

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Pulmoner Tutulum

Uzm. Dr. Cem ŞAHAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD., Samsun

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) ekstraintestinal tutulumlarla seyreden sistemik hastalıklardır. Genel olarak ülseratif kolit (ÜK) insidansı 6-12/100000, Crohn hastalığı (CH) insidansı 5/100000 kişidir. Ekstraintestinal manifestasyonlar %21-36 oranında oluşur (1). Periferik artropati, eritema nodosum, episklerit, ağızda aftöz ülserasyon ve karaciğer yağlanması gibi kolitin aktivasyonu ile kesin ilişkili, pyoderma gangrenosum, anterior üveit gibi genellikle kolitin aktivasyonu ile ilişkili ve sakroileitis, sklerozan kolanjit gibi kolit aktivasyonu ile ilişkisiz ekstraintestinal tutulum şekilleri mevcuttur (Tablo 1).

Tablo 1. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ekstraintestinal tutulum.

Kolitin aktivasyonu ilişkili
Periferik artropati
Eritema nodosum
Ağızda aftöz ülserasyon
Yağlı karaciğer
Genellikle kolitin aktivasyonu ile ilişkili
Pyoderma gangrenosum
Anterior üveitis
Kolit ile ilişkisiz
Sakroileitis
Ankilozan spondilit
Sklerozan kolanjit
Nadir
Perikardit
Sweets sendromu
Amiloid

Ekstraintestinal manifestasyonların patogenezi belli değildir. Otoimmün bir olay olduğu kabul edilmektedir. CH'da ekstraintestinal bulgular HLA-A2, HLA-DR1 ve HLA-DQW5 ile ilişkili iken, ÜK'te HLA-DR1 ile ilişkili gibi görünmektedir (2). Ayrıca HLA-DR3 ve DQ2 allelleri ülseratif kolit, primer sklerozan kolanjit birlikteliğinde sık görülmektedir.

Pulmoner tutulum daha az sıklıkta görülmektedir. Ancak son yıllarda latent bir tutulumdan bahsedilmektedir. Pulmoner tutulum kolitin aktivasyonu ile ilişkili kabul edilmektedir. Trakea, bronş, küçük hava yolları ve parankim tutulumu şeklinde sınıflandırılmaktadır (Tablo 2) (3).

Ülseratif kolitte ilk pulmoner tutulum 1968 yılında rapor edilmiştir (4). Bunu takiben olgu sunumları ve olgu serileri yayınlanmış, daha sonraları ise kontrollü çalışmalar yapılmıştır.

Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP), bronşoller lümenleri ve alveoler duktuslara dolmuş fibröz tıkaçlarla karakterize akciğer hastalığıdır.

Etyolojisi bilinmemektedir. Kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermektedir. Viral pnömoniler, mikoplazma infeksiyonu, bakteriyel infeksiyon, toksik duman inhalasyonu, kollajen vasküler hastalıklar, ekstremsk allerjik alveolitis, kokain alışkanlığı, ilaç reaksiyonu BOOP nedenidir. Son yıllarda viral etyoloji üzerinde durulmaktadır. Ross ve arkadaşları 7 BOOP vakasının bronşiyal lavajlarında PCR tekniği ile İnsan herpes virus-7 (HHV-7) DNA dizisi saptamışlardır (5). İBH seyri sırasında görülen

Tablo 2. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Pulmoner Tutulum (Kaynak 3'den değiştirilerek).

Üst Hava Yolları	
	Glottik ve subglottik stenoz
Trakea	
	Basit kronik bronşit
	İsole mukoid impakt
	Bronşial granülom
	Kronik bronşiyal süpürasyon Bronşektazi
Küçük Hava Yolları	
	Granümatöz bronşiolitis
	Nekrotizan bronşiolitis
	Diffüz bronşiolitis
	Bronşiolitis obliterans
Parankim	
	Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP)
	İnterstitial akciğer hastalığı
	Obstrüktif İnterstitial pnömoni
	Eozinofilik ile seyreden pulmoner infiltrat
	Steril nekrotik nodül
	Nonspesifik interstitial pnömoni

BOOP tipik olarak akciğerin apeksine lokalizedir (6-7). Göğüs ağrısı ve ateş le birlikte plevraya bitişik eliptik opasiteler oluştururlar. Bazen bu opasiteler yaygındır ve yaşamı tehdit edecek boyuttadır. İBH ile birlikte sülfasalazine ve mesalazine bağlı BOOP vakaları bildirilmiştir (8).

