

Etanersept tedavisi altında gelişen paradoksal pulmoner sarkoidoz: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

PARADOXICAL PULMONARY SARCOIDOSIS UNDER ETANERCEPT TREATMENT: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Sadettin USLU¹, Semih GÜLLE¹, Naciye Sinem GEZER², Sermin ÖZKAL³, Fatoş ÖNEN¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Tümör nekroz faktörü inhibitörü (TNFi) tedavileri günümüzde birçok romatizmal hastalıkta en önemli tedavi basamaklarından birini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, bu ajanların kullanımının birçok paradoksal otoimmün hastalığın gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu vaka sunumunda etanersept tedavisi altında paradoksal sarkoidoz gelişen hastayı güncel literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık. Psöriatik artrit (PsA) tanısı ile 3 yıldır etanersept (50 mg/hafta subkutan) kullanan 40 yaşındaki erkek hastanın akciğer görüntülemesinde mediastinal lenfadenopati ve her iki akciğer alanında santral yerleşimli nodüller saptandı. Lenf bezi biopsi sonucu non kazeifiye granüloamatöz inflamasyon saptandı. Asemptomatik paradoksal sarkoidoz olarak kabul edilen hastanın etanersept tedavisi sonlandırıldı. Hastanın 6. ay takibinde PsA klinik aktivite skorlarında artış saptandı. Bu nedenle hastaya İnterlökin 17A inhibitörü (anti-IL17A) olan sekükinumab tedavisi başlandı. Hastanın birinci yıl takibinde mediastinal lenf nodlarında tama yakın regresyon izlendi. TNFi tedavisi sırasında paradoksal sarkoidoz gelişen hastalarda mevcut TNFi tedavisinin kesilmesinin ve sekükinumab (anti-IL-17A) veya diğer TNFi tedavilere geçilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: psöriatik artrit, etanersept, TNFi, anti-IL17A, sekükinumab, paradoksal sarkoidoz

ABSTRACT

Tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) therapies are currently one of the most important treatment options in rheumatic diseases. However, the use of these agents has been shown to be associated with the development of paradoxical autoimmune reactions. In this case report, we aimed to discuss the patient who developed paradoxical sarcoidosis under etanercept treatment in the light of current literature. Mediastinal lymphadenopathy and central located nodules in both lungs were detected in the 40-year-old male patient who had been using

Semih GÜLLE

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı 35340 İzmir/Türkiye

orcid.org/0000-0001-8679-2130

etanercept (50 mg/week subcutaneously) for 3 years with the diagnosis of psoriatic arthritis (PsA). Lymph node biopsy revealed non-caseified granulomatous inflammation. The patient was diagnosed as asymptomatic paradoxical sarcoidosis and etanercept treatment was stopped. PsA clinical activity scores of patient were increased during the 6th month follow-up. Therefore, secukinumab, interleukin 17A inhibitör (anti-IL17A), was started. Nearly complete regression of mediastinal lymph nodes was observed in the first year follow-up of the patient. We think that the discontinuation of TNFi treatment and secukinumab (anti-IL17A) or other TNFi agents can be used safely in patients who develop paradoxical sarcoidosis during TNFi treatments.

Keywords: psoriatic arthritis, etanercept, TNFi, anti-IL17A, secukinumab, paradoxical sarcoidosis

Sarkoidoz patogenezinde granülom oluşumuna yol açan ilk süreçler Th1 hücrelerin lokal olarak çoğalmasını ve karşılıklı olarak Th2 hücrelerinin baskılanmasını içerir. Granülom oluşumunun erken evresinde Interlökin-1 (IL-1) ve Interferon- gamma (IFN-gamma) ön planda etkin iken, Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) yolağı granülom inflamasyonunda önemli bir role sahiptir. Yapılan birçok çalışmada TNF-alfa/IFN-gamma imbalansının sarkoidozun progresyonu ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (1–3).

