

Anti-tümör nekrozis faktör- α tedavileri ile ilişkili otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar

Anti-tumor necrosis factor alpha related autoimmune and inflammatory diseases

Hakan Emmungil, Kenan Aksu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

Özet

Anti tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ajanları kronik romatizmal hastalıkları da içeren çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajanların uzun dönemli ve artan kullanımları ile birlikte bazı istenmeyen etkiler görülmeye başlanmıştır. Bu etkiler, anti-TNF- α hedefli tedavilerle ilişkili asemptomatik immünolojik değişikliklerden hayati tehdit edici sistemik otoimmün hastalıklara kadar değişebilen otoimmün süreçleri kapsamaktadır. Anti-TNF- α ilişkili otoimmün/inflamatuvar hastalıklar genellikle sorumlu ilacın kesilmesi ile ortadan kalkmakta, fakat bazı olgularda sistemik tedavi gerektiren klinik durumlara da yol açabilmektedir. Bu derlemede anti-TNF- α tedavisi sonrası gelişen otoimmün/inflamatuvar hastalıklar tartışılacaktır.

Anahtar sözcükler: Anti-TNF-alfa ajanlar, istenmeyen etki, otoimmünite

Summary

Anti-tumor necrosis factor-alpha (anti-TNF- α) drugs are used as immunosuppressive agents in various medical conditions including chronic rheumatic diseases. With this increasing use and longer follow-up periods of treatment, some unwanted events are emerging. These events also include autoimmune processes, ranging from asymptomatic immunologic alterations to life-threatening systemic autoimmune diseases. Anti-TNF- α induced systemic autoimmune/inflammatory diseases appear to respond to withdrawal of the corresponding drugs in most cases, but some cases require systemic immunosuppressive therapy. This review will discuss autoimmune/inflammatory diseases developing after anti-TNF- α therapy.

Key words: Anti-TNF alpha agents, autoimmunity, unwanted effect

Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) özellikle T hücre aracılı doku hasarı ile giden inflamasyonun oluşmasında önemli bir rol oynar. TNF- α inhibisyonu birçok romatizmal ve sistemik otoimmün hastalığın tedavisinde etkin olarak kullanılmaya başlanmıştır. TNF- α 'yı bloke eden şu an mevcut ilaçların hepsi rekombinan proteinlerdir. İnfliksimab ve adalimumab anti-TNF- α antikorları iken etanersept TNF- α p75 reseptörü ile insan IgG 1 Fc kısmının füzyon proteininden oluşmuştur. TNF hedefli tedavilerin uzun dönemli ve artan kullanımıyla birlikte is-

tenmeyen etkiler ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu etkilerin içinde infeksiyon ve artmış lenfoma riski diğerlerine göre daha iyi bilinmektedir. Bu tür bilinen etkilerinden başka anti-TNF tedavilerin ilişkili olduğu otoimmün hastalıklar da bildirilmektedir. Bu otoimmün patolojiler asemptomatik immünolojik değişikliklerden, hayati tehdit edici sistemik otoimmün hastalıklara kadar geniş bir yelpazede görülebilir.^[1] Anti-TNF- α tedavilerin ilişkili olduğu otoimmün ve inflamatuvar hastalıklara ait veriler çoğunlukla olgu raporlarına dayanmaktadır. Bu hastalık-

İletişim / Correspondence:

Dr. Kenan Aksu. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bornova, 35100 İzmir.
e-posta: kenan.aksu@ege.edu.tr, Kenan_aksu@yahoo.com

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

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.12.004
Karekod / QR code:



ların klinik önemi ve tedavisi hakkındaki bilgiler de oldukça sınırlıdır.

Anti-TNF- α tedavilerle ilişkili görülen otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar içinde sistemik lupus eritematozus (SLE), vaskülit, demiyelinizan hastalıklar, sarkoidoz, interstisyel akciğer hastalığı (İAH), psoriasis ve diğer nadir görülen hastalıklar sayılabilir. Anti-TNF- α tedavisi ile ilişkili otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar **Tablo 1**'de görülmektedir. Bu derlemede, anti-TNF- α tedaviden sonra ortaya çıkan bu hastalıklar, klinik bulguları ve olası mekanizmaları ile birlikte tartışılacaktır.