İnterstitial pulmoner fibrozis (İPF) etyolojisi tam olarak bilinmeyen restriktif tip bir akciğer hastalığıdır. Bir çok kollajen doku hastalığı ile birlikte görülebilir. Mc Kee ve arkadaşları tarafından sülfasalazin tedavisinin kesilmesi ve total kolektomi sonrası ilerleme gösteren 14 yıllık ülseratif kolitli bir hastada pulmoner fibrozis tanımlanmıştır (9). Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan sulfasalazin ve mesalazin İPF ile ilişkili olabilir. İlaç kesimini takiben şikayetleri ve semptomları iyileşen İBH hastaları tanımlanmıştır (10-11). Ancak bir kaç hafta sonra barsak hastalığı rekürrens göstermiştir. Bu açıdan İPF'li ülseratif kolit hastalarında tedaviye oral ya da intravenöz kortikosteroid eklemek ve mevcut ilaçları değiştirmek alternatif bir yaklaşım gibi görünmektedir (3). İPF'li hastaların kortikosteroidlere cevabı çok iyidir.

Ayrıca İBH'lı hastalarda nadir olarak destrüktif interstitial pnömoni (DİP), eozinofilik ile birlikte pulmoner infiltratlar (PİE) ve steril nekrotik nodüller tanımlanmıştır (3). PİE ve nekrotik nodüller kısa süreli kortikosteroid tedavisine iyi cevap vermektedir.

Wegener granüloatozisi ile İBH arasında bir ilişki söz konusu olabilir. İlk kez 1975'te Kedziora ve arkadaşları ülseratif kolitli bir vakada sınırlı form Wegener hastalığı tanımladılar (12). Wegener granüloatozisinde ülseratif kolit veya ülseratif kolite benzeyen aktif bir kolit olabilir (13-14). Hatta bu başlangıç bulgusu bile olabilir. Her üç hastalıkta da anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği yüksek oranda bulunmaktadır. Ancak İBH'da p-ANCA pozitifliği sık iken, Wegener hastalığında ise, c-ANCA pozitifliği artmıştır. Stebbing ve arkadaşları Wegener granüloatozisine benzeyen pulmoner tutulumu olan ülseratif kolitli bir olgu rapor etmişlerdir (15). Özellikle sınırlı form Wegener hastalığı ile pulmoner tutulum ile seyreden ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasındaki ilişki ilgi çekicidir (3).

Yüksek rezolasyonlu tomografi (HRCT) özellikle, akciğer parankim ve küçük hava yolları hastalıklarını değerlendirmede standart bir tanı metodudur. Mahadeva ve arkadaşları 14 ülseratif kolit ve 3 Crohn hastasının akciğerlerini HRCT yöntemi ile incelemişler (16). 11 ülseratif kolit ve 2'si Crohn hastası olmak üzere 13 hastada bronşektazi bulguları rapor etmişlerdir. 9 hastada air trapping ve 5 hastada tree in bud değişiklikleri mevcuttu. Tek başına bronşektazi 3 hastada bulundu. İlginç olarak 3 hastada alt lobları tutmuştu. 1 hastada tüm lobları tutan ve tree in bud değişikliği ile birlikte olan bir bronşektazi mevcuttu. 2 hastada orta zonlarda bulunan ground-glass paterni ve mikst retiküler fibrozisi destekliyordu. 1 hastada orta derecede amfizem bulundu (16).

