

Inflamatuvar barsak hastalığında histopatolojik kriterlerin klinik semptomatolojiyle ilişkisi

Correlation of histopathological criteria with clinical presentation in Inflammatory Bowel Disease

Berna SAVAŞ¹, Mehmet BEKTAŞ², Sibel PERÇİNEL¹, Ali TÜZÜN², Arzu ENSARİ¹, Hülya ÇETİNKAYA², Ali ÖZDEN²

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Ülseratif kolit ve Crohn Hastalığının ayırıcı tanısında histolojik parametreler ve kolit paterni önemlidir. Bu çalışmada histolojik parametrelerin ve kolit paternlerinin ülseratif kolit, Crohn hastalığının ayırımıdaki değerini ve histopatolojik bulguların klinik semptomlarla olan korelasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır. İnflamatuvar barsak hastalığı tanımlı 70 olgu çalışmaya alınmıştır. Histopatolojik kriterler içinde en sık olarak lamina propria inflamasyonu (n:66; %94,3), kript distorsiyonu (n=62; %88,6), kriptit ve mukus kaybı (n=58; 82,9%) izlenmiştir. Lamina propria inflamasyonunun ülseratif kolit'de Crohn hastalığına göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği tespit edilmiştir (p<0,05). Dışkıda kanaması olan olgularda kriptitin ve bazal lenfoplazmositözün anlamlı olarak artış gösterdiği (p<0,05), karın ağrısı ve şişkinlik şikayeti ile kriptit ve kript absesi gelişiminin artış gösterdiği (p<0,05), kendini iyi hissedilen olgularda ise kript absesinin anlamlı olarak daha az görüldüğü tespit edilmiştir (p<0,001). Sonuçlarımız inflamatuvar barsak hastalığı'nda saptanan histolojik değişikliklerin uygun klinik, endoskopik bulguları içeren kategoriler altında değerlendirilmesi ile tanısız ve tedavi yaklaşımının daha sağlıklı olabileceğini ortaya koymuştur.

Anahtar sözcükler: İdiopatik inflamatuvar barsak hastalığı, histopatolojik kriterler, klinik bulgular

In order to overcome the difficulty in the diagnosis of Inflammatory bowel disease it might be useful to assess the value of histologic parameters and colitis pattern in distinguishing ulcerative colitis from Crohn's disease. We aimed to assess the correlation of clinical and histologic parameters in distinguishing ulcerative colitis from Crohn's disease. A total of 70 Inflammatory bowel disease patients were included in the study. The most commonly observed histologic finding was lamina propria inflammation (n:66; 94,3%) and crypt distortion (n=62; 88,6%), followed by cryptitis and mucus depletion (n=58; 82,9%). No statistical difference was observed between ulcerative colitis and Crohn's disease patients in terms of histologic parameters except lamina propria inflammation (p<0,05) which was more common in ulcerative colitis. Patients who had rectal bleeding showed significantly increased cryptitis, basal lymphoplasmacytosis (p<0,05). In patients with abdominal pain (p<0,05) and tenderness (p<0,05), cryptitis and crypt abscesses were significantly increased. Crypt abscesses were significantly (p<0,05) less common in patients who had the sense of well being. Our results suggest that histological changes in Inflammatory bowel disease may be grouped under clinically relevant categories that provide a framework for their interpretation and could be used to design appropriate therapy.

Key words: IBD, histopathological criteria, clinical presentation

GİRİŞ

İdiopatik İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İİBH) olarak ele alınan Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (ÜK) gastrointestinal traktusun etiyolojisi tam olarak bilinmeyen birçok ortak özelliğe sahip inflamatuvar hastalıklardır. Gelişmiş ülkelerde insidanslarında artış bildirilmekle birlikte ÜK, CH'dan daha fazla görülmektedir (1).

