

İntestinal Behçet hastalığı mı? Crohn hastalığı mı? Olgu sunumu ile literatürün gözden geçirilmesi

Intestinal Behcet's disease or Crohn's? Case report and literature review

Sibel BAKIRCI ÜREYEN¹, Zeynep ERTÜRK², Erkan PARLAK³

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Romatoloji Kliniği, ²İç Hastalıkları Kliniği, ³Gastroenteroloji Kliniği, Sakarya

Crohn hastalığı ve Behçet hastalığının intestinal tutulumunun ayırıcı tanısı her zaman kolay olamamaktadır. Otuz üç yaşında kadın hasta, ön planda yaygın eklem şikâyetleri ile romatoloji polikliniğine başvurdu. Uzun süredir devam eden anemi ve gastrointestinal yakınmalarının aydınlatılması aşamasında, endoskopide derin ülserler gözlemlendi. Olgumuz; Behçet hastalığı intestinal tutulumu ve Crohn hastalığı ayırıcı tanısı ayrıntılı değerlendirmelerle yapıldıktan sonra, "Enteropatik Artrit" tanısı aldı. Eklem şikâyetleri ile başvuran hastalarda sistemik değerlendirmenin önemi ve eklem tutulumunun karakterinin iyi analiz edilmesinin tanıya katkısı, bu vaka ile beraber bir kez daha vurgulanmıştır. Bu derlemede aynı zamanda, Crohn hastalığı ve Behçet hastalığı intestinal tutulumunun ayırıcı tanısı, gastrointestinal, ekstra intestinal bulguları ve endoskopide gözlenen ülser özellikleri açısından özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Crohn hastalığı, Behçet hastalığı, gastrointestinal özellikleri, ekstra intestinal bulgular, ülser özellikleri, ayırıcı tanı

The differential diagnosis of intestinal involvement in Crohn's disease and Behcet's disease can be challenging. A 33-year-old female patient attended to the rheumatology outpatient clinic with the complaint of widespread joint involvement. Deep ulcers were observed on the endoscopy when long-lasting anemia and gastrointestinal complaints were evaluated. The patient was diagnosed with "enteropathic arthritis" after being assessed regarding intestinal involvement of Behcet's disease and Crohn's disease in detail for differential diagnosis. In this review, the importance of systematic evaluation of all disease characteristics and the benefit of analysis of the character of joint involvement in patients with joint complaints were emphasized. The differential diagnosis of intestinal involvement of Crohn's disease and Behcet's disease is also summarized in terms of gastrointestinal and extraintestinal findings and endoscopic ulcer characteristics.

Key words: Crohn's disease, Behcet's disease, gastrointestinal findings, extraintestinal manifestations, ulcer characteristics, differential diagnosis

GİRİŞ

Crohn hastalığı (CH), kronik nedeni bilinmeyen, gastrointestinal yolun ağızdan anüse kadar herhangi bir yerinde bir veya birden fazla segmentini tutabilen, nonkazeifiye granülatöz enflamasyon ile karakterize hastalıktır. CH, gastrointestinal sistem dışında, kas iskelet sistemi başta olmak üzere birçok sistemi de etkileyebilmektedir ve ekstra intestinal belirtiler hastaların %6-40'ında gözlemlenmektedir (1).

Behçet hastalığı (BH), nadir görülen, tekrarlayan, multisistemik, etiyojisi bilinmeyen, oral, genital ülserler, cilt lezyonları, vaskülit, göz, eklem ve gastrointestinal tutulum ile karakterize inflamatuvar hastalıktır (2-4). BH'nın prevalansının en yüksek olduğu ülke Türkiye'dir (80-370 vaka/100.000) (5) ve intestinal Behçet hastalığı (İBH), BH'sı olan hastaların %3-6'sında gözlenir (3,4,6). Kore ve Japonya gibi Doğu Asya ülkelerinde, Batı ve Orta Doğu

ülkelerine göre daha yüksek oranda BH'nın gastrointestinal tutulumu gözlenir (5). İntestinal bulgular, genellikle oral ülserlerin ilk başlangıcından 4,5-6 yıl sonra gelişebilmektedir. Nadiren de intestinal belirtiler, ekstra intestinal belirtilerden önce de gözlemlenmektedir (7).