Anti-TNF- α Tedavi İlişkili Lupus

Anti-TNF- α tedavisinin otoantikör gelişimini artırmasına rağmen anti-TNF- α ilişkili lupus eritematozus veya lupus benzeri sendrom oldukça nadir görülmektedir.^[2-7] Bugün için, anti-TNF- α tedavilerine bağlı iyi dokümanite edilmiş otoimmün hastalık olguları rapor edildiğinden, bu ilaçlardan sonra ortaya çıkan otoimmün fenomenlerin sadece asemptomatik serolojik belirteçlerle sınırlı olmadığını söylemek mümkündür. Anti-TNF etkili ilaçların lupusa nasıl yol açtığı açık değildir. Bu konuyla ilgili literatürde çeşitli hipotezler mevcuttur. Bu hipotezlerden biri anti-TNF- α tedavisinin Th1 sitokin üretimini baskılayıp Th2 sitokin yanıtını artırmasıdır. Sitokin dengesinde bu yöndeki bir değişim otoantikör üretimi ve lupus benzeri sendrom olaylarının artmasına neden olmaktadır.^[8-11] Diğer bir hipoteze göre, TNF- α 'nın sistemik inhibisyonu, apoptozu ve böylece nükleer artıkların klirensini etkileyerek DNA'ya ve diğer nükleer antijenlere karşı otoantikör gelişmesine neden olur.^[5,12,13] Benzer şekilde, T lenfosit aracılı yanıtların sonlandırılmasında, matür sitotoksik T hücrelerin TNF- α aracılı apoptozisi önemli bir mekanizmadır. Anti-TNF- α tedavisi bu süreci etkileyerek nükleer antijenlere karşı otoantikör oluşumunu artırıyor olabilir.^[14]

Fransız romatologlar 2003 yılında anti-TNF- α 'ya bağlı olabilecek SLE veya lupus benzeri sendromların sıklığını belirlemek için ulusal, geriye dönük bir çalışma yapmışlardır.^[15] Bu çalışmaya göre, çeşitli romatizmal hastalıklar nedeniyle anti-TNF- α kullanan hastaların tedavi süresince SLE veya lupus benzeri sendrom geliştirip geliştirmediği araştırılmış ve bu özelliklere sahip 22 olgu saptanmıştır. Bu olguların klinik ve laboratuvar özellikleri incelendiğinde, 12'sinin American College of Rheumatology (ACR) SLE kriterlerinden en az dördünü karşıladığı saptanmıştır. Bu 12 olgunun 9'u infliksimab 3'ü etanersept kullanımı sırasında SLE geliştirmiştir. Hastaların 9'unda genel semptomlar, 11'inde deri lezyonları, 10'unda kas-iskelet tutulumu ve 3'ünde serözit gelişmiş ve hiçbir hastada böbrek tutulumuna rastlanmamıştır. Yirmi iki olguluk seri içinde SLE tanısı alan 12 hastanın özellikleri kendi

Tablo 1. Anti-TNF- α tedavi ilişkili ortaya çıkabilen otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar.

- Sistemik lupus eritematosus
- Vaskülit
- Interstisyel akciğer hastalığı
- Psoriasis
- Sarkoidoz
- Demiyelinizan nörolojik hastalıklar (Multipl skleroz ve nöropati)
- Üveit
- Optik nörit
- Otoimmün hepatit

inde incelendiğinde, tümünde anti-nükleer antikör (ANA) pozitifliği ve 11'inde anti-ds DNA pozitifliği saptanmıştır. İnfliksimab tedavisinden ortalama 9 ay ve etanersept tedavisinden ortalama 4 ay sonra SLE gelişmiş ve anti-TNF- α ajanın kesilmesinden sonra 1 ay içinde 11 olgunun klinik belirtileri tamamen gerilemiş ve çoğu olguda ANA ve anti-ds DNA olumluluğu kaybolmuştur. Klinik belirtiler, 8 olguda kortikosteroid kullanımı ile 4 olguda ise kendiliğinden gerilemiştir. ACR tanı kriterlerini karşılamayan ve bu nedenle lupus benzeri sendrom tanısı alan 10 olguda ilacın kesilmesinden sonraki 1 ay içerisinde tüm klinik belirtilerin gerilediği belirtilmiştir.^[15]

İspanya'da, 2006 yılında, "Study Group on Autoimmune Diseases (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine" grubu tarafından BIOGEAS çalışması başlatılmıştır. Bu projede literatür araştırma sonuçları ve klinisyen verileri kullanılarak anti-TNF- α ilaç kullanan olgularda bildirilmiş tüm otoimmün hastalıklar derlenmiştir.^[16] Ramos-Casals ve ark.'nın yaptığı bu derlemeye göre anti-TNF- α kullanımına bağlı olduğu düşünülen 226 hastada 233 otoimmün/inflamatuvar hastalık saptanmıştır. Olguların 105'i infliksimab, 96'sı etanersept ve 21'i adalimumab kullanırken otoimmün/inflamatuvar hastalık geliştirmişti. İki yüz yirmi üç olgunun 92'si SLE veya lupus benzeri sendrom geliştirmiş olguları. En sık görülen klinik belirtiler cilt lezyonları (%79), artrit (%31) ve serözit (%12) idi. ANA olumluluğu %79 hastada görülürken, %72 anti-ds DNA olumluluğu, %22 olguda düşük kompleman seviyesi, %22 olguda sitopeniler saptanmıştı.^[16] Bu olguların %40'ında kortikosteroid kullanımına ve %12'sinde immünosupresif ajan kullanımına gerek duyulmuştu. İnfliksimab ile etanersept kullanan olgular klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında infliksimab kullanan hastalar daha çok seröz zar tutulumuyla giderken, etanersept kullanan olgularda SLE'a özgü subakut-kronik deri lezyonlarının ön planda olduğu gözlenmiştir.^[16]

