

Nedeni Bilinmeyen Ateşle Kendini Gösteren Kolon Kanseri

Colonic Adenocarcinoma Presenting with Fever of Unknown Origin

OĞUZ BİLGİ¹, BÜLENT KARAGÖZ¹, İLKER SÜCÜLLÜ², ALİ EKBER FİLİZ², ZAFER KÜÇÜKODACI³, ALPASLAN ÖZGÜN¹, GÖKHAN KANDEMİR¹

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Onkoloji Servisi, ²GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi Servisi, ³GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Servisi Üsküdar, İstanbul

ÖZET

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) nedenleri arasında enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklar ve maligniteler ilk sırada yer almaktadır. Malign hastalıklar içinde ise en sık lenfomalar, sarkomlar, karaciğer, beyin, böbrek kanserleri bulunmaktadır. Bunların yanında az sayıda olguda da NBA nedeni olarak kolorektal kanserler bildirilmiştir. Burada altı ay devam eden ateş ve hafif mikrositer anemisi olan, standart 3 günlük gaitada gizli kan testinde (GGK) pozitiflik saptanması üzerine yapılan kolonoskopide kolon kanseri tanısı alan ve opere edildikten sonra ateşi kaybolan, 5 yıldır nüksü ve ateşi olmadan yaşayan, 70 yaşında bir erkek hasta sunduk. NBA ile başvuran hastalarda neden olarak hematolojik ve solid maligniteler de düşünülmeli, özellikle geriatric yaş grubunda ve demir eksikliği, mikrositer anemisi olanlarda kolon kanserinin daha fazla görülebileceğini akıld tutulmalı ve tarama testi olarak GGK testi standart olarak 3 kez yinelenmelidir.

ABSTRACT

Infections, inflammatory diseases and malignancies are the leading cause of Fever of Unknown Origin (FUO). Lymphoma, sarcoma, hepatic, cerebral and renal cancers are the most frequent malignancies causing FUO. Colorectal cancers rarely reported as the cause of FUO. We present a 70 year-old male patient who had presented with mild microcyter anemia and six months persistant fever. Colonoscopy was performed because of three positive repeats of Standat Fecal Occult Blood Test (FOBT), and colon cancer was diagnosed. Fever was recovered at postoperative period and there have been no recurrences and no fever for five years. Haematological and solid malignancies must be remembered at patients presenting with FUO. It must be considered that colon cancers have an higher incidance at geriatric patients, especially whom having iron deficiency microcyter anemia, and FOBT must have repeated three times as screening test.

Başvuru Tarihi: 01.12.2008, Kabul Tarihi: 26.01.2009

Dr. İlker Sücüllü

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi

34668 Üsküdar- İSTANBUL

Tel:0.216.5422020-4018, 0.505.7169133

Faks:0.216.4494480

e-mail: suculluilker@yahoo.com

Giriş

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) 3 haftadan fazla devam eden 38.3 °C'yi geçen ve 1 haftalık yoğun hastane araştırmalarından sonra nedeni saptanamayan ateşi tanımlamaktadır.^{1,3} En sık nedenler arasında enfeksiyonlar, maligniteler ve otoimmün hastalıklar (kollajen-vasküler hastalıklar) bulunmaktadır.^{2,3} Malign hastalıklar NBA olgularının %7-32'ini oluşturmaktadır.^{2,4-7} Bunların içinde ise sıklıkla lenfomalar, sarkomlar, karaciğer, beyin, böbrek ve pankreas kanserleri görülmektedir.^{2,8} Kolon kanserinde görülen en sık belirti ve bulgular; dışkılama alışkanlığında değişiklik, kilo kaybı, kanlı ishal ve demir eksikliği anemisiidir. Literatürde ilk bulgu olarak NBA ile kendin gösteren az sayıda kolorektal kanser olgusu bildirilmiştir.⁸ NBA'ların önemli bir kısmında (%5-44) tanı konamamaktadır^{5-7,9-12} ve günlük pratikte NBA araştırmasında kolorektal kanser gibi hastalıkların tanısı gözden kaçabilmektedir.

Gaitada gizli kan (GGK) incelemesi, gastrointestinal sistem kanserlerini taramada ucuz ve etkin yöntemlerden biridir. Bununla birlikte bu testin duyarlılığını arttırmak için en ideal yöntem, gaitanın 3 farklı günde değerlendirilmesidir ve bu standart olarak kabul edilmektedir.¹³

