

Jüvenil ankilozan spondilit ve enflamatuvar bağırsak hastalığı olan bir hastada anti-tümör nekrozis faktör-alfa monoklonal antikor tedavisi

Can Öztürk¹, Ferah Genel¹, Güzide Aksu¹, Ali Rahmi Bakiler², Necil Kütükçüler³

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatri Profesörü, Sosyal Sigortalar Kurumu İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi
²Pediyatri Doçenti

SUMMARY: Öztürk C, Genel F, Aksu G, Bakiler AR, Kütükçüler N. (Department of Pediatrics, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment in a case with persistent juvenile ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 203-206.

Juvenile ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease rarely develop simultaneously, and the treatment of the disease with disease-modifying antirheumatic drugs might be difficult. In this report we present an eight-year old boy with juvenile ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease resistant to combined therapy of antirheumatismal drugs because of its rarity in childhood. Anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody administration, a new biological treatment, is discussed in view of the literature.

Key words: juvenile ankylosing spondylitis, inflammatory bowel disease, Anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody.

ÖZET: Çocuklarda juvenil ankilozan spondilit ve enflamatuvar bağırsak hastalığının birlikteliği çok seyrek görülür ve sık kullandığımız hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlarla tedavisi zor olabilir. Bu makalede hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçların kombine kullanımına dirençli olan juvenil ankilozan spondilit ve enflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile izlenen sekiz yaşındaki bir erkek hasta sunularak, yeni bir tedavi yaklaşımı olan anti-TNF α monoklonal antikor uygulaması, ilgili kaynaklar ışığında tartışıldı.

Anahtar kelimeler: juvenil ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalığı, anti-TNF- α monoklonal antikor.

Seronegatif spondiloaritlerin özelliği spondilit, oligoartiküler sinovit, enteritis ile birlikte HLA-B27 pozitifliğinin saptanmasıdır. Bu özellikleri ile juvenil romatoid artrit farklı bir grup oluşturan bu hastalıklar; juvenil ankilozan spondilit (JAS), enflamatuvar bağırsak hastalığı (EBH), Reiter sendromu ve psöriatik artritir¹. JAS'nin sıklığı, %1-3 arasında değişmekte olup, sublinik veya klinik enflamatuvar bağırsak hastalığı birlikteliği de bulunabilmektedir²⁻⁴. Klinik izlemlerde birlikteliği saptanan bu iki hastalığın etiyojisi ve patogenezi aydınlatıldııkça yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkmaktadır.

Bu makalede erken başlangıçlı, hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlara dirençli, sistemik kortizon tedavisine bağımlı, JAS ve EBH'nin birlikte olduğu bir vaka seyrek görülmesi nedeniyle

bildirilmiştir. Son yıllarda tedaviye dirençli romatizmal hastalıklarda uygulanmaya başlanan ve çocukluk yaş grubunda sınırlı araştırma bulunan, yeni bir hastalık modifiye edici biyolojik ilaç olan anti-tümör nekrozis faktör-alfa (anti-TNF α) monoklonal antikor (infliximab) tedavisi ilgili kaynakların eşliğinde tartışılarak sunuldu.

Vaka Takdimi

Sekiz yaşında erkek hasta gelişme geriliği, yineleyen kanlı mukuslu ishal dönemleri, eklemelerinde ağrı, diz ve ayak bileklerinde şişlik sonucu olan yürüme bozukluğu yakınmalarıyla yatırıldı. İkibuçuk yaşında yürüme bozukluğunun fark edildiği, verilen nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlarla yakınmalarının arttığı, oral sistemik kortizon (prednizolon 2 mg/kg/gün) tedavisi

