

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Deri Bulguları

Ali İbrahim HATEMİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)'nın deri bulguları içinde en sık görüleni eritema nodozumdur, bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili olan bu durumun medikal tedavi ile gerilemesi mümkün olduğundan nadiren sorun yaratır. Pyoderma gangrenozum genellikle gastroenterolog ve dermatolog tarafından ortak olarak tedavi edilen yaygın ve refrakter formu anti-tümör nekrozis faktör (TNF) tedavisini gerektiren bir durumdur. İnflamatuvar bağırsak hastalığı seyrinde görülebilecek diğer deri bulguları ya da eşlik eden deri hastalıkları oldukça nadirdir.

Mukoza kaynaklı lezyonlarla birlikte ele alındığında mukokütanöz lezyonlar İBH'nın en sık ekstraintestinal bulgusu olarak tanımlanabilir. Hastaların %22-44'ünde mukoza ya da deri kaynaklı bulgular saptanabilir (1). Deri bulgularının bazları beslenme yetersizlikleri ile ilişkidir. Bunun yanında derinin granülomatöz hastalıkları (perianal, peristomal ya da perifistüller inflamatuvar lezyonlar), Crohn hastalığın oral tutulumu, eritema nodozum ve pyoderma gangrenozum da mukokütanöz lezyonlar içinde yer alır. Tablo 1'de bu bulguların sıklığı verilmektedir. İBH'da deri bulguları şu şekilde sınıflanabilir: ortak patogenez sonucu meydana gelenler, eşlik eden bulgular, reaktif bulgular (2).

ORTAK PATOGENEZ İLE MEYDANA GELEN DERİ BULGULARI

Bu grup içinde oral Crohn hastalığı ve metastatik Crohn hastalığı önemli bir yer tutar. Oral Crohn hastalığında dudaklar, gingivada ya da oral mukozada ödem görülebilir ve hasta ağrından yakınırlar, bazen bu durum hastanın oral almında azalmaya neden olabilecek kadar şiddetli olabilir. Fizik muayene ya da endoskopik işlem sırasında gingivada mukozada ya da damakta kaldırım taşı görünümü, ülserler ve nodüller saptanabilir, oral Crohn hastalığı sıklığı %8-9 olarak bildirilmiştir (3). Oral Crohn hastalığının spesifik bir tedavisi yoktur, Crohn hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar bu durumlarda da etkili olabilir.

Metastatik Crohn Hastalığı

Metastatik Crohn hastalığı deri ve subkütan dokuda meydana gelen histolojik olarak Crohn hastalığı ile benzer bulgular gösteren bir durumdur. Gastrointestinal sistem ile anatomik bağlantısı olmayan bölgelerde histolojik olarak Crohn hastalığı ile uyumlu olabilecek lezyonlar meydana geldiğinde metastatik terimi kullanılmaktadır, ancak bu terimin yerine ekstraintestinal Crohn hastalığı tabirinin kullanılması daha uygun olabilir. Metastatik Crohn hastalığı nadir bir durumdur

Tablo 1. İnflamatuvar bağırsak hastalığı deri bulguları

	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit
Metastatik hastalık	Nadir	-
Eritema nodozum	%4-6	%3
Pyoderma gangrenozum	%0.7	%2
Oral aftöz ülser	Sık	Sık
Kütanöz poliarteritis nodoza	Nadir	Nadir
Epidermolizis bulloza	Sık	Nadir

2 nolu referansdan modifiye edilmiştir.

(4). Ülserasyon plak papül ya da nodül gelişimi saptanabilir. Histolojik olarak kazeifikasyon göstermeyen granülamatoz bir inflamasyon ve perivasküler mikst tipte bir infiltrasyon saptanır (5). Ekstremitelerde, intertriginöz alanlarda, genital bölgelerde ya da yüzde görülebilir (4,6,7). Nadiren meme ya da kulakta ortaya çıkar. Bazı hastalarda lezyon üzerinde hafif bir hassasiyet mevcuttur ancak ağrısız da olabilir (1). Metastatik Crohn hastalığı ile bağırsak tutulumunun aktivitesi arasında ilişki yoktur, dolayısıyla medikal veya cerrahi olarak remisyonun sağlanması metastatik Crohn hastalığının da iyileşeceği anlamına gelmez (2). Metastatik Crohn hastalığı genellikle Crohn hastalığı tanısı almış kişilerde görülse de bunun aksi de mümkün değildir, hastaların %20'sinde Crohn hastalığı tanısından 2 ila 4 yıl önce metastatik Crohn hastalığı saptanabilmektedir (6). Metastatik Crohn hastalığının etiyopatogenezi hala aydınlatılmış değildir, çapraz-reaktivite ya da anti-jenik stimulusu yaratan maddelerin transportu gibi çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Ayırıcı tanısında deride granülamatoz reaksiyon yaratabilecek tüm hastalıklar sayılabilir, örnek olarak kütanöz sarkoidoz, mikobakteri enfeksiyonu, yabancı cisim reaksiyonu verilebilir. Kutanöz sarkoidozda epidermal ülserasyon nadirdir ve granünlere eşlik eden minimal lenfositik infiltrasyon saptanır. Enfeksiyon ajanlarının histolojik boyalar ile aranması ayırıcı tanıda rutin olarak yapılmaktadır. Bunun yanında kültür ile fungal ya da mikobakterial kronik infeksiyonların ekarte edilmesi gereklidir (1). Daha önce Crohn hastalığı tanısı olan bir kişide metastatik Crohn hastalığı tanısının daha kolay konacağı aşikardır. Tedavisi konusunda veri kısıtlıdır ve Crohn hastalığında kullanılan tüm ilaç grupları denenmiştir, infliksimabin etkili olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (8) medikal tedaviye dirençli vakalarda cerrahi debridman (9), hiperbarik oksijen tedavisi gibi yöntemler denenmiştir (1).

