



İdiyopatik Üveit Nedeniyle Adalimumab Kullanan Hastada Gelişen Vitiligo

Vitiligo in a Patient Receiving Adalimumab for Idiopathic Uveitis

© Mehmet Fatih Kağan Değirmenci*, © Fatime Nilüfer Yalçındağ**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uvea Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Non-enfeksiyöz üveitlerin kronik tedavisinde son yıllarda adalimumab giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu olgu sunumunda sağ gözde bulanık görme ve uçuşma şikayeti ile gelen, intermediyer üveit tanısı ile tedavi gören 34 yaşında erkek hastadaki ilaca bağlı yan etkiyi bildirmeyi amaçladık. Dış merkezde üveit tanısı ile topikal tedavi başlanan hastanın ilk başvurusunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği sağ gözde 0,8 (ondalık), sol gözde 1,0 idi. Muayenesinde sağda ön kamara sakin, ön vitreusta hücre ve hafif bulanıklık ile alt periferde "snow banking" ve vitreus opasiteleri izlendi. Floresein anjiyografide (FA) sağda optik diskte hiperfloresans ve alt periferde sızıntı vardı. Lokal tedavi ile enflamasyon gerilemediğinden sistemik siklosporin verilen hastada kusma ve halsizlik gelişti. Siklosporin kesilerek adalimumab tedavisi başlandı. Beş ay sonraki muayenesinde bilateral vitreusta hücre ve hafif bulanık, FA'da ise bilateral alt periferde sızıntı izlendi. Ayrıca hastanın çene bölgesinde depigmente yama şeklinde vitiligo lezyonu geliştiği görüldü. Hastanın göz içi enflamasyonu devam etmesi nedeniyle ve dermatoloji kliniğinin de önerisiyle adalimumab tedavisi devam edilerek lezyon için topikal takrolimus başlandı. Üç ay sonraki muayenesinde enflamatuvar bulguların gerilediği, vitiligo lezyonunda herhangi bir progresyon olmadığı görüldü. Hastanın tedavisine devam edildi. Önceki literatür bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde hastanın sistemik incelemesinde herhangi bir patoloji saptanmaması bu lezyonun tedavinin yan etkisi olduğunu düşündürmektedir. Adalimumab verilen hastalarda bu yan etki açısından göz hekimlerinin de dikkatli olması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adalimumab, pars planit, vitiligo

Abstract

In recent years, adalimumab has been increasingly used in the chronic treatment of non-infectious uveitis. This case report aimed to describe a drug-induced adverse event in a 34-year-old man who presented with blurred vision and floaters in the right eye and was being treated for intermediate uveitis. The patient had started topical treatment with a diagnosis of uveitis at another center. Best corrected visual acuity at presentation was 0.8 (decimal) in the right eye and 1.0 in the left eye. On examination, the anterior chamber in the right eye was clear, with anterior vitreous cells and mild haze, and snow banking and vitreous opacities in the inferior periphery. Fluorescein angiography (FA) showed hyperfluorescence in the right disc and leakage in the inferior periphery. As the inflammation did not resolve with local treatment, systemic cyclosporine was administered, after which the patient exhibited vomiting and weakness. Cyclosporine was discontinued and adalimumab treatment was started. On examination 5 months later, bilateral vitreous cells and mild vitreous opacity were noted, and FA showed mild leakage in the inferior periphery bilaterally. In addition, a depigmented patchy vitiligo lesion was observed on the chin. Due to the persistence of intraocular inflammation and on the recommendation of the dermatology clinic, adalimumab treatment was continued and topical tacrolimus was started for the lesion. On examination 3 months later, the inflammatory findings had resolved and there was no progression of the vitiligo lesion. The patient's treatment was continued. Taken together with the previous literature findings, no pathology was found in the patient's systemic examination, suggesting that this lesion was a side effect of the treatment. Ophthalmologists should be alert for this side effect in patients receiving adalimumab.