başlandığı ve kortizon azaltmaları sırasında yakınmalarının alevlendiği belirtildi. Beş yaşında bilgisayarlı tomografide her iki sakroiliak ekleme belirgin skleroz görülmesi ve HLA-B27 pozitifliği saptanması üzerine JAS tanısı alıp, sulfasalazin (30 mg/kg/gün) verildiği, klinik düzelme olmadığı ve sistemik kortizona bağımlı olduğu tanımlandı. Altı yaşında tedaviye metotreksat 5-7.5 mg/m²/hafta eklenmesine karşın yakınmalarının devam etmesi ve son bir yıldır yineleyen kanlı mukuslu ishallerinin ortaya çıkması üzerine başvurdu. Anne-baba arasında akrabalık bulunmayan hastanın, yedi yaşındaki erkek kardeşinde akut eklem romatizması öyküsü bulunuyordu.

Fizik muayenede boy 114 cm (3. persentil), vücut ağırlığı 18 kg (3-10. persentil), kalp tepe atımı 92/dk, solunum sayısı 26/dk, vücut ısısı 36.8 °C, kan basıncı 100/70 mmHg bulundu. Karın distandü idi, her iki alt ekstremitte kaslarında atrofi saptandı. Sağ dirsek eklem hareketlerinde, her iki kalça ekleminde ve lomber vertebra ekstansiyonunda kısıtlılık, sol dizde şişlik belirlendi.

Hemogram, periferik kan yayması, kan şekeri, serum elektrolitleri, immünglobülinleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Eritrosit sedimentasyon hızı 89 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 11.50 mg/dl, HLA-B27 pozitif, romatoid faktör, anti-nükleer antikor ve antinötrofil sitoplazmik antikor negatif, anti-CMV IgG ve EBV-VCA Ig G pozitif olması dışında hepatit A, B, C, delta, HIV 1-2, Lyme, S. typhi, S. paratyphi serolojileri, Wright aglütinasyonu, PPD ve açlık mide suyu ARB (aside dirençli bakteri) incelemeleri negatifti. Karın ultrasonografisi, ekokardiyografisi, akciğer grafisi normal bulundu. Sol diz eklemi direkt röntgen incelemesinde efüzyon, eklem çevresinde yumuşak dokularda şişlik, eklem yüzeylerinde ılımlı düzensizlikler saptandı. Kalça manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde her iki kalça eklemlerinde sıvı artışının yanı sıra bilateral sakroiliak eklemlerde genişleme, ileri derece kontür düzensizliği, subkondral skleroz ile uyumlu sinyal değişikliklerini içeren kronik sakroileit bulguları izlendi. Çift kontrastlı kolon grafisinde çok sayıda 5-6 mm'lik baryum takıntılarının izlenmesiyle mukozal yapının nodüler görünümde olduğu saptandı. Kolonoskopide mukoza doğal şeffaflığını kaybetmiş, yer yer granüler, mat ve ödemli görünümde idi. Alınan rektum biyopsi örneğinde kolit bulguları saptandı, amiloid boyaması ile amiloid birikimi görülmedi.

Bu bulgularla sulfasalazin günde 50 mg/kg'a çıkıldı ve intravenöz pulse metilprednizolon tedavisine oral prednizolon günde 2 mg/kg olacak şekilde devam edildi. Klinik bulgulardaki iyileşmeyi takiben kortizon azaltmaları sırasında (oral prednizolon 1.5 mg/kg/gün dozuna inildiğinde) semptomlarda alevlenme gözlemlendi. Hastalığı modifiye eden ilaçlardan metotreksat 10-12.5 mg/m²/hafta dozlarında sulfasalazine ek olarak verildi. Ancak bu tedavi, klinik iyileşmeyi izleyen kortizon azaltmalarında tekrarlayan semptomları tam engellemedi. Sulfasalazin metotreksat ve prednizolon tedavisinin altıncı ayında sık tekrarlayan semptomları engellemek için tedaviye anti-TNF α monoklonal antikor olan infliximab eklendi. Başlangıçta ikinci, dördüncü ve altıncı haftalarda, 5 mg/kg dozunda, yavaş intravenöz infüzyon olarak uygulandı. İzlemede iki ayda bir 5 mg/kg dozunda uygulanan anti-TNF α hastamızda, izlem süresince yan etki oluşturmadı. Hastanın tedavi izleminde klinik yakınmaları olan ağrı, eklem şişlikleri, hareket kısıtlılığı, kanlı ishal atakları ilk doz ilaç uygulamasından itibaren kayboldu. En son sedimentasyon değeri 18 mm/saat, CRP'si 5.3 mg/dl bulundu, oral prednizolon 0.34 mg/kg/gün dozuna inilmesine rağmen semptomlarında alevlenme gözlemlenmedi. Hasta prednizolon 7.5 mg/gün, sulfasalazin 1 gr/gün, metotreksat 12.5 mg/hafta, infliximab 5 mg/kg/iki ayda bir olmak üzere bir yıldır JAS ve EBH tanılarıyla klinik olarak remisyon tablosunda izlenmektedir.