İİBH tanısı için klinik öykü, endoskopik, radyolojik bulguların eşliğinde histolojik verilerin değerlendirilmesi önemlidir. ÜK ve CH ayırıcı tanısında en etkili ve en sensitif yöntem endoskopik inceleme ve endoskopik biyopsi materyalinin histolojik değerlendirmesidir. Histopatolojik olarak, ÜK ve

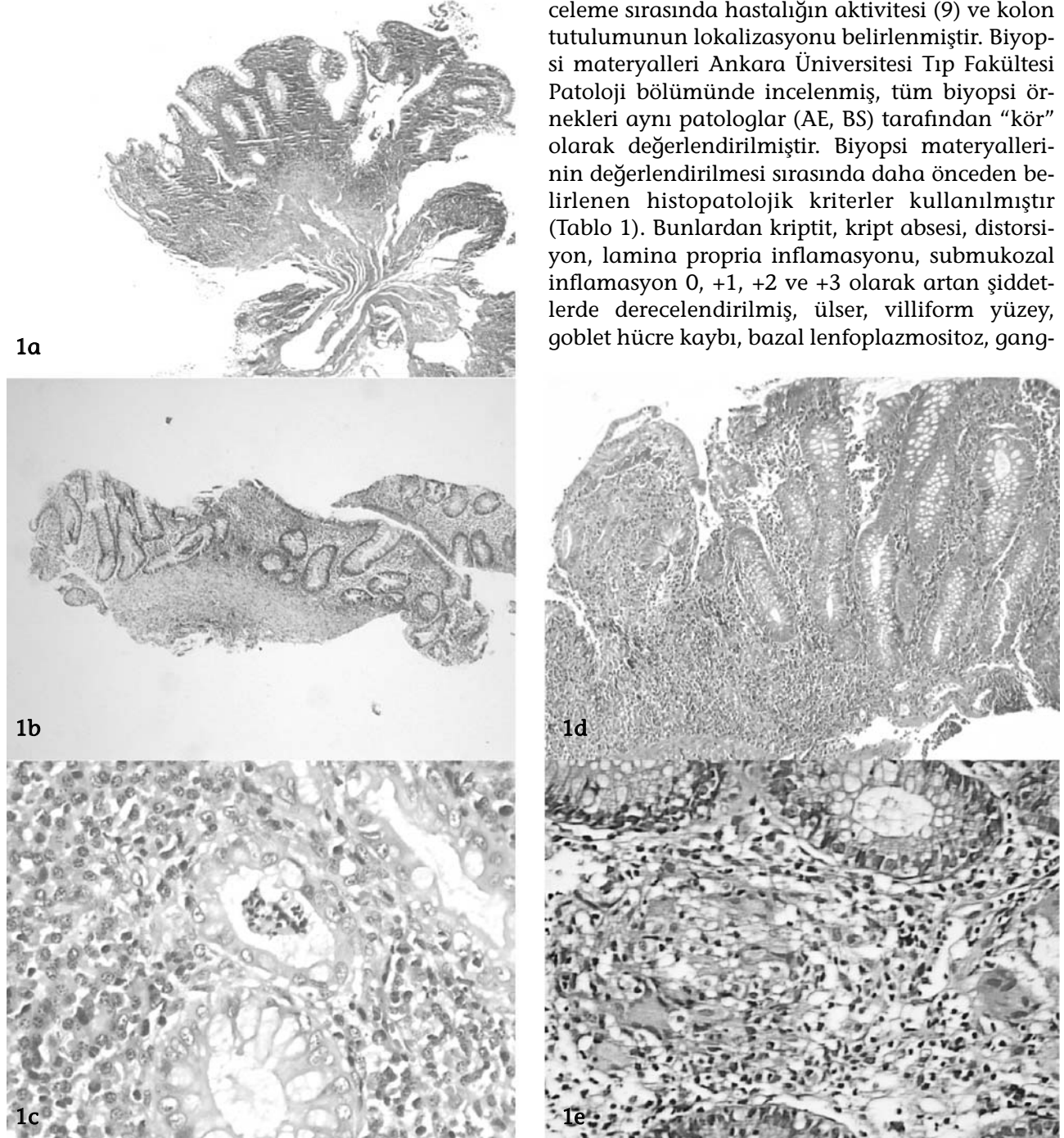
CH, birçok ortak özellik içermekle birlikte, her birine ait karakteristik bulgular bulunmaktadır. Kriptlerde yapısal distorsiyon, lamina propriada artmış mononükleer iltihabi hücreler ve nötrofil lökositler, villöz yüzey, kript atrofi, bazal plazmositoz ÜK tanısı için yardımcı bulgularken, granülomların varlığı, biyopsi materyalinde fokal aktif inflamasyonla karakterli kesintili inflamasyonun görülmesi ve kript morfolojisi ile birlikte epitelde kolonik müsinin korunmuş olması daha çok CH yönünde değerlendirilmesi gereken bulgulardır (2-4). Ancak bu hastalıkların ayırımını yapabilmek için geliştirilen klasifikasyon sistem-

