

İnfliksımab Kullanımını İzleyerek Gelişen Akciğer Tüberkülozu: Olgu Sunumu

Pulmonary Tuberculosis Following the Use of Infliximab: A Case Report

Nail Özgüneş, Tuba Zengin-Elbir, Saadet Yazıcı

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

İnfliksımab, romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan, bir kimerik anti-tümör nekroz faktörü (TNF) ajandır. Potansiyel yan etkileri arasında infüzyon reaksiyonları, otoimmün hastalıklar, maligniteler, tüberküloz ve diğer infeksiyonlar sayılabilir. Çeşitli ülkelerde yayımlanan kılavuzlarda, tüberküloz için yüksek riskli olan hastalarda infliksımab tedavisiyle birlikte profilaksi başlanması önerilmektedir. Çoğu kez profilaksi yeterli olmakla birlikte, bazı hastalarda profilaksiye karşın aktif tüberküloz gelişebilmektedir. Türkiye’de önerilen ve uygulanan izoniazid (INH) profilaksisi süreleri 6-12 ay arasında değişmektedir. Bu yazıda, oküler tutulumlu Behçet hastalığı olan infliksımab tedavisi altındaki 26 yaşındaki erkek hastada 9 aylık INH profilaksisinin kesilmesinden iki ay sonra gelişen bir akciğer tüberkülozu olgusu sunulmuştur. Bu olgu, infliksımab kullanan hastaların tüberküloz açısından yakından izlenmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. *Klinik Dergisi 2010; 23(2): 70-2.*

Anahtar Sözcükler: İnfliksımab, ateş, tümör nekroz faktörü- α , akciğer tüberkülozu.

Abstract

Infliximab is a chimeric anti-tumor necrosis factor (TNF) agent used in the treatment of rheumatological diseases. Its potential side effects are infusion reactions, autoimmune diseases, malignancies, tuberculosis, and other infections. Several worldwide guidelines recommend prophylaxis for tuberculosis in high-risk patients, concomitant with infliximab usage. Although prophylaxis is protective in most cases, active tuberculosis can sometimes be seen. In Turkey, the duration of recommended and applied isoniazid regimens range from 6 to 12 months. Here, we report a case of lung tuberculosis which developed two months after cessation of a 9-month INH prophylaxis in a 26-year-old man with ocular Behçet’s disease receiving infliximab treatment. This case highlights the necessity of close monitoring of tuberculosis in patients who undergo infliximab treatment.

Klinik Dergisi 2010; 23(2): 70-2.

Key Words: Infliximab, fever, tumor necrosis factor- α , pulmonary tuberculosis.

Giriş

İnfliksımab, romatolojik hastalıklarda kullanılan bir anti-tümör nekroz faktörü (TNF) ajandır (1). Önemli yan etkileri olarak maligniteler, gastrointestinal yan etkiler, otoimmün hastalıklar, hepatotoksisite, hematolojik yan etkiler ve ciddi infeksiyonlar sayılabilir (2). Ciddi infeksiyonların arasında tüberküloz reaktivasyonu da bulunmaktadır (3). TNF- α , bir proinflamatuvar sitokin olarak aktive T hücrelerinden ve makrofajlardan salınır (4). Bakteriyel yayılımın engellenmesini sağlayan granülomun oluşmasında gereklidir. Eksikliğinde tüberküloz gibi granülatöz infeksiyonlar ortaya çıkar (5).

Tüberküloz, uzun süren ateş nedeniyle başvuran hastalarda mutlaka ayırıcı tanıda yer alması gereken, Türkiye için önemli bir sağlık sorunudur (6). Bu yazıda, oküler tutulumlu Behçet hastalığı nedeniyle infliksımab tedavisine alınan bir hastada akciğer tüberkülozu gelişen bir olgu sunulmuştur.

