

OLGU BİLDİRİMİ

Fistülizan Tip Crohn Hastalığında İnfliksımab Kullanımı Sonrasında Yaygın Tüberküloz Enfeksiyonu Gelişen Bir Olgu – Reaktivasyon mu? IRIS mi?

Murat KIYICI*, Güze ÖZAL**, Enver DOLAR*, Macit GÜLTEN*,
Selim GİRAY NAK*, Selim GÜREL*, Hüseyin USLUSOY*, Murat KESKİN*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Fistülizan tip Crohn hastalığı nedeni ile tek doz infliksımab kullanılan bir hastada gelişen yaygın tüberküloz enfeksiyonu ve ciddi enfeksiyonlar sonrası fatal seyir izlenmişti. Tümör Nekrozis Faktör- α antagonistlerinin romatoid artrit, Crohn hastalığı ve psöriaziste kullanım endikasyonları vardır. Ancak bu ajanların kullanımına bağlı başta tüberküloz olmak üzere birçok önemli komplikasyon görülebilmektedir. Sunduğumuz olgunun ışığında oldukça güncel olan bu konudaki literatür tekrar değerlendirilmiş ve konsensus sağlanan görüşler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar Barsak Hastalığı. TNF- α Antagonistleri. Miliyer Tuberculozis. Sepsis.

A Case of Disseminated Tuberculosis After Infliximab Administration for Fistulating Crohn's Disease – Is It a Reactivation or IRIS?

ABSTRACT

A single dose of infliximab administration for a patient with fistulating Crohn's disease led to a fatal course after disseminated tuberculosis and fungal sepsis. Tumor Necrosis Factor- α antagonists are known to have administrative indication in romatoid arthritis, Crohn's disease and psoriasis. However, many important complications may be seen during their usage, especially tuberculosis. In this report, the case was discussed, the literature was reviewed and main points with consensus were presented.

Key Words: Inflammatory Bowel Disease. TNF- α Antagonists. Miliary Tuberculosis. Sepsis.

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin kronik, transmural inflamatuvar bir hastalıdır ve inflamatuvar, obstrüktif-sklerozan ve fistülizan tip olmak üzere 3 klinik tipi vardır¹. Tümör nekroz faktör (TNF), intestinal inflamasyonun anahtar inflamatuvar sitokini ve mediyatörüdür². İnflamatuvar barsak hastalıklarında dokuda TNF- α ekspresyonu artmaktadır. TNF- α antagonistlerinin steroide bağımlı veya dirençli Crohn hastalığı ve fistülizan tip Crohn hastalığının

tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir³. İnfliksımab, TNF- α ya karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur ve kompleman fiksasyonu ve/veya antikör aracılı sitotoksisite aracılığıyla TNF- α üreten makrofaj ve T hücrelerini parçalar. TNF- α ayrıca mikobakteriyel enfeksiyon ve hastalığa karşı konak savunmasında da görev almaktadır⁴. Özellikle M. Tüberkülozis'in makrofajlar tarafından öldürülmesi, granülom oluşumu, apoptosis ve diğer alanlara enfeksiyonun yayılımının önlenmesinde TNF- α ile ilişkili mekanizmalar rol oynar^{5,6}. Bu yüzden anti-TNF- α ajanlarının kullanımıyla tüberküloz enfeksiyonu veya reaktivasyonu meydana gelebilir, ya da başka ciddi enfektif komplikasyonlar meydana gelebilir.

Biz fistülizan Crohn hastalığı tanısı ile takip ettiğimiz bir hastamızda tek doz infliksımab tedavisi sonrasında miliyer tüberküloz ve ciddi bakteriyel enfeksiyonlar gelişmesi üzerine konuyu güncel literatür eşliğinde tartışmayı düşündük.

Geliş Tarihi: 08.12.2005

Kabul Tarihi: 17.10.2006

Dr. Murat KIYICI,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji Bilim Dalı,
16059, Bursa, TÜRKİYE.
Tel: 0 224 442 84 00 (1295),
Faks: 0 224 442 91 04
GSM: 0532 301 22 52
e-mail: mkiyici@uludag.edu.tr

