

Crohn Hastalığı Olan Bir Olguda Adalimumab Tedavisi Sırasında Multipl Skleroz Benzeri Demyelinizan Lezyonlar

Multiple Sclerosis - Like Demyelinating Lesions During Adalimumab Treatment in a Case with Crohn's Disease

Okan SÖKMEN¹, Raşan GÖÇMEN², Aslı TUNCER¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Tümör nekroz faktör (TNF) antagonistleri, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde önemli ilerleme kaydetmiştir. İnsan anti-TNF monoklonal antikorları olan adalimumab, geleneksel tedavilerin etkili olmadığı orta-şiddetli Crohn hastalığı olan hastalar için bir tedavi seçeneği olabilir. Tedavi sırasında, santral sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) demiyelinizasyonu nadiren gelişebilir. Bununla birlikte, SSS ve PSS demiyelinizasyonunun tesadüfen mi yoksa bir sonuç olarak mı meydana geldiği net değildir. Bu rapor, TNF alfa blokör tedavisinin yedinci ayında multipl skleroz benzeri demiyelinizan

lezyonlar geliştiren 45 yaşında bir erkek hastayı sunmaktadır. Anti-TNF tedavisini kestik ve azatiopürin başladık. Yaklaşık on sekiz aylık takipte, hasta herhangi bir nörolojik veya radyolojik kötüleşme göstermedi. Anti-TNF blokör tedavisi sırasında otoimmün hastalık geliştiğinde, hastalık kontrolü için farklı bir biyolojik ajan grubu seçmek güvenli bir yaklaşım olacaktır. Nörolojik yan etki geliştirme potansiyel riski, hastaların yakın takip edilmesini gerektirir.

Anahtar Kelimeler: TNF-alfa blokör, adalimumab, multipl skleroz, demiyelinizasyon, Crohn hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı

ABSTRACT

Tumor necrosis factor (TNF) antagonists have made significant progress in treating autoimmune diseases like inflammatory bowel disease. Adalimumab, a human anti-tumor necrosis factor (TNF) monoclonal antibody, may be a treatment option for patients with moderate to severe Crohn's disease for whom conventional treatments have not been effective. Central nervous system (CNS) and peripheral nervous system (PNS) demyelination may rarely develop during treatment. However, it is unclear whether CNS and PNS demyelination occurs as a coincidence or consequence. This report presents a 45-year-old male patient who developed multiple sclerosis-like demyelinating lesions at the seventh

month of TNF alpha-blocker treatment. We discontinued anti-TNF therapy and initiated azathioprine. In the approximately eighteen-month follow-up, he did not show any neurological or radiological deterioration. When the autoimmune disease develops during anti-TNF blocker therapy, it would be a safe approach to choose a different group of biologic agents for disease control. The potential risk of developing neurological side effects requires closely follow-up of patients.

Keywords: TNF-alfa blocker, adalimumab, multiple sclerosis, demyelination, Crohn's disease, inflammatory bowel disease

Cite this article as: Sökmen O, Göçmen R, Tuncer A. Crohn Hastalığı Olan Bir Olguda Adalimumab Tedavisi Sırasında Multipl Skleroz Benzeri Demyelinizan Lezyonlar. Arch Neuropsychiatry 2022; 59:342-344.

