

Gastroduodenal tutulumu olan, infliksimab tedavisi ile anaflaktik reaksiyon gelişen kronik fistülizan Crohn hastalığı olgusu

Report of infliximab therapy in gastroduodenal and fistulizing Crohn disease

Mustafa YAKUT¹, Gülnihan KIRBAŞ², Hakan BOZKAYA¹

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Uzun süredir ileokolonik Crohn hastalığı ile takip edilen 54 yaşındaki kadın hasta karın ağrısı ve kilo kaybı şikayetleri ile kliniğimize kabul edildi. 26 ay önce Crohn hastalığına bağlı gelişen obstrüksiyon nedeni ile opere olmuş sonrasında gelişen enterokütan fistül nedeni ile diversiyon kolostomisi açılmış. Hastamızın üst gastrointestinal endoskopik incelemesi Crohn hastalığı ile uyumluydu. Endoskopik incelemede korpus ve antrumda mukozal ödem, diffuz eritem, nodüler lezyonlar, ülser, erozyonlar ve kaldırım taşı görünümü gözlemlendi. Üst gastrointestinal sistem endoskopik biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde kronik lenfoplazmositer iltihap ve granülom izlendi. Hasta şimdiye kadar birçok tedavi almıştı ve hastayı kabul ettiğimizde günlük 150 mg azotiopürin tedavisi alıyordu. Hastalığın kontrolü için infliksimab tedavisi başlandı. İkinci dozda infliksimaba bağlı gelişen hipersensitivite reaksiyonu nedeni ile infliksimab tedavisi kesilip gastrik ve fistülizan Crohn hastalığı'nda etkili adalimumab tedavisi başlandı. Gastrik Crohn hastalığı nadirdir ve olguların çoğu ileokolik Crohn hastalığı'na eşlik eder. Üst gastrointestinal sistem Crohn hastalığı'nda endoskopik bulgular distal Crohn hastalığı ile benzerdir. Crohn hastalığı hastalarının 1/3'ünde fistüller gelişir. Fistülizan Crohn hastalığı'nda induksiyon ve idamede infliksimab tedavisi günümüzde altın standarttır. Adalimumab tedavisi de gastrik ve fistülizan Crohn hastalığı'nda etkili ve güvenilirdir.

Anahtar Kelimeler: Gastroduodenal Crohn hastalığı, fistülizan Crohn hastalığı, infliksimab tedavisi

GİRİŞ VE AMAÇ

Crohn hastalığı (CH) nedeni bilinmeyen segmental, transmural ve granülatöz bir barsak hastalığıdır. CH'da semptomlar heterojendir, sıklıkla 6 haftadan uzun süren diyare, karın ağrısı ve kilo kaybı ile prezente olur. CH'nin doğru tanısı için kolonun tüm segmentlerinden ve ileumdan her bölgeden en az 2 biyopsi örneği olmak üzere multipl biyopsiler alınmalıdır. CH olgularının 1/3'ünde fistül gelişir. Fistül oluşumu CH'nin ciddi bir komplikasyonu olup tedavisi zordur. CH en sık ileoçekal bölgeyi tutarsa da anüsten ağza kadar tüm GIS traktımı tutabilir, ancak gastroduodenal tutulum nadirdir (0.5 - 13%). Gastroduodenal CH'nin radyolojik ve endoskopik incelemesinde atipik lineer ülserler, kaldırım taşı görünümü, aftöz ülserler ve kabalaşmış mukoza görülebilir. CH biyopsi örneklerinin incelenmesinde fokal kronik lenfoplazmositer