İBH ve CH, patogenezi, genetik, intestinal ve ekstra intestinal bulgular açısından belirgin ortak özellikleri taşımakla birlikte, her bir hastalığın kendisine has karakteristik ayırıcı özellikleri de mevcuttur. Uzun yıllardır tanı alamayan ve eklem bulgularının ön planda olduğu bu olgumuzla beraber, gastrointestinal şikâyetlerinin aydınlatılması için yapılan tanı sürecinde, bu iki hastalığın klinik, ekstraintestinal bulgularının ve endoskopide saptanan ülser özelliklerinin farklılıkları tartışılarak, literatürün gözden geçirilmesini amaçladık.

İletişim: Sibel BAKIRCI ÜREYEN
Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Romatoloji Bölümü, Sakarya, Türkiye
E-mail: bakircisibel@gmail.com

Geliş Tarihi: 17.07.2017 • **Kabul Tarihi:** 29.07.2017

DOI: 10.17941/agd.338675

OLGU SUNUMU

Otuz üç yaşında kadın hasta, on yıldır devam eden eklemlerde ağrı, şişlik, bulantı, kusma, halsizlik ve iştahsızlık yakınmaları ile Romatoloji polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde, demir eksikliği anemisi dışında, birçok kez iç hastalıkları polikliniğe, acil servise eklem şikâyetleri ve anemi nedeniyle başvuruları olduğu öğrenildi. Soy geçmişinde özellik yoktu. Hematoloji polikliniğinde, anemi etiyolojisinin aydınlatılması için yapılan incelemelerinin sonucunda, demir eksikliği anemisi, akut faz yüksekliği ve eklem şikâyetleri de olması nedeniyle Romatoloji polikliniğinde değerlendirilmesi önerildiği öğrenildi. Romatolojik sorgusunda; subfebril ateş yüksekliği, halsizlik, son 1 ayda 4 kilo kaybı, yılda birkaç kez olan oral aft mevcudiyeti, ellerde yaklaşık 30 dakika süren sabah katılığı, inflamatuvar bel ağrısı, karın ağrısı, günde 3-4 kez ve sulu, mukussuz, kansız dışkılaması mevcuttu. Fizik muayenesinde; her iki el bileklerinde hassasiyet ve şişlik, sağ üçüncü proksimal interfalangeal eklem, bilateral diz eklemlerinde ve sağ ayak bileğinde hassasiyeti mevcuttu. Laboratuvar incelemede; hemoglobin (Hgb): 11g/dl, ortalama eritrosit hacmi (MCV): 68, lökosit: 7.88 K/uL, trombosit: 299 K/uL, nötrofil: 5.1 K/uL, lenfosit: 1.54 K/uL, eritrosit sedimentasyon hızı: 68 mm/saat, C-reaktif protein: 119 mg/dl, üre: 17 mg/dl, kreatinin: 0.75 mg/dl idi. Romatoid faktör (RF), anti-nükleer antikor (ANA), hepatit serolojisi negatifti. İshal şikâyetine yönelik yapılan incelemede, gaitada gizli kan (GGK) pozitif. Gaita ve idrar kültüründe üreme yoktu. Gastrointestinal yakınmaları ve anemisi olmasından dolayı yapılan çölyak hastalığı'na yönelik oto antikorları negatifti. Akciğer grafisinde, abdominal ve pelvik