REAKTİF LEZYONLAR

İBH'da en sık görülen deri bulgusu eritema nodozumdur (Resim 1). Sıklığı %4-6 olarak bildirilmektedir. Crohn hastalığında ülseratif kolite nazaran daha sık görülmektedir. Yine genç yaşlardaki kadınlarda daha siktir. Özellikle alt ekstremitelerin ekstensor yüzlerinde ortaya çıkarlar (10). Lezyonlar kırmızı ya da mor renkli olabilir, yüzeyden kabarık nodüller şeklindedirler, başlangıçta ağrılı olabilirler. Eritema nodozumun hastalık aktivitesi ilişkisi ve İBH'nın tedavisi ile gerilediği bilinmektedir. (11). Ortadan kalkmaları zaman alsa da skar bırakmazlar. Biyopside nonspesifik bir pannikülit tablosu saptanır, ancak günlük pratikte İBH tanısı olan bir hastada eritema nodozum tanısı için biyopsi alınması gereklidir.



Resim 1. Eritema nodozum

Pyoderma Gangrenozum

Pyoderma gangrenozumun immun sistemin disregülasyonu ile meydana gelen bir deri reaksiyonu olduğu düşünülmektedir (2). Pyoderma gangrenozum vakalarının %20-30'unda İBH mevcuttur, bununla birlikte İBH vakalarında pyoderma gangrenozum görülme sıklığı oldukça düşüktür, ülseratif kolitte daha sık olmakla beraber İBH'da genel insidansı %0.6-2.2 olarak bildirilmektedir (2). Ağır aktiviteli ve kolon tutulumu olan İBH'da daha sık görülür (12). Klasik pyoderma lezyonu alt ekstremitede sıkılıkla tibia sırtında saptanır (Resim 2). Başlangıçta papül ya da fluktuasyon veren bir nodül şeklinde başlayarak ülserli bir lezyon halini alır, lezyondan alınan pürulan materyelin kültürü sterildir. Atipik pyoderma gangrenozum üst ekstremitede yüzde yerleşebilir hemoraji, ateş, myalji, bül gelişimi bildirilmiştir (13). Pyoderma gangrenozumun özel bir formu postoperatif dönemde stoma etrafında görülür, pe-

riostomal pyoderma gangrenozum olarak adlandırılan bu durumun paterji fenomeni ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (14). Periostomal pyoderma gangrenozum operasyondan sonraki dönemde geniş bir zaman yelpazesinde meydana gelebilir ve bağırsağın aktivite ile ilişkili değildir. Pyoderma gangrenozum lezyonu küçükken lokal kortikosteroid ile tedavi edilebilir ancak genellikle inatçı ve tedavisi güç bir durumdur, paterji fenomeni nedeniyle debridmandan kaçınmak ve klasik deri ülseri lokal tedavisi uygulanması önerilmektedir. Özellikle yaygın ve refrakter pyoderma gangrenozum tedavisinde anti-TNF tedavi uygulanması sıkılıkla gereklidir. İnfliksimab ve adalimumab'in pyoderma gangrenozum tedavisinde etkin olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (15,16). Bunun dışında siklosporin, mikofenolat mofetil, azatiopürin ve metotreksat da tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (13). Lokal tacrolimusun da etkili olabileceği bildirilmiştir (12).

Pyostomatitis Vejetans

Pyostomatitis vejetans püstül ve ülserasyonlar ile karakterizedir, dudaklarda ve bukkal mukozada görülür, nadir görülen bir durumdur, İBH tedavisinin yanında lokal kortikosteroid uygulanması gerekebilir, rekürens olabilir, anti TNF blokerleri bu durumda da kullanılabilir (2).

EŞLİK EDEN DİĞER HASTALIKLAR/SENDROMLAR

Kütanöz Poliarteritis Nodoza

Kütanöz poliarteritis nodoza yine nispeten nadir görülen bir durumdur, Crohn hastalığı ile birlikteliği 20'den az vakada bildirilmiştir (17). Retiküler dermis ve subkutan dokuya tutar. Alt ekstremitede ortaya çıkan ağrılı bir nodül şeklinde prezente olabilir, ayırıcı tanısında eritema nodozumdan ayırmada eksizyonel biopsi gereklidir, histolojik olarak lokalize perivasküler inflamasyonun görüldüğü panarteritis saptanır. Kütanöz poliarteritis nodaza vakalarının ancak %10'unda İBH saptanır. Patogenezin immunkompleks ilişkili olduğu düşünülmektedir (1).