Keywords: Adalimumab, pars planitis, vitiligo

Cite this article as: Değirmenci MFK, Yalçındağ FN. Vitiligo in a Patient Receiving Adalimumab for Idiopathic Uveitis. *Turk J Ophthalmol* 2024;54:112-115

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Fatih Kağan Değirmenci, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: mfkdegirmenci@ankara.edu.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-2358-9535

Geliş Tarihi/Received: 18.12.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.02.2024

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2024.04575

Giriş

Tümör nekrozis faktör- α antagonistleri (anti-TNF α) dermatolojik, romatolojik ve gastroenterolojik hastalıkların yanı sıra non-enfeksiyöz üveitlerin tedavisinde de kullanılmaktadır.¹ Diğer hastalıklar için anti-TNF α tedavisi alan hastalarda vitiligoda iyileşme olduğunu gösteren olgu sunumları^{2,3} olduğu gibi anti-TNF α tedavisi sonrası vitiligo gelişen hastalar da bildirilmiştir.^{4,5,6} Anti-TNF α kullanımı sonrası vitiligo ortaya çıkan olgulara bakıldığında sistemik kronik enflamatuvar



hastalıklar nedeniyle ilacın kullanıldığı görülmektedir. İdiyopatik üveit nedeniyle adalimumab kullanan ve vitiligo gelişen bir olgu önceki çalışmalarda bildirilmemiştir.

Bu olgu sunumunda pars planit nedeniyle adalimumab tedavisi alan bir hastada gelişen vitiligoyu bildirmeyi amaçladık.

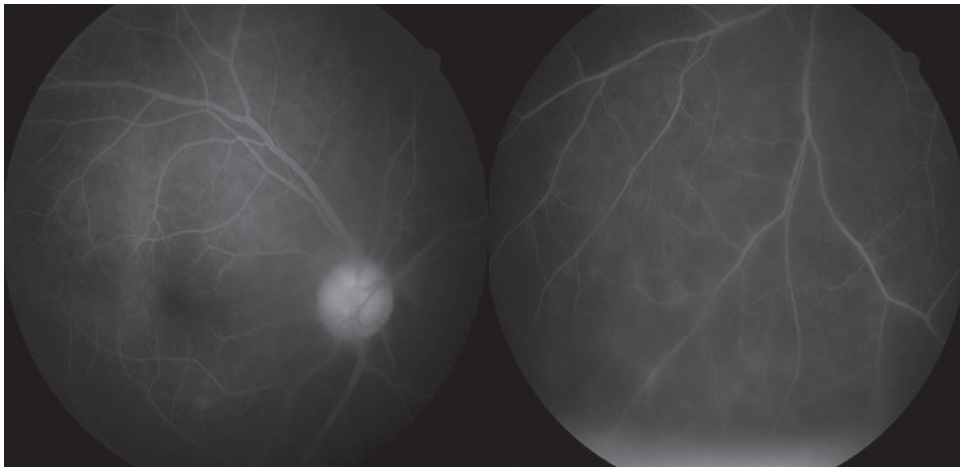
Olgu Sunumu

Üç haftadır uçuşma ve puslu görme şikayeti olan 34 yaşında erkek hastaya dış merkezde üveit tanısı konularak topikal steroid damla başlanmış ve kliniğimize yönlendirilmiş. Dış merkezde bir hafta topikal deksametazon (Maxidex, Novartis, Puurs, Belçika) 3x1 ve sonrasında topikal loteprednol (Lotemax, Bausch and Lomb, Rochester, NY, ABD) 5x1 başlanmış ve iki hafta kullandıktan sonra kliniğimize başvurdu. Hastanın gelişinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) sağda 0,8 (ondalık) solda 1,0 düzeyinde ölçüldü. Göz içi basıncı (Goldmann aplanasyon tonometrisi) sağda 13, solda 18 mmHg idi. Ön segment muayenesinde sağ gözde ön kamara sakın, ön vitreusta hücre ve hafif bulanıklık izlenirken sol göz doğaldı. Fundus muayenesinde ise sağda alt periferde “snow banking” ve vitreus opasiteleri görüldü. Optik koherens tomografi ile alınan maküla görüntüleri normaldi. Floresein anjiyografide (FA) ise sağ gözde optik diskte hiperfloresans ve alt periferde vasküler sızıntı izlendi (Şekil 1). İntermediyer üveite neden olabilecek olası enfeksiyöz etkenler (tüberküloz, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella henselae*, sfiliz ve toxocara) ekarte edildi. Enfeksiyöz olmayan nedenlerin (sarkoidoz, multipl skleroz, enflamatuvar bağırsak hastalığı, lenfoma, tübulointerstisyel nefrit ve üveit sendromu ve Sjögren sendromu) araştırılması için nöroloji, romatoloji ve göğüs hastalıkları bölümlerine konsülte edilen hastada sistemik bir neden bulunamadı. Pars planit tanısı ile hastaya topikal steroid tedavisi devam ederken birer ay ara ile 3 doz derin subtenon triamsinolon asetonid (Kenacort-A, Deva, Tekirdağ, Türkiye) enjeksiyonu yapıldı. Lokal tedavi ile enflamatuvar bulgularında gerileme olmadığından hastaya sistemik siklosporin (Sandimmun Neoral, Novartis, Eberlach, Almanya) tedavisi başlandı; ancak halsizlik ve kusma şikayetleri

