

# Kollajenoz Kolit ve Salazopirin Tedavisi

## COLLAGENOUS COLITIS AND SALAZOPYRINE TREATMENT

Prof.Dr.Ömür GÖNEN, Prof.Dr.Tahir E.PATIROĞLU, Dr.Cengiz UTAŞ,  
Dr.Olcay KANDEMİR, Doç.Dr.Mehmet YÜCESOY

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Patoloji ABD, KAYSERİ

### ÖZET

*Kollajenoz kolit ilk kez 1976 yılında Lindström tarafından tanımlanmış; kronik sulu diyare, karın ağrısı ve kalın barsakta yüzey epiteli altında kollajen birikimi ile karakterize klinikopatolojik bir antitedir. Hastalık orta ve ileri yaşlarda, daha çok kadınlarda görülmekte, kronik, kansız, günde yirmiye ulaşabilen sulu ishal ile seyretmekte ve kramp şeklinde karın ağrıları yanında bazen bulantı, kusma, kilo kaybı tabloya eşlik edebilmektedir. Son iki yılda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü'nde takip edilen yedi kollajenoz kolitis olgusu sunularak bulgular ve salazopirin tedavisine cevabı tartışılmıştır. Kronik ishalleri hastalarda kollajenoz kolitin klinik ve patolojik değerlendirmede akla gelmesi ve bu hastalardan rektoskopik mukozal görünüm normal oba dahi rektal biyopsi alınarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.*

Anahtar Kelimeler: Kollajenoz kolit, Salazopirin tedavisi

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992, 3: 32-36

### SUMMARY

*Collagenous colitis first described by Lindstrom; is a clinicopathologic entity characterized by chronic watery diarrhea, crampy abdominal pain and deposition of collagen beneath the surface epithelium of the large intestine. It was described by Lindstrom in 1976. The patients are predominantly middle-aged and elderly women with chronic watery diarrhea. They may have up to 20 bowel movements per day. Colicky abdominal pain, nausea, vomiting and weight loss may be accompanying features. We reported and discussed the clinical and pathologic aspects and response to salazopyrine treatment of seven cases of collagenous colitis. It was concluded that even if the rectoscopic mucosal view is normal, collagenous colitis should be thought in differential diagnosis and rectal biopsy must be performed to patients with chronic diarrhea.*

KeyWors: Collagenous colitis, salazopyrine treatment

Turk J Gastroenterol hepatol 1992, 3: 32-36

Lindström 1976 yılında, sulu ishal ve karın ağrıları olan bir hastanın kolon mukozası yüzey epiteli

Geliş Tarihi: 28.10.1991

Kabul Tarihi: 30.12.1991

Yazışma Adresi: Prof.Dr. Ömür GÖNEN  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları, Patoloji ABD, KAYSERİ

Bu çalışmadaki ilk 4 olgu VIII. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi'nde takdim edilmiştir. Samsun, 24-28 Ekim 1989.

altında kalınlaşmış bir kollajen bant bulunmasını "kollajenoz kolit" adıyla rapor etmiştir (1). Etiyoloji ve patogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamış olan bu histopatolojik antite hakkında literatürde yüzden fazla olgu bildirilmiş ve son yıllarda klasik kitaplara da girmiştir (1,5). Hastalık orta ve ileri yaşlarda, daha çok kadınlarda görülmekte; kronik, kansız, günde yirmiye ulaşabilen sulu ishal ile seyretmekte ve kramp şeklinde karın ağrıları yanında bazen bulantı, kusma, kilo kaybı gibi belirtiler tabloya eşlik edebilmektedir (3,7).

