

Çocukluk Yaş Grubunda Kolon Striktürü İle Prezente Olan Crohn**Hastalığı: Nadir Bir Olgu***Crohn's Disease in a Child with Colonic Stricture: A Case Report*

Ahmet Baştürk¹, Reha Artan¹, Aygen Yılmaz¹, Alp Oztek²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Antalya

ÖZ

Crohn Hastalığı (CH) tüm gastrointestinal sistemi transmural ve segmental olarak tutabilen multisistemik bir hastalık olup tutulum yerine göre çok çeşitli semptomlar ile hastalar başvurabilmektedir. On beş yaşında şiddetli karın ağrısı ile başvuran hastada yapılan incelemelerde sağ kolonda darlık gözlenmiş olup CH ile uyumlu saptandı. İzleminde cilde fistülize olan, karın içinde abse gelişen hastanın tedavisinde kortikosteroid, azathiopurin, mesalazin, metotreksat, infliksimab ve antibiyotik tedavisi ile düzelme sağlandı. İzleminde şikayetleri gerileyen hastanın kontrollerinde karın içi abseleri ve kolon darlığı geriledi.

Crohn Hastalığında, daha çok erişkin dönemde geç dönem komplikasyonu olarak karşılaştığımız bağırsak striktürü ile prezente olan CH saptadığımız çocuk hastayı sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Crohn Hastalığı, çocuk, kolon

Türkçe Kısa Başlık: Kolon Striktürü ile Prezente Crohn Hastalığı

Crohn's Disease in a Child with Colonic Stricture: A Case Report

Ahmet Baştürk¹, Reha Artan¹, Aygen Yılmaz¹, Alp Oztek²

¹Department Of Pediatric Gastroenterology, Faculty Of Medicine, Antalya, Turkey

²Department Of Radiology, Akdeniz University Faculty Of Medicine, Antalya, Turkey

ABSTRACT

Crohn's Disease (CD) is a multisystemic disease which may affect gastrointestinal system transmural and segmental and patients may present with any kind of symptoms. An investigation on 15-year-old patient who presented with severe abdominal pain revealed narrowing in right colon and found consistent with CD. The patient who developed an abscess fistulized to the skin during the follow-up showed improvement after treatment with corticosteroid, azathioprine, mesalazine, methotrexate, infliximab, and antibiotics. During follow-up, intra-abdominal abscesses and narrowing of the colon regressed along with patient's symptoms. We wanted to present this case where our patient was diagnosed with CD after presenting with colon stricture which is more commonly seen as late stage complication in adult CD.

Keywords: Crohn Disease, child, colon

İngilizce Kısa Başlık: Crohn's disease presenting with colon stricture

Giriş

Crohn Hastalığı ağızdan rektuma kadar bütün gastrointestinal sistemi tutabilen bir hastalıktır. Bağırsağın transmural olarak herhangi bir segmentini tutabilir ve en sık yerleşimi ileum ve ileoçekal bölgedir. Ağızda aftöz lezyonlar ve anal bölgede perianal lezyonlarla karakterizedir.

Crohn Hastalığı mikrobik, genetik, immunolojik ve çevresel etkenlerin tetik çekmesiyle ortaya çıkan immünolojik bir hastalıktır (1).

Crohn Hastalığının çocukluk çağında nadir gözlenen bir prezentasyonu olan kolon striktürü ile başvuran bir olguyu sunmak istedik.

