

Tümör Nekroz Faktör - α Tedavisi ve Bruselloz: Olgu Sunumu

Tumor Necrosis Factor- α Treatment and Brucellosis: Case Report

Serap Gürek, Şehriban Hocaoğlu, Serap Tomruk Sütbeyaz, Mehtap Aykaç Çebiççi

Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) inflamasyon mekanizmasında önemli bir yere sahip olduğundan anti TNF ajanlar pek çok inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. TNF- α 'nın bloke edilmesinin enfeksiyonlara yol açabilmesi bu tedavinin en önemli sorunlarından biridir. Bu olgu sunumunda romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında anti TNF tedavisi sonrası gelişen bruselloz hastalığı 2 ayrı olgu ile anlatılmıştır. Bruselloz hastalığı anti TNF tedavisi alan hastalarda özellikle endemik bölgelerde akılda olması gereken hastalıklardan biridir. Bu sayede erken tanı ve tedavi ile immünsüprese hastalarda hastalığın olumsuz sonuçları önlenmiş olur.

Anahtar sözcükler: Bruselloz, romatoid artrit, etanercept, adalimumab, ankilozan spondilit

ABSTRACT

Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) has an important part in inflammation so anti TNF agents are used in the treatment of many inflammatory diseases. TNF- α blocking of this therapy can lead to infections are serious challenges. In this case study in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis disease brucellosis disease developing after anti-TNF therapy has been described in two separate cases. Brucellosis disease in patients receiving anti-TNF therapy, especially in endemic areas should have in mind as an illness. In this way, early diagnosis and treatment of disease in immunocompromised patients with negative consequences can be avoided.

Keywords: Brucellosis, rheumatoid arthritis, etanercept, adalimumab, ankylosing spondylitis

Yazışma Adresi Corresponding Author

Serap Gürek
Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü,
Kayseri, Türkiye

E-posta: serapyunsuroglu@hotmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 14.05.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 21.07.2014

Giriş

Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), birçok hastalıkta inflamasyonun patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle son yıllarda TNF- α inhibitörleri, romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psöriazis, psöriatik artrit, crohn hastalığı gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (1). Anti TNF- α tedavisinin tüberküloz ve diğer fırsatçı enfeksiyonların gelişim riskini artırdığı iyi bilinmektedir. Anti TNF ajan başlanacak hastalarda tüberküloz gelişim riskini azaltmak amacıyla, rutin olarak tarama yapılmaktadır. Ancak diğer fırsatçı enfeksiyonlardan hangilerinde artmış risk olduğu ülkeden ülkeye değişmektedir.

Bruselloz, brusella bakterilerince oluşturulan zoonotik bir hastalıktır. Hayvanlardan insanlara bulaş, Türkiye gibi hastalığın endemik özellik taşıdığı ülkelerde sıklıkla pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimiyle olmaktadır. Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz kuşağı ülkelerde bruselloz sık görülmektedir ve önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (2-3).

Bruselloz pek çok organ ve sistemi etkilemesiyle farklı hastalıkları taklit edebilen klinik tablolara neden olabilir. Hastalığın lokal tutulum olarak en sık osteoartiküler bruselloza neden olduğu bilinmektedir. Farklı çalışmalarda osteoartiküler komplikasyon sıklığı %20-69 arasında bildirilmiştir (4).

Bu olgu sunumunda, romatoid artrit tanısı ile 24 ay boyunca anti TNF (adalimumab) kullanan ve ankilozan spondilit tanısı ile 1 ay anti TNF (etanercept) kullanan hastalarda bruselloz gelişimi iki ayrı olgu ile tartışılacaktır.

Olgu 1

47 yaşında ev hanımı, kadın hasta yaklaşık 15 gündür devam eden yaygın eklem ağrısı, halsizlik, bel ağrısı ve akşamları ateş yükselmesi şikâyeti ile fizik tedavi kliniği romatoloji polikliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde; yaklaşık 20 yıldır romatoid artrit tanısı ile takipte olduğu ve 2 yıldır adalimumab tedavisi kullandığı öğrenildi. Sistem sorgulamasında; geçirilmiş enfeksiyon, gastroenterit, oral veya genital aft, öksürük, balgam, gece terlemesi tariflenmiyordu. Eşlik eden sistemik başka bir hastalığı yoktu. Bel ağrısına yönelik sorgulamada; daha önceden de bel ağrısının olduğu ve bel fitiği teşhisi aldığı öğrenildi. Bu dönemde ağrılarının istirahatle rahatladığı, ancak şu anda ağrılarının sürekli olduğu, istirahat esnasında ağrısının devam ettiği öğrenildi.