Klasik ilaçlara bağlı lupus (anti-TNF- α dışı) ile idiopatik lupus arasında bazı klinik ve laboratuvar farklılıklar

bulunmaktadır. Hidralazin, kinidin ve prokainamid gibi klasik ilaçlara bağlı lupus olgularında daha sık artralji, miyalji, serozit, ateş, fotosensitivite, malar raş dışı kutanöz belirtiler gözlenmekte ve idiopatik lupusa göre böbrek ve merkezi sinir sistemi tutulumu daha az olarak görülmektedir.^[17] Ayrıca idiopatik lupusa göre daha sık (%75) anti-histon antikör olumluluğu, daha düşük (%5) anti-ds DNA olumluluğu ve daha az hastada hipokomplementemi görülmektedir.^[18-21]

Anti-TNF- α ilişkili lupusun ve tek tek anti-TNF- α ilaçlara bağlı lupusun gerçek sıklığını hesaplamak, veri eksikliği ve kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle oldukça zordur. Ramos-Casals ve ark.'nın serisinde lupus geliştiren hastaların yarısı etanersept yarısı infliksimab kullanıyordu.^[16] Heterojen çalışmalar olduğu için, bu konudaki çalışmaların birlikte değerlendirilmesi zor olsa da anti-TNF- α ilişkili lupusun kabaca insidansı infliksimab için 15/7,700=%0.19, etanersept için 7/3,800=%0.18 ve adalimumab için 10/2,468=%0.41 olarak hesaplanmıştır.^[5,8-17,20,22]

Sonuç olarak, bu seriler incelendiğinde anti-TNF- α ilişkili lupus paterninin yukarıda tanımlanan klasik ilaca bağlı lupustan farklı olduğu söylenebilir. Anti-TNF- α ilişkili lupusta, klasik ilaca bağlı lupustan daha yüksek oranda böbrek, cilt, merkezi sinir sistemi tutulumu, anti-ds DNA olumluluğu ve hipokomplementemi gözlenmiştir. Bu bulgulara göre anti TNF- α ilişkili lupustaki tutuluş şekli, klasik ilaca bağlı lupustan çok idiopatik lupusa benziyor görünmektedir.

Anti-TNF- α Tedavi İlişkili Vaskülit

Ramos-Casals ve ark.'nın yaptığı, yukarıda sözü edilen derlemede, anti-TNF- α kullanımına bağlı olduğu bildirilen 233 otoimmün hastalık olgusunun 113'ünde vaskülit bildirilmişti.^[16] Bu derlemeye göre vaskülit geliştiren hastaların 59'u (%52) etanersept, 47'si (%42) infliksimab ve 5'i (%4) adalimumab kullanıyordu. Olguların ortalama anti-TNF- α kullanım süresi 9.5 ay ve kadın/erkek oranı 4 idi. En sık görülen belirti cilt lezyonlarıydı ve %87 olguda gözlenmişti. Bu lezyonlar arasında en sık görülen %57 oranıyla purpura olurken daha az sıklıkta nodül, ülseratif lezyonlar, digital vaskülit ve makulopapüler döküntülerden oluşmaktaydı. En sık görülen ekstrakutanöz bulgu %16 ile periferik sinir tutulumu idi. Ayrıca hastaların %13'ünde böbrek, %4 merkezi sinir sistemi tutulumu, %3 akciğer ve birer vakada kalp ve safra kesesi tutulumu gözlemlendi. Histolojik bulgular %63 lökositoklastik vaskülit, %17 nekrotizan vaskülit ve %6 lenfositik vaskülitte oluşmaktaydı. Yirmi yedi olguda ANA olumluluğu, 7 vakada anti-nötrofilik sitoplazmik antikör (ANCA) olumluluğu, 5 olguda kriyoglobulin, 4 anti-ds DNA, 3 olguda antifosfolipid antikör (aPL) ve 1 olguda anti-Ro/La pozitifliği saptandı. Çoğu vakada

vaskülit saptandığında anti-TNF- α ajan kesildi. Tedavide ek olarak 31 (%26) hastada kortikosteroid, 18 (%15) hastada immünosupresif ajan kullanılmıştı ve sekiz hastada tam iyileşme gözlenmezken tanıları poliarteritis nodosa ve hızlı ilerleyici glomerülo nefrit olan 2 hasta kaybedilmişti. İnfliksimab ve etanersept sonrası vaskülit geliştiren olguların altta yatan primer hastalıkları daha çok romatoid artrit (RA) idi. İnfliksimab grubunda daha sık iç organ tutulumu saptanmıştı (%29'a karşı %6).^[22]