leri ve yeni tanısal yöntemlere rağmen ayırıcı tanı her zaman kolay olmamakta (1, 5-7), olguların %10-15 kadarı "Indeterminate Colitis" (IC) olarak tanı almaktadır (8).

Bu çalışmada histolojik parametrelerin ve kolit paternlerinin ÜK ve CH'nın ayırımındaki değerini ve histopatolojik bulguların klinik verilerle olan korelasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde İİBH tanısıyla izlenen 70 olgu dahil edilmiştir. Klinik olarak gece ishali, kanlı dışkılama, karın ağrısı, karında şişlik hissi, tedaviye direnç, kendini iyi hissetme sorgulanmıştır. Olguların tümüne endoskopik inceleme ve biyopsi ile örnekleme yapılmıştır. Endoskopik inceleme sırasında hastalığın aktivitesi (9) ve kolon tutulumunun lokalizasyonu belirlenmiştir. Biyopsi materyalleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji bölümünde incelenmiş, tüm biyopsi örnekleri aynı patologlar (AE, BS) tarafından "kör" olarak değerlendirilmiştir. Biyopsi materyallerinin değerlendirilmesi sırasında daha önceden belirlenen histopatolojik kriterler kullanılmıştır (Tablo 1). Bunlardan kriptit, kript absesi, distorsiyon, lamina propria inflamasyonu, submukozal inflamasyon 0, +1, +2 ve +3 olarak artan şiddetlerde derecelendirilmiş, ülser, villiform yüzey, goblet hücre kaybı, bazal lenfoplazmositoz, gang-

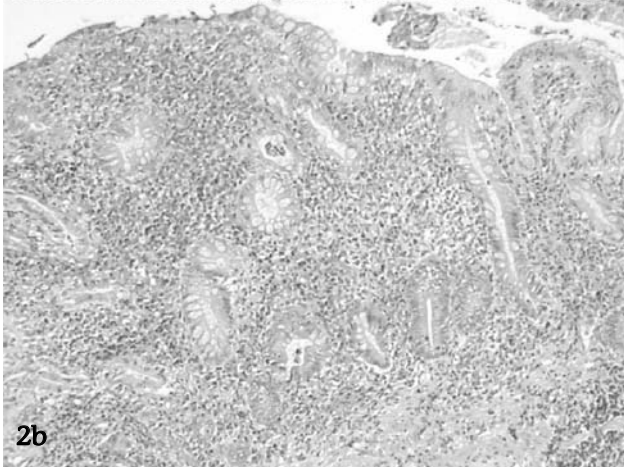
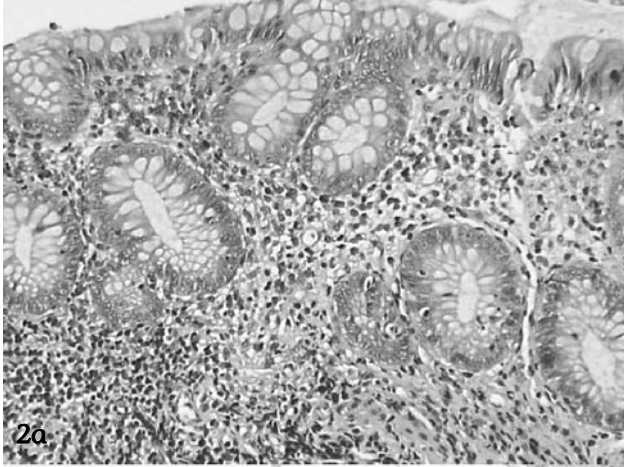


