

Ülseratif Kolitte Piyoderma Gangrenosum ve Psöriasis: Olgu Sunumu Ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Dr. Önder ÇOLAKOĞLU, Dr. Bengür TAŞKIRAN, Dr. Belkıs ÜNSAL, Dr. Kadir AKSÖZ, Dr. Gazi YÖRÜK, Dr. Zafer BUYRAÇ, Dr. Nafi YAZICIOĞLU, Dr. Sibel BERKMEN

Izmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

Piyoderma gangrenosum (PG), inflamatuvar barsak hastalıklarında (İBH) gözlenebilen önemli bir dermatolojik problemdir. Ülseratif kolitte (ÜK) 1.4% ve Crohn hastalığında (CH) 5% oranında görülür(1). Psöriasis ise İBH'da daha nadirdir.

OLGU SUNUMU

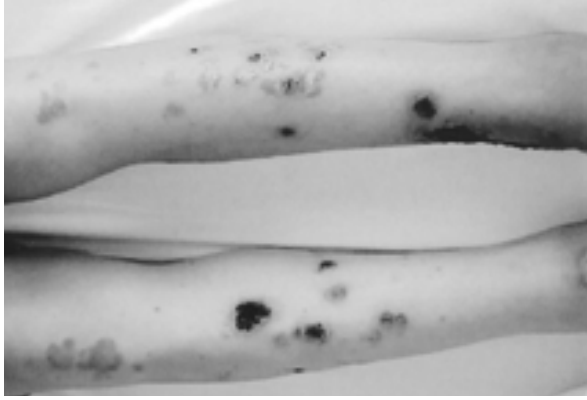
33 yaşında bir bayan hasta son 1 aydır kanın ağn-sı, buna eşlik eden ve günde yaklaşık 8 defa olan, mukuslu, nadiren kan içeren defekasyon şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Ayrıca her iki alt ekstremitede diz altında, ön yüzde ve ayak sırtında bulunan ülsero-nekrotik çok sayıda cilt lezyonları ve yılda birkaç kez kollarda ve bacaklarında olduğunu söylediği psöriatik lezyonlar (10 yıldır) ile yaygın eklem ağrı yakınmaları mevcuttu (Resim 1,2). Ancak eklemelerde ödem ve hiperemi izlenmedi. Yapılan hemogram ve biyokimyasal incelemeler-



Resim 1. Hastanın alt ekstremitelerinde piyoderma gangrenosum ve psöriasis

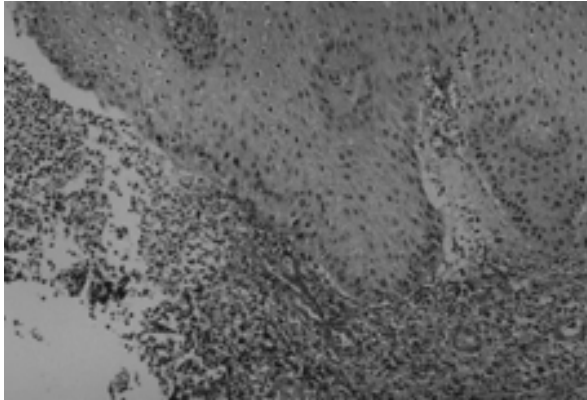
de hemoglobin 9.9 g/dL ve eritrosit sedimentasyon hızı 91 mm/s bulundu. Bunların dışındaki laboratuvar değerleri normal bulundu. Dışkı kültüründe üreme olmadı. Kolonoskopik inceleme ve lezyon

Patolojik değerlendirilmesi ve Resim 3'teki katkılardan dolayı hastanemiz Patoloji Bölümünden Dr. Murat Ermete'ye teşekkür ederiz.



Resim 2. Hastanın alt ekstremitelerinde piyoderma gangrenosum ve psöriasis

izlenen bölgelerden alınan biyopsi örnekleri ile ÜK(pankolit) tanısı kondu. Alt ekstremitedeki lezyonlardan alınan kültürlerde üreme olmadı ve biyopsilerde PG belirlendi (Resim 3). Kollardaki sözkonusu lezyonlardan alınan biyopsi sonuçları ise psöriasis ile uyumlu geldi. Hastaya intravenöz 1 mg/kg prednizolon ve oral mesalazin 3x500 mg. dan oluşan tedavi başlandı. 20 gün sonra hem barsak ile ilişkili semptomlarda hem de cilt lezyonlarında dramatik düzelme sağlandı.