Tablo 1. Hastalarımızın Klinik ve Laboratuvar özellikleri

Olgu	Yaş	Cins	Şikayet ve Süresi	Baryumu ÖMD Baryumla İ.Barsak g.	O.Parazit (3 Kez) ve Gaita Kültürü	Üst GIS		İlave Hastalık
						Endoskopisi ve Duodenal Biyopsi	Reklosig- moidoskopik Muko/al Görünüm	
1	32	K	2 yıldır ishal ve karın ağrısı	N	PG,NGF,K: Salmonella paratifo B, K:NG	N	Mukoza ödemli granü- ller yer yer yüzeysel hemoraji K:N	Psoriasis t P U V A tedavisi
2	53	K	İshal,kann ağrısı 15 ay	N	PG,NGF	N	N K:N	Tip II Diätstes mellitus Hipertan- siyon
3	48	K	İshal,kamı agnsı 15 gün	—	PG,NGF	—	Vasküler yapılar da hali! silinme	—
4	46	K	İshal, 10 gün	—	PG,NGE	—	Mukoza hafif ödemli, granitler, sıbmukozal pteşi N	Hipertansiyon
5	32	E	İshal,3 aydır 1 yıl önce 3 ay	N	PG,NGF	N	N,K:N	—
6	24	E	İshal, 2 yıldır	N	PG,NGE	N	N, K:N	—
7	37	K	İshal,kann ağrısı 3 aydır	N	PG,NGF	N	N, K:N	—

N: Normal, K: Kontrol, PG: Panzıl görülmedi; NGF: Normal gaita Horası

Bu çalışmada Eriyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü nde 1989-1990 yılları arasında takip edilen yedi kollajenöz kolit olgusu sunulurak bulgular tartışılmıştır. Hastalarımızda gaitanın mikrobiyolojik ve parazitolojik incelemeleri özellik göstermemekte olup, gaitada gizli kan negatif idi. Biyokimyasal tetkikler, tiroid fonksiyon testleri, Salmonella ve Brusella grup agglütinasyonları, ASO, CRP, Romatoid Faktör (RF), Antinükleer antikor (ANA), abdominal ultrasonografi bulguları normal sınırlarda bulundu. Üç ve dördüncü hastalara yapılamamakla birlikte diğer beş hastada özofagogastroduodenoskopi, duodenal biyopsi örnekleri, baryumlu ince barsak ve çift kontrast kolon grafileri normaldi. Hastaların hiçbirinde yakın tarihte antibiyotik veya laksatif kullanım hikayesi yoktu. Üçüncü olgu dışındaki hastalarımızın hepsine 4 g/gün Salazopirin tedavisi 3 ay süre ile uygulandı. Klinik semptomlar tamamen düzeldi. Hastalarımızın bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

### Histopatolojik İnceleme

Hastaların tamamında rektal biyopsi örnekleri 8-10 cm'den orta rektal valv üzerinden endoskopik forseps ile alındı. Biyopsi örnekleri %10'luk nötral formalinde tespit edildi, rutin doku takibine alındı

ve yaklaşık 6 mm'lik kesitler yapılarak Hematoksi-len-Eozin, PAS, VonGieson, Masson trikrom ve gümmüşleme ile boyandı.

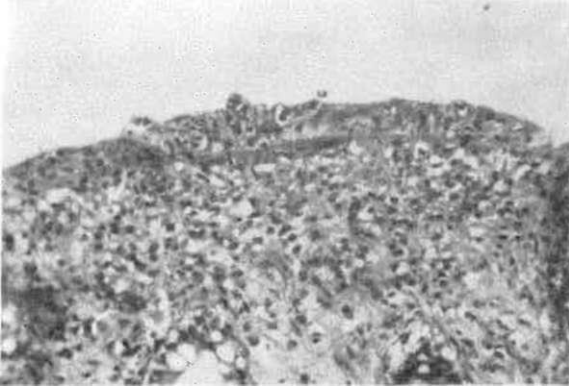
Tedavi öncesi ve sonrasında sonuçlar 4 ayı yünden değerlendirildi.