Resim 1. Değerlendirilen histolojik parametrelere ait örnekler; **a:** Kolon mukozasında villiform yüzey (H&E, x100), **b:** Mukozada kript distorsiyonu ve goblet hücre kaybı (H&E, x40), **c:** Kript absesi gelişimi (H&E, x400), **d:** Bazal lenfoplazmositoz (H&E, x100), **e:** Lamina propriada granülom (H&E, x400)

lion hücre hiperplazisi, epitelioid granülom ve displazi ise var/yok olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirilen histolojik parametrelere ait örnekler Resim 1'de gösterilmiştir. Ayrıca histolojik kolit paternleri değerlendirilerek olgular diffüz aktif kolit, fokal aktif kolit, hafif şiddette kolit ve inaktif kolit olarak kategorize edilmiştir (Resim 2).

Tablo 1. Değerlendirilen klinik ve histolojik parametreler

Klinik semptomlar	Histolojik parametreler
İshal sayısı	Ülser varlığı
Gece ishali	Viliform yüzey
Dışkıda kan	Kriptit
Karın ağrısı	Kript absesi
Şişkinlik	Kript distorsiyonu
Tedaviye direnç	Müsin kaybı
Kendini iyi hissetme	Lamina propria inflamasyonu
	Bazal lenfoplazmositoz
	Granülom varlığı
	Lenfoid hiperplazi
	Ganglion hiperplazisi
	Submukozal inflamasyon
	Displazi



Resim 2. Histolojik kolit paternleri; **a:** Fokal aktif kolit (H&E, x200), **b:** Diffüz aktif kolit (H&E, x200).

İSTATİSTİK

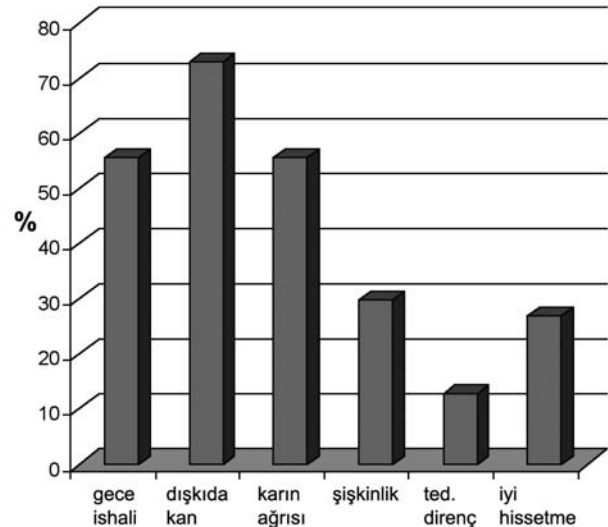
İstatistiksel analiz için Fisher's exact, "Chi-square" ve Mann-Whitney testleri kullanılmıştır. P değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olgulardan yaşları 17-70 arasında değişen 30 erkek, 40 kadın hastanın 53'ü ÜK, 17'si CH tanısı almıştır.

