



İnflksimab Tedavisi Altındaki Bir Behçet Hastasında Gelişen Herpetik Keratoüveit ve Trabekülektomi Yetmezliği

Herpetic Keratouveitis and Trabeculectomy Failure during Infliximab Therapy in a Patient with Behçet's Disease

Sirel Gür Güngör, Leyla Asena, Ahmet Akman, Onur Gökmen
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Elli bir yaşında erkek hastaya 2001 yılında Behçet hastalığı tanısı konuldu. Hasta tüm immünsüpresif tedavilere dirençliydi. Altı aylık inflksimab tedavisinin ardından kliniğimize sağ gözünde ağrı ve bulanık görme ile başvurdu. Görme keskinliği sağ gözde 20/200'dü ve göz içi basıncı 35 mmHg idi. Biyomikroskopik muayenesinde korneada dendritik ülserleri ve ön kamarada 2+ hücreleri mevcuttu. Herpetik keratoüveit atakları antiviral tedavi ile kontrol altına alındı ancak hastanın yeniden glokom ameliyatı olması gerektiği. İki inflksimab tedavisinin arasındaki sekiz haftalık sürecin ortasında hastaya mitomisin C'li trabekülektomi ameliyatı yapıldı.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, herpetik keratoüveit, inflksimab, trabekülektomi

Summary

A 51-year-old man was diagnosed with Behçet's disease in 2001. The patient was resistant to all immunosuppressive therapies. After 6 months of infliximab therapy, he presented to our clinic with pain and blurred vision in his right eye. The visual acuity was 20/200 and the intraocular pressure was 35 mmHg in the right eye. Biomicroscopic examination revealed corneal dendritic ulcers and 2+ cells in the anterior chamber in the right eye. The herpetic keratouveitis attack was controlled with antiviral therapy but the patient needed another glaucoma surgery. Trabeculectomy with mitomycin C was performed about halfway through an eight-week interval between two doses of infliximab.

Keywords: Behçet's disease, herpetic keratouveitis, infliximab, trabeculectomy

Giriş

Behçet hastalığı (BH) görmeyi tehdit eden bir klinik tablodur ve üveit ile birlikte tekrarlayan oral aftöz ülserler, genital ülserler, deri lezyonları, ve diğer sistemik lezyonlar görülebilir. Her ne kadar tümör nekrozis faktörü-alfa'ya (TNF- α) karşı geliştirilen bir insan antikor olan inflksimab, BH hastalarında üveit ataklarını azaltsa da anti-TNF- α tedaviler sistemik olarak TNF- α 'yı baskıladığı için enfeksiyon riskini arttırmaktadır.^{1,2,3}

Sunulan BH hastasında üveit nedeniyle verilen anti-TNF- α antikor inflksimab tedavisi herpetik keratoüveit gelişimini tetiklemiştir ve enfeksiyonun seyri sırasında daha önce yapılan trabekülektomide yetmezlik gelişmiştir. Bildiğimiz kadarıyla, bu olgu sunumu bir Behçet hastasında anti-TNF- α tedavinin yeni herpetik keratoüveiti tetiklediğinin bildirildiği ilk rapordur.

Olgu Sunumu

Elli bir yaşında erkek hasta 2001 yılında BH tanısı almıştır, 5 mg/kg siklosporin, 3 mg/kg azatioprin ve kortikosteroid tedavisine rağmen hasta her iki gözde sık sık ve şiddetli panüveit atakları geçirmiştir. Hasta, interferon alfa ve mikofenolat mofetil dahil tüm tedavilere dirençli durumdaydı. Hastanın sağ gözüne 2004 yılında fakoemülsifikasyon cerrahisi ve 2006 yılında trabekülektomi yapıldı. Görülen hemen hemen tüm sistemik yan etkiler steroid kullanımına bağlıydı.