### Tedaviden Önce

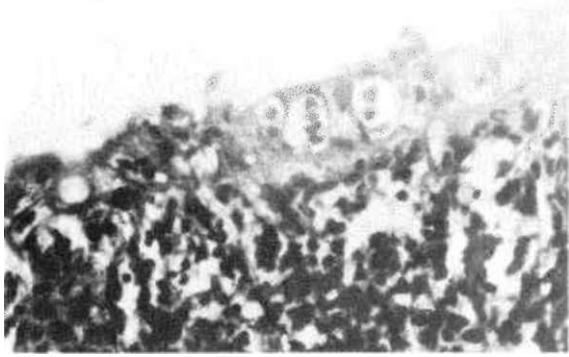
**1. Subepitelyal Kollajen Tabakası:** Preparatlar rutin HE ile boyandığında yüzeysel epiteli altında yer yer kalınlaşan eozinofilik hiposellüler, fibrotik bant izlendi. Kalınlığı 10-40 p. arasında değişmekte, ortalama 15 u idi (Şekil 1). Epitelin döküldüğü sahalarda lamina propria üzerinde çıplak kollajen bandı görüldü (Şekil 2). Tip I kollajeni boyayan M.trikrom ile subepitelyal kollajen tabakası mavi yeşil renkte bant tarzında, Tip III kollajeni boyayan retikülin boyası ile sadece bazal membran boyanarak 0.4-3'u kalınlıkta bütün vakalarda kollajen depolanmasından ayrı olarak gösterildi. Bu ölçümler screw micrometer ile ışık mikroskopunda yapıldı.

**2. Yüzeysel Epiteli:** Yedi vakanın 3'ünde çoğu sahadada, 2 vakada yer yer dökülmüş olup, 2 vakada dökülme çok hafifti. 4'ünde polarite bozulmuş, 2 tanesinde sıralanma artmıştı. 4 vakada epitel içinde İti-habi hücre infiltrasyonu görüldü. 3 vakada yüzeysel epiteli basıklaşmış, 3 tanesinde münin miktarı azalmış

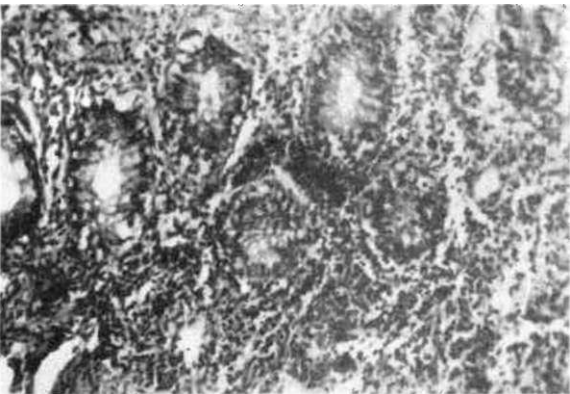
ve yer yer nukleuslarda piknoz ve karyoreksis dikkati çekmişti. Epitelin ayrıldığı bir sahada proteinöz materyal birikimi izlendi (Şekil 3).



Şekil 1. İkinci olguda yüzey epileli altımla eozüofilik lipose-lipil kollajen bandı ve lamina propriada illilabi hücre artışı izlenmektedir (H-E, 160X).

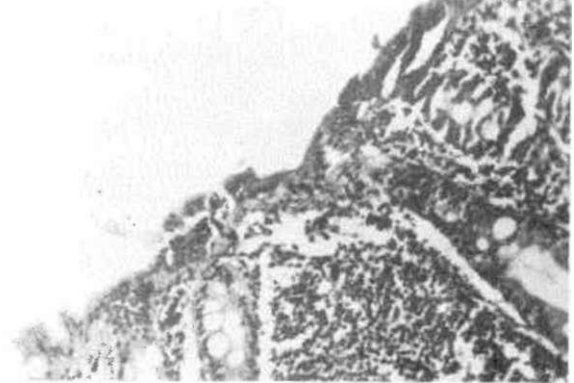


Şekil 3. İkinci olguda kutuplaşması bozulmuş, yüzey epileli içinde nötrofil lökositler ve kollajen bandı içinde kılcal damar kesitleri görülmektedir (H-E, 400 X).

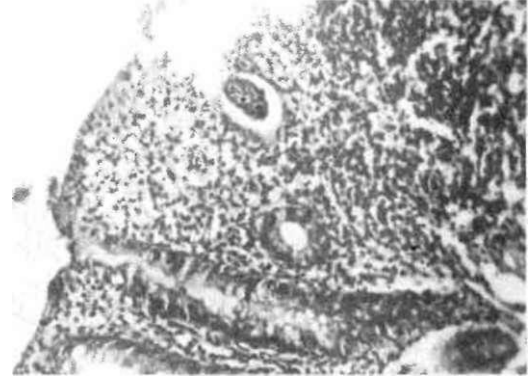


Şekil 5. Üçüncü olguda lamina propriada yer yer bezleri manşon tarzında saran yoğun ilthaba hücre infiltrasyonu (H-E, 160 X).