Olgu

Şubat-2004 tarihinde 47 yaşındaki bayan hasta hastanemize halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve kanlı diare şikâyetleriyle başvurdu. Şikâyetleri ilk kez 8 yıl önce başlayan hastaya başvurduğu dış merkezde ülseratif kolit tanısı konarak oral ve lavman olarak mesalazin tedavisi başlanmış. Yakınmaları bu tedaviler ile gerileyen hasta yaklaşık bir yıllık tedaviden sonra tüm ilaçlarını kendiliğinden kesmiş ve takibe de gitmemiş. Yaklaşık 5 yıl boyunca remisyonda kalan hastanın 2 yıl önce tekrar rektal kanama yakınması başlamış. Birkaç aylık mesalazin tedavisi kürü daha gören ve remisyona giren hasta yine ilaçlarını kendiliğinden bırakmış. Son olarak merkezimize başvurusundan yaklaşık üç ay önce günde 10-15 defa kanlı ishal, halsizlik, iştahsızlık şikâyetlerinin tekrar başlaması ve giderek artması üzerine yine mesalazin başlanan hasta bu kez belirgin fayda görmemiş. Yaklaşık 5 kg kadar kilo kaybı da olması nedeniyle tarafımıza başvurmadan 1 hafta önce bir gastroenteroloji uzmanı tarafından hastaya oral ve lavman olarak mesalazine ek olarak 20 mg/gün oral steroid ve 100 mg/gün azatioprin de önerilmiş. Kanlı ishali azalmasına rağmen halsizlik, güçsüzlük şikâyetlerinin giderek artması ve ateş yakınmasının ortaya çıkması üzerine polikliniğimize başvuran hasta "İnflamatuvar Barsak Hastalığı" ön tanısıyla kliniğimize yatırıldı. Özgeçmişinde ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde genel durumu orta, şuuru açık, koopere ve oryante idi. Tansiyon arteriyel 120/80 mmHg, nabız dakika sayısı 90 ve ateş 38 °C idi. Barsak seslerinin hiperaktif olması dışında diğer sistem muayeneleri doğaldı. Yatışında yapılan laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin: 6.9 g/dl, hematokrit: % 24, trombosit: 294.000/mm³, lökosit: 3040/mm³, üre: 25 mg/dl, kreatinin: 0.5 mg/dl, glukoz: 152 mg/dl, sodyum: 131 mEq/L, potasyum: 2.8 mEq/L, kalsiyum: 7.5 mg/dl idi. Gaita yaymasında her alanda beşten fazla "Blastocystis Hominis" ve her 5-6 alanda bir 1-2 eritrosit görüldü. Hastanın yatışının ilk günü mevcut tedavisine devam edildi. Ayrıca ateş yüksekliği için kan, gaita, idrar kültürleri alındıktan sonra metranidazol 1000 mg/gün başlandı. Hastanın yatışının 2. gününde yapılan diğer biyokimyasal tetkiklerinde sedimentasyon: 23 mm/saat, CRP: 14.2 mg/dl, albumin: 2.5 mg/dl, total protein: 3.7 mg/dl, serum demiri: 7 mg/dl, demir bağlama kapasitesi: 132 mg/dl, ferritin: 813 ng/ml olarak saptandı. Amip indirekt hemaglutinasyon testi 1/32 titrede negatif idi. Hastanın anemisi ve lökopenisinin kronik hastalık anemisi + azatioprine bağlı kemik iliği baskılanması nedeni ile meydana geldiği düşünüldü. Azatioprin kesildi ve hastaya destek amaçlı 2 ünite eritrosit süspanasyonu verildi. Genel durumu kısmen düzelen hastaya yatışının 5. gününde kolonoskopi yapıldı ve rektumda distaldeki 3 cm'lik bölümde çok

sayıda psödopolipler ve derin ülserler izlendi. Ayrıca burada "rektovajinal fistülle uyumlu" fistül ağzı da görüldü. Rektum proksimalinde ve sigmoid kolonda mukoza ve lümen normaldi. İnen ve transvers kolonda ise lümeninde çepeçevre çok sayıda psödopolipler mevcuttu. Aralardaki mukoza atrofik görünümdeydi. Lümen psödopolipler nedeni ile daralmış olduğundan zorlukla ilerlenmekteydi. Çıkan kolon ve çekumda mukoza ve lümen normaldi. Terminal ileumda da özellik yoktu. Mevcut kolonoskopik bulgular transvers kolon ve rektumda "Crohn hastalığı tutulumuyla (fistülizan tip) uyumlu" bulundu. Kolonoskopi sırasında poliplerden alınan biyopsi sonucu "rejeneratif polip" olarak geldi. Hastaya yatışının 6. gününde kontrastlı abdominopelvik bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi ve pelvik düzeylerden geçen kesitlerde vajen içerisinde kontrast madde kaçağı görüldü. Bu görünüm "rektovajinal fistül" ön tanısını desteklemekteydi. Ayrıca sol eksternal iliak vende, ana ilial vene dek uzanan trombüs formasyonu da saptandı. Diğer intraabdominal yapılar doğal olarak izlendi. Hastaya yapılan bilateral alt ekstremitte venöz renkli doppler ultrasonografisinde; tanımlanan venlerde subakut dönemde trombüs formasyonları izlenmesi üzerine hastaya düşük moleküler ağırlıklı heparin ve varfarin tedavisi başlandı. Hastanın yatışından sonra ateşinin devam etmesi üzerine yatışının 9. gününde tedaviye oral siprofloksasin 1000 mg/gün eklendi. Takibinde gelen kültürlerinde üreme olmayan hasta genel durumunda düzelme olması, CRP düzeyinin 1.4'e kadar düşmesi nedeni ile taburcu edildi.