Olgu Sunumu

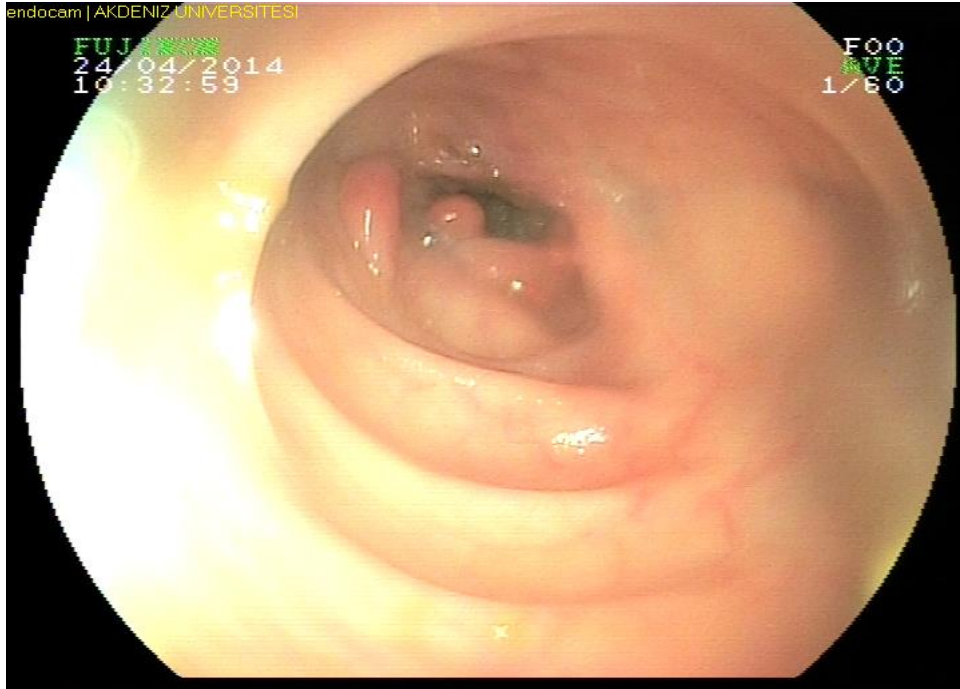
On beş yaşında erkek hasta karın ağrısı, ishal şikayeti ile başvurdu. Öyküsünde; son bir aydır aralıklı karın ağrısı ile birlikte günde 4-5 defa olan ishal şikayeti var idi. Özgeçmişinde Juvenil İdyopatik Artrit (JIA) tanısı ile romatolojiden takipli olan hasta yaklaşık 2 yıl önce JIA tanısı almış olup soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde karın sağ alt kadranda hassasiyet mevcut olup bağırsak sesleri artmış olmanın dışında patolojik özellik yoktu. Hasta çocuk gastroenteroloji servisine yatırıldı. Laboratuvarında hemoglobin (Hb) 8 g/dL (N:9-11), lökosit (WBC) 15520/mm³ (N:4.8-10.8), trombosit (PLT) 457000/mikroL (N:150000-450000), glikoz 86 mg/dL (N:70-110), kreatinin 0.56 mg/dL (N:0.1-0.9) , ürik asit 4.2 mg/dL (N:1,5-4,5) , alanin aminotransferaz (ALT) 10 U/L (N:0-41), aspartat aminotransferaz (AST) 11 U/L (N:0-40), pankreatik amilaz 41 U/L (N:13-53), lipaz 24 U/L (N:13-60), doku transglutaminaz IgA ve doku transglutaminaz IgG negatif, C-Reaktif Protein (CRP) 15.5 mg/dL (N:0-5), sedimentasyon 56 mm/saat (N:0-20), gaitada human hemoglobin 232 ng/mL (N:<25), *entomeaba histolitica*, adenovirus, rotavirus antijenleri, dışkı-yayma parazit, *helicobacter pilori* antijeni ve enterik bakteriyel patojenler PCR (salmonella spp, shiga toksin, campylobacter spp, shigella spp), *clostridium difficile* (*c.difficile*) PCR ve dışkıda sitomegalovirus (CMV) PCR negatif saptandı. Karın ultrasonografide çıkan kolon seyri boyunca duvar kalınlığı artmış, inflame görünümde, terminal ileum inflame gözlemlendi. Olguda ön planda enfeksiyöz enterit düşünülüp intravenöz (İV) seftriakson, İV metronidazol başlandı. Hastanın izleminde karın ağrılarının devam etmesi nedeni ile

ailevi akdeniz ateşi (AAA) ön tanısı ile serum amiloid a (SAA) araştırılan hastanın sonucunda 48 mg/dL saptanınca AAA mutasyon analizi istendi ancak sonuç negatif saptandı. Aynı zamanda karın bilgisayarlı tomografi (BT) yapılan hastanın BT sonucunda çekum ve terminal ileum duvar kalınlığı artmış gözlemlendi (Şekil 1a).



