

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Kardiyopulmoner Komplikasyonları

Nurten SAVAŞ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal kanal dışında birçok klinik antite ile birliktelik göstermektedir ki bunlar ekstraintestinal tutulumlar olarak adlandırılırlar. Bunlar arasında kardiyopulmoner komplikasyonlar oldukça nadir görülen komplikasyonlardır.

PULMONER KOMPLİKASYONLAR

İBH'lı olgularda pulmoner komplikasyonlar İBH'nın ekstraintestinal komplikasyonları olarak geliştiği gibi kullanılan ilaçlara bağlı olarak da gelişebilir. Ekstraintestinal komplikasyonlar olarak gelişen pulmoner komplikasyonların sıklığı hakkında yeterli veri olmamakla beraber; 52 hastalık bir seride solunum fonksiyon testi bozukluğu Crohn hastalarının %25'inde, ülseratif kolit (ÜK)'lı hastaların %6'sında saptanırken, akciğer tomografisinde anormal bulgular her iki hastalık grubunda da eşit olarak %50 oranında saptanmıştır (1). Bir başka çalışmada ise İBH'lı akciğer tutulmuş 33 hastanın 27'sinin ÜK, 6'nın ise Crohn hastlığı (CH) olduğu saptanmıştır (2). İBH ile ilişkili pulmoner parankimal hastalık ve serozitin patogenezi halen bilinmemekle birlikte havayolu inflamatuvar değişikliklerinin bağırsaklardaki inflamatuvar değişikliklerle benzer özellik gösterdiği düşünülmektedir (3).

Primer Respiratuvar Tutulum

İBH'nın pulmoner komplikasyonları küçük ve büyük hava yolları inflamasyonu, pulmoner parankimal hastalık, serozit ve

pulmoner embolizmden oluşur. Bu anomalilikler genel olarak altta yatan İBH'na bağlı olurken, sulfasalazine, 5-amino salisilik asit (5-ASA), metotreksat, azatiopürin ve anti-TNF inhibitörlerine bağlı interstiyel akciğer hastalıkları da görülür.

Üç ana respiratuvar tutulum şekli olan havayolu hastlığı, parankimal hastalık ve serozitli olgular arasında birtakım farklılıklar göze çarpmaktadır.

Bronkopulmoner komplikasyonlarda kadın/erkek oranı: 2/1 olup bu komplikasyonlar olguların %80-85'inde İBH gelişiktan sonra görülürken; %10-15 olguda İBH gelişmeden önce ve %5-10 olguda ise İBH'nın gelişimi ile eş zamanlı olarak görülürler. Hava yolu hastlığı olanların yaklaşık yarısı kolektomiye ihtiyaç duyarken bazı vakalarda da hava yolu belirtileri kolektomiden günler-haftalar sonra görülür.

Serozitli olgularda kadın-erkek oranı eşit olup; hastaların çoğunda İBH aktif iken, parankimal hastlığı olanlarda genellikle İBH inaktiftir (4).

Havayolu Tutulumu

İBH trakea, bronş ve bronşiol inflamasyonu ile birlikte görülür. En sık bronşektazi şeklinde görülür, bunu akut ve kronik trakeobronşit, bronşiolit, subglottik stenoz ve fistül gelişimi izler. Bronşit veya bronşiektaزili olgularda tipik olarak öksürük ve mukopürülün balgam şikayetleri mevcuttur. Balgam kültüründe üreme olmayıp, antibiyotik tedavisine yanıtısızdır.

Akciğer grafisinde normal bulgular veya bronşial duvar kalınlığı ve bronşektaziye sekonder değişiklikler izlenir. Yüksek rezolusyonlu akciğer tomografisinde (HRCT) bronşial duvar kalınlaşması, dilate hava yolları veya mukoid tıkaçlara bağlı dağınık opasiteler izlenebilir. Solunum foksiyon testlerinde; normal veya azalmış zorlu vital kapasite (FVC), düşük zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) ve düşük FEV1/FVC'nin olduğu obstrüktif tipte bozukluk sıklıkla izlenir. Ancak astimli hastaların aksine bronkodilatörlerle cevapsızdır.

Küçük havayolu tutulumunda (bronşiolit gibi) sıklıkla öksürük, balgam, hırıltı gelişir. Patolojik bulgular; küçük havayollarının nonspesifik inflamasyonu, daralması, fibrozisi olup literatürde granülomatöz bronşiolit tanımlanmıştır. Sıklıkla solunum foksiyon testlerinde anormallikler (havayolu obstrüksiyonu ve difüzyon kapasitesinde azalma) saptanır.