ultrasonunda patoloji saptanmadı. Enfeksiyon odağı açısından enfeksiyon hastalıklarının değerlendirilmesi istendi ve odak saptanmadı. Yapılan laboratuvar ve görüntüleme değerlendirmeleri ile malignite ve enfeksiyon dışlandı. Hastamız için ön tanılarımızdan biri akut faz yüksekliğinin ve küçük eklem tutulumunun da olması nedeniyle romatoid artrit (RA), diğer ön tanım ise inflamatuvar karakterde bel ağrısı, gastrointestinal yakınmalar, büyük eklem tutulumu ve akut faz yüksekliğinin de olması nedeniyle seronegatif spondiloartrit (SpA) idi. RA tanısına yönelik istenen, anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid (anti-CCP) oto antikor negatifti. Yapılan el bilek grafisinde anlamlı patoloji saptanmadı, artrite yönelik yapılan el bilek ultrasonunda ise her iki el bileğinde aktif sinovit gözlemlendi. SpA tanısına yönelik istenen sakroiliak eklem grafisi ve sakroiliak magnetik rezonans (MR)'ında aktif veya kronik sakroileiti destekleyen herhangi bir bulguya rastlanılmadı ve HLA-B27 değerlendirilmesi de negatifti. Hastanın GGK pozitifliği, demir eksikliği anemisi ve ishalinin olması nedeniyle istenen gastroskopi ve kolonoskopi hazırlıkları yapılırken, hastanın eklem şikâyetlerinin arttığı gözlemlendi. Hasta bu haliyle 2010 ACR/EULAR RA kriterlerini (8) karşılama da, "Undiferansiyel Artrit" ön tanısıyla metilprednisolon 8 mg/gün, proton pompa inhibitörü 2x1 başlanılarak yakın takibe alındı. Tedavinin ikinci gününde, hastanın eklem şikâyetleri belirgin ölçüde geriledi. Hastanın yapılan gastroskopi ve kolonoskopisinde çok derin ve yaygın ülserler gözlemlendi (Resim 1). Hastada gözlenen bu yaygın ve derin ülserlerin, BH'da da gözlenen ülserlere benzerliği nedeniyle gastroenteroloji bölümü tarafından değerlendirilmesi önerildi. Hastanın yılda 3 kereden daha az sıklıkta gözlenen minör oral aftlarının dışında, BH'ı destekle-



yen bir bulgu saptanmadı. Hastada, genital ülser, BH'ya spesifik göz, cilt bulguları yoktu ve Paterji testi negatifti. Hastanın kolonoskopi raporunda inen kolonda atlamalı, bazıları lineer, bazıları aftöz karakterde ülserler, transvers kolon proksimalinde yaklaşık 10 cm'lik segmentte daralmaya yol açmış derin fragil temiz tabanlı ülserler izlendi. Terminal ileum normaldi. Hastadan alınan kolonoskopik biyopsinin patoloji raporunda, inen ve transvers kolonda lamina propriada ödem ve mikst tipte yangısal enflamasyon, glandlarda hafif müsin delesyonu ve kript apseleri mevcuttu. Bu bulgular CH intestinal tutulumu ile uyumluydu. Olgumuz, CH'da gözlenen büyük eklemlerin tutulumunun ön planda olduğu periferik artrit bulguları olması nedeniyle, periferik SpA tanı kriterlerini karşılama-sından (9) dolayı bu grubun içinde yer alan "Enteropatik Artrit" tanısı konularak, 1 mg/kg/gün metilprednizolon ve azatiopürin 2 mg/kg/gün tedavisi başlandı. Tedavinin 6. ayında, hastanın Hgb: 12g/dl, eritrosit sedimentasyon hızı: 11 mm/saat, C-reaktif protein <3.4 ve GGK'si negatifti. Crohn hastalık aktivite indeksi [Crohn disease activity index (CDAI)] < 150 idi. Hasta remisyonda kabul edilerek takibe devam edildi.