Resim 3. Papiller dermada polimorf nüveli lökosit (PNL) kümeleri, damar duvarlarında fibrinoid nekroz ve ekstravaze eritrositler; HE x 220

GENEL DEĞERLENDİRME VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

İBH'nın immün kompleksler aracılığı ile bir takım intestinal sistem dışı bulgulara yol açabildiği bilinmektedir. Deri bulguları da bunlardan bir tanesidir ve yaklaşık 15% hastada görülür (2). İBH gastrointestinal bulgularla karşımıza çıkmadan önce ilk kez deri bulguları ile klinikte görülebilir. Bu durum

ÜK için nadirdir. Bu açıdan hem dermatoloji hem de gastroenteroloji uzmanları bazı cilt lezyonları için ayrıntılı tanıda İBH'yi akılda tutmalıdır. Deri bulguları PG ve psöriasis şeklinde görülebileceği gibi eritematöz lezyonlar (lokalize, jeneralize ve annuler eritem; ürtiker; eritema multiforme; eritema nodosum) vaskülit (nekrotizan ve püstüler), oral lezyonlar (aft, granülom, keloid ve piyostomatit vejetans), piyoderma vejetans, metastatik Crohn hastalığı, çomak parmak, stria, edinsel akrodermatitis enteropatika, epidermolizis bullosa, ekfoliyatif eritroderma, liken ve vitiligo şeklinde de görülebilir. Cilt bulguları CH'de ÜK'ye göre daha siktir ve daha spesifiktir (3).

PG patogenezi bilinmeyen nonenfeksiyöz ülsere kutanöz lezyonlardır. Vaskülit ya da hücre aracılı reaktif bir süreç olduğuna ilişkin teoriler vardır. Histopatolojisinde belirgin derecede nötrofil infiltrasyonunun eşlik ettiği steril abseler bulunur (4). Steril absesi venöz ve kapiller tromboz, hemoraji, nekroz ve yoğun hücre infiltrasyonu oluşturur. Polimorf nüveli nötrofiller çok sayıda olsa da epitelioid ve dev hücreler de gözlenir. Daha kronik formlarda mononükleer hücreler egemendir. Bir çalışmada PG lezyonunun çevresindeki eritemli alandan alınan biyopsi örneğinde lenfositik vaskülit daha egemen iken, ülser merkezine doğru nötrofil infiltrasyonu ve abse formasyonunun belirginleştiği fark edilmiştir. Aynı çalışmada immüno floresan boyamada hem yüzeysel, hem derin dermal vasküler yapılarında immünglobulin ve kompleman birikimi izlenmiştir (5).

PG'de lezyonlar hızla parçalanarak küçük papülopüstüler lezyonlar olarak başlar. Bazen eritematöz nodül olarak başlayıp merkezden itibaren ülser oluşumundan önce mor bir renk alır. Bazen de vezikopüstüler lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Hasta mikst bir tablo ile de başvurabilir. Nodüller olarak başlayan, primer olarak veya minimal travma sonrası gelişebilir. Bu lezyonlar genelde bacakta görülür. Püstüler olanları ise genellikle daha önceden mevcut olan bir deri lezyonu (örneğin akne) bölgesinde gelişir (6). Lezyonlar birbirleriyle birleşebilir ve 20 cm'ye kadar ulaşabilirler. PG en sık alt ekstremitelerde ve yüzde bulunur. Üst ekstremiteler, meme, anüs ve kulakta PG oluşabileceğine dair vaka bildirimleri vardır. Tam gelişmiş lezyonları koyu mor renklidir, aşınmış sınırları vardır ve kalburumsu tarzda skarlaşma içerir. Duyarlı ya da ağrılı olabilir. Bir tane ya da çok sayıda olabilir. Koebner fenomeni veya izomorfik fenomen olarak tanımlanan travmaya sekonder benzer lezyonun