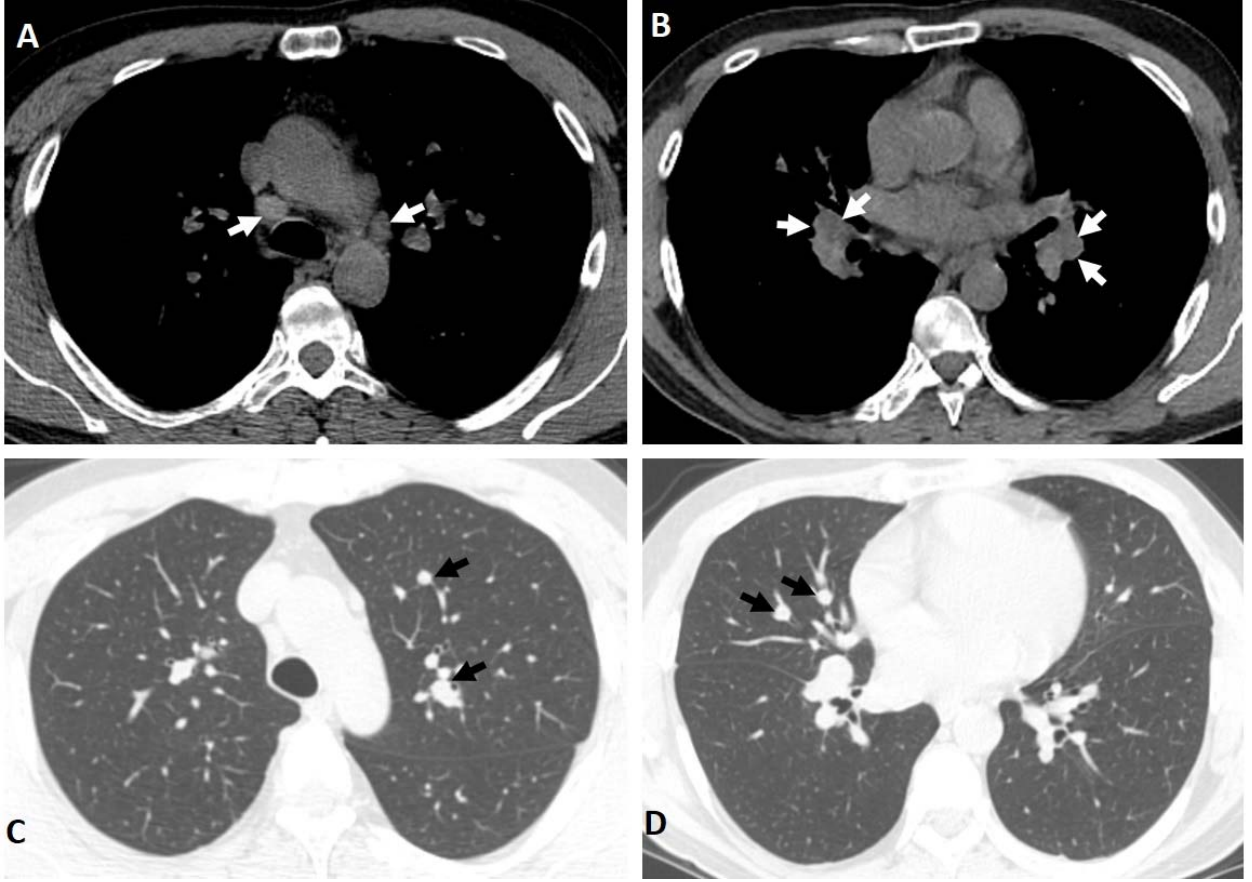
Son yıllarda, artan sıklıkta kullanılan TNFi tedavileri paradoksal sarkoidoz benzeri reaksiyonlar konusunda artan bir farkındalığa neden olmuştur (1, 4, 5). Bu olgu sunumunda psöriatik artrit (PsA) nedeni ile etanercept tedavisi verilen hastada paradoksal sarkoidoz gelişimini ve takibinde PsA için kullandığımız anti-IL17A (sekükinumab) tedavisinin sonucunu paylaşmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