Anti-TNF- α ilaçlarının vaskülitte nasıl yol açtığı belli değildir. Bu konuyla ilgili anti-TNF- α ilişkili lupusta olduğu gibi çeşitli teoriler mevcuttur. Bir teoriye göre TNF- α ve anti-TNF- α immün kompleks oluşturarak küçük kapiller damar duvarında birikirler. Bu birikim, tip III hipersensitivite reaksiyonunun gelişimine ve sonuçta vaskülitte neden olur. Diğer bir teoriye göre anti-TNF- α ajanlar oto-antikör üretimini artırır ve sitokin dengesizliğine neden olur. Bu değişikliklerde lupus benzeri reaksiyonlar ve vaskülitte gelişmesine yol açar.^[8-11]

Sonuç olarak, anti-TNF- α ilişkili en geniş seriye göre anti-TNF- α ilişkili vaskülitin en sık görülen histopatolojik tipi lökositoklastik vaskülit ve en sık yerleşim yeri cilttir. Bazı olgularda kutanöz bulgu olarak dijital vaskülitte de rastlanmaktadır. Anti-TNF- α ilişkili vaskülit hastalarının 1/4'ü ekstrakutanöz belirtilerle gelmektedir. İnfliksimab kullanan olgular etanersept kullanan olgulara göre daha sık viseral vaskülit ile seyretmektedir. Viseral tutulum olarak pulmoner, merkezi sinir sistemi, koroner vaskülit gözlenirse de en sık periferik nöropati ve renal vaskülit gözlenmektedir. Veri eksikliği olduğundan şu an için vaskülit neden olma açısından anti-TNF- α 'lar arasında fark olup olmadığı ve vaskülit geliştiren olguda bir anti-TNF- α 'dan bir diğerine geçilip geçilmeyeceğini söylemek henüz mümkün değildir.

Anti-TNF- α Tedavi İlişkili İnterstisiyel Akciğer Hastalığı

Anti-TNF- α kullanımına bağlı interstisiyel akciğer hastalığı bulunan 34 olgunun verileri incelendiğinde, kullanılan ajanların, 20 (%59) olguda infliksimab, 11 (%32) olguda etanersept ve 3 (%9) olguda adalimumab olduğu görülmüştür.^[16,22] Olguların 20'sinin (%65) aynı zamanda fibrozis de yapabilen, metotreksat (MTX) kullanan olgular olduğunu da belirtmek gerekmektedir. Olguların en başta gelen klinik özellikleri dispne, ateş, öksürük ve plörotik ağrıdır. Otuz dört hastanın 30'unun tedavi bilgilerinin verildiği çalışmada 30 hastanın 26 (%87)'sında anti-TNF tedavisi kesilmiştir. Tedavi olarak da 26 hastada kortikosteroidler, 5 hastada kortikosteroidlere ek olarak immünosupresifler kullanılmıştır. İnterstisiyel akciğer hastalığı prognozunun değerlendirilebildiği 28 olgunun

10 (%36)'unda rezolüsyon, 5 (%18)'inde iyileşme olurken, 13 (%46)'ünde iyileşme saptanmamış, 6'sı daha önce İAH tanısı almış olan toplam 9 hastada ise ölüm gerçekleşmiştir.

İspanyollar tarafından bildirilen yeni iki yayında, anti-TNF- α tedavisi sonrası ortaya çıkan/kötüleşen İAH'lı 122 olgunun verileri incelenmiştir.^[23,24] Anti-TNF- α olarak %89 olgu etanersept ve infliksimab kullanmakta olan bu yayınlarda, İAH'nın biyolojik ajan başlanmasından ortalama 26 hafta sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. İAH farkına varıldıktan veya tedavi sonrası daha kötüye gittiği anlaşıldıktan sonra hemen hemen tüm olgularda anti-TNF tedavisi kesilmiştir. 52 olgunun ayrıntılı İAH verileri elde edilmiş ve anti-TNF tedavi kesiminden sonra %40 olguda tam remisyon, %25 olguda kısmi remisyon olduğu ve %35 olguda ise hiç rezolüsyonun olmadığı görülmüştür. 19 olgu (%29) ise mortal seyretmiş ve bunların çoğunluğu da tedavi başladıktan sonraki ilk 5 hafta içinde kaybedilmiştir. Ölen hastaların ortak özellikleri arasında, istatistiksel anlamı olarak, daha yaşlı oldukları (65 yaş üzeri daha kötü prognozlu), tedavi öncesinde daha yüksek oranda İAH'na sahip oldukları ve daha fazla immünosupresif ilaç kullanım öyküleri oldukları görülmüştür.^[23,24]