oluşması sıklıkla görülür. Lenfadenopati ve lenfanjit görülmez. Yüksek ateş çoğunlukla bulunur. Tanı, klinik ile konur. Diğer sebepler dışlanarak tanıya ulaşılır. Enfeksiyonlar, vaskülit, liyododerma ve skuamöz hücreli deri karsinomu bir takım özel boyaların kullanıldığı histolojik incelemeler ve kültür ile dışlanır. Bakteriyel sebeplerin yanısıra fungal enfeksiyonlar ve hatta amebiasis de mutlaka akla gelmelidir. Enfeksiyöz sebeplerin negatif kültür sonuçları ile dışlanması, tedaviye başlama açısından önemlidir. Hasta tarafından yapay olarak da benzer görünümde lezyonların oluşturulabileceği akıldaki tutulmalıdır. PG'nin kendine özgü histolojisinin olmaması biyopsinin sıklıkla gelişmiş lezyonlardan ya da kısmi olarak tedavi görmüş lezyonlardan yapılmasına bağlı olabilir. Biyokimyasal tetkiklerde immünglobulin düzeyleri normal bulunmuştur. Ancak T hücre reaktivitesini ölçen farklılaşma ve fonksiyonel testlerde bozukluk izlenebilir. T hücre reaktivitesinin taze kan transfüzyonu ile yerine konarak lezyonlarda gerilemenin sağlandığı az sayıda hasta tanımlanmıştır (7).

PG 50% oranında başka hastalıklarla ilişkilidir. İBH bu konudaki en iyi bilinen hastalıklardan biridir ve bu sebeple piyoderma gangrenosum bulunan her vakada araştırılmalıdır (8). Divertiküloz, gastrit, gastrik ve duodenal ülserler, intestinal polipler, diabetes mellitus, poliartritler, miyeloproliferatif hastalıklar, lösemiler, lenfomalar, multipl myeloma, gamma globulin hastalıkları ve hepatitler diğer ilişkili hastalıklardandır. Kolon kanseri ve meme kanseri ile birlikte görülen PG vakaları da vardır. Deri lezyonları oluştuğunda İBH subklinik olabilir ya da ÜK öncesinde veya sonrasında gelişebilir. Proktokolektomi sonrası da gelişebilir (9). Barsaklar özellikle de distal kolon incelenmelidir.

Peristomal PG, bir alt gruptur. Stomacın yeri değiştirildiği takdirde Koebner fenomeni sebebiyle benzer lezyonların nüksüyle söz konusu olabilir. Yalnız PG değil psöriasis, kontakt dermatit, ekzema, liken sklerosus ve atrofikus ve büllöz pemfigoid de gelişebilir. Bu lezyonlar genelde 4 haftalık lokal bir tedavinin ardından iyileşirken, PG genelde sistemik tedaviye ihtiyaç duyar ve 4 haftadan uzun bir süre alır (10).

Kronik rekürren multifokal osteomyelit (KRMO) olarak tanımlanan bir başka antite, piyoderma gangrenosum ile pek çok ortak özellik içerir. Bu da sık rastlanan bir antite değildir. Dermis ve altında bulunan subkutan yağın ülserasyonu ve inflamatuvar hastalığıdır. Kültürlerde üreme olmaz. En çok

çocukları ve genç erişkinleri etkiler. Ülseratif kolit ile ilişkili vakalar tanımlanmıştır. KRMO'nin de histolojisi nonspesifiktir. Tedavi açısından da PG ile benzerlikler taşır (11).

PG tedavisinde, altta yatan İBH'nin medikal tedavisi ile deri lezyonlarında gerileme izlenebilir. Bazen de ülser barsağın rezeksiyonuna PG'nin regresyonu eşlik eder. Ancak yanıt kestirilemeyeceğinden tıpkı diğer ekstraintestinal bulgularda olduğu gibi tedavi içerisinde intestinal cerrahi yer almaz. Hızla ilerleyebilen ve nadir de olsa sepsis ve sıvı kaybı ile ölüme kadar gidebilen bir hastalık olduğu için agresif tedaviye sıklıkla ihtiyaç duyulur. Tedavide kortikosteroid (IV, PO, topikal ya da lezyon içine) kullanılır. Metil prednizolon 1g/gün intravenöz yoldan 5 gün boyunca veya 1-3 mg/kg/gün oral yoldan uygulanabilir. İmmünsupresif (IV ya da PO ya da topikal siklosporin, azatopirin, 6-merkaptopürin), topikal takrolimus (FK-506) (12), minosiklin, klofazimin, oral dapson (13), topikal sodyum kromolin, IV infliksimab, mikofenolat mofetil (14), sulfopiridin (15), talidomid (16) ve UFH (17) kullanımına ilişkin değişken başarı gösteren vakalar bildirilmiştir. Plazma exchange de denenmiştir (18). Ancak bir yoruma varılması için vaka sayısı yetersizdir. Lezyonlar iyileştikten sonra tekrarlayabilir. Bazı olgular steroid bağımlı hale gelebilir. Özellikle bu durumlarda ve steroide rezistan olgularda immunosupresif kullanımı gündeme gelir. Enfeksiyöz bir olay olmaması ve paterji fenomeni özelliği sebebiyle gereksiz cerrahi ve amputasyondan kaçınmak önemlidir.