A 54-year-old female with long-standing ileocolic Crohn's disease was admitted to the hospital with abdominal pain and weight loss. The patient underwent surgery because of obstructive syndrome and had undergone a diverting ileostomy 26 months earlier. She had enterocutaneous fistulizing disease. In our case, there were endoscopic lesions, including mucosal edema, focal and diffuse erythema, nodular lesions, erosion, and ulcers in the antrum and corpus with a paving-stone appearance. Upper endoscopy was suspicious for gastric Crohn involvement. Multiple endoscopic biopsies of the stomach showed granuloma and chronic lymphoplasmacytic inflammation. She had been treated with multiple therapies during that time, including azathioprine 75 mg given daily. Infliximab therapy was initiated to control the patient's underlying Crohn's disease. We stopped infliximab treatment because of side effects, which included hypersensitivity reactions, and then started adalimumab, which is an effective and safe treatment for the induction and maintenance of response in gastric and fistulizing Crohn's disease. Crohn's disease of the stomach is rare. There is nearly always concomitant disease in the small bowel or colon. Endoscopic findings of proximal Crohn's disease resemble those of distal Crohn's disease. Fistulae will develop in approximately one-third of patients with Crohn's disease. The current gold standard of medical treatment to induce and maintain remission for fistulizing Crohn's disease is infliximab. Adalimumab is an effective and safe treatment for the induction and maintenance of response in luminal and perianal fistulizing Crohn's disease.

Key words: Crohn involvement, enterocutaneous fistulizing disease, infliximab therapy

hücre inflamasyonu, fokal kript distorsiyonu ve granülomalar görülür. Nadir görülen gastrik CH ve fistülizan CH'da infliksimaba karşı hipersensitivite reaksiyonu geliştiğinde tedavi seçeneklerini değerlendirmek amacı ile olgumuzu sunuyoruz.

OLGU

Ellidört yaşında kadın hasta on dört yıldır CH nedeni ile takip ediliyor. CH'na bağlı obstrüksiyon nedeni ile 1994 yılında hemikolektomi ve 2001 yılında da proktokolektomi ve ileostomi ameliyatları geçirmiş. 2006 yılında karın sol üst kadranda meydana gelen insizyonel herni nedeni ile tekrardan ameliyat edilmiş. Ameliyat sonrasında intraabdominal abse ve enterokütan fistül gelişmiş. Enterokütan fistül tedavisi için 5 mg/kg dozunda infliksimab tedavisi başlanmış ancak ikinci dozda

İletişim: Mustafa YAKUT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği Cebeci, Ankara, Türkiye

Tel: + 90 312 595 61 10 • Faks: + 90 312 363 62 13

E-mail: musyakut@gmail.com

Tablo 1. Hastanın kabul ve takipteki laboratuvar değerleri

	17. 09. 2008	22. 09. 2008
AST	16 U/l	19 U/l
ALT	10 U/l	10 U/l
Total bilirubin	0.5 mg/dl	0.5 mg/dl
ALP/GGT	51 U/l /18 U/l	55 U/l /19 U/l
Kreatinin	0.55 mg/dl	0.50 mg/dl
Total protein	6.9 g/dl	6.9 g/dl
Albümin	3.5 g/dl	3.7 g/dl
Kalsiyum	9.1 mg/dl	8.6 mg/dl
LDH	176 U/l	222 U/l
WBC	7900	7700
Hb	10.2 g/dl	10.6 g/dl
PTZ	11.6 sn	11.6 sn
CRP	14.1 mg/dl	15.7 mg/dl
Sedimantasyon	78 mm/h	48 mm/h
Homosistein	9.6 umol/L	-
Gastrin	34.8 pg/ml	-

gelişen anaflaktik reaksiyon nedeni ile ilaca ara verilmiş. Hasta uzun süredir azotiopürin 100 mg/gün immünsüpresif tedavisi alıyor. Hastanın uzun süredir devam eden epigastrium ve sağ üst kadranda lokalize karın ağrısı mevcut. Kronik fistüli-zan CH ve gastroduodenal tutulumu olan hasta 100 mg/gün azotiopürin tedavisine yanıtızsı. Hastanın öyküsünde inflik-simab tedavisine anaflaktik reaksiyon mevcuttu. Hastaya 160 mg SC adalimumab tedavisi başlandı. Adalimumab tedavisine bağlı immunolojik reaksiyon izlenmedi. Hasta enterokütan fistülün adalimumab tedavisine vereceği yanıt açısından takip ediliyor. Hastanın biyokimyasal (Tablo 1) radyolojik ve endoskopik görüntülemeleri (Tablo 2) yapıldı.

Tablo 2. Radyolojik, endoskopik ve histolojik özellikleri

İnce barsak pasaj grafisi: Orta hatta jejunum distalinde bir segmentin yeterince ekspansive olmadığı dikkati çekmiş olup bu düzeyde mukozal kabalaşma mevcuttur. Bu bölgede çevre dokuya doğru lineer tarzda kontrast madde uzanımı (fistül traktı) izlenmiştir.

