

# Crohn tanılı hastada adalimumab ilişkili lupus benzeri sendrom

## Adalimumab associated lupus like syndrome in the patients with Crohn disease

 Güray Can<sup>1</sup>,  Fatime Demir<sup>2</sup>,  Müjgan Gürler<sup>2</sup>,  Meral Akdoğan Kayhan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bolu, Türkiye

<sup>2</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Can G, Demir F, Gürler M, Akdoğan Kayhan M. Crohn tanılı hastada adalimumab ilişkili lupus benzeri sendrom. Anatolian Curr Med J 2020; 2(4): 149-151.

### ÖZ

Crohn hastalığı tüm gastrointestinal sistemi tutan sistemik otoimmün bir hastalıktır. Sık kullanılan anti-TNF-alfa'ya bağlı olarak ilaç ilişkili lupus gibi otoimmün hastalıklar gözlenmektedir. Vakamız, azatioprin ile akut pankreatit gelişen ve sonrasında adalimumaba geçilen, adalimumab kullanımı sonrası lupus benzeri sendrom gelişen Crohn hastasıdır. Bu yan etkilerin bir kısmı otoimmünite ile ilgili olup Th2 sitokin yanıtının artışı ve sonucunda otoantikör üretimi ile ilişkilidir. İlaç ilişkili lupus, suçlu ilacın kesilmesiyle klinik bulguların geri dönebildiği bir durumdur. Anti-TNF-alfa kullanan hastalarda gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Adalimumab, Crohn hastalığı, lupus benzeri sendrom

### ABSTRACT

Crohn's disease is a systemic autoimmune disease that involves the entire gastrointestinal tract. Autoimmune diseases such as drug associated lupus-like syndrome are observed due to anti-TNF-alpha that is frequently used. This case is the Crohn's disease that acut pancreatitis has developed after the usage of azathioprine, and then adalimumab has been started, lupus-like syndrome related to adalimumab has emerged. A little part of these side effects are related to autoimmunity. This autoimmunity is associated with the increase of Th2 cytokine response, and as a result, the production of autoantibody. Drug-associated lupus is the situation that is reversible after the stopping causative agent. It should be kept in mind that drug-associated lupus-like syndrome can develop in patients using anti-TNF-alpha.

**Keywords:** Adalimumab, Crohn's disease, lupus-like syndrome

### GİRİŞ

Crohn hastalığı tüm gastrointestinal sistemi tutan sistemik otoimmün bir hastalıktır. Remisyon ve alevlenmelerle seyreden bu hastalıkta immunmodülatör ilaçlar ve kortikosteroidlerle remisyon sağlanmadığı takdirde TNF-alfa inhibitörleri sıklıkla kullanılan ajanlardır. Bu ajanların kullanımına bağlı ilaç ilişkili lupus, antifosfolipid antikör sendromu, psöriazis, demiyelizan hastalıklar, sarkoidoz gibi otoimmün hastalıklar gözlenmektedir (1,2). Çoğu zaman bu durumların ortaya çıkması öngörülemezdir. Hastaların tedavi öncesi, otoimmün hastalıklar açısından ayrıntılı sorgulaması yapılsa da laboratuvar ve görüntülemeler ile ayrıntılı

değerlendirme yapılması maliyet-etkin olmadığı için önerilen bir durum değildir. Bu vakada, Crohn tanılı hastada adalimumab kullanımı sonrası gelişen lupus benzeri sendrom olgusu sunuldu.

