

Ülseratif kolit zemininde anemi: Bazen farklı düşünmek gerekir

Anemia in a patient with ulcerative colitis: We should sometimes think outside the box

Öykü TAYFUR YÜREKLİ¹, Naciye Şemnur BÜYÜKAŞIK², Fatma Ebru AKIN², Sedef KURAN³, Orçun YALAV⁴, Osman ERSOY¹

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Ankara
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ³Gastroenteroloji Bilim Dalı, ⁴Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Adana

Ülseratif kolit hastalarında en sık anemi nedeni demir eksikliği olmakla birlikte vitamin eksiklikleri, kullanılan immünsupresiflere bağlı anemi de görülebilir. Otoimmün hemolitik anemi eritrositlere karşı üretilen otoantikörler sonucu gelişen nadir bir hastalıktır. İdiyopatik veya sekonder olabilir (lenfoproliferatif hastalıklar, sistemik lupus eritematozus, ülseratif kolit, enfeksiyon, tümörler). İnflamatuvar barsak hastalığı zemininde otoimmün hemolitik anemi tedavisi genellikle zor olan bir durumdur.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit, otoimmün hemolitik anemi, splenektomi

Anemia in ulcerative colitis is most frequently caused by iron deficiency. Vitamin deficiencies and immunosuppressive therapy may also play a role in the etiology of anemia. Autoimmune hemolytic anemia is a rare disorder that develops in response to autoantibodies against erythrocytes. It can be either idiopathic or secondary (lymphoproliferative disorders, systemic lupus erythematosus, ulcerative colitis, infections, tumors). Autoimmune hemolytic anemia treatment in patients with inflammatory bowel disease usually presents a challenge.

Key words: Ulcerative colitis, autoimmune hemolytic anemia, splenectomy

GİRİŞ

Ülseratif kolit hastalarında en sık anemi nedeni demir eksikliği olmakla birlikte vitamin eksiklikleri, kullanılan immünsupresiflere bağlı anemi de görülebilir. Otoimmün hemolitik anemi (AIHA) eritrositlere karşı üretilen otoantikörler sonucu gelişen nadir bir hastalıktır. İdiyopatik veya sekonder olabilir [lenfoproliferatif hastalıklar, sistemik lupus eritematozus (SLE), ülseratif kolit (ÜK), enfeksiyon, tümörler]. İnflamatuvar barsak hastalığı zemininde otoimmün hemolitik anemi tedavisi genellikle zor olan bir durumdur.

OLGU SUNUMU

Yirmibeş yaşında erkek hasta kanlı, mukuslu dışkılama şikayetiyle başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde belirgin patoloji yoktu. Yapılan rektosigmoidoskopide rektumda mukoza damar ağrı kaybolmuş, granüler, dokunmakla frajil, üzeri beyaz eksudalı ülserler mevcuttu. Patoloji kronik aktif rektit olarak raporlanan hasta şiddetli periferik artiriti de olması nedeniyle yatırıldı. Yapılan kolonoskopide transvers kolon distalinden itibaren submukozal damar ağrı kaybolmuş, mukoza granüler, dokunmakla frajildi. Patolojisinde çok sayıda kript abseleri ve yoğun lenfop-

lazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu izlendi. 40 mg/gün dozunda steroid başlanan hastanın artrit semptomları gerilemeyince 60 mg/gün dozuna çıkıldı. Meselazin tedavisi salazopirin (SLZ) ile değiştirildi. Dışkılama sayısı gerileyen ve artrit geçiren hasta SLZ 3x2 tb ve steroid dozu azaltılarak taburcu edildi. Haziran 2013-Kasım 2014 arası SLZ ile klinik olarak stabil seyretti. Kasım 2014'te kanlı, mukuslu ishal ve senkop hikayesi ile başvurdu. Bakılan hemoglobin: 5.1 beyaz küre: 18.600, albumin düzeyi: 2.95 sedim >120, C-reaktif protein: 18.4 idi. Yatırılan hastada senkop nedeniyle transfüzyon planlanırken kan bankası tarafından cross-match yapılmadığı iletildi. Bunun üzerine bakılan laktat dehidrogenaz (LDH): 774, direkt ve indirekt Coombs pozitif, retikülosit oranı %20, haptoglobin <5 olarak saptandı. Hematoloji bölümüne danışılan hastada otoimmün hemolitik anemi (AIHA) düşünüldü ve etken olabileceği için SLZ kesildi. 1 mg/kg'dan steroid başlandı. 10. günde hemoglobin düzeyi hafif de olsa yükselmeye başladı, LDH geriledi ve hasta taburcu edildi. İzlemede steroid dozu yaklaşık 2. ayda 16 mg/güne düştü. Bu dozda inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) alevlenmesi oldu. Bakılan Coombs'lar halen pozitif olduğu için hastanın steroid dozu tekrar yükseltildi ve azathiopurin tedavisi

İletişim: Öykü TAYFUR YÜREKLİ
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara
Tel: +90 (0 312) 291 25 25-4645 • E-mail: oykutayfur78@yahoo.com

