

## Ankilozan spondilit nedeniyle adalimumab kullanan bir hastada paradoksal olarak gelişen Crohn hastalığı

The development of Crohn's disease, a paradoxical side effect in a patient who used adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis

Serkan İPEK, Cem ÇEKİÇ, Emrah ALPER, Zehra AKPINAR, Hakan ÇAMYAR, Mustafa KARTAL, Belkıs ÜNSAL

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

*Anti-tümör nekrozis faktör ajanlar, romatizmal hastalıklar ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi farklı inflamatuvar durumlarda yüksek oranda etkili ilaçlardır. Bu ajanlara bağlı olarak gelişen paradoksal yan etkilerle ilgili son yıllarda, çoğu vaka bildirim şeklinde olan yayınlar mevcuttur. Anti-tümör nekrozis faktör ajanların en sık kullanıldığı romatizmal hastalıklardan birisi de ankilozan spondilittir. Biz bu yazıda adalimumab kullanan ankilozan spondilitli bir hastada paradoksal olarak gelişen Crohn hastalığını sunmayı amaçladık.*

*Anti-tumor necrosis factor agents are highly effective drugs for inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease. Paradoxical side effects related with these agents have been reported in recent years, primarily as case reports. Ankylosing spondylitis is one of the rheumatoid diseases treated with adalimumab, a tumor necrosis factor inhibiting anti-inflammatory drug. In this report we describe the case of a patient with ankylosing spondylitis who developed Crohn's disease, a paradoxical side effect in the use of adalimumab.*

**Anahtar kelimeler:** Paradoksal Crohn hastalığı

**Key words:** Paradoxical Crohn's disease

### GİRİŞ

Sık görülen kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalık olan ankilozan spondilit (AS) spondilartropatilerin prototipi ve en şiddetli formudur (1). Spondilartropatilerde eklem semptomları nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı ile genellikle hızla azalır. Ancak nonsteroid antiinflamatuvar ve konvansiyonel DMARD (Disease-modifying antirheumatic drug)'lara refrakter spondilartropatilerde anti tümör nekrozis faktör (TNF) ilaçlarla tedavi gerekir (2). İlginç bir şekilde son yıllarda bazı yayınlar, anti-TNF ilaçların dermatolojik, intestinal ve oftalmolojik paradoksal yan etkilerine dikkat çektiler. Paradoksal olarak adlandırılmasının nedeni, normalde bu durumların tedavisi için kullanılan anti-TNF ilaçların başlanmasından sonra görülmelerinden dolayıdır (3). Biz bu yazıda, ankilozan spondilit nedeniyle adalimumab kullanırken Crohn hastalığı gelişen bir hastayı sunmayı amaçladık.

öncesine kadar gastrointestinal sistemle ilgili herhangi bir yakınması olmayan hastanın, bu tarihte ateş, karın ağrısı ve diyare şikayetleri başlaması üzerine doktoru tarafından ADA kesilmiş. Şikayetleri giderek artan, 3 ayda 30 kg kaybeden hastaya yapılan kolonoskopide, sigmoid kolonda proksimale geçişe izin vermeyen ülsere, ödemli bir alan saptanmış ve hastanemize sevk edilmiş.

Kliniğimize yatırılan hasta diyarenin günde 3-4 kez ve kansız olduğunu tariflemekteydi. Ayrıca ara ara bulantı ve kusma da mevcuttu. Fizik muayenesinde sol alt kadranda hassasiyet ve maksimum 38 °C'ye çıkan ateş dışında belirgin bir bulgu yoktu. Yapılan tetkiklerinde; lökosit: 9.260 K/ $\mu$ L, hemoglobin (Hb): 9.2 g/dL, platelet (PLT): 138.000 K/ $\mu$ L, C-reaktif protein (CRP): 4.4 mg/dL (N<0,8), total protein: 5.2 g/dL, albumin: 2.5 g/dL, demir: 8 ug/dL, demir bağlama kapasitesi:132 ug/dL olarak saptandı. Diğer biyokimya testleri, gayta direkt bakışı, idrar tetkiki, akciğer grafisi normaldi, gayta kültüründe üreme olmadı.