Takibinde genel durumu giderek düzelen ve rektovajinal fistülü için infliksimab alması planlanan hasta çıkışından yaklaşık 1.5 ay sonra tekrar kliniğe yatırıldı. Akciğer grafisinde aktif tüberküloz enfeksiyonunu düşündürür bulgu yoktu ve PPD negatifti. Hastaya 5mg/kg/gün dozunda infliksimab verildi ve erken komplikasyon gözlenmemesi üzerine taburcu edildi. Ancak hasta bir ay sonra üşüme, titreme ve ateş şikâyetleriyle tekrar başvurdu. Ateşi 38.5 °C olan hastanın hipotansiyonu veya septik bir tablosu yoktu. Muayenesinde enfeksiyon odağı saptanmadı. Ancak hastanın infliksimab ve immunosupresif tedavi öyküsü olması nedeniyle ampirik olarak sefaperazon 3 gr/gün, amikasin 1 gr/gün ve flukonazol 200 mg/gün başlandı. Lökosit: 5850/mm³, hemoglobin: 10.2 g/dl, hemotokrit: % 32, sedimentasyon: 40 mm/saat, CRP: 2.83 mg/dl idi. Hastaya verilen antibiyotik tedavisine başta ateş yanıtı alındı. Ancak takibinde tekrar ateş yüksekliği olması üzerine ve akciğer grafisinde her iki akciğer parankiminde miliyer görünüm saptanması nedeniyle, ayrıca hastanın infliksimab tedavisi de aldığı göz önünde bulundurularak, miliyer tüberküloz ön tanısıyla öncelikle torakal BT çekildi. Toraks BT'de her iki akciğer parankiminde, en büyüğü yaklaşık 12mm çapında olmak üzere, çok sayıda milimetrik boyutta nodül formasyonu ve yine her iki

Fistülizan Tip Crohn Hastalığında İnfliksimab Kullanımı

akciğer parankiminde yaygın miliyer nodüller izlendi. Ayrıca her iki plevral aralıkta plevral efüzyon ve sağ akciğer alt lobda plevral efüzyon komşuluğunda kompresyona bağlı atelektazi mevcuttu. Görünümler tüberküloz ya da kandida enfeksiyonu açısından anlamlı olarak değerlendirildi. Göğüs hastalıkları kliniği ile konsülte edilen hastaya tanısal amaçlı torasentez yapıldı. Plevral sıvı kültüründe üreme olmadı, plevral sıvıda direkt bakı ve teksif ile mikobakteria görülmedi. Hastanın balgam ve plevral sıvıdan gönderilen mantar kültürlerinde de üreme olmadı. Plevral sıvı lökosit sayısı $1760/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı ise $527/\text{mm}^3$ olup, biyokimyasal tetkiklerde total protein: 2.5 mg/dl, albumin: 1.4 mg/dl, LDH: 211 UI/ml, glukoz: 102 mg/dl, pH: 8 ve rivalta (+) idi. Plevral sıvı sitolojisi asellüler materyal olarak bulundu. Aspergilloz açısından bakılan serum galaktomannan testi (-) olup PPD testi 0 mm (anerjik) idi. Hastaya hemen bronkoskopi ve bronko-alveoler lavaj yapıldı. Bronkoskopik tanı “bilateral kronik enfeksiyon” olarak belirtildi. Sağ akciğer orta lobdan gerçekleştirilen bronko-alveoler lavaj sonucunda yapılan tetkiklerde CD4 / CD8 oranı 3.48 olarak saptandı. Sitoloji sağ ve sol bronşdan benign olarak geldi. Hastaya ilk tetkikler teyit etmemesine rağmen ampirik olarak dördü anti-tüberküloz tedavi (INH 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, etambutol 1000 mg/gün, morfozinamid 1000 mg/gün) başlandı. Hastanın ateşi anti-tüberküloz tedavi başlandıktan bir hafta sonra düştü. Genel durumu düzelen hasta anti-tüberküloz tedaviye en az 9 ay devam etmesi planlanarak taburcu edildi.