PsA (aksiyel ağırlıklı) tanısı ile takip edilen 40 yaşında erkek hasta TNFi [etanersept, 50 mg/hafta, subkutan (s.c.)] tedavisini üç yılı aşkın süredir kullanmaktaydı. Biyolojik tedavi hazırlığında yapılan Postero-anterior Akciğer Grafisi (PAAC) direkt görüntülemesi normal saptanan ve tüberkülin cilt testi (PPD) 6*8 mm endurasyon saptanan hastaya 9 ay süre ile izoniazid (INH) 300 mg günde bir profilaksisi

uygulanmıştı. Solunum sistemi ile ilgili semptomu olmayan hastanın düzenli şekilde yapılan romatoloji biyolojik ilaç polikliniği takiplerinde çekilen PAAC grafisinde bilateral hiler genişleme izlendi. Hastanın sorgulamasında dispne, kuru öksürük, ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi yakınması yoktu. Fizik muayenesinde özellik saptanmadı. Solunum fonksiyon testleri (SFT) normaldi. Tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikleri, tam idrar tetkiki normaldi. Kan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeyi: 49 U/mL (N: 8-52 U/mL) saptandı.

Hastanın çekilen yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) görüntülemesinde bilateral mediastinal lenfadenopati ve her iki akciğerde santral yerleşimli nodüller saptandı (Şekil 1) Hastanın çekilen Pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi (PET-BT) görüntülemesinde her iki akciğerde izlenen multipl nodüler lezyonlarda (SUVmax: 8,1) ve bilateral hiler lenfadenopatilerde artmış Florodeoksiglukoz (FDG) (SUVmax: 12,8) tutulumları saptandı (Şekil 2). Göğüs cerrahisi kliniği tarafından mediastinoskopi ile yapılan eksizyonel lenf bezi biyopsisinin patolojik incelemesi non-nekrotizan granülomatöz inflamasyon ile uyumlu saptandı. Hastada mevcut tablo TNFi ilişkili paradoksal sarkoidoz olarak değerlendirildi ve etanersept tedavisi kesildi. Asemptomatik sarkoidoz (Evre 1) düşünülen hastaya göğüs hastalıkları kliniği tarafından sarkoidoz için ek tedavi verilmedi.



Şekil 1: Aksiyal kontrastsız BT kesitlerinde genişlemiş mediastinal (A) ve hiler (B) lenf nodları ile multipl sayıda pulmoner nodüller (C ve D) izlenmektedir.



Şekil 2: PET-BT görüntülerinde genişlemiş mediastinal ve hiler lenf nodları ile pulmoner nodüllerde artmış FDG tutulumu izlenmektedir.

Etanersept tedavisi kesilerek izlenen ve sarkoidoz kliniği regrese olan hastada altıncı ay takibinde psöriatik artrit için yüksek hastalık aktivitesi saptanması üzerine hastaya anti IL-17 A blokeri (sekükinumab) başlandı. Hastanın kontrolünde SFT ve kan ACE düzeyi normal saptandı, kontrol HRCT'sinde mediastinal ve hiler lenf nodlarında tama yakın regresyon izlendi.

TARTIŞMA

TNFi tedavileri, romatoid artrit, spondiloartrit, Crohn hastalığı ve PsA gibi birçok kronik inflamatuvar hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda TNFi kullanılan hasta sayısındaki artışa paralel şekilde ilaç ilişkili istenmeyen önemli yan etkiler de bildirilmektedir (6, 7).

TNF-alfa; sarkoidozda granülom oluşumunda anahtar sitokin olup yapılan birçok çalışmada inflamasyonun şiddetlenmesinde, granülomların oluşmasında ve devamında önemli bir role sahiptir (2). Bu verilere dayanarak TNFi ajanları olan infliksimab ve adalimumab tedavilerinin refrakter sarkoidoz tanılı hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ciddi pulmoner sarkoidoz tanılı olgularda etanersept ile iyi tedavi yanıtlarının bildirildiği çalışmalar da mevcuttur (8, 9).

