 2005;64:1798-1800.
5. Kho L K, Kermode A G. Leflunomide-induced peripheral neuropathy. J Clin Neurosci 2007;14:179-181.
6. Martin K, Bentaberry F, Dumolin C, et al. Peripheral neuropathy associated with leflunomide: is there a risk patient profile? Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16:74-8.
7. Bonnel R A, Graham D J. Peripheral neuropathy in patients treated with leflunomide. Clin Pharmacol Ther 2004;6:580-5.
8. Scott DG, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. Medicine (Baltimore) 1981;60:288.
9. Puéchal X, Said G, Hilliquin P, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinicopathologic and prognostic study of thirty-two patients. Arthritis Rheum 1995;38:1618-29.
10. Carulli MT, Davies UM. Peripheral neuropathy: an unwanted effect of leflunomide? Rheumatology 2002;41:952-3.
11. Martin K, Bentaberry F, Dumolin C, et al. Neuropathy associated with leflunomide: a case series. Ann Rheum Dis 2005;6:649-50.
12. Bharadwaj A, Haroon N. Peripheral neuropathy in patients on leflunomide. Rheumatology 2004;43:934.
13. MacDonald J, Zhong T, Lazarescu B, Gan BS, Harth M. Vasculitis with the use of leflunomide. J Rheumatol 2004;31: 2076-8.