

Behçet hastalığının Türkiye’de nadir görülen bir komplikasyonu: İntestinal perforasyon

A rare complication of Behçet’s disease in Turkey: Intestinal perforation

Doğanavşargil B¹ Keser G² Kandiloğlu G¹ Çalışkan C³ Özütemiz Ö⁴ Aksu K² Tunçyürek M¹
(*)Doğanavşargil E²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Behçet Hastalığı’nın intestinal tutulumu, Japonya ve Kore’de olguların %50-60’ında görülmekle birlikte Türkiye’deki sıklığı %1,4’tür. Hastalığın önemli bir komplikasyonu olan intestinal perforasyonun sıklığı ise bilinmemektedir. Burada hemoroid operasyonu sonrası karın ağrısı, yüksek ateş, bulantı, kusma ve abondan rektal kanama yakınmasıyla başvurduğu merkezimizde çekum perforasyonu tanısıyla opere edilen 33 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır. Olgunun 12 yıl önce Behçet hastalığı tanısı aldığı ancak nüks eden mukokutanöz lezyonlarına rağmen düzenli bir tedavi görmediği öğrenilmiştir. Sağ hemikolektomi materyalinde yüzeysel ve derinleşen ülserler yanısıra özellikle küçük damarlarda lenfositik venülit ve nötrofilik flebit ile karakterli venül ağırlıklı vaskülit bulguları izlenmiştir. İntestinal Behçet hastalığı, Crohn hastalığı başta olmak üzere inflamatuvar bağırsak hastalıklarından ayırımı güç bir antite olup, zamanı öngörülemeyen perforasyon riski nedeniyle de önemli bir morbidite kaynağıdır. Olgu bu konudaki farkındalığın artırılması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Behçet hastalığı, intestinal perforasyon, Crohn hastalığı, ayırıcı tanı, histopatoloji.

Summary

Although up to 50-60% of patients with Behcet’s disease present with intestinal involvement in Japan and Korea, it is very rare and accounts for only 1.4% of the cases in Turkey. The frequency of intestinal perforation which is an important complication of the disease is yet unknown.

Here we present a 33 year-old man who presented to our hospital with a high fever, nausea, vomiting, abdominal pain and massive rectal bleeding following a recent hemorrhoidectomy operation and underwent a right hemicolectomy upon diagnosis of caecum perforation. His clinical history revealed a 12-year history of Behçet’s disease which was not properly treated and followed-up despite recurring mucocutaneous lesions. Superficial and deep penetrating ulcers were noted in the resection specimen of the case, along with venule predominant small vessel vasculitis, characterized by neutrophilic phlebitis and lymphocytic venulitis in particular.

Intestinal Behçet’s disease, is an serious entity, for which the differential diagnosis can be very difficult from inflammatory bowel disease such as Crohn’s disease. It can also cause important morbidity with unpredictable intestinal perforations. The case was presented to increase awareness of the issue.

Key Words: Behcet’s disease, intestinal perforation, Crohn’s disease, differential diagnosis, histopathology.

Yazışma Adresi: Başak DOĞANAVŞARGİL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 23.02.2014 Kabul Tarihi: 10.03.2014

Giriş

İntestinal Behçet hastalığı (BH), BH’nin iştahsızlık, dispepsi, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare ve kanama bulgularıyla giden, ileoçekal bölgede daha sık olmakla birlikte ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal (Gİ) kanalı tutabilen bir formudur (1).

Kore ve Japonya gibi ülkelerde BH olgularının %50'sinde görülürken, bu oran Akdeniz havzası ülkelerinde %3'e kadar gerilemektedir (2). Türkiye'deki sıklığı Tursen ve ark.'nın (3), 2313 olguyu içeren serilerinde %1.4 olarak verilmektedir. Dağılım farklılığının nedeni genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerle açıklanılmaya çalışılsa da henüz tam olarak bilinmemektedir (4).

Akut batın tablosu ve intestinal perforasyon, hastalığın sık görüldüğü ülkelerde %25'e varabilen oranlarda bildirilen, önemli bir komplikasyonudur. İntestinal tutulumun düşük olduğu ülkelerde ve ülkemizdeki oranı bilinmemekle birlikte ülkemizde yayınlanmış geniş serilerin olmayışı sıklığın çok fazla olmadığı konusundaki gözlemi desteklemektedir (5).