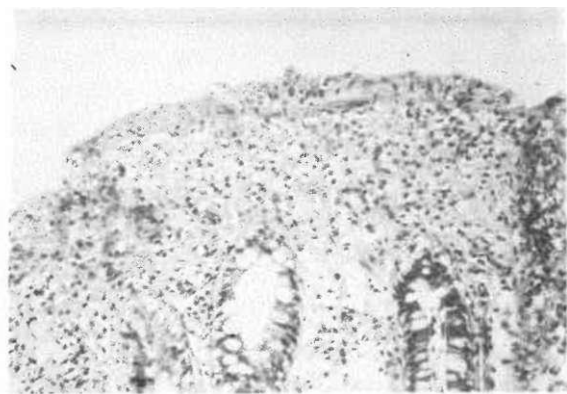
3. Kripler: Vakaların beşinde kripler genellikle iyi olmamakla birlikte bazılarında hafif uzama mevcuttu. Bunların iki tanesinde müsün muhtevası bir



Şekil 2. Birinci olguda dökülmüş olan yüzey epileli altında yer yer çaplak kollajen bandı görüüyor. Lamina propriada mononükleer hücrelerin olduğu illilabi hücre infiltrasyonu ve kriplerde uzama mevcuttur (H-E, 400 X).



Şekil 4. Birinci olguda lamina propriası yoğun olarak illilabi yuvarlak hücre ile iufillro bir sahada kripi absesi (H E, 160 X).



Şekil 6. Yüzey epileli içerişide PNI infiltrasyonu ve 10-12 mm kalınlıkta kollajen tabakası izlenmektedir. Lamina propriada lenfosit infiltrasyonu (Masson\_Trikrom 2000 X).

miktar azalmış. 2 vak'ada tek tük kript apsesi görüldü (Şekil 4). Salmonella enfeksiyonu ile beraber kollajenöz kolit tanısı konulan 1. vak'ada kripter uzamış, iltihabi hücrelerin yoğunlaştığı sahalarda bazı bezler parçalanmıştı ve bez epitellerinde mitotik aktivite dikkati çekti.

4. **Lamina Propria:** Vak'aların beşinde daha yoğun olmakla birlikte hepsinde de çoğunluğu lenfosit tarzında mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu izlendi. 4 vakada lenfosit ve nötrofillere ilaveten plazma hücresi ve mast hücreleri artışı dikkati çekti. 3 hastada iltihabi infiltrasyon muskularis mukoza içerisine kadar ilerlemekte idi. 4'ünde ekstrasvaze eritrositler ve yer yer ödem mevcuttu (Şekil 5).

### Tedavi Sonrası Değişiklikler

Vak'aların 6'sında tedaviden sonra tekrar biyopsi alındı. Aynı zamanda salmonella paratifo B enfeksiyonu geçirmiş olan 1.vakada antibiyotik ve salazopirin tedavilerinden sonra hiç şikayeti kalmamış, bir ay sonra tekrarlanan biyopsisinde bulgular yatışmış olarak devam ediyordu. Bu vakada tedaviden önce 40 u olan kollajen tabakası 15 u kadar incelmışti. Yüzey epiteli rejenere olmuş, yer yer birkaç sıralı idi ve iltihabi hücre infiltrasyonları meydana gelmişti. Kriptlerde biraz uzama mevcut, lamina propriada iltihap hücreleri azalmış, lenfosit, nötrofil, plazma hücreleri ve bir sahada ekstrasvaze eritrositler görüldü. Kontrol biyopsisi yapılan diğer vakalarda da subeptelyal kollajen tabakası incelmışti, kalınlıkları normal ya da normale yakındı. Yüzey epiteli hepsinde rejenere olmuş, kript değişiklikleri tamamen düzelmışti. Yüzeyde iltihap ve ödem devam ediyor, ikisinde ise tamamen normale dönmüştü.