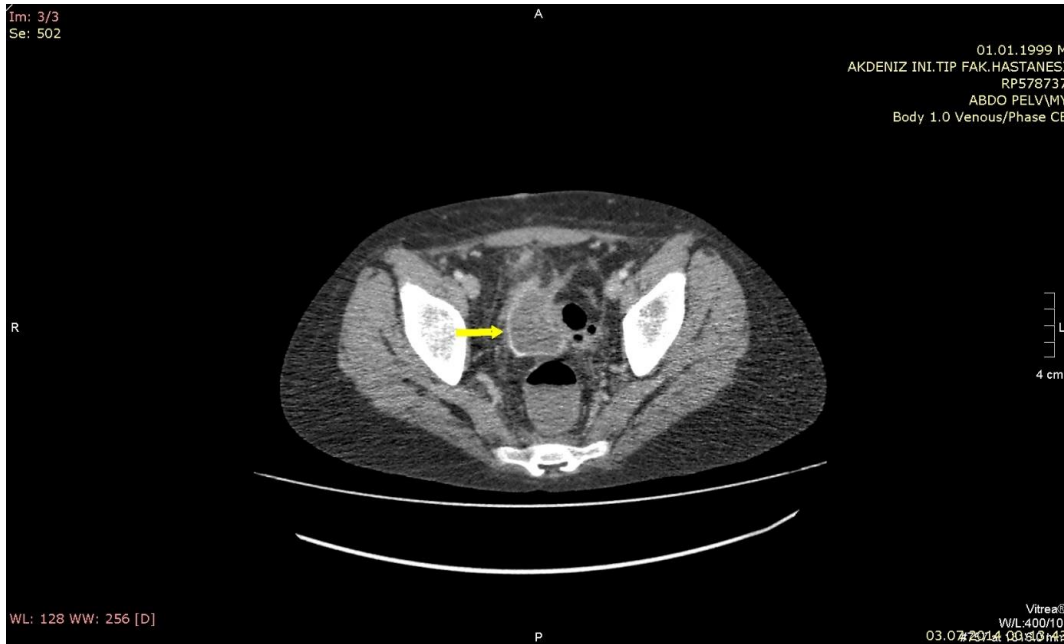
Şekil 1a: Batın BT’de çekum ve terminal ileum duvar kalınlığı artışı (ok işareti).

Hastaya kolonoskopi yapıldı. Çıkan kolonda proksimale doğru striktür gözlemlendi (Şekil 2).



Şekil 2: Kolonoskopide sağ kolonda striktür görünümü.

Multipl biyopsiler alındı, patoloji sonucunda mukozada yoğun nötrofil infiltrasyonu, goblet hücrelerin münin kaybı, kript abseleri, lamina propriaya lenfosit infiltrasyonu ile birlikte submukozal histiosit proliferasyonu ve fibrozisin oluşturduğu aktif kolit saptandı. Behçet hastalığı açısından yapılan paterji testi ve serum anjiotensin konverting enzim (ACE) sonucu negatif saptandı. Tüberküloz açısından yapılan PPD testi negatif saptanmış olup akciğer grafisi normal olarak değerlendirilmiştir. Aynı zamanda yapılan laboratuvar testlerinden anti *saccharomyces cerevisiae* antikoru (ASCA) pozitif saptandı. Olgu tüm bu bulgular eşliğinde Crohn hastalığı olarak değerlendirilip İV 2 mg/kg metilprednisolon, mesalazin 50 mg/kg/gün oral (p.o), polimerik diyetle nutrisyon tedavisi ve izleminde azathiopurin başlandı. Steroid dozu toplamda altı hafta olacak şekilde azaltılarak kesilirken azathiopurin 0,5 mg/kg'dan başlanıp 2 mg/kg'a artırıldı. Pediatrik Crohn hastalık aktivite indeksi 38,5 olan hastanın izleminde tekrar karın ağrıları gelişen hastanın yapılan batın ultrasonografide batın içinde abseler gözlenmesi nedeniyle oral batın BT yapıldı. Pelvik alanda mesane süperiorunda en geniş transaksiyel boyutları ~4,5x3 cm ölçülen loküle sıvı (abse) gözlendi (Şekil 1b).



Şekil 1b: Batın BT'de pelvik alanda mesane süperiorunda loküle sıvı (abse) (ok işaretli).