Tartışma

Çocukluk çağında klinik olarak JAS ve EBH'nin birlikteliği seyrek görülmektedir. Oysa erişkinlerde yapılan ileokolonoskopik çalışmalar, spondiloartropatilere %60 sıklıkla subklinik veya klinik EBH'nin eşlik ettiğini bildirmektedir. Bu yakın ilişki, lokomotor enflamasyonla bağırsak enflamasyonu arasında güçlü bir ilişki varlığını göstermektedir. Eklem enflamasyonu arttıkça bağırsak enflamasyonunun klinik olarak sıklıkla eşlik etmesi, her iki hastalığın temel patogenetik mekanizmalarının aynı olduğu tezini desteklemektedir⁵. Sulfasalazin hem JAS hem de EBH tedavisinde etkindir⁵⁻⁸. Tedavideki amaç hastalığın klinik seyrini değiştirerek, hastalığı kontrol altına almak ve eklemlerde radyolojik erozyon gelişimini önlemektir. Aynı zamanda sulfasalazin gibi hastalığın klinik gidişini modifiye eden ilaçlar, romatolojik hastalarda kortizon kullanımını gerektiren durumlarda

kortizon dozunu azaltmada da yardımcı olurlar. Hastamız New York Kriterlerine göre JAS tanısı aldı ve endoskopik incelemeyle EBH saptandı. Genetik yatkınlığın göstergesi olan HLA-B27 pozitifliğinin bulunması, yayınlarda da belirtildiği üzere klinik bulguların ağırlığının bir göstergesi olarak yorumlandı^{3,4}. JAS ve EBH'nin birlikteliği bulunan vakamızda hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlarla, klinik semptomların (ağrı, eklem şişlikleri, hareket kısıtlılığı, kanlı ishaller) ve akut faz reaktantlarının düzelmemesi, kortizon azaltmaları sırasında semptomlarının alevlenmesinden dolayı, tedavisine anti-TNF α monoklonal antikoruna infliximab eklendi.

Son yıllarda erişkinde çok merkezli çalışmaları bildirilmeye başlanan yeni bir klinik seyir değiştiren biyolojik antiromatizmal ilaç olan infliximab'la çocukluk yaş grubunda klinik deneyim sınırlıdır^{10,11}. Anti-TNF α monoklonal antikoruyla sistemik juvenil romatoid artrit ve çocukluk çağı EBH'lerinde yayınlanmış bildiriler bulunmasına rağmen JAS ve EBH birlikteliğinde kullanımına ilişkin veriler bulunmamaktadır¹²⁻¹⁴. Erişkinlerde aktif ankilozan spondilit ve Crohn hastalığında infliximab ile yapılan kontrollü randomize çalışmalar lokomotor bulguları ve EBH'yı etkili bir şekilde düzelttiği yönündedir^{10,15,16}. Anti-TNF α ve metotreksatın kombine tedavisinin tek başına kullanılan metotreksat ile karşılaştırılmasında kombinasyon tedavisinin eklem enflamasyonu engellemede çok etkili olduğunu ortaya koymaktadır^{17,18}. Anti-TNF α tedavisi genellikle iyi tolere edilmesine rağmen bulantı, kusma, ateş, baş ağrısı gibi bulguların yanı sıra bazı hastalarda ilaca bağlı lupus, tüberküloz gibi fırsatçı enfeksiyonlar ve ciddi anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir^{10,19,20}. Bu nedenle hastamızda tedavi öncesi enfeksiyonlar ve otoimmünite yönünden incelemeler yapıldı.