Bir buçuk ay sonra hasta günde 10 defa olan sulu, kansız ishal ve ateş yüksekliği nedeniyle tekrar yatırıldı. Ateş 37.8°C olup hastada dehidratasyon, batında serbest asit ve pretibial ödem mevcuttu. Yapılan tetkiklerinde $29000/\text{mm}^3$ düzeyinde lökositozu vardı. Ayrıca potasyum: 2.1 mEq/L, kalsiyum: 6.5 mg/dl, albumin: 1.7 mg/dl, CRP: 8 mg/dl ve TSH normaldi. Gaita direkt bakısında; her alanda 5–6 lökosit, 1–2 lökosit görüldü. Hastaya metranidazol 1000 mg/gün başlandı. Yapılan kolonoskopisinde “rektumdan itibaren proksimale ilerledikçe kolon mukozasının ileri derecede ödemli ve hiperemik olduğu ve çepçevre psödopoliplerle kaplı olduğu görüldü. Ayrıca proksimale ilerledikçe mukozada giderek artan bir şekilde krem rengi psödomembranlar” izlendi. Aktif Crohn koliti veya tüberküloz koliti olabileceği düşünüldü. Mukozadan hem patoloji, hem de mikrobiyoloji için örnek alındı. Mesalazin ve steroid tedavisi tekrar başlandı. Parenteral beslenmeye geçildi. Ateş yüksekliği olan hastada asit enfeksiyonu saptanarak sefotaksim 6 gr/gün parenteral olarak başlandı. Ateş yanıtı alındı, ateşli olduğu dönemde alınan kan kültüründe “metisiline dirençli streptococcus epidermidis” üremesi olması ve immunosupresif alması da göz önünde bulundurularak sefotaksim kesilip yerine vankomisin 2 gr/gün dozunda başlandı. Hastanın

genel durumu düzeldi, ateş yanıtı alındı, ödemleri geriledi. Bu sırada daha önce gönderilen bronş lavajı kültürlerinde “mikobakterium tüberkülozis kompleks” üremesi olduğu öğrenildi. Antibiyogramda mikobakteria halen kullanılan dördü anti-tüberküloz tedaviye duyarlı idi. Ancak hastanın Crohn hastalığı da aktif olduğundan immunosupresif tedavisi kesilemedi ve hasta taburcu edildi. Kolon mukozasından alınan biyopsi materyalinin mikrobiyolojik incelemesinde mikobakteria saptanmadı.

Hasta taburculuğundan yaklaşık bir hafta sonra yine ateş yüksekliği ve 30 kez/gün kansız şiddetli ishal nedeniyle tekrar yatırıldı. Fizik muayenesinde genel durumu kötü idi, şuur açık ve tansiyon arteriyel 90/60 mmHg, nabız 100/dk, ateş 36.8°C , dehidrate, soluk anemik görünümde idi. Oral kandida plakları vardı, pretibial ödem mevcuttu, batında hassasiyet vardı, ancak rebound veya defans yoktu. Batında az miktarda serbest asit vardı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Yapılan tetkiklerinde lökosit: $36.000/\text{mm}^3$, hemoglobin: 10.7 gr/dl, hematokrit: %30, trombosit: $481.000/\text{mm}^3$ idi ve hafif bir prerenal azotemisi vardı. Gaita direkt bakısında özellik saptanmadı. Hastaya santral venöz kateter takıldı ve santral venöz basıncı sıfır olarak ölçüldü. Parenteral sıvı ve elektrolit desteği düzenlendi. Yatışının ikinci gününde lökositozu $50.200/\text{mm}^3$ e kadar yükseldi. Periferik yaymasında sola kayma ve toksik granülasyon mevcuttu. Sedimentasyon: 12 mm/saat, CRP: 18.6 mg/dl, prokalsitonin: 1.6 mg/dl, üre: 109 mg/dl, kreatinin: 1.7 mg/dl, total protein: 4.1 mg/dl, albumin: 1.9 mg/dl olarak saptandı. Hasta “sepsis” olarak kabul edildi ve vankomisin 2 gr/gün, sefepim 3 gr/gün dozunda başlandı. Tüm immunosupresif tedavileri kesildi, inotropik destek sağlandı. Antibiyoterapinin 72. saatinde ateş yüksekliği devam eden hastanın sefepim tedavisi kesilerek imipenem 2 gr/gün ve metranidazol 1 gr/gün dozunda tedaviye eklendi. Beş gün süreyle albumin infüzyonu uygulandı. Hastanın ateşli döneminde alınan kan kültüründe yine “metisiline dirençli streptococcus epidermidis” ve idrar kültüründe “klebsiella pneumonia” üremeleri saptandı ve bunlar mevcut antibiyoterapiye duyarlıydı. Hastaya intra-abdominal abse açısından batın ultrasonu yapıldı ama özellik saptanmadı. Takiplerinde ateşi geriledi, pozitif inotropik destek azaltılarak kesildi. Antibiyotikler 15 güne tamamlandı. Yatışının 17. gününde yapılan tetkiklerinde lökosit: $4160/\text{mm}^3$, hemoglobin: 8.8 gr/dl, trombosit: $401.000/\text{mm}^3$, CRP: 5.6 mg/dl, üre: 23 mg/dl, kreatinin: 0.3 mg/dl, sodyum ve potasyum normaldi. Serum kalsiyum düzeyi 7.4 mg/dl, albumin: 2.4 mg/dl idi. Hastadan gönderilen kontrol idrar kültüründe “candida albicans” ve kan kültürlerinde ise “sthenotrophomonas maltophilia” üremesi saptanması üzerine hastaya flukonazol 800 mg/gün, siprofloksasin 400 mg/gün ve trimetoprim-sulfometaksazol 160/800 mg/gün başlandı. Tedavinin