Fistülografi: Karın ön duvarında görülen açıklıktan verilen kontrast maddenin büyük kısmı aynı ağızdan geri boşalmıştır. Bununla birlikte cilt altında lineer kontrast madde varlığı kaydedilmiştir (Sinüs traktı?).

Abdominopelvik tomografi: Sağ üst kadranda ileostomi komşuluğunda 2x1.5 cm çapında inflamatuvar doku izlenmiş olup çevre ince barsak anslarında duvar kalınlaşması izlenmiştir

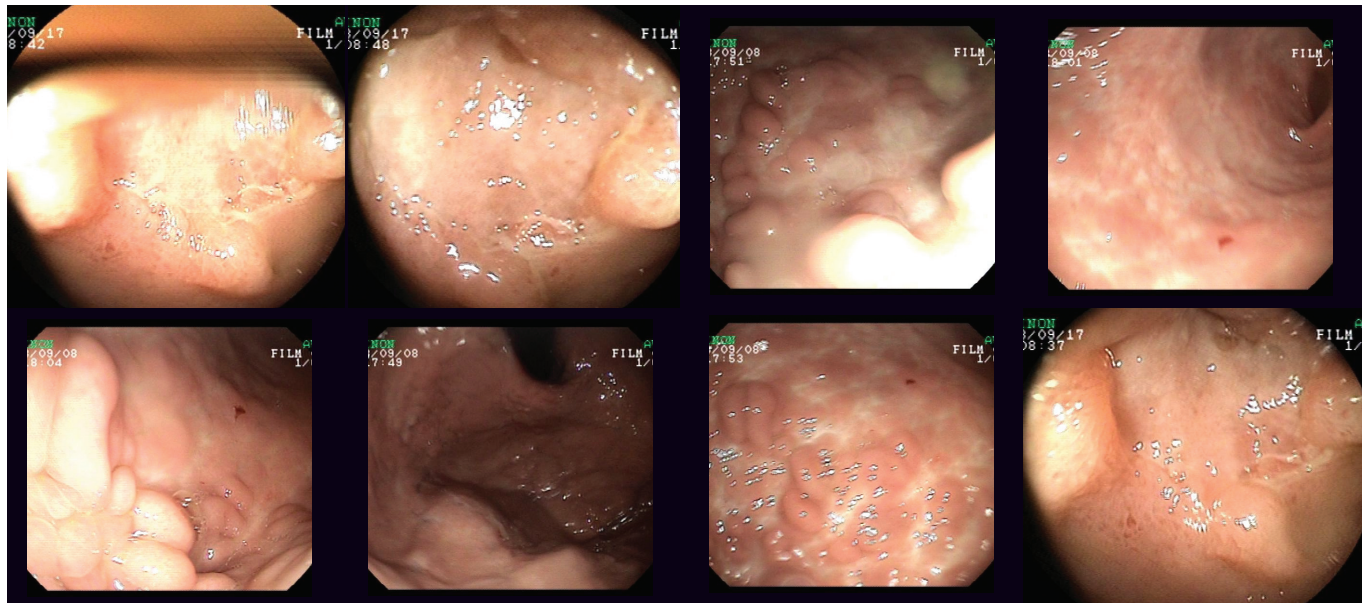
Gastroduodenoskopi: Korpus ve antrum mukozası ödemli ve hiperemik idi. Korpusta daha belirgin olmak üzere fundus, korpus, antrumda nodüler lezyonlar izlendi. Korpusta kalcirım taşı görünümü izlendi. Antrumda birkaç adet milimetrik boyutlarda aftöz ülserler gözlemlendi (Resim 1).

Gastroskopiye alınan biyopsi örnekleri: Konjesyon ve ödemli mide mukozası, aktivite gösteren antral gastrit, *H. pylori* infeksiyonu, korpus ve bulbusta rejenerasyon uyumlu değişiklikler gösteren antrum ve bulbus örnekleri

Kolonoskopi: Ileostomiden ilerlendi 10. cm'de 2x1.5 cm boyutunda aftöz ülser ve distalinde lümen daralması gözlemlendi.