GİRİŞ

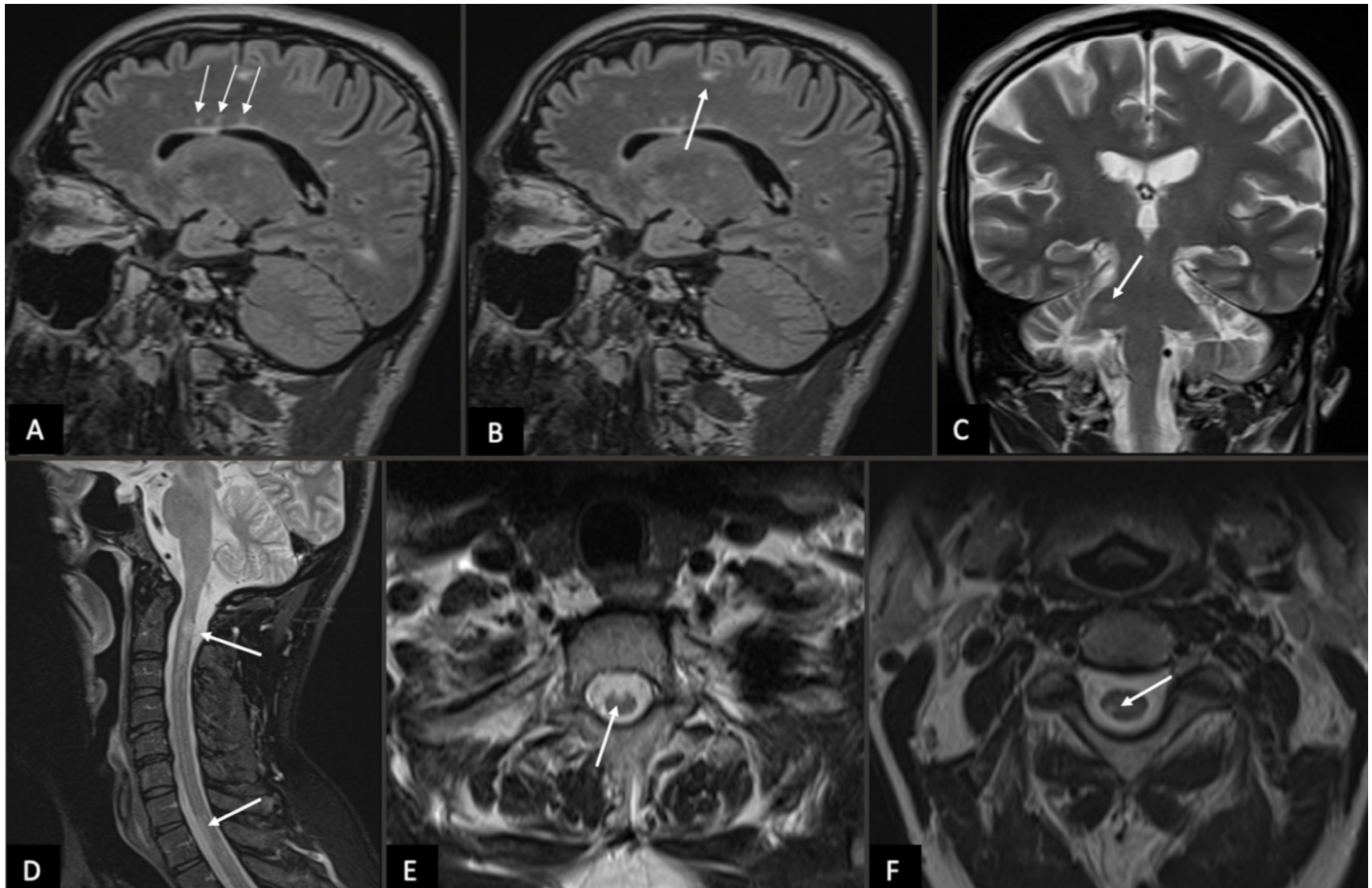
Tümör nekroz faktör (TNF)-alfa inhibitörü ilaçlar, 20 yılı aşkın süredir inflamatuvar hastalıklarda kullanılmaktadır (1). Bir TNF-alfa antagonisti olan adalimumab, orta-şiddetli Crohn hastalığı (CH) olan ve geleneksel tedavilerin etkili olmadığı hastalarda bir tedavi seçeneği olabilir (2). Artan kullanımları çeşitli yan etkileri de beraberinde getirmiştir. Örneğin, tedavi sırasında nadiren santral sinir sistemi (SSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) demiyelinizasyonu gelişebilir. Bu ilişkinin altında yatan mekanizma henüz netlik kazanmamıştır (3). Burada, adalimumab tedavisi sırasında multipl skleroz benzeri demiyelinizan lezyonlar gelişen bir Crohn hastasını sunuyoruz.

VAKA

Ocak 2020'de, 45 yaşında erkek hasta baş ağrısı ve baş dönmesi şikayetiyle nöroloji kliniğimize başvurdu. Nörolojik muayenede yüz sağ yarısında

Öne Çıkan Noktalar

- TNF-alfa antagonist tedavisi sırasında SSS ve PSS demiyelinizasyonu gelişebilir.
- Anti-TNF ile demiyelinizasyonun bir tesadüf mü yoksa bir sonuç mu olduğu belirsizdir.
- Biyolojik ajan altındaki hastalarda nörolojik komplikasyonlar takip edilmelidir.
- Nörolojik komplikasyonlar, yeni bir biyolojik ajan sınıfına geçişi gerektirebilir.