TARTIŞMA

Eklemler bulgularından yola çıkılarak önce CH tanısı ve eş zamanlı Enteropatik Artrit tanısı olan olgumuzu, bu derlemede sunmayı amaçladık. Bizim de olgumuzda olduğu gibi, birçok ortak klinik özelliklerinden ve endoskopideki bulguların benzerliği nedeniyle, İntestinal Behçet hastalığı (İBH) ve CH'nin ayırıcı tanısı bazen oldukça güç olabilmektedir. Bu makalede, bu iki hastalığın benzerliklerini ve farklılıklarını, olgumuzun tanı aşamasındaki yaşadığımız zorluklardan yola çıkarak özetledik.

İBH'nin en sık prezentasyonu karın ağrısıdır, ishal (kanlı veya kansız), etkilenmiş alanlarda abdominal hassasiyet

ve ele gelen kitle gibi bulgularla da başvurabilirler. Bu bulgular aynı zamanda CH'da da gözlenebilmektedir (10).

Artralji, inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda %40-50 oranında, oldukça yaygın oranda gözlenir. Artrit, ise CH'da yaklaşık %15-20 oranında saptanır. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların, %60-70'inde büyük eklemlerin tutulumunun ön planda olduğu periferik artrit gözlenir. İnflamatuvar barsak hastalığı ve artrit birlikteliğinin altında yatan kesin neden bilinmemekle beraber, olası hipotez genetik yatkınlığı olanlarda gastrointestinal yol-daki enfeksiyonun immün sistemi tetiklemesi ve bunun neden olduğu immün cevap olarak açıklanabilmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığı seyrinde gözlenen artrit erozyona ve deformiteye neden olmaz ve uzun dönem takipte hasar bırakmaz (11,12). Bizim hastamızda da büyük eklemlerin tutulumu ön plandaydı.

İBH ve CH bazı benzer özelliklerde taşırlar. Bunlar; her iki hastalık seyrinde de oral aft ve gastrointestinal semptomların gözlenmesi, genç yaşta başlangıç, üveit, eritema nodozum gibi ekstra intestinal belirtilerin varlığı, ön planda büyük eklemlerin tutulumu olan asimetrik oligoartrit, her iki hastalığın da remisyon ve relapslarla seyretmesi ve benzer tedavilerin kullanılmasıdır (prednizolon, sülfosalazin, 5-aminosalisilik asit, azotiopürin, anti-TNF ilaçlar gibi...) (13). Bu benzer genetik altyapı, patogenez ve daha önce bahsedilen klinik özelliklerinden dolayı, bazı uzmanlar bu iki hastalığı aynı hastalığın farklı iki spektrumu olarak sınıflandırırken, diğerleri tamamıyla farklı hastalıklar olduğunu ileri sürmüşlerdir (13).

Özellikle genital ülser ve cilt lezyonları gibi ekstra intestinal sistemik belirtiler, bu iki hastalık arasında ayırıcı tanıda en güçlü faktörlerdir. Gastrointestinal bulgular, endoskopideki ülserlerin görünümü, ekstra intestinal bulgular açısından İBH ve CH farklılıkları Tablo 1, 2 ve 3'de ayrıntılı bir şekilde özetlenmiştir.

Tablo 1. Gastrointestinal bulgular açısından İBH ve CH farklılıkları (10,13,14).

	İBH	CH
Oral ülserler	+++	++
Gastrointestinal kanama, ateş	+++	+
Strüktür, fistül, apse gibi komplikasyonlar	+	+++
Dağılım	Fokal	Segmental, transmural
Diffüz kolonik tutulum	+ (< %15)	++++
Gastrointestinal tutulum yeri	Üst > alt	Alt > üst
İleoçekal tutulum	+++ (%95)	+
Rektal ve peri anal tutulum	+ (< %1)	+++
Psödopolipler	+?	+++

İBH: İntestinal Behçet hastalığı, CH: Crohn hastalığı

Tablo 2. Endoskopide ülserlerin görünümü açısından İBH (intestinal Behçet hastalığı) ve CH (Crohn hastalığının) karşılaştırılması (10,13,14).