Özbek ve arkadaşları ülseratif kolit tanısı almış 34 hastada HRCT bulgularını incelemişler (17). Hastaların 21'inde distal tutulum, 9'unda proksimal tutulum, 4'ünde ileum ve kolon tutulumu vardı. HRCT bulguları retiküler opasiteler, nodüller ve nodüler opasiteler, artmış akciğer dansitesi ve kistik lezyonlar ve akciğer dansitesinde azalmaya neden olan anormallikler şeklinde 4 ana başlık altında topladılar. Bu çalışmaya katılan 34 hastanın 10'unda (%29) HRCT anomalisi gözlemlendi. 5 hastada retiküler opasiteler, 4 hastada nodüller veya nodüler opasiteler, 1 hastada akciğer dansitesinde azalma mevcuttu. HRCT anomalisi saptanan 10 hastanın 7'si

aktif hastalığa sahipti. Bu 10 hastanın 8'sinde proksimal tutulum, 1'inde ileum artı kolon tutulumu ve 1'inde distal tutulum vardı. HRCT'de akciğer dansitesinde azalmaya neden olan bal peteği görünümü 1 hastada saptandı. Bu hastanın solunum fonksiyon testi restriktif patern gösteriyordu ve inaktif distal tutulum mevcuttu. Songür ve arkadaşlarının çalışmasında ise 15 ülseratif kolit ve 5 Crohn hastasının toplam %75'inde HRCT anomalisi bulunmuştur (18).

Crohn hastalığı ile sarkoidoz birlikteliği rapor edilmiştir (19-20). Her iki hastalıkta granülomlarla seyredir. Tipik sarkoid granülomunun histopatolojik görünümünün olmamasıyla ayrılabilir. Fireman ve arkadaşları Crohn hastalarının 2/3'ünün balgamında anormal CD4/CD8 oranı bulmuşlardır (21). Bonniere ve arkadaşları pulmoner hastalık öyküsü olmayan 22 Crohn hastasının bronkoalveoler lavajında %54 hastada anormal CD4-CD8 oranına rastlamışlardır(22). Aktive CD4 lenfosit birikimi sarkoidozun akciğer ve diğer ekstrapulmoner tutulumlarında da tanımlanmıştır. Eiteloid granülomatosis, endobronşial biyopsilerde sarkoidozlu hastalarda gösterilmiştir. CD4-CD8 oranının BAL'da 2,5'un üzerinde olması sarkoidozu diğer non-granülomatöz interstiyel akciğer hastalıklarından ve Crohn hastalığının pulmoner tutulumundan ayırmaktadır. İlginç olarak Müler ve arkadaşları Crohn hastalıklarının intestinal mukozalarında CD4 aktivasyonu göstermişlerdir (23).

Üst hava yolları ve trakeabronşial tutulum hem ülseratif kolitli hem de Crohn hastalığında tanımlanmıştır (24-27). Bu tutulum şekli daha çok Crohn hastalığı ile ilgilidir. Ayrıca tanıda tekrarlayan polikondritis, trakeal tüberküloz, sarkoidoz, Wegener granülomatosisi düşünülmalıdır. Hayatı tehdit edebilen ve oral steroid tedavisi ile dramatik bir şekilde iyileşebilen bir durumdur. Kolektominin bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bu konuda kontrollü

bir çalışma yoktur. Başlangıç lezyonu trakeal mukozada inflamasyondur. Bu öksürük ve dispneye neden olur. Bazen trakeal lümeninde fragil ve hemorajik granülasyon dokusu olabilir (6). Mukozal inflamasyon, bronşiyal süperatif iltihap ile birliktedir. 2000 yılına kadar literatürde Crohn hastalığı ile birlikte trakeobronşiyal tutulum 9 vakada tanımlanmıştır (Tablo 3) (28-29). İBH bağlı büyük hava yolları hastalığında steroid tedavisi etkilidir. Ancak kullanım dozu, süresi hakkında randomize çalışmalar mevcut değildir.