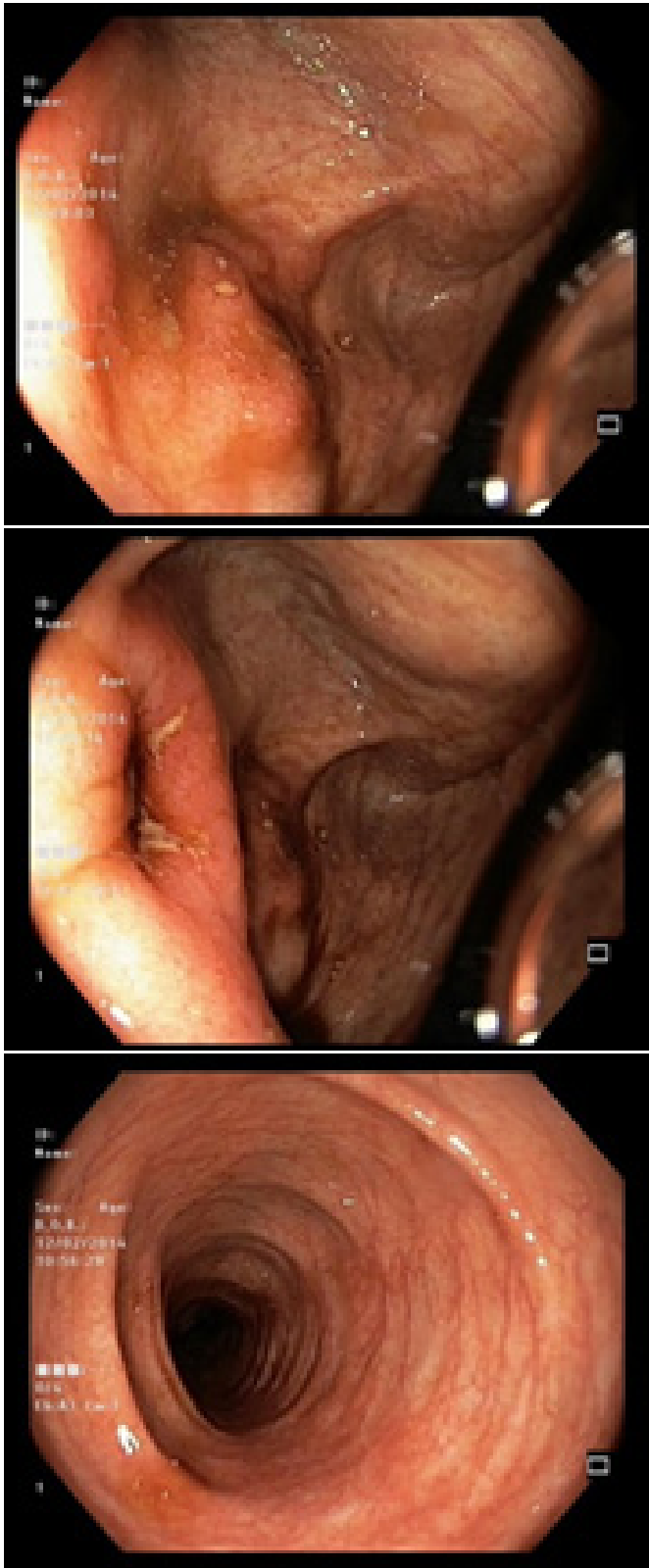
### OLGU

İshal, karın ağrısı ve kilo kaybı şikayeti ile başvuran 33 yaşındaki erkek hastaya yapılan kolonoskopide ileoçekal valv ve çekum tabanında aftöz ülserler izlendi (Şekil 1a,b). Kolonik segmentlerde mukoza normaldi (Şekil 1c).

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Güray Can, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Gököy Kampüsü, 14280, Bolu, Türkiye  
**E-mail / E-posta:** dr\_guraycan@yahoo.com

**Received / Geliş:** 17.02.2020 **Accepted / Kabul:** 19.03.2020

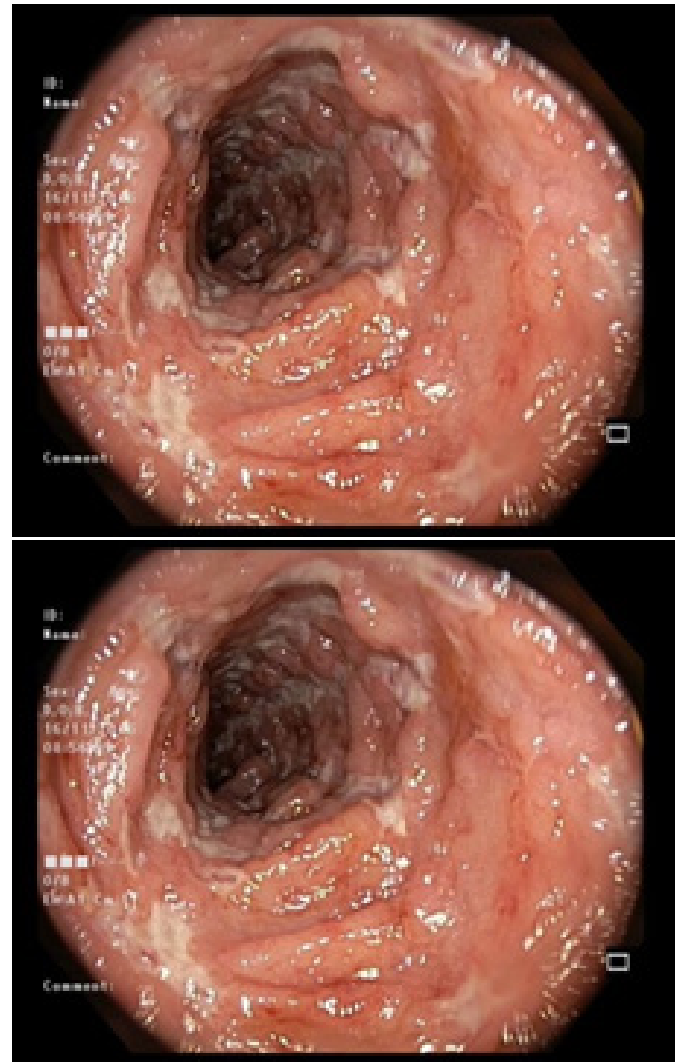




**Şekil 1.** Crohn hastalığı tanısı sırasında ileoçekal valv ve çekum tabanında aftöz ülserler izlenmiştir (a, b). Terminal ileum ve kolonun geri kalan segmentleri normaldi (c).