6. gününde genel durumu tekrar bozulan ateşli 41°C'ye yükselen hastanın santral venöz kateter kültüründe de "sthenotrophomonas maltophilia" üremesi saptanması üzerine kateter çekilerek tedaviye tekrar vankomisin 2 gr/gün ve sefaperazon 6 gr/gün eklendi. Hastanın ateş yükseklikleri azalmakla beraber devam etti. Ancak hasta infliksimab aldıktan 5 ay sonra, ilk enfektif komplikasyonları gelişmesinden ise 3 ay sonra sepsis ve multiorgan yetmezliği ile kaybedildi.

Tartışma

Otoimmün hastalıkların tetikleyici faktörleri kesin olarak bilinmemesine rağmen, TNF- α 'nın kronik inflamatuvar prosesler için anahtar bir sitokin olduğu kabul edilmektedir. TNF- α kartilaj, kemik ve barsak mukozasında hasarla giden otoimmün hastalıklarda ana rolü oynamakta ve bunun inhibisyonu belirgin klinik iyileşme sağlamaktadır. Günümüzde üç adet TNF- α inhibitörü bulunmaktadır; bunlar infliksimab, etanersept ve adalimumab'dır. Infliksimab insan ve fare IgG₁ moleküler antikörünün kimerik bir karışımıdır ve romatoid artrit, ankilozan spondilit ve Crohn hastalığı için onay almıştır. Etanersept ise insan IgG proteini ile iki p75 TNF reseptörünün birleşimi ile oluşmaktadır ve romatoid artrit ve ankilozan spondilitte onaylı olup, psöriatik artrit içinde onay aşamasındadır. Son olarak adalimumab ise tamamen insan kaynaklı IgG₁ monoklonal antikor olup yalnızca romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır².

Infliksimab hem TNF- α , hem de TNF- β 'ya bağlanır, ayrıca TNF-üreten hücreleri lizise uğratar. Romatoid artritte düşük dozda metotreksat tedavisine ek olarak 3-5 mg/kg dozunda İ.V. olarak önce 0, 2 ve 6 haftalarda ve takiben 4-8 haftalık aralıklarla idamede kullanılır. Crohn hastalığında ise ortalama doz 5 mg/kg olup, yine önce 0, 2 ve 6 haftalarda İ.V. olarak başlanmakta ve takiben 8 haftalık aralıklarla idame edilmektedir. İçinde murin sekanslar da içerdiği için infliksimaba karşı anti-kimerik antikorlar gelişebilmekte ve bu antikorlar infüzyon reaksiyonlarına veya uzun dönemde tedaviye cevapsızlığa neden olabilmektedir. Ancak yine de bu nedenle tedavinin kesilmesi ancak % 2'den daha az olguda gerekmektedir⁷.

Çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda; infliksimab'ın "tedaviye dirençli" inflamatuvar hastalıkta Crohn hastalığı aktivite indeksini ve fistülizan hastalıkta da drene olan fistüllerin sayısını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir³. Hâlihazırda, infliksimab fistülizan tip Crohn hastalığında randomize plasebo-kontrollü çalışmalar ile etkinliği kanıtlanmış tek ajandır⁸. Uzun dönem etkinliği değerlendiren bir çalışmada infliksimab Crohn hastalarının % 60'ında idamede etkin bulunmuştur⁹.

TNF- α inhibitörleri genellikle iyi tolere edilmelerine rağmen bunlara bağlı birçok ciddi yan etki de bildirilmiştir (Tablo I)². Infliksimab kullanımını ile ilişkili ciddi komplikasyonların en sık görüleni latent tüberküloz enfeksiyonu reaktivasyonudur. Romatoid artritli hastalarda infliksimab kullanımının tüberküloz riskini 10 kat arttırdığı bildirilmiştir¹⁰. Tüberküloz genellikle infliksimab tedavisi başlangıcından hemen sonra ortaya çıkmaktadır ve en fazla ilk 12 aylık sürede görülmektedir¹¹. Literatürde 3 yıl infliksimab tedavisi sonrası akciğer ve takiben miliyer tüberküloz gelişen ve fatal seyreden bir olgu da mevcuttur¹².