Şekil 1. İlk beyin manyetik rezonans görüntülemesi, sagittal FLAIR sekansı, multipl sklerozu düşündürülen perikallosal (a, oklar) ve jukstakortikal (b, ok) lezyonları göstermektedir. (c). Koronal T2 ağırlıklı görüntü sağ orta serebellar pedinkülde fokal T2-hiperintens lezyonu ortaya koymaktadır (d, ok). Spinal STIR sekansı ve aksiyal T2 ağırlıklı görüntü, C2 ve T1 seviyesinde yer alan fokal demiyelinizan lezyonları (e ve f, oklar) göstermektedir.

hipoestezi saptandı. Kendisinde veya ailesinde nörolojik hastalık öyküsü yoktu. Özgeçmişinde, 2018 yılında enteropatik artrit, Şubat 2019'da da Crohn hastalığı tanısı konmuştu. Son tanıdan dört ay sonra 2000 mg/gün sülfasalazin ve 100 mg/gün azatiyopürin tedavisi altında kanlı ishal ve karın ağrısı ile prezente bir atak geliştirdi. Bu nedenle Haziran 2019'da adalimumab tedavisi başlandı. TNF alfa blokör tedavisinin yedinci ayında, subakut başlangıçlı baş ağrıları ve baş dönmesi yaşadı. İlk beyin ve servikal manyetik rezonans görüntüleme, multiple sklerozu (MS) düşündürülen perikallosal, jukstakortikal, supratentoryal, infratentoryal ve omurilik lezyonlarını ortaya çıkardı (Şekil 1). Bu lezyonlarda kontrast tutulumu yoktu. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde hafif yüksek BOS proteini [43.9 mg/dL (standart aralık 15-40 mg/dL)], normal IgG indeksi [0.74 (standart aralık 0.3-0.85)] ve oligoklonal bant negatifliği saptandı. Vaskülitik, enfeksiyöz ve diğer romatolojik süreçler için yapılan kapsamlı laboratuvar tetkikleri normaldi. Bu hastada adalimumab ile SSS demiyelinizasyonu arasındaki zamansal ilişki, adalimumabın rolü sorusunu gündeme getirdi. Bunun üzerine adalimumab tedavisi azatioprin 150 mg/gün'e değiştirildi. Yaklaşık on sekiz aylık takibinde, herhangi bir nörolojik semptom yaşamadı ve ayrıca beyin MRG'sinde yeni T2 veya kontrast tutan lezyonlar görülmedi.

TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) kronik bir süreçtir ve uzun süreli tedavi gerektirir. TNF- α blokörleri, geleneksel hastalık modifiye edici ilaçlarla karşılaştırıldığında hızlı bir etki başlangıcına ve hastalığın ilerlemesinin daha etkin kontrolüne sahiptir (2). Bugüne kadar, klinik kullanım için beş anti-TNF- α blokörü onaylanmıştır: Etanercept, İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab ve Sertolizumab (4). Adalimumab, inflamatuvar süreçleri içeren birçok endikasyon için onaylanmış bir insan anti-TNF monoklonal antikorudur. Adalimumab, geleneksel tedavilerden fayda

görmeyen hastalarda orta-şiddetli Crohn hastalığını tedavi edebilir. Ek olarak, mevcut veriler adalimumab güvenliğinin doz bağımlı olmadığını düşündürmektedir (2). Bu ajanların iyi tolere edildiği düşünülse de, SSS ve PSS demiyelinizasyonu gibi otoimmün aracıli advers olaylar bildirilmiştir (3-5). SSS ve PSS demiyelinizasyonunun, anti-TNF alfa blokör tedavisi sırasında tesadüfen mi yoksa bir sonuç olarak mı meydana geldiği henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Serer ve ark. TNF alfa blokör tedavisinden sonra demiyelinizan bozukluk geliştiren 33 hastayı incelemiş ve SSS tutulumunun PSS tutulumuna oranını 2:1 bulmuştur. Bu kohortta SSS tutulumu ensefalik lezyonlar, transvers miyelit, retrobulber optik nöriti; PSS tutulumu ise kronik veya akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiyi içeriyordu (3).

Yakın tarihli bir çalışma, biyoajan kaynaklı otoimmün hastalığın tahmini sıklığını 1000 hasta başına yaklaşık 8 vaka olarak bildirmiştir. Ayrıca farklı biyolojik ajanlara maruz kalan olguların incelemesinde SSS demiyelinizan hastalıkları %0,03 bulunmuştur (5). Kemanetozgou ve ark. TNF- α Blokörleri ile tedavi sırasında SSS demiyelinizasyonu geliştiren 122 vakayı inceledi. On (%8) hastada Crohn hastalığı vardı ve 19 (%16) vakada sorumlu ajan Adalimumab idi. Bu çalışma, anti-TNF- α 'nın başlamasından nörolojik semptomların gelişmesine kadar geçen süreyi yaklaşık 5 ay (1 hafta-15 ay) olarak belirlemiştir. Bu kohortta 7 (%5,73) hastaya takipte (ortalama 20,43 ay) MS tanısı konuldu (4). Yakın tarihli bir çalışmada, araştırmacılar, İBH'li hastaların sağlıklı kontrollere göre 1,32 kat daha fazla MS riskine sahip olduğunu bildirdiler. Ayrıca, bu çalışmada anti-TNF- α tedavilerine maruz kalan İBH'li hastalarda, maruz kalmayan İBH'li hastalara kıyasla MS insidansında %43'lük bir artış bulunmuştur (6).