### TARTIŞMA

Kollajenöz kolitin farklı bir antite olarak tanımlanabilmesi için kolorektal biyopsilerde subeptelyal kollajen tabakasının normal sınırların üzerinde olması gerekmektedir. Bu kalınlaşma normal bireylerde ve diğer kolon hastalıklarında görülmeyip, kollajenöz kolit'e spesifik bir değişikliktir (10). Histopatoloji uzmanlarının çoğunluğu kollajen tabakasını kolaylıkla normal veya kalınlaşmış olarak değerlendirebilmektedir (10). Bogomoltz ve ark (1) 30 normal bireyde rektum biyopsilerinde kollajen tabakasını 4.6-6.9 u, Gledhill ve Cole (8) 10 otopsi materyalinde 3 u kalınlıkta bildirmişlerdir. Van der Oord ve ark (15) 200 normal, 104 infalamutar barsak hastalığı ve 260 diğer kolon hastalığı olan 564 rektal biyopside kollajen tabakasının kalınlığını 0.4-4.6 p. arasında bulmuşlardır.

Kalınlaşmış subeptelyal kollajen tabakası esas olarak tip I ve tip III kollajenden meydana gelmiştir (9). Normal bazal membran bu tabaka üzerindedir, tip IV kollajen, fibrinektin ve lamimin ihtiva etmektedir ve PAS pozitif boyanarak kollajen tabakasından ayrı olarak gösterilebilir. İmmunglobulin, kompleman, albumin ve amiloid gibi herhangi bir madde birikimi gösterilememiştir (6,9,14). Vakalarımızın hepsinde bazal membran PAS (+) boyandı ve normaldeki gibi olup subeptelyal kollajen tabakası hem M.trikorm hem de gümüşleme ile pozitif boyandı.

Kollajenöz kolitin etyolojisi henüz bilinmemektedir ve çeşitli teoriler ile sürülmektedir. Enfeksiyöz, iskemik, toksik ve otoimmün nedenler üzerinde durulmuştur (2). Daha çok orta ve ileri yaş kadınlarda görülmesi, tiroid hastalıkları, diabetes mellitus, atrofik gastrit, kronik hepatit, inflamatuvar artropati, primer billier siroz gibi hastalıklar ile beraberliği, çöliak hastalığı ile histolojik paralelligi, otoimmün mekanizmaların etyolojide rol oynayabileceğini düşündürmektedir (2).

Kollajen bant, oluştuktan sonra senelerce sebat edebilir. Kollajen tabakasının kalınlığı ile diyarenin şiddetli arasında bir ilişki kurulamamıştır (2). Kollajen bantın kalınlığında azalma veya artma olabilmekle birlikte tamamen de kaybolabilir. Spontan düzelmeler olabileceği gibi (3,18), antienflamatuvar tedaviye de cevap alınabilir (4,9,17). Klinik ve histolojik cevaplar arasında bir korelasyon bulunamamıştır (16).

Vak'alarımızın dördüncüsü, endoskopik muayenede mukoza tamamen normal görünmekteydi. Diğer üç hastada ise; mukozada ödem, hafif granüler görünüm, vasküler yapılarda silinme veya yer yer mukoza altında peteşi tarzında kanama odakları gözlemlendi. Bu üç vak'anın ülseratif kolit ile endoskopik olarak bazı benzerlikler mevcuttu, ancak histolojik olarak kollajenöz kolit için tipik olan bant halinde subeptelyal kollajen birikimi tesbit edildi.

Hastalarımızın 5'i kadın, ikisi erkek olup ek olarak 1. vak'ada psöriazis vulgaris, 2. vak'ada tip II diabet ve hipertansiyon, 3. vak'ada hipertansiyon vardı (Tablo 1). İkinci vak'ada, diabete bağlı ishal ile ayırıcı tanı rektal biyopsi ile mümkün olmuştur. Bu hastanın daha önceden kullandığı geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen ishalin düzelmemesi bakteriel aşırı üreme halini ekarte ettirebilmiştir. Panendoskopi, ÖMD, incebarsak grafileri ve duodenal biyopsi ile aşık bir gastroparezi veya intestinal

hastalık hali gösterilememiştir. Diabetik hastalarda özellikle gece ishalleri otonom nöropati ile izah edilmekle birlikte henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Hastamızda diabetes mellitus ile birlikte rektal biposide subepitelyal kollajen birikimi tesbit edilmiş ve salazopirin ile 15 aydır süren ishali 2 hafta içerisinde tamamen düzelmiştir. Literatürde yayınlanan vakalarda da birlikte Diabetes mellitus bulunduğu bildirilmiştir (9). Diabetes mellituslu hastalarda gastrointestinal problemlerin sık görülmesi özellikle ishali olan hastalarda kollajenöz kolit insidansını araştırmaya değer görünmektedir.