TARTIŞMA

Crohn hastalığı nedeni bilinmeyen segmental, transmural ve granulomatöz bir barsak hastalığıdır (1). CH etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol alır. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülür. Sıklıkla geç adolesan ve erken erişkin dönemde görülür. CH'da cinsiyet dağılımı açısından fark yoktur. CH'da semptomlar heterojendir, sıklıkla 6 haftadan uzun süren diyare, karın ağrısı ve kilo kaybı ile prezente olur. En sık olarak kronik diyare şikayeti ön plandadır. CH olgularında %60-70 oranında karın ağrısı ve kilo kaybı şikayetleri vardır. Hastaların %40-50'sinde dışkıda kanama veya mukus bulunabilir.



Resim 1. Mide, fundus, korpus ve antrumda nodüler lezyonlar, kalcirım taşı görünümü.

Hastaların %10'unda teşhis sırasında perianal fistüller bulunur. CH tanısı için tek altın standart inceleme yoktur. Klinik değerlendirme endoskopik, histolojik, radyolojik ve biyokimyasal incelemelerle desteklenmelidir. CH'nin klinik şüphesinde ileokolonoskopi yapılmalıdır. Endoskopik inceleme yapılamadığında radyolojik değerlendirme yapılmalıdır. CH'nin doğru tanısı için kolonun tüm segmentlerinden ve ileumdan her bölgeden en az 2 biyopsi örneği olmak üzere multipl biyopsiler alınmalıdır. CH biyopsi örneklerinin incelemesinde fokal kronik lenosit ve plazma hücreleri inflamasyonu, fokal kript distorsiyonu ve granülomlar görülür (2). CH'nin inflamatuvar, obstrüktif-sklerozan ve fistülizan tip olmak üzere 3 klinik tipi vardır (3). Olgumuzda korpus ve antrumdan alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesinde lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu ve granülomlar vardı.

Crohn hastalığı en sık ileoçekal bölgeyi tutarsa da anüsten ağza kadar tüm GIS traktını tutabilir, ancak gastroduodenal tutulum nadirdir (0.5 - 13%) (4). İzole gastrik CH nadirdir, sıklıkla eşlik eden ileokolik tutulum da vardır (5). Üst gastrointestinal endoskopik inceleme sadece üst gastrointestinal semptomları olan CH'lilere önerilmelidir. Bazı çalışmalarda görüntüleme ile normal olan mide mukozasının histopatolojik değerlendirmesinde CH tutulumu gösterilmiştir (6). Bir çalışmada görüntüleme yöntemleri ile jejunumu normal olarak değerlendirilen CH olgularının %4-10'unda jejunumda hastalığın histolojik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (7). *Helikobakter pilori* enfeksiyonu olmayan ve NSAID kullanımı olmayan, histolojik incelemelerinde fokal akut gastroduodenit saptanan olgularda CH da tanıda düşünülmelidir (8). Bizim olgumuzda da on dört yıllık ileokolik CH öyküsü ve dispepsi, epigastrik ağrı, bulantı gibi üst gastrointestinal sistem semptomları vardı. Bu nedenle gastroduodenoskopik inceleme yapıldı.

Gastroduodenal CH'nin radyolojik ve endoskopik incelemesinde atipik lineer ülserler, kaldırım taşı görünümü, aftöz ülserler ve kabalaşmış mukoza görülebilir (9). Olgumuzda korpus ve antumda 3-4 mm boyutlarında nodüler lezyonlar ve tipik kaldırım taşı görünümü mevcuttu. Gastrik CH'da genelde antrum tutulumu ön planda ise de olgumuzda korpus ve antrumda tutulum vardı ancak korpus tutulumu daha çok ön plandaydı.

KAYNAKLAR

1. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999;340:1398-405.
2. E F Stange, S P Travis, S Vermiere et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitons and diagnosis. 6th ECCO educational Workshop-Istanbul, November 8, 2008.
3. Stenson WF, Korzenik J. Inflammatory Bowel Disease. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW (eds). Textbook of Gastroenterology. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2003;1699-759.
4. Abrahão LJ Jr, Abrahão LJ, Vargas C, et al. Gastroduodenal Crohn's disease - report of 4 cases and review of the literature. Arq Gastroenterol 2001;38:57-62.