Tablo I. TNF- α inhibitörlerinin majör yan etkileri

Yan etki tipi	Klinik manifestasyon
Alerjik reaksiyonlar	Enjeksiyon yeri ve infüzyon reaksiyonları
Fırsatçı enfeksiyonlar	Tüberküloz, Pnömosistis ve mantar enfeksiyonları, septik artrit
Lenfoproliferatif hastalıklar	Non-Hodgkin ve Hodgkin lenfoma
Demiyelinizan hastalıklar	Multipl sklerozis ve optik nöritis reaktivasyonu
Otoimmün hastalıklar	SLE-benzeri sendromlar
Kardiyak	Konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşmesi
Hematolojik	Pansitopeni, aplastik anemi

Anti TNF- α tedavisi öncesi tüberküloz açısından değerlendirmek için genellikle akciğer grafisi çekilmesi ve PPD testi uygulanması önerilmektedir. Ancak bu öneri özellikle ABD ve Avrupa birliği ülkeleri gibi BCG uygulanmayan ve tüberkülozun nadir görüldüğü ülkeler için geçerlidir. Çünkü PPD testinin değerlendirilmesi BCG aşısının sık yapıldığı ve fakat tüberkülozun yine nadir görüldüğü ülkelerde (Avustralya gibi) oldukça zordur. PPD için pozitiflik için uygulamanın 48-72. saatteki değerlendirmede 10 mm'lik endurasyon ve 15 mm'lik eritem aranmaktadır. Türkiye'de BCG aşısı rutin olarak herkese uygulandığı için PPD testinin 15 mm'ye kadarki endurasyonu BCG'ye atfedilmektedir. Endurasyon eğer 15 mm'nin üzerinde ise PPD pozitif ve kişi tüberküloz basili ile enfekte kabul edilir. Ancak bu yine de aktif enfeksiyonu göstermemektedir. Hasta klinik ve radyolojik bulgular ile değerlendirilmelidir. Eğer PPD pozitif olup ancak akciğer grafisi normale ve mutlak anti TNF- α tedavisi gerekiyorsa 9 aylık INH profilaksisi verilmelidir. Bu süre ancak iki aya kadar indirilebilir. Ayrıca inflamatuvar barsak hastalığında infliksimab ve diğer immunosupresif ilaçları alan kişilerde PPD testinin sonuçları güvenilir olmayabileceği unutulmamalıdır¹³. Şüpheli olgular mutlaka Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz uzmanı ile birlikte değerlendirilmelidir.

Eğer akciğer grafisi anormal ise üç adet balgam örneğinin AARB yönünden incelenmesi ve kültür ya-

Fistülizan Tip Crohn Hastalığında İnfliksimab Kullanımı

pılması gerekmektedir. Balgam elde edilmediği durumlarda bronkoskopi ile bronş lavajı yapılması, plevral efüzyon varsa torasentezle alınan plevral mayı elde edilmesi, yalnızca mediastinal LAM varlığında ise mediastinoskopi ile mediastinal glandlardan biyopsi ve kültür yapılarak tüberküloz yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir. Aktif tüberküloz saptanırsa anti-TNF- α tedavi ya hiç başlanmamalı, ya da (mutlaka gerekli ise) en az altı aylık anti-tüberküloz tedaviden sonra başlanmalıdır. Bu sürenin tüberküloz kültürü sonuçları mevcutsa iki aya kadar indirilebileceği belirtilmektedir. Öyküsünde tüberküloz hikâyesi bulunan hastalarda aktif hastalık ekarte edilirse, daha önce yeterli anti-tüberküloz tedavi görmemiş olan hastalara yine de profilaksi verilmesi gerekirken, yeterli tedavi görmüş olan hastalara ise profilaksi verilmeden anti-TNF- α tedaviler başlanabilir¹⁴.

Latent tüberkülozun reaktivasyonunu önlemek için yapılan bu önerilerin (PPD, akciğer grafisi ve gereken olgulara 9 aylık INH profilaksisi) etkinliğini araştıran 2833 olguluk bir çalışmada; reaktivasyon önleyici önerilerin romatoid artritli hastalarda infliksimab kullanımı sonrasında tüberküloz gelişme riskini % 78–83 oranında azalttığı gösterilmiştir¹⁵.