Olguların 65'inin (%92,9) endoskopi sırasında hastalık açısından aktif, 5'nin (%7,1) inaktif özellikte olduğu görülmüştür. Hastalık tutulumunun 35 olguda sol (%50) kolon, 19 olguda (%27,1) sağ kolon, 16 olguda (22,9%) ise terminal ileum ve sağ kolon tutulumu şeklinde olduğu saptanmıştır (Şekil 1). ÜK olgularının 34'ünde (%64,15) sol kolon tutulumu, 19'unda (%35,85) ise sağ kolon tutulumu görülmüş, terminal ileum tutulumu hiçbir olguda saptanmamıştır. CH'da ise, 16 olguda (%94,1) terminal ileum tutulumu izlenirken, yalnızca bir olguda (%5,9) sol kolon tutulumu tespit edilmiştir. Dışkılama sayısı ÜK'te ortalama 6,2 (SD±5,43) iken, CH'da ortalama 6,1 (SD±3,5) olarak bulunmuştur. Sorgulanan klinik semptomlar arasında dışkıda kan 51 (%72,9) olguda bulunurken, gece ishali ve karın ağrısı şikayeti 59 (%55,7) olguda bildirilmiştir (Tablo 2). ÜK ve CH'da klinik semptomlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil 2).

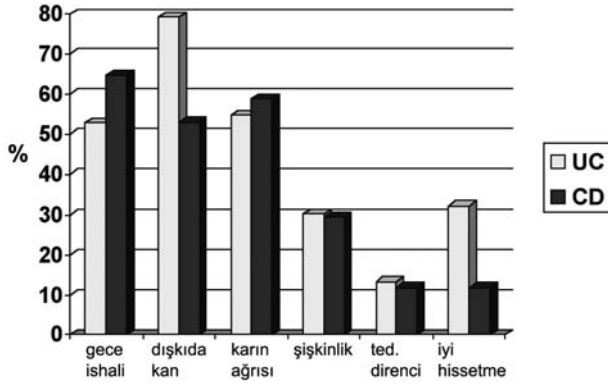
Histopatolojik kriterler ele alındığında lamina propria inflamasyonu en sık izlenen histolojik bulgu olarak 66 olguda (%94,3) izlenmiştir. Bu-



Şekil 1. Tüm olgularda klinik semptomların dağılımı

Tablo 2. ÜK ve CH'da klinik semptomların dağılımı

Klinik semptomlar	ÜK (n:53) n (%)	CH (n:17) n (%)
Aktivite		
Aktif	48 (90,6)	17 (100)
İnaktif	4 (7,5)	0
İyileşen	1 (1,9)	0
Tutulum		
Sol kolon	34 (64,2)	1 (5,9)
Sağ kolon	19 (35,8)	0
Terminal ileum±sağ kolon	0	16 (94,1)
Tedaviye direnç	7 (13,2)	2 (11,8)
Gece ishali	28 (52,8)	11 (64,7)
Dışkıda kan	42 (79,2)	9 (52,9)
Karın ağrısı	29 (54,2)	10 (58,8)
Karın hassasiyeti	16 (30,2)	5 (29,4)
Kendini iyi hissetme	17 (32,1)	2 (11,8)