Fizik muayenesinde, TA 120/70 mmHg, nabız 76/dk, ateş 37°C derece idi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Bel muayenesinde; lomberde bilateral yoğun adele spazmı ve paraspinöz hassasiyeti mevcuttu. Bel hareketleri; öne fleksiyon ve lateral fleksiyonları kısıtlı ve ağrılıydı. Düz bacak kaldırma testi, Laseque testi, Fabere, Fadır, sakroiliak kompresyon testleri negatifdi. Eklemlerinde şişlik, kızarıklık bulunmamaktaydı. VAS (görsel ağrı skalası) 8 idi.

Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre 6460U/L, hemoglobin 12.0gr/dL, C-reaktif protein(CRP) 124mg/L, sedimentasyon 21mm/h, RF 63.2IU/ml, DAS28 (hastalık aktivite skoru) 3.01 (düşük hastalık aktivitesi) idi. Tüberküloz deri testi 5mm den küçüktü ve hepatit serolojisi negatifti. Rose bengal pozitif, Brusella tüp aglütinasyon testi 1/320 pozitif olarak geldi. Ayrıca bruselloza bağlı spondilodiskit ön tanısı ile lomber manyetik rezonans görüntüleme istendi. Lomber manyetik rezonans görüntüleme sonucunda inflamatuvar tutulum saptanmadı ve lomber spondiloz ile uyumlu olarak geldi (Şekil 1). Hasta bu bulgularla enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edildi. Hastaya bruselloz tanısı ile streptomisin ve tetrasiklin 2'li antibiyoterapi başlandı. Adalimumab tedavisi kesildi. Antibiyoterapi başlangıcından 15 gün sonra kontrolünde hastanın bel ağrısı azalmış olup VAS 5'e gerilemişti. Hastanın 6. hafta kontrolünde VAS 4, kas iskelet sistem muayenesi normaldi. Enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edilerek tetrasiklin tedavisine devam etmesine karar verildi. Bu dönemdeki sedimentasyon 59mm/h, CRP 23.5 mg/L olarak geldi. Hastaya romatoid artrit tedavisi için metotreksat 10mg/hafta ve meloksikam 7.5mg/gün başlandı ve mevcut tedaviye devam etmesi ve poliklinik kontrolü önerildi.

Olgu 2

38 yaşında, kasap olarak çalışan erkek hasta sağ kalça ağrısı ve ağrı nedeniyle yürüyememe şikâyeti ile fizik tedavi polikliniğimize başvurdu. Yaklaşık 4 yıldır Ankilozan Spondilit tanısıyla takip edilen hastaya iki ay öncesinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ve DMARD (hastalık modifiye edici ilaç) tedavisine yanıt vermediği için etanercept başlanmış olduğu öğrenildi. Hasta bir ay etanercept tedavisi kullandıktan sonra testislerinde şişlik oluşması nedeniyle etanercept tedavisinin sonlandırıldığı ve yapılan üroloji konsültasyonu sonucu orşit tanısı ile medikal tedavi başlandığı öğrenildi. Hasta gece ağrısı olduğunu ve bu ağrısı nedeniyle zaman zaman uykudan uyandığını belirtti. Ayrıca özgeçmişinde; 20 yıl önce polio geçirmiş olduğu ve sol ayaktan tendon uzatma operasyonu yapıldığı öğrenildi.

Hastanın etanercept tedavisi sonlandırıldıktan 1 ay sonra polikliniğe başvurduğundaki fizik muayenesinde sistemik değerlendirmesi normaldi. Lökomotor sistem muayenesinde hasta ayakta güçlükle durabiliyor ve çok şiddetli sağ kalça ağrısı nedeniyle yürüyemiyordu. Solda pes kavusu (polio sekeli) mevcuttu. Kas iskelet sistemi muayenesinde şiş ve hassas eklemi yoktu. Sağ kalça fleksiyonu ve eksternal rotasyonu ileri derecede ağrılı açıktı. VAS 10 idi. El - yer mesafesi 45cm, Modifiye Schober testi 3cm, Fabere, Mennel, Ganslen testleri sağda pozitif olarak değerlendirildi. Göğüs ekspansiyonu 2cm, tragus-duvar mesafesi 14cm, oksiput - duvar mesafesi 5cm olarak ölçüldü. Hastanın nörolojik muayenesinde sol alt ekstremitede plantar fleksörler 4/5, kalça fleksörleri 4/5, kalça ekstansörleri 4/5, uyluk fleksörleri 4/5, uyluk ekstansörleri 4/5 idi (poliomyelit sekeli). Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) 6.9, Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI) 9.5 olarak hesaplandı.