olması nedeniyle kesilerek adalimumab (Humira, AbbVie, Ravensburg, Almanya) tedavisi başlandı. Yükleme dozunu (80 mg) takiben bir hafta sonra 40 mg subkütan adalimumab enjeksiyonu sonrası iki haftada bir aynı doz (40 mg) subkütan adalimumab tedavisi devam edildi. Enflamasyon bulguları gerileyen hastada tedavinin 5. ayında çene bölgesinde vitiligo geliştiği görüldü (Şekil 2). Hastanın muayenesinde EİDGK her iki gözde 1,0 (ondalık), ön kamara bilateral sakindi. Her iki gözde vitreusta seyrek hücre ve minimal bulanıklık izlendi. FA görüntülemesinde bilateral periferde minimal vasküler sızıntı görüldü (Şekil 3). Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sendromu açısından göz bulguları ve tetkikleri tekrar gözden geçirildi, ancak ek patoloji saptanmadı. Vitiligo dışında hastada herhangi bir yan etki görülmedi. Tam kan sayımı ve biyokimya testi sonuçları normal sınırlarda izlendi. Hem sistemik hastalıklar hem de VKH sendromunun göz dışı bulguları açısından tekrar konsülte edilen hastada herhangi bir patoloji saptanmadı. Dermatoloji kliniğince hastanın adalimumab tedavisine devam etmesinde sakınca olmadığı bildirildi. Vitiligo tedavisi için yine dermatoloji kliniğinin önerisiyle takrolimus (%0,1) pomad (Tacrolin, Farma-Tek, Sakarya, Türkiye) başlandı. Hastanın 3 ay sonraki kontrolünde vitiligo lezyonunda progresyon izlenmedi. Adalimumab ve topikal takrolimus tedavisine devam edildi.

Tartışma

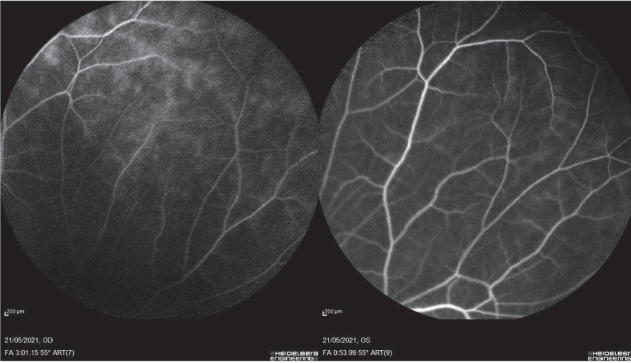
Önceki çalışmalar TNF'nin çeşitli enflamatuvar hastalıkların gelişiminde önemli bir aracı olduğunu göstermiş ve bunun sonucunda infliksimab, etanercept ve adalimumab gibi çeşitli anti-TNF ajanlar geliştirilmiştir. Anti-TNF tedavisinin kronik enflamatuvar durumların tedavisinde etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmış olsa da anti-TNF tedavi ile ilişkili otoimmün hastalık ve durumların gelişebileceği bildirilmiştir.⁷ Bu durumlar arasında vitiligo gelişen veya var olan vitiligonun kötüleştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur.^{4,5,6} Bununla birlikte otoimmün bir durum olarak kabul gören vitiligo lezyonlarının tedavisinde anti-TNF ilaçların fayda sağladığı da görülmüştür.^{2,3}



Şekil 1. Hastanın ilk muayenesindeki geç dönem floresein anjiyografi görüntüsünde sağ gözde optik diskte hiperfloresans ve alt periferde vasküler sızıntı görülmüştür.



