



# Tocilizumab; Alt Gastrointestinal Sistem Perforasyonları için Bir Risk Faktörü Mü? İzole Çekum Nekrozu: Nadir Bir Olgu Sunumu

## Is Tocilizumab A Risk Factor for Lower Gastrointestinal Perforations? Isolated Cecal Necrosis: A Rare Case Report

© Emran Kuzey Avcı<sup>1</sup>, © Semra Demirli Atıcı<sup>1</sup>, © Sümeyye Ekmekçi<sup>2</sup>, © Can Arıcan<sup>1</sup>, © Tayfun Kaya<sup>1</sup>, © Cem Tuğmen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

### ÖZ

Elli üç yaşında kadın hasta, bilinen romatoid artrit ile hipertansiyon tanıları olup karın ağrısı ve kusma şikayetiyle acil servise başvurdu. Son 5 aydır tocilizumab (TCZ) kullanımı mevcuttu. Fizik muayene akut batın ile uyumlu idi. Yapılan abdomen bilgisayar tomografisinde çıkan kolonda 3 cm'lik alanda duvar kalınlık artışı ve çevresinde belirgin enflamasyon mevcuttu. Hasta acil operasyona alındı. Çekumda 6x8 cm'lik alanda nekroz izlendi. Hastaya sağ hemikolektomi ve ileokolostomi uygulandı. Postoperatif 8. günde sorunsuz taburcu edildi. Postoperatif spesimen patolojisinde normal mukozal duvarlardan keskin şekilde ayrılan mukozal nekroz izlendi. TCZ gibi yeni kullanılmaya başlanan ilaçların yan etki profilleri henüz netleşmemekle birlikte olgu takdimleri ile buna katkı sağlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İskemik kolit, nekroz, tocilizumab

### ABSTRACT

Isolated cecal necrosis is a rare seen clinical condition. A 53-year-old woman with a history of rheumatoid arthritis and hypertension presented to the emergency room with complaints of abdominal pain and vomiting that persists for two days. She had been using tocilizumab (TCZ) for the last 5 months. Physical examination was compatible with acute abdomen. Abdomen computerized tomography showed a wall thickness approximately 3 cm on ascending colon that surrounded with significant inflammation. She was operated with a presumptive diagnosis of acute abdomen. During laparotomy, isolated necrosis with 10x9 cm diameter was observed in the cecum. A right hemicolectomy and ileocolostomy was performed. She was discharged on the 8<sup>th</sup> postoperative day. Postoperative specimen pathology was showed mucosal necrosis sharply separated from normal mucosal walls. Although the side effect profile of newly used drugs such as TCZ is not clear yet; with larger case reports and series can be contributed.

**Keywords:** Ischemic colitis, necrosis, tocilizumab

### Giriş

İzole çekum nekrozu (İÇN) nadir görülen ve hayatı tehdit edebilen bir durumdur. Kolonik iskemiler; genellikle yaşlı popülasyonda karşılaşılan mezenterik damarlardaki hipoperfüzyon ile ilişkili olabilmektedir. İnsidansı 100,000 kişi-yıl başına 16 olgu olarak tahmin edilmektedir.<sup>1</sup> Hastalığa

özgü spesifik hikaye, fizik muayene ve görüntüleme bulgularının olmaması nedeniyle tanı koymak güçtür. Aortoiliak rekonstrüksiyon, kardiyopulmoner bypass, konjestif kalp yetmezliği, aterosklerotik damar hastalığı, hemodiyaliz gereken kronik böbrek yetmezliğine sahip olan hastalarda daha sık görülmektedir.<sup>1</sup>



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emran Kuzey Avcı,  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye  
E-posta: emransunaykerim@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9221-4959  
Geliş Tarihi/Received: 18.10.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 05.11.2019

Bu çalışmada romatoid artrit (RA) tanılı tocilizumab (TCZ) kullanan bir hastada sağ hemikolektomi ile sonuçlanan İÇN'yi sunmayı amaçladık.