Etkili bir anti-sitokin tedaviyle sinovitis ve bağırsak inflamasyonunun birlikte düzelmesi, her iki hastalığın patogenezlerinde benzer sitokinlerin etkili olduğunu düşündürmektedir¹⁵. Günümüzde anti-sitokin tedavi, hastamız gibi JAS ve EBH'yı birlikte bulduran tedaviye dirençli vakalarda umut vericidir. Henüz yeni bir tedavi olmasına rağmen birçok çalışma bildirilmektedir. Yan etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş vaka serilerinde çalışmaya gereksinim bulunmaktadır. Günümüz için pahalı bir tedavi olmasına rağmen, gelecekte yan etki profili iyi çıkarıldığında tedaviye dirençli vakaların kombine tedavilerinde yerini alması kaçınılmaz görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile ankylosing spondylitis. In: Cassidy JT, Petty RE (eds). Textbook of Pediatric Rheumatology (4th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2001: 323-344.
2. Kaipianen-Seppanen O, Savvolainen A. Incidence of chronic juvenile rheumatic disease in Finland during 1980-1990. Clin Exp Rheumatol 1996;14: 441-444.
3. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group. J Rheumatol 1996; 23: 1968-1974.
4. Mielants H, Veys EM, De Vos M, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. J Rheumatol 1995; 22: 2266-2272.
5. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondyloarthropathies and therapeutic consequences. Basillieres Clin Rheumatol 1996; 10: 147-164.
6. Suschke HJ. Treatment of juvenile spondylarthritis and reactive arthritis with sulfasalazine. Monatsschr Kinderheilkd 1992; 140: 658-660.
7. Job-Deslandre C. Juvenile spondyloarthropathy. Presse Med 2000; 29: 510-516.
8. Huang JL, Chen LC. Sulphasalazine in the treatment of children with chronic arthritis. Clin Rheumatol 1998; 17: 359-363.
9. Bennett PH, Wood PH. Population Studies of the Rheumatic Diseases. New York. Excerpta Medica. 1968: 456.
10. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. Lancet 2002; 359: 1187-1193.
11. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics 2002; 109: 109-115.
12. Billiau AD, Cornillie F, Wouters C. Infliximab for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: experience in 3 children. J Rheumatol 2002; 29: 1111-1114.
13. Elliot MJ, Woo P, Charles P, Long-Fox A, Woody JN, Maini RN. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumour necrosis factor- α (cA2). Br J Rheumatol 1997; 36: 589-593.
14. Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Hurt LP, Picolli DA, Baldassano RN. Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34: 307-311.
15. Keyser FD, Mielants H, Veys EM. Current use of biologicals for the treatment of spondyloarthropathies. Expert Opin Pharmacother 2001; 2: 85-93.
16. Brandt J, Haibel H, Cornely D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. Arthritis Rheum 2000; 43:1346-1352.

17. Lipasky PE, Van der Heijde DM, SL Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of the rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 1594-1602.
18. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999; 340: 253-259.
19. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. Arthrit Rheum 2000; 43: 2383-2390.
20. Soykan I, Ertan C, Özden A. Severe anaphylactic reaction to infliximab: report of case. Am J Gastroenterol 2000; 96: 2395-2396.