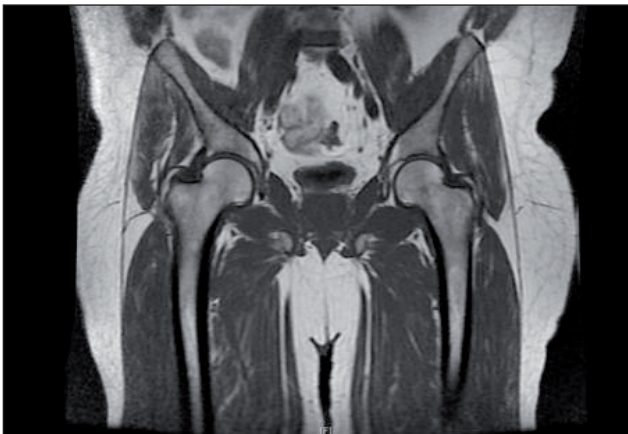


Şekil 1. Lomber manyetik rezonans görüntüleme (olgu 1).

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde; beyaz küre sayısı 9050/UI, sedimentasyon 38 mm/h, CRP 27,9 mg/L, Rose bengal pozitif, tüp aglutinasyon testi 1/80 gelmesi üzerine brusella enfeksiyonu düşünülerek enfeksiyon hastalıkları bölümü ile konsülte edildi. Tüp aglutinasyon titresi düşüklüğü kısa süre önce orşit nedeniyle kullandığı ciprofloksasine bağlandı ve hastaya bruselloz nedeniyle medikal tedavi olarak streptomisin 1gr / gün/i.m 1*1, tetrasiklin 100 mg 2*1, rifampisin 300 mg 1*2 tedavisi başlandı. Brusella enfeksiyonuna bağlı kalça artriti veya spondilodiskit olup olmadığını değerlendirmek amacıyla manyetik rezonans görüntüleme (MR) brusella enfeksiyonuna yönelik tutulum saptanmadı (Şekil 2). Brusella tedavisi başladıktan 15 gün sonra hastanın kontrol değerlendirilmesinde kalça ağrısı azalmıştı ve çift koltuk değneği ile ambule olabiliyordu. Yapılan fizik muayenesinde; sistemik değerlendirmesi normaldi. Kas iskelet sistemi muayenesinde şiş ve hassas eklemi yoktu. Lomber eklem hareket açıklığı her yöne minimal ağrılı açıktı. Sağ kalça hareketleri eksternal rotasyonu minimal kısıtlı ve ağrılı iken diğer kalça hareketleri açık ve ağrısızdı. VAS 10'dan 6'ya gerilemişti. El yer mesafesi 44cm, göğüs ekspansiyonu 2cm, tragus-duvar mesafesi 13cm, oksiput - duvar mesafesi 5cm, modifiye Schober testi 4cm olarak değerlendirildi. Fabere testi sağda pozitif, Mennel ve Gaenslen testleri negatifti. BASDAİ 3.2 ve BASFI 5.0 olarak değerlendirildi. Laboratuvar testleri; sedimentasyon 17 mm/H, CRP 25,7 mg/L, beyaz küre sayısı 6,840/UI, brusella tüp aglutinasyon 1/80 pozitif olarak geldi. Hastanın bruselloz tedavisine devam edip, ankilozan spondilite yönelik nonsteroid antiinflamatuvar ilaç tedavisi verilerek poliklinik kontrolüne çağrıldı.

Tartışma

TNF- α geni 6. kromozomda yerleşiktir (6p21.3) ve başlıca aktif makrofajlar, naturel killer hücreleri ve T lenfositler tarafından eksprese edilirler (5). TNF- α , akut faz reaksiyonunu uyararak bir proinflamatuvar sitokindir.



Şekil 2. Kalça manyetik rezonans görüntüleme (olgu 2).

Apoptotik hücre ölümünü ve inflamasyonu indükler, tümör gelişimini ve viral replikasyonu engeller. Aktive makrofajlardan ve T hücrelerinden transmembran prekürsör proteini olarak sentezlenir. TNF- α , inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, interferon beta, IL-6, IL-8) salınımını uyarır, bir seri kritik kemokinin artışına yol açar (MCP-1, MIP-2, RANTES, MIP-1 α) ve ayrıca endotel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin) güçlü bir aktivatörüdür. TNF- α 'nın bu fonksiyonları, inflamatuvar reaksiyonlarla ilgili olayların başlamasını ve sürdürülmesini düzenler (6-7).