Bu hastalarda diğer anti-TNF- α ilişkili otoimmün hastalıklardan farklı olarak anti-TNF- α 'nın kesilmesine rağmen prognoz kötü seyredebilmekte ve mevcut klinik durumun mortalitesi yüksek seyredebilmektedir. Ayrıca hastaların çoğunun MTX kullanımı olduğundan anti-TNF- α ajanların MTX'in pulmoner toksisitesini artırdığı ileri sürülebilir. Anti-TNF- α ajanlar, MTX'in pulmoner toksisitesini inflamatuvar hücrelerin yetersiz apoptozisine neden olarak artırıyor olabilirler. Bu da ilaç ilişkili interstisyel pnömönit gelişimini artırıyor olabilir ve ayrıca bu ajanların yarı ömrünün uzun olması pulmoner infiltratların yavaş klirensinden de sorumlu olabilir. Bu verilere göre, anti-TNF- α tedavisi başlanmadan önce olgularda İAH olup olmadığı ve tedavi sırasında İAH'nın artıp artmadığı dikkatli bir şekilde taranmalıdır.

Anti-TNF- α Tedavi İlişkili Psoriasis

Psoriasis ve psoriatik artrit tedavilerinde anti-TNF- α ajanlar onaylı ilaçlar olduğu halde ilginç olarak anti-TNF- α ilaçlara bağlı psoriasis görülebilmektedir. Grinblat ve Scheinberg yakın zamanda anti-TNF- α tedavisi ile psoriasis geliştiren 50 olguyu değerlendirmiştir.^[25] Bu olguların 33'ü infliksimab, 17'si etanersept ve 10'u adalimumab kullanmakta idi. En sık karşılaşılan cilt döküntüsü 29 hastada plak psoriasis ve 26 hastada püstüler psoriasis olarak belirlenmiştir. Olguların tümünde anti-TNF- α tedavisinin kesilmesiyle lezyonlar gerilerken tedavisi kesilmeyen olgularda ise deri döküntüleri sebat etmiştir.

Anti-TNF- α ajan kullanımı sırasında görülen psoriasis olgularının her 3 anti-TNF- α ajanla da görülmesi bu özelliğin immüno-allerjik reaksiyondan çok, bir sınıf etkisi olduğunu düşündürmektedir.^[26] Bu yüzden anti-TNF- α ilişkili psoriasis, uzun süreli TNF- α baskılanmasına bağlı sitokin dengesizliği nedeniyle gerçekleşiyor olabilir. Ayrıca, bazı deneysel kanıtlar TNF- α 'nın psoriasisdeki bazı spesifik otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonunu engellediğini göstermektedir.^[27] Bu tür artmış T hücre aktivitesi uzun süreli TNF- α blokajı olan RA hastalarında gösterilmiştir.^[28] Psoriasis, interferon (IFN)- α aracılığıyla indüklenebilir veya alevlenebilir.^[29] Plazmositik predendritik hücreler IFN- α 'nın endojen intrakutanöz kaynağıdır ve psoriasisin başlamasında kritik role sahiptir.^[30] Anti-TNF- α ajanların, invitro olarak plazmositik dendritik hücrelerden salınan IFN- α miktarını artırdığı gösterilmiştir.^[31] Tüm bu olası mekanizmalarla anti-TNF- α ajanlar psoriasisin ortaya çıkmasına veya artmasına neden olabilir.

Yine yakın zamanda yayınlanan "British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)" verilerine göre anti-TNF- α kullanan 9823 RA hastasında psoriasis sıklığı araştırılmıştır.^[32] Buna göre Ocak 2001-Temmuz 2007 arasında yeni gelişen 25 psoriasis olgusuna rastlanmıştır. En sık görülen psoriasis tipleri palmoplantar püstüler psoriasis %40.5 ve plak-tipi psoriasis %33.1 olarak görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada adalimumaba bağlı psoriasis riski etanerseptte göre 4 kat, infliksimaba göre 3 kat daha yüksek bulunmuştur.^[32,33]