Hasta 2012 yılında bilateral panüveit atağı geçirdi (Şekil 1). Görme keskinliği sağ gözde 20/400 düzeyine gerilerken sol gözde 20/40 seviyesindeydi. Hastaya Şubat 2012'de inflksimab tedavisi başlandı. Sıfırıncı, 2. ve 6. haftalarda inflksimab tedavisi (5 mg/kg) verildi ve 6. haftadan sonra 8 haftada bir verilmeye devam edildi. Azatioprin ve siklosporine bağlı yan etkiler ortaya çıktığı için hastanın önce bu ilaçların dozunu kendi kendine

azalttığı ve sonra da tamamen bıraktığı öğrenildi. İnfliksımab tedavisinin üçüncü ayında görme keskinliği sağ gözde 20/40, sol gözde 20/25 düzeyindeydi. Her iki gözde göz içi basıncı 14 mmHg olarak ölçüldü. Ön ve arka segmentler her iki gözde de olağan olarak izlendi.

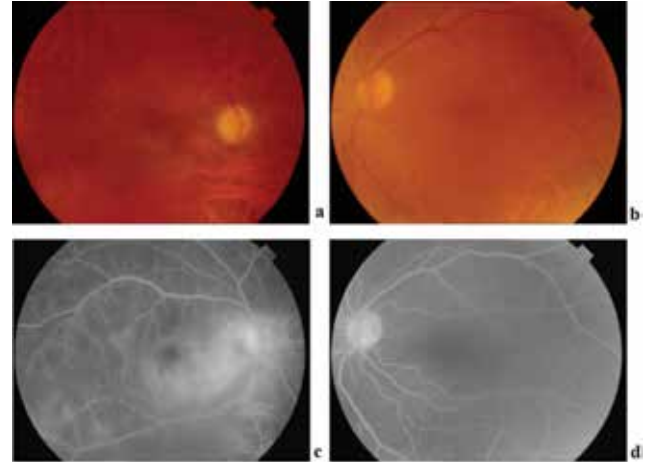
Altı ay süre ile infliksımab tedavisinden sonra, hasta kliniğimize sağ gözde ağrı ve bulanık görme şikayetleri ile başvurdu. Görme keskinliği sağ gözde 20/200 ve sol gözde 20/25 seviyesindeydi. Göz içi basıncı sağ gözde 35 mmHg ve sol gözde 16 mmHg olarak ölçüldü. Biyomikroskop ile muayenesinde sağ gözde korneada dendritik ülserler ve ön kamarada 2+ hücre görüldü (Şekil 2). Vitritis veya vitreal bulanıklık rastlanmadı. Arka segment olağandı. Sol gözde enflamasyon görülmeydi. Bu, hastanın ilk herpetik keratit veya keratoüveit atağıydı. Günde iki kez 800 mg oral asiklovir, günde beş kez topikal asiklovir pomad ve topikal brimonidin ile birlikte dorzolamid/timolol sabit kombinasyon tedavisi başlandı. Beş gün sonra, kornea ülserlerinin gerilediği ancak ön kamara enflamasyonunun devam ettiği görüldü. Bu nedenle, tedaviye günde beş kez topikal prednizolon eklendi. Hastanın göz içi basıncı yine de 31 mmHg idi. İki hafta sonra kornea ülserleri iyileşti, yama şeklinde iris atrofileri görüldü ve ön kamara reaksiyonu +1 düzeyinin altındaydı (Şekil 3), bu nedenle topikal asiklovir tedavisi sonlandırıldı. Ön kamara enflamasyonu ortadan kalktıktan sonra topikal prednizolon tedavisi azaltılarak kesildi. Hastanın göz içi basıncı hala 30 mmHg'nin üstündeydi ve mitomisin C'li trabekülektomi yapılması planlandı. Herpetik keratoüveit atağından bir ay sonra, iki infliksımab dozu arasındaki sekiz haftanın yaklaşık olarak ortasında, mitomisin C'li trabekülektomi yapıldı. Opere edilen gözde, operasyon sonrası takip süresince oküler enflamasyon atağı veya enfeksiyöz komplikasyonlar gelişmedi ve bu süre boyunca hastaya 800 mg/gün asiklovir verildi. Asiklovir dozunun kademeli olarak azaltılması denendi ancak 800 mg dozun altında ön kamara reaksiyonu gözlemlendi.

Operasyondan yaklaşık 10 ay sonra, hasta asiklovir tedavisini bıraktı ve kliniğimize oküler rahatsızlık nedeni ile tekrar başvurdu. Biyomikroskopik incelemesinde küçük bir korneal dendritik ülser ve ön kamarada 1+ hücre reaksiyonu gözlemlendi. Tekrar 800 mg/gün sistemik asiklovir ve günde 5 kez asiklovir pomad tedavisi başlandı. Korneal ülserler ve ön kamara enflamasyonu bir kaç gün içinde hızla baskılandı.