## Olgu Sunumu

Elli üç yaşında kadın hasta 2 gündür olan karın ağrısı, bulantı, kusma ve iştahsızlık şikayetleriyle acil servis başvurdu. Karın ağrısının son 12 saattir şiddetlenerek arttığını ifade etmekteydi. Radyoterapi, travma ve laparoskopik kolesistektomi dışında cerrahi operasyon öyküsü yoktu. Hastanın vücut kitle indeksi 39,9 idi. On altı yıldır RA ve hipertansiyon nedeniyle farklı dozlarda metilprednizolon, oral/subkütan metotreksat (MTX), antihipertansif ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Beş ay önce 8 mg/kg/ay olacak şekilde TCZ başlanmış, beraberinde metilprednizolon 4 mg/gün, hidrosiklorokin 200 mg/gün, leflunamid 20 mg/gün, candesartan sileksetil + hidroklorotiyazid 16 mg-12,5 mg/gün, kalsiyum karbonat + kolekalsiferol 600 mg-400 IU/gün kullanılmaktaydı. Yapılan fizik muayenede sağ alt kadranda belirgin olmak üzere karında yaygın hassasiyet ve rebound mevcuttu. Laboratuvar parametreleri; beyaz kan hücreleri  $10700 \times 10^3/\mu\text{L}$  olması dışında özellik yoktu. Yapılan IV kontrastlı abdomen bilgisayarlı tomografide (BT); çekum lateral duvarı oldukça incelmış, çıkan kolon 3 cm'lik segmentte duvar kalınlık artışı ve çekum çevresinde enflamasyona sekonder değişiklikler mevcuttu. Bunun dışında arteriyel trombus veya emboli lehine bulgu saptanmadı (Resim 1). Pnömatosis intestinalis veya batın içinde serbest hava izlenmedi. Akut batın olarak değerlendirilen hastaya laparotomi kararı alındı.

Operasyon sırasında batında et suyu kıvamında mayii mevcuttu. Çekum lateralinde yaklaşık 6x8 cm'lik nekrotik duvar lezyonu izlendi (Resim 2). Hastaya sağ hemikolektomi ve yan-yan ileokolostomi uygulandı. Postoperatif 8. günde sorunsuz bir şekilde taburcu edildi.

Spesimenin patolojik incelemesinde makroskopik olarak eksize edilen kolon segmentinde 10x9 cm boyutta bir alanda, normal mukozal dokular ile keskin bir biçimde ayrılan barsak segmenti izlendi. Mikroskopik olarak normal

mukoza ile keskin geçiş gösteren (Resim 3); mukozal nekroz, ödem, konjesyon (Resim 4) ve serozaya kadar yayılım gösteren aktif kronik iltihabi granülasyon dokusu izlendi. Malignite bulgusu görülmedi. Bu bulguların ayırıcı tanısına giren mezenter iskemiye destekleyecek spesifik histopatolojik bulgulardan mukozada kriptlerde kript absesi, mezenterik yağ doku içerisinde vasküler yapılarda trombus ve flebit bulguları gibi bulgular saptanmadı.

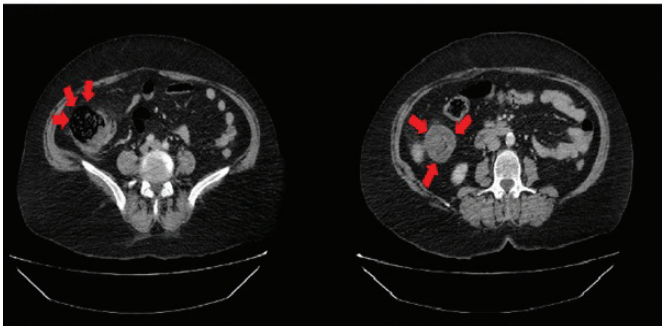
Operasyon sonrası hastanın tedavisi tümör nekroz faktör-a monoklonal antikoru olan adalimumab ile değiştirildi. Mevcut diğer tedavileriyle birlikte TCZ yerine adalimumab 760 mg kullanılmaktadır.



Resim 2. Operasyon sırasındaki görünüm



Resim 3. Normal kolon mukozası ile iskemik barsak segmentinin keskin geçişi (H&E, x40)



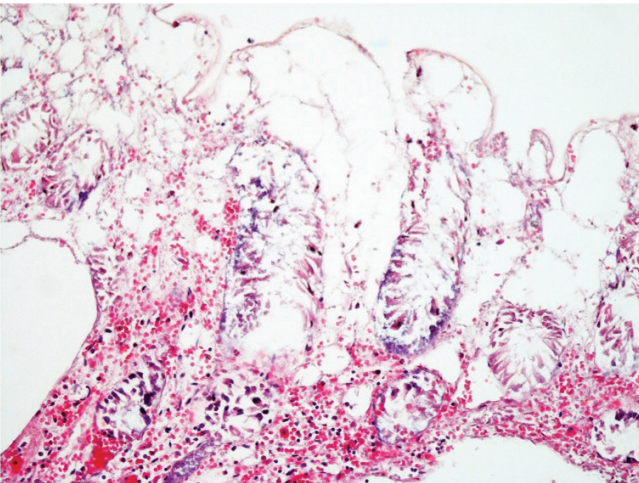
Resim 1. İncelmiş çekum duvarı ve pericekal kirlenme