Anti-TNF- α tedavisinin enfeksiyonlara karşı yatkınlık geliştirdiği birçok klinik çalışmada ve meta-analizde gösterilmiştir (8-9). İlk çalışmalardan biri Listing ve ark tarafından yapılan Almanya verisidir. Bu çalışmada, 928 biyolojik ajan (etanersept, infliksimab ve anakinra) kullanan olgunun verisi değerlendirildiğinde kontrollere karşı 2 misline yakın artmış bir enfeksiyon sıklığı bildirilmiştir. Bu çalışmada enfeksiyonların sıklıkla üst ve alt solunum yolu, idrar yolu ve yumuşak dokularda yerleşmeye eğilimli olduğu bildirilmiştir (10). RA'lı ve biyolojik ajan kullanan 8,395 hastanın değerlendirildiği Kuzey Amerika verisinde ise enfeksiyon yerleşim yerlerinin Listing ve ark.'nın verisiyle benzer olduğu, fırsatçı olmayan minör enfeksiyon sıklığının %28 olduğu gösterilmiştir (11-12).

Bruselloz, vücuttaki tüm organları tutabildiğinden çok çeşitli klinik tablolara yol açmaktadır. Hastalar en sık ateş yüksekliği, halsizlik, terleme, eklem ağrıları, iştahsızlık yakınmalarıyla başvururlar. Bruselloza bağlı gelişen klinik tablolar arasında menenjit, endokardit, artrit, hepatit, epididimo-orşit, spondilit ve periferik nöropati sayılabilir. Olgu serileri osteoartiküler tutulum yönünden incelendiğinde, sakroiliit, periferik artrit, spondilit, paraspinal apse, bursit, osteomyelit gibi tablolarla ortaya çıkabilmektedir (4).

Brusella bakterisi vücuda ilk alındığında polimorfonükleer ve mononükleer lökositler tarafından fagosite edilir. İntrasellüler ortamda yaşamını sürdürür ve ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde yaptıktan sonra hematogen yayılımla retikulo-endotelial sistem elemanlarının bol bulunduğu doku ve organlara yerleşir. Brusella mikroorganizmaları, büyük eklem ve vertebralarda da yerleşerek buralarda bir dizi patolojik değişikliklere neden olurlar. Bilindiği gibi brusella enfeksiyonunda TNF alfa makrofaj birikimine, aktivasyon ve granulom oluşumuna neden olmaktadır (13). Anti TNF kullanımı da bu mekanizma üzerinden bruselloz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Literatürde anti TNF kullanımına bağlı bruselloz gelişimi ile ilgili olarak 3 olgu bulunmaktadır. Birinci olarak Jimenez ve ark. tarafından 4 yıl önce bruselloz geçirip tedavi gören romatoid artritli

hastanın üçüncü doz infliksimab tedavisinden sonra brusella enfeksiyonunun reaktive olduğu gösterilmiştir. Bu vaka sunumunda brusella hikayesi olan hastaların anti TNF tedavisi süresince brusella enfeksiyonu açısından dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır (14).

İkincisi Papagoras ve arkadaşlarının yaptığı olgu sunumunda 6 ay infliksimab kullanan psöriatik artritli hastada brusella enfeksiyonu sunulmuştur (15). Bir diğer vaka da Akgül Ö. ve ark. romatoid artritli hastada infliksimab kullanımı sonrası brusella enfeksiyonu olgusunu tartışmışlardır. (16). Görüldüğü gibi brusella yan etki olarak her üç vakada da infliksimab tedavisi sonucu ortaya çıkmıştır ancak bizim vakalarımızda adalimumab ve etanercept tedavisi sonrası görülmüştür. Mevcut literatürde her iki anti TNF (adalimumab, etanercept) ilaç kullanımı sonrası brusella enfeksiyonu henüz bulunmamaktadır.