Geliş Tarihi: 23.05.2016 • **Kabul Tarihi:** 10.07.2016

başlandı. Tedavinin 1. haftasında tekrar İBH alevlenmesi oldu. Hematoloji bölümü önerisiyle pulse steroid başlandı. Daha sonra tedavisine memleketinde devam etmek isteyen hastaya burada takip eden bölümce hastalık aktivitesi ile AİHA aktivitesi korele olduğu düşünülerek infliksimab tedavisi verildi. Ancak tedaviye yanıt vermeyen hastada total kolektomi + ileal poş anal anastomoz (İPAA) + splenektomi yapıldı. Hasta şu anda hemoliz bulguları olmadan klinik olarak stabil bir şekilde takibine devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Otoimmün hemolitik anemi (AİHA) eritrositlere karşı üretilen otoantikörler sonucu gelişen nadir bir hastalıktır. İdiyopatik veya sekonder olabilir (lenfoproliferatif hastalıklar, sistemik lupus eritematozus (SLE), ülseratif kolit, enfeksiyon, tümörler). Yavaş gelişebileceği gibi ani başlangıçlı fulminant seyirli de olabilir. İlk basamak tedavi 1-1.5 mg/kg/gün dozunda prednisonudur. Yanıt genellikle 2. haftada görülmeye başlanır. 3. haftada halen hemolizde azalma görülmediyse steroid yanıtı kabul edilir. Steroid azaltılmasının yavaş yapılması, hastaların en az 3-4 ay steroid alması önerilir. Yanıt oranı %70-85 arasındadır. Fakat ilaç kesildiğinde hastaların ancak 1/3'ü remisyonda kalabilir. Geleneksel olarak steroid yanıtı veya idame tedavisinde >10 mg/günden fazla steroid ihtiyacı olan hastalar ve çok sayıda relaps görülen hastalara splenektomi önerilir. Sekonder AİHA'lerde splenektominin başarı şansı daha düşüktür. CD20 antijenini hedefleyen monoklonal bir antikör olan rituksimab giderek daha fazla kullanılmaktadır. İmmünesupresif ilaçlardan azathiopurin (AZA) ve siklofosamid ile yanıt oranı %40-60 arasındadır.

İBH birlikteliği ile AİHA daha çok ülseratif kolit (ÜK) ile bildirilmiştir. Farklı patogenetik mekanizmalar öne sürülmekle birlikte en çok üzerinde durulan mekanizma antijenik çapraz reaksiyondur. Buna göre eritrositlerden kaynaklanmayan antijenik materyalin inflame mukozadan emilmesiyle eritrosit antijenine çapraz reaksiyon gösteren

antikör üretimi olduğu düşünülmektedir. Ancak kolektomi sonrası ortaya çıkan AİHA vakaları da bildirilmiştir. Bu da bu iki otoimmün olayın farklı klonlara bağlı geliştiği hipotezini desteklemektedir (1). Yunanistan'dan yapılan referans çalışmasında ise 302 ÜK hastasının 5'inde AİHA saptanmıştır (%1). Bütün hastalarda aktif kolit anında AİHA gelişmişken sulfasalazine bağlı 1 hasta daha tanımlanmıştır. Yine hastaların %2'sinde hemoliz bulgusu olmadan Coombs pozitifliği mevcutmuş (2). Literatür incelendiğinde 50 kadar rapor edilmiş vaka olduğu görülebilir. Bu vakaların çoğu zaten ağır kolit semptomları nedeniyle AZA tedavisi almakta olan hastalar olup sulfasalazine ile de vaka raporları mevcuttur (3,4). Literatürde AZA yanıtı Crohn hastasında infliksimab tedavisinin 1. yılında Coombs pozitif hemolitik anemi gelişmiş. Bu hastaya hastalık aktivitesi nedeniyle restoratif proktokolektomi yapılmış. Cerrahi sonrası steroid ve AZA kesilebilmiş ve AİHA tekrarlamamış (5). Steroid direnci nedeniyle AZA alan 26 yaşında sol tip ÜK hastasında gelişen AİHA'ye ise infliksimab ile iyi yanıt alınmıştır. Bunu mukozal iyileşme sonucu antijenik uyarının ortadan kalkmasına bağlamışlar. 1 yıl sonunda Coombs pozitifliği devam etmesine rağmen hemoliz bulgusu yokmuş (3). Eş zamanlı ÜK ve AİHA tanısı alan bir hastada ise steroid, AZA tedavisi başarısız olduktan sonra (steroid bağımlı) olog kemik iliği nakli yapılmış. AZA ve steroid tedavisi kesilebilen hastada nakilden sonraki 24. ayda tedavisiz remisyona sağlanmış (6).

Sonuç olarak İBH, özellikle ÜK ile birlikte görülen AİHA hastalarında ilk basamak tedavi olarak steroid tek başına veya AZA ile kombine olarak öneriliyor. Ancak bu tedavi başarısız olursa tedavi seçenekleri konusunda fikir birliği yok. Bazı otörler kolektomili veya kolektomisiz splenektomi önerirken bazıları da özellikle ciddi kolonik hastalık yoksa splenektominin faydasız olacağını savunuyor.

Özetle İBH zemininde ciddi anemi bulunursa anemi hastalık aktivitesine bağlı olabileceği gibi özellikle aktif hastalık varlığında biraz kalıpların dışında düşünülmeli ve AİHA de gelişmiş olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alonso MJ, Yebra M, Pereira F, et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with ulcerative colitis arising after colectomy. *Rev Esp Enferm Dig* 1994;85:277-80.
2. Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustskaki M, et al. Autoimmune hemolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1872-4.
3. Leo Carnerero E, Aoufi S, Montero Cuadrado I, et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with ulcerative colitis: response to infliximab. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2370-1.
4. Teplitsky V, Virag I, Halabe A. Immune complex hemolytic anemia associated with sulfasalazine. *BMJ* 2000;320:1113.
5. Rispo A, Musto D, Tramontano ML, Castiglione F. Surgery-induced remission of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis* 2013;7: e5045.
6. Yu LZ, Qian S, Hong M, Liu P, Li J. A case of Ulcerative Colitis Associated with Autoimmune Hemolytic Anemia Successfully Treated With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 2302-4