Hasta çocuk cerrahi kliniğine yatırıldı ve laparoskopik olarak 4 cm çapındaki abse drene edildi. Ampirik olarak piperasilin tazobactam, metronidazol ve amikasin tedavisi başlandı. Püymateryalinden alınan kültürde piperasilin tazobactam duyarlı *Bacteroides fragilis* ve *E coli* üredi. Enfeksiyon

hastalıkları ile konsülte edilen hastanın amikasin 10 gün, diğer antibiyotikler 21 güne tamamlanacak şekilde tedavisi tamamlandı. Kontrol batın ultrasonografisinde batın içinde abse formasyonu gözlenmedi. Hastanın p.o. mesalazin tedavisi romatolojiye danışılarak JIA açısından kullandığı methotrexat (MTX) tedavisi 10 mg/m²/hafta p.o. olacak şekilde değiştirildi. İzleminde tekrar cilde de fistülize olan karın içinde abse formasyonu gözlenmesi nedeni ile hastaya fistül yerindeki akıntıdan sürüntü kültürleri alınıp metronidazol p.o ve sefiksim p.o başlandı. Ancak hastada abse gerilmesine rağmen fistülün devam etmesi nedeni ile tedaviye dirençli fistülizan CH olduğu kabul edilerek TNF- α blokleri başlanması düşünüldü. TNF- α blokleri öncesi tüberküloz açısından PPD testi ve akciğer grafisi, HIV, dışkıda CMV-PCR ve *c. difficile* yapıldı ve sonuçlar negatif saptandı. İnfliksımab İV 5mg/kg'dan 210 mg (0, 2, ve 6. haftalarda yükleme ardından 8 haftada bir idame olacak şekilde) başlandı. İzleminde kontrol batın ultrasonografide karın içinde abse formasyonu gözlenmedi. Yaklaşık dört aylık aralıklı hastane yatışları olan hastanın yapılan son tetkiklerinde Hb 11.2 g/dL, WBC 10230/mm³, PLT 246000/mikroL, glikoz 94 mg/dL, kreatinin 0.23 mg/dL, ürik asit 2.4 mg/dL, ALT 23 U/L, AST 27 U/L, CRP 0.12 mg/dL, SAA 5 mg/dL, sedimentasyon 12mm/saat (N:0-20) olup kültürde de üreme olmadı. İzleminde genel durumu iyi olan hastanın pediatrik Crohn hastalık aktivite indeksi 11,3 olup idame İV infliksımab tedavisi için çocuk gastroenteroloji ve fistül yeri takibi için çocuk cerrahi poliklinik kontrollerine gelmek üzere taburcu edildi. Yaklaşık olarak 7 aylık infliksımab tedavisi sonrasında aktif şikayeti kalmayan hastanın infliksımab tedavisi sonlandırıldı. Halen aktif şikayeti olmayan hasta çocuk gastroenteroloji polikliniğinde izlenmektedir.

Tartışma

Crohn Hastalığı ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilir. Gastrointestinal sistemde idiopatik, kronik inflamatuvar bir süreçtir. Bu durumdaki bireyler genellikle semptomatik, nüks ve remisyon dönemleri yaşayabilirler.

Crohn Hastalığı karakteristik olarak başvuru şekli; nadiren intestinal fistül veya bağırsak tıkanıklığı ile de komplike olabilen karın ağrısı ve ishaldir (2). Olgumuz da bağırsak tıkanıklığı ile komplike olmuş karın ağrısı ve ishal şikayeti ile başvurdu. Crohn hastalığında makroskopik olarak bağırsak duvarı kalınlaşmıştır, lümen daralmıştır. Mezenterik lenf nodülleri büyümüştür. İnflamasyon serozaya

ilerleyip fistüller oluşabilir, flegmon ve apseler gelişebilir. Crohn Hastalığının ilk bulgusu aftöz ülserlerdir; bu ülserler zaman içinde büyür ve derinleşirler, longitudinal ve transversal ülserler oluşur, arada kalan sağlam mukoza kaldırım taşı görünümünü verir. Crohn Hastalığında normal görünen mukozada ödem ve lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Mukozal değişiklikler enfeksiyöz ve ülseratif kolite benzeyebilir. Fibrozisin bulunması, submukozada histiyosit proliferasyonunun olması Crohn hastalığının lehinedir. Granulomalar submukozada bulunur. Cerrahi biyopsilerde %60, mukozal biyopsilerde de %20-40 oranında tespit edilebilmekte olup olgumuzda histopatolojik olarak mukozada yoğun nötrofil infiltrasyonu, goblet hücrelerin münin kaybı, kript abseleri, lamina propriaya lenfosit infiltrasyonu ile birlikte submukozal histiosit proliferasyonu ve fibrozisin oluşturduğu aktif kolit saptandı (3).