Her iki olgumuzun da anti TNF tedavileri başka merkezde başlandığı için tedavi başlamadan önce yapılan brusellaya yönelik araştırmaların detayları net değildir. Ancak ilk olgumuzun geçmişe yönelik laboratuvar tetkikleri incelendiğinde adalimumab ile tedavi devam ediyorken brusella enfeksiyonu gelişmeden 9 ay önce bakılan rose bengal ve brusella tüp aglütinasyon testleri negatif idi. Bu durum hastamızda brusella enfeksiyonunun anti TNF gibi immunsüpresan ilaç kullanımı ile tetiklenmiş olabileceğini düşündürmektedir. İkinci olgumuzda ise iki ayrı konu bizi düşündürmüştür. Bunlardan ilki; başlangıç brusella titresinin bruselloz tanısı koymak için düşük olması idi. Ancak bu durum etanercept tedavisi başladıktan sonra gelişen orşit tablosu nedeniyle kullanılan ve aynı zamanda bruselloz tedavisinde de yeri olan siprofloksasin kullanımına bağlanmıştır. İkinci konu ise; etanercept tedavisi başka bir merkezde başlanmış olup, hastanın tedavi öncesi tüp aglütinasyon titreleri bilinmemektedir. Bu durum Anti TNF kullanım süresi kısa olduğu için gelişen brusellozun anti TNF tedaviye bağlı olup olmadığı konusunda tereddüte neden olmaktadır. Ancak anti TNF kullanımı süresi bir ay gibi kısa bir süre de olsa, brusella enfeksiyonunun tetiklenebileceği bilinmektedir. Bruselloz başlangıcı sessiz veya akut gürültülü olabilir, inokülasyondan sonra 2-4 hafta içerisinde semptomlar başlayabilir (17). Olgumuzda TNF inhibitörü başlandığında inokülasyon döneminde olup daha sonra hastalık aktif hale gelebildiği gibi, mesleği itibarı ile bruselloz için artmış riski olduğundan latent durumda olan bruselloz aktifleşmiş de olabilir.

Sonuç olarak, literatürdeki mevcut olgular göz önüne alındığında ülkemiz gibi endemik bruselloz görülen bölgelerde anti TNF tedavi planlanan hastalar bruselloz yönünden sorgulanmalı ve takiplerinde semptom ve bulguları dikkatle değerlendirilmelidir. Böylece erken

tanı ve tedavi ile immunsüprese hastalarda brusella enfeksiyonunun olumsuz sonuçları ile karşılaşmamız oluruz. Ayrıca bruselloz için mesleki artmış riski olan hastalar daha dikkatli takip edilmeli, gerek direkt temastan kaçınmaları gerekse beslenmelerinde pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

Kaynaklar

1. Melike Kalfa, Kenan Aksu. Treatment with tumor necrosis factor-alpha antagonists and infections. RAED Dergisi 2011;3(3-4):49-56
2. Joung EJ, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Brucella Species. In: Principles and practise of infectious diseases. 2010;2921-25
3. Doğanay M, Meşe EA. Bruselloz. In: Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. Nobel Tıp kitapçevleri İstanbul, 2008; 897-909 .
4. Hizel K, Güzel O, Dizbay M, Karakuş R, Şenol E, Arman D, Aktas F, Ulutan F. Age and duration of disease as factors affecting clinical findings and sacroiliitis in brucellosis. Infection 2007 Dec;35(6):434-7.
5. Oppenheim J, Feldmann M. Cytokine reference. San Diego: Academic Press; 2000.
6. Fiynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor alpha is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice. Immunity 1995; 2: 561-72.
7. Roach DR, Bean AG, Demangel, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. J Immunol 2002; 168: 4620-27.
8. Li S, Kaur PP, Chan V, et al. Use of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis G a retrospective record review of patients. Clin Rheumatol 2009; 28: 787-91.
9. Jassal MS, Bishai WR. The risk of infections with tumor necrosis factor- α inhibitors. J Clin Rheumatol 2009;15:419-26.
10. Listing J, Strongfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis Rheum 2005; 11: 3403-12
11. Kremer J. The CORRONA database. Ann Rheum Dis 2005; 64(5 suppl 4): iv37-iv41.
12. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. Ann Rheum Dis 2010; 69: 380 6.
13. Refik M, Mehmet N, Durmaz R Cytokine profile and nitric oxide levels in sera from patients with brucellosis. Braz J Med Biol Res 2004; 37: 1659-63.

14. Jimenez FG, Colmenero JD, Irigoyen MV. Reactivation of brucellosis after treatment with infliximab in a patient with rheumatoid arthritis. *J Infect.* 2005; 50: 370-1.
15. Papagoras CE, Argyropouliou Mi, Vouigari PV, Vrabie I, Zikou AK. A case of Brucella spondylitis in a patient with psoriatic arthritis receiving infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jan-Feb; 27(1): 124-7.
16. Akgul O, Ozgocmen S. Infliximab and brucellosis: not the usual suspects, this time. *Mod Rheumatol.* 2011 Jun; 21(3): 313-5.
17. Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th Edition. 2010, 2962.