Pulmoner semptomlar olmaması ve normal solunum fonksiyon testlerine rağmen bazen İBH'da latent pulmoner tutulum sıklığı artmış gözükmektedir. Karbon dioksit difüzyon kapasitesi (DLCO) özellikle bu latent tutulumu göstermede önemli bir testir. Kuzela ve arkadaşları ülseratif kolitli hastaların %56'sında ve Crohn hastalarının %57'sinde DLCO azalma bulmuşlardır (30). Godet ve arkadaşları 55 ülseratif kolitli hastanın %58'inde DLCO'de azalma olduğunu göstermişlerdir (31). Bu durum ile hastalık öncesi veya sonrası sigara içimi, meslek durumu, ilaç kullanımı ve ailede solunum hastalığı arasında bir ilişki bulunamamıştır (31). Tzanakis ve arkadaşlarının çalışmasında DLCO azalması %17,6 hastada gözlenmiştir (32). Marvisi ve arkadaşları ülseratif kolitli 32 hastayı çalışmalara dahil etmişler (33). Birinci grupta 16 aktif, ikinci grupta ise 16 inaktif hasta mevcuttur. 32 hastanın 17'sinde, birinci gruptaki hastaların ise %81'inde DLCO azalması bulmuşlardır (33). Ayrıca bu çalışmada DLCO değeri ile histopatolojik evre arasında güçlü bir ilişki söz konusudur. Serolojik ve biyokimyasal hastalık aktivitesi belirleyicileri ile DLCO anormalliği arasında istatistiksel bir korelasyon bulunmaktadır (33). Viso V ölçümleri küçük hava yolları değişikliklerini göstermek açısından son derece sensitif bir metottur. Tzanakis ve arkadaşlarının çalışmasında normal spirometrik değerlere rağmen İBH'lı has-

Tablo 3. Crohn hastalığında üst havayolu ve trakeabronşiyal tutulum (Kaynak 28'den değiştirerek).

Yaş	Cins	Tutulum Yeri	Oral Stroide Yanıt	Kaynak
34	K	Trakeobronşit	Var	6
37	E	Trakeobronşit	Var	24
24	K	Trakeobronşit	Var	25
19	K	Trakeobronşit	Var	25
59	K	Trakeobronşit	Var	26
26	E	Trakeobronşit	Var	27
25	E	Larenjit	Var	29
22	K	Larenjit	Trakeostomi	29
29	E	Trakeobronşit	Kalıcı deformite	28

K: Kadın E: Erkek

talarda Viso V değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (32). İBH'da solunum fonksiyon testlerinde anormallikler gözlenir. Herlinger ve arkadaşları 36 Crohn hastası, 31 ülseratif kolit hastası ve 30 kontrol grubunda solunum fonksiyon testi yapmışlar. Crohn hastalarının 14'ünde (%39) ve ülseratif kolitli hastalarında 14'ünde (%45) en az bir parametrede bozukluk tespit etmişlerdir(34). Metakolin ile indüklenen bronş reaktivitesi normaldir (3). B2 agonistlere bronkomotor cevap hafif ya da uygunsuzdur (3).