## Tartışma

İÇN nadir görülen bir cerrahi patolojidir. Genel olarak, kan akışındaki azalma nedeniyle hücrel metabolizma için gerekli oksijen ve nütrientlerin karşılanamaması sonucu gelişen intestinal iskemiye sekonder oluşur.<sup>2</sup> Kolon vasküleritesinin zenginliği itibarıyla birçok alandan beslenebilmektedir. Yaygın kollateral sirkülasyona sahip olması kolonik iskeminin gelişmesine engel olmaktadır. Ancak splenik fleksura ve rektosigmoid bileşke kolonun “watershed” alanları dediğimiz bölgelerini içerir.<sup>3</sup> Buralarda kollateral kan akımı daha zayıf olduğundan bilhassa iskemiye daha yatkındır. İÇN’nin görülmesinde çekumu besleyen arterlerin uç dallarındaki patolojiye sekonder gelişebileceği düşünülmektedir. İzole olarak bu alanda iskeminin görülmesinin kesin nedeni bilinmemektedir. Kolonik iskemiyle ilişkili risk faktörleri; geçirilmiş abdominal veya kardiyovasküler cerrahi, ateroskleroz, aritmiler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hiper-hipotansiyon durumları, şok, irritable barsak sendromları, ilaçlar, diyabetes mellitus, RA ve diğer romatolojik hastalıklar şeklinde sıralanabilir.<sup>2,4</sup> Prevalans, yaş ve komorbiditelerin artmasıyla artar. Bu da popülasyon yaşlandıkça iskemik kolit insidansında bir artışa yol açar.<sup>4</sup> İki yüz dokuz hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada 65 yaş ve üzerinde iskemik kolit insidansında artış olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup>

Karın alt kadranda ağrı, kanlı diyare, hematokezya gibi nonspesifik bulgularla başvuran hastalarda kolonik iskemiden şüphelenilmez. İleri yaş ve ek hastalıkların olması tanı koymayı güçleştirir. Başlangıçta sadece lokalize nekroz olmasına karşın komplike olması durumunda (perforasyon, karın içi apse, fekal peritonit) mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır.

Otoimmün hastalıkların tedavisi için halen ilaç araştırmaları devam etmekte ve tedavide birçok yeni ilaç kullanılmaktadır.



Resim 4. Kolonda mukozal nekroz, konjesyon ve ödem (H&E, x200)

Bunlardan biri olan ve RA tedavisinde kullanılan TCZ, IL-6 reseptör blokajı yapan bir monoklonal antikordur. TCZ tek başına veya hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) ile birlikte RA tedavisinde kullanılabilir. TCZ’nin alt gastrointestinal (Gİ) sistemin perforasyon riskini arttırdığına dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. RA tedavisi amacıyla monoterapi veya kombine şekilde TCZ tedavisi alan hastalarda Gİ perforasyonların daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>6,7,8</sup> Gİ perforasyonlarda hastaların daha önceden kullandığı veya halen kullanmakta olduğu MTX, nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) veya glukokortikoidler gibi tedavilerin de katkısı olduğu ve perforasyon riskini arttırdığı bilinmektedir.<sup>9,10</sup> TCZ’nin etkilediği gibi; interlökin (IL)-6 reseptör blokajına bağlı Gİ perforasyonların kesin mekanizması henüz anlaşılmamış olsada, IL-6 inhibisyonunun vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) üzerindeki etkilerine bağlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>11</sup> VEBF, akut veya kronik süreçlerde oluşan intestinal hasarda, intestinal mukozanın bütünlüğünün korunmasında önemli rol almaktadır ve anjiyogenez sırasında oldukça etkin olmasından dolayı birçok kanser tedavisinde hedef gösterilen bir sitokindir.<sup>12</sup> TCZ’ye benzer olarak klinik çalışmalar; bir diğer VEBF inhibitörü olan bevacizumab etken maddeli ilaçların da Gİ perforasyonlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>13</sup> Bu nedenle VEBF düzeylerindeki azalma Gİ perforasyon riskini arttırabilmektedir.<sup>11</sup> Özellikle yaşlı ve divertikülit öyküsü olan RA’lı hastaların tedavisinde bu ilaçların kullanımı hususunda dikkatli olunmalıdır keza divertikülit öyküsü olan hastalarda TCZ kullanılması tek başına alt Gİ perforasyon riskini arttırmaktadır.<sup>10,14</sup> Eski dönemlerde, RA tanılı hastalarda Gİ komplikasyonlar en sık ölüm nedenleri arasında gösterilmiştir.<sup>15</sup> Bunların içinde yer alan cerrahi müdahale gerektiren kolon hastalıklarında, erken tanı konularak uygun definitif cerrahinin yapılması sonucu sağ kalımda artış sağlamıştır.