Burada ilk başvuruda ateş, kabızlık ve hafif mikrositik anemisi olan ve NBA ön tanısıyla hastanede yatırıldıktan sonra yapılan araştırmalar sonucunda kolon kanseri tanısı alıp opere edildikten sonra ateşi kaybolan bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yetmiş yaşında erkek hasta, yaklaşık 6 aydır devam eden, 7-10 günde bir ortaya çıkan bir-iki gün süren, titreme ve üşüme ile başlayan ve 39-40 °C'yi bulan ateş yakınması ile hastanemiz İç hastalıkları servisine başvurdu. Hastanemize müracaatından önce de 6 ay boyunca birkaç merkez tarafından yine NBA nedeniyle ayaktan ve yatırılarak araştırılmış. Bu süreçte bir periodontal apse tanısı almış ancak bunun tedavisi sonrası da ateş yakınması devam etmiş. Hastanın kabızlık dışında gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve üriner sistem belirtileri ve kilo kaybı şikayeti yoktu. Fizik muayenede, ateş dışında (38.5 °C) kayda değer bir bulgu yoktu. Yapılan tetkiklerde, hemogramda hafif mikrositoz ve anemi (Hb:12 gr/dl, Hct: % 36.7, MCV:79.8) dışında patolojik bulgu yoktu. Serum demiri hafif düşük

(45 µgr/dl), serum demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B12, folik asit düzeyleri normaldi. Rutin biyokimyasal testler, tam idrar tetkiki normal ve bir kez yapılan gaitada gizli kan (GGK) testi negatifti. Eritrosit sedimentasyon hızı 45 mm/saat, CRP 12 mg/l (normal değeri <10) iken, fibrinojen, RF, ANA, Anti-dsDNA, Anti-Sm, ENA normal sınırlardaydı. Brusella aglutinasyon testi negatif, Gribal-Widal aglünitasyon (salmonella) testi normal; viral seroloji içinde HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV negatifti. Serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeyleri normaldi. Akciğer grafisinde patolojik bulgu yoktu. Tüm abdominal ultrasonografik incelemede hepatomegali (160 mm) ve sol böbrekte multipl kist dışında patolojik bulgu saptanmadı.

Hastadan GGK testi 3 kez istendi ve pozitif saptanması üzerine total kolonoskopi planlandı. Kolonoskopide sigmoid kolonda, lümeni anüler tarzda daraltan ülserovejetan, kitle saptandı ve kitleden biyopsiler alındı. Patolojik değerlendirme adenokarsinom olarak raporlandı. Bunun üzerine hastaya anterior rezeksiyon ameliyatı uygulandı. Patolojik değerlendirmede orta derece diferansiye adenokarsinomun subserozal dokuya invazyonu (T3) saptandı. Tümörde vasküler invazyon ve satellit tümör nodülü vardı. Postoperatif dönemi sorunsuz geçen hastanın, operasyon sonrası ateşi kayboldu ve bir daha gözlenmedi. Postoperatif adjuvan kemoterapi (5-flourourasil ve lökovorin) uygulandıktan sonra hasta takibe alındı. Olgu 5 yılı aşkın bir süredir nüks ve ateşi olmaksızın izlenmektedir.

Tartışma

NBA ayırıcı tanısında birçok hastalık bulunmaktadır.⁵ En sık nedenler, enfeksiyonlar, maligniteler ve kollajen vasküler hastalıklardır.^{2,3,5} Bazı çalışmalarda malignitelerin enfeksiyonların üçte biri oranında, bazı çalışmalarda ise eşit oranda NBA nedeni olduğu bildirilmiştir.^{5,6,14} Türkiye'de Sipahi ve ark.'nın¹⁵ 857 hasta üzerinde yaptığı araştırmada maligniteler (%15), enfeksiyon (%47) ve kollajen vasküler hastalıklardan (%16) sonra gelmektedir.¹⁵ Genel popülasyonda kolon kanserinde ilk bulgu olarak NBA görülmezken, geriatrik yaş grubunda hematolojik malignitelerden (lösemi, lenfoma, multipl myelom) sonra, NBA ile kendini gösteren kolorektal kanserler olduğu bildirilmiştir.^{9,11} Sipahi ve ark.'nın yaptığı çalışmada NBA ile başvuran kolon kanserli hastaların, maligniteler içindeki payı %2 olarak saptanmıştır. Sunulan olgu da geriatrik yaş

grubunda idi ve NBA ile başvurduktan sonra kolon kanseri tanısı aldı. Bazı yayınlarda enfeksiyona bağlı NBA nedeni olarak periodontal apse bildirilmiş¹⁶ olmasına karşın olgumuzda ateşin saptanan apsenin tedavisinden sonra da devam ettiği görüldü. Literatürde NBA ile başvuran kolon kanserli hastalar incelendiğinde, genellikle tümörün sol kolonda olduğu ve mikrositik anemi ile başvurduğu raporlanmaktadır. Sunulan olguda da tümör sigmoid kolondaydı. Gastrointestinal sistem kanaması araştırmak için standart yaklaşım ise mutlaka 3 gün üst üste GGK incelemesi yapmaktır.^{13,17} GGK negatif olsa da, demir eksikliği saptanan olgularda gastrointestinal sistemin endoskopik taraması standart yaklaşımdır.^{18,19} Olgumuzda hemogramda hafif düzeyde mikrositik anemi vardı. Sınırdan demir eksikliği dışında biyokimyasal tetkikleri normaldi. Başlangıçta GGK bir kez istendi ve negatif saptandı ancak daha sonra test 3 kez tekrarlandı ve GGK pozitifliği saptanarak tanıya gidildi.