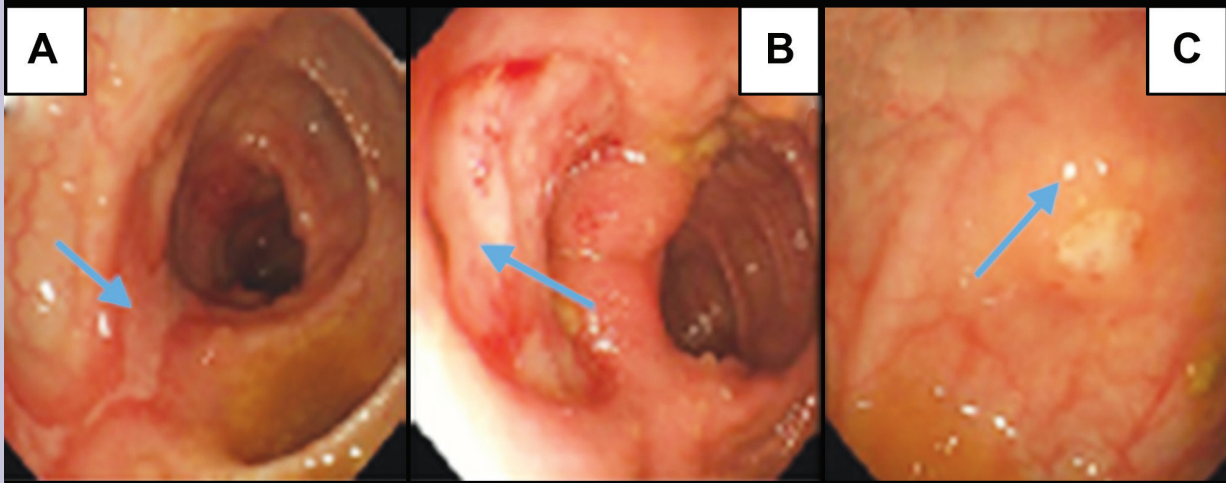
	İBH	CH
Boyut	Büyük (>2 cm)	Daha küçük
Şekil	İrregüler, yuvarlak, oval (round, circumflexial) kabarık	Longitudinal
Sayı	Fokal alanlarda, tek veya birkaç tane (≤ 5)	Daha fazla sayıda
Sınırları	Sınırları keskin belli	Keskin değil
Dağılımı	Fokal	Segmental, diffüz, kaldırım taşı manzarası
Tutulum yeri (en sık)	İleoçekal alan	Ağız-anüs
Derinlik	>1 cm (daha derin)	Daha yüzeysel
Aftöz ülser	+ (%11)	+++ (%74)
Histolojik olarak	Patognomik değil, büyük ülseri saran mukoza normal	+++ (Nonkazeifiye granülom) (%15-36) kript apsesi

İBH: İntestinal Behçet hastalığı, CH: Crohn hastalığı

Tablo 3. Ekstra intestinal bulgular açısından İBH (intestinal Behçet hastalığı) ve CH (Crohn hastalığının) karşılaştırılması (10,13,14).

	İBH	CH
Cinsiyet	K>E	E>K
Göz tutulumu	Panüveit, posterior üveit, retinal vaskülit	İritis, episklerit, anterior üveit
Eritema nodosum	++	++
Venöz tromboz	+++ (hastaların 1/3)	+ (3-4 kat risk artışı)
Genital ülser	+++	+
Karaciğer tutulumu	Budd-Chiari sendromu	Otoimmün hepatit, sklerozan kolanjit
Nörolojik tutulum	++	+?
p-ANCA	-	%10-30
ASCA	%44 (İBH olmayanlarda %3-4)	%40-70
Anti endotelial hücre antikorları	+	-
Amiloidoz	+	+

İBH: İntestinal Behçet hastalığı, CH: Crohn hastalığı, p-ANCA: Perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor, ASCA: Anti Saccharomyces cerevisiae antikor.