Olgu

26 yaşındaki erkek hasta, katarakt operasyonu olmak üzere yatırıldığı göz hastalıkları kliniğinden 10 gündür özellikle akşamları yükselen ateş, terleme, halsizlik ve 1.5 ayda 4 kg kilo kaybı yakınmaları nedeniyle kliniği-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Nail Özgüneş, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kadıköy, İstanbul, Türkiye

Tel./Phone: +90 216 566 40 00 Faks/Fax: +90 216 566 40 23 E-posta/E-mail: nail_ozgunes@yahoo.com

doi:10.5152/kd.2010.21

mize nakledildi. Tüm taramaları yapıldıktan sonra odak bulunamayan bir hafta önce ampirik ampisilin-sulbaktam (4x1 gr) tedavisi başlanmış; fakat ateşi düşmemişti. Hastaya bir tıp fakültesinin göz hastalıkları bölümünde oküler tutulumlu Behçet hastalığı tanısı konulup bir yıl interferon kullanıldığı; bu tedaviden yarar görmediği için 11 aydan beri sekiz haftada bir 800 mg inflksimab uygulandığı; tüberkülin testi 11 mm bulunarak anti-TNF tedaviyle birlikte izoniazid (INH) 300 mg/gün profilaksisinin de başlandığı öğrenildi. Beş ay önce tüberkülin testi 20 mm olarak bulunmuş ve akciğer grafisinde tüberküloz lehine bir lezyon görülmemişti. İki ay önce de INH profilaksisi sonlandırılmıştı.

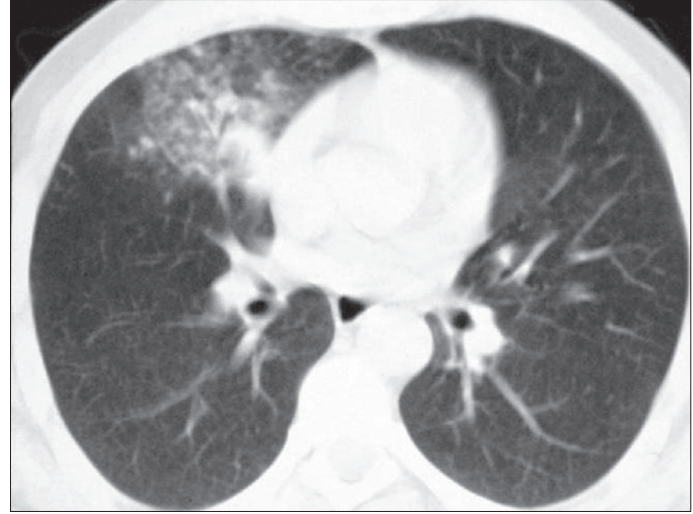
Genel durumu iyi olan hastanın öksürük ve balgam çıkarması yoktu. Bilinci açıktı; ikter ve döküntüsü yoktu. Ateşi 38°C, nabız 78/dakika, TA 130/80 mmHg ölçüldü. Fizik muayenesinde sol kolunda BCG aşı skarı vardı. Solunum sisteminde sağ tarafta akciğer seslerinde kabalaşma dışında karın, kardiyovasküler ve genitoüriner sistem muayeneleri normaldi. Lökosit 4700/mm³, hemoglobin 13.5 gr/dl, hematokrit % 40.9, trombosit 197 000/mm³, eritrosit sedimantasyon hızı 33 mm/saat, CRP 8.72 mg/dl bulundu. Hastanın hemokültür ve idrar kültürleri steril kaldı. PA akciğer grafisinde sağ hilusta dolgunluk dışında herhangi bir patoloji yoktu. Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde sağ alt lob superior segmentte konsolidasyon ve çevresinde nodüler infiltrasyon, paratrakeal ve sağ intra-pulmoner en büyüğü 1.5 cm çaplı birkaç adet lenf gangliyonu görüldü (Resim 1). Bu görünüm akciğer tüberkülozuyla uyumlu bulundu. İndüksiyona karşın balgam çıkaramayan hastadan Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyaması ve mikobakteri kültürü için materyal elde edilemedi.

Hastaya, klinik bulgular ve görüntüleme sonuçlarıyla akciğer tüberkülozu tanısı konuldu ve dördü antitüberküloz tedavi (INH 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, etambutol 1500 mg/gün, morfazinamid 3000 mg/gün) başlandı. Tedavisi ilk iki ay dördü, sonraki dört ay ikili (INH + rifampisin) olacak şekilde düzenlendi. Tedavinin 5. gününde hastanın ateşi düştü. Göz konsültasyonu sonucu hastanın inflksimab tedavisi sonlandırıldı. Behçet hastalığı tedavisinin azatiopirin ve kolşisin kombinasyonu ile sürdürülmesine karar verildi. Antitüberküloz tedavisinin ikinci ayı sonunda yinelenen toraks BT'sinde lezyonlarda gerileme olduğu görüldü. Biyokimyasal ve hematolojik incelemeler ve CRP normal olarak bulundu. Klinik belirtiler kayboldu. Altı aylık tedavinin sonunda yapılan kontrolde toraks BT'sindeki lezyonlar tümüyle düzelmişti.