Dört hastada salazopirin tedavisine klinik ve histolojik cevap alınmış, bir hastada spontan düzelme görülmüş ve bir hastada ise semptomlar azalmasına, histolojik cevap olmasına rağmen henüz tam iyileşme sağlanamamıştır. Hastalarımızın salazopirin tedavisine cevabı literatür ile uyumludur (4,9,17).

Bu çalışmada sunduğumuz ve iki yıl içerisinde histopatolojik olarak tanısı konan yedi kollajenöz kolit vakası, bu antitenin en azından bölgemize nadir olmadığını düşündürmektedir. Kronik ishali hastalarda kollajenöz kolitin klinik ve patolojik değerlendirilmede akla gelmesi ve bu hastalardan rektoskopik mukozal görünümü tamamen normal olsa dahi mutlaka surette rektal biyopsi alınarak değerlendirilmesi gerektiği inancındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Bogomoletz MV, Adnet JJ, Birnbaum P, et al. Collagenous colitis: an unrecognized entity. *Gut* 1980; 21:164-8.
2. Vase records of the Massachusetts General Hospital (1829-88). *N Engl J Med* 1988; 319:162-8.
3. DeBongine JC, De Galocsy C, Caliolessur MO, et al. Collagenous colitis: a transient condition. Report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1984; 27:672-6.
4. Farah DA, Mills PR, Lee ED, et al. Collagenous colitis: possible response to sulfasalazine and local steroid therapy. *Gastroenterology* 1985; 88:792-7.
5. Fine KD, Kreis GJ, Fortran JS. Diarrhea. In *Gastrointestinal Disease*. WB Saunders Compny, Philadelphia 1989; 308-9.
6. Flejou JF, Gruimand JA, Moles G, et al. Collagenous colitis. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108:977-979.
7. Giardiello EM, Bbayless TM, Jesstir J, et al. Collagenous colitis: physiologic and histopathologic studies in seven patients. *Ann Int Med* 1987; 106:46-9.
8. Gledhill A, Cole FM. Significance of basement membrane thickening in the human colon. *Gut* 1984; 25:1085-88.
9. Jesstir J, Yardley JH, Giardiello FM, et al. Chronic colitis with thickening of the subepitelial collagen layer (collagenous colitis): histopathologic findings of 15 patients. *Human Pathol* 1987; 18:839-48.
10. Kiugliam JGC, Levison DA, Morson BC, et al. Collagenous colitis. *Ut* 1986; 27:570-77.
11. Lindstrom CG. "Collagenous colitis", with watery diarrhea - a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11:87-9.
12. Palmer KR, Berry H, Wheeler PJ, et al. Collagenous colitis - a relapsing and remitting disease. *Gut* 1986; 27:578-80.
13. P'tersee As, Hecker R, Rewland R. Collagenous colitis: a distinctive and potentially reversible disorder. *J Clin Pathol* 1982; 35:338-40.
14. Teglbjaerg PS, Thaysen EH. Collagenous colitis: an ultrastructural study of a case. *Gastroenterology* 1982; 82:561-3.
15. Var der Oord JJ, Geclxx-s K, Destile! VJ. Collagenous colitis: an abnormal collagen table? Two new cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1982; 77:377-81.
16. Wang KK, Perrault J, Carpenter HA, et al. Collagenous colitis: a clinicopathologic correlation. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:665-71.
17. Weidner M, Smith J, Pattee B. Sulfasalazine in the treatment of collagenous colitis: case report and review of the literature. *Am J Med* 1984; 77:162-66.
18. Yeshaya C, Novis B, Bernheim J, et al. Collagenous colitis: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1984; 27:111-3.