Resim 2. A. Longitudinal şekilli ülser, B. Yuvarlak şekilli ülser, C. Aftöz ülser (14).

Duk Hwan Kim ve arkadaşları, endoskopideki ülser görünüm şekline göre yola çıkarak, İBH ile CH ayırıcı tanısının daha kolay yapılabilmesi için bir algoritma yayınlamışlardır. Ülser şekli 3 grupta incelenmiştir. Bunlar; yuvarlak şekilli (Resim 2A), longitudinal (Resim 2B), düzensiz şekilli ülserlerdir. Yuvarlak şekil İBH'yi, longitudinal şekilli ve aftöz ülserler (Resim 2C) ise daha çok CH'yi desteklemektedir. Eğer ülser şekli düzensiz ise ülser sayısı ve yaygınlığının değerlendirilmesi önerilmiştir. Bir tane veya küçük bir alanda çok sayıda ülserlerin gözlenmesi İBH'yi, segmental, diffüz ülserlerin yayılımının olması CH'yi desteklemektedir (14).

Lee ve arkadaşları endoskopide gözlenen bulgular açısından 115 İBH ve 135 CH'yi karşılaştırmışlardır. Ülserlerin yuvarlak şekilli, ≤ 5 sayıda, fokal dağılımlı olması, aftöz ülserlerin ve kaldırım taşı manzarasının yokluğu, İBH ayırımında

bağımsız öngörücü faktörler olarak bildirilmiştir (15).

İBH ve CH'nin 10 yıllık sağkalım sonuçlarının incelendiği bir çalışmada; kümülatif cerrahi, hastaneye yatış ve post-op rekürrens oranları açısından, her iki hastalık arasında belirgin farklılıklar gözlenmemiştir ($p=0.287$, 0.295 , 0.724). Ancak kümülatif kortikosteroid ve immünsüpresan kullanımının İBH'da belirgin olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$) (16).

CH'da genellikle periferik eklem tutulumu hastalık tanısından sonra gözlenir ve periferik eklem bulgularının aktivitesi, CH hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (11,12). Bizim olgumuz, öncelikle eklem bulguları ile prezente olduktan sonra CH tanısı almıştır. Eklem şikâyetleri ile başvuran hastalarda sistemik değerlendirmenin önemi, eklem tutulumunun karakterinin iyi analiz edilmesinin tanıya katkısı, bu vaka ile bir kez daha vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Pellicera Z, Santiago JM, Rodriguez A, et al. Management of cutaneous disorders related to inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2012;25:21-36.
2. James DG. Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1979;301:431-2.
3. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamani PG. Behçet's Disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:197-217.
4. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, et al. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.
5. Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30:144-54.
6. Dilşen N, Koniçe M, Aral O, et al. Comparative study of the skin pathology test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Ann Rheum Dis* 1993;52:823-5.
7. Choi IJ, Kim JS, Cha SD, et al. Long-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behçet's disease. *Dis Colon Rectum* 2000;43:692-700.
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
10. Kim DH, Cheon JH. Intestinal Behçet's Disease: A true inflammatory bowel disease or merely an intestinal complication of systemic vasculitis. *Yonsei Med J* 2016;57:22-32.
11. Orchard TR. Management of arthritis in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2012;8:327-9.
12. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2011;4:123-31.
13. Grigg EL, Kane S, Katz S. Mimicry and deception in inflammatory bowel disease and intestinal Behçet disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2012;8:103-12.
14. Li J, Li P, Bai J, et al. Discriminating potential of extraintestinal systemic manifestations and colonoscopic features in Chinese patients with intestinal Behçet's disease and Crohn's disease. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:233-8.
15. Lee SK, Kim BK, Kim TI, et al. Differential diagnosis of intestinal Behçet's disease and Crohn's disease by colonoscopic findings. *Endoscopy* 2009;41:9-16.
16. Jung YS, Cheon JH, Park SJ, et al. Long-term clinical outcomes of Crohn's disease and intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:99-105.