Subglottik stenoz trakeanın inflamasyonu, inflamatuv var pseudotumor gelişimi ile birlikte görülür. Öksürük ve disfoni sık görülür ve bazen de stridor ve ciddi dispne ile birlikte üst solunum yolu obstrüksiyonu görülebilir.

Enterik-pulmoner fistüller; kolobronşial, ileobronşial ve özofagobronşial fistüller Crohn hastalarında tanımlanmıştır. Sıklıkla ateş, radyografik opasiteler, pleural effüzyon ve balgam kültüründe enterik patojenlerin üremesi saptanır (4-7).

Pulmoner Parankimal Hastalık

İBH'lı pulmoner komplikasyonlu olguların %27'sinde parankimal hastalık mevcuttur. Bu hastalarda; organize pnömoni (bronşiolitis obliterans organize pnömonisi), ve interstisyal akciğer hastalığı en sık görülen şekilleridir. Ayırıcı tanıda mutlaka akciğer infeksiyonu sorgulanmalıdır. Solunum fonksiyon testlerinde; azalmış diffüzyon kapasitesi ve restriktif tipte akciğer hastalığı ile uyumlu solunum fonksiyon testi bozukluğu mevcuttur. Yapılan çalışmalarda diffüzyon kapasitesinin özellikle İBH'nın aktifleştiği dönemde belirgin azaldığı saptanmıştır (4,7,8).

Organize Pnömoni

Akut veya subakut şeklinde presente olup sıklıkla ateş, dispne, öksürük ve plöretik göğüs ağrısı ile birliktedir. Organize pnömoni ilaçlara bağlı akciğer toksisitesinde de görülebilir. Akciğer grafisinde fokal yamalı konsolide alanlar izlenir, HRCT'de periferik buzlu cam manzarası izlenir (4,7).

Interstisyal Akciğer Hastalığı

İBH ile ilişkili interstisyal akciğer hastalığı organize pnömoni,

nonspesifik interstisyal pnömoni, deskuamatif interstisyal pnömoni (sigara içenlerde), eozinofilik pnömoni ve geleneksel interstisyal pnömoni şeklinde olabilir. İlaçlara bağlı pulmoner toksisite de İBH'lı hastalarda interstisyal akciğer hastalığının önemli sebeplerinden bir tanesidir. Hastalar klinik olarak subakut gelişen nefes darlığı ile presente olup, fizik muayenede raller saptanır, akciğer filminde özellikle bazallerde diffüz buzlu cam manzarası saptanır, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı lenfositik olup artmış CD4/CD8 saptanır ki bu sarkoidoz için tipik olduğu gibi Crohn hastalarında da görülür (7,9).

Sarkoidoz

Literatürde çok sayıda ÜK ve Crohn'lu hastalarda eş zamanlı sarkoidoz saptanmış olup, sarkoidoz ile CH'nın bronkoalveoler lavaj (BAL) bulgularının benzer olması nedeni ile her iki hastalık arasında patojenik ilişki olduğu varsayılmaktadır (4,5,7).

Eozinofilik Pulmoner İnfiltasyonu

Sıklıkla sulfasalazin ve mesalamin ve metotreksat kullanan hastalarda saptanmış ise de bu ilaçları almayan İBH'lı hastalarda da görülebilir. Eozinofili sıklıkla periferik kanda saptanıp, akciğer grafisinde kronik eozinofilik pnömoni için tipik olan dağınık periferik opasiteler saptanır. BAL sıvısı sıklıkla eozinofiltir (4,7,8).

Nekrobiotik Nodüller

Nodüller radyolojik olarak septik emboli veya Wegeners granülomatozis nodüllerine benzeyip histopatolojik olarak nekroz ile birlikte steril nötrofil agregatlarından oluşur (7).

Serozit

İBH'lı olgularda nadiren serozit görülebilir. Sıklıkla pleural effüzyon, perikardit, plöroperikardit, ve myokardit şeklinde görülür. Olgularda serozal sıvı eksudatif olup çoğunlukla nötrofillerden oluşur. İlaçlara bağlı serozit de görülür. Sulfasalazin ve metotreksat pleural effüzyon ile ilişkilendirilmiştir. Anti tümör nekrozis faktör (anti-TNF) inhibitörü kullanan hastalarda lupus benzeri sendrom ve serozit birlikteliği tanımlanmıştır (4,7,10).