Nekrotizan Vaskülit

Nekrotizan vaskülit diğer bir kütanöz vaskülit formudur. Baçaklar sık tutulur, palpable purpura önemli bir bulgudur, hastalığın ilerlemesi ile ülserasyon ve gangren gelişimi meydana gelebilir. Histolojik olarak nötrofil infiltrasyonu postkapiller venüllerde endotel genişlemesi saptanabilir (2).



Resim 2. Pyoderma gangrenozum (alt ekstremité)

Edinsel Epidermolyzis Bulloza

Edinsel epidermolyzis bulloza İBH ile birlikteliği nadir görülen diğer bir kronik otoimmün hastalıktır. Subepidermal bülülerin meydana geldiği bu durum travmaya maruz kalan alanlarda özellikle el ve ayaklarda skar gelişimine yol açar (2).

İmmun Trombositopenik Purpura

İmmun trombositopenik purpura otoimmun kaynaklı trombosit yıkımı ile karakterize bir durum olup deride petesi ve purpura yaratır, bunun yanında epistaksis ve gastrointestinal sistem kanaması ile prezente olabilir. Ülseratif kolit ile sıklığı %0.1-0.4 olarak verilmektedir, Crohn hastalığı ile birlikteliği vaka sunumları şeklinde bildirilmiştir (2).

Liken Niditus

Liken niditus asemptomatik ve selim bir durumdur, iğne başı şeklinde deri renginde papüller ile karakterizedir, İBH'na eşlik edebileceği gibi bir öncü bulgu da olabilir. Histolojisini-

de granülomatöz bir inflamasyon saptanır, Crohn hastalığı tedavisi için kullanılan budesonid ile deri lezyonlarında gerileme olduğu bildirilmiştir (18).

Sweet Sendromu

Akut nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu) ateş ve nötrofilin eşlik ettiği aniden ortaya çıkan ağrılı eritemli lezyonlar ile karakterizedir, papül nodül ya da plak meydana gelebilir. Lezyonlar asimetrik olarak ellerde kollarda üst abdomende ense boyun ya da yüzde meydana gelebilir. Genellikle akut faz yanıtının olduğu görülür, histolojik olarak vaskülitin eşlik etmediği bir nötrofil infiltrasyonu söz konusudur. Sistemik hastalıklarla ilişkili olabilen bu sendrom Crohn hastalığı ile de ilişkili olabilir ancak oldukça nadirdir (19).

Sonuç olarak inflamatuvar bağırsak hastalığının deri bulguları eritema noduzum dışında nadirdir, tedavilerinde spesifik bir ilaçtan çok primer hastalıkta kullanılan medikal tedavi seçenekleri kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Siroy A, Wasman J. Metastatic Crohn disease: a rare cutaneous entity. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:329-32.
2. Thrash B, Patel M, Shah KR, et al. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:211.e1-33.
3. Plauth M, Jenss H, Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:29-37.
4. Lebwohl M, Fleischmajer R, Janowitz H, et al. Metastatic Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:33-8.
5. Burns AM, Walsh N, Green PJ. Granulomatous vasculitis in Crohn's disease: a clinicopathologic correlate of two unusual cases. *J Cutan Pathol* 2010;37:1077-83.
6. Palamaras I, El-Jabbour J, Pietropaolo N, et al. Metastatic Crohn's disease: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1033-43.
7. Albuquerque A, Magro F, Rodrigues S, et al. Metastatic cutaneous Crohn's disease of the face: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:954-6.
8. Guest GD, Fink RL. Metastatic Crohn's disease: case report of an unusual variant and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1764-6.
9. Rajpara SM, Siddha SK, Ormerod AD, et al. Cutaneous penile and perianal Crohn's disease treated with a combination of medical and surgical interventions. *Australas J Dermatol* 2008;49:21-4.
10. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:281-93.
11. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: a prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:29-34.
12. Chiba T, Isomura I, Suzuki A, Morita A. Topical tacrolimus therapy for pyoderma gangrenosum. *J Dermatol* 2005;32:199-203.
13. Muñoz PS, Ugidos AF, Montiel PM, et al. Atypical pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. A severe diagnostic challenge. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:585-7.
14. Keltz M, Lebwohl M, Bishop S. Peristomal pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1993;27:360-4.
15. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505-9.
16. Fonder MA, Cummins DL, Ehst BD, et al. Adalimumab therapy for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *J Burns Wounds* 2006;5:e8.
17. Komatsuda A, Kinoshita K, Togashi M, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa in a patient with Crohn's disease. *Mod Rheumatol* 2008;18:639-42.
18. Boyne MS, Dye KR. Crohn's colitis and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Postgrad Med J* 2000;76:299-300.
19. Catalán-Serra I, Martín-Moraleda L, Navarro-López L, et al. Crohn's disease and Sweet's syndrome: an uncommon association. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:331-7.