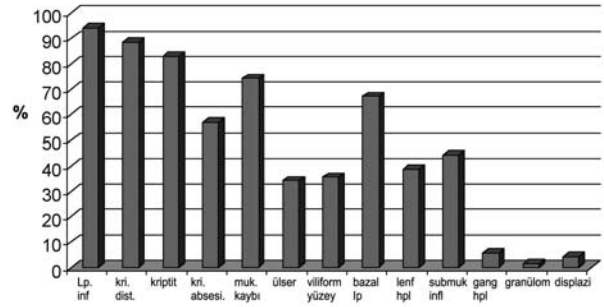


Şekil 2. ÜK ve CH'da klinik semptomların dağılımı

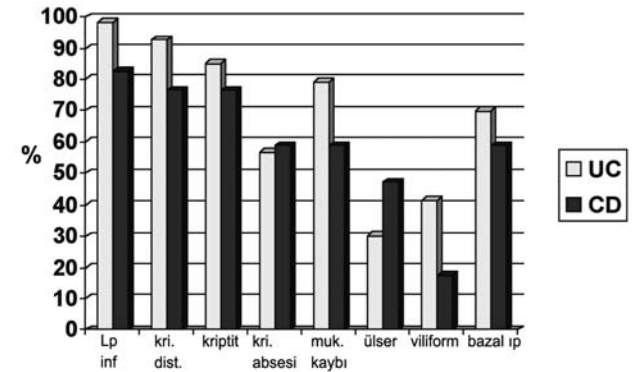
nu, kript distorsiyonu (n=62; %88,6), kriptit ve mukus kaybı izlemektedir (n=58; 82,9%). Tüm olgularda elde edilen histolojik parametrelerin dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir. Lamina propria inflamasyonunun ÜK'de CH'a göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği tespit edilmiş (p<0,05), bunun dışında bu iki hastalığın ayırımında istatistiksel olarak anlamlı histolojik parametre saptanmamıştır (Şekil 4). Tablo 3 ve 4'de ÜK ve CH'larında histolojik parametrelerinin ve paternlerinin dağılımı gösterilmiştir.

Klinik ve histolojik parametreler birlikte değerlendirildiğinde dışkıda kanama olan olgularda biyopsi örneklerinde kriptitin ve bazal lenfoplazmositozun anlamlı olarak artış gösterdiği (p<0,05) saptanmıştır. Karın ağrısı ve şişkinlik şikayeti olan olgularda kriptit ve kript absesi gelişiminin anlamlı olarak artış gösterdiği (p<0,05), kendini iyi hisseden olgularda ise kript absesinin anlamlı olarak daha az görüldüğü tespit edilmiştir (p<0,001). Gece ishal şikayeti olan olguların biyopsilerinde kript absesi gelişiminin anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır

(p<0,05). Kolon mukozasında viliform yüzeyin tedaviye dirençli hastalarda daha sık olarak geliştiği görülmüştür (p<0,01). Aktif endoskopik bulgulara sahip olguların histolojik patern değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı aktif kolit varlığı saptanmıştır (p<0,05).



Şekil 3. Tüm olgularda histolojik parametrelerin dağılımı



Şekil 4. ÜK ve CH'da histolojik parametrelerin dağılımı

TARTIŞMA

Son yıllarda hem İİBH tanısı, hem de ÜK-CH ayırıcı tanısını sağlayacak klinik, endoskopik ve histolojik parametrelerin değerlendirildiği pek çok çalışma bulunmaktadır (3, 10-13). İİBH olgularının çoğunda klinik, endoskopik ve histolojik bulgular ÜK ve CH ayırımında yardımcı iken, şiddetli ve yaygın kolon tutulumu bulunan, tipik endoskopik ve histolojik bulgular içermeyen bazı olgularda ise bu ayırımı yapmak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, histopatolojik bulguların ayırıcı tanıda yetersiz kaldığı durumlarda, klinik semptomatoloji ve/veya endoskopik bulguların histopatolojik bulgularla korelasyonunun araştırıldığı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

İİBH olgularında yapılan bir çalışmada İİBH'da normale göre düzensiz mukozal yüzey, kript dis-