İnfliksimab tedavisi öncesi PPD testinin önerilmesi nedeni ile bu testin inflamatuvar barsak hastalığında duyarlılığı tartışma konusu olmuştur. Bu amaçla planlanan bir çalışmada 82 inflamatuvar barsak hastasına (% 85'i Crohn hastalığı) infliksimab tedavisi öncesi veya sırasında PPD testi yapılmıştır. Aynı hasta grubunun 69 tanesine eş zamanlı olarak bir veya birkaç adet kontrol antijeni de (Candida, tetanus, kabakulak gibi) yine deri testi olarak uygulanmıştır. Hiçbir hastada pozitif PPD testi saptanmamış olup kontrol grubunda da % 71 oranında hiçbir antijene karşı yanıt gelişmemiştir. Kortikosteroid veya azatioprin gibi (infliksimab dışı) immunosupresifler alanların % 83'ü anerjik iken, bu ilaçları almayanlarda anerji oranı % 43'de kalmaktadır¹⁶. Çalışmanın ABD'de yapılması nedeni ile PPD pozitifliğinin zaten düşük olması beklenmesine rağmen olguların tamamında PPD'nin negatif olması ve hatta çoğunda anerjik olması, PPD testinin belki de inflamatuvar barsak hastalığında bu amaçla tek başına kullanımı için uygun olmayabileceği de yazarlar tarafından ileri sürülmektedir.

Granülomların mikobakteryal enfeksiyonların patogeneğinde konak savunmasında çok önemli olmalarına rağmen, mikobakterileri de konak immün sistemine karşı bir şekilde "koruduğu" ve latent enfeksiyon gelişmesinde rol oynadıkları da ileri sürülmektedir. Çünkü insan makrofajlarının virulan mikobakterileri öldürme kapasiteleri çok sınırlıdır. Granülomlar aslında "yok edilemeyen" mikroorganizmaları "sınırlamanın" bir yoludur. Mikobakteriler granülom içinde düşük pH, oksijen ve

besin kaynakları içeren bir ortamda tutulurlar ve bu ortama gen ekspresyon profillerini değiştirerek (düşük replikasyon hızı ve düşük aerobik metabolizma gibi) uyum sağlarlar¹⁷. Bu adaptasyon "tüberkülozun klinik latensisi" nin temelini oluşturur. Granülomlar ayrıca mikobakterileri kemoterapötiklerden de korur. Bu nedenle tüberküloz tedavisinde granülomlar da yeni tedavi hedefleri haline gelmeye başlamışlardır. Literatürde yandaş immunoterapi amacıyla kullanılan interferon- γ , interlökin-2, yüksek-doz metilprednizolon ve bir solubl TNF reseptörü olan etanersept ile ilgili klinik çalışmalar bulunmaktadır⁶. Etanersept kullanılan faz I çalışmada; AIDS'e bağlı pulmoner tüberküloz gelişen hastalarda etanersept kolunda balgam kültürleri daha erken negatif hale gelmiştir, ayrıca akciğer infiltratlarının daha iyi temizlendiği, kavitelerin daha iyi kapandığı, performans skorunun ve kilo alınımının daha hızlı düzeldiği saptanmıştır¹⁸. Ancak infliksimab tüberküloz tedavisinde henüz yandaş tedavi olarak çalışılmamıştır. Bu tarzda bir çalışmanın güvenli ve etik olarak yapılabilmesi için, dissemine ve kontrolsüz tüberküloz olguları ekarte edilmeli ve tüberküloz ilaçlarına kültürle tam duyarlılık saptanmış olguların çalışmaya alınması gerekmektedir.

AIDS ve tüberküloz tedavilerini beraber olarak alan hastalarda ilginç ve paradoks bir sendrom izlenmiştir. "İmmunitenin yeniden yapılanmasına bağlı inflamatuvar sendrom (Immune reconstitution inflammatory syndrome - IRIS)" olarak tanımlanan bu sendrom daha sonraları pulmoner ve ekstra-pulmoner tüberkülozu olan ancak HIV negatif hastalarda da gözlenmiştir. Hastaların anti-retroviral ve/veya anti-tüberküloz tedavi öncesi PPD'leri anerjik iken, sendromun başlaması ile beraber PPD hızla şiddetli pozitif hale gelir. Bu sırada hektik ateş izlenir, pulmoner infiltratlar artar ve lenfadenopatiler-plevral efüzyonlar saptanır, hipoksi gelişebilir⁶. IRIS de konağın enfeksiyonun büyüklüğüne göre orantısız olarak aşırı immün cevap verdiği düşünülmektedir. Ancak açıklayıcı patogenetik mekanizmalar net olarak bilinmemektedir. Retrospektif bir çalışmada; infliksimab kullanan ve dissemine tüberküloz saptanması nedeni ile bu tedavisi kesilen ve anti-tüberküloz tedavi başlanan dört hastada 5–16 haftalık bir periyottan sonra IRIS-tipi paradoksik reaksiyonlar görülmüştür¹⁹. Dört hastanın üçüne kortikoterapi veya cerrahi girişim gerekmiştir.

Sunulan hastadaki tüberküloz reaktivasyonunun kullanılan steroid tedavisine bağlı olup olamayacağı yönünden literatür değerlendirildiğinde; çalışmalar da infliksimab sonrası tüberküloz gelişen hastaların ancak % 4'ünde yakın zamanda steroid kullanımı öyküsü olduğu belirtilmektedir¹¹. Yani hastamızdaki tüberküloz reaktivasyonu steroid kullanımından daha çok infliksimab kullanımına bağlı gibi gözükmemektedir.