Agmon-Levin ve ark.⁸ kolon kanserli hastalar üzerinde yaptıkları retrospektif bir analizde ilk bulgu olarak kolon kanserinde NBA görülme oranını %4.2 gibi daha önceki çalışmalardan yüksek bir oranda olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada sundukları NBA ile kendini gösteren 3 kolon kanserli hastalarla; benzer yaş, hemoglobin lökosit ve globulin düzeylerine sahip diğer kolon kanserli hastaları (kontrol) karşılaştırmışlar; NBA ile başvuran 3 hastanın hepsinde CEA normal iken, diğer hastaların

% 35'inde CEA düzeylerini yüksek saptamışlardır. Yine bu çalışmada NBA ile başvuran hastalarda 2 yıllık sağkalım %100 iken, kontrol grubunda ise %75 olarak bulunmuştur. Olgumuzda da benzer olarak CEA düzeyleri normaldi ve 5 yıllık takipte hastalık nüksü saptanmadı. Kolon kanserinde ateş nedeni, intestinal obstrüksiyon, kolon perforasyonu veya perikolik apse gibi mikroorganizmalara bağlı olabileceği gibi, metastaza ya da tümör ve immün sistem hücrelerinden salınan sitokinlerin artışına bağlı da olabilir. Anatomik bölgenin ateşle ilgili olabileceğini düşündüren yayınlar vardır. Sol kolon tümörleri enfeksiyonla, sağ kolon tümörlerinin ise sitokin salınımı ve metastazla ilişkili ateşin daha fazla olabileceğini düşündürmektedir.⁸ Sol kolon tümörü olan olgumuzda, sitokin durumu değerlendirmesi yapılamamakla beraber, ateşe neden olabilecek metastaz ya da kan, idrar kültürü ve patolojik incelemede enfeksiyon kaynağı saptanmadı. Olgumuzda ateş nedeni olarak tümöre bağlı oluşmuş perikolik apse olabileceğini düşünüyoruz. Ameliyat olmadan önce zaman zaman görülen kısmi düzelmelerin, kullanılan ampirik antibiyoterapi ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Sonuç olarak NBA ile başvuran hastalarda sebep olarak hematolojik ve solid maligniteler de düşünülmeli, özellikle geriatric yaş grubunda ve demir eksikliği, mikrositer anemisi olanlarda kolon kanserinin daha fazla görülebileceği akılda tutulmalı ve tarama testi olarak GGK testi standart olarak 3 kez yinelenmelidir.

Kaynaklar

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
2. Sorensen HT, Mellekjaer L, Skriver MV, Johnsen SP, Norgard B, Olsen JH. Fever of unknown origin and cancer: a population-based study. *Lancet Oncol* 2005;6:851-55.
3. Roth AR, Basello GM. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. *Am Fam Physician* 2003;68:2223-28.
4. Lambertucci JR, Avila RE, Voietta I. Fever of unknown origin in adults. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38:507-13.
5. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997;350:575-80.
6. Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nucl Med Commun* 2006;27:205-11.
7. Tal S, Guller V, Gurevich A, Levi S. Fever of unknown origin in the elderly. *J Intern Med* 2002;252:295-304.
8. Agmon-Levin N, Ziv-Sokolovsky N, Shull P, Sthoeger ZM. Carcinoma of colon presenting as fever of unknown origin. *Am J Med Sci* 2005;329:322-26.

9. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263-75.
10. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003;163:545-51.
11. Tal S, Guller V, Gurevich A. Fever of unknown origin in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007;23:649-68.
12. Woolery WA, Franco FR. Fever of unknown origin: keys to determining the etiology in older patients. *Geriatrics* 2004;59:41-45.
13. Gnauck R, Macrae FA, Fleisher M. How to perform the fecal occult blood test. *CA Cancer J Clin* 1984;34:134-47.
14. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003;163:1033-41.
15. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukcu H, Tasbakan M, Yamazhan T Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit* 2007;13:CR318-CR322.
16. Karachaliou IG, Karachalios GN, Kanakis KV, Petrogiannopoulos CL, Zacharof AK. Fever of unknown origin due to dental infections: cases report and review. *Am J Med Sci* 2007;333:109-10.
17. Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: a background paper. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;126:811-22.
18. Stephens MR, Hopper AN, White SR, *et al.* Colonoscopy first for iron-deficiency anaemia: a Numbers Needed to Investigate approach. *QJM* 2006;99:389-95.
19. Sawhney MS, Lipato T, Nelson DB, Lederle FA, Rector TS, Bond JH. Should patients with anemia and low normal or normal serum ferritin undergo colonoscopy? *Am J Gastroenterol* 2007;102:82-88.