Anti-TNF- α Tedavi İlişkili Sarkoidoz

Granüloamatöz bir hastalık olan sarkoidozun tedavisinde, uzlaşa sağlanmış ve geniş kullanım alanı bulmuş bir ilaç tedavisi henüz bulunmamaktadır. Anti-TNF- α ilaçlarla ilgili sarkoidoz olguları bildirilmesine rağmen, özellikle kortikosteroide dirençli, akciğer dışı ve sistemik seyir gösteren sarkoidoz olgularında anti-TNF- α ajanlarının yararlı olabileceğine dair yayınlar (olgu sunumları ve faz II çalışma) da bulunmaktadır.^[34-37] Anti-TNF- α ile ilişkili sarkoidoz olguları ile ilgili en büyük serilerden biri olan Ramos-Casals ve ark.'nın serisinde anti-TNF- α 'ya bağlı sarkoidozun görüldüğü 10 olgu değerlendirilmiştir.^[16,22] Bu 10 olgunun 8'i etanersept, 2'si infliksimab kullanımı sırasında sarkoidoz geliştirmiştir. Tüm hastalarda sarkoidozun akciğer tutulumu gözlenirken, 3 hastada kutanöz bulgular ve 1 hastada parotis tutulumu da saptanmıştır. Tedavi olarak 8 hastada anti-TNF- α kesilirken 5 hastada kortikosteroidler kullanılmak zorunda kalmıştır. Yedi hastada tam iyileşme, 2 hastada kısmi iyileşme gözlenirken ve 1 hastada yanıt alınmamıştır.

Anti-TNF- α ilişkili granüloamatöz hastalıkların olası bir açıklaması, diğer bir paradoksik fenomen olan anti-

TNF- α ilişkili psoriasis ile yapılabilir^[38] fakat anti-TNF- α sonrası ortaya çıkabilen sarkoidozun bugün için net mekanistik bir açıklaması bulunmamaktadır. Yukarıda sözü edilen bu fenomen anti-TNF- α ajanların bir sınıf etkisi olarak değerlendirilebilir. Bu yüzden sarkoidoz da, psoriasis gibi uzamış TNF- α supresyonuna bağlı sitokin dengesizliğinden kaynaklanıyor olabilir. Buna göre anti-TNF tedavisi bazı hastalarda granüloamatöz reaksiyonların gelişme nedeni olabilir.^[38]

Anti-TNF- α Tedavi İlişkili Nörolojik Hastalıklar

Anti-TNF- α ajan kullanımına bağlı çoğunlukla demiyelinizan lezyonlarla giden santral ve periferik nörolojik hastalıklar bildirilmiştir. Hayvan deneylerinde anti-TNF- α 'ların deneysel alerjik ensefalitte koruyucu olduğu gösterilse de^[39] aynı tedavinin iki olguda multipl sklerozu alevlendirdiği gözlenmiştir.^[40,41] RA veya diğer kronik inflamatuvar hastalıklar ile beraber görüldüğü durumlarda anti-TNF- α ajanların demiyelinizan hastalığı ortaya çıkarabildiği veya alevlendirdiği, ilacın kesilmesiyle nörolojik semptomlarda iyileşme olduğu gözlenmiştir.^[42]

Stübgen ve ark. yakın zamanda anti-TNF- α ilişkili nöropatileri sınıflandırmıştır.^[43] Buna göre 20 Guillian-Barre sendromu, 11 multifokal motor nöropati, 6 kronik inflamatuvar poliradikülopati, 5 aksonal nöropati ve 2 Lewis-Summer sendromu (multifokal edinsel demiyelinizan duysal ve motor nöropati) olmak üzere bugüne kadar 44 olgu bildirilmiştir.^[43-45] Bu olguların 5'inde serumda humoral otoimmünitenin kanıtı olarak anti-gangliozid antikörleri gösterilmiştir. Bu olguların çoğunda ilacın kesilmesi ile aylar içinde nöropatiler iyileşmiştir. Bazı olgularda tedavide kortikosteroidler, intravenöz immünglobülin ve plazmaferez gerekli olmuştur.^[46,47]

Anti-TNF- α Tedavi İlişkili Üveit

Sistemik romatizmal hastalıkların seyri sırasında gelişebilen üveit tedavisinde anti-TNF- α ajanlar başarı ile kullanılmasına rağmen bu hastalıkların tedavisinde anti-TNF- α kullanımı sonrası, sık olmayarak üveit gelişebileceği bildirilmektedir.^[22,48-50] Lim ve ark.'nın 2007 yılındaki derlemesinde etanersept ile 43, infliksimab ile 14, adalimumab ile 2 olgu bildirilmiştir.^[51]

Anti-TNF- α Tedavi İlişkili Optik Nörit

Optik nörit, anti-TNF- α ile ilişkili diğer demiyelinizan hastalıklarda olduğu gibi, her 3 (infliksimab, adalimumab ve etanersept) anti-TNF- α ajan kullanımı sırasında da gelişebilen bir başka patolojidir. Tipik olarak anti-TNF- α başlangıcından aylar veya yıllar sonra ortaya çıkan ünilateral

görme kaybı ile kendini belli eder. Göz dibinin fizik bakı ile incelenmesi ve/veya magnetik rezonans ile optik sinirdeki patolojinin gösterilmesi ile tanınabilir. Çoğunlukla yüksek doz kortikosteroid ile kısmi veya tam düzelme sağlanır fakat patolojik mekanizması tam olarak belli değildir.^[44,52-54]