Pulmoner Embolism

İBH'lı hastalar venöz tromboemboli için yüksek risk taşımaktadır. Bunun altındaki sebep; bu hastalarda uzamış immobilizasyon, hospitalizasyon, sepsis, cerrahi veya invaziv girişimler gibi hiperkoagülabilite risk faktörlerinin muhtemel varlığı

olduğu düşünülmüştür. Şiddetli olgularda trombositoz ve akut faz reaktanı olarak pihtlaşma faktörlerinin artmış konstantrasyonları ve hiperhomosistinemi de bu durumdan sorumlu olurlar. Tromboembolik komplikasyonu olan İBH'lı hastaların çoğunda hastalık aktif iken, İBH'nın kendisinin de tromboembolik komplikasyonlar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (4,7,10, 11).

ILAÇLARA BAĞLI KOMPLİKASYONLAR

Sulfasalazin

Pnömonitis, nonspesifik interstisyal pnömoni, organize pnömoni, granülomatöz akciğer hastalığı ve nadiren plevral effüzyon ve Wegeners benzeri tablo ile ilişkilendirilmiştir.

5-ASA

Sulfasalazine göre daha az sıklıkla pulmoner komplikasyon görülür. Hastalarda HRCT'de diffüz veya yamalı basal opasiteler izlenir. Histopatojik olarak pulmoner eozinofili, organize eozinofili, bronşiolitis obliterans ile uyumlu bulgular saptanır.

Metotreksat

Metotreksata bağlı akciğer toksisitesi akut, subakut veya kronik şekilde presente olup tipik olarak kuru öksürük, nefes darlığı, ateş, ve kırgınlık şikayetleri olur. HRCT'de dağınık veya diffüz buzlu cam görünümü, mikronodüller, bilateral basal retiküler opasiteler saptanır. Histopatolojik olarak organize pnömoni, diffüz alveolar hasar, pulmoner fibroz, granülomatöz inflamasyon, eozinofilik pnömonit ve nonspesifik intersiyel pnömoni ile uyumlu bulgular saptanır.

Azatiopürin ve 6-Merkaptopürin

İlaca bağlı hipersensitivite pnömonitis nadir fakat ciddi bir komplikasyon olarak karşımıza çıkar. Hastalarda nefes darlığı, ateş ve öksürük görülür. Bunun dışında diğer akciğer tutumları çok nadirdir.

Anti-TNF ajanları

İnfeksiyöz komplikasyon olarak öncelikle tüberküloz tanımlanmış olup bunun dışında interstiyel pnömonit özellikle yaşlı ve önceden akciğer hastalığı olan hastalarda tanımlanmıştır (7).

TEDAVİ

İBH'na bağlı gelişen pulmoner komplikasyonların tedavisi

hastalığın oluşum yerine, şiddetine göre değişir. Altta yatan İBH'nın aktivitesi pulmoner komplikasyonun aktivitesi ile her zaman korele olmadığı için pulmoner komplikasyonlar ayrı tedavi edilirler.

Hava yolu tutulumunda potansiyel yaşamı tehdit edici hava yolu inflamasyonu tipik olarak sistemik glukokortikoidler ile tedavi edilirler. Orta düzeyde hava yolu inflamasyonu olan olgular glukokortikoid inhaler ile tedavi edilirler. Subglottik stenoza bağlı ağır hava yolu tutulumunda acil endotrakeal entübasyon veya rigid bronkoskopi gereklidir. Lüzum halinde hava yolu dilatasyonu, lazer tedavisi, stentleme bronkoskopi sırasındaki değerlendirmeye göre yapılır.

Enterik-bronşial fistüller öncelikle sistemik antibiyotikler ile tedavi edilir ardından rekurrensin önlenmesi için cerrahi reseksiyon yapılır.

Pulmoner parankimal hastalık tedavisi infeksiyon ve ilaca bağlı pulmoner parankimal hastalık dışlandıktan sonra semptomatik hastalar oral glukokortikoidler ile tedavi edilirler. Tedavi altta yatan patolojiye göre değişmekle beraber ciddi akciğer tutulumunda ve noneozinofilik tutulumda yüksek doz steroid kullanılırken, sarkoidoz ve eozinofilik akciğer hastalıklarında düşük doz steroid kullanılır. Şiddetli akciğer tutulmaya olgularda steroide iyi yanıt alınmadığı zaman immunmodülatörler tedaviye eklenir.