Tablo 3. ÜK ve CH'da histolojik parametrelerin dağılımı

Histolojik parametreler	ÜK (n:53) n (%)	CH (n:17) n (%)
Epitelial değişiklikler		
Ülser	16 (30,2)	8 (47,1)
Villiform yüzey	22 (41,5)	3 (17,6)
Yapısal değişiklikler		
Kript distorsiyonu	49 (92,5)	13 (76,5)
Goblet hücre kaybı	42 (79,2)	10 (58,8)
Kronik inflamasyon		
Lamina propria	52 (98,1)	14 (82,4)
Bazal lenfoplazmositoz	37 (69,8)	10 (58,8)
Lenfoid hiperplazi	22 (41,5)	5 (29,4)
Submukozal inflamasyon	24 (45,3)	7 (41,2)
Epiteloid granülom	0	1 (5,9)
Polimorfik inflamasyon		
Kriptit	45 (84,9)	13 (76,5)
Kript absesi	30 (56,6)	10 (58,8)
Diğer		
Displazi	2 (3,8)	1 (5,9)
Ganglion hücre hiperplazisi	3 (5,7)	1 (5,9)

Tablo 4. ÜK ve CH'da histolojik patern dağılımı

Histolojik patern	ÜK (n:53) n (%)	CH (n:17) n (%)
Diffüz aktif kolit	45 (84,9)	9 (52,9)
Fokal aktif kolit	3 (5,7)	4 (23,5)
Hafif şiddette kolit	3 (5,7)	0
İnaktif kolit	2 (3,8)	0

torsiyonu, kript kaybı, artmış lamina propria selülaritesi, yaygın kriptit ve kript absesi gelişimi, epitel dejenerasyonu, müsin kaybı, artmış intraepitelial lenfosit ve granülomların anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır (10, 14). Remisyonadaki kronik kolitte patern değişiklikleri biyopsi materyalinde daha kolay değerlendirilebilmekte, mukozal atrofi ve kriptlerde yapısal distorsiyon kronik kolitli olgularda öncelikle tespit edilebilmektedir. Mukozada kript sayısında azalma, geride kalan kriptlerde kript boylarında kısalma, paralel dizelenimde düzensizlik ve kriptlerde dallanma, tomurcuklanma ile karakterli yapısal değişiklikler ortaya çıkmaktadır. İzlenen bu yapısal değişikliklerin yanı sıra lamina propriada kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu çok belirgin olmamakta, kript epitelinde goblet hücreleri genellikle korunmaktadır. Ancak aktivite göstermeyen kronik kolitli olgularda histolojik değişikliklerin çeşitlilik gösterebileceği unutulmamalı, İİBH olgularının biyopsi materyallerinin sağlıklı değerlendirilmesi için patoloğun semptomların süresi ve hastalara uygulanan tedavileri bilmesi gereklidir.

Aktif kolit, kript epitelinde (kriptit) veya kript lümeninde (kript absesi) nötrofil lökositlerin infiltrasyonu ile karakterli inflamatuvar durumu tanımlamaktadır. Çalışmamızda histolojik olarak kriptit ve kript absesi gelişimi gösteren aktif kolitli olgularda kanlı dışkılama, gece ishali, karın ağ-

rısı ve şişkinlik şikayetinin anlamlı olarak arttığı, histolojik bulguların klinik prezentasyonla uyumluluk gösterdiği tespit edilmiştir. Aktif kolitli hastalarda görülen daha gürültülü klinik prezentasyonun aksine remisyon dönemlerinde olguların şikayetlerinin gerilediği, kendilerini daha iyi hissettikleri bildirilmektedir. Çalışmamızda da bu sonuçları destekleyecek şekilde, şikayetleri azalan olgularda histolojik olarak aktivite şiddetinin göstergesi olan kriptit ve kript absesi gelişiminde anlamlı azalmanın olduğu görülmüştür.