Şekil 2. Hastanın sol çene bölgesindeki vitiligo lezyonu izleniyor



Şekil 3. Tedavinin 5. ayında hastanın floresein anjiyografi görüntülerinde sağ ve sol gözde periferde vasküler sızıntının devam ettiği görülüyor

Vitiligo lezyonlarında TNF düzeyinin arttığı ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸ Anti-TNF ilaçların vitiligo tedavisinde fayda sağlayabileceği düşünülmüş ve klinik çalışmalarda lezyonlarda gerileme sağladığı bildirilmiştir.^{2,3} Aksine çeşitli otoenflamatuvar hastalıklar nedeniyle anti-TNF tedavi altındayken yeni vitiligo lezyonları ortaya çıkabilmektedir.^{4,5,6} Bu karşıt bulguların altında yatan sebeple ilgili bazı hipotezler ortaya atılmış olsa da bu hipotezlerden en çok kabul göreni uzun süreli TNF inhibisyonunun sitokin düzeylerinde dengesizliğe neden olduğudur.⁹ Vitiligonun fare modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda interferonun da (IFN) lezyonların oluşumunda rolü olduğu gösterilmiş,^{10,11} ardından IFN inhibisyonu yapan JAK inhibitörlerinin de vitiligo tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.^{12,13} Çeşitli otoenflamatuvar hastalıklar nedeniyle anti-TNF ve anti-TNF dışı tedavi alan hastaların değerlendirildiği epidemiyolojik bir çalışmada, anti-TNF tedavi alanlarda konvansiyonel tedavi altındaki hastalara göre vitiligo gelişme riskinin 2 kat daha

fazla olduğu bulunmuştur.¹⁴ Bir başka olgu serisinde anti-TNF ajanların hem vitiligo gelişimine sebep olduğu hem de tedavi öncesi mevcut vitiligo lezyonlarında kötüleşmeye neden olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Bizim olgumuzda hem ilk başvuruda ve hem de vitiligo lezyonu ortaya çıktıktan sonra sistemik hastalıklar açısından detaylı inceleme yapılmış ve üveite neden olacak altta yatan bir patoloji saptanmamıştır. Olgumuzun idiyopatik üveit nedeniyle adalimumab tedavisi altında olması, önceki literatür bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde, vitiligo gelişiminin adalimumab kullanımına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Anti-TNF sonrası gelişen vitiligo lezyonlarının tedavisinde anti-TNF'nin devamı ve lezyona yönelik ilave topikal tedavi verilmesi önerilmektedir. Çok merkezli retrospektif bir çalışmada yeni lezyonların anti-TNF tedaviye devam edilmesinin uygun olacağı; bununla birlikte var olan lezyonların tedavi sonrası kötüleştiği olgularda ise prognozunu anti-TNF tedavi devam edildiğinde kötü olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Aynı yayında hastaların bir kısmında kendiliğinden gerileme izlenirken bir kısmında ise topikal ilave tedaviler verildiği belirtilmiştir. Bizim olgumuz da dermatoloji kliniğince değerlendirilmiş, tek bir lezyon olması nedeniyle anti-TNF'nin devamı ve topikal tedavi önerilmiştir.

Olgumuzda bir diğer akılda tutulması gereken nokta, vitiligo ve üveit birlikteliği olduğu için ayırıcı tanıda VKH sendromunun ekarte edilmesidir. VKH sendromunun göz bulguları arasında koroidal kalınlık artışı, optik diskte hiperemi ve ödem, çok sayıda seröz retina dekolmanı ve FA'da erken dönemde çok sayıda hiperfloresan noktalar görülmesi vardır.¹⁶ Biz de vitiligo ortaya çıktıktan sonra hastayı VKH açısından tekrar inceledik. Muayenesinde herhangi bir şüphelendirici bulgu görülmezken sistemik sorgulamasında ve ilgili kliniklerin de değerlendirmelerinde VKH açısından bir bulguya rastlanmadı.

Özetle literatürde çeşitli anti-TNF kullanımı sonrası vitiligo ortaya çıktığını gösteren çalışmalar incelendiğinde tüm hastaların sistemik otoimmün hastalıklar nedeniyle bu ilaçları kullandığı görülmektedir. Farklı olarak bizim olgumuzda ise idiyopatik intermediyer üveit nedeniyle adalimumab kullanımı söz konusudur. Önceki çalışmalarda vitiligonun altta yatan hastalıkla mı yoksa anti-TNF'ye bağlı mı geliştiği konusunda kesin bir sonuca varılamamış; ancak bizim olgumuzda altta yatan sistemik bir hastalık olmaması adalimumab kullanımına bağlı vitiligo lezyonlarının ortaya çıkabileceği fikrini desteklemektedir.