Özellikle terminal ileumun tutulduğu hastalarda sağ alt kadrın ağrısı mevcuttur, bu hastalarda palpasyonda ağrı ve hassasiyet vardır. Palpasyonda kitle ele gelebilir. Sağ alt kadrın ağrısı apandisit ile karışabilir ve bazen hastalar yanlışlıkla opere olabilir. Periumbilikal ağrı kolon tutulumlarında ya da yaygın ince barsak tutulumlarında görülür. Odinofaji ve disfaji özofagus tutulumlarında, epigastrik ağrı da gastroduodenal tutulumlarda görülür. Crohn Hastalarında olgumuzda da gözlemlediğimiz gibi karın ağrısı genellikle çocuğu uykudan uyandıracak kadar şiddetli ve süredendir (4).

Kemik tutulumu, periferik artrit diz, dirsek, kalça ve bileklerde % 10 oranında görülür. Genellikle kolon tutulumlarında daha sıktır. Tendon ve ligamanların kemiğe yapıştığı bölgelerin (entezopati) tutulumu olabilir. Ankilozan spondilit, sakroileit ulseratif kolite göre daha az gözlenir. Genellikle kemik tutulumları bağırsak aktivitesi ile paralellik gösterir (5). Olgumuzda da kalça eklemi tutulumu mevcut olup ancak eklem tutulumunun nedeni daha önceden tanı almış olduğu JIA idi. JIA tanısı ile izlenen hastanın romatoid faktör (RF) pozitifliği yanısıra antinükleer antikor (ANA) pozitifliği mevcut olup beraberinde diz ve ayak bileğinde artrit ile seyreden poziartiküler tip JIA tanısı mevcut olup MTX tedavisi ile şikayetlerinde belirgin gerileme mevcut olduğundan eklem tutulumunun nedeni JIA kabul edilmiştir (6).

Crohn Hastalığının tanısı; klinik, endoskopik ve radyolojiye dayalı olarak konur. Crohn Hastalığından şüphelenilen tüm hastalarda uygun mikrobiyolojik ve serolojik yöntemlerle salmonella, shigella,

enteropatojenik e.coli, yersinya ve intestinal tüberküloz olasılıkları dışlanmalıdır. Olgumuzda da tüm mikrobiyolojik ve serolojik olarak bakılan bu testler negatif saptanmıştı. Endoskopide lümeni daraltan lezyon ve batın BT’de sağ alt kadranda CH ile uyumlu tutulum gözlendi.

ASCA çocuk ve erişkin CH’li hastaların %55-60’ında, kontrol grubunun %5-10’unda pozitif saptanmıştır. Yaş küçüldükçe, stenoza ve penetran olgularda ASCA pozitifliği daha sık olarak görülmekte olup olgumuzda da ASCA pozitif saptanmıştı (7).

Crohn Hastalığı düşünülen tüm hastalarda alt ve üst endoskopi yapılmalı ve makroskopik normal mukoza dahil sık biyopsi alınmalıdır. Ağızda aftlar varsa bunlardan da biyopsi alınmalıdır. Epiteloid dev hücrelerin olduğu granulomalar tanı koydurucudur, ancak birçok Crohn hastasında tanının konması kolay olmamaktadır, bu nedenle indetermine kolitler mutlaka izlenmelidir (7).

Mesalazinin distal ince bağırsak ve kalın barsak hastalarında etkisi doza bağlıdır, çocuklarda dozu 50 mg/kg/gün’dür. Distal kolon tutulumlarında lavman tarzı etkin olmaktadır (8). İdame tedavisinde steroidin bırakılmasını kolaylaştırmaktadır (8).

Orta ve ağır tutulumlu hastalarda steroidler kullanılmaktadır, orta ağırlıktaki olgularda oral, ağır olgularda 1-2 mg/kg/gün IV kullanılmaktadır (9). Olgumuzda da steroid tedavisi ile birlikte mesalazin ve sonrasında metotreksat tedavisi uygulandı.