Daha önce dış merkezde saptanan sigmoid kolonda proksimale geçişe izin vermeyen lezyon nedeni ile has-

### OLGU SUNUMU

On yıldır ankilozan spondilit tanısı ile dış merkezde takip edilen 47 yaşındaki erkek hastaya 4,5 yıl önce adalimumab (ADA) tedavisi başlanmış. Bize başvurusundan 4 ay

**İletişim:** Serkan İPEK

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Gastroenteroloji Kliniği, Karabağlar- İzmir  
E-mail: serkanipek@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 11.03.2014 • **Kabul Tarihi:** 24.06.2014

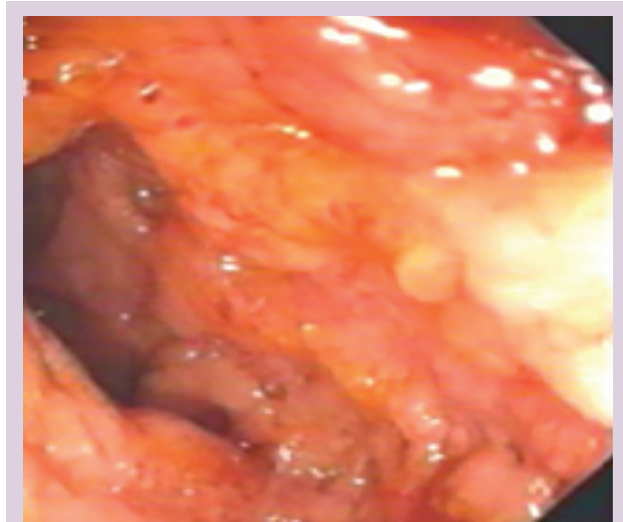
tada öncelikle baryumlu kolon grafisi planlandı. Baryumlu grafide; sigmoid ansın distal kesiminde yaklaşık 10 cm'lik bir segmentin tam distansiyona ulaşmadığı, bu bölgenin komşuluğunda yaklaşık 7-8 cm uzunluğunda bir fistül traktı gözleendiği belirtildi. Ayrıca terminal ileumun ince ve dar bir kanal şeklini aldığı, mukozasının kaldırım taşı benzerinde konfigürasyon gösterdiği, konturlarının hafif irregüler olduğu saptandı (Resim 1). Sonra hastaya rektosigmoidoskopi yapıldı. Sigmoid kolonda çevresi inflame görünümde fistül orifisi ile uyumlu görünüm izlendi (Resim 2). Geçiş engelleyen belirgin bir darlık görülmedi. Daha sonra hastaya ileokolonoskopi yapıldı. Sigmoid kolondaki fistül orifisine ait olduğu düşünülen lezyon hariç tüm kolon mukozası ve perianal bölge normal izlendi. İleumda mukoza hiperemik, ödemli, ülser ve nodüler görünümde idi (Resim 3). İleumdan biyopsiler alındı. Ayrıca tüberküloz PCR için de biyopsi alındı. Patoloji sonucunda; ileum mukozasında belirgin ödem, artmış yagısal hücre infiltrasyonu, villus arşitektüründe ödeme bağılı değişikler ve yüzey epitelinde goblet hücre hiperplazisi saptandı. (Resim 4). Tüberküloz PCR negatif geldi. Hastada yapılan PPD testi ve quantiferon da negatif saptandı. Fekal kalprotektin: 12.100 µg/g olarak bulundu. Çekilen magnetik rezonans enterografide; terminal ileum lokalizasyonunda 15 cm'lik bir alanda duvar kalınlaşması ve lümeninde daralma izlendi. Çevre mezenterik dokunun kirlili görünümde olduğu, terminal ileuma komşu sigmoid ansların da duvar kalınlaşması gösterdiği, birlikte inferior- da mesane üst kesimini de içine alan konglomere bir gö-



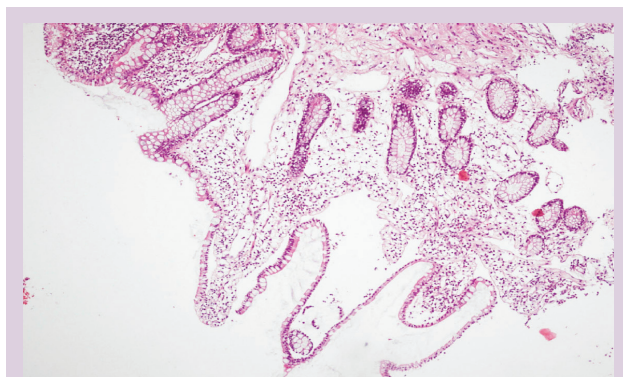
Resim 1. Baryumlu grafide saptanan fistül traktı.