Psöriasis ise sık rastlanan (2%) derinin inflamatuvar ve proliferatif bir hastalığı olup etiolojisi hala açık değildir. Yaşamın herhangi bir döneminde oluşabilir. Aile öyküsünün sıklıkla bulunması genetik komponent varlığını ortaya koymakla birlikte kalıtım tipi bilinmemektedir. Psöriasis vulgaris, guttat psöriasis, rupioid psöriasis, elephantine psöriasis, ostraceous psöriasis, püstüler psöriasis ve eritrodermik psöriasis tipleri vardır (19). Keskin sınırlı eritematöz papüller ve yuvarlak şekilli plakalar ile üzerlerinde mika benzeri kabuklanmalar izlenir. En sık görüldüğü yerler diz, dirsek ve kafa derisidir. Tek bir lezyon ya da birbiriyle birleşebilen çok sayıda lezyon olarak bulunabilir. Koebner fenomeni izlenebilir. Hastaların yanında tırnaklarda değişiklikler izlenir. 5-10% olguda eklem şikayetleri eşlik eder. Eklem yakınmaları en sık tırnak lezyonu bulunan kişilerde görülür. Streptokokal enfeksiyonlar, HIV enfeksiyonu, hipokalsemi, diyaliz, antimalaryal, lityum ve beta bloker kullanımı ile hastalık

tablosu alevlenebilir; hatta yeni bir atak tetiklenebilir. Gebelik, puberte, postpartum ve östrojen kullanımını da atakları etkiler. Steroid kullanımının bırakılması da tetikleyebilir. Psöriatik artrit ve Reiter artrit ile birlikte bulunabilir (20). ÜK ile birlikte bulunan az sayıda psöriasis vakası bildirilmiştir (21). CH ile birlikte de bulunabilir. İBH olmaksızın malabsorpsiyona yol açan dermatojenik enteropati izlenebilir. Yeni oluşan lezyonların histopatolojisine bakıldığında vazodilatasyon, papiller ödem ve lökosit infiltratları görülür. Bunu hiper- orto ve parakeratoz izler ve munro mikroabseleri oluşur. Tedavisinde topikal kortikosteroid, ultraviyole ışın tedavisi, topikal D vitamini analogu olan kalsipitriol, oral ya da topikal psöralen, antralin, sentetik retinoid, etretinat ve metotreksat kullanılmaktadır (22). Otoimmün hastalıklar için daha önce hayvan

deneylerinde uygulanan kemik iliği naklinin insanlarda psöriasis ve ÜK'de regresyona neden olduğuna dair vakalar bildirilmiştir (23). Psöriatik lezyonlar çok daha nadir olarak KRMO ile birlikte bulunabilir (24).

Olgumuzda ÜK tablosuna eşlik eden hastalıklar açısından sadece deri lezyonları gözlenmiştir. Psöriatik lezyonların öyküsünün hastanın ÜK tablosu ile başvurusundan 10 yıl kadar önceye uzanması, bu tür lezyonların sadece primer deri lezyonları olarak algılanmaması ve en azından ileride gelişebilecek İBH açısından takip edilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Ayrıca PG gibi ciddi bir deri lezyonunun lokal tedavinin yanında uzun süreli sistemik immunosupresif tedavi gerektirmesi açısından ilgi çekicidir.