Kullanılan medikal tedavilerin yanı sıra RA’lı hastalarda meydana gelen Gİ perforasyonlar, hastalığın bir vaskülit olması veya diğer otoimmün sebeplere sekonder olabileceğini düşündürmektedir. Sunulan olguda HT dışında sistemik hastalığın olmaması ve RA nedeniyle son 6 ay içerisinde başlanan TCZ öyküsünün olması, TCZ’nin İÇN yani iskemik kolit ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Literatürde TCZ kullanımına bağlı pnömatozis intestinal saptanan ve non-operatif takip edilen bir hasta da sunulmuştur.<sup>16</sup> TCZ gibi yeni kullanılmaya başlanan ilaçların yan etki profili henüz netleşmemekle birlikte olgu takdimleri ve serilerle birlikte buna katkı sağlanmaktadır.

Sonuç olarak yukarıda birkaçı belirtilen risk faktörleri ve bu risk faktörlerinin tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı komplikasyonlardan birinin iskemik kolit olabileceği

akılda bulundurulmalıdır. TCZ ile intestinal perforasyon arasındaki bağlantı henüz net olmamakla birlikte bu yönde yapılacak çalışmalarla patofizyoloji aydınlatılabilir. Hastanın semptomlarının başlamasından kısa bir süre sonra acil servise başvurusu, hızlı operasyon kararı alınması hastalığa bağlı komplikasyonlar görülmeden tedavinin tamamlanmasını sağlamıştır.

## Etik

**Hasta Onayı:** Çalışmaya katılan hastalardan yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editör kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: E.K.A., S.D.A., S.E., C.A., T.K., C.T., Dizayn: E.K.A., S.D.A., S.E., C.A., T.K., C.T., Veri Toplama veya İşleme: E.K.A., S.D.A., S.E., C.A., T.K., C.T., Analiz veya Yorumlama: E.K.A., S.D.A., S.E., C.A., T.K., C.T., Literatür Arama: E.K.A., S.D.A., S.E., C.A., T.K., C.T., Yazan: E.K.A., S.D.A., S.E., C.A., T.K., C.T.,

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Yadav S, Dave M, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sweetser SR, Melton LJ 3rd, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. A Population-based Study of Incidence, Risk Factors, Clinical Spectrum, and Outcomes of Ischemic Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:731-738.e1-6; quiz e41.
2. Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, Boley SJ; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J Gastroenterol* 2015;110:18-44; quiz 45.
3. Gandhi SK, Hanson MM, Vernava AM, Kaminski DL, Longo WE. Ischemic colitis. *Dis Colon Rectum* 1996;39:88-100.
4. Trotter JM, Hunt L, Peter MB. Ischaemic colitis. *BMJ* 2016;355:i6600.
5. Uchida T, Matsushima M, Orihashi Y, Dekiden-Monma M, Mizukami H, Nakahara F, Nakamura J, Fujisawa M, Koike J, Suzuki T, Mine T. A Case-control Study on the Risk Factors for Ischemic Colitis. *Tokai J Exp Clin Med* 2018;43:111-116.
6. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W, Aringer M, Meißner Y, Zink A, Listing J. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2017;76:504-510.
7. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2612-2617.
8. Monemi S, Berber E, Sarsour K, Wang J, Lampl K, Bharucha K, Pethoe-Schramm A. Incidence of Gastrointestinal Perforations in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tocilizumab from Clinical Trial, Postmarketing, and Real-World Data Sources. *Rheumatol Ther* 2016;3:337-352.
9. Higgins PD, Davis KJ, Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:729-738.
10. Gout T, Ostör AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: A systematic literature review. *Clin Rheumatol* 2011;30:1471-1474.
11. Jagpal A, Curtis JR. Gastrointestinal Perforations with Biologics in Patients with Rheumatoid Arthritis: Implications for Clinicians. *Drug Saf* 2018;41:545-553.
12. Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. *EJC Suppl* 2013;11:172-191.
13. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
14. Curtis JR, Xie F, Chen L, Spettell C, McMahan RM, Fernandes J, Delzell E. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2011;63:346-351.
15. Higgins PD, Davis KJ, Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:729-738.
16. Jacobs B, Jawad A, Fattah Z. Pneumatosis intestinalis and intestinal perforation in a patient receiving tocilizumab. *Arch Rheumatol* 2018;33:372-375.