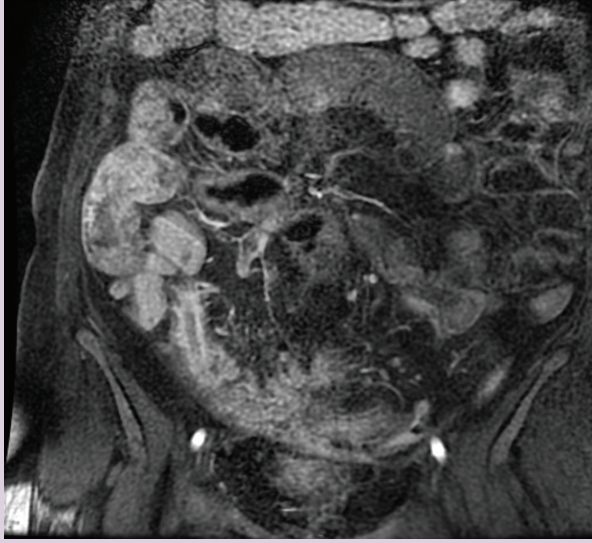
Resim 2. Sigmoid kolonda fistül orifisi görünümü.



Resim 3. Terminal ileumda hiperemik, ödemli görünüm ve ülserler.



Resim 4. İleumdan alınan biyopsinin mikroskopik görünümü.



Resim 5. MR enterografi görünümü.

rünüm oluşturdukları ve bu konglomere anslar arasında şüpheli kominikasyonlar olduğu (fistül?) saptandı (Resim 5). Yapılan tetkikler sonrasında Crohn hastalığı tanısı konan hastada Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI=Crohn's Disease Activity Index): 240 olarak hesaplandı.

Hastaya göz konsültasyonu yapıldı, patolojik bulgu saptanmadı. Ankilozan spondilit nedeniyle romatoloji konsültasyonu istendi, anti-TNF tedavi önerildi. Hastaya metilprednizolon 1 mg/kg ve azatioprin 2x50 mg başlandı. Tedavinin 1. haftasında hastanın genel durumu düzeldi ve semptomları kayboldu. Anormal olan laboratuvar testlerinin tedavi sonrası 1. hafta kontrolünde Hb: 11.3 g/dL, albümin: 3.2 g/dL ve CRP: 0.6 mg/dL olarak geldi. Hastaya steroid tedavisi kesildikten sonra anti-TNF tedavi başlanması planlandı. Ancak ADA kullanımı sırasında paradoksal olarak Crohn hastalığı gelişmesi nedeniyle tedaviye infliksimab ile devam edilmesi planlandı ve poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Anti-TNF ajanların romatoid artrit (RA), AS, psöriatik artrit, juvenil idiopatik artrit, psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) gibi farklı inflamatuvar durumlarda yüksek oranda etkili olduğu gösterilmiştir (4). Bu yüksek etkinliklerinden dolayı da giderek daha sık kullanılmaktadırlar. Bununla beraber bu ilaçların klinik çalışmaları sırasında gözlenmeyen bazı beklenmedik ve nadir durumlar son yıllarda ortaya çıkmıştır. Normalde tedavilerinde kullanılan anti-TNF'lerin başlanmasından sonra meydana geldikleri için paradoksal olarak adlandırılırlar. Bu para-

doksal durumlar, yeni başlangıçlı psöriazisi veya psöriazis alevlenmesini, sarkoidoz gibi aseptik granüloamatöz hastalık gelişimini, üveit ve İBH'yi içerir (5).