TNFi tedavisi kullanılan hastaların sitokin dengelerinde önemli değişimler meydana gelmektedir. Massara ve ark.(10) uzun süreli TNF-alfa baskılanmasına bağlı sitokin dengesizliğinin paradoksal reaksiyonlara yol açtığını belirtmiştir. TNF-alfa /IFN-gamma dengesindeki bozulmalar ise otoantijenlerin üretimini hızlandırmakta ve paradoksal reaksiyonların gelişimine yol açmaktadır (11, 12).

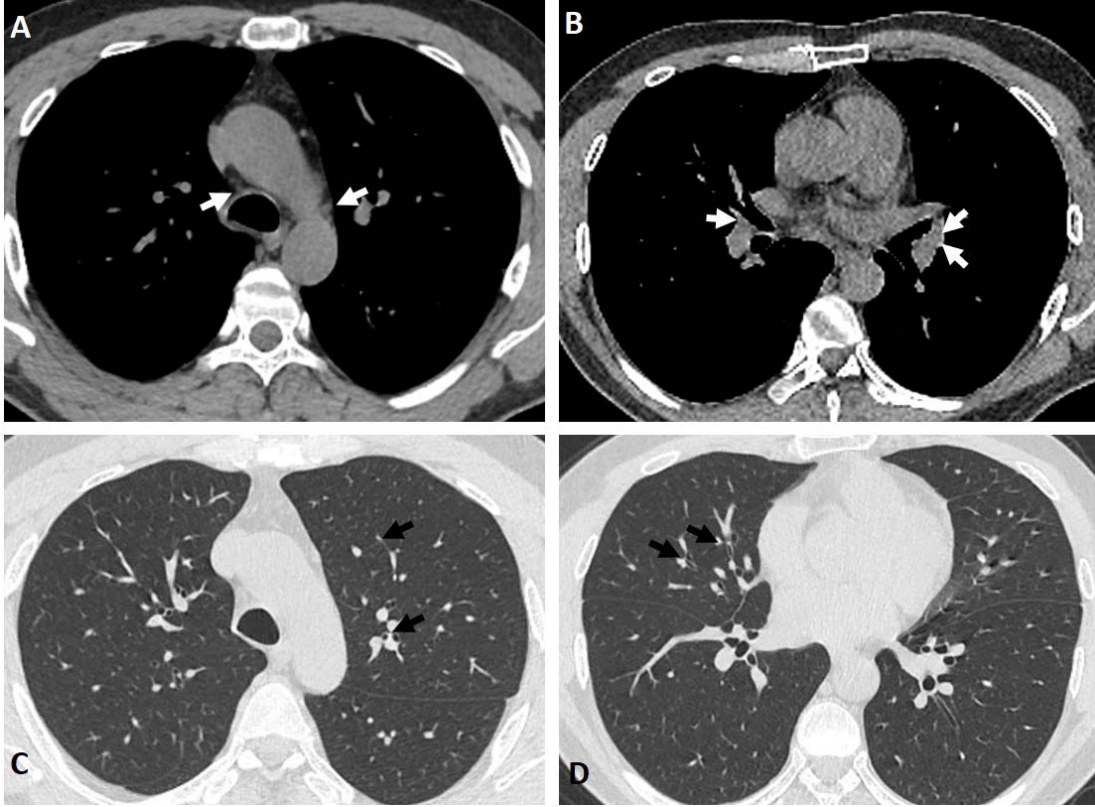
TNFi tedavisi altında sarkoidoz benzeri lezyonların gelişimi nadirdir. Daien ve ark.(3) yaptıkları bir vaka derlemesinde bu oranın tahmini 1:2800 olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, sarkoid benzeri reaksiyonlar infliksimab ve adalimumab gibi monoklonal TNFi ile yapılan tedaviler sırasında da rapor edildiğinden sınıf etkisi ve diğer farklı mekanizmalar da akla gelmektedir (13, 14).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise paradoksal sarkoidoz gelişen vakaların çoğunda sorumlu TNFi olarak