Son yıllarda enflamatuvar göz hastalıklarının tedavisinde etkinlik ve güvenilirliği yüksek olan biyolojik ajanlar göz hastalıkları uzmanı hekimler tarafından her geçen gün daha sık tercih edilmektedir. Adalimumab kullanımına bağlı vitiligo lezyonlarının gelişebileceği, bu olguların sistemik hastalıklar açısından tekrar değerlendirilmesi ve ilgili bölümlerle tedavinin multidisipliner bir yaklaşımla gözden geçirilmesi gerekliliği göz hekimleri tarafından bilinmelidir.

Teşekkür

Sunumda geçen hastaya ait resimlerin elde edilmesinde emeği geçen Dr. Rukiye Kasımoğlu'na teşekkür ederiz.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.N.Y., **Konsept:** M.F.K.D., **Dizayn:** M.F.K.D., **Veri Toplama veya İşleme:** F.N.Y., M.F.K.D., **Analiz veya Yorumlama:** F.N.Y., M.F.K.D., **Literatür Arama:** F.N.Y., M.F.K.D., **Yazan:** F.N.Y., M.F.K.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Yalçındağ FN, Güngör SG, Değirmenci MFK, Sarıgül Sezenöz A, Özçakar ZB, Baskın E, Yalçinkaya FE, Atilla H. The Clinical Characteristics of Pediatric Non-Infectious Uveitis in Two Tertiary Referral Centers in Turkey. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29:282-289.
2. Simón JA, Burgos-Vargas R. Vitiligo improvement in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Dermatology.* 2008;216:234-235.
3. Webb KC, Tung R, Winterfield LS, Gottlieb AB, Eby JM, Henning SW, Le Poole IC. Tumour necrosis factor- α inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo. *Br J Dermatol.* 2015;173:641-650.
4. Jung JM, Lee YJ, Won CH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC. Development of Vitiligo during Treatment with Adalimumab: A Plausible or Paradoxical Response? *Ann Dermatol.* 2015;27:620-621.
5. Smith DI, Heffernan MP. Vitiligo after the resolution of psoriatic plaques during treatment with adalimumab. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(2 Suppl):50-52.
6. Posada C, Flórez A, Batalla A, Alcázar JJ, Carpio D. Vitiligo during Treatment of Crohn's Disease with Adalimumab: Adverse Effect or Co-Occurrence? *Case Rep Dermatol.* 2011;3:28-31.
7. Wilson JC, Furlano RI, Jick SS, Meier CR. Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Autoimmune Diseases. *J Crohns Colitis.* 2016;10:186-193.
8. Kim NH, Torchia D, Rouhani P, Roberts B, Romanelli P. Tumor necrosis factor- α in vitiligo: direct correlation between tissue levels and clinical parameters. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011;30:225-227.
9. 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;39:313-319.
10. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8⁺ T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol.* 2012;132:1869-1876.
11. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su MW, Zhou Y, Deng A, Hunter CA, Luster AD, Harris JE. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med.* 2014;6:223ra223.
12. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1110-1112.
13. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, Jabbari A, Ulerio G, Clynes R, Christiano AM, Mackay-Wiggan J. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:370-371.
14. Bae JM, Kim M, Lee HH, Kim KJ, Shin H, Ju HJ, Kim GM, Park CJ, Park HJ. Increased Risk of Vitiligo Following Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A 10-Year Population-Based Cohort Study. *J Invest Dermatol.* 2018;138:768-774.
15. Méry-Bossard L, Bagny K, Chaby G, Khemis A, Maccari F, Marotte H, Perrot JL, Reguiat Z, Sigal ML, Avenel-Audran M, Boyé T, Grasland A, Gillard J, Jullien D, Toussirot E. New-onset vitiligo and progression of pre-existing vitiligo during treatment with biological agents in chronic inflammatory diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:181-186.
16. Attia S, Khohtali S, Kahloun R, Ammous D, Jelliti B, Ben Yahia S, Zaouali S, Khairallah M. Clinical and multimodal imaging characteristics of acute Vogt-Koyanagi-Harada disease unassociated with clinically evident exudative retinal detachment. *Int Ophthalmol.* 2016;36:37-44.