Biyopsi materyalinde ÜK ve CH'nın ayırımı çoğu zaman sorun yaratabilmektedir (15-17). Histolojik olarak lamina propriada yamasal inflamasyon, lamina propria ya da submukozada granülomların saptanması CH olasılığını anlamlı olarak artıran bulgularken, düzensiz mukozal yüzey, kript distorsiyonu, azalmış kript sayısı, transmukozal inflamasyon, yaygın kriptit ve kript absesi, lamina propriada artmış nötrofil lökositler ve mukus kaybı ÜK tanısı için önemli histolojik bulgular olarak tanımlanmaktadır (3,10,18). CH tanısı için önemli bir bulgu olarak bildirilen lamina propria ya da submukozal granülomlar rezeksiyon materyallerinde %40-60 oranında saptanabilmekte, biyopsi materyalinde bu oran daha da azalmakta ve granülom saptanmaması bu nedenle CH'nı ekarte ettirmemektedir (7). Bununla uyumlu olacak şekilde, çalışmamızda da CH olgularından sadece birinde lamina propriada granülomun görülmesi ve histolojik olarak ÜK'de lamina propria inflamasyonunda artış dışında ayırımı sağlayacak anlamlı histolojik ya da klinik semptomun bulunmaması bu iki hastalığın ayırıcı tanısı için histolojik, klinik ve endoskopik bulguların birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada İİBH'da izlenen histolojik bulguların özellikle hastalığın aktivitesi ile ilişkili klinik semptomatolojiyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Sonuçlarımız İİBH'da saptanan histolojik değişikliklerin uygun klinik, endoskopik bulguları içeren kategoriler altında değerlendirilmesi ile tanısal yaklaşımın daha sağlıklı olabileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışma ÜK ile CH'nın kesin ayırımını sağlayacak özellikte klinik ve histolojik yeterli bulgu elde edilememekle birlikte semptomların ve klinik aktivite bulguları ile histolojik kriterlerin korelasyonunun İİBH olgularında uygun tedavi protokollerinin belirlenmesinde ve olguların takibinde önemli olduğunu bir kez daha göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Asplund S, Gramlich T, Fazio V, et al. Histologic changes in de-functioned rectums in patients with inflammatory bowel disease: a clinicopathologic study of 82 patients with long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1206-13.
2. Whitehead R. Colitis: problems in definition and diagnosis. *Virch Arch Path Anat* 1990; 187-90.
3. Jenkins D, Balsitis M, Galivan S, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology initiative. *J Clin Pathol* 1997; 50: 93-105.
4. Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* 2003; 16: 347-58.
5. Price AB, Morson BC. Inflammatory bowel disease: the surgical pathology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hum Pathol* 1975; 6: 7-29.
6. Shephard NA. Pathological mimics of chronic inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* 1991; 44: 726-33.
7. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670-89.
8. Geboes K. Crohn's disease, ulcerative colitis or indeterminate colitis-how important is to differentiate? *Acta Gastroenterol Belg* 2001; 64: 197-200.
9. Waye J. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 1977; 23: 150.
10. Cross SS, Harison RF. Discriminant histological feature in the diagnosis of chronic idiopathic inflammatory bowel disease: analysis of a large dataset by a novel data visualisation technique. *J Clin Pathol* 2002; 55: 51-7.
11. Bentley E, Jenkins D, Campbell F, et al. How could pathologist improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol* 2002; 55: 955-60.
12. Stange EF, Tarvis SPL, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55(Suppl I); i1-i15.
13. Lorgensen LGM, Fredholm L, Petersen PH, et al. How accurate are clinical activity indices for scoring of disease activity in inflammatory bowel disease (IBD)? *Clin Lab Med* 2005; 43: 403-11.
14. Geboes K. Pathology of inflammatory bowel diseases (IBD): variability with time and treatment. *Colorectal Dis* 2001; 3: 2-12.
15. Maxson CJ, Klein HD, Rubin W. A typical forms of inflammatory bowel disease. *Med Clin N Am* 1994; 78: 1259-73.
16. Vermeire S, Peeters M, Rutgeers P. Diagnostic approach to IBD. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 44-8.
17. Bernstein CN, Riddell RH. Colonoscopy plus biopsy in the inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000; 10: 755-74.
18. Dundos SAC, Dutton J, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. *Histopathology* 1997; 31: 60-6.