etanersept öne çıkmaktadır (15, 16). Bu durum etanerseptin çözünür reseptör füzyon proteini olması açıklanabilir. Etanersept, IFN-gamma'nın T hücre üretimini artırabilir ve monoklonal anti-TNF-alfa antikoları, IFN-gamma üretimini artıran Th1/Th2 oranında artışa neden olabilir. Granülom oluşumunda önemli bir sitokin olan aktif IFN-gamma üretimi sarkoid benzeri reaksiyonların gelişimine katkıda bulunur. Etanersept ile TNF-alfa inhibisyonu sınırlı olup sadece çözünür haldeki TNF-alfa'ya bağlanmaktadır (17). Bu sınırlı blokaj, akciğer ve cilt gibi TNF-alfa'nın görece daha düşük konsantrasyonda olduğu alanlarda yeniden dağılımına yol açabilir (18, 19).

Özyılmaz ve ark.(20) romatoloji kliniğinde etanersept tedavisi kullanan 336 hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada sadece 1 kadın hastada (%0,3) etanersept tedavisinin 14. ayında sarkoidoz geliştiğini ve etanersept tedavisinin kesilmesinin ardından ilaçsız izlemde spontan regresyon izlendiğini bildirmişlerdir.

Paradoksal sarkoidoz tanılı hastalarda sorumlu ilacın kesilmesinin ardından klinik ve radyolojik bulguların gerilemesi beklenir (5, 14). Bazı hastalarda sarkoidoz tutulumunun ciddiyetine göre sistemik kortikosteroid tedavisi gerekebilir (5, 21). Sunduğumuz hastada pulmoner parankim tutulumu olmadığı için TNFi tedavisi kesilerek izleme alınmasının ardından sarkoidoz için ek tedavi verilmedi. Hasta için 1 yıl sonra yapılan kontrol görüntülemelerinde klinik ve radyolojik regresyon izlendi (Şekil 3).



Şekil 3: TNFi kesilmesinden sonraki 1 yıllık izlemde çekilen kontrastsız toraks BT kesitlerinde mediastinal lenf nodlarında regresyon (A ve B) ve pulmoner nodüllerde kaybolma (C ve D) izlenmektedir.

Paradoksal sarkoidoz nedeni ile TNFi tedavisi kesilen hastalardan bir kısmında yüksek hastalık aktivitesi nedeni ile yeniden biyolojik tedavi ihtiyacı oluşabilmektedir. Bu konuda yeterli veri bulunmamakla birlikte TNFi ilaçların sınıf etkisi göz önüne alınarak farklı immünolojik yollar üzerinden etkili ilaçların tercih edilmesi önerilmektedir (3). Toussirot ve ark.(22) ankilozan spondilit tanılı hastada farklı bir TNFi olan sertolizumab kullanımı sırasında gelişen renal sarkoidoz benzeri durumda TNFi kesilmesinin ardından başlanan sekükinumab tedavisi ile altı aylık sorunsuz izlemine sunmuşlardır. Bu durum daha önce yapılan bir çalışmada sekükinumab kullanımı sırasında tüberküloz gelişim riskinin TNFi ilaçlara oranla daha az oranda olması ve bu durumun sarkoidoz gelişimindeki immünolojik mekanizma ile benzer olması ile açıklanabilmektedir (23). Biz de PsA tanılı hastamızda yüksek hastalık aktivitesi

saptanması nedeni ile TNF-alfa yolağından farklı şekilde etki gösteren anti-IL17A (sekükinümab) tedavisini uyguladık.