Bu antiteden muzdarip bazı hastalarda, otoimmün sürecin gelişimini kontrol etmede önemli bir rol oynayabilecek bir CD4 + CD25 + düzenleyici T hücre fonksiyonunda anormallikler olabilir (5). Anti-TNF ile ilişkili demiyelinizasyonun multipl sklerozu çevresel veya genetik

yatkınlıktan kaynaklanıp kaynaklanmadığı açık değildir (7). Williams ve arkadaşlarına göre, anti-TNF ile ilişkili demiyelinizasyon, multipl skleroz ile aynı genetik arka plana sahip değildir. Ayrıca, MS hastaları için anti-TNF ajanlarının kullanıldığı çalışmalar, bu ilaçların etkisiz olduğunu ve bağışıklık aktivasyonunu ve hastalığın şiddetini artırabileceğini ortaya koydu. Aynı araştırmacılar, anti-TNF ile indüklenen demiyelinizasyonlu hastaların dörtte üçünün ilacı kesmesine rağmen nörolojik problemler geliştirmeye devam ettiğini tespit etti (7).

Biyolojik ajanların çeşitli inflamatuvar süreçlerde kullanımının artması, otoimmün hastalıkların sıklığını ve çeşitliliğini artıracaktır. Bu sürecin yönetiminde steroid tedavisi faydalı sonuçlar verebilir (5). Elbette, burada sunulan hastada Adalimumab ile SSS demiyelinizasyonu arasındaki ilişkiyi kanıtlamak imkansızdır. Bununla birlikte, tipik multipl skleroz tedavisine başlanmamasına rağmen Adalimumab'ın kesilmesinden sonra klinik ve radyolojik stabilizasyon ve bariz zamansal bağlantı bunu düşündürmektedir. Olgumuzda olduğu gibi, anti-TNF ajanların neden olduğu otoimmün hastalık süreci gerilediğinde, tedaviyi yeni bir biyolojik ajan sınıfına yönlendirmek altta yatan aktif hastalığı kontrol etmek için güvenli bir tedavi yaklaşımı olabilir. Nedensel bir ilişki tam olarak kanıtlanamasa da, biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalar, tedavide değişiklik gerektirebilecek nörolojik komplikasyonları teşhis etmek için yakından izlenmelidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Hastadan bilgilendirilmiş onam alındı.

Yazar Katkıları: Fikir - OS, AT; Tasarım -AT, RG; Denetleme- OS, AT, RG; Kaynaklar -OS, AT; Malzemeler -OS, AT; Veri Toplama ve/veya İşleme - OS, AT, RG; Analiz ve/veya Yorum - OS, AT, RG; Literatür taraması -OS; Yazma - OS, AT; Eleştirel İncelemeler - OS, AT, RG.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Willrich MAV, Murray DL, Snyder MR. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Transl Res* 2015;165:270-282. [\[Crossref\]](#)
2. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Peyrin-Biroulet L, Panaccione R, Rutgeerts P ve ark. Long-term safety of adalimumab in clinical trials in adult patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:219-228. [\[Crossref\]](#)
3. Seror R, Richez C, Sordet C, Rist S, Gossec L, Direz G ve ark; the Club Rhumatismes et Inflammation Section of the SFR. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- α therapy: a French national survey. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:868-874. [\[Crossref\]](#)
4. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:36. [\[Crossref\]](#)
5. Pérez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chávez A, Kostov B, Perez-Alvarez R, Brito-Zerón P ve ark. Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12, 731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opinion on Drug Safety* 2017;16:1255-1271. [\[Crossref\]](#)
6. Avsarala J, Guduru Z, McLouth CJ, Wilburn A, Talbert J, Sutton P ve ark. Use of anti-TNF- α therapy in Crohn's disease is associated with increased incidence of multiple sclerosis *Mult Scler Relat Disord* 2021;51:102942. [\[Crossref\]](#)
7. Williams I, Uhlig HH. Demyelination After Anti-TNF Therapy: Who is at Risk? *J Crohn Colitis* 2020;14:1651-1652. [\[Crossref\]](#)