İmmunomodulator ilaçlar kortizona bağımlı hastalarda giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Kortikosteroidlere dirençli olgularda 6-Mercaptopurine (6MC) 1-1,5 mg/kg/gün ya da azathioprine 2-2,5 mg/kg /gün kullanılmaktadır. Bu tedavilerin etkisinin başlaması 3-6 ay alacağından dolayı primer tedavi olarak başlanmamaktadır. Steroidle birlikte kullanıldıklarında steroidin daha erken dönemde bırakılmasına yaramaktadır. Her iki ilacın etkisi de 6 thioguanin nukleotid metabolitlerinin lökosit DNA’sına inkorporasyonu ile olmaktadır. Altı thioguaninler rac 1 geninin inhibisyonu ile apoptoz yapmaktadırlar ve 6MC’in steroide ilavesi ile remisyon oranı ilk 18 aya kadar uzamaktadır (10). Olgumuzda da kortikosteroid azaltma şemasında iken azathiopurin tedavisi ilave edilmiştir. Çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda; infliksimabın “tedaviye dirençli”

inflamatuvar hastalıkta, Crohn hastalığı aktivite indeksini ve fistülizan hastalıkta da drene olan fistüllerin sayısını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (11). Uzun dönem etkinliği değerlendiren bir çalışmada infliksimab Crohn hastalarının % 60'ında idamede etkin bulunmuştur (12). Olgumuzda da tedaviye direnç olup fistül gelişmiş olduğundan IV infliksimab tedavisi uygulandı ve izlemde çok iyi yanıt alındı.

Elemental ya da polimerik diyetle yapılan nutrisyonun Crohn hastalığı açısından destek değil tedavi edici bir yöntem olduğu tartışılmaktadır ancak tek başına nütresyonel tedavi ciddi Crohn olgularında yeterli değildir. Hafif-orta olgularda steroid tedavisinin büyüme ve gelişme üzerine olan olumsuz etkileri düşünüldüğünde nutrisyonel tedavi denenmektedir ancak bir metaanalizin sonuçları steroid tedavisinin daha üstün olduğunu göstermiştir (13). Olgumuzda polimerik diyetle destek nütresyon tedavisi yapıldı.

Sonuç olarak CH tüm gastrointestinal sistemi transmural ve segmental olarak tutabilen sistemik bir hastalık olup hastalar her türlü semptomla başvurabilmektedir. Erken dönemde tanı konulamayan hastalar, geç dönemde şiddetli karın ağrısına neden olabilen kolonda darlık ve karın içinde gelişen abse ile başvurabilmektedir. Bundan dolayı bu hastalarda CH tanısının erken dönemde konulup tedavi ile kontrol altına alınması ile abse, fistül ve kolonda darlık gibi komplikasyonların oluşması engellenmiş olacaktır.

Kaynaklar

1. Yuan Q, Winter HS. Crohn's disease. In: Guandalini S (ed). Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. London, Newyork: Taylor and Francis, 2004; 347-78.
2. Panes J, Gomollon F, Taxonera C, Hinojosa J, Clofent J, Nos P . Crohn's disease: a review of current treatment with a focus on biologics. Drugs. 2007;67(17):2511-37.
3. Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. Surg Clin North Am. Jun 2007. 87(3):575-85.

4. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician*. 2011 Dec 15. 84(12):1365-75.
5. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. Nov 2007. 133(5):1670-89.
6. Cassidy JT, Petty RE, Chronic arthritis in childhood, In: Cassidy JT, Petty RE, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, Pa. Saunders, 2005: 206-60.
7. Saps M, Di Lorenzo C. Diagnosis and managing functional symptoms in the child with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(3): 760-2
8. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr. 106(4):661-73.
9. Leichtner AM, Higuchi L. Ulcerative colitis. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Schneider BL, Sanderson IR (ed) s. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Fourth ed. Canada: BC Decker, 2004; 825-49
10. Panes J, Gomollon F, Taxonera C, et al. Crohn's disease: a review of current treatment with a focus on biologics. *Drugs*. 2007. 67(17):2511-37.
11. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(15):1029-35.
12. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126 (2): 402-13.
13. Akobeng AK, Richmond K, Miller V, Thomas AG. Effect of exclusive enteral nutritional treatment on plasma antioxidant concentrations in childhood Crohn's disease. *Clinical Nutrition* 2007; 26(1): 51-6.