Anti-TNF- α Tedavi İlişkili Otoimmün Hepatit

Anti-TNF- α gibi biyolojik tedavilerden sonra ortaya çıkan ters etkilerden biri de otoimmün hepatittir.^[16,22,44] Çoğu hastanın doku kanıtlarının elde edildiği anti-TNF- α ile ilişkili 19 olgu bildirilmiştir. Anti-TNF- α ile ilişkili otoimmün hepatitli olguların %79'unun infliksimab kullanıldığı ve çoğu olgunun seronegatif spondiloartrite sahip olduğu gösterilmiştir.^[44]

Sonuç

Sonuç olarak, Anti-TNF ajanlar (adalimumab, etanersept ve infliksimab) çeşitli romatizmal, gastrointestinal ve dermatolojik hastalıklarda başarıyla kullanılmasına rağmen bu ilaçların kullanımında, sık olmayarak, bazı istenmeyen etkileri görülebilmektedir. Bu istenmeyen etkiler arasında ciddi enfeksiyonlar, tüberküloz ve fırsatçı enfeksiyonlar, demiyelinizan hastalıklar ve lenfoproliferatif olaylar en sık görülenleridir. Anti-TNF- α kullanımına bağlı giderek artan sayıda otoimmün hastalıklar bildirilmektedir. Bu otoimmün hastalıklar temel olarak kutanöz vaskülit, lupus-benzeri sendrom, SLE ve İAH'dır. Anti-TNF- α ilişkili çok daha az sıklıkta görülen diğer otoimmün hastalıklar sarkoidoz, otoimmün hepatit, optik nörit ve üveit olarak bildirilmiştir. Bu hastalıkların mekanizması tam olarak bilinmese de anti-TNF- α tedavisinin yol açtığı sitokin dengesizliği ya da otoreaktif hücreleri baskılayan hücrelerin suprese edilmesi sorumlu olabilir.

Bu verilere göre, anti-TNF ilişkili otoimmün/inflamatuvar hastalıklarda, kanımızca, anti-TNF- α ajan başlamadan önce otoimmün hastalıklar açısından klinik ve immünolojik bir değerlendirme yapılmalıdır. Klinik değerlendirme yanı sıra ANA ve akciğer grafisi elde edilmelidir. Bu şekilde, hastanın altta yatan başka hastalığı olup olmadığı, mevcut hastalığından başka bir otoimmün/inflamatuvar hastalığa yatkınlığının olup olmadığının araştırılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Anti-TNF- α ile ilişkili otoimmün hastalık geliştiğinde otoimmün hastalık cilt, eklem tutulumu veya genel semptomlarla seyrediyorsa, anti-TNF'nin kesilmesi çoğunlukla yeterli olabilir. Pulmoner, renal veya nörolojik tutulum gibi ciddi organ tutulumuyla giden olgularda, ilacın kesilmesine ek olarak, kortikosteroid ve immünsupresif ajanlarla tedavi gerekebilir. Klinisyenler, bunlardan ayrı olarak, anti-TNF- α alan hastalarında kutanöz vaskülit, lupus-benzeri sendrom,

SLE, İAH ve psoriasis, optik nörit ve otoimmün hepatit gibi sistemik otoimmün/inflamatuvar hastalıkların gelişebileceğini unutmamalıdır.