İrdeleme

Behçet hastalığı kronik, inflamatuvar, multisistemik bir vaskülitir. Tanı ölçütleri olarak oral aft, genital ülserler, erythema nodosum, papülopüstüler döküntüler, göz tutulumu ve paterji testi pozitifliği sıralanabilir (1,7). Hastaların serum ve humor aquosus'taki TNF- α düzeylerinin yüksek bulunması ve TNF- α üreten hücrelerin hastalığın aktif dönemlerinde arttığı saptanması ve hayvan deneyleriyle TNF- α 'nın üveit gelişimindeki rolünün gösterilmesi, anti-TNF ajanların Behçet hastalığı tedavisinde kullanılmasına yol açmıştır (1,5,7).

İnflksimab, Behçet hastalığında en çok kullanılan anti-TNF ajandır (5,7). 1999 yılından beri Avrupa'da kullanımda olan, kimerik insan-fare monoklonal antikorudur (2,4). TNF-



Resim 1. Toraks bilgisayarlı tomografisinde sağ alt lob superior segmentte konsolidasyon ve çevresinde nodüler infiltrasyon, paratrakeal ve sağ intra-pulmoner en büyüğü 1.5 cm çaplı lenf gangliyonları.

α 'ya bağlanacak %25'lik bölümü fare, geri kalan %75'lik bölümü insan Ig₁ kaynaklıdır. İnflksimab, yüzeyinde TNF- α bulunan immün efektör hücrelere bağlanır ve bu hücreleri antikorla bağlı sitotoksikite yoluyla veya komplemana bağlı lizisle öldürür. IFN- γ salgılayan hücrelerin salgısını artırır ve böylelikle TNF- α salınımını azaltır (2,4,8,9). Behçet hastalığında inflksimab oküler inflamasyonu baskılamada çok etkili bulunmuş ve kalıcı retinal lezyonların oluşumunun engellenmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (1,5,7). 48 aya kadar uzayan izlemlerde, 3-10 mg/kg doz aralığında ve 1-23 uygulama sonunda görme keskinliği, inflamasyonun baskılanması, atak sayısı, maküler ödemin azalması ve steroid-immüno-supresif ajan kullanımının azalması gibi ölçütlerle değerlendirilmiş ve başarılı bulunmuştur (10).

İnflksimabın birçok yan etkisi arasında en önemlisi, latent *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonunun aktivasyonuna neden olmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yayımlanan bir çalışmada inflksimab alan hastalarda aktif tüberküloz gelişmesi sıklığı 53.8/100 000 olarak bildirilmiştir (9). Ülkemizde 25/100 000 olan insidansıyla tüberküloz önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (11). Gelişmekte olan ülkelerde tüm ölümlerin %7'si ve önlenbilir ölümlerin %26'sı tüberküloza bağlıdır (2,6,11). Tüberküloz basiliyle infekte kişilerin yaklaşık %10'unda yaşamlarının bir bölümünde latent tüberküloz aktivasyonu görülür ve bu reaktivasyon genellikle immün sistemin zayıflamasıyla ilgilidir. Reaktivasyon tüberkülozunda görüntülemelerde genellikle üst lob apikal-posterior ve alt lob superior segmentlerinde, kaviteli veya kavitesiz düzensiz asiner nodüler opasiteler görülür (2,3,6,12). Sunulan olguda toraks BT'sinde de sağ alt lob superior segmentte konsolidasyon ve nodüler infiltrasyon görülmüş, bu görünüm tüberküloz reaktivasyonu lehine değerlendirilmiştir. Klinik olarak ciddi tüberküloz şüpheli hastalarda tanısal testlerden olumlu sonuç edinilemese bile tedaviden tanıya gidilebilir (13). Ateşin, CRP'nin ve eritrosit sedimantasyon hızının düşmesi tanıyı destekler. Öksürüğü olmayan ve balgam çıkarma-

yan hastamızdan alt solunum yolu örneği elde edilememiştir. Bronkoalveolar lavaj yapılması da mümkün olmamış; toraks BT’de saptanan lenf gangliyonları mediastinal bölgede olduğu için patolojik inceleme de yapılamamıştır. Tanıya BT görüntüleri, akut faz reaktanlarının yüksekliği ve antitüberküloz tedaviye alınan yanıtla gidilmiştir.