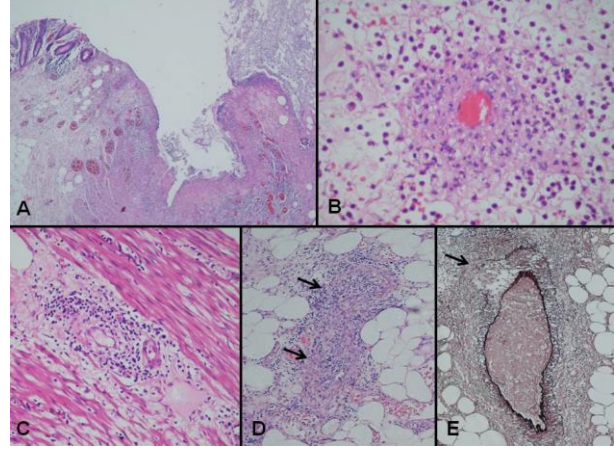
Aşağıda BH nedeniyle izlendiği öğrenilen ancak tedaviyi bıraktığı bir dönemde intestinal perforasyon gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Otuz üç yaşındaki erkek olgu karın ağrısı, yüksek ateş, bulantı ve kusma yakınmalarıyla hastaneye başvurmuştur. Olgunun 12 yıl önce BH tanısı aldığı ve kısa bir süre önce bir başka merkezde, 6 yıldır zaman zaman tekrarlayan ancak konstipasyon bulgusu veya risk faktörü olmamasına karşın hemoroidle ilişkilendirilen hematokezyası nedeniyle opere edildiği öğrenilmiştir. Olgunun tıbbi kayıtları düzenli olmayıp yapılan sorgulamada, tanı aldığı dönemde bir süre "kolşisin" kullandığı, ancak yan etkileri nedeniyle bıraktığı, tekrarlayan mukokutanöz lezyonları için de topikal tedaviler gördüğü öğrenilmiştir. Yapılan göz kontrollerinde bir ilerleme olmadığı bildirilmekle birlikte 10 yıldır düzenli bir BH tedavisi almadığı anlaşılmıştır. Hastaneye başvurduğu dönemde abondan rektal kanama da gelişen olguya BH öyküsü nedeniyle ampirik olarak "pulse" steroid tedavisi başlanmış ve semptomlarında geçici bir gerileme gözlenmiştir. Bu dönemdeki laboratuvar testlerinde hemoglobin 11.4 g/dL, sedimentasyon 97 mm/saat, SGOT 65 U/dL, SGPT 54 U/dL'dir. Batın ultrasonografisinde sağ kolon ve ileum duvarında ödem gözlenmiş, kolonoskopide sağ kolonda çoklu ülserler ve kapalı perforasyon açısından kuşkulu bulgular saptanmıştır ancak kolon temizliğinin iyi olmaması nedeniyle daha ileri inceleme yapılamamış ve biyopsi alınamamıştır. Mezenterik doppler ultrasonografide vasküler oklüzyon izlenmemiştir. Olgu, yakınmalarının yoğun steroid tedavisine rağmen tamamen geçmemesi ve klinik-radyolojik perforasyon kuşkusu nedeniyle opere edilmiştir.

Sağ hemikolektomi materyalinde makroskopik olarak çekumda yoğunlaşan serozal fibrinöz eksudasyon, fokal yapışıklıklar ve periapendisyel abse tespit edildi. Mukoza ve submukoza ödemli ve konjesyone görünümündeydi. Mukozada yer yer yüzeysel coğrafik nitelikte bir kısmı zimba deliği şeklinde ülserlerin varlığı dikkati çekti. Bazı

ülserlerin derinleşerek kapalı perforasyona ve peritonite yol açtığı görüldü. Ülserlerin komşuluğundaki mukoza, hafif şiddette nonspesifik yangısal infiltrasyon ve rejeneratif değişiklikler göstermekte olup, odaksal iskemik nekroz alanları içermekteydi (Şekil-1a).



- Şekil-1a.** Etrafı hafif yangısal değişiklikler gösteren mukozaya ile çevrili "zimba deliği" tarzı ülserler (Hematoksilen&Eozin, x2).
- Nötrofilik flebit ile uyumlu damar lezyonu. Değişikliklerin özellikle submukozal alanlarda belirgin olması, fibrinoid nekroz veya dev hücre içermemesi dikkat çekicidir (Hematoksilen&Eozin, x20).
 - Lenfositik venülit. Lenfositik infiltrasyon derinleşen ülserlere uzak alanlarda ve venüller çevresinde daha belirgindir (Hematoksilen&Eozin, x20).
 - Lenfositik venöz oklüzyon ve ven duvarında hasarlanma (oklar). (Hematoksilen&Eozin, x20)
 - Venöz tromboz ve ven duvarında hasarlanma. Damar duvarındaki elastik liflerde dikkati çeken yırtılma (ok). (Elastik Van Gieson, x20).