Fistül veya abse gibi barsak dışı komplikasyonların tanısında ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntülemeleri yapılmalıdır. Hastamızın BT görüntülerinde ileostomi komşuluğunda 2x1.5 cm çapında inflamatuvar doku izlendi ve fistülografi ile fistül traktı saptandı. CH olgularının 1/3'ünde fistül gelişir. Fistül oluşumu CH'nin ciddi bir komplikasyonu olup tedavisi zordur (1).

CH'nin üst gastrointestinal trakt tutulumunda tedavi distal tutulumlu CH tedavisi gibidir ve infliksimab tedavisi distal GIS tutulumu olanlar kadar etkilidir (6, 10). Gastroduodenal CH'nin en iyi tedavi seçeneği proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisidir. Bu olgulara gerektiğinde PPI tedavisine ek olarak sistemik kortikosteroidler ve azotiopürin veya metotreksat verilmelidir. Özofageal ve gastroduodenal CH'nin tedaviye refrakter olduğu durumlarda infliksimab tedavisi verilebilir. Obstrüktif semptomların varlığında dilatasyon veya cerrahi tedavi yapılmalıdır (2). Hastamız CH tedavisi için immüno-supresif ilaç kullanıyordu. Gastroduodenal CH ve eşlik eden fistül tedavisi için infliksimab tedavisi başlandı ve bu tedaviye PPI tedavisi eklendi.

Infliksimab bir TNF inhibitörü monoklonal antikor olup fistülizan CH tedavisinde etkilidir (1). TNF- α inhibitörlerinin kullanımına bağlı görülen yan etkiler allerjik reaksiyonlar, infüzyon reaksiyonları, fırsatçı enfeksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklar, demiyelinizan hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve sitopenidir (11). Infliksimab infüzyonu esnasında ve sonrasında akut infüzyon reaksiyonları gelişebilir. Bu immün reaksiyonlar çoğunlukla birinci veya ikinci uygulamadan sonra görülmektedir. Infliksimaba bağlı immün reaksiyonların çoğunluğu hafif ve orta şiddettedir. Bazı hastalarda infliksimaba karşı gelişen antikorlar (insan antikimerik antikorları-HACA) oluşabilir ve şiddetli allerjik reaksiyonlara neden olabilir. Bazı hastalarda anafilaksi tanımlanmıştır. Adalimumab infliksimab gibi bir TNF inhibitörüdür. Infliksimab yanıtız veya infliksimabi tolere edemeyen olgularda adalimumab tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir (12). Hastamızın fistül tedavisi için infliksimab başlandı. Infliksimabın ikinci dozunda allerjik reaksiyonlar gelişti. Olgumuzda infliksimab'a karşı allerjik reaksiyon nedeni ile adalimumab tedavisini tercih ettik. Adalimumab lüminal ve perianal fistülizan CH'nin indüksiyon ve idame tedavisinde etkin ve güvenilir bir tedavidir (13).

5. Maamouri N, Cheikh I, Belkahla N, et al. Case report of isolated Crohn's disease of the stomach presenting as plastica linitis. *Tunis Med* 2006;84:513-6.
6. Witte AM, Veenendaal RA, Van Hogezaand RA, et al. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: the value of endoscopic examination. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;225:100-5.
7. Wagtmans MJ, van Hogezaand RA, Griffioen G, et al. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Neth J Med* 1997;50:2-7.
8. Wright, Cheryl L, Riddell, Robert H. Histology of the stomach and duodenum in Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 1998;22:383-90.
9. Kurtz B, Steinhardt HJ, Malchow H. The radiological and endoscopic appearances of Crohn's disease of the upper gastro-intestinal tract (author's transl). *Rofo* 1982;136:124-8.
10. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
11. Witte AM, Veenendaal RA, Van Hogezaand RA, et al. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: the value of endoscopic examination. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;225:100-5.
12. Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:475-8.
13. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
14. Nash PT, Florin TH. Tumour necrosis factor inhibitors. *Med J Aust* 2005;183:205-8.
15. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38. Epub 2007 Apr 30.
16. López Palacios N, Mendoza JL, Taxonera C, et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. An open-label study. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:676-81.