İnfliksımabın potansiyel yararları göz önünde bulundurulduğunda, tüberküloz açısından gerekli taramalar yapıldıktan sonra tedaviye başlanabileceği belirtilmiştir (1). Türkiye’de BCG aşısı rutin aşılama programında bulunduğu için, aşıli kişilerdeki tüberkülin testi sonuçları değerlendirilirken, 6-14 mm’lik bir eritem ve indürasyonun varlığı, BCG aşısına bağlanır; 15 mm ve üzerindeki pozitiflik ise aktif infeksiyon lehine kabul edilir (6). İnfliksımab kullanılacak hastalarda, tüberkülin testinde 10 mm ve üzerinde pozitiflik saptandığında (aktif tüberküloz dışlandıktan sonra) 6, 9 veya 12 ay süreyle 300 mg/gün INH profilaksisi başlanmasının uygun olduğu bildirilmektedir. Tüberküloz gelişmesi, 12 aylık kullanımla %90 oranında, 6 aylık kullanımla %70 oranında engellenmektedir (1,5,7). On iki aylık kullanım rejiminde hasta uyumunda problemler yaşanabileceği bildirilmiştir (3). Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, anti-TNF tedaviye başlamadan önce INH ile latent tüberküloz infeksiyonunun tedavisine başlanmasını ve tedavinin 9 ay sürdürülmesini önermektedir (14). Japon kılavuzunda profilaksinin, anti-TNF verilmeden en az bir ay önce başlanan 300 mg INH’ın 9 ay boyunca kullanımı biçiminde olması önerilmektedir (15). Hirano ve arkadaşları (12)’nin Japonya’dan bildirdiği romatoid artritli, infliksımab kullanan olguda da 9 aylık INH profilaksisine karşı aktif akciğer tüberkülozu gelişmiştir. İngiliz Toraks Derneği’nin önerdiği profilaksi rejimi ise 6 ay süreyle INH ya da 3 ay süreyle INH + rifampisin biçimindedir (16).

Tedaviye son derece uyumlu olmasına ve 9 ay boyunca INH profilaksisi almasına karşı akciğer tüberkülozu gelişen olgumuzun da gösterdiği gibi tüberkülozun endemik olduğu bir ülke olarak Türkiye’de, toplum içinde aktif olarak yer alan kişilerde, önerilen en uzun profilaksi rejiminin (12 ay) uygulanmasının ve hastaların yakından izlenmesinin uygun olacağı kanısındayız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Tatlıcan S. Behçet hastalığı tedavisinde anti-TNF ajanlar. *Turk J Rheumatol.* 2009; 24(1): 27-38.
2. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44(6): 714-20.
3. Sichelidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(10): 1127-32.
4. Wallis RS, Ehlers S. Tumor necrosis factor and granuloma biology: explaining the differential infection risk of etanercept and infliximab. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 34(5 Suppl. 1): 34-8.
5. Pay S. Romatizmal hastalıklarda anti-TNF ilaç kullanımı. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2006; 26(4): 430-40.
6. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. *Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı.* Ankara: Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, 2003: 55-7.
7. Mat MC. Behçet hastalığının tedavisinde yeni yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi.* 2007; 3(9): 50-4.
8. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine.* 1995; 7(3): 251-9.
9. Mohan AK, Coté TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(3): 295-9.
10. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behçet’s disease: a 24-month follow up study. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(7): 1161-4.
11. Özkara Ş, Kılıçarslan Z, Öztürk F et al. Bölge verileriyle Türkiye’de tüberküloz. *Toraks Derg.* 2002; 3(2): 178-87.
12. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Ishikawa H, Ishiguro N. A case of lung tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab after antituberculosis chemoprophylaxis with isoniazid. *Mod Rheumatol.* 2009; 19(3): 323-8.
13. Yüce A, Şener A. Akciğer tüberkülozu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 832-49.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha - California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004; 53(30): 683-6.
15. Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. *Mod Rheumatol.* 2006; 16(2): 63-7.
16. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-α treatment. *Thorax.* 2005; 60(10): 800-5.