Burada sunduğumuz hasta tek doz infliksimab kullanımını sonrasında yaygın tüberküloz ve ciddi bakteriyel/mantar enfeksiyonları gelişen, fakat defalarca uygun doz ve sürelerle tedaviler almasına rağmen, muhtemelen immun yetmezliğinin devam etmesi nedeni ile kaybedilmiştir. Literatürde tüberküloz enfeksiyonlarının infliksimab sonrası en çok ilk 12 aylık sürede ortaya çıktığı belirtilmektedir. Hastamızda bu süreye uymakla birlikte ilk uygulamadan hemen 2 ay sonra başta tüberküloz olmak üzere diğer hayatı tehdit enfeksiyonların görülmesi oldukça ciddi immünite kaybını işaret etmektedir. Bu tablo IRIS ile uyuşmamaktadır; çünkü IRIS’de abartılı bir immun cevap vardır. Örneğin IRIS’de tablo ortaya çıkınca PPD şiddetli pozitif hale gelmekte iken hastamızda, muhtemelen yaygın tüberkülozun etkisi ile anerjik olarak saptanmıştır. Günümüzde TNF- α antagonistlerinin kullanılmaması gereken durumlar açıkça ortaya konmuştur (Tablo II). Bu ajanların kullanımında endikasyonların iyi konması ve hastaların yan etkiler yönünden yakın olarak izlenmesi gerekmektedir.

Tablo II. Güvenlik sorunları nedeni ile anti-TNF- α tedavileri başlanmaması önerilen durumlar

Anti-TNF- α tedavilerinin önerilmediği durumlar
<ul style="list-style-type: none"> • Daha önce geçirilmiş tüberküloz öyküsü olması (tam ve yeterli olarak modern anti-tüberküloz tedavisi görmüş olanlar ile İNH profilaksisi altındakilere hasta oluru alındıktan sonra başlanabilir) • Septik artrit geçirdikten sonraki 12 aylık dönemde • Enfekte protezi olanlar • Rekürren akciğer ve plevra enfeksiyonları geçirenler veya bronşektazili hastalar • Üriner kateter gereksinimi olana hastalar • Multipl sklerozlu veya demiyelinizan hastalığı olan hastalar • Son 10 yılda malignite saptanan hastalar (tam olarak rezeke edilen bazal hücreli karsinomdan sonra 5 yıllık bir dönem yeterlidir) • Gebelik veya laktasyon döneminde • Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar • Pyoderma Gangrenozum dışı kronik kutanöz ülserasyonları olan hastalar

Kaynaklar

1. Stenson WF, Korzenik J. Inflammatory Bowel Disease. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW (eds). Textbook of Gastroenterology. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 1699-1759.
2. Nash PT, Florin TH. Tumour necrosis factor inhibitors. Med J Aust 2005;183:205-8.
3. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med 1997;337:1029-35.
4. Wallis RS, Amir-Tahmassebi M, Ellner JJ. Induction of interleukin 1 and tumor necrosis factor by mycobacterial proteins: the monocyte western blot. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87:3348-52.
5. Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguet PF, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. Cell 1989;56:731-40.
6. Wallis RS. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. Clin Infect Dis 2005;41:201-8.
7. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:542-53.
8. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogeand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999;340:1398-405.
9. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology 2004;126:402-13.
10. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. Arthritis Rheum 2004;50:372-9.
11. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001;345:1098-104.
12. Molenaar ET, Bultink IE, Dijkmans BA, Lems WF. Development of fatal tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis after three years of treatment with infliximab: comment on the article by Wolfe et al. Arthritis Rheum 2005;52:1334-6.
13. Utman I, Sharara A. The usefulness of PPD testing in inflammatory bowel disease patients before infliximab therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:xxii.
14. Ormerod LP. Assessing risk and managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNFalpha treatment. Cytokine 2004;28:179-81.
15. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, Carreno L, Figueroa M; BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. Arthritis Rheum 2005;52:1766-72.
16. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasiliauskas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:309-13.
17. Karakousis PC, Yoshimatsu T, Lamichhane G, Woolwine SC, Nuernberger EL, Grosset J, Bishai WR. Dormancy phenotype displayed by extracellular Mycobacterium tuberculosis within artificial granulomas in mice. J Exp Med 2004;200:647-57.
18. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M, Ducar C, Millard M, Mayanja-Kizza H, Whalen C, Okwera A. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. AIDS 2004;18:257-64.
19. Garcia Vidal C, Rodriguez Fernandez S, Martinez Lacasa J, Salavert M, Vidal R, Rodriguez Carballeira M, Garau J. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. Clin Infect Dis 2005;40:756-9.