Ülcersiz alanlarda mukozal arşitektür korunmuştu. Hem ülser komşu alanlarda, hem de göreceli olarak normal görümlü submukozal alanlarda, küçük damarları tutan nötrofilik flebit izlenmekle birlikte fibrinoid nekroz, dev hücre varlığı veya granülomlar izlenmedi (Şekil-1b). Kolonun inflame olmayan alanlarında lenfositik vaskülit (lenfositik venülit) hakimdi (Şekil-1c, Şekil 1d). Serozadaki küçük ve orta çaplı arter ve venüllerde ayrıca tromboz ve rekanalizasyon bulguları ile lamina elastikada düzensizlik ve yer yer yırtılmalar dikkati çekti (Şekil-1e). Bulgular hem küçük hem de orta büyüklükteki damarları etkileyen ve venül ağırlıklı bir vaskülit ile uyumlu bulundu ve olgunun öyküsü eşliğinde intestinal BH yönünde yorumlandı. Operasyondan sonra yüksek doz steroid ve siklofosamid başlanan ve tedavisi düzenlenen olgu, poliklinik kontrolü altında izlenmektedir.

Tartışma

İntestinal BH'de semptomların başlama yaşı 16-67 olup, tanı daha çok klinik bulgular eşliğinde koyulur ancak tanı kriterleri tartışmalıdır (6,7).

İntestinal perforasyon, BH'nin ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen ancak çoğu zaman öngörüle-meyen bir komplikasyonudur. Perforasyonlar daha çok çekum ve sağ kolonda, nadiren inen kolonda görülür (5). Semptomlar nonspesifiktir, alevlenmeler ve sönmelerle gitmesi nedeniyle de özellikle tanısı bilinmeyen olgularda sıklıkla kronik inflamatuvar barsak hastalıkları ile karıştırılır. Semptomların silik olabilmesi, tanısı bilinen olgularda bile cerrahi gerektirebilecek süreçlerin atlanmasına yol açabilmektedir. Sürecin öngörülebilir olup olmadığı veya hangi hastalarda, örneğin immünsüpresanları da içeren, daha yoğun bir tedavinin gerektiği tartışmalıdır. Bu tür tedavilerin immünsüpres-yondan kaynaklanan riskler de taşıması objektif kriterlere olan ihtiyacı artırmaktadır (4). Genel olarak perforasyon riskinin tanıdan sonra her yıl artacağı ve 10 yılın sonunda olguların %46'sında görülebileceği öngörülmektedir (4). Başlangıç hastalık aktivitesi yüksek olan ve başlangıç tedavisine iyi yanıt vermeyenlerde, geçirilmiş cerrahi öyküsü olanlarda, 40 yaşın altında tanı alanlarda, volkan-görünümlü kolonik ülseri olanlarda ve mukozal iyileşme bulguları göstermeyenlerde risk daha yüksektir (4). Olgumuz tanısının üzerinden 10 yıldan fazla süre geçmesi ve düzensiz tedavi alması nedeniyle yüksek riskli gruptadır. Olguda geçirilen, hemoroid operasyonunun pozitif paterji reaksiyonu gibi davranarak süreci hızlandırmış olması da olasıdır (1).

Perforasyon riskini değerlendirebilmek için tüm kolonun incelenmesi, hastalıklı alanlar yanı sıra "normal" görünüşlü alanların da örneklenmesi, "atlamalı" lezyonların tespitini sağlayarak opere edilmiş hastalarda bile nükslerin öngörülmesine yardımcı olur (8). BH'nin endoskopik bulguları ne yazık ki çok spesifik değildir ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla karışır. Klinik BH öyküsü, tanıda yardımcı olabilmekle birlikte bu antitelerin birbirine eşlik edebileceği, hatta aynı hastalığın farklı spektrumunu yansıtır olabilecekleri de ilgi uyandırmış bir yorumdur (9).

İnce bağırsaktaki ülserler daha yuvarlak, aftöz nitelikte, olup Crohn hastalığındaki longitudinal ülserlere, striktürlere ve kaldırım taşı görünümüne rastlanmaz (10). Fistül ve fissür oluşumu görülmekle birlikte segmenter tutulum yerine daha küçük odaklardadır. **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.** Kolonda, aftöz ve coğrafik ülserlere ek olarak, kenarları nodüler, psödopolipoid

(*) Açıklama

Makale, olgunun yayına hazırlanması aşamasında aramızdan ayrılan değerli hocamız Prof. Dr. Eker Doğanavşargil'in anısına ithaf edilmiştir.