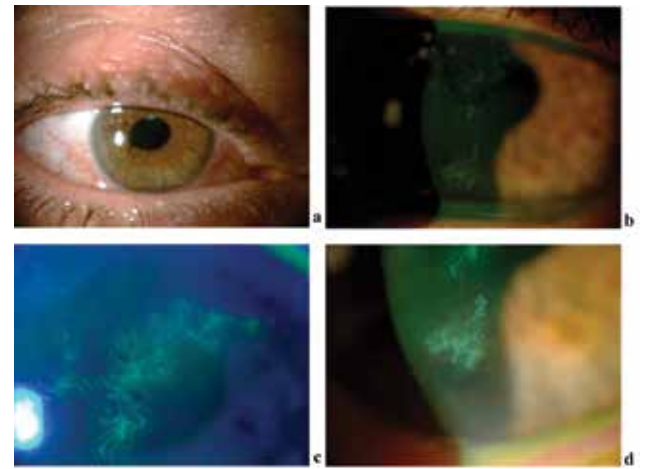
Hastada takip süresince herpes virüsü veya BH'ye bağlı olarak tekrar üveit atağı görülmeydi; son dört ay süresince hastanın sağ gözünde ön kamara enflamasyonu gelişmedi ve sağ göz halen iyi durumdadır. Son ölçümde sağ gözde görme keskinliği 20/30 ve göz içi basıncı yaklaşık 12 mmHg olarak bulundu. Hasta halen infliksımab ve profilaktik oral 800 mg/gün asiklovir tedavisi almaktadır.

Tartışma

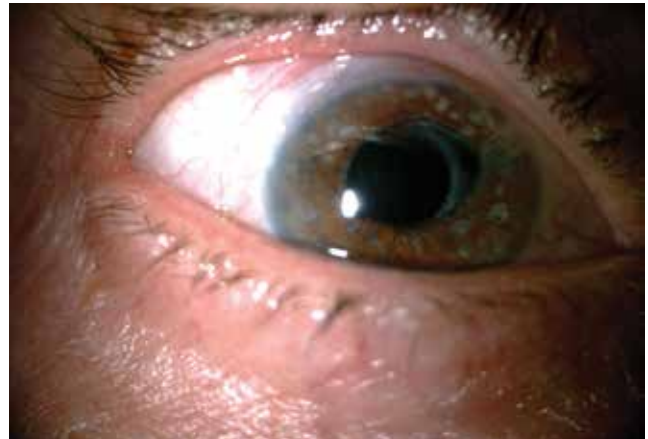
İnfliksımab, TNF- α 'ya karşı geliştirilen bir insan antikordur ve BH hastalarında meydana gelen üveit ataklarında oküler enflamasyonu büyük ölçüde azaltmaktadır. Ancak, anti-TNF- α



Şekil 1. Arka segment incelemesinde, her iki gözde vitreus bulanıklığı görüldü (a, b). Fundus floressein anjiyografide sağ gözde vasküler sızıntı ve kistoid maküla ödemi izlendi (c). Sol gözde vasküler sızıntı yoktu (d)



Şekil 2. Biyomikroskopik muayenede sağ gözde orta düzeyde siliyer enjeksiyon (a) ve korneal dendritik ülserler görüldü (b, c, d)



Şekil 3. Keratoüveit atağından altı ay sonra, biyomikroskopik muayenede kornea saydamdı. İki periferel iridektomi ve yama şeklinde iris defektleri izlendi

tedavisi aynı zamanda sistemik olarak TNF- α 'yı baskıladığı için enfeksiyöz komplikasyonlar ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, BH hastalarında sıklıkla oküler cerrahi gerekebilir. İnfliksımab tedavisi alan BH hastalarında intraoküler cerrahinin oküler enfeksiyon açısından riski daha yüksektir.⁴ Ayrıca, anti-TNF- α tedavi alan hastalarda cerrahi sırasında meydana gelen travmanın hastalık aktivitesini artırıp artırmadığı net olarak bilinmemektedir. Mitomisin C'li trabekülektomi uzun süre güvenlidir ve BH ile ilişkili sekonder glokom olgularında göz içi basıncının düşürülmesinde etkilidir.^{5,6} Trabekülektomi aynı zamanda infliksımab tedavisi alan BH hastalarında başarı ile uygulanmaktadır.⁷

Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara ek olarak, biyolojik tedaviler viral enfeksiyon riskini de arttırabilir; ancak konu ile ilgili önceki çalışmalar yeteri kadar kesinlik kazanmamıştır.⁸ Romatoloji hastalarında biyolojik tedavi sırasında herpes zoster enfeksiyonu geliştiğini bildiren olgu sunumları ve araştırmalar mevcuttur.^{8,9,10,11,12,13} Ayrıca infliksımab tedavisini takiben kütanöz herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonu geliştiği bildirilen olgular vardır.^{14,15} Bildiğimiz kadarıyla TNF inhibitörleri kullanımı ile ilişkili olarak oküler HSV enfeksiyonu daha önce hiç rapor edilmemiştir.

TNF- α 'nın, HSV-1 enfeksiyonlarında antiviral etkisi olduğunu gösteren in vivo çalışmalar bulunmaktadır. Korneada HSV-1 latent enfeksiyonunun tekrar aktive edildiği bir fare modeli çalışmasında, trigeminal gangliyon içinde TNF- α ve interlökin-6'nın en baskın sitokinler olduğu bulunmuştur; bu nedenle bu sitokinlerin virüslere karşı savunmada önemli olduğu varsayılabilir.¹⁶ Bir çalışmada TNF bulunmayan knockout fareler, birincil korneal HSV-1 enfeksiyona daha yatkın bulunmuştur.¹⁷ Başka bir çalışmada ise bu farelerin sağkalım oranlarının genetiği değiştirilmemiş farelere kıyasla düşük olduğu bulunmuştur.¹⁸ Klinikte kullanılan üç TNF inhibitörünü de TNF- α 'nın etkilerini baskılasa da farklı etki mekanizmaları değişik HSV-1 enfeksiyon yatkınlıklarına neden olabilir ancak bu konu özellikle araştırılmamıştır.

Çeşitli küçük plasebo kontrollü çalışmada, immün sistemi baskılanmış hastalarda oral asiklovirin profilaktik olarak kullanılmasının viral döküntü süresini kısalttığı ve klinik HSV enfeksiyonlarını hastaların %80 ile %100'ünde engellediği bulunmuştur.¹⁹ Bu çalışmalarda denenen oral dozlar 30 gün süre ile 600 mg/gün ve 180 gün süre ile 800 mg/gün olarak bildirilmektedir. Her iki çalışmada da, plasebo ile karşılaştırıldığında ek yan etki gözlenmemiştir. Asiklovir kullanımı sırasında en sık rastlanan yan etkiler baş ağrısı, bulantı ve abdominal kramplardır. Oral asiklovir kullanımının güvenlik profili iyi olsa da, hızlı progresif akut nörolojik ve renal toksisite gözlenen olgular bildirilmiştir.²⁰ Asiklovir ile ilişkili nörotoksite çeşitli semptomlar ile karşımıza çıkabilir. Bunlar arasında ajitasyon, deliryum ve halüsinasyonlar vardır.²¹ Renal yetmezliği olan hastalarda ve yaşlılarda dozun azaltılması önerilmektedir. Hastamız 24 ay boyunca 800 mg/gün asiklovir kullandı. Dosis azaltılması denendi ancak ön kamarada enflamasyon meydana geldi. Uzun süreli profilaksi için en uygun devam süresi henüz bilinmemektedir. Enfeksiyonun tekrar etme

riski nedeniyle bu derece uzun süreli tedaviye devam kararı hasta ile birlikte verildi.

Herpetik keratoüveit, hastamız infliksımab tedavisi alırken ortaya çıktı, ve bu atak nedeniyle daha önce yapılan trabekülektomide yetmezlik gelişti. Keratoüveit atağı antiviral tedavi ile kontrol altına alındı ancak hastaya tekrar glokom cerrahisi yapılması gerekti. Hem BH hem herpetik üveiti tetikleyebileceği için trabekülektomi cerrahisi bu hastada riskliydi; ayrıca enfeksiyon riski de bulunmaktaydı. Glokom cerrahisinden sonra sistemik antiviral ve infliksımab tedavisi verildi. Enflamasyon gelişmedi ve enfeksiyöz komplikasyonlar ile karşılaşmadı.