Sulfosalazin sulfapiridin ile 5-aminosalisilik asidin diazo bağı ile birleşmesi ile oluşmuş, İBH'da çok kullanılan bir ilaçtır. Ateş, baş ağrısı, depresyon, kusma, hemoliz gibi yaygın yan etkileri mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Su CG, Judge TA, Licherstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 307-328
2. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1845-1853
3. Camus PH, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 18: 5-10
4. Isenberg JL, Goldstein H, Karn Ari et al. Pulmonary vasculitis, an uncommon complication of ulcerative colitis *N Eng J Med* 1968; 279: 1376-1377
5. Ross DJ, Chan RCK, Kubak B, et al. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia . possible association with human herpes virus 7 infection after lung transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 2603-2606
6. Camus ph, Plard F, Ascherof T, et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine* 1993; 72: 151-183
7. Williams T, Eldus L, thomas P. Fibrosing alveolitis, bronchiolitis obliterans, and sulfasalazine therapy. *Chest* 1982; 81: 766-768
8. Foucher P, Blour M, Blayac JP, et al. Drugs that may injure the respiratory system. *Eur Respir J*. 1997; 10: 265-279
9. Mc Kee Al, Rajaposka A, Kalish PE, et al. Severe interstitial pulmonary fibrosis in a patient with chronic ulcerative colitis. *Am J of Gastroenterol* 1983; 78: 86-89
10. Deutsh DE, Olson AD, Kraker S, et al. Overwhelming varicella pneumonia in a patient with Crohn's disease treated with 6-mercaptopurine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 351-353
11. Lazaro MT, Garcia Tejero MT, Diaz LS, et al. Mesalamine induced lung disease. *Arc Intern Med* 1997; 157: 462
12. Kedziora JA, wolff M, Chang J. Limited from of Wegener granulomatosis in ulcerative colitis. *Am J Roentgenol* 1975; 125: 127-133
13. Gary K, Lynch, DA, Newell JD, et al. Proliferative and constrictive bronchiolitis ; classification and radiologic features. *AJR* 1994; 162: 803-808
14. Müller NL, Miller RR. Diseases of the bronchioles CT and histopathologic findings. *Radiology* 1995; 196: 3-12
15. Stebbing J, Aksin F, Fishman E, et al. Pulmonary manifestations of ulcerative colitis mimicking Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1617-1620
16. Mahadeva R, Walsh G, Flower CDR, et al. Clinical and radiologic characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 41-48
17. Özbek M, Şahan C, Üçer T, ve ark. Ülseratif kolitte toraks yüksek rezolasyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) bulgularımız. *The Turkish J of Gastroenterol* 1999; 10 (suppl 2): 95
18. Songür N, Songür Y, Tüzün M, ve ark. İnflamatuvar barsak hastalığında akciğer The Turkish J of Gastroenterol 2001; 12 (suppl1): 117
19. Padilla AJ, Sparberg M. Regional enteritis and sarcoidosis in one patient. *Gastroenterology* 1972; 63: 153-160
20. Mc Cormick PA, Q Danoghough DP, Fitzgerald MX. Crohn colitis and sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1986; 62; 951-953
21. Fireman, Z, Osipov, Kivity S, et al. The use of induced sputum in the assesment of pulmonary involvement in Crohn's disease. *The Am J Of Gastroenterol* 2000; 95: 730-734
22. Bonniere P, Wallaert B, Cartot A, et al. Latent pulmon ary involvement in Crohn's disease: biologic, functional, bronchoalveolar lavage and scintigraphic studies. *Gut* 1986; 27: 919-925

-
23. Muler S, Lary J, Corazzo N, et al. Activated CD4 and CD8 cytotoxic cells are present in increased numbers in the intestinal mucosa from patients with active inflammatory bowel disease. *Am J Pathol* 1998; 153: 261-268
 24. Lamblin C, Copin MC, Billaut C, et al. Acute respiratory failure due to tracheobronchial involvement in Crohn's disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 2176-2178
 25. Lemann M, Messing B, D'Agay F, et al. Crohn's disease with respiratory tract involvement *Gut* 1987; 28: 1669-1672
 26. Kraft SC, Earle RH, Roesler M, et al. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch intern Med* 1976; 136: 454-459
 27. Iwama T, Higuchi T, Imajo M, et al. Tracheo-bronchitis as a complication of Crohn's disease. A case report. *Japan J Surg* 1991; 21: 454-457
 28. Kuzmior T, Sleiman C, Brugiere O, et al. Severe tracheobronchial stenosis in a patient with Crohn's disease. *Eur Respir J*. 2000; 15: 209-212
 29. Kelly CH, Montgomery VW, Goodman ML, et al. Upper airway obstruction associated with regional enteritis. *Ann Otol* 1979; 188: 95-99
 30. Kuzela L, Vavrecka A, Prikazsko M, et al. Pulmonary complication in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1714-1719
 31. Godet PG, Cowie R, Woodman RC, et al. Pulmonary function abnormalities in patients with ulcerative colitis. *Am J of Gastroenterol* 1997; 92: 1154-1156
 32. Tzanakis N, Samiou M, Bouros D, et al. Small airway function in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 382-386
 33. Marvisi M, Borello PD, Brianti M, et al. Changes in the carbon monoxide diffusing capacity of the lung in ulcerative colitis. *Eur Respir J* 2000; 16: 965-968
 34. Herlinger KR, Noftz MK, Dolhoff K, et al. Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 377-381
 35. Jones Gr, Malone DNS. Sulfasalazine induced lung disease. 1972; 27: 713-717.