Fouache ve ark, spondilartropatili hastalarda anti-TNF ilaçların paradoksal yan etkilerini inceledikleri retrospektif çalışmada 296 hastayı değerlendirmişlerdir. Bu hastaların 4'ünde (%1,3) İBH geliştiği saptanmıştır (üçü etanercept, biri infliksimaba bağlı). Ayrıca hastaların beşinde psöriazis, üçünde de akut anterior üveit geliştiği görülmüştür. Bu paradoksal yan etkilerden herhangi biri ve spesifik bir anti-TNF ajan arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (3). Toussirot ve ark, inflamatuvar romatizmal hastalıklar nedeniyle anti-TNF kullanan hastalarda İBH gelişimini değerlendirdikleri ve 2 yıl süren çalışmalarında 16 hasta (12'si AS'li) bildirmişlerdir. 14'ü etanercept 2'si infliksimab kullanan hastaların 8'inde tipik Crohn hastalığı, 6'sında Crohn benzeri hastalık, 1'inde indetermine kolit ve 1'inde de ülseratif kolit geliştiği görülmüştür. Anti-TNF ilaç başlangıcı ve İBH gelişimi arasında ortalama süre  $29,3 \pm 20.1$  ay bulunmuştur. Hastaların kullanmış oldukları anti-TNF ajan kesilerek, tedavi olarak başka bir anti-TNF'ye geçilmiştir. Bu çalışmada; Fransa'da anti-TNF kullanan hastalarda yeni başlangıçlı İBH prevalansını %0,041 olarak tahmin ettiklerini bildirmişlerdir (16/39.200). AS hastalarında ise bu oranın %0,15 olduğunu belirtmişlerdir (5).

Braun ve ark. infliksimab, etanercept veya adalimumabla tedavi edilen toplam 1.080 AS'li hasta ile yaptıkları çalışmada infliksimab ve adalimumab alanlarda yeni başlangıçlı İBH saptamazlarken, etanercept alan 419 hastanın 4'ünde (%0,95) yeni başlangıçlı Crohn hastalığı, 1'inde (%0,23) de yeni başlangıçlı ülseratif kolit hastalığı saptamışlardır (1). Romatizmal hastalıklarda anti-TNF ajan kullanırken gelişen yeni başlangıçlı İBH'yi değerlendiren az sayıdaki çalışmaların yanında konu ile ilgili yapılmış olan yayınların çoğu vaka bildirimidir (6-10). Anti-TNF kullanımı sonrası İBH gelişmesinin patogenezi net olarak açıklanamasa da, NOD2/CARD15 gen varyantları gibi bazı genetik faktörlere sahip olan predispoze hastalarda, anti-TNF başlanmasının sitokin dengesini değiştirdiği ve İBH gelişimi için uygun ortam oluşturduğu düşünülmektedir (8).

Sonuç olarak; anti-TNF kullanımına bağlı olarak nadiren gelişen paradoksal yan etkiler hekimler tarafından iyi bilinmeli ve anti-TNF ajan kullanırken intestinal semptomları gelişen, özellikle de spondilartritli hastalarda İBH'dan şüphelenilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007;57:639-47.
2. Braun J, Sieper J. Biological therapies in the spondyloarthritides-the current state. *Rheumatology* 2004;43:1072-84.
3. Fouache D, Goeb V, Massy-Guillemant N, et al. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:761-4.
4. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-94.
5. Toussiot E, Houvenagel E, Goeb V, et al. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF-a therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine* 2012;79:457-63.
6. Oh J, Arkfeld DG, Horwitz DA. Development of Crohn's disease in a patient taking etanercept. *J Rheumatol* 2005;32:752-3.
7. Song IH, Appel H, Haibel H, et al. New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept. *J Rheumatol* 2008;35:532-6.
8. Tsochatzis E, Vassilopoulos D, Manesis EK, et al. First appearance of Crohn's disease following infliximab treatment for spondylarthropathy. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:784-5.
9. Haraoui B1, Krelbaum M. Emergence of Crohn's disease during treatment with the anti-tumor necrosis factor agent etanercept for ankylosing spondylitis: possible mechanisms of action. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:176-81.
10. Fernandez Salazar L, Barrio Andres J, Gonzalez Hernandez JM. Crohn's disease diagnosis during adalimumab treatment. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:254-5.