KAYNAKLAR

1. Minowski GW, Berger T. Oral and cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH editors. Sleisenger and Forstrand's gastrointestinal and liver disease. 6th edition. WB Saunders company; 1998. p.443-44.
2. Glickman RM. Inflammatory bowel disease: ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison's principles of medicine. 14th edition. The McGraw-Hill Companies; 1998. p. 1642.
3. Sherertz EF, Jorizzo JL. Skin lesions associated with gastrointestinal diseases. In: Yamada T, editor. 2nd edition. Philadelphia: JB Lipponcott Company; 1995. p. 953-56.
4. Weismann K, Graham RM. Systemic disease and the skin. In: Textbook of dermatology. 6th edition. Blackwell Science limited; 1998. p. 2721-23.
5. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. Q J Med 1985 May;55(217): 173-86.
6. Ryan TJ. Cutaneous vasculitis. In: Champion RH, Burten JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. Textbook of dermatology. 6th edition. Blackwell Science limited; 1998. p. 2186-93.
7. Brachtel R, Lemmel EM. Chronic vegetating pyoderma in cellular immune deficiency. Hautarzt. 1976; Oct; 27 (10): 488-91.
8. Jewell DP. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH editors. Sleisenger and Forstrand's gastrointestinal and liver disease. 6th edition. WB Saunders company; 1998. p. 1749.
9. Cox NH, Peebles-Brown DA, MacKie RM. Pyoderma gangrenosum occurring 10 years after proctocolectomy for ulcerative colitis. Br J Hosp Med 1986 Nov;36(5):363.
10. Ng CS, Wolfsen HC, Kozarek RA, et al. Chronic parastomal ulcers: spectrum of dermatoses. J ET Nurs 1992 May-Jun;19 (3):85-90.
11. Omid CJ, Siegfried EC. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis preceding pyoderma gangrenosum and occult ulcerative colitis in a pediatric patient. Pediatr Dermatol 1998 Nov-Dec;15 (6): 435-8.
12. Petering H, Kiehl P, Breuer C, Kapp A, Werfel T. Pyoderma gangrenosum: successful topical therapy with tacrolimus (FK506). Hautarzt 2001 Jan;52 (1):47-50.
13. Goreti Catorze M, Pereira F, Fonseca F, et al. Pyoderma gangrenosum associated with sclerosing cholangitis, type 1 diabetes mellitus and ulcerative colitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001 May;15 (3): 257-9.
14. Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. JAMA 2000 Sep 27;284 (12): 1546-8.
15. Stone OJ. Sulfapyridine and sulfones decrease glycosaminoglycans viscosity in dermatitis herpetiformis, ulcerative colitis, and pyoderma gangrenosum. Med Hypotheses 1990Feb;31(2):99-103.
16. Belaube P, Garcin G, Marchand JP, Privat Y. Should thalidomide be rehabilitated? Sem Hop 1983 Dec 8; 59 (45): 3101-4.
17. Dwarakanath AD, Yu LG, Brookes C, et al. 'Sticky' neutrophils, pathergic arthritis, and response to heparin in pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis. Gut 1995; Oct; 37 (4): 585-8.
18. Gerard A, Schooneman F, Voiriot P, Canton P, Streiff F, Dureux JB. Pyoderma gangrenosum: treatment with plasma exchange (4 cases). Ann Med Interne (Paris) 1988;139 Suppl 1:29-31.

-
19. Swerlick RA, Lawley TJ. Eczema, psoriasis, cutaneous infections, acne, and other common skin disorders. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison's principles of medicine. 14th edition. The McGraw-Hill Companies; 1998. p. 298-300.
 20. Bologna JL, Braverman IM. Skin manifestations of internal disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison's principles of medicine. 14th edition. The McGraw-Hill Companies; 1998. p. 310-13.
 21. Gaspar L. Simultaneous occurrence of oral lichen, psoriasis and ulcerative colitis. *Fogorv Sz* 1982 May;75(5):152-4.
 22. Camp RDR. Psoriasis. In: Textbook of dermatology. 6th edition. Blackweell Science limited;1998. p. 1589-1609.
 23. Yin JA, Jowitt SN. Resolution of immune-mediated diseases following allogeneic bone marrow transplantation for leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1992 Jan;9(1):31-3.
 24. Bazrafshan A, Zanjani KS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with ulcerative colitis: a case report. *J Pediatr Surg* 2000: Oct;35 (10):1520-2.