Sonuç olarak, TNFi tedavisi sırasında paradoksal sarkoidoz gelişebilmektedir. Bu koşullarda, sarkoid reaksiyonun gelişmesinde temkinli izlem esastır ve klinisyen bu olası sorunun farkında olmalıdır. Paradoksal sarkoidoz gelişen hastalarda PsA yüksek klinik aktivite skorları olması nedeni ile biyolojik tedavi ihtiyacı durumunda anti IL-17A tedavisinin iyi bir seçenek olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla sayıda hasta katımlı, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cuchacovich R, Hagan J, Khan T, Richert A, Espinoza LR. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-

- α -blockade-induced hepatic sarcoidosis in psoriatic arthritis (PsA): case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2011;30(1):133–7.
2. Ziegenhagen MW, Muller-Quernheim J. The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. *J Intern Med.* 2003;253(1):18–30.
 3. Daien CI, Monnier A, Claudepierre P, Constantin A, Eschard J-P, Houvenagel E, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology.* 2009;48(8):883–6.
 4. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis Appearing During Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapy: A New “Class Effect” Paradoxical Phenomenon. Two Case Reports and Literature Review. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):313–9.
 5. Mengi G. A Rare Adverse Effect of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Therapy: Sarcoidosis. *Arch Rheumatol.* 2017;32(1):67–70.
 6. Haraoui B. Differentiating the efficacy of the tumor necrosis factor inhibitors. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(5):7–11.
 7. Dogra S, Khullar G. Tumor necrosis factor- α antagonists: Side effects and their management. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol.* 2013; 79(7):35.
 8. Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, et al. Etanercept for the Treatment of Stage II and III Progressive Pulmonary Sarcoidosis. *Chest.* 2003;124(1):177–85.
 9. Jamilloux Y, Cohen-Aubart F, Chapelon-Abric C, Maucort-Boulch D, Marquet A, Pérard L, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study of 132 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):288–94.
 10. 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(4): 313-9.
 11. Cleynen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(9):496–503.
 12. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, Belkhdja C, Demaria O, Navarini AA, et al. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun.* 2018;9(1):25.
 13. Roux CH, Brocq O, Leccia N, Giacchero D, Breuil V, Albert C, et al. New-onset psoriatic palmoplantar pustulosis following infliximab therapy: a class effect? *J Rheumatol.* 2007; 34(2):434–7.
 14. Toussiroit É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD open.* 2016;2(2):e000239.
 15. Majjad A, Bezza A, Biyi A, El Ochi MR, El Maghraoui A. Pulmonary Sarcoidosis following Etanercept Treatment for Ankylosing Spondylitis: A Case Report and Review of the Literature. Vol. 2018, Case reports in rheumatology. 2018. p. 9867248.
 16. Farah RE, Shay MD. Pulmonary sarcoidosis associated with etanercept therapy. *Pharmacotherapy.* 2007;27(10):1446–8.
 17. Cole P, Rabasseda X. The soluble tumor necrosis factor receptor etanercept: a new strategy for the treatment of autoimmune rheumatic disease. *Drugs Today (Barc).* 2004;40(4):281–324.
 18. Sweiss NJ, Zhang W, Franek BS, Kariuki SN, Moller DR, Patterson KC, et al. Linkage of Type I Interferon Activity and TNF-Alpha Levels in

- Serum with Sarcoidosis Manifestations and Ancestry. *PLoS One*. 2011;6(12):1–7.
19. Louie GH, Chitkara P, Ward MM. Relapse of sarcoidosis upon treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(6):896–8.
 20. Özyilmaz E, Guzelbaba B, Durmaz A, Orhan G, Sarar G, Gokcen N, et al. The frequency of etanercept related sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2017;50(suppl 61):PA3267.
 21. Baha A, Hanazay C, Kokturk N, Turktas H. A Case of Sarcoidosis Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2015;3(1):2324709615571366.
 22. Toussirot E, Bernard C, Bossert M. Safety of the use of anti-IL17A treatment in a patient with certolizumab-induced sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(2):344–5.
 23. Kammüller M, Tsai T-F, Griffiths CE, Kapoor N, Kolattukudy PE, Brees D, et al. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Clin Transl Immunol*. 2017;6(8):e152.