Serozit tedavisinde infeksiyöz süreçler dışlandıktan sonra plörit, perikardit veya myoperikarditi olan vakalar tipik olarak nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ile tedavi edilirler.

Pulmoner tromboemboli varlığında pulmoner tromboemboli tedavisi beklenen gastrointestinal kanama riskine bağlıdır. Aktif İBH olan hastalarda özellikle belirgin kanaması olan hastalarda inferior vena kava filtersi takılır ve antikoagulan tedavi tercihen İBH'nın kontrol altına alınmasından sonrasında ertelenir. Eğer hastanın artmış gastrointestinal kanama riski yüksek değil ise standard klavuz uygulanır.

İlaca bağlı akciğer hastalığında öncelikle ilaç kesilir, ateş, öksürük, akciğer filminde opasiteler var ise uygun antibiyotik başlanır. Ciddi respiratuvar yetmezliği olan hastalarda sistemik glukokortikoidler başlanır (4,7).

KARDİYAK TUTULUM

İBH'lı olgularda kardiyak tutulumu oldukça nadir olup sıklıkla perikardiyal effüzyon, myokardit, myoperikardit ve ilet

bozuklukları, konstrüktif perikardit ve kardiyak tamponad şeklinde görülür. Bu komplikasyonlar arasında perikardit en sık şekilde görülen ekstraintestinal kardiyak tutulumudur. Perikardit hastalığın aktivasyonu sırasında görülebildiği gibi İBH aktivitesinden bağımsız ve hatta İBH'nın ilk bulgusu olarak da karşımıza çıkabilir. Bunun dışında kullanılan sulfasalazine ve mesalamine sekonder olarak da gelişebilir. Sulfasalazine bağlı gelişen perikardit sıklıkla lupus benzeri sendrom şeklinde görülür. Sulfasalazin tedavisinden aylar hatta yıllar sonra dahi görülebilir. Sıklıkla sulfasalazini kesmekle benign bir seyir izler. Mesalamine bağlı perikardit sıklıkla ilaca başladıkten sonraki ilk iki haftada gelişir. Perikardit ÜK hastalarında CH'na göre daha sık görülür, CH'lı olgularda sıklıkla kolonik tutulumlu olanlarda görülür. Bunların dışında ileti bozuklukları ve perikardiyal tamponad oldukça nadir olup sınırlı sayıda vaka takdimleri şeklinde görülür (4,7,10,12).

Literatürde tariflenen kardiyak ileti bozuklukları sıklıkla komplet atrioventriküler (AV) blok olup bu komplikasyonu olan hastaların hepsinin ülseratif kolitli hastalar olduğu saptanmıştır. Ülseratif kolit ile komplet AV blok arasında etiyolojik açıdan net bir ilişki saptanmamış olmasına rağmen öncelikle vaskülitin muhtemel varlığının bu hastalarda ileti bozukluğuna sebep olabileceği öne sürülmüş, zira bu hastalarda sıklıkla eş zamanlı büyük damar arteritinin ve pulmoner vaskülitin var olduğu ve steroide iyi cevap verdiği bu teori için dayanak olarak gösterilmiştir (13-15). Literatürdeki sınırlı sayıdaki komplet AV bloklu hastaların hepsinin antiinflamatuvardan tedaviye iyi cevap vermeyip kalıcı pacemakere ihtiyaç duyduğu saptanmıştır. Ancak yine de vaka sayısı kısıtlı olduğundan ve myokarditi olup da ileti bozukluğu olmayan vakalarda kardiyak komplikasyonlar antiinflamatuvardan tedaviye iyi

cevap verdiği için öncelikle İBH'lı olgularda ritm problemi geliştiğinde öncelikle uygun İBH tedavisinin başlanması, geçici pacemaker takılması, İBH tedavisi başarılı bir şekilde tamamlandığı halde ritm probleminin devam etmesi durumunda kalıcı pacemaker takılması önerilmektedir (16).