Kaynaklar

1. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet Hastalığı. In: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). Klinik Romatoloji. 1. Baskı İstanbul: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Yayını; 1999:423-39.

görünümlü derinleşen "volkan-tipi" ülserler de görülür (10).

Patolojik incelemenin özellikle endoskopik biyopsilerdeki tanısal yardımı sınırlı ya da değişkendir. Küçük damarlar tutulduğunda daha çok mukozal ülserler görülürken, orta ve büyük damarlar tutulduğunda mukozal iskemi ve infarkt bulguları hakim olur (10). BH'de, arteriyel lezyonlar da görülebilmekle birlikte venöz tutulum daha baskındır (1,10). Lenfositik venülit ve nötrofilik flebit intestinal BH'nin en karakteristik kabul edilen bulgularındandır (7). Ancak özellikle biyopside vaskülit bulgularının silik olduğu olgularda bulgular, nonsteroid anti-inflamatuvar kullanımı, amebiazis ve özellikle Crohn hastalığı ile karışır (1). Biyopside granülomların olmayışı bazı kaynaklarda BH lehine yorumlanmaktadır (9). Ancak granülomların "varlığı" daha çok Crohn hastalığını düşündürmekle birlikte "yokluğu" Crohn hastalığının dışlanması için yeterince güvenilir bir bulgu değildir, zira Crohn hastalığındaki granülomların biyopsiye yansım oranı da düşünüldüğünden daha azdır.

Kısıtlılıklarına rağmen patolojik inceleme, tanının doğrulanmasında, kolonoskopik olarak "normal" kabul edilen alanlardaki inflamasyonun yani yaygınlığın tespitinde ve tedavi sonrası mukozanın değerlendirilmesinde değerlidir. Özellikle klinik-endoskopik bulguların bilinmesi gözden kaçabilecek küçük kalibreli venülitlerin ayırt edilebilmesini artıracaktır.

İntestinal BH'nin tedavisi, hastalığın nadir ve heterojen olması ve kontrollü çalışmaların yapılamaması nedeniyle halen ampiriktir. Kortikosteroidler, 5-aminosalisilik asit (meselazin), immünsüpresanlar ve kolşisin değişen sıklıklarda ve etkinlikle kullanılabilir. Crohn hastalığı ile ayrımı yapılamayan olguların da tipik BH olgularına benzer şekilde infliksimab gibi anti-TNFα tedavilerden yarar görebildikleri bildirilmektedir (4).

İntestinal perforasyon, BH'nin ülkemizde nadir görülen ve önemli sonuçları olabilen bir komplikasyonudur. Perforasyonun önlenmesi ancak yakın bir klinik takip, etkili tedavi ile endoskopik ve histolojik tanısal ipuçlarının değerlendirilebilmesiyle mümkündür.

Olgu, bu konudaki farkındalığın artırılması amacıyla sunulmuştur.

2. Cheon JH, Celik AF, Kim WH. Behçet's disease: gastrointestinal involvement. In: Yazici Y, Yazici H (eds). Behçet's syndrome. New York: Springer; 2010:165-88.
3. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42(5):346-51.
4. Park JJ, Kim WH, Cheon JH. Outcome predictors for intestinal Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2013;4(5):1084-90.
5. Isik B, Ara C, Kirimlioglu H, et al. Single or multiple perforations with varying locations as a complication of intestinal Behçet's disease: Report of three cases. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(5):599-603.
6. Kronborg C, Mahar PD, Kelly R. Should we keep changing the diagnostic criteria for Behçet's disease? *Dermatology* 2014;228(1):1-4.
7. Hayasaki N, Ito M, Suzuki T, et al. Neutrophilic phlebitis is characteristic of intestinal Behçet's disease and simple ulcer syndrome. *Histopathology* 2004;45(4):377-83.
8. Kasahara Y, Tanaka S, Nishino M, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T. Intestinal involvement in Behçet's disease: Review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum* 1981;24(2):103-6.
9. Lee SK, Kim BK, Kim TI, Kim WH. Differential diagnosis of intestinal Behçet's disease and Crohn's disease by colonoscopic findings. *Endoscopy* 2009;41(1):9-16.
10. Kara T, Düşmez Apa D. Pathologic features of Behçet's disease in the tubular gut. *Patholog Res Int* 2012;2012:216254.