Kaynaklar

1. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology* 2005;209:135-47.
2. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43:2383-90.
3. De Bandt M. Lessons for lupus from tumor necrosis factor blockade. *Lupus* 2006;15:762-7.
4. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2192-201.
5. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α . *Ann Rheum Dis* 2005;64:403-7.
6. Ferraccioli GF, Assaloni R, Perin A. Drug-induced systemic lupus erythematosus and TNF blockers. *Lancet* 2002;24:645.
7. Jonsdottir T, Forslid J, van Vollenhoven A, et al. Treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1075-8.
8. Gonnet-Gracia C, Barnette T, Richez C, Blanco P, Dehais J, Schaefferbeke T. Antinuclear antibodies, anti-DNA and C4 complement evolution in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis treated with TNF-alpha blockers. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:401-7.
9. Singh VK, Mehrotra S, Agarwal SS. The paradigm of Th1 and Th2 cytokines: its relevance to autoimmunity and allergy. *Immunol Res* 1999;20:147-61.
10. Romagnani S. Th1/Th2 cells. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:285-94.
11. Maczynska I, Millo B, Ratajczak-Stefanfanksz V, et al. Proinflammatory cytokine (IL-1beta, IL-6, IL-12, IL-18 and TNF-alpha) levels in sera of patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). *Immunol Lett* 2006;102:79-82.
12. Bickerstaff MC, Botto M, Hutchinson WL, et al. Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity. *Nat Med* 1999;5:694-7.
13. Lorenz HM, Herrmann M, Winkler T, Gaipal U, Kalden JR. Role of apoptosis in autoimmunity. *Apoptosis* 2000;5:443-9.
14. Zheng L, Fisher G, Miller RE, Peschon J, Lynch DH, Lenardo MJ. Induction of apoptosis in mature T cells by tumor necrosis factor. *Nature* 1995;377:348-51.
15. De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7:545-51.
16. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242-51.
17. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Lubrano E, Doria A. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005;38: 507-18.
18. Gómez-Puerta JA, Burlingame RW, Cervera R. Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies: diagnostic and clinical value. *Autoimmun Rev* 2008;7:606-11.
19. Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity - a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun* 2010;34:266-75.
20. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev* 2010;10:46-50.
21. Yung RL, Richardson BC. Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:61-86.
22. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheum* 2008;22:847-61.
23. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41: 256-64.
24. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Xaubet A, Bosch X; BIOGEAS Study Group. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am J Med* 2011;124:386-94.
25. 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.
26. Roux CH, Brocq O, Leccia N, Giaccherio D, et al. New-onset psoriatic palmoplantar pustulosis following infliximab therapy: a class effect? *J Rheumatol* 2007;34:434-7.
27. Berg EL, Yoshino T, Rott LS, et al. The cutaneous lymphocyte antigen is a skin lymphocyte homing receptor for the vascular lectin endothelial cell-leukocyte adhesion molecule 1. *J Exp Med* 1991;174:1461-6.
28. Berg L, Lampa J, Rogberg S, van Vollenhoven R, Klareskog L. Increased peripheral T cell reactivity to microbial antigens and collagen type II in rheumatoid arthritis after treatment with soluble TNF-alpha receptors. *Ann Rheum Dis* 2001;60:133-9.
29. Fiorentino DF. The Yin and Yang of TNF- α inhibition. *Arch Dermatol* 2007;143:233-6.
30. Nestle FO, Gillet M. Defining upstream elements of psoriasis pathogenesis: an emerging role for interferon alpha. *J Invest Dermatol* 2005;125:xiv-xv.
31. Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, Pascual V, Banchereau J. Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:3372-7.
32. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al.; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; BSRBR. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; BSRBR. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 209-15.
33. Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum* 2005;52:2513-8.
34. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:795-802.
35. Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Lopez-Perez L, Benticuaga MN. Treatment of therapy-resistant sarcoidosis with adalimumab. *Clin Rheumatol* 2006;25:596-7.

36. Cruz BA, Reis DD, Araujo CA; Minas Gerais Vasculitis Study Group. Vasculitis Study Group. Refractory retinal vasculitis due to sarcoidosis successfully treated with infliximab. *Rheumatol Int* 2007;27:1181-3.
37. Lahmer T, Knopf A, Lanzl I, Heemann U, Thuermel K. Using TNF-alpha antagonist Adalimumab for treatment for multisystem sarcoidosis: a case study. *Rheumatol Int* 2011 Jun 5.
38. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:313-9.
39. Baker D, Butler D, Scallon BJ, O'Neill JK, Turk JL, Feldmann M. Control of established experimental allergic encephalomyelitis by inhibition of tumor necrosis factor (TNF) activity within the central nervous system using monoclonal antibodies and TNF receptor-immunoglobulin fusion proteins. *Eur J Immunol* 1994; 24:2040-8.
40. van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996;47:1531-34.
41. The Lenercept MS study group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 1999;53:457-65.
42. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-69.
43. Stübgen JP. Tumor necrosis factor-alpha antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve* 2008;37:281-92.
44. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, Cuadrado MJ, Khamashta MA; BIOGEAS Study Group. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *BIOGEAS Study Group. Autoimmun Rev* 2010;9: 188-93.
45. Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61:736-40.
46. Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, Papadopoulos EJ, Siegel JN. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor- α antagonist therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:1429-34.
47. Singer OC, Otto B, Steinmetz H, Ziemann U. Acute neuropathy with multiple conduction blocks after TNFalpha monoclonal antibody therapy. *Neurology* 2004;63:1754.
48. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2447-51.
49. Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:548-50.
50. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1528-34.
51. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007;56:3248-52.
52. Chung JH, Van Stavern GP, Frohman LP, Turbin RE. Adalimumab-associated optic neuritis. *J Neurol Sci* 2006;244: 133-6.
53. Li SY, Birnbaum AD, Goldstein DA. Optic neuritis associated with adalimumab in the treatment of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18:475-81.
54. Chan JW, Castellanos A. Infliximab and anterior optic neuropathy: case report and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:283-7.