Sonuç

Sonuç olarak, bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi veya biyolojik ajan kullanan hastalarda HSV enfeksiyonları ve reaktivasyonları da dahil olmak üzere sistemik ve oküler enfeksiyonlar gelişebilir. Bu nedenle bu hastalar yakından izlenmelidir.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Sirel Gür Güngör, Konsept: Sirel Gür Güngör, Dizayn: Sirel Gür Güngör, Veri Toplama veya İşleme: Sirel Gür Güngör, Analiz veya Yorumlama: Sirel Gür Güngör, Ahmet Akman, Literatür Arama: Sirel Gür Güngör, Onur Gökmen, Yazan: Sirel Gür Güngör, Leyla Asena.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Sfakakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet*. 2001;358:295-296.
2. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yoshizaki K, Inaba G. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol*. 2004;31:1362-1368.
3. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3013-3022.
4. Sakai T, Kanetaka A, Noro T, Tsuneoka H. Intraocular surgery in patients receiving infliximab therapy for Behçet disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54:360-361.
5. Yalvac IS, Sungur G, Turhan E, Eksioğlu U, Duman S. Trabeculectomy with mitomycin-C in uveitic glaucoma associated with Behçet disease. *J Glaucoma*. 2004;13:450-453.
6. Elgin U, Berker N, Batman A, Soykan E. Trabeculectomy with mitomycin C in secondary glaucoma associated with Behçet disease. *J Glaucoma*. 2007;16:68-72.
7. Nishida T, Shibuya E, Asukata Y, Nakamura S, Ishihara M, Hayashi K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N. Clinical course before and after cataract and glaucoma surgery under systemic infliximab therapy in patients with Behçet's disease. *Case Report Ophthalmol*. 2011;2:189-192.

8. Umezawa Y, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Risk of herpes zoster in psoriatic patients undergoing biologic treatment. *J Dermatol.* 2014;41:168-170.
9. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, Chan KA. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1431-1438.
10. Dreither J, Kresch FS, Comaneshter D, Cohen AD. Risk of Herpes zoster in patients with psoriasis treated with biologic drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:1127-1132.
11. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2014;81:215-221.
12. Cruz MJ, Baudrier T, Ferreira O, Azevedo F. Herpes zoster at the site of infliximab infusion: case report. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011;30:236-238.
13. Wang X, Zhao J, Zhu S, Xia B. Herpes zoster in Crohn's disease during treatment with infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:237-239.
14. Sciaudone G, Pellino G, Guadagni I, Selvaggi F. Education and imaging: gastrointestinal: herpes simplex virus-associated erythema multiforme (HAEM) during infliximab treatment for ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:610.
15. Justice EA, Khan SY, Logan S, Jobanputra P. Disseminated cutaneous Herpes Simplex Virus-1 in a woman with rheumatoid arthritis receiving infliximab: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:282.
16. Shimeld C, Easty DL, Hill TJ. Reactivation of herpes simplex virus type 1 in the mouse trigeminal ganglion: an in vivo study of virus antigen and cytokines. *J Virol.* 1999;73:1767-1773.
17. Minagawa H, Hashimoto K, Yanagi. Absence of tumour necrosis factor facilitates primary and recurrent herpes simplex virus-1 infections. *J Gen Virol.* 2004;85:343-347.
18. Minami M, Kita M, Yan XQ, Yamamoto T, Iida T, Sekikawa K, Iwakura Y, Imanishi J. Role of IFN-gamma and tumour necrosis factor alpha in herpes simplex virus type 1 infection. *J Interferon Cytokine Res.* 2002;22:671-676.
19. Lefore S, Anderson PL, Fletcher CV. A risk-benefit evaluation of aciclovir for the treatment and prophylaxis of herpes simplex virus infections. *Drug Saf.* 2000;23:113-142.
20. Johnson GL, Limon L, Trikha G, Wall H. Acute renal failure and neurotoxicity following oral acyclovir. *Ann Pharmacother.* 1994;28:460-463.
21. Yang HH, Hsiao YP, Shih HC, Yang JH. Acyclovir-induced neuropsychosis successfully recovered after immediate hemodialysis in an end-stage renal disease patient. *Int J Dermatol.* 2007;46:883-884.