Alınan biyopsiler Crohn hastalığı ile uyumlu rapor edildi. Hastaya Crohn hastalığı tanısıyla budesonide 1x3 mg ve mesalazin 3x1 gr başlandı. 3 yıl kullandıktan sonra tedavisini kendi isteği ile bırakan hasta yaklaşık 5 yıldır remisyonda iken ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı başlaması

üzerine kliniğimize başvurdu. Yapılan kolonoskopide distal kolonik segmentler değerlendirilebildi ve yer yer aftöz ülserler izlendi. Mesalazin 3x1 gr tablet ve metilprednizolon 40 mg/gün tablet başlandı. Tedaviye rağmen ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı devam etmesi üzerine hastaya azatioprin (50 mg 1x1 tablet) başlandı. Tek doz azatioprin alımı sonrası kuşak tarzında şiddetli karın ağrısı olması üzerine acile başvuran hastada bakılan amilaz seviyesi 467 IU/ml idi. Batın ultrasonografisi akut ödematöz pankreatit ile uyumlu geldi. Hasta yatırılarak oral alımı ve azatioprin tedavisi kesildi. %0,9 NaCl ile iv hidrasyon tedavisi yapıldı. Akut pankreatit etiyojisi ile ilgili diğer nedenler dışlandıktan sonra azatioprin ilişkili olarak değerlendirildi. 4 günlük tedavi sonrası kliniği gerileyen hasta taburcu edildi. Hasta klinik ve laboratuvar olarak remisyonda olmaması nedeniyle anti-TNF-alfa tedavisi planlandı. Anti-TNF-alfa öncesi kolonoskopi tekrar edildi. Sadece distal kolonik segmentler değerlendirildi. Kolonik anlarda yer yer aftöz ülserler izlendi (Şekil 2a,b).



**Şekil 2.** Azatioprine bağlı akut pankreatit gelişmesinden sonra anti-TNF-alfa öncesi yapılan kolonoskopide transvers kolon proksimaline kadar ilerlenebilmiş, transvers kolonda yaygın jeografik tarzda ülserler izlenmiştir (a). Desendan ve sigmoid kolonda yer yer hiperemik alanlar ve aftöz ülserler gözlenmiştir (b).

Hastaya adalimumab 40 mg/2 hafta başlandı. Tedavi altında iken artralji, artrit, cilt döküntüleri ortaya çıkan hasta dış merkezde romatoloji kliniğine başvurmuş, bakılan anti nükleer antikor pozitif bulunmuş. Sistemik lupus eritematozis tanı kriterlerini karşılamayan hastanın mevcut klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak ilaç ilişkili lupus benzeri sendrom tanısı konulmuştur. Adalimumab tedavisi kesilerek romatolojinin önerileri doğrultusunda hastanın tedavisi mesalazin 3 gr/gün, prednizolon 4 mg/gün, metotreksat 2,5 mg/hafta şeklinde düzenlendi. Eklem şikayetleri ve döküntüleri 4 ay içinde geriledi. Hasta mevcut tedavi altında klinik olarak stabil seyretmektedir.

## TARTIŞMA

Crohn hastalığında anti-TNF-alfa ajanların kullanımıyla birlikte birçok sistemi ilgilendiren yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkilerin bir kısmının patogenezinde otoimmünite suçlanmakta olup en çok üzerinde durulan hipotez TNF-alfa inhibitörleri ile Th1 sitokin üretiminin baskılanıp, Th2 sitokin yanıtının artışı ve bunun sonucunda da otoantikor üretimidir (1,2). Bu otoantikorların ortaya çıkmasıyla lupus benzeri sendrom ortaya çıkmaktadır (3). Anti-TNF-alfa'ya bağlı lupus benzeri sendrom oldukça nadir bir durumdur. Biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalarda bu sendromun görülme prevalansı %0,5-1 iken, Crohn hastalığında bu oran %1,6'ya kadar çıkmaktadır (3). TNF-alfa inhibitörlerine bağlı gelişen lupus benzeri sendrom genellikle iç organ tutulumu olmayan ve ilacın kesilmesiyle gerileyen hafif bulgularla seyreder (4). Diğer taraftan, sistemik lupus eritematozis çok daha ağır tablolarla karşımıza çıkmaktadır. İlaç ilişkili lupus, klinik olarak sistemik lupus eritematozise benzemekle birlikte çoğu zaman sınıflama kriterlerini sağlayamamaktadır. İlişkili ilaç kullanımı varlığında tanı netlik kazanmaktadır.

## SONUÇ

İlaç ilişkili lupus, suçlu ilacın kesilmesiyle klinik bulguların geri dönebildiği, sistemik lupus eritematozisin kendini sınırlayan bir formu olup anti-TNF-alfa kullanan hastalarda gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

## ETİK BEYANLAR

**Aydınlatılmış Onam:** Çalışmaya katılan hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Şentürk E, Özsu S, Çapkın E, Türkyılmaz A. Lupus-like syndrome in patients treated with anti-TNF- $\alpha$  factors. *Tuberk Toraks* 2018; 66: 72-5.
2. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 403-7.
3. Beigel F, Schnitzler F, Paul Laubender R, et al. Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF- $\alpha$  antibody-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 91-8.
4. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P. Autoimmunity and anti-TNF- $\alpha$  agents. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 559-69.