İBH'lı olgularda pulmoner komplikasyonlarda bahsedildiği üzere tromboembolik komplikasyon riski normal popülasyona göre üç kat daha yüksek olup venöz tromboembolizm riski arterial embolizmden daha yüksektir. Vasküler komplikasyonlu İBH vakalarının %60'ında periferik ven trombozu saptanırken, mezenterik, portal, serebral ve kardiyak kavitelerde tromboz oldukça nadir de olsa görülebilmektedir. Literatürde sadece 5 İBH'lı olguda kardiyak trombus tariflenmiş olup bu vakaların 3 tanesinde trombus sağ atriumda bir tanesinde sağ ventrikülde ve bir tanesinde de sol ventrikülde saptanmıştır. Bu 5 olgunun hepsi de genç yaşta hastalar olup 4'ünde UK, birinde Crohn hastalığı mevcuttur. Bu vakalardan ikisinde trombotik olay kolektomi sonrası gelişmiş olup kolektomi sonrası mevcut tedavinin kesilmesi ile trombotik olayların tetiklenmesi arasındaki ilişki üzerine teoriler öne sürülmüştür (16-20). Bunun yanında arteryal tromboz sadece vaka takdimleri ile sınırlı olup abdominal aorta trombozu ve sonrasında parmak uçlarında iskemik değişiklikler ve amputasyon vakarları tariflenmiştir.

İBH'lı hastalarda normal hastalara göre artmış ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı riski mevcut olup bu artmış risk artmış CRP ve plasma CD40 ligand düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda artmış CRP ve CD40 molekülleri inflamasyon, tromboz ve vasküler remodellinge aracılık ederek aterosklerotik yolağı başlatırlar (21, 22).

KAYNAKLAR

- Tunç B, Filik L, Bilgiç F, et al. Pulmonary function tests, high-resolution computed tomography findings and inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2006;69:255-60.
- Herrlinger KR, Noftz MK, Dalhoff K, et al. Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission. *Am J Gastroenterol* 2002;97:377-81.
- Higenbottam T, Cochrane GM, Clark TJ, et al. Bronchial disease in ulcerative colitis. *Thorax* 1980;35:581-5.
- Camus P, Piard F, Ashcroft T, et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:151.
- Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:104-15.
- Garg K, Lynch DA, Newell JD. Inflammatory airway disease in ulcerative colitis: CT and high resolution CT features. *J Thorac Imaging* 1993;8:159-63.
- Weinberger SE, Peppercorn MA. Pulmonary complications of inflammatory bowel disease. *Uptodate* 2013.
- Sostegni R, Daperno M, Pera A. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2007;39:239-41.
- Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest* 2007;131:524-32.
- Rohtfuss KJ, Satnge EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12):4819-31.

11. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542-8.
12. Bansal D, Chahoud G, Ison K, et al. Pleuropericarditis and pericardial tamponade associated with inflammatory bowel disease. *J Ark Med Soc* 2005;102:16-9.
13. Ballinger A, Farthing MJG. Ulcerative colitis complicated by Wenckebach atrioventricular block. *Gut* 1992;33:1427-9.
14. Yassinger S, Adelman R, Cantor D, et al. Associations of inflammatory bowel disease and large vascular lesions. *Gastroenterology* 1976;71:844-6.
15. Maeder HU. The complete heart-block-an extraintestinal manifestation of ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 1996; 34:27-9.
16. Rahman M, Thekkudan J, Ionescu A. Spontaneous right atrial thrombus in a patient with Crohn's disease: an unusual right atrial mass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:664-5.
17. Canivet JL. Image of the month. Large thrombus in the right atrium in a patient with acute ulcerative colitis. *Rev Med Liege* 2003;58:461-2.
18. Sasvary F, Murin J, Duris I, et al. Intracavitory thrombosis-unusual complications in ulcerative colitis. *Bratisl Lek Listy* 1996;97:669-72.
19. Chin WW, Van Tosh A, Hecht SR, et al. Left ventricular thrombus with normal left ventricular function in ulcerative colitis. *Am Heart J* 1988;116:562-3.
20. Urgesi R, Zampaletta C, Masini A, et al. Spontaneous right ventricular thrombus in a patient with ulcerative colitis and protein C deficiency: a review with a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14:455-63.
21. Koutroubakis IE. Therapy insight: vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:266-72.
22. Hatoum OA, Binion DG. The vasculature and inflammatory bowel disease: Contribution to pathogenesis and clinical pathology. *Inf Bowel Dis* 2005;11:304-13.



Aşılama (1807), Louis Léopold Boilly (Wellcome Kütüphanesi, Londra)